CASO CLÍNICO

Síndrome de Brugada

Nogales García AI, Blanco Ramos MT, Domínguez García C, Barreto Muñoz LA

Centro de Salud Universitario V Centenario. Madrid

Varón de 48 años de edad, fumador, sin otros antecedentes de riesgo vascular, con diagnóstico de linfoma de Hodgkin en remisión completa y en tratamiento con gabapentina, sertralina y disulfiram por dependencia alcohólica.

Consulta por cuatro episodios de pérdida de conocimiento sin pródromos ni clínica posterior. Tres de ellos fueron en un tiempo aproximado de 10 minutos, los dos primeros mientras estaba en la ducha y el último de ellos a la salida; se acompañaron de un traumatismo cráneo-encefálico leve. El cuarto episodio ocurrió en sedestación y el paciente refiere que posteriormente se encontraba mareado el resto del día. Además presenta un cuadro de infección respiratoria de vías altas con sensación distérmica y sudoración, de 24 horas de evolución; en ningún momento refiere dolor torácico, disnea, palpitaciones, ni ninguna otra clínica. Niega episodios previos similares, salvo un síncope vasovagal hace más de 20 años, en el contexto de una salmonelosis.

Las constantes y la exploración física son normales y el ECG realizado no muestra alteraciones isquémicas agudas, por lo que se le deriva a Urgencias para completar el estudio.

En Urgencias es valorado por Neurología mediante un TAC craneal y un EEG, los cuales son normales; y por Cardiología con una ecocardiografía transtorácica (normal) y un ECG (figura 1): ritmo sinusal a 62 lpm, eje QRS a 25º y bloqueo de rama derecha con elevación del punto J de 2 mm, ST de pendiente descendente y onda T negativa.

Ante el cuadro clínico y el ECG descrito, se diagnostican síncopes de repetición de perfil cardiogénico, relacionados con síndrome de Brugada tipo I. Se implanta un desfibrilador monocameral como prevención primaria (síncopes), lo que le mantiene asintomático desde entonces.

COMENTARIO

El síndrome de Brugada fue descrito por primera vez en 1992. Debe su nombre a los cardiólogos españoles Pedro Brugada y Josep Brugada. Se caracteriza por una predisposición a presentar arritmias ventriculares, muerte súbita y un patrón electrocardiográfico característico en las precordiales derechas.

Desde la descripción inicial, ha habido dos conferencias de consenso para mejorar el conocimiento del síndrome, con un informe publicado en el 2002 sobre los criterios diagnósticos[1] y un informe posterior en 2005, para abordar las directrices de estratificación de riesgo y el enfoque terapéutico adecuado[2].

Nos parece interesante presentar este caso, ya que en el diagnóstico diferencial que se hace en caso de síncope es frecuente no pensar en él y que pase desapercibido, al tratarse de un cuadro ciertamente infrecuente aunque grave.

Así, el diagnóstico diferencial en caso de síncopes de repetición debe ser:

• Cardiovascular:

- Síncope vasovagal.

- Hipotensión ortostática.

- Arritmias.

- Infarto miocárdico.

- Síndrome del seno carotídeo.

- Embolismo pulmonar.

• Neurológico:

- Convulsión.

- Síncope histérico.

• Metabólico:

- Hipoxia.

- Hipoglucemia.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Brugada es poco frecuente. Se estima una prevalencia actual de 5 casos cada 10000 habitantes[3], aunque probablemente esta se encuentra subestimada, ya que muchos pacientes presentan formas silenciosas o encubiertas de la enfermedad, sin un patrón electrocardiográfico característico.

Se estima que supone el 20 % de las muertes cardiacas súbitas en ausencia de alteración cardiaca estructural y es responsable de 4-12 % de las muertes súbitas cardiacas[3].

Su prevalencia varía también según la región. Es alta entre la población del este y sureste de Asia[4-6]. Un estudio japonés describe la prevalencia del patrón electrocardiográfico tipo I en 12 de cada 10000 habitantes[5]. El síndrome de muerte súbita nocturna, clásicamente identificado como endémico en países del sureste de Asia[6], también se ha atribuido al síndrome de Brugada[7].

En Norteamérica y el oeste de Europa su prevalencia es relativamente baja, y se estima que en Estados Unidos es de 12 por cada 100000 habitantes[8].

Es más frecuente en hombres que en mujeres[1,3] en una proporción 8-10:1[2].

Hay descripciones de casos aislados en niños[3], pero no existen de estudios a gran escala[9].

ETIOPATOGENIA

Inicialmente, en 1992 se describió como una canalopatía que solamente tenía alteración eléctrica y que estaba producida por disfunción de los canales de los iones involucrados en la generación del potencial de acción, sin una cardiopatía estructural concomitante[10-13].

Este concepto ha cambiado y últimamente es objeto de debate[12], al haber estudios que describen pacientes con síndrome de Brugada y alteraciones cardiacas estructurales[14,15].

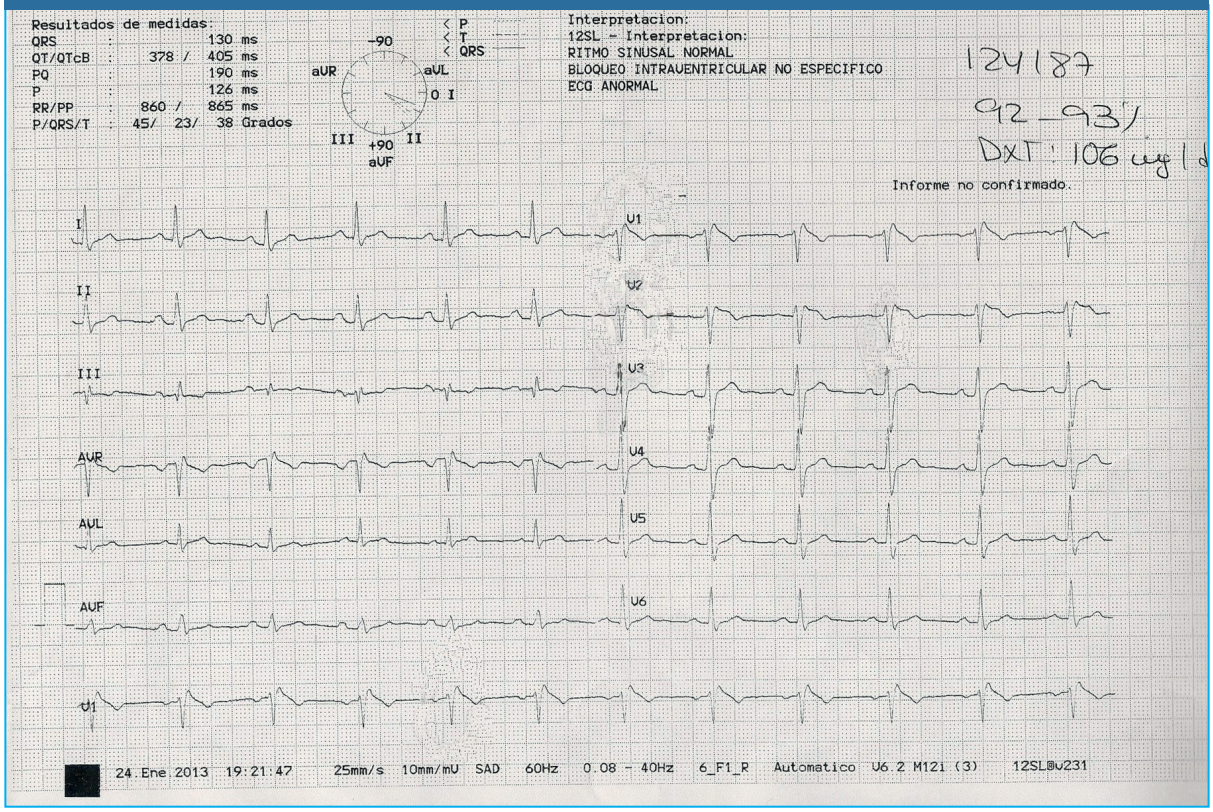
GENÉTICA

Se transmite con un patrón de herencia autosómica dominante[2].

En 1998, Chen et al[18] identificaron la primera mutación asociada en el gen SCN5A (locus 3p21), que codifica la subunidad alfa de los canales de sodio cardiacos.

Posteriormente, se han descrito cientos de mutaciones en el gen SCN5A asociadas con el síndrome. Weiss et al[19] describieron un segundo locus en

Figura 1



el cromosoma 3, diferente del SCN5A y lo identificaron como GPD1-L.

También se han descrito mutaciones de genes que codifican las proteínas de los canales de calcio y las subunidades reguladoras de las corrientes de potasio[20,21]. Se ha observado una gran variedad de mutaciones genéticas que pueden presentarse aisladas o superpuestas y que pueden presentar distintas expresiones fenotípicas[22-26].

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas son muy variables: algunos pacientes son asintomáticos mientras que otros sufren muerte súbita. La edad habitual de aparición de los síntomas es la cuarta década de la vida[1,27-29] y suelen manifestarse con palpitaciones, síncopes, convulsiones y respiración agónica nocturna. Hasta 23 % de los pacientes con parada cardiaca presentaban historia previa de síncope[29]. El 17-42 % de los pacientes diagnosticados tienen episodios sincopales o parada cardiaca secundaria a arritmias (taquicardia ventricular o fibrilación auricular) y hasta 20 % presentan taquicardias supraventriculares[1,28].

Las arritmias, y por tanto los síntomas, aparecen cuando hay un predominio de la actividad vagal, como sucede durante el descanso y el sueño[31]. Según Takigawa et al[32], los síntomas no solo aparecen con un significativo pico circadiano (desde medianoche a primera hora de la mañana), sino que también puede existir un pico estacional (primavera-principios de verano).

Dumaine y col[37] demostraron que los canales de sodio son termosensibles y que con el incremento de la temperatura su función se altera. Otros estudios indican que el patrón electrocardiográfico tipo I puede desencadenarse por fiebre, como pudo haber pasado en nuestro paciente, y que incluso esta puede actuar como desencadenante de una taquicardia ventricular y de una fibrilación ventricular[38,39]. Esto nos lleva a recomendar que en pacientes con síndrome de Brugada deba iniciarse tratamiento antipirético precoz para prevenir la aparición de arritmias graves.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de Brugada se basa en los hallazgos clínicos y los patrones electrocardiográficos específicos espontáneos o inducidos por el uso de bloqueantes de los canales de sodio[2].

Existen tres patrones electrocardiográficos con distinto valor diagnóstico, los cuales pueden observarse en más de una de las derivaciones precordiales derechas (V1-V3) (figura 2)[33]:

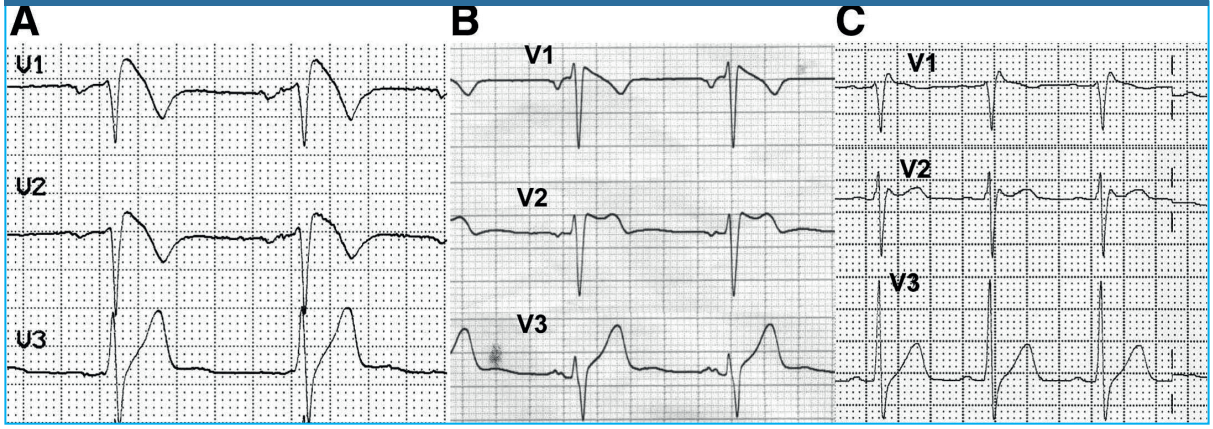
- Tipo 1. Elevación descendente del segmento ST mayor de 2 mm, seguida de una onda T invertida en más de una precordial derecha (V1-V3), con o sin provocación con agentes bloqueantes de los canales de sodio[34]. Este patrón debe acompañarse de uno de los siguientes: historia de fibrilación ventricular, taquicardia ventricular polimórfica, historia familiar inexplicable de muerte súbita cardiaca en personas mayores de 45 años, historia familiar de elevación descendente del segmento ST, taquicardia ventricular inducible con estimulación eléctrica o episodios de respiración agónica nocturna[2].

- Tipo 2. Elevación del segmento ST mayor de 2 mm en precordiales derechas seguidas de ondas T positivas o iso-bifásicas[34].

- Tipo 3. Cualquiera de los 2 anteriores si la elevación del segmento ST es de 1-2 mm[34].

Los patrones 2 y 3 ocurren espontáneamente sin el uso de agentes bloqueantes de los canales de

Figura 2



sodio, pero por sí mismos no se consideran diagnósticos. Sin embargo, si cualquiera de los dos patrones se transforma en un patrón 1 tras el uso de agentes bloqueantes de los canales del sodio, y además presenta una de las características clínicas previamente descritas, puede diagnosticarse como síndrome de Brugada. **Fármaco**

Dada la gran variabilidad de registros electrocardiográficos posibles en un mismo paciente, se recomienda realizar ECG seriados.

Ante la sospecha del síndrome con ausencia de patrón ECG típico, se pueden realizar pruebas farmacológicas para desencadenar formas latentes. Se debe realizar un ECG previo y otro posterior a la inyección del fármaco; los más usados para ello son: flecainida, procainamida y ajmalina (tabla 1)[34]. La prueba será positiva si aparece o se exacerba el patrón electrocardiográfico.

Otros fármacos que pueden inducir patrones electrocardiográficos del síndrome de Brugada son: bloqueantes de los canales de calcio, betabloqueantes, antianginosos, antidepresivos tri y tetracíclicos, fenotiacina, dimenhidrato, cocaína y bupivacaína, además del alcohol[2,35].

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Se trata de un síndrome extremadamente maligno con una alta tasa de mortalidad.

El único tratamiento efectivo es un desfibrilador automático implantable (DAI)[2], ya que existe escasa experiencia acerca de la eficacia del tratamiento farmacológico con quinidina; esta puede ser una alternativa terapéutica en los casos de pacientes que rehúsan la intervención para la colocación de un DAI[36].

Se puede resumir la indicación del tratamiento en 4 grupos [34]:

- Sintomático: DAI.
- Asintomático con historia familiar de muerte súbita: probablemente DAI.
- Asintomático sin historia familiar de muerte súbita, cuyas anomalías son inducibles con el estudio electrofisiológico: candidatos a DAI.
- Asintomático sin historia familiar de muerte súbita y no inducibles: probablemente no necesite tratamiento.

CONCLUSIONES

- El síndrome de Brugada se caracteriza por una predisposición a presentar arritmias ventriculares, muerte súbita y un patrón electrocardiográfico característico en las precordiales derechas.
- La forma clínica de presentación varía desde pacientes asintomáticos hasta otros que sufren muerte súbita, pasando por palpitaciones, síncopes, convulsiones y respiración agónica nocturna.
- Es un síndrome extremadamente maligno con una alta tasa de mortalidad.
- El único tratamiento efectivo es un DAI.

Tabla 1: Fármacos para el diagnóstico del síndrome de Brugada

Fármaco	Dosis	Vía
Ajmalina	1 mg/kg en 5 minutos	Intravenosa
Flecainida	2 mg/kg en 10 minutos	Intravenosa
Flecainida	400 mg	Oral
Procainamida	10 mg/kg en 10 minutos	Intravenosa
Pilsicanida	1 mg/kg en 10 minutos	Intravenosa

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.

2. 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;111:659-70.

3. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Brugada syndrome. Rev Esp Cardiol 2009;62:1297-315.

4. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. J Am Coll Cardiol 2001;38:765-70.

5. 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;38:771-4.

6. Tungsanga K, Sriboonlue P. Sudden unexplained death syndrome in north-east Thailand. Int J Epidemiol 1993;22:81-7.

7. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. Hum Mol Genet 2002;11:337-45.

8. Patel SS, Anees S, Ferrick KJ. Prevalence of a Brugada pattern electrocardiogram in an urban population in the United States. Pacing Clin Electrophysiol 2009;32:704-8.

9. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. Circulation 2007;115:2042-8.

10. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J Am Coll Cardiol 1992;20:1391-6.

11. Link MS, Antzelevitch C, Waldo AL, et al. Clinical cardiac electrophysiology fellowship teaching objectives for the new millennium. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:1433-43.

12. Antzelevitch C. Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2006;29:1130-59.

13. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. Circulation 1996;93:372-9.

14. Corrado D, Nava A, Buja G, et al. Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. J Am Coll Cardiol 1996;27:443-8.

15. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, et al. Right

ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. Circulation 2005;112:2769-77.

16. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. Circulation 2005;112:3680-7.

17. Hoogendijk MG, Opthof T, Postema PG, Wilde AA, de Bakker JM, Coronel R. The Brugada ECG pattern: a marker of channelopathy, structural heart disease, or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3:283-90.

18. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature 1998;392:293-6.

19. Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, et al. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. Circulation 2002;105:707-13.

20. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, 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.

21. Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, et al. Functional effect of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2008;1:209-18.

22. Ruan Y, Liu N, Priori S. Sodium channel mutations and arrhythmias. Nat Rev Cardiol 2009;6:337-48.

23. Naomasa M. Phenotypic overlap of cardiac sodium channelopathies. Circ J 2009;73:810-7.

24. Benito B, Brugada R, Perich RM, et al. A mutation in the sodium channel is responsible for the association of long QT syndrome and familial atrial fibrillation. Heart Rhythm 2008;5:1434-40.

25. Laitinen-Forsblom PJ, Makynen P, Makynen H, et al. SCN5A mutation associated with cardiac conduction defect and atrial arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol 2006;17:480-5.

26. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, et al. New-onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: prevalence and clinical significance. Eur Heart J 2009;30:2985-92.

27. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the lectrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. Circulation 2003;108:3092-6.

28. Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. Circulation 2005;111:257-63.

29. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. Circulation 2002;105:1342-7.

30. Capulzini L, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Arrhythmia and right heart disease: from genetic basis to clinical practice. Rev Esp Cardiol 2010;63:963-83.

31. 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.

32. Takigawa M, Noda T, Shimizu W, et al. Seasonal and circadian distributions of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. Heart Rhythm 2008;5:1523-7.

33. Berne P, Brugada P. Brugada Syndrome 2012. Circ J 2012;76:1563-1571.

34. Jessica Jellins, Mitchell Milanovic, David-Joel Taitz, SH Wan, PW Yam. Brugada syndrome. Hong Kong Med J 2013;19:159-67.

35. Yap YG, Behr ER, Camm AJ. Drug-induced Brugada syndrome. Europace 2009;11:989-94.

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

37. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. Circ Res 1999;85:803-9.

38. Baranchuk A, Simpson CS. Brugada Syndrome Coinciding with Fever and H1N1 Influenza Virus. CMAJ 2011;183:582.

39. McIntyre WF, Femenia F, Arce M et al. Ventricular flutter triggered by fever in a patient with Brugada syndrome. Journal of Electrocardiology 2012;45:199-202.