



SINDROME DE BRUGADA

TESISTA: DR. GEOVANNY YAGUARI

TUTOR: DR. SEBASTIAN VILLECO

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

CARRERA DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA CLINICA

2018

INDICE	Página
1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	5
3. Motivo selección del tema.....	7
3.1 Objetivo general	
3.2 Objetivos específicos	
4. Historia.....	8
5. Epidemiología.....	9
6. Base genética.....	10
7. Mecanismos celulares.....	12
8. Presentación clínica.....	15
9. Diagnóstico.....	16
10. Pruebas farmacológicas	21
11. Estratificación de riesgo.....	23
11.1 Síntomas	
11.2 Edad y sexo	
11.3 Estimulación eléctrica programada	

12. Tratamiento.....	26
13. Bibliografía.....	28
14. Anexos.....	31

1. RESUMEN

El síndrome de Brugada es una patología cardíaca eléctrica primaria (no se acompaña de alteración estructural) genéticamente determinada que se caracteriza por alteraciones electrocardiográficas y riesgo incrementado de presentar muerte súbita cardíaca secundaria a taquicardia ventricular polimórfica / fibrilación ventricular, afectando en su mayoría a individuos en la cuarta década de la vida. (3)

En los últimos años, gracias a una intensa labor científica tanto básica como clínica, se ha podido identificar múltiples mutaciones causales, y asimismo comprender cuáles son los mecanismos implicados en la aparición del fenotipo característico y los determinantes del pronóstico clínico en los pacientes (1)

Pese a la creciente información sobre la patología en la actualidad persiste controversia en algunas áreas, como la base fisiopatológica o la estratificación de riesgo arrítmico en pacientes asintomáticos (3)

Existe evidencia emergente de que la localización y eliminación de la actividad eléctrica anormal en el tracto de salida del ventrículo derecho epicárdico puede ser beneficiosa en pacientes con síndrome de Brugada (21)

2. INTRODUCCION

El síndrome de Brugada caracterizado por elevación del segmento ST en derivaciones precordiales derechas (V1 a V3) que no está relacionado con isquemia, trastornos electro-líticos o cardiopatía estructural obvia, se informó ya en 1953, pero se describió por primera vez como una entidad clínica asociada con alto riesgo de muerte súbita cardíaca en 1992. Tiene una base genética que hasta ahora sólo se ha relacionado con mutaciones en el gen SCN5A del cromosoma 3, que codifica la subunidad α del canal de sodio.(11)(1)(10)

Fue descrito por primera vez por los hermanos españoles Pedro y Josep Brugada. Fue la última entidad clínico cardiológica identificada a fines del siglo XX.

Es un cuadro de carácter genético familiar autosómico dominante (50%), que afecta uno o más canales del sarcolema del potencial de acción transmembrana (PAT) de las células del corazón, motivo por el cual se lo considera una "canaliculopatía". Los afectados presentan sólo alteraciones moleculares condicionadas genéticamente y de grandes variables en el canal sarcolémico de Na, mientras que otros canales son afectados en forma secundaria (2)

El diagnóstico clínico se basa en un patrón electrocardiográfico específico (ECG), que se define como una elevación del segmento ST con una morfología de tipo cóncava ≥ 0.2 mV en derivaciones precordiales derechas (V1 y V2), con electrodos posicionados en el segundo, tercero o cuarto espacio intercostal. Se producen de forma espontánea o después de una prueba de evocación con administración intravenosa de fármacos anti arrítmicos clase I. (2)

El síndrome completo se caracteriza por episodios de TV polimórfica rápida en pacientes con un patrón en ECG de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones V1 a V3. Las manifestaciones del síndrome son causadas por episodios de TV/FV polimórficos .(7)

Afortunadamente, la mayoría de los pacientes con patrón tipo 1 en ECG no desarrollan arritmias durante toda su vida mientras se abstengan de ciertas drogas y se trate la fiebre inmediatamente. Sin embargo, un número sustancial de pacientes con síndrome de Brugada pueden morir repentinamente o experimentar múltiples episodios de arritmia (2)

A diferencia de otros síndromes de arritmias primarias heredadas, la muerte súbita cardíaca (MSC) puede ser la primera manifestación de la enfermedad en pacientes con síndrome de Brugada. La precisa estratificación de riesgo tiene un papel central en el manejo de estos pacientes, pues los de mayor riesgo para MSC se identifican fácilmente por clínica y electrocardiograma. Los que están en menor riesgo son más difíciles de estratificar, y aun en ellos se puede presentar eventos arrítmicos. Por otra parte, la MSC puede ocurrir varias décadas después del diagnóstico inicial. (4)

El mecanismo fisiopatológico del síndrome de Brugada sigue siendo un tema de debate (6)

Por lo tanto, es fundamental comprender el mecanismo fisiopatológico de este síndrome, a fin de permitir una mejor estratificación de riesgo de muerte súbita, tratamiento oportuno y prevención.(2)

3. MOTIVO DE LA SELECCIÓN DEL TEMA

El síndrome de Brugada es un patología muy controversial en la rama de la cardiología, es por ello que es muy importante tener un conocimiento más profundo y detallado para poder dar un mejor seguimiento y tratamiento a las personas portadoras del mismo.

Se ha hablado sobre su causa en varios estudios dando como responsable a alteración genética dentro de canales de Na en células epicárdicas cardíacas que predisponen a arritmias malignas y muerte súbita, sin embargo en los últimos años se viene proponiendo nuevas y novedosas maneras de tratamiento

3.1 Objetivo general:

Conocer a fondo el síndrome de Brugada y tratamiento actualizado

3.2 Objetivos específicos:

Conocer la incidencia y prevalencia de síndrome de Brugada

Conocer los mecanismos fisiopatológicos que generan muerte súbita

Identificar y conocer a los pacientes con alto riesgo de padecer síndrome de Brugada

Conocer el tratamiento, pronóstico, seguimiento de estos pacientes.

4. HISTORIA

En 1991 se informó de cuatro pacientes con muerte súbita abortada, sin enfermedad cardiaca estructural demostrable, y un patrón de ECG único que consiste en aspecto de bloqueo de rama derecha y persistente elevación del segmento ST en las derivaciones V1 – V2.(5)

En 1992 Pedro y Joseph Brugada describieron los primeros ocho pacientes.(2) El síndrome se observó por vez primera en un paciente de tres años de edad, de origen caucásico y nacionalidad polaca. Este paciente presentó varios episodios de pérdida de conciencia y había sido resucitado varias veces por su padre. La hermana del paciente murió súbitamente a los dos años de edad después de varios episodios de muerte súbita abortada gracias a las maniobras de resucitación por su padre. Cuando la hermana murió, recibía tratamiento con amiodarona y tenía implantado un marcapaso ventricular permanente a demanda. (8)

5. EPIDEMIOLOGÍA

Aunque este síndrome se observa en todo el mundo, es más común en países asiáticos, incluyendo Tailandia, Japón, Laos, Camboya, Vietnam, Filipinas y China. Es la principal causa de muerte entre los hombres jóvenes de la región nororiental de Tailandia (1: 2500), superada sólo por los accidentes automovilísticos. (9)

La prevalencia mundial estimada del Síndrome de Brugada es de aproximadamente 0.05% o 1 en 2000 individuos, y presenta una marcada variabilidad geográfica y étnica: Menor prevalencia en Europa y mayor en el sureste asiático, donde es considerado endémico, y ha sido reconocido como la misma entidad fenotípica, genética y funcionalmente que el síndrome de muerte súbita inesperada nocturna (sudden unexplained nocturnal death syndrome, SUNDS) en Japón y Tailandia. Existe también evidencia que relaciona el Síndrome de Brugada con el síndrome de muerte súbita del lactante. El Síndrome de Brugada es responsable del 4% de todas las muertes súbitas cardíacas (MSC), y de hasta el 20% de las MSC que ocurren en pacientes sin cardiopatía estructural. (3)

La edad promedio en el momento del diagnóstico inicial o muerte súbita es 40 ± 22 , siendo el paciente más joven diagnosticado a los 2 días de edad y el más viejo a los 84 años.(10)

Un estudio prospectivo de una población adulta japonesa (22.027 sujetos) mostró una incidencia de 0,05% de ECG compatible con el síndrome (12 sujetos). Sin embargo, un tercer estudio en niños de Japón mostró una incidencia de ECG compatible con el síndrome de sólo 0,0006% (1 caso En 163,110). Estos resultados sugieren que el síndrome se mani-

fiesta principalmente durante la edad adulta, que está en concordancia con la edad media de las víctimas de muerte súbita (35 a 40 años).⁷

La mayor de los eventos arrítmicos también ocurren durante la tercera y la cuarta décadas de la vida; generalmente durante el sueño, el reposo o tras comidas abundantes.⁽³⁾ En algunos pacientes, la muerte cardíaca súbita, puede ser, desgraciadamente, el primer evento clínico. Una elevación inesperada de la actividad vagal, antes de la fibrilación ventricular, ha sido reportada en estos pacientes, así como una elevación del tono simpático una semana antes de los episodios de fibrilación ventricular (8)

Las series publicadas hasta el momento muestran una clara prevalencia del sexo masculino entre pacientes adultos (representando aproximadamente el 80% de pacientes) mientras que en pacientes en edad pediátrica no se han observado diferencias en la prevalencia según sexo. Estas diferencias parecen estar causadas por causas hormonales y diferencias de expresión de determinadas corrientes iónicas cardíacas entre hombres y mujeres.⁽³⁾

6. BASE GENÉTICA

El síndrome de Brugada se transmite característicamente según un patrón de herencia autosómico dominante. No obstante, en una proporción significativa de pacientes, la enfermedad puede ser esporádica, esto es, ausente en otros familiares. (1)

En los últimos 6 años, se han encontrado numerosas mutaciones patógenas en varios genes que codifican subunidades de los canales de sodio, potasio y calcio, Así como genes implicados en la regulación de estos canales (incluyendo SCN5A, SCN10A, SCN1B, SCN2B,

SCN3B, GPD1L, RANGRF, SLMAP, KCNE3, KCNJ8, KCNE5, KCND3, HCN4, CACNA1C, CACNB2B, CACNA2D1, TRPM4 y PKP2). Sin embargo, muchas de estas mutaciones genéticas identificadas no se cree que sean directamente responsables de la enfermedad. (4)

Las primeras mutaciones relacionadas con el síndrome de Brugada fueron halladas en 1998 en el gen SCN5A (locus 3p21), que codifica el canal de sodio cardiaco. Hasta la fecha, se han descrito más de 300 variantes relacionadas con síndrome de Brugada en SCN5A. Las mutaciones de pérdida de función en SCN5A contribuyen al desarrollo de síndrome de Brugada y síndrome de repolarización precoz, así como una variedad de enfermedades de conducción, enfermedad de Lenegre y síndrome de nodo sinusal enfermo. (1-14)

Se han identificado mutaciones en el gen del canal de sodio SCN5A, que codifica la subunidad α del canal de sodio cardiaco humano, en el 11-28% de los pacientes con síndrome de Brugada. La expresión SCN5A influye en la fase 0 del potencial de acción cardiaca y las variaciones patogénicas resultan en disfunción del canal de sodio. Muchos de los otros genes asociados al síndrome de Brugada tienen un papel en la regulación de la función del canal de sodio, y varias variaciones patógenas en SCN1B, SCN2B, y SCN3B que codifican las subunidades β del canal de sodio Nav1.5 han demostrado modificar la función del canal. El SCN10A, un gen que codifica el canal de sodio neuronal Nav1.8, puede modular la expresión de SCN5A y la función eléctrica del corazón. (4)

Los nuevos genes de susceptibilidad recientemente propuesta y en espera de confirmación incluyen el potencial transitorio del receptor de la proteína melastatina-4 (TRPM4) y el gen KCND2. Se demostró que la mutación descubierta en KCND2 en un solo paciente

causaba una ganancia de función en Ito cuando se expresaba de manera heterogénea. (14)

Las variantes en KCNH2, KCNE5 y SEMA3A, aunque no son causales, han sido identificadas como capaces de modular el sustrato para el desarrollo de síndrome de Brugada. (14)

Las variaciones patogénicas en GPD1L reducen tanto la expresión superficial de la membrana como la corriente de sodio ascendente (INa) de Nav1.5, mientras que se ha reportado que mutaciones en RANGRF perjudican el tráfico de Nav1.5 a la membrana, dando lugar a INa reducción y manifestación clínica del síndrome de Brugada. (4)

7. MECANISMOS CELULARES

Diversos estudios experimentales han permitido dilucidar los mecanismos que intervienen en el desarrollo de las dos principales características del síndrome de Brugada, a saber: la morfología típica del electrocardiograma y la predisposición a que se produzcan FV y MS. Una reducción de las INa, el trastorno más frecuentemente observado en las mutaciones en SCN5A relacionadas con el síndrome de Brugada, produce un desequilibrio entre las corrientes positivas de entrada y de salida al final de la fase 1 del potencial de acción celular. Situaciones similares se producen cuando hay una disminución de las corrientes de entrada de calcio I_{CaL} (producida por mutaciones en CACNA1c o CACNB2b) o un aumento de las corrientes de salida de potasio I_{to} (producido por la mutación descrita recientemente en KCNE3). Ya sea por un mecanismo u otro, el desequilibrio de corrientes de entrada y salida favorece el desarrollo de una muesca característica y la pérdida del lomo del potencial de acción mediada por un incremento (relativo o absoluto) de las corrientes de

salida Ito. Puesto que la densidad de Ito es mayor en epicardio que en endocardio, este fenómeno ocurre de forma heterogénea en la pared ventricular y da lugar a un gradiente transmural de voltaje, lo que produce la elevación característica del segmento ST en el electrocardiograma. Los mecanismos celulares subyacentes al síndrome de Brugada siguen siendo discutibles. (1)

Aunque Brugada surgió como una disfunción de un canal cardíaco exclusivamente que afecta al potencial de acción, otros estudios e incluso el primer informe de consenso en 2002 incluyeron la posibilidad de anomalía estructural subyacente, recientemente investigadores informaron sobre la prevención de episodios de fibrilación ventricular en síndrome de Brugada con ablación por catéter sobre el epicardio del tracto de salida del ventrículo derecho anterior. (18)

Se han propuesto varias hipótesis: repolarización, despolarización y de la cresta neural. (4, 17)

La teoría de la repolarización se basa en la dispersión transmural de la repolarización y la expresión desigual de corriente externa de potasio (Ito) entre el epicardio y las capas transmurales restantes. Sabiendo que el epicardio del ventrículo derecho tiene abundantes canales de Ito, un gradiente de voltaje transmembrana más prominente entre el epicardio del ventrículo derecho y el endocardio de ventrículo derecho da lugar a una repolarización temprana y es responsable de los patrones de ECG observados. El uso de bloqueadores de canales de sodio hace que las corrientes de potasio opuestas sean más dominantes y, por lo tanto, muestran una muesca y una cúpula de potencial de acción epi-

cárdica. Esta pérdida de la cúpula de potencial de acción en el epicardio pero no en el endocardio acentúa aún más la heterogeneidad y dispersión de la repolarización. El acortamiento desigual del potencial de acción provoca el desarrollo de un circuito de reentrada en fase 2 y latidos prematuros que pueden desencadenar taquicardia ventricular / fibrilación ventricular. (18)

La teoría de despolarización sugiere que la despolarización de conducción lenta en el tracto de salida de ventrículo derecho, secundaria a la fibrosis y la reducción de Cx43 conduce a discontinuidades en la conducción indeterminada, juega un papel primordial en el desarrollo de la ECG y manifestaciones arrítmicas del síndrome. La desaceleración de la conducción no se limita necesariamente al área del tracto de salida de ventrículo derecho. Algunos investigadores han postulado que los cambios en la corriente del canal de iones responsables de síndrome de Brugada (es decir, pérdida de la función I_{Na} , I_{Ca} y ganancia de función de I_{to}) pueden alterar la morfología del potencial de acción a fin de reducir la seguridad de conducción en las uniones de alta resistencia, tales como regiones de fibrosis extensa. Las teorías de repolarización y despolarización no son necesariamente mutuamente excluyentes y pueden ser sinérgicas. (14)

La teoría de la cresta neural proporciona una explicación potencial para el 70% de los pacientes con síndrome de Brugada y el 50% de casos aislados, no familiares, donde las mutaciones en las células germinales no parecen desempeñar un papel. En su lugar, el síndrome de Brugada puede ser causado por mutaciones somáticas rastreables sólo por biopsia local de músculo cardiaco enfermo. Datos de investigaciones electrofisiológicas

con mapeo endo - epicárdico y ablación de pacientes con síndrome de Brugada y tormenta eléctrica favorecen la teoría de la despolarización al mostrar una conducción extremadamente lenta del impulso eléctrico en el área del tracto de salida del ventrículo derecho. La ablación del sustrato eliminó las arritmias e incluso normalizó la elevación del ST en el electrocardiograma. Estos resultados también están de acuerdo con la posibilidad de mutaciones somáticas (teoría de la cresta neural) que dan lugar a la conducción lenta local. La experiencia ablación con catéter no puede ser explicado por el acortamiento del potencial de acción en el epicardio (teoría de repolarización). Hasta el momento no hay un solo escenario clínico ha apoyado esta teoría a pesar de su extremadamente alta relevancia clínica. Es evidente que los diferentes mecanismos electrofisiológicos requieren diferentes enfoques diagnósticos y terapéuticos. Esta discusión con respecto a la fisiopatología está en curso, y seguirá siendo un reto importante del síndrome de Brugada durante muchos años, tal vez hasta que un cambio de paradigma en nuestros enfoques para enfermedades genéticas ocurra. (17)

8. PRESENTACIÓN CLÍNICA

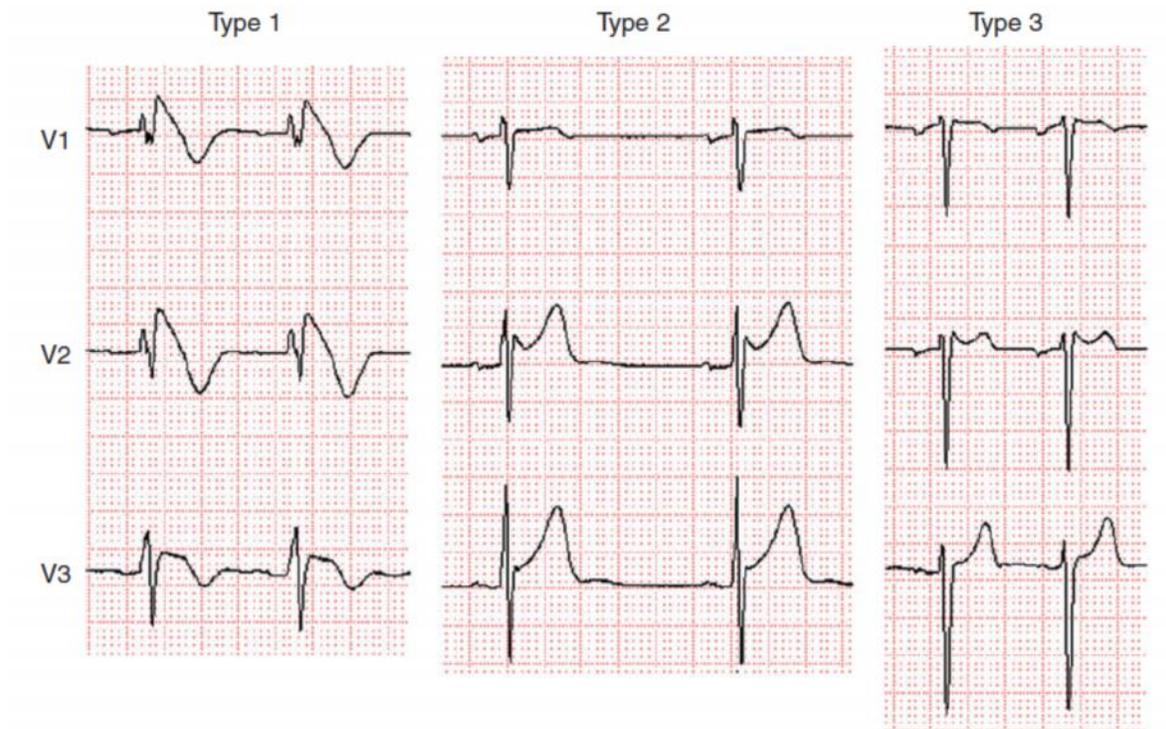
Un tercio de los pacientes con síndrome de Brugada se identifican después de los síntomas 15 (síncope, muerte súbita cardíaca abortada, palpitaciones, respiración agónica nocturna, dolor de pecho).(12), la mayoría de los cuales ocurren en reposo con síntomas vagales o durante la noche. El síncope puede ser causado por una FV no sostenida o un episodio vasovagal sin una característica relevante para distinguir etiología arrítmica de no arrítmica. La fiebre, la ingesta de alcohol y los medicamentos pueden aumentar la apari-

ción de arritmias; estos desencadenantes pueden desenmascarar un patrón ECG síndrome de Brugada en pacientes asintomáticos. El aumento de la prevalencia de fibrilación auricular en síndrome de Brugada también puede sugerir una necesidad de screening para síndrome de Brugada por parte del médico, en particular para los hombres jóvenes (15)

Dos tercios de los pacientes con síndrome de Brugada son asintomáticos. De estos, más de un tercio se identifican durante el screening familiar. En la publicación de las últimas guías, los síntomas no son necesarios para el diagnóstico, se basan en un patrón ECG específico (15)

9. DIAGNOSTICO

Se describieron tres patrones ECG distintos (fig. 1)⁹: *a*) patrón tipo I, caracterizado por una elevación descendente del segmento ST ≥ 2 mm al menos 2 derivaciones precordiales de-rechas (V1 a V3) y menos frecuentemente en las derivaciones de cara inferior (DII, DIII y aVF), de morfología convexa, con amplitud del punto J, seguido de onda T negativa en más de una derivación precordial derecha (V1-V3); *b*) patrón tipo II, elevación del punto J ≥ 2 mm, elevación del segmento ST ≥ 1 mm de morfología cóncava, seguida de onda T positiva o bifásica, lo que confiere al electrocardiograma un aspecto de silla de montar, y *c*) patrón tipo III morfología cóncava o convexa, con elevación del segmento ST < 1 mm se consideran sugestivos, aunque no diagnósticos de la patología, cuando se observan en las localizaciones previamente mencionadas. Aunque los tres patrones pueden observarse en el síndrome de Brugada, incluso en el mismo paciente en momentos diferentes. 1-3



Tres tipos de elevación del segmento ST asociados con el síndrome de Brugada. Solo el tipo 1 es diagnóstico del síndrome de Brugada. Tomado de Charles Antzelevitch, PhD, FHRS et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. J Arrhythm. 2016 Oct; 32(5): 315–339

Se diagnostica definitivamente cuando se observa una elevación espontánea del segmento ST tipo I o después de la administración intravenosa de un agente bloqueante del canal de sodio (ajmalina, flecainida, pilsicainida o procainamida) en al menos una derivación precordial derecha (V1 y V2), situados en una posición estándar o superior (hasta el 2º espacio intercostal) (12)

El diagnóstico diferencial de síndrome de Brugada debe realizarse con cuidado debido a que la elevación del segmento ST se asocia con una amplia variedad de condiciones fisio-

patológicas benignas y malignas, incluyendo bloqueo atípico de rama derecha (RBBB), Hipertrofia ventricular izquierda, repolarización precoz, pericarditis aguda, isquemia o infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular agudo, embolia pulmonar, angina de Prinzmetal, disección de aneurisma aórtico, así como varias anomalías del sistema nervioso central y autonómico, distrofia muscular de Duchenne, deficiencia de tiamina, hipercalemia, hipercalcemia, displasia arritmogénica del VD, pectus excavatum, hipotermia y compresión mecánica del tracto de salida ventricular derecho, tumor mediastínico o hemopericardio, trastorno de oxidación de ácidos grasos (deficiencia de Acyl-CoA deshidrogenasa de cadena media), ECG post desfibrilación (10-12-13-14)

Varios pacientes presentan un ECG de tipo I, espontáneo o inducido por fármacos, asintomáticos. En pacientes asintomáticos, los siguientes hallazgos se consideran de apoyo para el diagnóstico de síndrome de Brugada: (12)

1. Atenuación de la elevación del segmento ST en el pico de la prueba de esfuerzo seguido de su aparición durante la fase de recuperación, sin embargo, cabe señalar que en pacientes con síndrome de Brugada seleccionados, generalmente con mutación SCN5A positiva, se observó que la elevación del segmento ST puede llegar a ser más evidente durante el ejercicio
2. Presencia de bloqueo auriculo - ventricular (AV) de primer grado y desviación del eje a la izquierda
3. Presencia de fibrilación auricular
4. ECG de señal promediada; Potenciales tardíos

5. QRS fragmentado
6. ST-T alternantes, bloqueo espontáneo de rama izquierda, latidos ventriculares prematuros (EV) durante el holter
7. Período refractario ventricular efectivo (ERP) < 200 ms registrado durante el estudio electrofisiológico (EPS) e intervalo HV > 60 ms
8. Ausencia de enfermedad cardiaca estructural incluyendo isquemia miocárdica(12)

* Recomendaciones Consenso de Expertos para el Diagnóstico del Síndrome de Brugada

Pacientes con elevación del segmento ST y morfología tipo 1 ≥ 2 mm en derivaciones precordiales derechas V1, V2, posicionados en 2º, 3º, 4º espacio intercostal que se produzca espontáneamente o luego de una prueba provocadora con administración intravenosa de Antiarrítmicos de Clase I. (12)

Pacientes con elevación del segmento ST de tipo 2 en ≥ 1 derivaciones precordiales derechas V1, V2 situados en el 2º, 3º o 4º espacio intercostal cuando una prueba provocadora con administración intravenosa de fármacos anti arrítmicos de Clase I induce una morfología de ECG tipo I. (12)

*Sistema de puntuación de Shanghai propuesto para el diagnóstico del síndrome de Brugada

	Puntos
1. ECG (ambulatorio/ 12 derivaciones)	
A. Patrón espontáneo Brugada tipo 1 en posición habitual	3.5

o derivaciones altas	
B. Patrón Brugada tipo 1 inducido por fiebre en posición	3
Habitual o derivaciones altas	
C. Patrón Brugada tipo 2 o 3 que se manifiesta con administración	2
de drogas	
2. Historia clínica	
A. Paro cardiaco inexplicado ó FV/ TV polimórfica documentados	3
B. Respiración agónica nocturna	2
C. Sincope con sospecha de arritmia	2
D. Sincope por mecanismo incierto / etiología no clara	1
E. Aleteo/Fibrilación auricular en pacientes < 30 años, sin etiología	
Secundaria	0,5
3. Historia familiar	
A. Pariente de primer o segundo grado con diagnóstico definitivo de	2
Síndrome de Brugada	
B. Sospecha de muerte súbita cardiaca (fiebre, respiración agónica	1
nocturna, drogas que agravan Brugada) en parientes de 1° o 2° grado	
C. Muerte súbita cardiaca inexplicable en parientes de 1° o 2° grado	0.5
< 45 años con autopsia negativa	
4. Resultados de test genético	
A. Probable mutación patógena en gen susceptible para síndrome	0,5

De Brugada

Puntuación: (requiere por lo menos un hallazgo en ECG)

≥ 3,5 puntos: probable/definitivo síndrome de Brugada

2 – 3 puntos posible síndrome de Brugada

< 2 puntos: no diagnóstico

10. PRUEBAS FARMACOLÓGICAS

Cuando hay sospecha clínica de síndrome de Brugada en ausencia de elevación espontánea del segmento ST de tipo 1, se recomienda provocación farmacológica utilizando bloqueante de canales de sodio. (14)

Droga	Dosis	Administración
Ajmalina	1 mg/kg durante 10 minutos	Intravenosa
Flecainida	2mg/kg durante 10 minutos	Intravenosa
	200 – 300 mg	Oral (41 horas)
Procainamida	10mg/kg durante 10 minutos	Intravenosa
Pilsicainida	1mg/kg durante 10 minutos	Intravenosa

(14)

Las respectivas sensibilidades y especificidades de estos fármacos se han evaluado con un patrón genético, pero siguen siendo un tema de debate debido a la heterogeneidad gené-

tica del síndrome. Por ahora, parece que la flecainida y la procainamida tienen sensibilidad más baja que la ajmalina (15)

La prueba se considera positiva sólo si se obtiene un patrón de ECG de tipo 1, se debe interrumpir en caso de extrasístoles ventriculares frecuentes u otras arritmias, o aumento de la duración del QRS 130% sobre la duración basal. Como alternativa, se ha propuesto la "prueba de estómago completo" para diagnosticar síndrome de Brugada. En este caso, los ECG se realizan antes y después de una comida abundante. El uso de "electrodos altos" aumenta la sensibilidad para reconocer la elevación espontánea del segmento ST tipo I por la noche o después.(14)

La administración de fármaco no está indicado en pacientes asintomáticos que presenten ECG tipo 1 bajo condiciones basales debido a la falta de valor diagnóstico adicional. Estas pruebas de drogas inductivas tampoco se recomiendan en casos en los que la fiebre ha sido documentado para inducir un ECG tipo I, excepto para fines de investigación. El desarrollo de elevación del segmento ST tipo 1 provocado en respuesta al bloqueo de sodio debe considerarse como probabilístico (14)

Los pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de síndrome de Brugada o muerte súbita cardíaca deben ser informados de la disponibilidad de una prueba provocadora de bloqueo de canales de sodio para proporcionar un diagnóstico más definitivo de síndrome de Brugada. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que no se puede recomendar ningún tratamiento independientemente del resultado, ya que el riesgo a largo plazo de pacientes con síndrome de Brugada diagnosticados por esta prueba es significati-

vamente menor que el riesgo de pacientes con tipo espontáneo. Los pacientes también deben ser informados sobre el riesgo de la prueba y sobre las consecuencias emocionales de tener una prueba positiva no seguida de una terapia definitiva. La decisión de si se someterá o no al desafío de la droga en última instancia debe dejarse a decisión del paciente bien informado (14)

11. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

La mayoría de los pacientes con síndrome de Brugada se identifican incidentalmente o cuando sobreviven a una muerte cardíaca súbita abortada. Es importante establecer pautas para estratificar el riesgo de los pacientes de Brugada para recibir el manejo primario apropiado. Se han estudiado muchos marcadores clínicos y factores moduladores como posibles parámetros de riesgo, como antecedentes familiares de muerte cardíaca súbita, síncope, historia de taquicardia supra ventricular, antecedentes de fibrilación auricular y marcadores genéticos.(18)

Una vez realizado el diagnóstico de síndrome de Brugada, el reto principal es estratificar el riesgo de fibrilación ventricular. Numerosas variables han sido sugeridas, pero aparte de los síntomas anteriores (síncope y muerte súbita cardíaca abortada) el patrón de ECG espontáneo, todos siguen siendo un tema de debate. (15)

11.1 Síntomas

Los pacientes asintomáticos suelen ser descubiertos durante chequeos de rutina (pre-operación, deportes, seguros), exámenes familiares; tratamiento anti arrítmico para palpitaciones o fiebre.

El síndrome completo se caracteriza por episodios de taquicardia ventricular polimórfica rápida en pacientes con un patrón ECG de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en derivaciones precordiales derechas. Cuando los episodios terminan espontáneamente, el paciente desarrolla ataques sincopales. Cuando se sostienen los episodios, se producen paro cardíaco y eventualmente muerte cardíaca súbita. Esta distinción ha sido cuestionada recientemente, ya que el síncope con pródromo, especialmente la visión borrosa, sugiere una etiología benigna del síncope en los pacientes con síndrome de Brugada; en contraste, muchos pacientes con sospecha de disfunción autonómica que han sido sometidos a un Tilt test y que han sido tratados en consecuencia han muerto posteriormente de repente

11.2 Edad y sexo

La mayoría de los pacientes con síndrome de Brugada desarrollan síntomas en la cuarta y quinta década de vida (media 39-48), son pocos los eventos cardíacos observados en pacientes mayores de 60 años. Los eventos cardíacos en población pediátrica también son raros. Los niños sintomáticos son, como adultos, con alto riesgo de eventos recurrentes; Sin embargo, hay pocos datos con respecto a la estratificación de riesgo de los niños asintomáticos.

Uno de los retos en esta población es su entorno hormonal cambiante, que tiene un efecto en su fenotipo. Por lo tanto, la evaluación repetida en los niños con síndrome de Brugada o aquellos que tienen miembros de la familia de primer grado con síndrome de Brugada es obligatorio.

La mayoría de los pacientes con síndrome de Brugada sintomático, aquellos con un patrón espontáneo de tipo I y aquellos con arritmias ventriculares inducibles en estudio electrofisiológico, son hombres. Sin embargo, la mayoría de los pacientes asintomáticos también son hombres, haciendo que el género sea ineficaz como marcador de riesgo.

Múltiples estudios han demostrado que pacientes con una prueba positiva a los bloqueantes de canales de sodio, sin patrón de Brugada espontáneo tipo I tienen un excelente pronóstico. El pronóstico de pacientes con patrón de Brugada de tipo I inducido por fármacos no cardiológicos nunca ha sido sistemáticamente estudiado; Sin embargo, si se retira el fármaco (y el patrón desaparece), su riesgo es probablemente similar al de los pacientes con inducción positivo bajo bloqueantes de canales de sodio. La fiebre ha sido descrita como un potente inductor de arritmias en pacientes con síndrome de Brugada, sin embargo, hay pocos datos de seguimiento de pacientes asintomáticos con patrón de Brugada inducido por fiebre. Recientemente, se encontró la prevalencia de un patrón de Brugada tipo I en pacientes febriles no seleccionados 2-4%. Todos los pacientes fueron libres de eventos cardíacos hasta la presentación y durante el seguimiento de 12-30 meses. Estos datos preliminares sugieren que la mayoría de los pacientes asintomáticos con Brugada inducida por fiebre tienen un riesgo bajo. Se necesitan más estudios para corroborar esta conclusión. (19)

11.3 Estimulación eléctrica programada

Para la identificación de individuos de mayor riesgo que se beneficiarían del tratamiento con CDI, la inducción de TV / FV con la estimulación eléctrica programada fue ampliamente

te aceptada. Brugada et al demostraron que la estimulación eléctrica programada es altamente sensible en predicción de alto riesgo, mientras que las cohortes analizadas por Priori y cols.⁵¹ Eckardt et al y el estudio FINGER 53 no proporcionaron evidencia que la estimulación eléctrica programada sea un buen indicador. Por lo tanto, la estimulación eléctrica programada en síndrome de Brugada ha recibido una recomendación de Clase IIb. El último análisis combinado sugirió que el TV / FV inducido durante la simulación eléctrica programada hasta el doble de extra estímulos se asocia con un mayor riesgo de paro cardíaco, aunque la no inducibilidad no es sinónimo de bajo riesgo. Para consolidar la utilidad de la estimulación eléctrica de bajo riesgo, se requieren estudios prospectivos multicéntricos que incluyan un gran número de pacientes

12. TRATAMIENTO

El primer paso se centra en la consejería en la vida diaria: esto incluye evitar el consumo excesivo de alcohol, tratar la fiebre de forma agresiva y disminuir progresivamente la actividad. Se proporcionara al paciente una lista de tratamientos que pueden aumentar el riesgo de arritmia (la lista actualizada está disponible en brugadadrugs.org). Siempre se debe realizar una evaluación familiar para lograr una identificación temprana de los familiares afectados que podrían estar en riesgo de muerte súbita cardíaca (15).

El tratamiento agudo en tormentas de fibrilación ventricular, luego de la desfibrilación tanto la quinidina oral como el isoproterenol intravenoso son efectivos. La quinidina bloquea la corriente de salida transitoria y las corrientes rectificadoras diferidas rápidas de potasio y el isoproterenol aumentan la corriente de calcio de tipo L (20)

El cardiodesfibrilador implantable (CDI) es la terapia más aceptada para pacientes de alto riesgo. Las guías clínicas recomiendan un CDI en pacientes que han sobrevivido a un evento de muerte súbita cardíaca (clase Ia), pacientes con síncope y un patrón de ECG tipo 1 espontáneo (clase IIa), y aquellos con arritmias inducibles (clase IIb) (4)

La quinidina es ampliamente aceptada como tratamiento para tormentas eléctricas o descargas frecuentes de CDI en pacientes con síndrome de Brugada o como una alternativa para pacientes que tienen contraindicado el implante de CDI. Se ha demostrado que la quinidina es efectiva como alternativa al desfibrilador, incluso en pacientes de alto riesgo. (4)

Los pacientes sintomáticos pueden experimentar descargas recurrentes de CDI y deterioro de la calidad de vida, con importantes secuelas psicológicas.

El sustrato electrofisiológico arritmogénico se localiza comúnmente en el epicardio del ventrículo derecho y la ajmalina expone su extensión y distribución, lo que se correlaciona con el grado de elevación del segmento supino. La eliminación de sustrato electrofisiológico arritmogénico por ablación con radiofrecuencia da como resultado la normalización del ECG y la no inducibilidad de la TV / FV. La ablación basada en sustrato es efectiva para eliminar potencialmente las consecuencias arrítmicas de esta enfermedad genética (4)

13. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Begoña Benito^a, Josep Brugada et al. Síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(11):1297-315
- 2.- Andres R. Perez Riera, Silvia Fortunato De Cano et al. Síndrome de Brugada: nuevos conceptos y expectativas futuras. *Rev Argent Cardiol* 2001; 69: 652-662.
- 3.- Paola Berne, Luis Enrique Aguinaga, Josep Brugada et al. Síndrome de Brugada. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2012; 41(4): 225-234
- 4.- Juan Sieira, Gregory Dendramis, Pedro Brugada. Pathogenesis and management of Brugada síndrome. *Nature Reviews Cardiology* 2013, 744–756
- 5.- Josep Brugada, M.D., And Pedro Brugada, M.D. Further Characterization of the Syndrome of Right Bundle Branch Block, ST Segment Elevation and Sudden Cardiac Death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1997 Mar;8(3):325-31.
- 6.- Wilde AA, Postema PG, Di Diego JM, et al. The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization. *J Molecular Cellular Cardiol* 2010;49:543-53.
- 7.- Josep Brugada MD, Pedro Brugada MD, Ramon Brugada MD. Brugada Syndrome: The Syndrome of Right Bundle Branch Block, ST segment Elevation in V1 to V3 and Sudden Death. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2001 Oct-Dec; 1(1): 6–11
- 8.- Bosque-Gómez A. Síndrome de Brugada. *Gac Med Mex* 2001; 137 (1)
- 9.- Yan GX1, Antzelevitch C. et al. Cellular Basis for the Brugada Syndrome and Other

Mechanisms of Arrhythmogenesis Associated With ST-Segment Elevation. *Circulation*. 1999 Oct 12;100(15):1660-6.

10.- Antzelevitch C ,Brugada P,Borggrefe M ,et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm* 2005;2:429–440.

11.-Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report. *Circulation* 2002; 106:2514–2519

12.- Priori SG et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm*. 2013 Dec;10(12):1932-63

13.-Sanatani S,Mahkseed N, Vallance H, Brugada R. The Brugada ECG pattern in a neonate. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:342–344.

14.- Charles Antzelevitch, PhD, FHRS et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *J Arrhythm*. 2016 Oct; 32(5): 315–339

15.- Jean-Baptiste Gourrauda et al. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017 Mar;110(3):188-195

16.-Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2005; 2:254–260

17.- Pedro Brugada (MD, PhD). Brugada syndrome: More than 20 years of scientific excitement. *Journal of Cardiology* 67 (2016) 215–220

18.- Marwan M. Refaat, MD et al. Brugada Syndrome. Card Electrophysiol Clin 8 (2016) 239–245

19.- Arnon Adler et al. Brugada syndrome: diagnosis, risk stratification, and management. Curr Opin Cardiol 2016, 31:37–45

20.- Konstantinos P Letsas, MD, FESC et al. Brugada Syndrome: Risk Stratification And Management. J Atr Fibrillation. 2016 Aug-Sep; 9(2): 1413.

21.- Carlo Pappone, MD et al. Electrical Substrate Elimination in 135 Consecutive Patients With Brugada Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017;10:e005053

14. Anexos

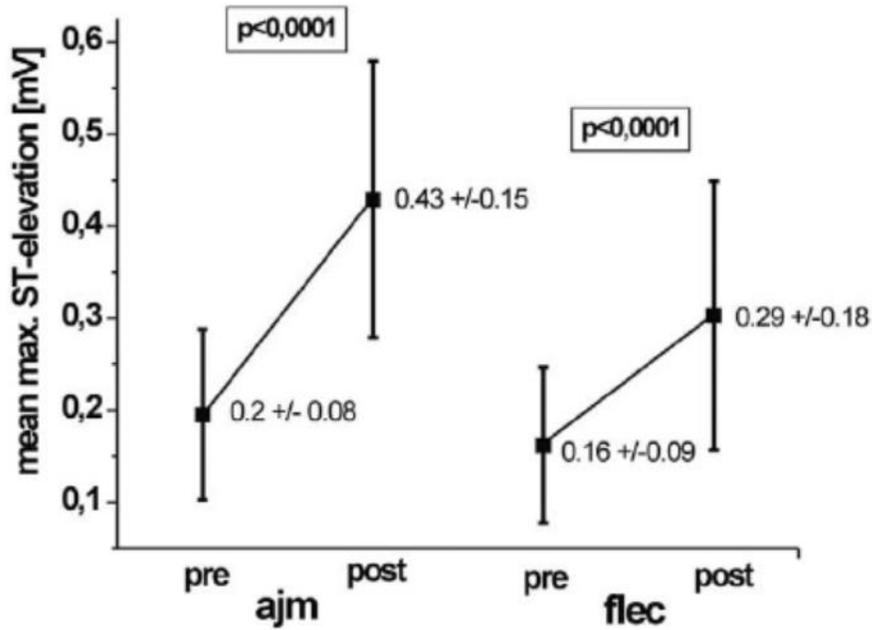


Figura 1. Cambio de la elevación máxima del segmento ST antes (pre) y después (post) a la administración intravenosa de ajmalina y flecainida

Tomado de: Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. Heart Rhythm 2005; 2:254–260

Gene	Protein	Chromosomal locus	Proportion of Brugada syndrome attributed to genetic variants (%)
Calcium channel			
CACNA1C	Voltage-dependent L-type calcium channel subunit $\alpha 1c$	12p13.33	6.6
CACNB2B	Voltage-dependent L-type calcium channel subunit $\beta 2$	10p12.33-p12.31	4.8
CACNA2D1	Voltage-dependent calcium channel subunit $\alpha 2/\delta 1$	7q21.11	1.8
TRPM4	Transient receptor potential cation channel subfamily M member 4	19q13.33	<1
Sodium channel			
SCN5A	Sodium channel protein type 5 subunit α	3p21	11–28
SCN10A	Sodium channel protein type 10 subunit α	3p22.2	5.0–16.7
GPD1L	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like protein	3p22.3	<1
SCN1B	Sodium channel subunit $\beta 1$	19q13.12	1.1
SCN2B	Sodium channel subunit $\beta 2$	11q23.3	<1
SCN3B	Sodium channel subunit $\beta 3$	11q24.1	<1
RANGRF	Ran guanine nucleotide release factor	17p13.1	<1
SLMAP	Sarcolemmal membrane-associated protein	3p14.3	<1
PKP2	Plakophilin-2	12p11	<1
Potassium channel			
KCND3	Potassium voltage-gated channel subfamily D member 3	1p13.2	<1
KCNE3	Potassium voltage-gated channel subfamily E member 3	11q13.4	<1
KCNJ8	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 8	12p12.1	2.0
HCN4	Potassium/sodium hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4	15q24.1	<1
KCNE5	Potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory β subunit 5	Xq22.3	<1

Tabla 1. Genes asociados con el Síndrome de Brugada

Tomado de: Juan Sieira, Gregory Dendramis, Pedro Brugada. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nature Reviews Cardiology* 2013, 744–756

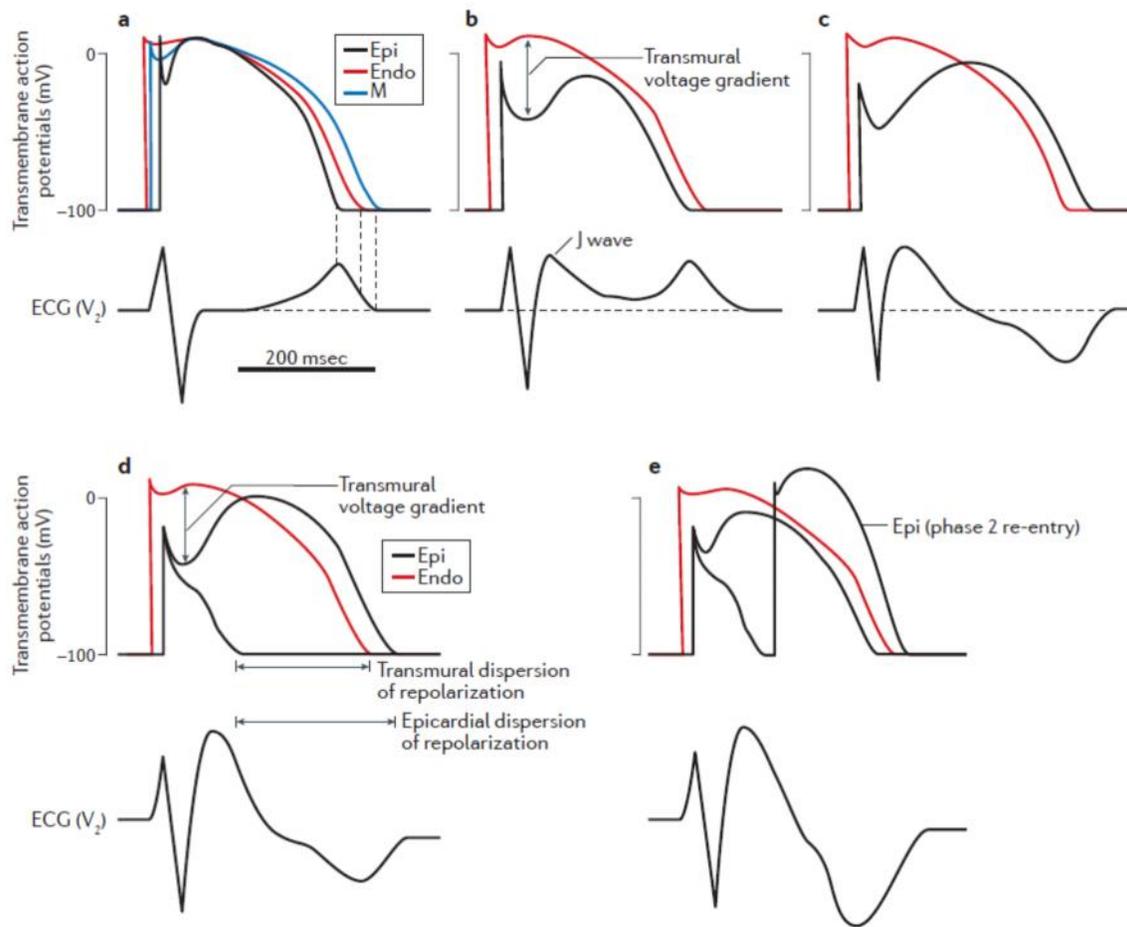


Figura 1 | La teoría de la repolarización del síndrome de Brugada. Un cambio externo en el equilibrio de las corrientes en el epicardio del ventrículo derecho puede ocasionar anomalías en la repolarización observadas en el síndrome de Brugada. a | Individuo saludable. b | Síndrome de repolarización temprana. c | Síndrome de Brugada (saddleback). d | Síndrome de Brugada (cavado). e | Síndrome de Brugada (cúpula de potencial de pérdida de acción heterogénea). f | Síndrome de Brugada (reingreso de fase 2). ECG, electrocardiograma; Endo, endocardio; Epi, epicardio; M, midmyocardium

Tomado de: Juan Sieira, Gregory Dendramis, Pedro Brugada. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nature Reviews Cardiology* 2013, 744–756

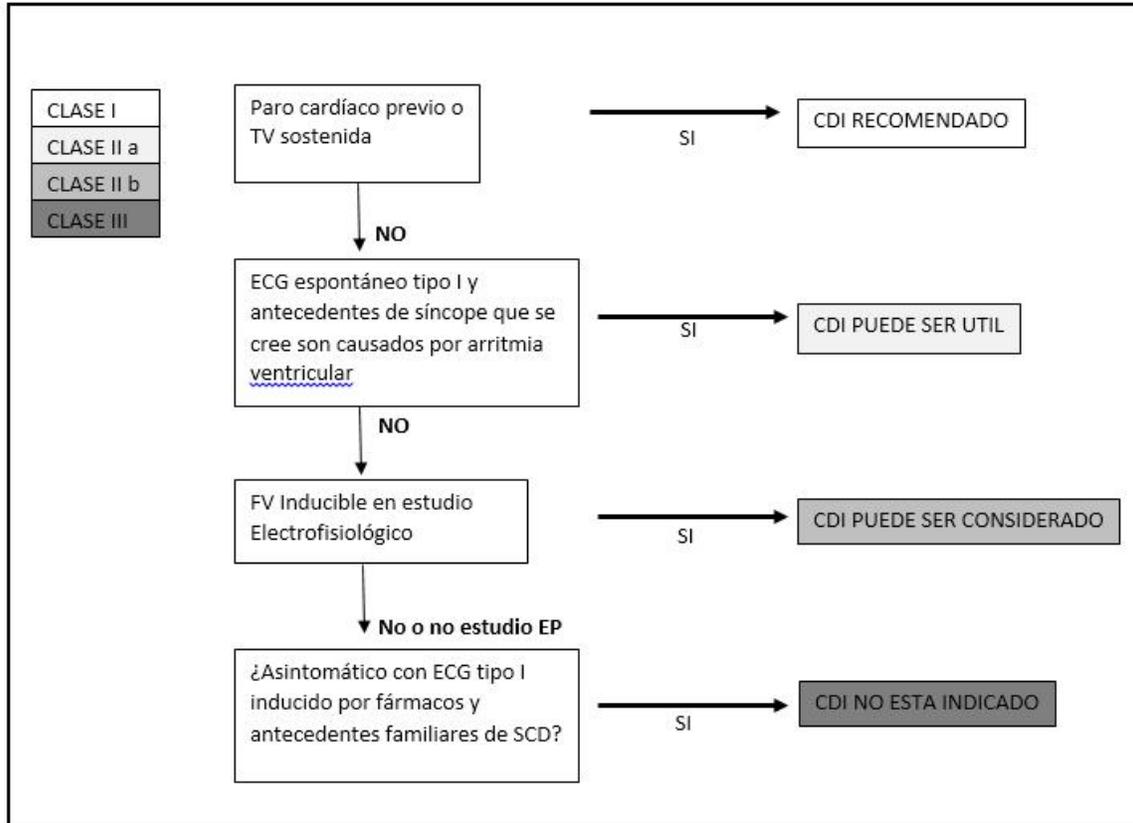


FIGURA 2. Recomendaciones de consenso para cardiodesfibriladores implantables en pacientes diagnosticados con síndrome de Brugada; CDI, cardiodesfibrilador implantable; SCD, muerte súbita cardíaca; FV, fibrilación ventricular; TV, taquicardia ventricular; EP, estudio electrofisiológico

Tomado de: Konstantinos P Letsas, MD, FESC et al. Brugada Syndrome: Risk Stratification And Management. J Atr Fibrillation. 2016 Aug-Sep; 9(2): 1413.