



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

SÍNDROME DE BRUGADA COMO CASUSA DE MUERTE SÚBITA DE ORIGEN CARDÍACO

Maikel Vargas Sanabria¹,
Juan Carlos Vega Chaves²,
Gabriel Hernández Romero²,
Gustavo Montero Solano².

RESUMEN

Muerte súbita se define como un evento fatal e inesperado que ocurre en un individuo aparentemente sano. Una de las principales causas son las de origen cardiovascular, entre las cuales se encuentran las anomalías electrofisiológicas primarias como lo es el síndrome de Brugada. Este se define como una canalopatía que afecta canales de sodio, producto de una variante genética, principalmente de herencia autosómica dominante. Se ha determinado que la mutación del gen SCN5A es la más asociada con el síndrome. El diagnóstico se realiza mediante historia clínica y patrones electrocardiográficos específicos y generalmente se presenta como síncope o como muerte súbita resucitada debida a taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular. El desfibrilador automático implantable es la principal herramienta para la prevención de muerte súbita, sin embargo, previo a su uso debe hacerse una adecuada estratificación de los pacientes, tanto para prevenir muerte súbita, como para evitar el uso innecesario del dispositivo.

PALABRAS CLAVE:

Muerte súbita cardíaca. Canalopatía. Síndrome de Brugada. Arritmia ventricular.

ABSTRACT

Sudden death is defined as an unexpected fatal event occurring in an apparently healthy subject. Sudden cardiac death is a leading cause, among which are primary electrical abnormalities such as Brugada Syndrome. Brugada Syndrome is an autosomal dominant channelopathy affecting the sodium channel. SCN5A has emerged as the most common gene associated with Brugada syndrome. The diagnosis is suggested by the clinical history in a patient with specific electrocardiographic pattern. The most typical presentation is syncope or resuscitated sudden death due to polymorphic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. An implantable cardioverter defibrillator is the main tool for preventing sudden death, and correct risk stratification in these patients is important both to prevent sudden death and to avoid unnecessary implantable cardioverter defibrillator use.

1. Especialista en Medicina Legal y Anatomía Patológica. Máster en Medicina del Trabajo. Sección de Patología Forense, Departamento de Medicina Legal, Costa Rica. Profesor Asociado, Departamento de Anatomía y de los Posgrados en Medicina Legal y Anatomía Patológica, Universidad de Costa Rica. mvargassa@gmail.com
2. Médico General, Universidad de Costa Rica.

Recibido para publicación: 14/11/2016

Aceptado: 03/01/2017



KEY WORDS:

Sudden cardiac death. Channelopathy. Brugada Syndrome. Ventricular tachyarrhythmia.

INTRODUCCIÓN

El término muerte súbita tiene definiciones similares pero no unificadas que varían discretamente en razón del área de la medicina o incluso del país donde se defina. Desde el punto de vista médico legal, la muerte súbita se define como un evento fatal e inesperado que ocurre en un individuo aparentemente sano¹. La Organización Mundial de la Salud agrega un factor cronológico indicando que es aquella que ocurre en las primeras 24 horas de acontecidos los síntomas².

En la literatura médica costarricense, se considera muerte súbita, como aquel deceso de causa no violenta que sucede sorpresiva y rápidamente a un individuo en aparente buen estado de salud previo, o portador de una patología aguda o crónica cuyo desenlace fatal era altamente improbable³.

Entre las principales causas se encuentran las de origen cardiovascular. Su incidencia es difícil de determinar y varía de un país a otro⁴. En Estados Unidos se estima que ocurren alrededor de 350 000 muertes súbitas de origen cardíaco anuales¹, sin embargo, en Costa Rica este dato no se encuentra documentado de manera que permita establecer de forma precisa la incidencia.

Son varias las etiologías que pueden causar muerte súbita cardíaca, entre las principales se encuentran la cardiopatía isquémica, la cardiopatía hipertrófica, valvulopatías, cardiopatías congénitas y otros trastornos cardíacos menos comunes como las anomalías electrofisiológicas primarias⁵. Entre este último grupo destacan el síndrome de Wolf Parkinson White, el síndrome QT prolongado congénito, bloqueos atrio ventriculares y el síndrome de Brugada, el cual se define como una canalopatía autosómica dominante que afecta canales de sodio⁶.

Precisamente, las causas genéticas más comunes de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita cardíaca en población joven sin patología estructural conocida, son el síndrome de QT prolongado y el Síndrome de Brugada⁷. En esta ocasión se realiza una revisión, con especial énfasis en la genética, fisiopatología, abordaje diagnóstico y manejo para prevención de muerte súbita del Síndrome de Brugada.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Brugada se encuentra dentro del grupo de enfermedades cardíacas conocidas como canalopatías⁸. En este grupo de enfermedades, la patogenia se debe a una alteración en los canales iónicos transmembrana responsables del potencial de acción del miocito. La consecuencia más fatal de las canalopatías, es la generación de arritmias ventriculares, que a su vez predisponen a muerte súbita.

De manera más específica, se define el síndrome de Brugada como una canalopatía que afecta canales de sodio, producto de una variante genética, principalmente de herencia autosómica dominante con penetrancia variable⁶. Aunque cabe destacar, que en un importante número de casos puede aparecer de forma esporádica sin que se encuentre presente en otros familiares^{6,8}.



Esta variante genética produce una disminución en el flujo de iones de sodio, que en condiciones normales propician una generación adecuada del potencial de acción del miocito. El resultado final puede ser una repolarización heterogénea ventricular, que a su vez puede causar arritmias ventriculares malignas⁶.

Se estima que tiene una prevalencia de 1 a 5/10 000 habitantes, y que es responsable de hasta un 4-12% de todas las muertes súbitas y de un 20% de las muertes súbitas cardíacas acontecidas en individuos sin patología estructural conocida⁹. Es más frecuente en el género masculino y la edad media de diagnóstico es a los 42 años⁹.

HISTORIA

Han pasado 25 años desde que Pedro y Josep Brugada lo describieron por primera vez en 1992¹¹. En las primeras caracterizaciones se describió como un síndrome clínico con imágenes electrocardiográficas de bloqueo de rama derecha del Haz de His y elevación persistente del segmento ST en derivaciones V1, V2 y V3, que además era causante de arritmias ventriculares y muerte súbita en pacientes sin cardiopatía estructural evidente, esa primera descripción incluía 8 pacientes^{10,11,13}. Aunque el término síndrome de Brugada se acuñó por investigadores japoneses en 1996, posterior a la publicación de esa primera serie de casos, se cuestionó la existencia de la entidad como un nuevo síndrome¹². Sin embargo, en 1998 se descubre el defecto genético responsable del síndrome de Brugada, poniendo fin a la discusión¹². Posteriormente se fueron reportando más series de casos que han permitido la elaboración de estudios en los cuales se ha logrado definir de forma detallada la fisiopatología y los aspectos genéticos y moleculares de la enfermedad que conocemos en la actualidad⁸.

GENÉTICA

Con la conclusión el proyecto del genoma humano en el 2003, se ha estimado que nuestro genoma contiene alrededor de 30 000 genes que a su vez expresan aproximadamente 100 000 proteínas¹³. A raíz de esto, se han desarrollado muchos métodos de secuenciación de ADN, uno de los primeros fue la secuenciación de Sanger, que fue el que se utilizó en 1998 para identificar la alteración genética que produce el síndrome de Brugada¹³.

Se determinó que la mutación del gen SCN5A, que codifica la subunidad alfa del canal de sodio cardíaco voltaje dependiente Nav1.5 se asociaba con el síndrome¹⁴. Sin embargo, con los avances tecnológicos en genómica, se han reportado varios genes asociados, de los cuales la mayoría codifica para canales de sodio y algunos para canales de potasio y calcio, reconociéndose así varios subtipos genéticos del síndrome de Brugada^{13,14}.

A pesar de esto, el gen SCN5A continúa siendo el más asociado con esta patología, habiéndose reportado más de 300 mutaciones del mismo en pacientes con diagnóstico confirmado. Se ha estimado que la alteración en este gen es responsable del 15-25% de los casos, sin embargo hasta en un 70% de los pacientes clínicamente y electrocardiográficamente diagnosticados con el síndrome, se desconoce la alteración genética causante¹³, es decir, actualmente se sabe que la mayoría de casos de síndrome de Brugada no tienen alteración genética conocida¹⁵.

En cuanto a la penetrancia, que es la proporción de individuos con la mutación que manifiestan los signos y síntomas clínicos, se ha visto que en el síndrome de Brugada es variable. En un estudio realizado en familias portadoras de la mutación en el gen SCN5A se vio una penetrancia del 12,5-50%¹⁶. Además, la penetrancia se relaciona con el sexo y



la edad, ya que los eventos más letales ocurren en el género masculino y después de los 40 años¹⁷. A pesar de que la transmisión genética es igual para ambos géneros, el fenotipo de Brugada es de 8 a 10 veces más prevalente en hombres con respecto a mujeres⁷.

Asimismo, el riesgo relativo de muerte súbita es 3,3 veces mayor en el género masculino, esto puede deberse al efecto de hormonas masculinas en las corrientes de canales iónicos cardíacos, sin embargo el mecanismo no se ha dilucidado de manera precisa¹⁸.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La forma más típica de presentación es síncope o muerte súbita resucitada debido a taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular⁶. Usualmente los síntomas se presentan durante el reposo o durante el sueño, sin embargo se ha visto que en población europea por lo general se presenta en cualquier otra condición que no sea reposo¹⁹.

Un gran número de pacientes tienen antecedente de muerte súbita inexplicada en familiares²⁰.

En niños generalmente se presenta como una taquicardia ventricular monomórfica, que en la mayoría de los casos es desencadenada por fiebre⁶.

FISIOPATOLOGÍA

Durante las fases 0 y 1 del potencial de acción miocárdico normal, la corriente de entrada de sodio y la corriente de salida transitoria de potasio, conocida como I_{To}, causan la morfología de espiga de la repolarización temprana y posteriormente junto con corrientes de calcio continúa la fase 2 o meseta⁶. En el síndrome de Brugada esa corriente de entrada de sodio se ve disminuida, y la corriente de potasio y otras corrientes de calcio continúan de forma normal. Esto ocurre en el epicardio, mientras que el endocardio se mantiene sin alteraciones, lo que crea un gradiente de voltaje transmural. El efecto de esto, es que aumente la incisura o muesca de la fase 1 en el epicardio del ventrículo derecho. En el electrocardiograma esto se traduce en una elevación del punto J y la elevación del ST característica de Brugada^{6,21}.

Las arritmias se producen debido a la repolarización heterogénea en diferentes sectores del epicardio ventricular producida por ese gradiente de voltaje transmural, lo que a su vez provoca un fenómeno de reentrada con el subsecuente desarrollo de extrasístoles que pueden terminar en taquicardia o fibrilación ventricular^{6,21}.

DIAGNÓSTICO

La sospecha diagnóstica inicial surge mediante historia clínica y un patrón electrocardiográfico específico. Los criterios diagnósticos electrocardiográficos incluyen elevación del segmento ST en V1, V2 y V3, dentro del cual se reconocen dos patrones: el tipo I, caracterizado por una elevación descendente y cóncava o rectilínea del segmento ST ≥ 2 mm

en más de una derivación precordial derecha (V1-V3), seguida de ondas T negativas simétricas. El patrón tipo II, es caracterizado por un onda r' de $\geq 2\text{mm}$ con respecto a la línea isoeletrica que es seguida por una elevación del ST convexa y una onda T positiva o aplanada en V2 y onda T de morfología variable en V1²¹ (fig 1).

Ante la presencia de esos patrones en el ECG, se debe cumplir uno o más de los siguientes criterios clínicos para realizar el diagnóstico²¹:

- a. Paciente sobreviviente a paro cardíaco.
- b. Presencia de taquicardia ventricular polimórfica.
- c. Antecedente de síncope no vaso vagal.
- d. Antecedente de muerte súbita en familiares menores de 45 años sin síndrome coronario agudo.
- e. Patrón electrocardiográfico tipo I en familiares.

Además, es importante mencionar que esos cambios electrocardiográficos se pueden presentar de forma espontánea o ante la administración de antiarrítmicos de la clase I (ajmalina, flecainida, pilsicainida)⁶. A la administración de estos antiarrítmicos se le conoce como test de provocación y está indicado en pacientes que tienen un electrocardiograma no diagnóstico para síndrome de Brugada y en los que se deba excluir el síndrome por antecedente de paro cardíaco sin patología estructural conocida o por la presencia del patrón electrocardiográfico de Brugada en familiares⁶.

Si bien es cierto los cambios electrocardiográficos mencionados son la base diagnóstica, son cambios que pueden ser dinámicos o intermitentes o que se pueden presentar en otras condiciones²¹ como las que se presentan en el siguiente apartado.

Se ha visto en biopsias de pacientes con síndrome de Brugada típico, una fibrosis y pérdida de las uniones adherentes en todo el tracto de salida del ventrículo derecho²².

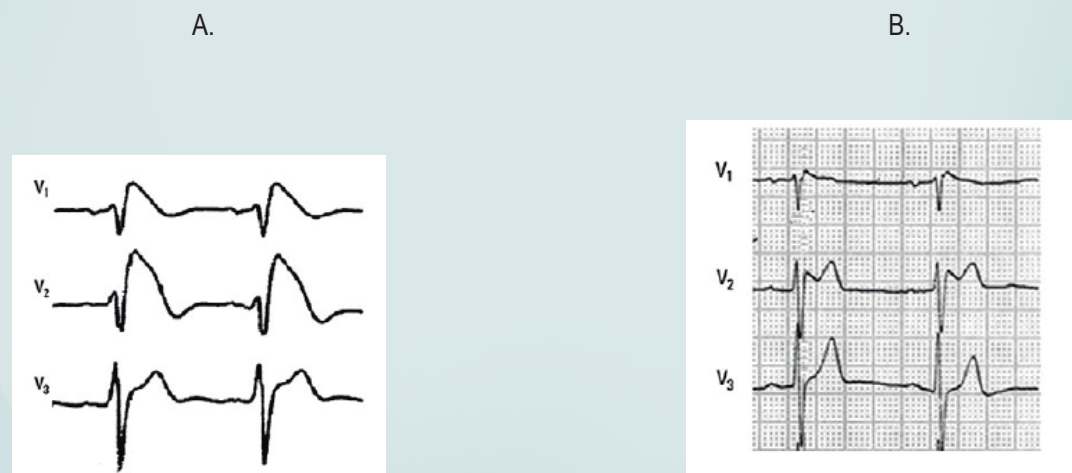


Figura 1. Patrones electrocardiográficos en Síndrome de Brugada. A) Patrón tipo I; elevación descendente y cóncava del segmento ST $\geq 2\text{ mm}$ en más de una derivación precordial derecha (V1-V3), seguida de ondas T negativas simétricas y B) patrón tipo II; onda r' de $\geq 2\text{mm}$ con respecto a la línea isoeletrica que es seguida por una elevación del ST convexa y una onda T positiva o en V2 y onda T de morfología variable en V1.



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se mencionó, es importante destacar que muchas condiciones clínicas pueden producir elevación del segmento ST en derivaciones precordiales derechas, imitando el patrón de Brugada¹³. Se han mencionado 6 categorías etiológicas que imitan dicho patrón, las cuales son²³:

1. Condiciones metabólicas y toxicológicas; entre las principales están exposición a ciertos tipos de drogas como; cannabis, cocaína, heroína y ketamina, además desbalances hidroelectrolíticos como hiper o hipokalemia, hipercalcemia y alteraciones metabólicas como hipotermia e insuficiencia adrenal.
2. Compresiones mecánicas extrínsecas como pectum excavatum o tumores mediastinales¹³.
3. Infarto de ventrículo derecho y embolismo pulmonar.
4. Enfermedad pericárdica y miocárdica.
5. Mala calibración electrocardiográfica o uso de filtros inadecuados.
6. Causas misceláneas.

A todas estas condiciones se les conoce como Síndrome de Brugada adquirido o fenocopia de Brugada¹³. La diferenciación entre este último y el Brugada congénito se debe hacer reconociendo la presencia o no de factores desencadenantes como los mencionados. Una vez corregido el factor identificado, si el patrón electrocardiográfico revierte y no se desencadena con el test de antiarrítmicos clase I, se dice que se trataba de un patrón de Brugada adquirido. Caso contrario, si no revierte o bien, si revierte pero se desencadena con los antiarrítmicos, se trataba de un síndrome de Brugada congénito¹³.

MANEJO Y TRATAMIENTO

Se ha determinado que el desfibrilador automático implantable (DAI), es la principal herramienta para la prevención de muerte súbita en pacientes con esta patología^{24,25,26}. Sin embargo es indispensable estratificar el riesgo e identificar de forma precisa cuales pacientes se benefician de dicho dispositivo.

En un estudio realizado en Francia, Italia, Países Bajos y Alemania, conocido como FINGER, se determinó que los únicos factores independientes de riesgo arritmogénico en pacientes con síndrome de Brugada son; paro cardíaco previo, síncope y patrón electrocardiográfico tipo I (fig 1)²⁴. Otros estudios sugieren que los pacientes de más alto riesgo de muerte súbita, son aquellos que presentan un patrón electrocardiográfico tipo I y con al menos otros dos factores de riesgo, entre los que se incluyen síncope, familiares con patrón de Brugada o estudios electrofisiológicos positivos²⁵.

De forma específica, se dice que en síndrome de Brugada las indicaciones para DAI son; pacientes sobrevivientes a paro cardíaco, y pacientes con el patrón electrocardiográfico y antecedente de síncope, taquicardia o fibrilación ventricular, debido al alto riesgo de eventos recurrentes^{6,24}. Además se ha visto que el antecedente de muerte súbita en familiares no es un factor predictor ni aumenta el riesgo de muerte súbita en este grupo de pacientes⁶.

La implantación del DAI tiene una alta tasa de complicaciones, y en general no está recomendado para pacientes asintomáticos. Entre las principales complicaciones se incluyen descargas innecesarias e infecciones en el sitio del



dispositivo²⁵. Por lo tanto es importante recalcar la necesidad de realizar, previo a la colocación del dispositivo, una adecuada estratificación del riesgo.

Dada la alta posibilidad de arritmias ventriculares recurrentes y la subsecuente descarga del dispositivo en pacientes adecuadamente estratificados, y el impacto en la calidad de vida que esto pueda tener, se ha intentado encontrar alternativas farmacológicas. La quinidina es un antiarrítmico de la clase Ia que inhibe la corriente de potasio Ito, y se ha sugerido como tratamiento adicional en estos pacientes^{26,27}. En un estudio realizado en España se vio una reducción promedio por paciente en las descargas del dispositivo de 203 a 41 tras el uso de quinidina en un período promedio de 60 meses. Concluyéndose que el uso de quinidina disminuye la recurrencia de arritmias ventriculares y reduce el número de descargas eléctricas del DAI, además se vio que la discontinuación del tratamiento aumentaba la recurrencia²⁶. Otros autores recomiendan el uso de quinidina en pacientes asintomáticos, dado que se desconoce el porcentaje de pacientes nacidos con síndrome de Brugada que desarrollarán arritmias ventriculares y dadas las complicaciones de implantación del DAI de forma generalizada y profiláctica, especialmente en población joven²⁷.

Por último, es importante mencionar que en la mayoría de muertes súbitas con desenlace fatal, nunca llega a conocerse la etiología desencadenante. No existen análisis en autopsias que permitan determinar el padecimiento de canalopatías sin alteraciones estructurales, como lo son el síndrome de QT prolongado congénito y el síndrome de Brugada, por lo tanto, en autopsias solo se puede especular que la causa de muerte súbita haya sido una arritmia ventricular. Ante este hecho, se ha recomendado la realización de autopsias moleculares y estudios genéticos en familiares de primer y segundo grado de las víctimas, ya que esto permitiría no solo identificar la causa de muerte, sino identificar familiares en riesgo de sufrir eventos similares²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thiene, G., Rizzo, S. & Basso C. (2016). Cardiovascular Pathology. Chapter 10. Pathology of Sudden Death, Cardiac Arrhythmias and Conduction System, 361-433.
2. Ladich, E., Virmani, R. & Burke, A. (2006). Sudden Cardiac Dead not Related to Coronary Atherosclerosis. *Toxicol Pathol*, 34 (1), 52-57.
3. Vargas, M. (2009). Muerte Súbita de Origen Neuropatológico (I parte). *Revista Medicina Legal de Costa Rica*, 26(1), 35-55.
4. Antezano, E. & Hong, M. (2003). Sudden Cardiac Dead. *J Intensive Care Med*, 18(6), 313-329.
5. Ali, S. & Antezano, E. (2006). Sudden Cardiac Dead. *Southern Medical Journal*, 99(5), 502-510.
6. Vohra, J. & Rajagopalan, S. (2015). Update on the Diagnosis and Management of Brugada Syndrome. *Heart Lung and Circulation*, 24, 1141-1148.
7. Goldenberg, I., Moss, A. & Zareba, W. (2005). Sudden Cardiac Dead Without Structural Heart Disease: Update on the Long QT and Brugada Syndromes. *Current Cardiology Reports*, 7, 349-356.
8. Benito, B., Brugada, J., Brugada, R. & Brugada, P. (2009). Síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol*, 62(11), 1297-315.
9. Lena, D., Mihoubi, A., Quintard, H. & Ichai, C. (2014). Brugada Syndrome. Doi: 10.1007/978-3-319-04576-4_3.



10. Postema, P. & Wild, A. (2016). Aging in Brugada Syndrome. *JAAC Clinical Electrophysiology*. doi:10.1016/j.jacep.2016.05.014
11. Brugada, P. & Brugada, J. (1992). 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*, 20, 1391-6.
12. Brugada, P. (2015). Brugada Syndrome: More than 20 years of Scientific Excitement. *J Cardiol*. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.08.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.08.009).
13. Jyh-Ming, J. & Minoru, H. (2016). Genetics of Brugada syndrome. *Journal of Arrhythmia*, 32(5), 418-425.
14. Sheikh, A. & Ranjan, K. (2014). Brugada Syndrome: a Review of the literature. *Clin Med*, 14(5), 482-489.
15. Wilders, R. (2012). Cardiac Ion Channelopathies and the Sudden Infant Death Syndrome. *ISRN Cardiology*. Doi:10.5402/2012/846171.
16. Priori, S., Napolitano, C., Gasparini, M., et al. (2000). Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: a prospective evaluation of 52 families. *Circulation*, 102(20), 2509-15.
17. Benito, B., Sarkozy, A., Mont, L., et al. (2008). Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 52(19), 1567-73.
18. Giudicessi, J. & Ackerman, M. (2013). Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Transl Res*, 161(1), 1-14.
19. Brugada, P., Brugada, R. & Brugada, J. (2000). The Brugada Syndrome. *Current Cardiology Reports*. 2:507-514.
20. Scherr, D., Brunner, G., Kaufmann, P., Lercher, P., Lueger, A., Rotman, B., et al. (2002). Aborted sudden death in a patient with a structurally normal heart: the Brugada síndrome. *Intensive Care Med*, 28, 789-792.
21. Bayes, A., Brugada, J., Baranchuk, A., Broggrefe, M., Breithardt, G., Goldwasser, D., et al (2012). Current Electrocardiographic Criteria for Diagnosis of Brugada Pattern: a Consensus Report. *Journal of Electrocardiology*, 45, 433-442.
22. Peters S. (2015). Is early sudden death in the course of arrhythmogenic cardiomyopathy due to initial Brugada syndrome? *International Journal of Cardiology*, 182, 107-108.
23. Dendramis, G., Petrina, S. & Baranchuk, A. (2016). Not all ST-segment elevations are myocardial infarction: Hyperkalemia and Brugada phenocopy. *American Journal of Emergency Medicine*. doi:10.1016/j.ajem.2016.10.063.
24. Raju, H., Papadakis, M., Govindan, M., Bastiaenen, R., Chandra, N., Osullivan, A., et al. (2011). Low Prevalence of Risk Markers in Cases of Sudden Death Due to Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(23), 2340-2345.
25. Delise, P., Allocca, G., Sitta, N. & Di Stefano, P. (2014). Event rates and risk factors in patients with Brugada syndrome and no prior cardiac arrest: A cumulative analysis of the largest available studies distinguishing ICD-recorded fast ventricular arrhythmias and sudden death. *Heart Rhythm*, 11, 252-258.
26. Anguera, I., García, A., Dellaglio, P., Toquero, J., Pérez, L., Martínez, J., et al. (2016). Shock Reduction With Long-Term Quinidine in Patients With Brugada Syndrome and Malignant Ventricular Arrhythmia Episodes. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(13), 1653-1654.
27. Viskin, S. & Rosso, R. (2010). Risk of Sudden Death in Asymptomatic Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(19), 1585-1588.
28. Tester, D. & Ackerman, M. (2012). The Molecular Autopsy: Should the Evaluation Continue After the Funeral? *Pediatr Cardiol*. 33(3), 461-470.