

REVISIÓN DE TEMAS

Síndrome de Brugada

Brugada syndrome

María Lucía Padrón Hernández¹, Hugo Fernando Pérez Reyes²

RESUMEN

El síndrome de Brugada, en ausencia de cardiopatía estructural, se considera una canalopatía que predispone a arritmias ventriculares y muerte súbita. Se describió inicialmente en la década de los 90 y hasta el momento se ha avanzado significativamente en el entendimiento de su fisiopatología, procurando cada vez más su diagnóstico temprano.

Las alteraciones en las corrientes iónicas durante las fases iniciales del potencial de acción en los miocitos cardíacos generan un gradiente transmural potencialmente arritmogénico, manifestándose en el electrocardiograma (en derivaciones precordiales derechas) como elevación del segmento ST en diferentes magnitudes y variaciones de la onda T.

Debe siempre sospecharse en los pacientes pediátricos que consulten a los servicios de urgencias por síncope, ya que este puede ser una de sus manifestaciones clínicas.

PALABRAS CLAVE (DcCS): *síndrome de Brugada, síncope, electrocardiograma, canalopatía, muerte súbita.*

ABSTRACT

Brugada syndrome is a channelopathy that predisposes to ventricular arrhythmias, and sudden death in the absence of structural heart disease. It was first described in the early nineties, and significant progress has been made understanding its physiopathology, seeking an early diagnosis.

Alterations in the ionic currents during the initial phases of the action potential in cardiac myocytes generate a potentially arrhythmogenic transmural gradient with characteristic electrocardiographic changes in right precordial leads, consisting of elevation of the ST segment, and variations of the T wave.

This syndrome should always be suspected in pediatric patients that come to the emergency room with a syncope, because it may be the first clinical manifestation of the Brugada syndrome.

KEY WORDS (MeSH): *Brugada syndrome, syncope, electrocardiogram, channelopathy, sudden death.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brugada (SB) involucra un conjunto de anomalías en los canales iónicos cardíacos que se asocian con un alto riesgo de muerte súbita cardíaca^{1,2}, causando hasta el 4% de las muertes súbitas en la población general, siendo una patología significativa en el síndrome de muerte súbita infantil³.

Es una entidad potencialmente generadora de taquicardia ventricular polimórfica (TVP) o fibrilación ventricular (FV)^{1,2} en ausencia de enfermedad cardíaca estructural³. Fue descrita inicialmente por Pedro y Joseph Brugada en 1992, momento desde el que ha ido en ascenso su investigación y publicación en revistas científicas^{1,2,3}.

¹ Médica cirujana, Universidad del Rosario; residente Pediatría, Universidad de La Sabana.

² Médico cirujano y pediatra, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Simón Bolívar y Hospital de la Misericordia (Bogotá, Colombia).

Responsable de correspondencia: Hugo Fernando Pérez, médico pediatra, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Simón Bolívar y Hospital de la Misericordia (Bogotá, Colombia).

Correo electrónico: hugofer72@yahoo.com | **Teléfono:** 676 7940 exts. 139/162 | **Dirección:** calle 165 N° 7-06

Fecha de recepción: 04-05-14 - **Fecha de revisión:** 10-05-14 - **Fecha de aceptación:** 06-06-14

La función adecuada de los canales iónicos cardíacos es fundamental para el desarrollo del potencial de acción miocárdico, por lo que mutaciones en los genes que codifican las subunidades de estos canales son las responsables de alteraciones en los flujos de iones, causando diferentes arritmias hereditarias⁴, entre las que encontramos el SB.

El objetivo de esta revisión es aportar conceptos actualizados con respecto a las bases moleculares, mecanismos arritmogénicos, manifestaciones clínicas, enfoque y manejo de esta entidad, motivado por el caso clínico que se presenta a continuación.

Paciente masculino de nueve años que consulta por cuadro clínico consistente en dolor torácico en tres ocasiones durante los últimos ocho días, de característica opresiva, retrosternal, de intensidad moderada, sin irradiación, con duración aproximada de un minuto, asociado a disnea, de inicio en reposo y seguido de síncope. Al momento de la valoración, el paciente se encontraba asintomático. Como antecedentes, requirió hospitalización en unidad de cuidado neonatal por hipoglucemia y enfermedad respiratoria durante un mes. Al año de vida, necesitó hospitalización durante un mes por bronconeumonía. No refería antecedentes farmacológicos, patológicos, quirúrgicos, tóxico-alérgicos, traumáticos o familiares de muerte súbita o enfermedad cardíaca. Al examen físico de ingreso, se encontró paciente eutrófico, en adecuado estado general, sin signos de dificultad respiratoria, normotenso pero bradicárdico para la edad, con frecuencia cardíaca de 59 latidos por minuto, sin otros hallazgos positivos al examen cardiopulmonar.

Como estudio inicial de síncope, se realizó en el servicio de urgencias electrocardiograma de 12 derivaciones, y se encontró ritmo sinusal con frecuencia cardíaca de 55 latidos por minuto, eje derecho de 120° sin imágenes de bloqueo de rama, segmento PR de 0,12 segundos, QT corregido de 0,44 segundos, alteración en la repolarización ventricular dado

por ondas T invertidas en V1 y V2, elevación del segmento ST en V2 y punto J elevado 2 mm sobre línea isoeletrica. Los niveles de electrolitos en sangre y la radiografía de tórax se encontraron dentro de límites normales y el ecocardiograma descartó alteración cardíaca estructural.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la prevalencia general estimada del SB es baja, oscilando entre 1-5 casos por cada 10.000 en Europa y 12 por 10.000 en el sureste asiático, se supone que es mucho mayor, debido a la penetrancia variable de la enfermedad, al elevado número de pacientes que presentan formas atenuadas de la enfermedad³, debut como muerte súbita, y al bajo índice de sospecha en los servicios de urgencias. Se ha descrito desde los 2 a los 84 años, con una edad media al diagnóstico de 40 a 45 años³. Se ha reportado con mayor frecuencia en hombres (hasta un 80%) al parecer por la influencia protectora estrogénica que causa en las mujeres un menor flujo de potasio hacia el exterior celular durante la fase 1 del potencial de acción. Los eventos arrítmicos se describen con mayor frecuencia durante el sueño, el reposo o luego de la ingesta de comidas copiosas³.

FISIOLOGÍA DE LA DESPOLARIZACIÓN DE LAS CÉLULAS CARDÍACAS Y FISIOPATOLOGÍA DEL SB

El conocimiento de los mecanismos celulares de transporte iónico que causan el SB es fundamental para su entendimiento e interpretación de las manifestaciones electrocardiográficas³.

Los principios electrofisiológicos de la conducción cardíaca se fundamentan en el paso de iones a través de canales en la membrana celular, creando un flujo de corriente que genera señales excitatorias en los miocitos cardíacos. Estos canales iónicos atraviesan la bicapa lipídica y sufren cambios transicionales en

su conformación, que permiten su apertura en respuesta a un estímulo eléctrico, ayudando al flujo de sodio, potasio, calcio o cloro, en contra de gradientes electroquímicos establecidos previamente por las bombas de iones dependientes de energía, como la bomba sodio-potasio-ATPasa y la bomba sodio-calcio. La dirección y magnitud del flujo depende del gradiente eléctrico a los dos lados de la membrana. Los canales, una vez abiertos, se inactivan después de la despolarización⁴.

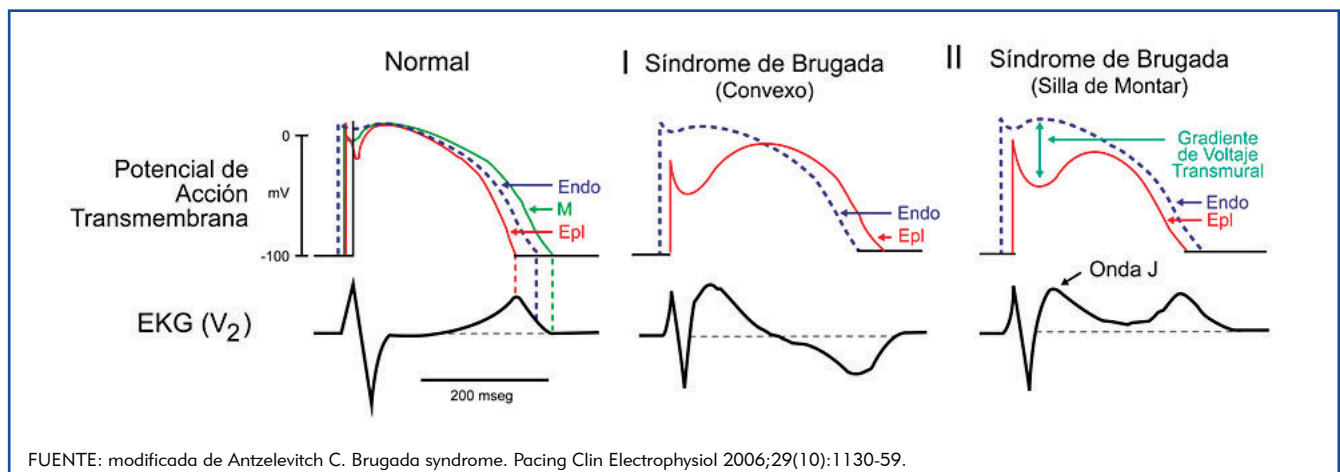
El potencial de acción transmembrana cardíaco consta de cinco fases, con diferentes flujos de iones en cada una de ellas. Cuando un solo tipo de canal iónico está abierto el potencial de membrana celular, tiende a igualar su potencial de equilibrio, razón por la cual el potencial en reposo transmembrana se encuentra cerca de -94 mV, debido al número elevado de canales de potasio abiertos, lo que se conoce como la fase 4 o de reposo del potencial de acción. El cambio de este potencial de reposo ocurre en la fase 0 o de despolarización rápida, resultante del movimiento de sodio hacia el interior de la célula. Luego, durante la fase 1 o de repolarización rápida, la membrana alcanza transitoriamente un voltaje de 0 mV, debido a una inactivación de la corriente de sodio y la activación de tres corrientes hacia el espacio extracelular. La más importante es

la corriente transitoria de potasio o I_{to} , que genera un gradiente transmural que enlentece esta fase.

Una segunda corriente llamada I_{to2} o de calcio y el funcionamiento de la bomba sodio-calcio en modo de invertido (ingreso de sodio, salida de calcio) también contribuyen⁴. En la siguiente fase, llamada de meseta o fase 2, la bomba sodio-calcio vuelve a funcionar normalmente y se abren canales lentos de calcio que lo ingresan a la célula, en contraposición a un flujo saliente de potasio y cloro. La fase 3 o de repolarización rápida final se da por la inactivación del flujo intracelular de calcio y el funcionamiento de la bomba sodio-potasio ATPasa⁴.

La morfología normal del potencial de acción en la fase 1 (muesca inicial y forma de domo, ver figura 1) depende de una adecuada entrada de sodio durante la fase 0 y salida transitoria de potasio por la corriente I_{to} . En el SB, específicamente en el epicardio del ventrículo derecho, se presenta una débil corriente de sodio despolarizante, incapaz de oponerse a la corriente I_{to} , por lo cual se acentúa la muesca en el epicardio, lo que se ve reflejado en una elevación del punto J y segmento ST, típicos del síndrome. Esta alteración causa un gradiente transmural entre el epicardio y el endocardio que puede permitir la generación de un mecanismo de reentrada, potencialmente arritmogénico, ya que

Figura 1. **Trazado electrocardiograma en síndrome, de Brugada**



fomenta la reexcitación local, la cual puede desencadenar extrasístoles ventriculares y episodios de TVP o FV^{3,5}.

A nivel electrocardiográfico, estas alteraciones se ven reflejadas en las derivaciones derechas, donde se observará elevación del segmento ST en forma de cúpula mayor a 2 mm sobre la línea isoeletrica, seguida de una onda T negativa debido a que la repolarización en el endocardio ocurriría primero, lo cual corresponde a un patrón tipo I. Si el desbalance entre las corrientes entrantes y salientes durante la fase 1 causa que la muesca se acentúe, pero no se presenta un retraso importante en la repolarización epicárdica, el segmento ST en el electrocardiograma se elevará sin inversión de la onda T y podrá mostrar apariencia ‘en silla de montar’, descrito como patrón tipo II. Una morfología tipo I o tipo II con elevación del punto J o del segmento ST menor a 1 mm se considera un patrón tipo III.

DIAGNÓSTICO

El SB se diagnostica en los pacientes con un ECG tipo I en las derivaciones precordiales derechas (V1 a V3), y menos frecuente en las derivaciones inferiores (DII, DIII y aVF), ya sea de forma espontánea o desencadenado por reto farmacológico. Debe acompañarse de al menos uno de los criterios clínicos –historia familiar de muerte súbita cardíaca antes de los 45 años, EKG tipo I en algún miembro de la familia, síntomas relacionados con arritmias,

síncope o convulsiones, respiración nocturna agónica o arritmias ventriculares documentadas (TVP o FV)–. En las descripciones iniciales de la enfermedad, se consideraba el bloqueo de rama derecha como criterio diagnóstico, sin embargo, actualmente, no se tiene en cuenta. Los patrones II y III se consideran sugestivos de la enfermedad y, para estos casos, se indicaría realizar el reto farmacológico³.

Debido a que varias entidades pueden causar o simular elevación del segmento ST en el electrocardiograma en las derivaciones precordiales derechas, deben descartarse antes de diagnosticar el SB. Dentro de estas, encontramos alteraciones hidroelectrolíticas de calcio y potasio, el aneurisma aórtico disecante, la hipertrofia ventricular izquierda, el bloqueo de rama derecha atípico, el infarto agudo del miocardio, la pericarditis o miopericarditis aguda, el hemopericardio, el embolismo pulmonar, hipotermia e, incluso, cambios asociados a la ataxia de Friedreich o distrofia muscular de Duchenne³.

Aunque los patrones electrocardiográficos, según los consensos del SB de 2002 y 2005, deben evidenciarse por lo menos en dos de las derivaciones precordiales derechas, nueva evidencia sugiere que en una sola podría ser suficiente³. Se ha descrito además que algunos pacientes pueden mostrar los tres patrones electrocardiográficos en diferentes momentos o, incluso, tener electrocardiogramas normales que solo mostrarán los

Tabla 1. Patrones electrocardiográficos^{1,3}

	Tipo I (patrón diagnóstico del SB)	Tipo II	Tipo III
Apariencia segmento ST-T	Prominente, convexo	En ‘silla de montar’	Convexo o en ‘silla de montar’
Elevación del punto J-segmento ST	Mayor o igual a 2 mm	Mayor a 2 mm	Menor a 1 mm
Porción terminal del segmento ST	Gradualmente en descenso	Elevado mayor o igual a 1 mm	Elevado menor a 1 mm
Onda T	Negativa	Positiva o bifásica	Positiva

patrones diagnósticos durante fiebre, hipercalemia, hipocalemia, hipercalcemia o previa toma de agentes vagotónicos, agonistas alfa-adrenérgicos, beta-bloqueadores, antidepresivos tricíclicos, alcohol, cocaína, administración de glucosa e insulina intravenosa o antiarrítmicos clase I^{2,3}.

RETO FARMACOLÓGICO

Los antiarrítmicos clase I (flecainida, ajmalina, procainamida, propafenona, entre otros) tienen la habilidad de reproducir los cambios electrocardiográficos del SB. En esta capacidad se fundamenta el reto farmacológico, el cual se efectúa en laboratorios de electrofisiología y se considera diagnóstico cuando se produce una conversión electrocardiográfica al patrón I tras su administración. El antiarrítmico de elección es la ajmalina (1 mg por kg de peso en 5 min intravenoso), sin embargo, pueden también utilizarse flecainamida (2 mg por kg de peso intravenoso en 10 min o 400 mg vía oral), procainamida (10 mg por kg de peso intravenoso en 10 min) o pilsicainida (1 mg por kg de peso intravenoso en 10 min)^{1,2,3}.

GENÉTICA

El SB es una condición de transmisión autosómica dominante que presenta penetrancia variable³, no obstante, hasta el 50% de los casos pueden ser esporádicos⁶. A la fecha, se han descrito ocho mutaciones en genes ubicados en los cromosomas 3, 10, 11, 12, 19, que codifican subunidades de los canales iónicos (de sodio principalmente) alterando su función. Las mutaciones más frecuentes (más de 300) son la del gen SCN5A, descritas entre el 11-28% de los casos^{3,5}. Este gen codifica la subunidad alfa de la unidad formadora del poro del canal de sodio miocárdico, ocasionando una pérdida de su función³. El porcentaje de portadores de las mutaciones menos frecuentes asociadas al fenotipo del SB se desconocen actualmente.

El segundo gen en frecuencia con mayores mutaciones es el GPD1L, causando alteraciones en el paso de los iones de sodio a la superficie⁵ y reduciendo hasta en un 50% la corriente hacia el interior celular³. Las mutaciones de los genes SCN1B disminuyen la corriente de sodio intracelular y las mutaciones del gen SCN3B causan también menor funcionamiento del canal de sodio. Igualmente, otras mutaciones que se manifiestan con fenotipos del SB y de QT corto incluyen las de los canales cardíacos tipo L de calcio (subunidades alfa y beta, codificadas en los genes CACNA1C y CACNB2B, respectivamente) y de diferentes subtipos de canales de potasio, que ocurren en los genes KCNE3, KCNJ8 y S422L¹.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Después del diagnóstico, el objetivo principal es la identificación y el tratamiento preciso de los pacientes con alto riesgo de muerte súbita cardíaca. Hasta la fecha, algunos marcadores o indicadores han sido identificados y aceptados, sin embargo, la estratificación de riesgo de pacientes asintomáticos con el SB sigue siendo aún un gran motivo de discusión³. Brugada y colaboradores encontraron que los pacientes que presentan inicialmente casi muerte súbita tienen un riesgo mayor de recurrencia (69% a los 54 meses de seguimiento), mientras que los pacientes que presentan síncope y electrocardiograma tipo I de manera espontánea tienen un riesgo de recurrencia del 19% a los 36 meses del seguimiento y un riesgo siete veces mayor de manifestar un evento arrítmico².

De igual manera, presentar un electrocardiograma tipo I y síncope (descartando otras posibles causas de este) ha sido identificado como predictor de arritmias ventriculares. El riesgo de episodios arrítmicos letales o casi letales entre los pacientes previamente asintomáticos con BS varía de acuerdo con la serie estudiada³. El género masculino, por su parte, presenta un riesgo 5,5 veces mayor de muerte súbita².

La historia familiar de muerte súbita cardíaca, en cambio, no ha sido identificada como un marcador fiable de alto riesgo en los pacientes afectados por el SB, ni se han observado diferencias significativas con respecto a los eventos arrítmicos al dividir a los pacientes según la manifestación o no de mutaciones genéticas del gen SCN5A³.

MANEJO NO FARMACOLÓGICO

A la fecha, la única estrategia eficaz que ha demostrado prevenir la muerte súbita de origen cardíaco en los pacientes con SB es el cardiodesfibrilador implantable, aun con las molestias y complicaciones que este conlleva (contraíndica la práctica de algunos deportes por riesgo de daños del dispositivo y puede generar choques inapropiados en presencia de ritmos no desfibrilables). También se describe la ablación por radiofrecuencia para el manejo de ectopia ventricular en pacientes muy sintomáticos³.

MANEJO FARMACOLÓGICO

No ha demostrado mayor efectividad, no obstante, pretende rebalancear las corrientes iónicas activas durante las fases tempranas del potencial de acción epicárdico, restableciendo la morfología normal del potencial de acción^{1,3}. Las opciones terapéuticas sugeridas incluyen isoproterenol, quinidina, disopiramida, 4-aminopiridina, orciprenalina, tedisamil, cilostazol y dimetil litospermato B^{1,3}.

RECOMENDACIONES

Los padres o cuidadores de los pacientes diagnosticados deben evitar el uso de medicamentos sin prescripción médica y alertar a su médico tratante para evitar medicaciones proarrítmicas. En caso de fiebre, al ser esta un potencial provocador de arritmias ventriculares, se debe intentar controlarla y acudir al servicio de urgencias para su estudio. Así mismo, si se presentan episodios de síncope, convulsiones o se evidencia respiración agónica nocturna. Con fines de investigación, se recomienda el estudio genético en familiares de primer grado³.

CONCLUSIONES

En el servicio de urgencias, el conocimiento del SB permitirá tener un alto índice de sospecha en el paciente que consulta por síncope, casi muerte súbita o convulsiones. La realización en todos estos pacientes de un EKG permitirá llevar a cabo un diagnóstico y manejo oportuno, buscando reducir los desenlaces fatales en nuestra población pediátrica.

REFERENCIAS

1. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29(10):1130-59.
2. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, 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):659-70.
3. Berne P, Brugada J. Brugada syndrome 2010. *Card Electrophysiol Clin* 2010;2:533-49.
4. Rubart M, Douglas PZ. Arrhythmias, sudden death and syncope. In: Bonow OR, editor. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 654-984.
5. Wolf CM, Berul CI. Molecular mechanisms of inherited arrhythmias. *Curr Genomics* 2008;9(3):160-8.
6. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of cardiac arrhythmias. In: Bonow OR, editor. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 81-9.