



UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA  
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO

**TITULO:**  
SINDROME DE BRUGADA EN EL PUEBLO INDIGENA PAEZ NASA COLOMBIA

**TUTOR:**  
DR. SEBASTIAN VILLECO

**ALUMNO:**  
GERARDO JAVIER ROSERO

**TITULO A OBTENER:**  
CARDIOLOGO

FACULTAD DE MEDICINA

Buenos Aires 17 de octubre 2016

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi agradecimiento:

A D. Rafael Porcile por su permanente disposición y generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia en un marco de confianza, afecto y amistad, fundamentales para la concreción de mi carrera y de este trabajo.

A D. Sebastián Villeco, por sus valiosas sugerencias y acertados aportes durante el desarrollo de este trabajo.

A D. Flavio Salvaggio, por su permanente disposición, comprensión y constante estímulo.

A D. Gerardo Rosero mi padre y mi hija Angie por su calidez y por su incondicional colaboración.

Y en general agradecer al Departamento de Cardiología UAI y a todos sus integrantes por acogerme en esta nueva etapa, apoyarme y darme toda su confianza, haciéndome sentir parte del mismo.

**Dr. Gerardo Javier Rosero**

**Diciembre 2016**

# SINDROME DE BRUGADA EN EL PUEBLO INDIGENA PAEZ NASA COLOMBIA

## INDICE

1. Resumen	5
2. Introducción	7
3. Planteamiento del problema	8
4. Justificación	8
5. Objetivos	9
5.1 Generales	9
5.2 Especificos	9
6. Marco teórico	10
6.1 Población	10
6.2 Historia	10
6.3 Censos y demografía	11
6.4 Ubicación y demografía	12
6.5 Visibilización e inclusión	15
6.6 Principales problemáticas	15
6.7 Mortalidad en la población indígena	16
7. Síndrome de Brugada	18
7.1 Historia	18
7.2 Epidemiología	18
7.3 Genética	20
7.4 Fisiopatología	22

7.5 Clínica	28
7.6 Diagnóstico	29
7.7 Test de provocación farmacológica	33
7.8 Diagnostico diferencial	35
7.9 Estimación del riesgo y pronostico	37
7.10 Tratamiento	41
7.10.1 Recomendaciones para el manejo clínico de pacientes con síndrome de Brugada	45
7.10.2 Recomendaciones terapéuticas	46
8. Diseño del estudio	48
9. Casos clínicos	48
9.1 Caso A	48
9.2 Caso B	49
10. Discusión	51
11. Conclusiones	52
12. Bibliografía	54

## 1. RESUMEN

El síndrome de Brugada es una canalopatías que no asocia cardiopatía estructural concomitante. Produce un electrocardiograma que aparece manifestado en derivaciones precordiales derechas, por la dispersión transmural de la repolarización más acentuada en la región del tracto de salida del ventrículo derecho, afecta mayoritariamente a individuos en la cuarta década de la vida. El patrón electrocardiográfico puede estar presente, ser intermitente u oculto. Se transmite genéticamente con un patrón autosómico dominante, con predominio en varones, asociadas al gen SCN5A (locus 3p21), existen otros perpetuadores y moduladores de las arritmias en este síndrome como es la hipotermia, hipokalemia, fiebre, infarto miocárdico, medicamentos y tóxicos como el propofol, lidocaína, litio, la dosulepina, pueden producir un electrocardiograma tipo Brugada. Desde el año 2012 se consideran solo dos tipos de Brugada el 1 y 2, con lo cual el patrón tipo 2 y 3 se unificaron.

En la estratificación de riesgo y pronóstico el registro PRELUDE y FINGER han demostrado mayor riesgo de muerte súbita en pacientes con historia de síncope y con patrón electrocardiográfico tipo 1 espontáneo, con lo cual se recomienda con nivel de evidencia II y clase B, a la realización de un estudio electrofisiológico en la estratificación del síndrome de Brugada.

En cuanto al tratamiento el Cardiodesfibrilador Implantable es el único tratamiento de eficacia realmente demostrada en el síndrome de Brugada.

Se describen dos casos cuya manifestación clínica inicial fue el síncope en pacientes de 25 y 31 años, originarios de Colombia en el departamento del Cauca y nativos indígenas pertenecientes a los PAEZ-NASA, en los que cumplían criterios para la colocación de un cardiodesfibrilador, primera vez descritos en esa zona.

Este trabajo de grado provee una revisión de los avances recientes sobre el síndrome de Brugada y una descripción sobre el pueblo indígena PAEZ-NASA.

**Palabras clave:** Síndrome de Brugada. Canalopatías cardíacas. Muerte súbita. Fibrilación ventricular. FINGER. PRELUDE. Paéz-Nasa.

## SUMMARY

Brugada syndrome is not associated Channelopathies concomitant structural heart disease. It produces an electrocardiogram displayed in right precordial expressed by the transmural dispersion of the most pronounced in the region of the outflow tract of the right ventricle repolarization, mainly affects individuals in the fourth decade of life. The electrocardiographic pattern may be present, be intermittent or hidden. genetically It is transmitted in an autosomal dominant pattern, with predominance in males, associated with SCN5A gene (locus 3p21), other perpetrators and modulators of arrhythmias in this syndrome as hypothermia, hypokalemia, fever, myocardial infarction, drugs and toxic as propofol, lidocaine, lithium, dosulepina, can produce a Brugada type electrocardiogram.

Since the year 2012 are considered only two types of Brugada 1 and 2, which pattern type 2 and 3 were unified.

In risk stratification and prognosis the PRELUDE and FINGER record have shown increased risk of sudden death in patients with a history of syncope and electrocardiographic pattern type 1 spontaneous, which is recommended with evidence level II and Class B, to the realization of an electrophysiology study in the stratification of Brugada syndrome.

As the Implantable Cardioverter treatment is the only treatment really demonstrated efficacy in Brugada syndrome.

two cases whose initial clinical manifestation was syncope in patients aged 25 and 31, originating in Colombia in the department of Cauca and indigenous natives belonging to the PAEZ-NASA, which met the criteria for placement of a defibrillator, first described Having described in that area.

This degree work provides a review of recent progress on Brugada syndrome and a description of the indigenous people PAEZ-NASA.

**Keywords:** Brugada syndrome. Channelopathies heart. Sudden death. Ventricular fibrillation. FINGER. PRELUDE. Paéz-Nasa.

## 2. INTRODUCCION

El síndrome de Brugada fue descrito por primera vez en 1992 por los hermanos españoles Pedro y Josep Brugada En 8 pacientes que presentaron muerte súbita recuperada por fibrilación ventricular. Fue la última entidad clinicocardiológica identificada a fines del siglo XX y se caracteriza por episodios de síncope y muerte súbita, causados por crisis de taquicardia ventricular polimórfica rápida (producida por un mecanismo de reentrada) de forma inesperada y sin pródromos en pacientes con un corazón estructuralmente normal y un ECG característico: patrón de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales unipolares V1 a V3<sup>1-2</sup>.

Es un cuadro de carácter genético familiar autosómico dominante (50%), por mutación, que afecta uno o más canales del sarcolema del potencial de acción transmembrana de las células del corazón, motivo por el cual se lo considera una canaliculopatía. Los afectados presentan solamente alteraciones moleculares condicionadas genéticamente y de grandes variables en el canal sarcolémico de sodio, mientras que otros canales son afectados en forma secundaria<sup>3</sup>. Los defectos genéticos conocidos se localizan en el cromosoma 3 y afectan el gen que codifica del canal del sodio (SCN5A). La susceptibilidad para el desarrollo de arritmias es secundaria a una acentuada dispersión transmural de la repolarización, con la aparición de una ventana vulnerable en la cual un impulso prematuro es capaz de desencadenar arritmias por reentrada<sup>4-5</sup>.

En la descripción inicial del síndrome de Brugada, el corazón se informó como estructuralmente normal, pero este concepto ha sido impugnado. Las anomalías sutiles estructurales en el tracto de salida del ventrículo derecho se ha reportado con cierta frecuencia.

Los pacientes con síndrome de Brugada son propensos a desarrollar taquiarritmias ventriculares que pueden conducir a un síncope, paro cardíaco, o muerte súbita. Retraso infrahisiano de la conducción y la fibrilación auricular

también pueden ser manifestaciones del síndrome. Yan y Antzelevitch recalcaron la importancia de la morfología electrocardiográfica descrita por los Brugada<sup>6</sup>.

Se reportan Casos en Europa: en España, Italia, Bélgica, Países Bajos, Grecia, Alemania, Austria, Suiza, Polonia, Ucrania y Francia. En América: EE.UU, Canadá, Brasil, Argentina y Uruguay<sup>7-8</sup>. En Asia: Japón Tailandia, China, India, Laos, Vietnam, Singapur y Camboya; por primera vez dos casos con síndrome de Brugada en el país de Colombia en el pueblo indígena Paéz-Nasa, al cual se realiza un breve análisis consistente en historia, demografía, ubicación geográfica, problemática social, morbilidad y mortalidad.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En Colombia se han reportado dos casos de síndrome de Brugada, en la población indígena Paéz Nasa, de sexo masculino de 25 y 31 años respectivamente.

### 4. JUSTIFICACION

Dada la importancia de este síndrome, descrito en 1992 por los hermanos Brugada, y teniendo en cuenta que desde esa época solamente se han descrito casos en otras partes del mundo, sin embargo hay conocimiento de dos casos en Colombia, país del cual provengo, veo necesario que como futuro cardiólogo, me interese por estos casos y realice una descripción de los casos clínicos de los pacientes, así como de su etnia, costumbres, ubicación, situación socio-política, problemática, y también la descripción del síndrome de Brugada en sí.

Para luego presentar mis propios análisis y posibles recomendaciones, con el fin de en lo posible prevenir más muertes por este síndrome en la región donde apareció y en otras regiones de Colombia.

También crear una alerta con el apoyo de mi nación, para dar educación sobre este síndrome a la población indígena Paéz nasa, al grupo médico que presta sus



servicios en estas zonas; proponer realizar un rastreo genético, mayor cobertura a las empresas prestadoras de salud indígena de esas regiones para que se incluya al síndrome de Brugada en las campañas de promoción y prevención instauradas por el ministerio de salud pública de la república de Colombia.

Socializar con el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) para retroalimentar los datos de muertes cardiovasculares que también pudieron ser por causa de este mortal síndrome.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio descriptivo de dos pacientes indígenas del pueblo Paéz nasa, quienes presentaron el síndrome de Brugada, como dos únicos casos conocidos en Colombia hasta ahora.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 5.2.1.1 Realizar una reseña histórica de la población indígena, ubicación, problemáticas, situación política y social, morbilidad y mortalidad.
- 5.2.1.2 Realizar búsqueda bibliográfica de la epidemiología, genética, diagnóstico y tratamiento del síndrome.
- 5.2.1.3 Describir la fisiopatología del síndrome de Brugada.
- 5.2.1.4 Dar a conocer la nueva clasificación del síndrome de Brugada propuesta en el 2012.
- 5.2.1.5 Analizar los estudios FINGER y PRELUDE; resumir las conclusiones en cuanto a la estratificación de riesgo, pronóstico y utilidad del estudio electrofisiológico en pacientes con síndrome de Brugada.
- 5.2.1.6 Realizar un estudio de los dos pacientes indígenas con síndrome de Brugada teniendo en cuenta, edad, sexo, antecedentes personales, antecedentes familiares de muerte súbita.

## 6. MARCO TEORICO

### 6.1 Población: PAEZ-NASA

### 6.2 Historia

En el territorio colombiano se reconocieron tres grandes familias indígenas los Chibchas, Caribes y Arawak. El pueblo indígena se autodenomina Nasa, que significa “Gente”. Su idioma, la lengua nativa de este pueblo es la *Nasa Yuwe*, pertenece a la familia de los Chibchas y subfamilia lingüística Páez.

Los datos históricos del pueblo Nasa datan desde el año 1535 cuando la Cacica Gaitana logró conformar un ejército de indígenas para defender los territorios de los colonos españoles. En 1700, los caciques Juan Tama de la Estrella y Manuel de Quilo y Ciclos obtuvieron los títulos coloniales y bajo este reconocimiento iniciaron la declaración de los primeros resguardos nasa, reconocidos por el Rey Felipe II de España.

En la era republicana, la declaración de los resguardos como tierras baldías, promovió un proceso de recolonización de los territorios indígenas paeces, desplazando a las poblaciones hacia las cimas de las cordilleras.

Los indígenas Nasa Yuwe, o “gente del agua” también de forma generalizada como el pueblo Paéz. Con la llegada de los españoles los indígenas nasa viven dispersos en el Departamento del Cauca, en lo que hoy se conoce como Tierradentro, entre los departamentos del Huila y el Cauca Algunos se han radicado en el sur del Tolima, en el departamento del Valle, y otros emigraron al Caquetá y al Putumayo.

Pese a su fuerte resistencia a la colonización española, a mediados del siglo XVI se establecieron encomiendas y misiones en estos territorios. “Desde entonces los nasa han emprendido múltiples luchas por su territorio, competido con los pijao, guambiano y guanaca. Como respuesta a la colonización, a comienzos del siglo

XX, organizaron un movimiento de insurgencia al mando del indígena Manuel Quintín Lame, quien en compañía de José Gonzalo Sánchez, nativo del municipio de Totoró, luchó por la defensa y el reconocimiento de sus derechos sobre los territorios ocupados, y logró realizar los más grandes levantamientos indígenas de siglo XX.

En 1971 nació la organización regional indígena del Cauca, el CRIC (Consejo Regional Indígena del Cauca).

En los años 80 el sacerdote Páez Álvaro Ulcué Chocué promovió el reconocimiento de las culturas indígenas y fomentó la prácticas de los saberes y costumbres de cada una de estas culturas, en el marco de su resistencia las comunidades organizaron 7 proyectos comunitarios en el Norte del Cauca, como mecanismos de análisis y reflexión de lo comunitario y de proyección de un Plan de Vida Integral para las comunidades que orientara aspectos en los sectores de la educación, la salud, la economía, el medioambiente, el territorio, la cultura, el gobierno propio, la justicia y el sistema político propio indígena.

En 1994 se creó la ACIN (Asociación de Cabildos Indígenas del Norte del Cauca) con lo que se logró que el gobierno Colombiano tome carta en los asuntos indígenas como salud, educación, censo y demás<sup>9-10</sup>.

### 6.3 Censos y demografía

Se considera el segundo pueblo indígena de Colombia en cuanto al tamaño de Su población, el Censo DANE (2005) reportó 186.178 personas autoreconocidas como pertenecientes al pueblo Nasa, de las cuales el 51% son hombres (94.971 personas) y el 49% mujeres (91.207 personas).

El pueblo Nasa se concentra en el departamento del Cauca, en donde habita el 88,6% de la población (164.973 personas). Le sigue Valle del Cauca con el 3,8% (7005 personas) y Putumayo con el 1,7% (3190 personas). Estos tres departamentos concentran el 94,1% poblacional de este pueblo. Los Nasa

representan el 13,4% de la población indígena de Colombia (La población indígena Colombiana corresponde a 1.392.623 indígenas, equivalente al 3.36% de la población colombiana total de 41.468.384 habitantes).

De acuerdo al Censo (DANE, 2005) el porcentaje de población Nasa que no sabe leer ni escribir es del 19,2% (35.681 personas), del cual la mayoría son mujeres: 54,3% (19.392 personas). Esta tendencia se mantiene al observar otros datos del censo, pues del 79,2% (135.269 personas) que reportan tener algún tipo de estudio, la mayoría, el 52,2% (70.660 personas), son hombres.

Por otra parte, 26.905 personas, el 14,5% del total, manifestaron haber tenido días de ayuno en la semana anterior al Censo; cifra inferior al promedio nacional de población indígena que evidenció una situación más precaria al respecto con un reporte del 17,03% (23.7140 indígenas).

En cuanto al estado de la lengua nativa del pueblo Nasa, el Nasa Yuwe, un 41,9% de hablantes (78.064 personas) sobre el total poblacional evidencian su grado de riesgo de extinción. Los hombres representan la mayoría en este indicador con el 51,4% (40.102 personas) <sup>11</sup>.

#### 6.4 Ubicación geográfica Páez – Nasa

Los Páez están localizados en su mayoría al sur de los Andes, en la región de Tierradentro entre los departamento de Cauca y Huila, habitan además, en otras regiones de la vertiente oriental de la cordillera Central y del piedemonte amazónico.

El territorio ancestral del pueblo Nasa es el triángulo natural que se forma por los contrafuertes orientales de la cordillera Central de los Andes y las cuencas hidrográficas de los ríos Páez y La Plata al sur, y los ríos Yaguará y Páez al oriente. Un territorio con bastantes accidentes geográficos, con valles estrechos, cañones, con pequeñas terrazas y ríos caudalosos, con formaciones geológicas

de gran altura como el volcán de Puracé y el Nevado del Ruíz. Esta zona se encuentra en un rango altitudinal de 1.800 a 4.000 metros sobre el nivel del mar ya en las zonas de amortiguamiento del nevado del Huila. El clima predominante es el frío húmedo con temperaturas que van de 14 hasta 10 grados centígrados.

Las zonas localizada como área de interés para el Municipio dentro del desarrollo alternativo, está localizada en el oriente y al noroccidente del Municipio de Páez, para el oriente corresponde a toda la cordillera que bordea el cañón del Salado Y Símbola,(resguardo del centro), pasando por las veredas del Canelo, Honduras, Agua Blanca, Calderitas, La estrella, Palomas, Las Delicias, Rio Chiquito, y bordea los límites con los departamentos de Huila y Tolima, con las veredas de Mazamorra, Las Dalias, El ciprés y El encanto; y para el noroccidente el resguardo de Mosoco, San José, Willa y Tóez coincidencia en los municipios de Silvia e Inzá Cauca.

La única vía carreteable que comunica Río Chiquito, con la cabecera Municipal Belalcázar es de 144 Kilómetros, destapados un 95% y teniendo que pasar por los Municipios Huilenses de Iquira, Tesalia, Paicol y La Plata para después llegar al Cauca nuevamente.

La zona oriente objeto de ilícitos es bordeada por todo el norte y todo el oriente por Río Negro de Narváez, el cual nace en el nevado y finalmente desemboca en Río Páez ya en el Departamento del Huila, el occidente por el río Páez desde el norte<sup>11-12</sup>.



Figura superior derecha: mapa de Suramérica y ubicación geográfica de Colombia.  
 Figura inferior izquierda: mapa del departamento del cauca que muestra la situación geográfica de Popayán ciudad capital del departamento y sus fronteras.  
 Figura central muestra el mapa político de Colombia con la ubicación del departamento del cauca.

## 6.5 Visibilización e inclusión

El proceso de resistencia indígena en el norte del Cauca goza de gran reconocimiento por su carácter no beligerante de lucha y resistencia al conflicto armado y a las estrategias externas de exterminio y destierro.

Dentro de las acciones de inclusión desarrolladas al interior del pueblo Nasa, la UNICEF (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia), ha realizado un trabajo conjunto con la Universidad del Cauca, para apoyar los procesos de fortalecimiento de los espacios de construcción de la identidad de los niños y las niñas del país.

Para la recuperación de la medicina tradicional nasa, el Pueblo recogió el saber tradicional de parteras, sobanderas, pulseadoras y médicos tradicionales, el cual se complementa como los saberes de la medicina alopática (occidental) de las enfermeras, auxiliares y promotores de salud de la ACIN (La Asociación De Cabildos Indígenas Del Norte Del Cauca).

Para ampliar los espacios de intercambios intercomunitarios de los Nasa, el equipo ambiental- UMATA (Unidad Municipal de Asistencia Técnica, Agropecuaria) los ha apoyado a través de metodologías ambientales agropecuarias que responden a la realidad social, cultural y económica de las comunidades nasa<sup>12-13-14-15</sup>.

## 6.6 Principales problemáticas

La clara conformación de resguardos como elemento de organización cultural y del territorio desde tiempos de la conquista hasta hoy, ha ido paulatinamente siendo desdibujada por fenómenos diversos, tales como la presencia de grupos armados en los territorios o la presencia de la fuerza pública, el desplazamiento forzado de su territorio, cambio de la actividad económica de la comunidad o la búsqueda de otras oportunidades ante circunstancia como la pobreza, lo que en síntesis conduce a la modificación de usos y costumbres de los grupos étnicos.

Se identifican otros factores que afectan la salud de las poblaciones indígenas, tales como la falta de acceso a servicios públicos, dentro de lo cual sobresale la no disponibilidad de acueducto y alcantarillado en cerca del 30% de la población, lo cual es más evidente entre quienes se ubican en zonas rurales.

La tasa de analfabetismo en población indígena corresponde al 28,6% medida en personas mayores de 15 años, frente al 7,4% de la población nacional (DANE, Censo general 2005), lo que a su vez está en relación con las menores tasas de asistencia escolar para la población indígena.

El Plan de Vida Nasa identifica los siguientes problemas:

- Altos niveles de desnutrición y tuberculosos en los niños menores de 7 años.
- Pérdida permanente de la medicina tradicional en lo referente al tratamiento de las lesiones y enfermedades.
- Alcoholismo.
- la falta de comunicación y la incomprensión que afecta a la unidad familiar del pueblo nasa.
- La insuficiencia de los espacios de intercambio de experiencias comunitarias<sup>9-10,16-17</sup>.

### 6.7 Mortalidad en población indígena

Las principales causas de mortalidad son las enfermedades circulatorias y de corazón (10,87%), las infecciones respiratorias agudas (5,01%), las enfermedades cerebrovasculares (4,97%) y los homicidios reportados solamente en hombres (4,38%). Dentro de otras causas menos acentuadas, se destaca la muerte asociada a embarazo, parto y puerperio representada en 38 casos (1,08%), ya que esta causa no hace parte de las primeras 18 causas de mortalidad general en población no indígena; igualmente, se destaca la mortalidad por deficiencias nutricionales (2,19%).



En la población de 45 a 69 años se registran 374 muertes, de las cuales se destacan las asociadas a enfermedades cardiovasculares como las enfermedades isquémicas del corazón (9,63%), enfermedades cerebrovasculares (4,81%), enfermedad cardiopulmonar, enfermedad de la circulación pulmonar y otras formas de enfermedad del corazón (1,34%). De otra parte, en este grupo de edad toma relevancia la presencia de muertes asociada con cáncer como son: tumor maligno de los órganos digestivos y del peritoneo, excepto estómago y colon (2,67%), tumor maligno del cuello uterino (1,87%), tumores malignos de otras localizaciones y de las no especificadas (1,34%), tumor maligno de otros órganos genitourinarios (1,34%) y tumor maligno de la mama de la mujer (1,07%).

Los adultos de 60 y más años de edad fallecidos corresponden a 1.771, siendo las causas de mayor relevancia la asociadas a enfermedades cardiovasculares como las enfermedades circulatorias y de corazón (19,54%), enfermedades cerebrovasculares (8,30%) situación que tiene correspondencia con las causas de mortalidad entre población no indígena y con la morbilidad atendida. Entre las causas de muerte por cáncer, la distribución es: tumor maligno de próstata (1,75%), tumor maligno de estómago (1,58%), tumor maligno de órganos digestivos y del peritoneo, excepto estómago y colon (1,07%), tumores malignos de otras localizaciones y de las no especificadas (1,02%)<sup>17</sup>.

## 7. SINDROME DE BRUGADA

### 7.1 HISTORIA

Desde el año 1953 hasta la década de los 80 se describieron pacientes con la imagen de bloqueo de rama derecha y supradesnivel del ST como variantes de la normalidad, En 1991 Pedro y Joseph Brugada relacionaron esta alteración eléctrica con la Muerte súbita cardiovascular al describir 3 pacientes en la reunión anual del NASPE, y un año después publicaron sus experiencias junto a la de otros colegas en 8 pacientes.

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 casi 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<sup>18</sup>.

### 7.2 EPIDEMIOLOGIA

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. El síndrome parece ser mucho más frecuente en Asia que en Europa occidental o Norteamérica<sup>19-20</sup>. De hecho, se considera que el síndrome es endémico en ciertas regiones así:

Síndrome de muerte súbita nocturna inesperada (SUNS): Sudeste asiático, Bangungut (“Levantarse y lamentarse en sueños”): Filipinas, Pokkuri (“Fenómeno de cese brusco e inesperado”): Japón, Lai Tai (“Muerte durante el sueño”): Tailandia<sup>21</sup>.

Es responsable del 4% de todas las muertes súbitas cardíacas, y de hasta el 20% que ocurren en pacientes sin cardiopatía estructural, de los más de 600 casos

informados, el 90% corresponden a hombres de raza blanca o amarilla. Estos últimos provenientes en general del sudeste asiático y el Japón<sup>22</sup>.

En la población de Francia, determinó una prevalencia del patrón de Brugada de 1 por cada 1.000 personas. Señalan que en un hospital escuela, de 12.000 electrocardiogramas consecutivos realizados durante dos años en pacientes no cardíacos, encontraron el patrón electrocardiográfico de Brugada en 52, lo cual indica una prevalencia mucho mayor que la que se presumía anteriormente<sup>21-23-24</sup>. Generalmente se manifiesta en la edad adulta, y la edad promedio de la muerte súbita es de  $41 \pm 15$ ; con las muertes registros que van desde 2 días a 84 años. 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<sup>19-25-26</sup>.

El síndrome de Brugada rara vez se diagnostica en niños. Por lo tanto, en los niños las manifestaciones clínicas y eventos de arritmia son inusuales, pero es más probable que arritmias durante los episodios febriles.

Las posibles razones para una presentación retardada incluyen el impacto de los efectos hormonales y la degradación progresiva de miocitos estructurales<sup>24-27</sup>.

La tasa de mortalidad anual del síndrome de Brugada es extremadamente elevada: en promedio llega al 10%. El Dr. Pedro Brugada divide los pacientes en grupos con tasas de mortalidad decreciente teniendo en cuenta los siguientes aspectos: manifestación clínica (mayor gravedad si se registró TPV/FV), electrocardiograma de base, porcentaje de afectación del canal de Na e inducibilidad en el estudio electrofisiológico<sup>28</sup>.

En los Estados Unidos ocurren 300.000 nuevos casos de muerte súbita por año. De ellos, el 85% en pacientes con cardiopatía estructural (265.000/año) y el 15% restante (45.000/año) ocurre en ausencia de cualquier cardiopatía demostrable. De este último contingente, aproximadamente 24.000/año son por fibrilación ventricular idiopática (FVI) y es posible que el 50% de estas últimas correspondan a síndrome de Brugada (12.000/año) que pueden presentar o no en forma espontánea el típico patrón electrocardiográfico.

La posibilidad de que varios mecanismos estuvieran involucrados en la muerte súbita de pacientes con corazón estructuralmente normal, motivó la necesidad de

creación de un Consenso Europeo y Estadounidense con la intención de definir y estandarizar conductas en estas situaciones<sup>19</sup>.

### 7.3 GENETICA

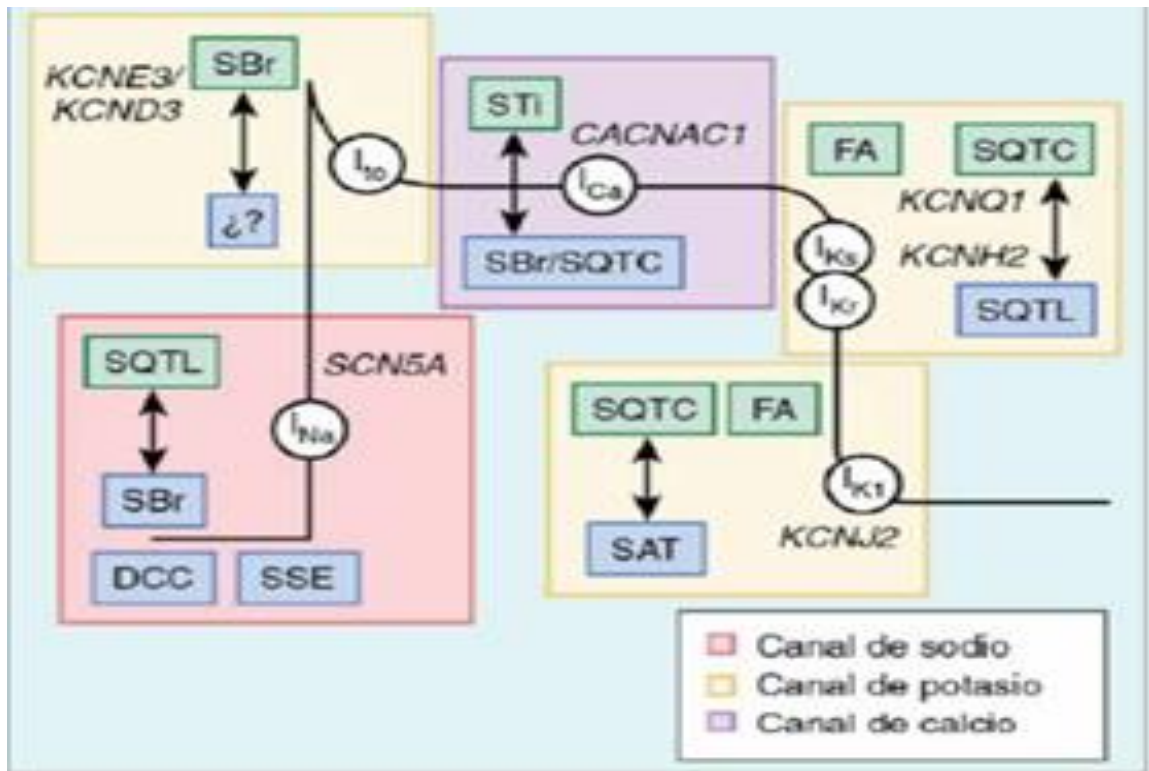
El síndrome de Brugada es una enfermedad hereditaria con un patrón de transmisión autosómico dominante y penetrancia variable<sup>21-24</sup>. No obstante, hasta el 60% de los casos pueden ser esporádicos; es decir, ausente en otros familiares<sup>29</sup>.

Las primeras mutaciones genéticas asociadas fueron descritas en 1998 en el gen SCN5A(locus 3p21), que codifica la subunidad alfa del canal de sodio activado por voltaje Nav 1.5, corriente despolarizante responsable de la entrada de sodio (INa)<sup>30</sup>.

Los mecanismos mediante los que se produce esta pérdida de función son: alteración en la expresión del canal de Na, cambio en las propiedades de dependencia en cuanto a tiempo y voltaje para la activación, inactivación o reactivación, entrada del canal de Na en un estado intermedio de inactivación del cual se recupera lentamente, inactivación acelerada del canal de Na<sup>21-30,31-32</sup>.

Desde la identificación del SCN5A, se han descrito otros genes responsables de la enfermedad.

Cuatro nuevos genes asociados al síndrome de Brugada, aunque por el momento se desconoce cuál es su contribución al total de casos de la enfermedad. El primero de ellos, el GPD1-L (glicerol 3-fosfato deshidrogenasa 1-like) <sup>33</sup>, fue descrito por London et al en 2007, tras haber identificado primeramente el locus causal (3p22-p24) en 2002<sup>34</sup>. Los autores demostraron que la mutación A280V en GPD1-L producía una hipofunción del canal de sodio de forma indirecta, ya que dificultaba el transporte de los canales de sodio a la membrana celular<sup>33</sup>.



**Trastornos del potencial de acción cardíaco. Se muestran las corrientes iónicas clave (círculos blancos) junto al potencial de acción de los miocardiocitos ventriculares que se asocian a trastornos de arritmias cardíacas mortales. Las mutaciones de pérdida de función en SCNSA se asocian a síndrome de Brugada. Tomado de Tratado de cardiología Braunwald 9na edición Cap 9 genética de las arritmias cardíacas. Pag 83.**

Lo nuevo es el hallazgo de mutaciones en los genes CACNA1c y CACNB2b, codificantes para el canal de calcio<sup>35</sup>, y muy recientemente KCNE3, que codifica para una subunidad beta reguladora de las corrientes transitorias de potasio Ito<sup>36</sup>. Estudios funcionales han demostrado que en estos casos, aunque no se afecte el canal de sodio, el fenotipo de síndrome de Brugada puede explicarse debido a que, de forma similar, se produce un desequilibrio de las corrientes iónicas durante la fase 1 del potencial de acción.

Es importante resaltar que aunque en pacientes con sospecha de síndrome de Brugada la identificación de una mutación causal puede ser de ayuda, el diagnóstico siempre es clínico y requiere la presencia de un patrón electrocardiográfico típico asociado a variables clínicas.

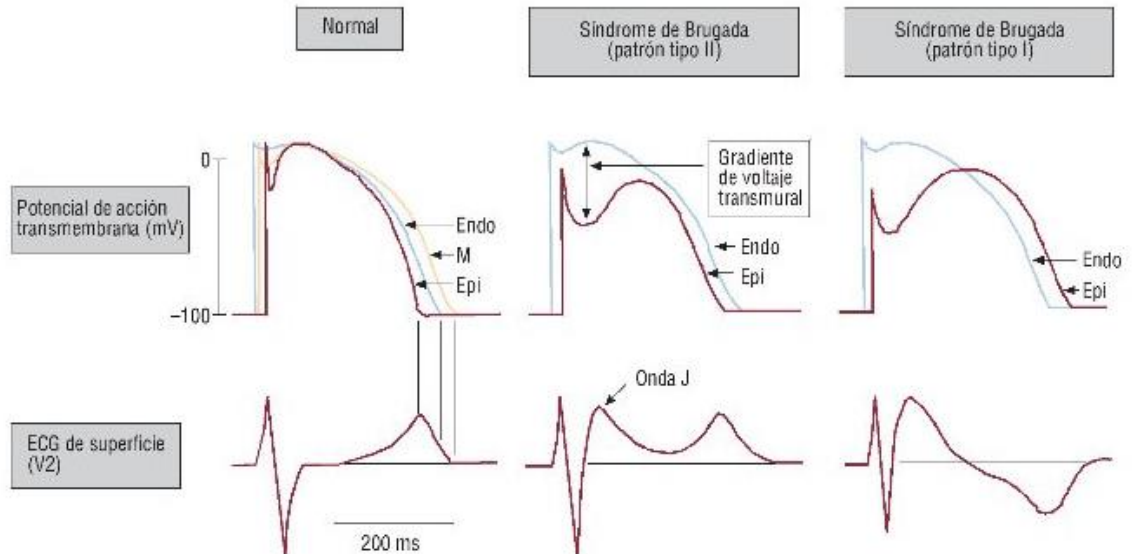
## 7.4 FISIOPATOLOGIA

El síndrome de Brugada es una enfermedad primaria que da lugar a una actividad electrofisiológica anormal en el epicardio ventricular derecho. Las bases iónicas y celulares del síndrome se han adjudicado a una distribución homogénea de la corriente de salida transitoria de potasio (Ito) esta corriente iónica actúa en las etapas tempranas de la repolarización, principalmente en la fase 1 del potencial de acción y determina la morfología de espiga y domo en el epicardio y su disminución acentuada o su ausencia en el endocardio ventricular<sup>29-40</sup>, se necesita de un complejo de proteínas para garantizar la sucesión de latido a latido, conocidas como canales iónicos. Cada uno de estos canales trasmite una corriente mediante algún tipo de ion (sodio, potasio y calcio)<sup>37-39</sup>, y son importantes para comprender las bases iónicas del síndrome de Brugada; el canal de sodio (Nav) conocido como corriente de sodio (INa). Posee una cinética de activación muy rápida, y una cinética de inactivación y recuperación, rápida. La subunidad  $\alpha$ -Nav tiene cuatro dominios homólogos, cada uno de los cuales atraviesa la membrana 6 veces. Los cuatro dominios se juntan para formar el poro central selectivo al sodio (Na). Existen homólogos de  $\alpha$ -Nav, Nav1.5 codificada por el gen SCN5A es la subunidad  $\alpha$ -Nav que más prominentemente se expresa en el miocardio de mamíferos y es la causa de la fase 0 del potencial de acción en miocitos atriales, ventriculares y células de Purkinje.

Durante la meseta del potencial de acción en miocitos ventriculares humanos, aproximadamente el 99 % de los canales Nav están en estado inactivo no conductor, por tanto, existirá un 1 % de la población de estos canales en estado conductor lo cual es conocido como componente tardío de la corriente de Na (INa tardía). El normal funcionamiento del canal de Na y de otros precisa de engranajes de complejos proteicos, que para el caso del canal Nav consiste en la unión de una a dos subunidades auxiliares  $\beta$ -Nav. En el corazón, la estequiometría parece ser 1  $\alpha$ -Nav: 2  $\beta$ -Nav<sup>37-38</sup>.

El canal de potasio (Kv) con subunidades  $\alpha$  identificadas (Kv1-Kv9) solo unas pocas se expresan en el corazón. Pertenecen a la superfamilia S4 de canales por

compuerta de voltaje. Estos poseen cinética rápida de activación, inactivación y recuperación, y se conocen como  $I_{toF}$ . La corriente  $I_{to}$  determina la fase 1 del potencial de acción o repolarización rápida<sup>38</sup>.



**Mecanismo propuesto para explicar la elevación del segmento ST en el síndrome de Brugada. La aparición de una muesca en ciertas regiones del epicardio pero no en el endocardio crea un gradiente transmural del voltaje, lo cual produce elevación del punto J. Si se acentúa la muesca, el potencial de acción en el epicardio se alarga respecto al del endocardio, lo que da lugar a elevación del segmento ST y aparición de ondas T negativas. Tomado de Antzelevitch C. Brugada syndrome. *PacingClinElectrophysiol*. 2006; 29:1130-59.**

El canal de calcio ( $Cav$ ); un canal  $Cav$  funcional es la resultante del ensamblaje multimérico de una  $\alpha$ - $Cav$  ( $\alpha$ -1) y otras subunidades auxiliares ( $Cav \beta$  y  $Cav \alpha_2\gamma$ ). Pertenecen a la superfamilia S4 de genes que codifican para canales con compuerta de voltaje. Este canal es un determinante significativo de la duración y morfología de la meseta del potencial de acción. En el corazón se expresan los genes  $CACNA1C$ ,  $CACNA1E$ ,  $CACNA1G$ ,  $CACNA1H$ ,  $CACNB2$ ,  $CACNA2D1$  y  $CACNA2D2$ , que codifican respectivamente para las proteínas  $Cav$  1.2,  $Cav$  2.3,  $Cav$  3.1,  $Cav$  3.2,  $Cav \beta$ -2,  $Cav \alpha_2\gamma$ -1 y  $\alpha_2\gamma$ -2<sup>38-39</sup>.

En el mecanismo de las arritmias el circuito se establece sobre la base de una exacerbación de la heterogeneidad intrínseca que existe en el miocardio normal<sup>50</sup>, ya que las alteraciones descritas en el epicardio no ocurren en el endocardio, por tanto se crea una ventana vulnerable transmural. Esta misma dispersión

transmural de la repolarización es la base de los cambios electrocardiográficos<sup>51</sup>. Se ha encontrado conducción lenta en el TSVD, con presencia de potenciales ventriculares tardíos y electrogramas fragmentados de baja amplitud y tardíos, que contribuyen a la inducción de FV mediante la estimulación eléctrica programada; la base de estos hallazgos en parte podría deberse a alteraciones patomorfológicas como infiltración del tejido graso, fibrosis intersticial, infiltración linfocítica y/o desorganización miocítica<sup>44</sup>. También se han demostrado alteraciones estructurales atriales que parecen asociarse a los casos de síndrome de Brugada de más alto riesgo<sup>45</sup>.

Con respecto al mecanismo disparador tenemos que no solo existe un aumento en la dispersión transmural de la repolarización en el síndrome de Brugada sino también incremento de la dispersión transepicárdica de la repolarización. El fenómeno de pérdida del domo del potencial de acción no ocurre en todas las zonas del epicardio del ventrículo derecho. Lo anterior produce conducción del domo del potencial de acción desde los sitios en que este se mantiene hasta aquellos donde está abolido y causa reexcitación local<sup>46</sup>. Representación de dos zonas cercanas en el epicardio del TSVD con sucesos eléctricos que ocurren casi al mismo tiempo. Se crea un vector de corriente desde la zona 1 en el momento que ocurre el domo del potencial de acción (Fase 2) que captura al tejido de la zona 2, unos milisegundos más tarde el domo del segundo potencial de acción, inducido en la zona 2, crea otro vector de corriente dirigido a la zona 1 que produce la captura de ese tejido que ya está completamente recuperado, y se genera un segundo potencial de acción en la zona 1. La reentrada de la fase 2 recibe ese nombre porque es inducida por el domo del potencial de acción que ocurre en fase 2. Este tipo de reentrada puede producir extrasístoles y salvos cortos de taquicardia ventricular, que pueden penetrar en la ventana vulnerable transmural para dar inicio a la típica taquicardia ventricular polimórfica (TVP) que ocurre en este síndrome.

Esta conjunción de elementos confiere al síndrome de Brugada una de sus características únicas, que es el hecho de que el mismo substrato provea tanto el disparador como la manera de sostener la arritmia. La imagen de bloqueo de rama



derecha puede ser secundaria a un bloqueo verdadero de la rama o puede ser la manifestación de una repolarización precoz del ventrículo derecho.

En el síndrome de Brugada la taquicardia ventricular, la muerte súbita o ambas, usualmente, ocurre en reposo, muchas veces en la noche mientras se duerme, lo que sugiere un patrón circadiano asociado al balance simpático-vagal<sup>22</sup>. Los neurotransmisores autonómicos como la acetilcolina, facilitan la pérdida del domo del potencial de acción por supresión de la corriente de Ca y aumento de la corriente de potasio<sup>40-43</sup>. Los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos restauran el domo por aumento de la corriente de Ca<sup>40-43</sup>, es por eso que durante un protocolo de estimulación programada para inducir arritmias en un supuesto paciente con síndrome de Brugada jamás estará indicado el isoproterenol, a diferencia de cuando se estudia cualquier otra arritmia.

Además existen otros perpetuadores y moduladores de las arritmias en este síndrome como es la Hipotermia que acentúa marcadamente la melladura de la fase 1 del potencial de acción, lo que lleva a la pérdida del domo en algunas regiones del epicardio. Lo anterior crea un aumento del gradiente de voltaje transmural responsable de la aparición o exacerbación de la onda J o elevación del segmento ST. Se favorece con esto la aparición de extrasístoles y colgajos breves de taquicardia ventricular<sup>47-48</sup>.

La hipokalemia; la mayor prevalencia del síndrome de Brugada, es en el noreste de Tailandia cuando se compara con Bangkok, que se encuentra en la parte central del país, y ocurre porque la deficiencia de potasio es endémica de la región del noreste, con niveles de potasio significativamente menores entre sus habitantes respecto a los de la capital<sup>24</sup>.

La fiebre, las alteraciones de función en el canal de sodio se manifiestan en menor medida que a temperatura fisiológica<sup>42</sup>. Existe la demostración clínica de pacientes con síndrome de Brugada que han desarrollado episodios de TVP durante la fiebre<sup>49</sup>. Debido a esto la pérdida de función del canal mutante es más evidente a temperaturas por encima del rango fisiológico<sup>41</sup>. También se han mencionado a los baños calientes como factor precipitante. Se registró una paciente de 18 años con

mastitis, fiebre y síncope, su electrocardiograma mostró un patrón tipo 1 de síndrome de Brugada que desapareció al terminar la fiebre<sup>50</sup>. Las alteraciones electrocardiográficas compatibles con síndrome de Brugada desaparecieron junto con la fiebre<sup>51</sup>.

Las mutaciones ya mencionadas y otras tal vez por descubrir, provocan que los canales Nav entren en un estado lento de inactivación sobre todo a altas temperaturas, lo que causa una pérdida de función sobreañadida, esto puede prolongar el PR y el QRS, y no es específica para mutaciones del gen SCN5A, por ejemplo: las mutaciones del gen SCN1A que codifica para el canal Nav cerebral se encuentran relacionadas a convulsiones epilépticas generalizadas disparadas por la fiebre. La taquicardia sinusal provocada por la hipertermia acorta el intervalo diastólico lo que trae como resultado la acumulación de canales mutantes en estado de inactivación lenta y lleva a una mayor reducción en la INa.

El infarto miocárdico o la isquemia aguda secundaria a vasoespasmo en la región del TSVD imita una elevación del segmento ST similar al observado en el síndrome de Brugada<sup>22</sup>. Se considera al síndrome de Brugada un modelo estable (no isquémico) de los cambios que ocurren durante la lesión isquémica aguda<sup>50</sup>. Particularmente las lesiones o el vasoespasmo de la pequeña arteria del cono pueden desenmascarar este tipo de electrocardiograma<sup>52</sup>. Esto se debe a depresión de la corriente de calcio tipo L y a la activación de la corriente de potasio dependiente de ATP ( $I_{K_{ATP}}$ ), lo anterior predispone a pacientes con síndrome de Brugada a un mayor riesgo de muerte cardíaca súbita relacionado con la isquemia<sup>22</sup>.

Con frecuencia no solo aparece más FV durante el sueño en estos pacientes, sino también más FA, el mecanismo básico parece ser la disminución del tono simpático más que un aumento del tono vagal, este efecto conlleva a una menor disponibilidad de calcio aportado por  $I_{Ca_L}$ , lo que favorece la pérdida del domo del potencial de acción<sup>48</sup>.

Entre los medicamentos y tóxicos capaces de producir formas adquiridas de síndrome de Brugada o exponer fenotipos ocultos. Una versión por Antzelevitch y

Viskin<sup>58</sup>. Un fármaco asociado a muerte súbita cardíaca y un electrocardiograma tipo 1 de síndrome de Brugada<sup>53</sup>: el propofol, un anestésico. Vernooy y colaboradores<sup>54</sup> revisaron los datos clínicos de 67 pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neuroquirúrgicos del University Medical Center Utrecht, en Holanda entre los años 1996-99 y que recibieron infusión prolongada de propofol, entre estos se identificaron 7 con el síndrome por infusión de propofol. Seis de ellos, y ninguno de los restantes, presentaron un electrocardiograma tipo 1. Todos los casos con dicho ECG desarrollaron arritmias ventriculares que degeneraron en FV irrecuperable. Se consideran que un metabolito, la presencia de anomalías electrolíticas, acidosis, fiebre, o la combinación con otros fármacos, contribuyen al desarrollo del patrón electrocardiográfico y a las arritmias. Vernooy y colaboradores concluyeron que si en el curso de una infusión de propofol aparece un electrocardiograma similar al del síndrome de Brugada debe interpretarse como inestabilidad eléctrica y predice una muerte cardíaca inminente. Otro anestésico la lidocaína. Un estudio reciente de Barajas-Martínez y colaboradores<sup>55</sup> informaron el caso de un paciente de raza negra sin historia de enfermedad cardíaca, que llegó a un cuerpo de guardia tras una convulsión. Presentó un electrocardiograma inicial normal hasta que irrumpió un colgajo de taquicardia ventricular monomórfica con deterioro hemodinámico, que fue tratado con 70 mg de lidocaína en bolo, seguido de infusión continua a 1mg/min, combinado con un choque eléctrico. Tras la administración del medicamento se manifestó una elevación del segmento ST > 2mm de V1-V3 con enzimas normales. El paciente fue diagnosticado como síndrome de Brugada por la presencia de una arritmia maligna y la aparición de un electrocardiograma tipo 1 con el uso de un bloqueador de canales de sodio. Un análisis de posibles mutaciones en el gen SCN5A demostró el cambio de un aminoácido por otro en dos posiciones diferentes (valina 232 isoleucina y leucina 1308 fenilalanina). Los autores consideran que esta doble mutación hace que la lidocaína se comporte como un fármaco de las clases IA o IC indicados para desenmascarar fenotipos del síndrome de Brugada. El litio puede desenmascararlo en concentraciones subterapéuticas<sup>56</sup>, y también, la dosulepina un reciente antidepresivo tricíclico es capaz de producir un electrocardiograma tipo Brugada<sup>57</sup>, y se considera capaz de alterar la sensibilidad de la prueba de ajmalina.

## 7.5 CLINICA

El síndrome se caracteriza por la presencia de un cuadro electrocardiográfico de bloqueo de rama derecha, elevación del ST de V1 a V3 y episodios de taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular. Cuando la arritmia es autolimitada, los enfermos tienen eventos sincopales; cuando es sostenida, tienen un paro cardíaco y eventualmente, muerte súbita<sup>59-60</sup>. Las arritmias ventriculares son característicamente arritmias rápidas polimórficas. Previo al episodio de arritmia, la mayoría de los pacientes presenta un ritmo sinusal normal, sin cambios en la repolarización ni en el intervalo QT.

Los pacientes con síndrome de Brugada permanecen en su mayoría asintomáticos en quienes el electrocardiograma típico del Síndrome se encuentra por casualidad durante un examen rutinario. El electrocardiograma de estos pacientes no difiere del que presentan los pacientes sintomáticos. De cualquier manera, en los años subsecuentes al descubrimiento electrocardiográfico diagnóstico, el 40% de esta población desarrollará un nuevo o su primer episodio de taquicardia ventricular polimórfica rápida que puede resultar en muerte súbita<sup>18</sup>.

Aproximadamente un 23% de los pacientes que sufren muerte súbita ya habían tenido un síncope previamente<sup>28</sup>. Dado que una proporción de pacientes, que se sitúa en torno al 20%, puede sufrir arritmias supraventriculares, principalmente fibrilación auricular<sup>38</sup>, algunos pacientes pueden tener palpitaciones y/o mareo. Otros síntomas, como el síncope neuromediado, también se han descrito en casos aislados de síndrome de Brugada<sup>62-63</sup>. Tal y como ocurre en otras canalopatías con afección del canal de sodio, las arritmias en el síndrome de Brugada aparecen típicamente en situaciones de predominio vagal, como el reposo o incluso durante el descanso nocturno<sup>61</sup>.

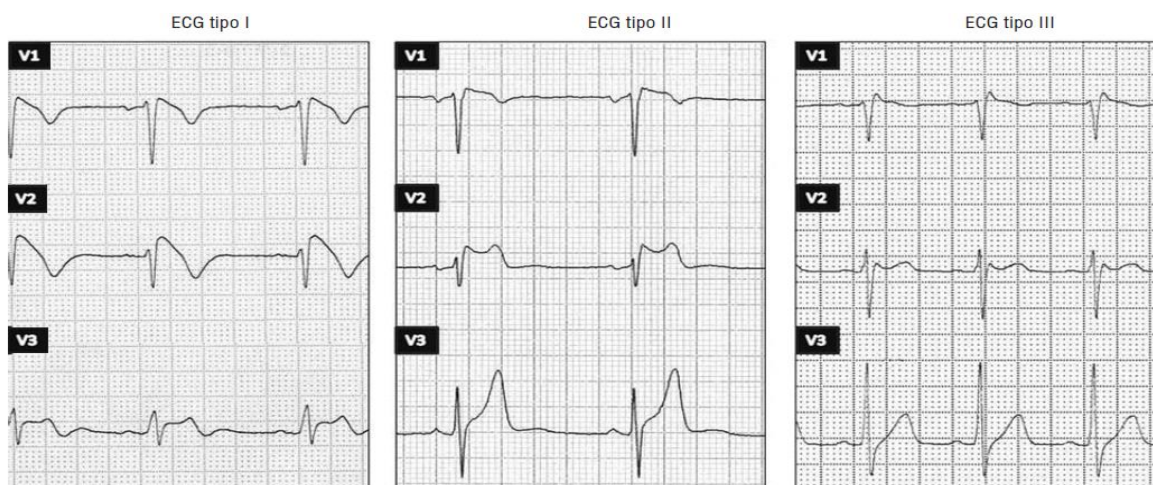
El esfuerzo físico, los betaestimulantes y los alfaalíticos tienden a disminuir las manifestaciones eléctricas, mientras que el reposo, los betabloqueantes, los alfaamiméticos, la hipertermia, ciertas terapéuticas psicotrópicas y a veces la intoxicación por cocaína tiende a aumentarlas<sup>64</sup>.

La mayoría de pacientes asintomáticos permanecen sin diagnosticar. La ocurrencia de edad/síntomas, en particular de un paro cardíaco, se encuentra, de manera coherente en todo la cuarta década de la vida en toda la serie, sin ninguna explicación definitiva hasta la fecha.

## 7.6 DIAGNOSTICO

En el síndrome de Brugada se realiza el diagnostico en los pacientes con o sin síntomas por medio de la detección del electrocardiograma patológico basalmente o con test farmacológico.

Hasta antes del año 2012 estaba definido por 3 patrones electrocardiográficos típicos, consistentes en una elevación cóncava del segmento ST en las precordiales derechas (V1-V3).



**Patrones electrocardiográficos que pueden hallarse en el Síndrome de Brugada. Tomado de Begoña B, Brugada J, Brugada R y Brugada P. Síndrome de Brugada. Rev Esp Cardiol 2009; 62 (11):1297-315.**

Aunque los dos patrones pueden observarse en el síndrome de Brugada, incluso en el mismo paciente en momentos diferentes, sólo el tipo 1 es considerado para el diagnóstico de la enfermedad<sup>65</sup>. Por lo cual se recomienda la toma seriada de electrocardiogramas, incluso se ha demostrado que la ubicación de los electrodos precordiales derechos en el segundo o tercer espacio intercostal puede incrementar la sensibilidad para la detección de estas anomalías<sup>69</sup>.

En el tipo 1 destaca la elevación convexa y descendente del segmento ST  $\geq 2$  mm en más de una derivación precordial derecha (V1-V3), asociado a la presencia de ondas T negativas.

Los criterios de un electrocardiograma tipo 1 para ser válidos en el diagnóstico de síndrome de Brugada, deben estar presentes en más de una derivación precordial derecha desde V1-V3. Aunque existen variantes actualmente consideradas similares al Síndrome de Brugada en los cuales existen todas las características de un electrocardiograma tipo 1 salvo que se manifiestan en derivaciones de cara inferior o lateral izquierda, incluso acompañando a mutaciones del gen SCN5A<sup>65</sup>. Sarkozy y colaboradores informaron, por primera vez, 3 casos de síndrome de Brugada en quienes se manifestó el electrocardiograma tipo 1 tras la administración de bloqueadores del canal de sodio en derivaciones inferiores<sup>66-67</sup>. Miyamoto y colaboradores<sup>68</sup> demostraron que existen pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome de Brugada mediante pruebas genéticas, que no exhiben un electrocardiograma tipo 1 en sus registros basales cuando se aplican los electrodos en posición convencional, y que al desplazarlos hasta el segundo espacio intercostal, muestran el electrocardiograma diagnóstico con un pronóstico similar a aquellos pacientes con el típico electrocardiograma del síndrome de Brugada. Estos autores recomendaron efectuar este procedimiento antes que aplicar antiarrítmicos con el fin de desenmascarar un electrocardiograma tipo 1, pues sería lo más apropiado debido a que es una técnica sencilla y exenta de riesgo. El uso de fármacos quedaría limitado para aquellos pacientes en los que esta conducta no fuera útil. Recientemente se propuso obtener derivaciones precordiales bipolares mediante una combinación de V2 (polo +) y V4 o V5 (polo -), ya que estas derivaciones [V (2-4) y V (2-5)] son más sensibles que V2 (en el cuarto espacio intercostal) para la detección de pacientes con síndrome de Brugada<sup>69</sup>.

En el patrón tipo 2 se aprecia la elevación del segmento ST  $\geq 2$  mm en precordiales derechas seguida en esta ocasión de ondas T positivas o isobifásicas, por lo que se conoce como «patrón en silla de montar».

El tipo 3 puede presentarse como cualquiera de los 2 previos, pero en esta ocasión la elevación del segmento ST es  $\leq 1$ mm.

Se documentó un patrón electrocardiográfico, denominado patrón Brugada tipo 0, el cual se caracteriza por ser un patrón tipo 1 pero sin onda T negativa, definido en un modelo experimental por Take et al<sup>70</sup>.

De acuerdo a los documentos del consenso, publicados en 2002 y 2005<sup>24-118</sup>, solo el patrón tipo 1 se considera diagnóstico. Los patrones tipo 2 y 3 no son diagnósticos de la enfermedad, pero si sugestivos de esta. Debido a la confusión creada por los consensos a la hora de describir el patrón electrocardiográfico del síndrome de Brugada, particularmente con respecto a las diferencias entre los patrones 2 y 3.

En el año 2012 se publicó un nuevo consenso de expertos para establecer unos criterios electrocardiográficos nuevos con mayor precisión. En estos nuevos criterios, solo se consideran 2 patrones<sup>76</sup>:

- a. Patrón tipo 1: idéntico al patrón tipo 1 clásico de los consensos previos.
- b. Patrón tipo 2: incluye los patrones 2 y 3 de los consensos previos (“tipo silla de montar”).

Otro hallazgo descrito en el electrocardiograma a tener en cuenta es la presencia de onda R final en aVR, con un voltaje  $> 3$  mm, denominado «signo de aVR». Cuando está presente, se relaciona con una mayor incidencia de episodios arrítmicos graves.

Según el consenso publicado por la Heart Rhythm Society, el estudio genético puede ser útil para pacientes con patrón electrocardiográfico tipo 1 en los que se ha establecido un diagnóstico clínico de sospecha basado en la historia clínica, la historia familiar y la expresión electrocardiográfica en reposo o inducida por un test farmacológico.

En cambio, en los casos en los que sólo se presenta el patrón electrocardiográfico tipo 2 o 3 de forma aislada este no estaría indicado.

En los familiares de primer grado está recomendado realizar un estudio genético dirigido a la mutación específicamente hallada<sup>72-73</sup>. Estos hallazgos no aportan actualmente grandes ventajas en el pronóstico y las implicaciones terapéuticas de estos pacientes. Sin embargo, existe evidencia bibliográfica en la que parecen presentar mejor pronóstico los pacientes diagnosticados de síndrome de Brugada en los que se detectan mutaciones missense o sentido erróneo en el gen SCN5A comparados con aquellos con una mutación que determina la producción de una proteína truncada, pues estos últimos se relacionan con una mayor incidencia de síncope<sup>71</sup>.

Por tanto, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas, los individuos en los que se detecta una mutación asociada con síndrome de Brugada se les recomienda evitar todas las situaciones, fármacos o tóxicos involucrados con el desencadenamiento de episodios arrítmicos descritos para este tipo de pacientes.

Así, la presencia de mutaciones no impacta en la actitud terapéutica a seguir, pero se mantiene la recomendación de realizar estudios genéticos a los familiares de primer grado en los que se ha localizado el defecto genético causal con la intención de tomar las precauciones adecuadas en las situaciones precipitantes de episodios y continuar su seguimiento.

➤ Criterios de Gussak para el diagnóstico del síndrome de Brugada<sup>74</sup>.

Este autor propone que la presencia de un criterio mayor y uno menor hace el diagnóstico del síndrome con mayor sensibilidad que su aparición aislada.

A. Criterios mayores:

1. Patrón Brugada en el electrocardiograma en pacientes con corazón estructuralmente normal.
2. Aparición del patrón Brugada con la inyección de bloqueadores de los canales de sodio.



## B. Criterios menores:

1. Historia familiar de muerte súbita.
2. Síncope de origen desconocido.
3. Episodio documentado de TV/FV.
4. Inducibilidad en el estudio electrofisiológico.
5. Positividad de los estudios genéticos (por definir).

El diagnóstico requiere alto grado de sospecha clínica donde los cambios electrocardiográficos como los eventos clínicos son importantes. Debido a la variabilidad en la manera de presentarse el síndrome de Brugada; Las Sociedades Americanas<sup>76</sup> y Europea<sup>77</sup> han propuesto los siguientes criterios para el diagnóstico:

- Criterio electrocardiográfico.

Y uno de los siguientes criterios clínicos<sup>24-75</sup>:

- FV documentada.
- TVP
- Historia familiar de muerte cardíaca súbita en personas < 45 años.
- Electrocardiograma tipo 1 en miembros de la familia.
- Taquicardia ventricular inducida por estimulación eléctrica programada.
- Síncope inexplicado pero sugestivo de arritmia.
- Respiración agónica nocturna.

## 7.7 TEST DE PROVOCACIÓN FARMACOLÓGICO

Ante la sospecha del síndrome y en ausencia del patrón electrocardiográfico típico en los familiares de primer grado, deben realizarse pruebas farmacológicas con el objetivo de desenmascarar eventuales formas latentes. La prueba se considera positiva si se logra la aparición o la exacerbación del patrón electrocardiográfico, o sea, un aumento del supradesnivel del segmento ST de 1 mm con una duración superior a los 80 mseg a partir del punto J.

Los bloqueadores del canal de sodio han sido los fármacos más empleados, principalmente por su fácil disponibilidad, su rápida acción y su efectividad<sup>78</sup>. Los

fármacos que con más frecuencia se utilizan para éste fin son la ajmalina, la flecainida y la procainamida.

**Fármacos utilizados para desenmascarar el electrocardiograma de síndrome de Brugada<sup>24</sup>.**

<b>Compuesto</b>	<b>Dosis</b>	<b>Vía</b>
Ajmalina	1 mg/kg en 5 min	Intravenosa
Flecainida	2 mg/kg en 10 min 400 mg	Intravenosa Oral
Procainamida	10 mg/kg en 10 min	Intravenosa
Pilsicainida	1 mg/kg en 10 min	Intravenosa

El desarrollo de un patrón electrocardiográfico tipo 1 de síndrome de Brugada durante la prueba es criterio de detención de la misma, así como la aparición de patrón tipo 2 con una elevación del segmento ST igual o superior a 5 mm, ensanchamiento del QRS  $\geq$  130% de su valor inicial o el desarrollo de cualquier arritmia. El paciente debe permanecer monitorizado hasta la normalización completa del electrocardiograma a posteriori de la prueba. El test farmacológico sólo se considera positivo cuando se produce una conversión al patrón electrocardiográfico tipo 1 en al menos 2 derivaciones precordiales derechas. En pacientes portadores de mutaciones en el gen SCN5A la ajmalina presentó superioridad a la flecainida en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y, sobre todo, valor predictivo negativo (VPN: 83% test de ajmalina versus 36% test de flecainida) <sup>79-80</sup>. El bajo valor predictivo negativo del test de flecainida, junto con la corta vida media de la ajmalina hacen de éste fármaco el favorito para el diagnóstico en caso de sospecha de síndrome de Brugada.

Se ha demostrado que la colocación de las derivaciones precordiales derechas en espacios intercostales superiores (tercero e incluso segundo espacio intercostal) aumenta la sensibilidad tanto por electrocardiograma basal como tras administración de fármacos bloqueadores del canal de sodio<sup>81</sup>.

## 7.8 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Puede plantearse con las siguientes entidades:

1. Síndrome QT largo heredofamiliar variante LQT3.
2. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD).
3. Taquicardia ventricular polimórfica con QTc normal sin cardiopatía estructural.
4. Fibrilación ventricular idiopática (FVI).
5. Taquicardia ventricular polimórfica adrenérgica o catecolaminérgica.
6. Taquicardias ventriculares monomórficas idiopáticas
  - a. De la vía de salida del ventrículo derecho, con morfología de bloqueo de rama izquierda, catecolamino-sensitiva o adenosina-sensitiva.
  - b. Del ventrículo izquierdo con morfología de bloqueo incompleto de rama derecha (QRS angosto), fascicular, divisional o verapamilo-sensitiva.
  - c. Propranolol sensitiva (automática).
  - d. Indiferenciada.

El síndrome de Brugada y variante LQT3 de los síndromes de QT largo heredo familiares. Dado que ambas entidades comparten el mismo gen (son alélicas), la concordancias que comparten son: comparten el mismo gen SCN5A en el cromosoma 3, carecen de cardiopatía estructural aparente, presentan frecuentes antecedentes familiares positivos, tienen herencia autosómica dominante, los eventos taquiarrítmicos ocurren predominantemente durante el sueño y/o el reposo, la vagotonía puede perjudicarlos y la simpaticotonía mejorarlos, pueden tener eventos inducidos por pausas, la mortalidad anual es muy elevada, parecen beneficiarse en mayor medida con el cardiodesfibrilador automático implantable.

Síndrome de Brugada se debe diferenciar de la displasia ventricular derecha. Las anomalías genéticas causantes del síndrome de Brugada, localizadas en el cromosoma 3, una localización totalmente distinta de los lugares cromosómicos descritos en la displasia ventricular derecha, ayudaría a la diferenciación de estas entidades. El diagnóstico de displasia ventricular derecha se basa en el hallazgo de infiltración por células adiposas y cambios fibróticos del miocardio ventricular derecho<sup>82-84-85</sup>.

## Condiciones que pueden cursar con un electrocardiograma similar al síndrome de Brugada<sup>87</sup>. Tomada de Brugada et al.

Diagnóstico diferencial	¿Predisposición genética?
Bloqueo de rama derecha atípico	Hiperpotasemia
Infarto agudo de miocardio, especialmente de ventrículo derecho (VD)	Hipercalcemia
Pericarditis/miopericarditis aguda, derrame pericárdico	Intoxicación por cocaína, alcohol
Tromboembolia pulmonar	Tratamiento con:
Aneurisma disecante de aorta	I. Fármacos antiarrítmicos: bloqueadores del canal de Na (clase IC, clase IA), bloqueadores del calcio, bloqueadores beta
Trastornos de los sistemas nerviosos central y autonómico	II. Fármacos antianginosos: bloqueadores del calcio, nitratos
Distrofia muscular de Duchenne	III. Fármacos psicotrópicos: Antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos, fenotiacinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, litio
Ataxia de Friedreich	
Hipertrofia ventricular izquierda	
Displasia aritmogénica de VD	
Compresión mecánica del tracto de salida de VD	
Tumor mediastínico	
<i>Pectus excavatum</i>	
Tras cardioversión eléctrica	
Repolarización precoz, especialmente en atletas	
Hipotermia	

En el síndrome de repolarización precoz a considerar en el diagnóstico diferencial son: desnivel del segmento ST de tipo isquémico, ondas T de cardiopatía isquémica o sobrecarga ventricular, supradesnivel del ST asociado a pericarditis con concavidad superior que tras unos días se normaliza con inversión de las ondas T y posteriormente a la normalidad del electrocardiograma, infradesnivel del segmento ST asociado a digitálicos en derivaciones DI, aVL y de V4 a V6, con onda T aplanada o negativa, alteraciones del potasio o calcio, efectos de algunos fármacos (antibióticos, antihistamínicos, antiarrítmicos) y síndrome de QT largo.

La elevación del segmento ST puede encontrarse también en pacientes jóvenes sanos, principalmente en V2. Se observa también en casos de bloqueo de rama izquierda el haz de His de morfología cóncava y discordante con el complejo QRS. En casos de pericarditis aguda cuando es difuso con infradesnivel del segmento ST recíproco en aVR mayor a 5 mm y con depresión del segmento PR.

En casos de hiperkalemia donde se observan otros como ondas T altas y picudas, ondas P de poca amplitud o ausentes.

En casos de angina de Prinzmetal, donde se observan también cambios similares a los del infarto agudo de miocardio pero de manera momentánea en el territorio de una arteria coronaria.

En casos de miocarditis se pueden ver además del supradesnivel del segmento ST, arritmias o bloqueos y el paciente puede encontrarse desde asintomático hasta con insuficiencia cardíaca y choque cardiogénico.

En el TEP, la sobrecarga ventricular derecha que simula un infarto ventricular derecho, en derivaciones V1, aVF y DIII, y además taquicardia sinusal, bloqueo de rama derecha del haz de His y en ocasiones S1Q3T3, además de encontrar clínicamente hipoxémico al paciente con un gradiente alveolo arterial elevado.

En el síndrome de Takotsubo el supradesnivel se observa en las derivaciones V2 a V6 y se encuentra la imagen característica de la patología en la coronariografía. Y otras etiologías extra cardíacas como ser enfermedades cerebrales ACV (hemorrágicos, isquémicos), enfermedades abdominales (hernia hiatal, peritonitis aguda, pancreatitis, colecistitis aguda), metabólicas (hipotermia, hiperventilación, hipercalcemia); otras: ansiedad, tabaquismo, inmersión en agua fría<sup>82-83</sup>. Otros como aneurisma disecante de la aorta, trastornos del sistema nervioso central y autónomo, distrofia muscular de Duchenne, ataxia de Friedreich, tumor mediastínico, pectum excavatum, tras cardioversión eléctrica, intoxicación por cocaína, alcohol, tratamiento con antiarrítmicos betabloqueantes, bloqueadores de calcio, antianginosos como nitratos, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina, litio<sup>83</sup>.

## 7.9 ESTIMACION DEL RIESGO Y PRONÓSTICO

El síndrome de Brugada se muestra desde la ausencia de síntomas hasta la muerte súbita en edad joven, la búsqueda de parámetros para ayudar a la estratificación del riesgo ha sido de primer interés<sup>25-86</sup>.

Brugada et al<sup>96</sup> presento la base de los datos del registro internacional, el porcentaje de individuos que sufrieron muerte súbita o FV documentada en algún momento de su vida ascendía al 25%, esta cifra sobrestima la incidencia real de eventos, por un lado porque en esta serie están incluidos los primeros pacientes identificados en los primeros años tras la descripción de la enfermedad y, por otro, porque la población referida al registro internacional habitualmente es de mayor riesgo<sup>88</sup>.

Todas las series coinciden en que los pacientes con síndrome de Brugada sintomáticos presentan un elevado riesgo arrítmico:

- Los sobrevivientes de muerte súbita cardíaca presentan alto riesgo de recurrencia de muerte súbita cardíaca o de arritmias ventriculares fatales o casi fatales y por lo tanto tienen una indicación clase I para implante de CDI<sup>26-28-93</sup>.
- El síncope de origen cardíaco es también un marcador de alto riesgo arrítmico y éstos pacientes tiene también una indicación clase I de implante de CDI<sup>26-28-93-94</sup>.
- Se considera razonable el implante de CDI en pacientes afectos de síndrome de Brugada y que hayan presentado TV documentada, aunque la misma no haya resultado en muerte súbita cardíaca o síntomas (indicación clase IIa)<sup>93</sup>.
- El patrón electrocardiográfico tipo 1 espontáneo ha sido identificado como predictor independiente de arritmias ventriculares en la mayoría de las series<sup>26-28,94-95</sup>. Se recomienda la monitorización clínica del electrocardiograma, con objeto de detectar un patrón electrocardiográfico espontáneo tipo 1 en pacientes con síndrome de Brugada cuyo diagnóstico se haya realizado mediante test farmacológico, con o sin síntomas previos (indicación clase IIa)<sup>93</sup>.
- Los hombres presentan una mayor tendencia a desarrollar eventos arrítmicos que las mujeres en algunas series, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística<sup>26-89</sup>.
- La presencia de FA, que puede encontrarse espontáneamente en un 10-54% de los pacientes con síndrome de Brugada<sup>89-90</sup>, se ha relacionado recientemente con un peor pronóstico. Otros hallazgos electrocardiográficos pueden tener cierta significación pronostica, entre los que se encuentran la prolongación del intervalo QTc en V2, el signo aVR, la presencia de alternancia de la onda T, el patrón de repolarización en derivaciones inferiores o laterales y la anchura del complejo QRS<sup>67-91-92</sup>.

- Ni los antecedentes familiares de muerte súbita ni la presencia de mutación en el gen SCN5A se han definido como factores de riesgo en ninguna de las grandes series descritas hasta la fecha. Sin embargo, estudios recientes indican que otros hallazgos genéticos sí que podrían tener significación pronóstica. Por otro lado, parece que la presencia de ciertos polimorfismos podría modular el riesgo de los pacientes con síndrome de Brugada. En este sentido, hemos podido observar que la presencia concomitante del polimorfismo H558R y una mutación en el gen SCN5A se relaciona con un fenotipo más benigno<sup>96</sup>.
- El valor de la inducibilidad de arritmias ventriculares sostenidas durante estudio electrofisiológico (EEF) como herramienta para evaluar el riesgo arrítmico es un tema en debate.
- Las guías consideran que el uso del EEF en la estratificación de riesgo en pacientes con síndrome de Brugada asintomáticos con electrocardiograma espontáneo tipo 1 es una indicación de clase IIb<sup>93</sup>.

El papel del EEF para poder estratificar con mayor fiabilidad el riesgo de muerte súbita del paciente con diagnóstico de síndrome de Brugada sigue siendo motivo de debate, y existen opiniones a favor y otras en contra con relación al pronóstico. En el estudio FINGER: se evaluó el pronóstico y factores de riesgo de muerte súbita en pacientes de Francia, Italia, Países bajos, Alemania con síndrome de Brugada reclutando 11 centros terciarios [Centro Médico Académico, Amsterdam (Países Bajos); Universidad de Münster y el Hospital Universitario de Mannheim (Alemania) ; Hospital de Massaia cardenal de Asti, Universidad de Turín (Italia); y el centro de referencia para enfermedades arrítmicas en Nantes (Francia), que incluye pacientes de los hospitales universitarios de Burdeos, Brest, Rennes, Tours, Angers, Poitiers, Estrasburgo y Nantes (Francia)] con criterio de inclusión un electrocardiograma de tipo 1, presente ya sea al inicio o después de la exposición de drogas, después de la exclusión de las enfermedades que imitan Brugada en pacientes de 35 a 45 años el 72% masculinos. Como dato genético no había ninguna diferencia en el tiempo hasta el primer evento entre portadores de

la mutación SCN5A y no portadores, como historia familiar de muerte súbita no era predictivo de eventos arrítmicos ni en el grupo de sintomáticos ni el grupo de pacientes asintomáticos, los pacientes con un electrocardiograma tipo 1 espontáneo tenían un tiempo más corto para el primer evento arrítmico que los pacientes en quienes el electrocardiograma tipo 1 se muestra sólo durante la exposición a drogas, el sexo masculino tiende a estar asociada con un menor tiempo al primer evento, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística, los pacientes con taquiarritmias ventriculares inducibles tenían un tiempo significativamente menor hasta el primer evento arrítmico que los pacientes con un estudio negativo, en pacientes asintomáticos con electrocardiograma tipo 1 espontáneo no hay asociación a género ni a edad para predecir un tiempo más corto para el primer evento arrítmico durante el seguimiento<sup>26</sup>.

Como conclusión; el estudio demostró que, en la mayor cohorte de pacientes con síndrome de Brugada hasta el momento, el riesgo de eventos arrítmicos es baja en pacientes asintomáticos la presencia de síntomas y un electrocardiograma tipo 1 espontáneo son los únicos predictores independientes de eventos arrítmicos. A la inversa, sexo, antecedentes familiares de muerte súbita, la capacidad de inducción de taquiarritmias ventriculares durante un estudio electrofisiológico, y la presencia de una mutación en el gen SCN5A no tienen ningún valor predictivo.

En el registro PRELUDE (ProgrammedELectricalstimUlationpreDictivevalue) se incluyeron 308 pacientes (80% varones, edad media  $\pm$  de  $45 \pm 12$  años) con patrón electrocardiográfico tipo 1, espontáneo y/o inducido tras test farmacológico, y sin antecedentes de parada cardíaca o taquicardia ventricular sostenida, en todos los pacientes se realizó ecocardiograma y ergometría para descartar la presencia de cardiopatía estructural. Se definieron pacientes inducibles como aquellos en los que la estimulación programada indujo fibrilación ventricular, taquicardia ventricular polimórfica sostenida (más de 30 segundos) o taquicardia ventricular polimórfica sincopal que requirió choque eléctrico. Se hizo seguimiento posterior de eventos arrítmicos (ocurrencia de fibrilación ventricular o choques apropiados de cardiodesfibrilador) cada 6 meses. La conclusión de los autores fue que la inducibilidad de taquicardia o fibrilación ventricular tras estimulación eléctrica programada no permite identificar pacientes de alto riesgo, mientras que



la presencia de un electrocardiograma espontáneo tipo 1, historia de síncope, periodo refractario efectivo ventricular <200 ms, y los QRS fraccionados, parecen más útiles para identificar a los candidatos de un cardiodesfibrilador implantable (CDI) profiláctico.

En el registro PRELUDE la inducibilidad de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular no fue predictor de riesgo en estos pacientes.

A pesar de estas limitaciones concluye que ante la evidencia de más rigor hasta acerca de la pobre utilidad del estudio electrofisiológico en la estratificación de riesgo en pacientes con síndrome de Brugada, llegando a proponer una recomendación de tipo III (riesgo  $\geq$  beneficio) para su uso en este tipo de pacientes.

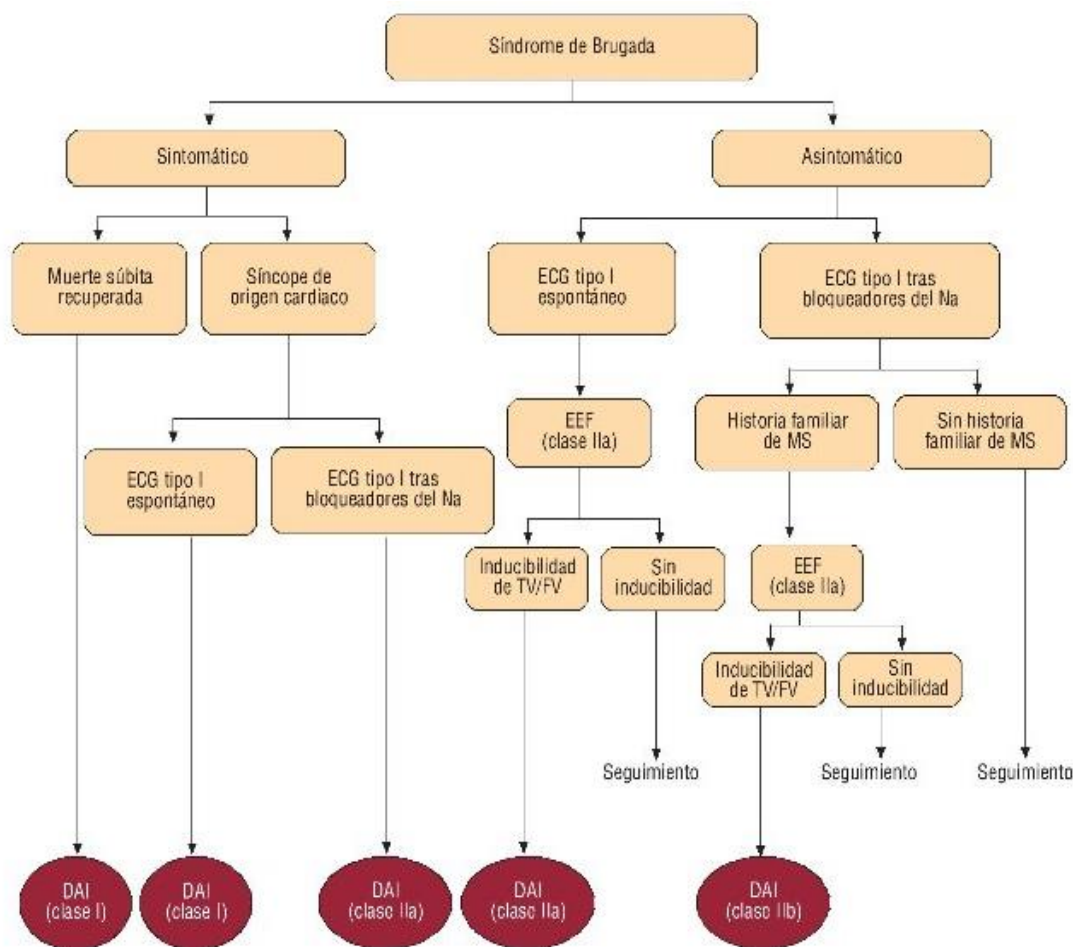
El registro PRELUDE apoya los resultados de investigaciones de otros grupos como el estudio FINGER que han demostrado mayor riesgo de muerte súbita en pacientes con historia de síncope y con patrón electrocardiográfico tipo 1 espontáneo. La utilidad de la estimulación eléctrica programada ha sido un tema de controversia en los últimos años y la falta de evidencia hace que las guías para el manejo de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita conjuntas de la ACC/AHA/ESC del 2006<sup>119</sup>, la consideren una recomendación con nivel de evidencia II y clase B, a la realización de un estudio electrofisiológico en la estratificación del síndrome de Brugada<sup>94</sup>.

## 7.10 TRATAMIENTO

El CDI es el único tratamiento de eficacia realmente demostrada en el síndrome de Brugada. Las indicaciones actuales del CDI corresponden a las recomendaciones propuestas por el II Consenso Internacional publicado en 2005<sup>24</sup>.

En general, se recomienda implantación de CDI a todos los pacientes que ya hayan sufrido síntomas y a los pacientes asintomáticos en quienes el EEF induzca arritmias ventriculares, especialmente si presentan patrón electrocardiograma tipo I de forma espontánea. En los pacientes asintomáticos, sin historia familiar de

muerte súbita y cuyo patrón electrocardiograma tipo I sólo se documente tras la administración de fármacos bloqueadores del sodio, se recomienda realizar seguimiento periódico sin necesidad de EEF para su estratificación<sup>24</sup>.



**Resumen de las directrices a seguir para la implantación de desfibrilador automático implantable (DAI) en pacientes con diagnóstico de síndrome de Brugada. Antzelevitch C. Brugada syndrome. PacingClinElectrophysiol. 2006; 29:1130–59.**

Sin embargo, en ocasiones la implantación de este dispositivo se hace imposible por los altos costos y situaciones complejas, como la no aceptación del mismo por parte del paciente y el escenario de niños pequeños. Además, del 28 % - 32 % de los individuos jóvenes desarrollan complicaciones serias relacionadas directamente al implante de este dispositivo<sup>97</sup>, y los choques inapropiados se registran entre un 20 % - 36 % de los casos<sup>88</sup>.

Entre las recomendaciones para evitar los choques inadecuados se encuentran realizar una programación cuidadosa del dispositivo: programación de una única zona de terapia para FV con una frecuencia de corte alta (250 LPM menos la edad del paciente en años, o a una frecuencia cardíaca superior a 210-220 LPM)<sup>98</sup> aumentando la ventana de detección, aumentando el número de intervalos para detectar FV a 18 de 24, o 30 de 40<sup>99-100</sup>, con el objeto de evitar chocar una taquicardia ventricular no sostenida. También se recomienda enfatizar la contraindicación absoluta de la práctica de deportes competitivos y las limitaciones en la práctica recreativa de deportes<sup>101</sup>, especialmente de aquellos deportes como el remo, la natación o el levantamiento de pesas (que se asocian con un mayor riesgo de ruptura de los electrodos), favorecer la utilización de dispositivos monocamerales (que tienen una tasa menor de complicaciones), y tratar las arritmias supraventriculares.

Con objetivo de reducir el desequilibrio iónico al final de la fase 1 del potencial de acción, se han propuesto dos estrategias principales:

- a. el empleo de fármacos inhibidores de las corrientes de potasio I<sub>to</sub>.
- b. el empleo de fármacos que aumentan las corrientes de calcio I<sub>CaL</sub>.

La quinidina, un agente efectivo para suprimir FV en el síndrome de Brugada, al inhibir la corriente I<sub>TO</sub>, lo cual reduce el grado de heterogeneidad de la repolarización en la región del TSVD<sup>103</sup>. La quinidina es el único agente disponible en el mercado con significativas propiedades bloqueantes de I<sub>TO</sub><sup>104-106</sup>. Ha resultado eficaz en la prevención de la FV inducida por EEF además, de que estaría indicada como terapia acompañante al CDI en pacientes con choques frecuentes y para suprimir tormentas eléctricas<sup>105</sup>. Se recomiendan dosis entre 1000-1500 mg para minimizar el riesgo de taquicardia ventricular helicoidal (Torsades de Pointes)<sup>102</sup>.

También es de utilidad como tratamiento coadyuvante al CDI en pacientes con múltiples descargas<sup>109</sup> o como alternativa terapéutica al CDI en niños con riesgo de arritmias<sup>108</sup>. Por su parte, los fármacos betamiméticos como el isoproterenol, que aumentan las corrientes de entrada I<sub>CaL</sub>, se han empleado con buenos

resultados en casos de tormenta arrítmica<sup>107</sup>. El cilostazol, inhibidor de la fosfodiesterasa III con propiedades bloqueadoras de Ito y activadoras de I<sub>CaL</sub><sup>88</sup>. La disopiramida<sup>111</sup> y la orciprenalina<sup>110-112</sup> han demostrado también su utilidad en caso de tormenta eléctrica en algunos reportes.

Tedisamil un bloqueador de I<sub>TO</sub> que puede ser más potente que la quinidina por su escaso efecto en las corrientes de entrada; sin embargo, bloquea IKr y produce formas adquiridas de QT largo, por lo que puede cambiar un tipo de TVP por otro, además todavía está en evaluación<sup>22</sup>. 4-aminopiridina, teóricamente bloquea de manera exclusiva la corriente I<sub>TO</sub>, sin embargo, no es cardioselectiva y produce efectos neurológicos que impiden su uso en la clínica. La denopamina es un estimulante adrenérgico que actúa probablemente aumentando I<sub>CaL</sub> y el bepridil actúa por bloqueo de Ito<sup>107</sup>.

Los fármacos antiarrítmicos como la amiodarona y los betabloqueadores no previenen la recurrencia de las arritmias ventriculares.

La utilidad de la ablación por radiofrecuencia en pacientes con síndrome de Brugada con alto riesgo y que presentaban frecuentes episodios de FV desencadenados por extrasístoles ventriculares monomorfas<sup>113-114</sup>, con eliminación de eventos arrítmicos en el seguimiento. Son candidatos apropiados para éste enfoque pacientes muy sintomáticos (múltiples episodios de FV / choques apropiados), con extrasistolia ventricular monomorfa muy frecuente y susceptible de ser mapeadas, refractarios a tratamiento farmacológico.

La posible utilización del marcapasos para prevenir frecuencias lentas ha sido mencionada, pero hasta el momento no existen evidencias que justifiquen su uso<sup>115</sup>.

Otras recomendaciones son que a los pacientes con síndrome de Brugada evitar el uso de fármacos que desenmascaren un electrocardiograma tipo 1 y potencialmente pueden desencadenar arritmias ventriculares<sup>116</sup>.

Los pacientes deben consultar de manera urgente en caso de presentar síncope.

Se recomienda evaluación clínica a todos los familiares de 1º grado de un paciente portador de síndrome de Brugada.

Todos los pacientes deben ser seguidos regularmente en consulta externa, para así identificar el desarrollo de síntomas.

Realizar análisis genético, en caso de estar disponible para confirmar el diagnóstico clínico, para la detección de familiares afectos, y con propósitos de investigación.

#### 7.10.1 RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE BRUGADA<sup>117</sup>.

##### Clase I

1. Se debería informar al paciente portador de patrón de síndrome de Brugada sobre la acción de drogas que puedan favorecer la aparición de arritmias. (Nivel de evidencia C.)

##### Clase IIa

1. La realización de un EEF con estimulación ventricular programada podría ser de utilidad para estratificar el riesgo en pacientes asintomáticos con patrón de Brugada tipo 1 espontáneo. (Nivel de evidencia C.)
2. Es razonable realizar una monitorización estrecha de una elevación espontánea del segmento ST en pacientes con elevación del ST solamente inducido por fármacos. (Nivel de evidencia C.)

##### Clase IIb

1. La realización de un EEF con estimulación ventricular programada podría ser de utilidad para estratificar el riesgo en pacientes asintomáticos con

patrón de Brugada tipo 1 inducido por fármacos y con historia familiar de muerte súbita. (Nivel de evidencia C.)

### 7.10.2 RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS<sup>117</sup>.

#### Clase I

1. Se debería indicar un CDI en pacientes con síndrome de Brugada y antecedentes de un episodio de muerte súbita sin otra causa aparente. (Nivel de evidencia C.)
2. Se debería indicar un CDI en pacientes con síndrome de Brugada con elevación espontánea del segmento ST-T en V1, V2, o V3 y con antecedentes de síncope de origen cardíaco. (Nivel de evidencia C.)
3. Se debería indicar un CDI en pacientes con síndrome de Brugada con TV documentada no causante de muerte súbita. (Nivel de evidencia C.)

#### Clase IIa

1. El implante de un CDI es razonable en pacientes con síndrome de Brugada con elevación inducida por fármacos del segmento ST-T y con antecedentes de síncope de origen cardíaco. (Nivel de evidencia C.)
2. El implante de un CDI es razonable en pacientes con síndrome de Brugada asintomáticos con elevación espontánea del segmento ST-T y con taquicardia o fibrilación ventricular inducida durante un EEF, informado el paciente del riesgo del tratamiento y de la probabilidad de beneficio. (Nivel de evidencia C.)
3. El isoproterenol y la quinidina pueden ser útiles para el tratamiento de tormentas eléctricas en pacientes con síndrome de Brugada. Esta última puede considerarse para el tratamiento crónico en pacientes sintomáticos en regiones en las que no puede accederse a un CDI. (Nivel de evidencia C.)

## Clase IIb

1. El implante de un CDI es razonable en pacientes con síndrome de Brugada asintomáticos con elevación inducida del segmento ST-T e historia familiar de muerte súbita y con taquicardia o fibrilación ventricular inducida durante un EEF. (Nivel de evidencia C.)

## Clase III

1. Los fármacos antiarrítmicos del tipo Ic (p. ej., flecainida y propafenona) y los de clase Ia con excepción de la quinidina (p. ej., procainamida o ajmalina) están contraindicados en pacientes con síndrome de Brugada. (Nivel de evidencia C.)

## 8. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo en forma de reporte de dos casos con Síndrome de Brugada en Colombia en el pueblo indígena PAEZ-NASA.

## 9. CASOS CLINICOS

### 9.1 CASO A:

Paciente masculino de 31 años de edad indígena Paéz quien se encontraba de visita en la ciudad de Cali-Colombia, consulta por cuadro clínico que inicia el día previo al día de la consulta; consistente en episodio sincopal con pérdida de la conciencia por tiempo indeterminado, el cual fue precedido de sensación de palpitations y dolor torácico, sin movimientos anormales ni relajación de esfínteres. Al día siguiente, en horas de la madrugada el paciente presenta cuadro similar, motivo por el cual es llevado por sus familiares al Centro Medico Imbanaco.

Antecedentes familiares de muerte súbita en 1 hermano a los 21 años, tío paterno a los 32 años y abuelo paterno a los 54 años

Al ingreso al servicio de urgencias, paciente consciente, alerta, orientada, con signos vitales tensión arterial 90/60 mm Hg, frecuencia cardiaca 72 lpm, frecuencia respiratoria 16 rpm. Examen físico dentro de los parámetros normales, a la auscultación cardiaca no soplos.

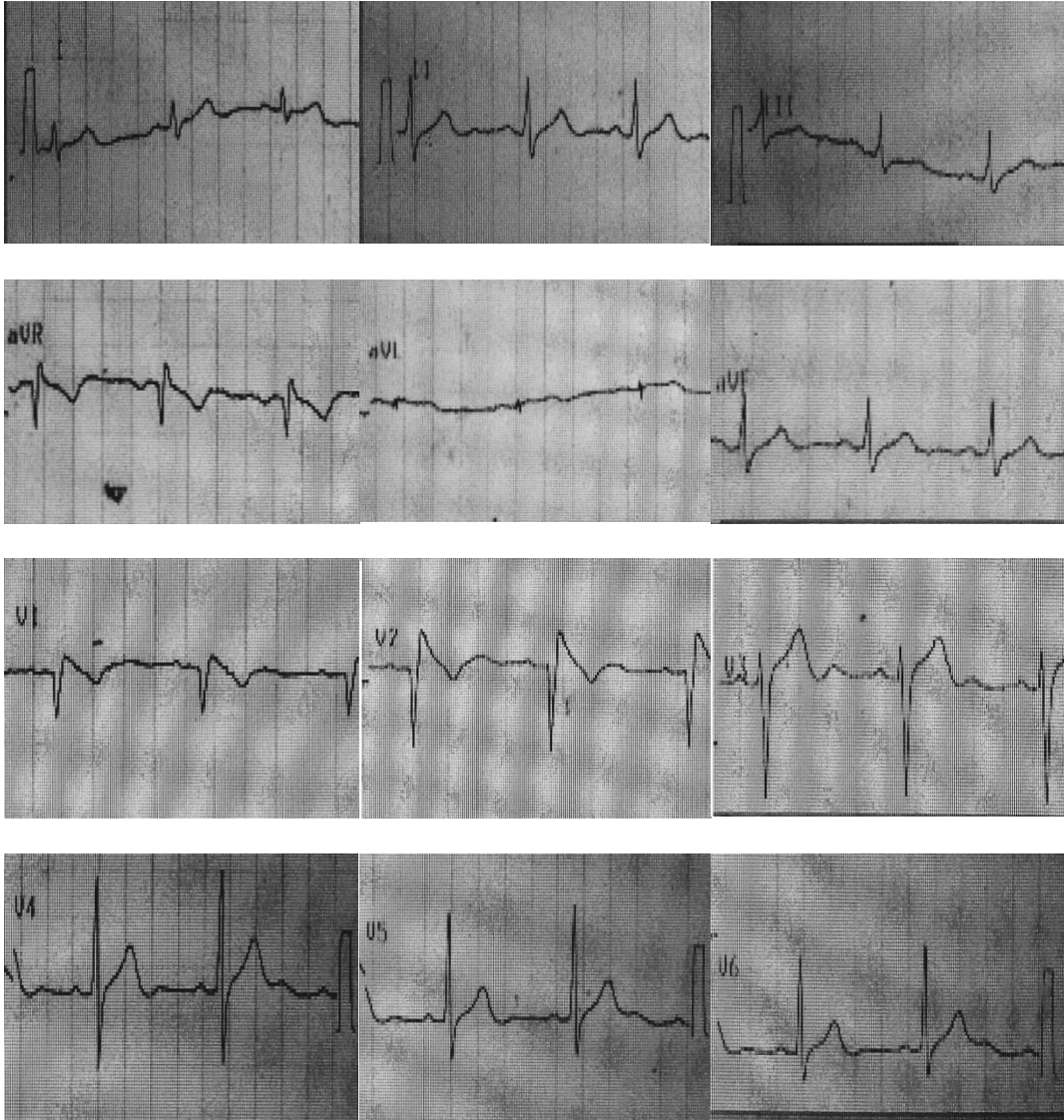
Se considera episodio sincopal de alto riesgo, por lo que se traslada a sala de reanimación y se realiza electrocardiograma convencional.

Se realiza ecocardiograma transtorácico, donde no se reporta cardiomiopatía estructural; y se encuentra con función, estructura y contractibilidad biventricular normal, sin otros hallazgos relevantes.

Paciente con Síndrome de Brugada con patrón electrocardiográfico tipo 1 sintomática por episodios sincopales y antecedente familiar de muerte súbita.

Este cuadro clínico se diagnostica como síncope de origen arritmogénico por lo que se consideró como parte del tratamiento el implante de un cardiodesfibrilador.





## 9.2 CASO B:

Paciente masculino de 25 años de edad, proveniente del departamento del cauca, nativo indígena Páez consultó por presentar síncope recurrente. Estando en reposo en su cuarto de hotel de la ciudad de Cali, una hora posterior a realizar diligencias varias, presentó compromiso súbito de conciencia sin relajación de esfínteres de aproximadamente un minuto de duración, con recuperación completa posterior. En las dos horas siguientes repitió episodios sincopales de similares características en tres oportunidades, por lo que sus amistades deciden llevarlo a una institución de salud (Centro Medico Imbanaco).

Al ingreso se constató presión arterial de 126/82 mmHg, frecuencia cardiaca de 82 lpm, saturación de 99% y temperatura axilar de 36°C. El paciente no refería comorbilidades significativas con antecedentes familiares de un hermano varón que falleció a la edad de 15 años de muerte súbita por IAM? Sin más datos.

Se realiza un electrocardiograma, que mostraba imagen de bloqueo incompleto de rama derecha, supradesnivel del ST e inversión de la onda T en precordiales derechas, sugerente de patrón Brugada tipo 1, se toma ecocardiograma transtorácico con función ventricular conservada.

Cuadro clínico que corresponde a un síncope de origen arritmogénico se realizó implante de cardiodesfibrilador.



## 10. DISCUSION

El síndrome de Brugada se incluye entre las alteraciones cardíacas que se conocen como canalopatías, esto es, enfermedades producidas por alteraciones de los canales iónicos transmembrana que participan en la génesis del potencial de acción celular y cuya consecuencia es la predisposición a la aparición de arritmias. Se considera que el SB es una de las causas de muertes súbitas que acontecen en un corazón aparentemente normal.

Es una enfermedad poco frecuente y con una alta mortalidad, por lo que es de gran importancia conocerla y sospecharla en pacientes con clínica compatible. En los casos analizados, el síncope fue la manifestación clínica inicial, pacientes de 25 y 31 años respectivamente originarios del departamento del Cauca y nativos indígenas pertenecientes a los PAEZ-NASA, con antecedentes familiares importantes y con un patrón electrocardiográfico caracterizado por una elevación descendente del segmento ST  $\geq 2$  mm en más de una derivación precordial derecha (V1-V3), seguida de ondas T negativas; correspondiente a un patrón tipo 1 de Brugada, con ecocardiograma transtorácico sin trastornos de la motilidad biventricular. Nuestros pacientes cumplían claramente con los criterios para la colocación de cardiodesfibrilador, por lo que se procedió a su implantación, con buena evolución. Con el mejor conocimiento de esta patología, el correcto diagnóstico y estudio tanto del paciente como de sus familiares, mejoraremos las estrategias de prevención y tratamiento oportuno con la consecuente disminución de la mortalidad, teniendo en cuenta que Colombia no se han documentado casos de síndrome de Brugada con pacientes nativos es necesario replanteamiento de estrategias, campañas médicas en la que podamos realizar pruebas genéticas y seguimiento de pacientes con antecedentes personales y familiares de muerte súbita.

El Cardiodesfibrilador Implantable es el único tratamiento de eficacia realmente demostrada en el síndrome de Brugada. Las indicaciones actuales corresponden a las recomendaciones propuestas por el II Consenso Internacional publicado en 2005, clase 1 nivel de evidencia C.

Es necesario preguntar si realmente son pacientes con síndrome de Brugada ya que no sabemos con certeza sus antecedentes familiares, tampoco se realizaron pruebas genéticas para corroborar el diagnóstico ya que no se ha reportado hasta el momento este síndrome en la región y mucho menos en un pueblo nativo, cabe también preguntarse si lo sucedido a estas personas no fue una variante Brugada o un desencadenador para que realicen el típico patrón Brugada; ahora otra pregunta que vale la pena resaltar ¿si verificamos el síndrome de Brugada en los indígenas Paéz-Nasa; podríamos apoyar las antiguas teorías de migración del hombre proveniente de Asia y Europa hacia América pasando por el estrecho de Bering?.

## 11. CONCLUSIONES

Tras 24 años desde la primera descripción del síndrome de Brugada, hemos sido testigos de una gran evolución en el conocimiento de esta enfermedad. Se ha descubierto que el síndrome de Brugada es una patología extremadamente compleja, en la que todavía quedan multitud de incógnitas por explicar. Existe aún mucha controversia en temas que en un futuro van a adquirir, si no la tienen ya, una importancia capital en la enfermedad, como pueden ser los test genéticos o las nuevas estrategias de valoración de riesgos. Además, hemos visto como el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad sigue siendo limitado, habiendo diferentes teorías parcialmente incompletas, aunque con intentos de unificación en el horizonte. También se han realizado grandes avances en los últimos años, que abrirán el campo hacia avances mucho mayores en el futuro cercano.

El síndrome de Brugada es una patología interesante desde el punto de vista clínico, electrocardiográfico, etiológico, genético y terapéutico. En nuestros países no son patologías frecuentes pero se deben de tomar en cuenta con el alto grado de migración entre los continentes que se observa hoy en día, teniendo en cuenta que el síndrome de Brugada es una patología que se ha descrito en los continentes asiático y europeo, les muestro el caso de dos pacientes indígenas autóctonos de Colombia, y debido a que por diferentes causas corrieron con

suerte de encontrarse en regiones de Colombia con la tecnología para poderlos tratar como en este caso la ciudad de Cali.

Nuestros pacientes cumplían claramente con los criterios para la colocación de CDI, por lo que se procedió a su implantación, con buena evolución.

Así mismo habrán varios indígenas en las regiones selváticas del Huila, Cauca, Putumayo sin vías de acceso terrestre, sin recursos médicos, con esta canalopatía causando más muertes a los indígenas Paéz-nasa sin el debido reconocimiento vale la pena destacar que los datos de mortalidad se basa en registros de defunciones (DANE), tomando en cuenta que la zona en mención es una región en conflicto armado permanente con guerrilla, paramilitarismo, delincuencia común dedicada al tráfico de estupefacientes, donde es muy difícil que un sistema de registros y de salud adecuado preste su atención como corresponde.

Las técnicas de diagnóstico genético, aplicadas en la práctica diaria de la Medicina Legal nos serían de gran utilidad y aportarían un enorme beneficio social, porque en primer lugar nos permitirán hacer un diagnóstico etiológico ante una muerte súbita funcional en esta región.

Con la ayuda del gobierno colombiano para el estudio del síndrome de Brugada en el pueblo indígena Paéz-nasa tendremos el mejor conocimiento de esta patología, el correcto diagnóstico y estudio tanto del paciente como de sus familiares, mejoraremos las estrategias de promoción, prevención y tratamiento oportuno con la consecuente disminución de la mortalidad de esta enfermedad.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Brugada J, Brugada P, Brugada R. El síndrome de Brugada y las miocardiopatías derechas como causa de muerte súbita. Diferencias y similitudes. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 257-285.
2. Martínez Sánchez J, García Alberola A, Sánchez Muñoz JJ et al. Presentación de síndrome de Brugada e intervalo QT largo en un mismo paciente. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 645-648.
3. Díaz-Padrón R, Castro J, Quiñones M. Síndrome de Brugada. *Rev Cubana CardiolCirCardiovasc* 2000; 14(2):133-140
4. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998; 392:293-296
5. Rook MB, Bezzina Alshinawi C, Groenewegen WA, van Gelder IC, van Ginneken ACG, Jongsma HJ, Mannens MMAM, Wilde AAM. Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome. *Cardiovascular Research*. 1999; 44:507-517
6. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing ClinElectrophysiol*.2006; 29:1130-1159.
7. Chiale P., Franco A., Selva H., Militelo C., Supradesnivel del ST persistente en las derivaciones precordiales derechas y muerte súbita por fibrilación ventricular en un paciente sin cardiopatía estructural (síndrome de Brugada).*Revista Argentina de Cardiología* 1999;67:645:648.

8. Aguinaga L Cuevas F y col .Edición Latina de Electrocardiología Vol. 6 No 1 Marzo .2000.
9. Alcaldía Mayor de Bogotá, Secretaría Distrital de Salud, Dirección de Salud Pública, Política Distrital de Salud Ambiental para Bogotá 2011-2023. Bogotá D. C., octubre de 2011.
10. Administración Municipal de Páez-Cauca 2002 Plan básico de ordenamiento territorial-PBOT 2002. Páez-Belalcázar: Documento de trabajo.
11. Organización Panamericana de la Salud. <http://www.paho.org/spanish/gov/ce/ce130-28-s.pdf>. Organización Mundial de la Salud. 130° sesión del Comité Directivo. Washington 24-28 de junio de 2002. Consultado el 27 de marzo de 2012.
12. Wejxa, Gentil 2007 El íisxuhme en el territorio. Páez-Belalcázar: Asociación de Cabildos Nasa Çxhaçxha. 2007 Reflexiones sobre el sxûuyu'. Refrescar el pensamiento para la prevención territorial del pueblo indígena nasa.
13. Presidencia de la República 1991 Constitución política de Colombia. Bogotá: Impreandes.
14. República de Colombia 1989 Decreto No 919 del 01 de mayo de 1989, Bogotá: Diario Oficial. 2001 Ley 715 de 2001. Bogotá: Diario Oficial.
15. Consejo Regional Indígena del Cauca (CRIC) 2006 Cartilla de Legislación Indígena. Popayán: Usaid.
16. Droga, Poder y Región en Colombia No. 1.- CINEP -Ricardo Vargas, (compilador) Drogas, poder y región en Colombia, impactos locales y conflictos, Bogotá: CINEP, vol. 2, 1994.
17. Perfil epidemiológico pueblos indígenas de Colombia. (Ministerio de Salud y Protección Social, Organización Panamericana de la Salud, 2012)

18. Bosque GA. Síndrome de Brugada. *Gac Med Mex* 2001; 137 (1): 53-58.
19. Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, Jarry G, Rey JL, Quiet JC. Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol.*2000; 86:91-4.
20. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:771-4.
21. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, Nademanee K, Brugada R, Brugada J, Veerakul G, Li H, Bowles NE, Brugada P, Antzelevitch C, Towbin JA. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (sunds), a disease allelic to Brugada syndrome. *Human Molecular Genetics.* 2002; 11:337-345.
22. Antzelevitch C (2006) Brugada syndrome. *PACE* 29:1130–59.
23. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, et al. Prevalence and mortality of the Brugada- type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(3): 771-774.
24. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111 (5): 659-670.
25. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, et al. Long-Term Prognosis of Individuals With Right Precordial ST-Segment-Elevation Brugada Syndrome. *Circulation* 2005; 111 (3): 257-263.
26. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010; 121(5): 635-643.



27. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ *et al.* (2002) Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 106: 2004–2011.
28. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, *et al.* Natural History of Brugada Syndrome: Insights for Risk Stratification and Management. *Circulation* 2002; 105 + (11): 1342-1347.
29. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G, Seidl K, Wichter T, Wolpert C, Borggrefe M, Haverkamp W. Sodium channel gene (*scn5a*) mutations in 44 index patients with brugada syndrome: Different incidences in familial and sporadic disease. *Human Mutation*. 2003; 21:651-652.
30. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998; 392:293-296.
31. Rook MB, Bezzina Alshinawi C, Groenewegen WA, van Gelder IC, van Ginneken ACG, Jongasma HJ, Mannens MMAM, Wilde AAM. Human *scn5a* gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the brugada syndrome. *Cardiovascular Research*. 1999; 44:507-517.
32. Pfahnl AE, Viswanathan PC, Weiss R, Shang LL, Sanyal S, Shusterman V, Kornblit C, London B, Dudley SC. A sodium channel pore mutation causing Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2007; 4:46-53.
33. London B, Michalec M, Mehdi H, Kerchner L, Sanyal S, Viswanathan PC, *et al.* Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (*GPD1-L*) decreases cardiac Na<sup>+</sup> current and causes inherited arrhythmias. *Circulation*. 2007; 116:2260-8.

34. Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, Seibel JS, Cavlovich D, Kornblit CA, et al. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. *Circulation*. 2002; 105:707-13.
35. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007; 115:442-9.
36. Delpon E, Cordeiro JM, Nunez L, Thomsen PEB, Guerchicoff A, Pollevick GD, et al. Functional effects of *KCNE3* mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *CircArrhythmElectrophysiol*.2008; 1:209-18.
37. Amin AS, Asghari-Roodsaria A, Tan HL. Cardiac sodium channelopathies. *Pflugers Arch*. 2009 Nov [Epub ahead of print].
38. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev*. 2005; 85: 1205-53.
39. TerKeurs HEDJ, Boyden PA. Calcium and arrhythmogenesis. *Physiol Rev*. 2007; 87:457-06.
40. Antzelevitch C, Dumaine R. Electrical heterogeneity in the heart: Physiological, pharmacological and clinical implications. In: Page E, Fozzard HA, Solaro RJ, eds. *Handbook of physiology. Section 2. The cardiovascular system*. New York: Oxford University Press. 2001:654-92.
41. Antzelevitch C. Cellular basis and mechanism underlying normal and abnormal myocardial repolarization and arrhythmogenesis. *Ann Med*. 2004; 36 (suppl 1):5-14.
42. Antzelevitch C. Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated witharrhythmias.*Heart Rhythm*. 2004; 1(5):42-56.

43. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. The Brugada syndrome. From cell to bedside. *CurrProbl Cardiol.* 2005; 30:9-54.
44. Ohkubok, Watanabe I, Okumura Y, Takagi Y, Ashino S, Kofune M, et al. Right ventricular histological substrate and conduction delay in patients with Brugada syndrome. *Int Heart J.* 2010; 51(1):17-23.
45. Toh N, Morita H, Nagase S, Tanigushi M, Miura N, Nishii N, et al. Atrial electrophysiological and structural remodeling in high-risk patients with Brugada syndrome: assessment with electrophysiology and echocardiography. *Heart Rhythm.* 2010; 7(2):218-24.
46. Antzelevitch C. In vivo human demonstration of phase 2 reentry. *Heart Rhythm.* 2005; 2(8):804-06.
47. Fish JM, Antzelevitch C. Link between hypothermia and the Brugada syndrome. *J CardiovascElectrophysiol.*2004; 15:942-44.
48. Nishida K, Fujuki A, Mizumaki K, Sakabe M, Sugao M, Tsuneda T, et al. Canine model of Brugada syndrome using regional epicardial cooling of the right ventricular outflow tract. *J CardiovascElectrophysiol.* 2004; 15:936-41.
49. Antzelevitch C, Brugada R. Fever and the Brugada syndrome. *PACE.* 2002; 25: 1637-39.
50. Ambardekar AV, Lewkowicz L, Krantz MJ. Mastitis unmasks Brugada syndrome. *Int J Cardiol.* 2009; 132(3):e94-6.
51. Makaryus JN, Verbsky J, Schwartz S, Slotwiner D. Fever associated with gastrointestinal shigellosis unmasks probable Brugada syndrome. *Case Report Med.* 2009; 2009:492031.
52. Yamaki M, Sato N, Myojo T, Nishiura T, Nishimura M, Nakamura H, et al. Possible contribution of ischemia of the conus branch to induction or augmentation

of Brugada type electrocardiographic changes in patients with coronary artery disease. *Int Heart J.* 2010; 51(1): 68-71.

53. Jorens PG, Van den Eynden GG. Propofol infusion síndrome with arrhythmia myocardial fat accumulation and cardiac failure. *Am J Cardiol.* 2009; 104(8):1160-2.

54. Vernooy K, Delhaast T, Cremer OL, Di Diego JM, Oliva A, Timmermans C, et al. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm.* 2006; 3:131-37.

55. Barajas-Martínez HM, Hu D, Cordeiro JM, Wu Y, Kovacs RJ, Meltser H, et al. Lidocaine-induced Brugada syndrome phenotype linked to a novel mutation in the cardiac sodium channel. *Circ Res.* 2008; 103:396-04.

56. Chandra PA, Chandra AB. Brugada syndrome unmasked by lithium. *South Med J.* 2009; 102(12): 1263-5.

57. Meert A, Vermeersch N, Beckers R, Hoste W, Brugada P, Hubloue I. Brugada-like ECG pattern induced by tricyclic antidepressants. *Eur J Emerg Med.* 2009 Dec 5 [Epub ahead of print].

58. Antzelevitch C, Viskin S. Brugada syndrome: cellular mechanisms and approaches to therapy. In: Gussak I, Antzelevitch C, eds. *Electrical diseases of the heart. Genetics, mechanisms, treatment, prevention.* Part III. Chapter 33: Springer London; 2008. p. 500-35.

59. Asensio LE, Álvarez MB, Lozano DE, Farías VA y col. Elevación del ST, bloqueo de rama derecha y muerte súbita: Síndrome de Brugada. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000; 70 (2): 301-311.

60. Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna.* Vol. 1. 14ta ed. Madrid: Ediciones Hartcourt SA; 2000:606-609.

61. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27:1061-70.
62. Benito B, Brugada J. Recurrent syncope: an unusual presentation of Brugada syndrome. *Nat ClinPractCardiovasc Med.* 2006; 3:573-7.
63. Makita N, Sumitomo N, Watanabe I, Tsutsui H. Novel SCN5A mutation (Q55X) associated with age-dependent expression of Brugada syndrome presenting as neurally mediated syncope. *Heart Rhythm.* 2007; 4:516-9.
64. Leenhardt A, Hamdaoui B, Di Fusco S y col. Syndrome de Brugada. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux.* May 2003; 96(4):30-37.
65. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. The Brugada syndrome. From cell to bedside. *CurrProbl Cardiol.* 2005; 30:9-54.
66. Brugada P, Benito B, Brugada R, Brugada J. Brugada syndrome: up date 2009. *Hellenic J Cardiol.* 2009; 50(5):352-72.
67. Sarkozy A, Chierchia GB, Paparella G, Boussy T, De Asmundis C, Roos M, *et al.* Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *CircArrhythm Electrophysiol.* 2009; 2(2):154-61.
68. Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K. Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am J Cardiol.* 2007; 99:53-7.
69. Batchvarov VN, Govindan M, Macfarlane P, Camm AJ, Behr ER. Diagnostic utility of bipolar precordial leads during ajmaline testing for suspected Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2010; 7(2):208-15.

70. Take Y, Morita H, Wu J, et al. Spontaneous electrocardiogram alterations predict ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2011; 8:1014–21.
71. Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2005; 2:254–60.
72. Miura D, Nakamura K, Ohe T. Update on genetic analysis in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2008; 5:1495.
73. Ackerman M, Priori S, Willems S, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on Genetic Testing. *Heart Rhythm*. 2011; 8.
74. Gussak I, Bjerregaard P, Hammill SC. Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1635-1638.
75. Begoña Benito, Josep Brugada, Ramón Brugada y Pedro Brugada. Síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(11):1297-315.
76. Bayes de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, Lambiase P, Riera AP, Garcia Niebla J, Pastore C, Oreto G, McKenna W, Zareba W, Brugada R, Brugada P. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: A consensus report. *Journal of Electrocardiology*. 2012; 45:433-442.
77. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA, Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2002; 23(21):1648.

78. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*. 2000; 101:510-5.
79. Hong K, Brugada J, Oliva A et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation* 2004; 110 (19): 3023-3027.
80. Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, et al. Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*.
81. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungsanga K. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur Heart J*. 2001; 22:2290-6.
82. Corrado D, Nava A, Buja G y col. Familial cardiomyopathy underlies syndrome Of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *J Am coll Cardiol* 1996; 27: 443-448.
83. Brugada P, Brugada J, Brugada R. "Brugada syndrome": A structural cardiomyopathy or a functional electrical disease?
84. Ahmad F, Li D, Karibe A y col. Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. *Circulation* 1998; 98: 2791-2795.
85. Metzger JT, de Chillou C, Cheriex E y col. Value Of the 12- lead electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular dysplasia, and absence of correlation with echocardiographic findings. *Am J Cardiol* 1993; 72: 964-967?

86. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*. 2002; 105:73-8.
87. Brugada P, Brugada R, Brugada J, Priori S, Napolitano C. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation*. 2005; 112:279-92.
88. Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *ProgCardiovascDis*. 2008; 51:1-22.
89. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:1437-44.
90. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1169- 75.
91. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:1828-34.
92. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, Lizotte E, De Zutter M, Sarkozy A, et al. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 19:380-3.
93. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee



for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114 (10): e385-e484.

94. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the PRELUDE (PRogrammedELEctrical stimulation preDICTivevaluE) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (1): 37-45.

95. Delise P, Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J* 2011; 32 (2): 169-176.

96. Lizotte E, Junttila MJ, Dube MP, Hong K, Benito B, De Zutter M, et al. Genetic modulation of Brugada syndrome by a common polymorphism. *J CardiovascElectrophysiol*. 2009 Jun 22 [Epub ahead of print].

97. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *CircArrhythmElectrophysiol*. 2009; 2(5):495-03.

98. Spragg DD, Berger RD. How to avoid inappropriate shocks. *Heart Rhythm* 2008; 5 (5): 762-765.

99. Gunderson BD, Abeyratne AI, Olson WH, Swerdlow CD. Effect of programmed number of intervals to detect ventricular fibrillation on implantable cardioverter-defibrillator aborted and unnecessary shocks. *Pacing ClinElectrophysiol* 2007; 30 (2): 157-165.

100. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverterdefibrillators:

Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation* 2004; 110 (17): 2591-2596.

101. Heidbuchel H, Corrado D, Biffi A, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part II: ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13 (5): 676-686.

102. Antzelevitch C, Fish JM. Therapy for the Brugada syndrome. In: Kass RS, Clancy CE, eds. *Handbook of experimental pharmacology*. Vol. 171. Basis and treatment of cardiac arrhythmias. New York: Springer; 2006.p. 305-30.

103. Carmona RP, Ramos RR, Padrón GP, Rodríguez AL. Nuevas indicaciones de la quinidina la rescatan del olvido. *Rev Clin Esp*. 2008; 208(7): 369-73.

104. Yang F, Hanon S, Lam P, Schweitzer P. Quinidine revisited. *Am J Med*. 2009; 122(4):317-21.

105. Carmona RP, Ramos RR, Padrón GP, Chávez EG, Rodríguez AL, Cruz JME, et al. La nueva era de la quinidina amenazada de extinción. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2009; 38(3):173-5.

106. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation*. 2004; 110:1731-7.

107. Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4:695-700.

108. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, Amirault JC, Sacher F, Mansourati J, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation*. 2007; 115:2042-8.

109. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* .2004; 43:1853-60.
110. Schweizer PA, Becker R, Katus HA, Thomas D. Successful acute and longterm management of electrical storm in Brugada syndrome using orciprenaline and quinine/quinidine. *Clin Res Cardiol* 2010; 99 (7): 467-470.
111. Sumi S, Maruyama S, Shiga Y, et al. High Efficacy of Disopyramide in the Management of Ventricular Fibrillation Storms in a Patient with Brugada Syndrome. *Pacing ClinElectrophysiol*2010; 33 (6): e53-56.
112. Kyriazis K, Bahlmann E, van der SH, et al. Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated with orciprenaline; effect of low-dose quinidine on the electrocardiogram. *Europace*2009; 11 (5): 665-666.
113. Kakishita M, Kurita T, Matsuo K, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (5): 1646-1653.
114. Nakagawa E, Takagi M, Tatsumi H, et al. Successful radiofrequency catheter ablation for electrical storm of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *Circ J* 2008; 72 (6): 1025-1029.
115. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. The Brugada syndrome. From cell to bedside. *CurrProbl Cardiol*. 2005; 30: 9-54.
116. Postema PG, Wolpert C, Amin AS et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)). *Heart Rhythm* 2009; 6 (9): 1335-1341.
117. Revista argentina de cardiología / VOL 80 N° 2 / marzo-abril 2012  
Consenso de Prevención Primaria y Secundaria de Muerte Súbita, Sociedad

Argentina de Cardiología – Sociedad Uruguaya de Cardiología (con la colaboración del CONAREC).

118. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RNW, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA, for the Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the brugada syndrome: Consensus report. *Circulation*.2002; 106:2514-2519.

119. Anderson K, *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:46-8.