

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Síndrome de Brugada

Begoña Benito<sup>a</sup>, Josep Brugada<sup>b</sup>, Ramón Brugada<sup>c</sup> y Pedro Brugada<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Electrophysiology Research Program. Research Center. Montreal Heart Institute. Montreal. Canadá.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Instituto Clínico del Tórax. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Centro de Genética Cardiovascular. Universidad de Girona. Girona. España.

<sup>d</sup>Heart Rhythm Management Centre. Cardiovascular Institute. UZ Brussel. Bruselas Bélgica.

El síndrome de Brugada, descrito por primera vez en 1992, se caracteriza por un patrón electrocardiográfico característico en precordiales derechas y la predisposición a presentar arritmias ventriculares y muerte súbita. El síndrome de Brugada se incluye entre las canalopatías, trastornos eléctricos primarios que característicamente no asocian cardiopatía estructural concomitante. En los últimos años, gracias a una intensa labor científica tanto básica como clínica, hemos podido identificar múltiples mutaciones causales, y asimismo comprender cuáles son los mecanismos implicados en la aparición del fenotipo característico y los determinantes del pronóstico clínico en los pacientes. Sin embargo, todavía persisten múltiples preguntas sin resolver que mantienen activa la investigación sobre el tema. Este artículo revisa nuestro conocimiento actual sobre el síndrome de Brugada y trata de recoger los principales estudios básicos y clínicos que han contribuido más significativamente a avanzar en nuestra comprensión de esta enfermedad.

**Palabras clave:** Muerte súbita. Iones. Canalopatías. Fibrilación ventricular.

## Brugada Syndrome

First described in 1992, Brugada syndrome is characterized by a specific electrocardiographic pattern in the right precordial leads and susceptibility to ventricular arrhythmias and sudden death. Brugada syndrome is included among the channelopathies, primary electrical disorders that, characteristically, are not associated with concomitant structural cardiac abnormalities. In recent years, substantial preclinical and clinical research has led to the identification of multiple causative mutations and to understanding of the mechanisms underlying the development of the characteristic phenotype and of the factors that determine clinical prognosis in patients. Nevertheless, there remain numerous unresolved questions which provide an impetus for ongoing active research into the condition. This article provides a summary of what is currently known about Brugada syndrome and

an overview of the principal preclinical and clinical studies that have made the most significant contributions to our understanding of the condition.

**Key words:** Sudden death. Ions. Channelopathies. Ventricular fibrillation.

Full English text available from: [www.revvespcardiol.org](http://www.revvespcardiol.org)

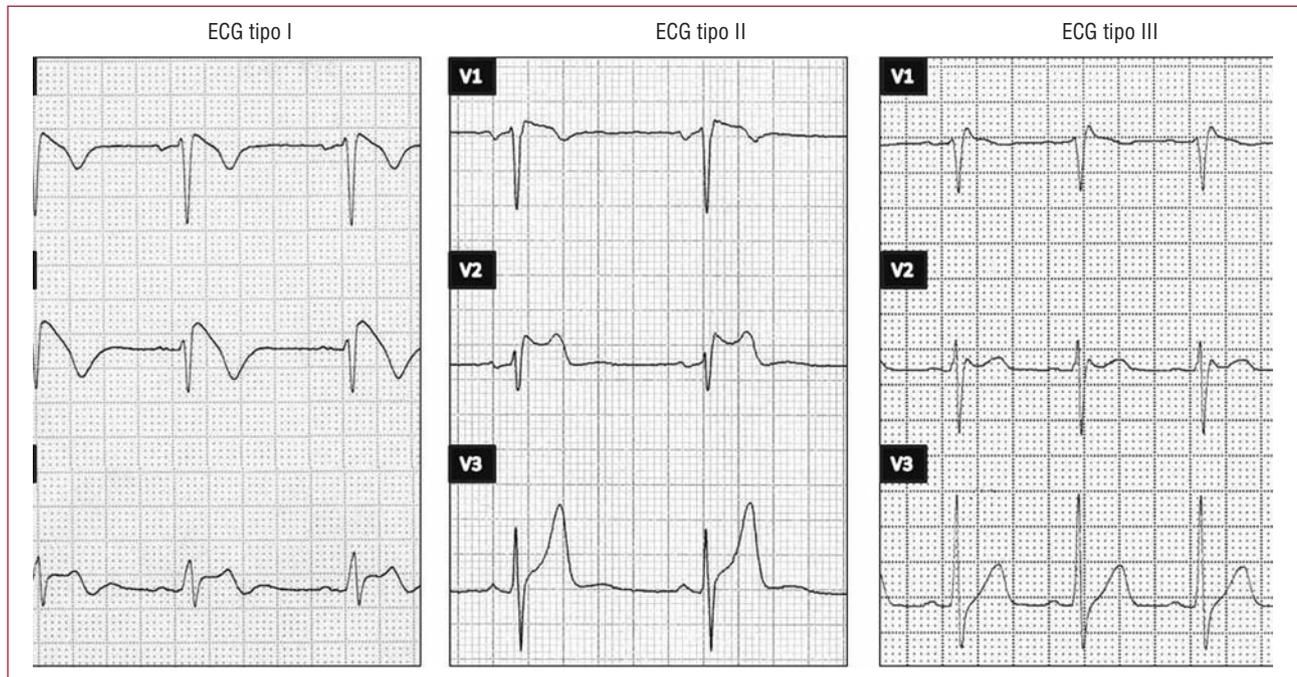
## INTRODUCCIÓN

El síndrome del bloqueo de rama derecha, elevación persistente del segmento ST y muerte súbita (MS), más conocido hoy en día como síndrome de Brugada, fue descrito en 1992 como un nuevo síndrome clínico-electrocardiográfico causante de arritmias ventriculares y MS en pacientes sin cardiopatía estructural evidente<sup>1</sup>. Tras la descripción inicial, que incluía a 8 pacientes, siguió la documentación de nuevos casos aislados<sup>2,3</sup>, y pronto aparecieron numerosos estudios orientados principalmente a definir las características clínicas de series más extensas de pacientes<sup>4,5</sup> o los aspectos genéticos, celulares y moleculares de la enfermedad<sup>6-8</sup>. Esta revisión resume nuestro conocimiento actual sobre el síndrome de Brugada y recoge información actualizada proveniente de los principales trabajos clínicos y experimentales publicados en los últimos años.

## DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Con la identificación de series crecientes de pacientes con síndrome de Brugada, pronto aparecieron ciertas ambigüedades en lo que se refiere a la definición del patrón electrocardiográfico (ECG) característico y los criterios diagnósticos de la enfermedad. Se describieron tres patrones ECG distintos (fig. 1)<sup>9</sup>: *a*) patrón tipo I, 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; *b*) patrón tipo II, caracterizado por elevación del segmento ST  $\geq 2$  mm en precordiales derechas seguida de ondas T positivas o isobifásicas, lo que confiere al

Correspondencia: Dra. B. Benito.  
Electrophysiology Research Program. Research Center. Montreal Heart Institute.  
5000 Rue Belanger. Montreal (QC), H1T 1C8 Canadá.  
Correo electrónico: [bbenito@clinic.ub.es](mailto:bbenito@clinic.ub.es)



**Fig. 1.** Patrones electrocardiográficos (ECG) que pueden hallarse en los pacientes con síndrome de Brugada. Sólo el tipo I es diagnóstico del síndrome.

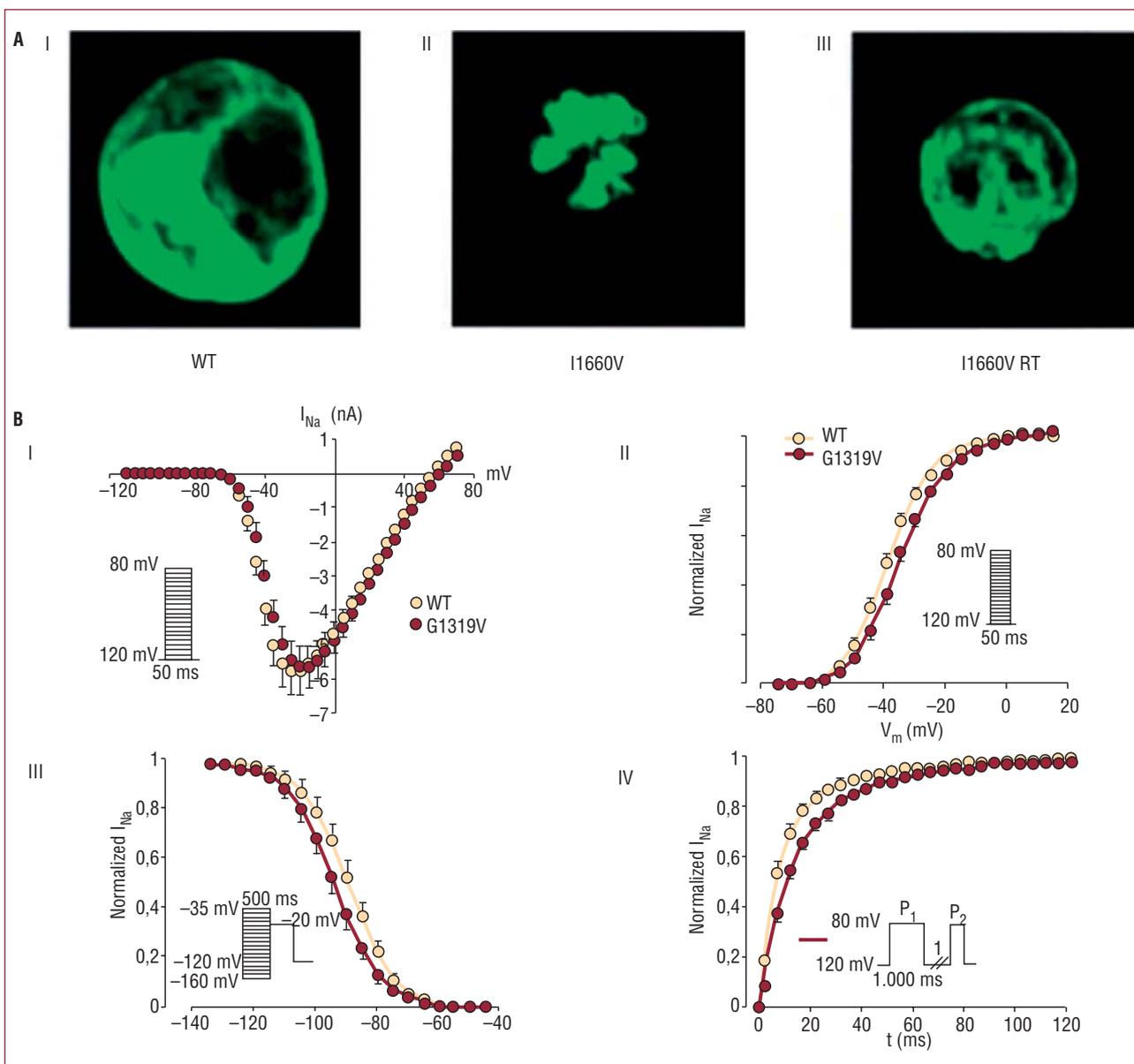
electrocardiograma un aspecto de silla de montar, y *c*) patrón tipo III, definido como cualquiera de los dos anteriores si la elevación del segmento ST es  $\leq 1$  mm. Aunque los tres patrones pueden observarse en el síndrome de Brugada, incluso en el mismo paciente en momentos diferentes, sólo el tipo I se considera diagnóstico de la enfermedad, tal y como lo especificaron los dos documentos de consenso publicados en 2002 y 2005<sup>9,10</sup>. Asimismo, ambos consensos definieron que el diagnóstico definitivo de síndrome de Brugada sólo debe establecerse cuando el patrón ECG tipo I se documenta en combinación con al menos uno de los siguientes criterios clínicos: fibrilación ventricular (FV) documentada, taquicardia ventricular (TV) polimórfica documentada, inducibilidad de arritmias ventriculares durante el estudio electrofisiológico (EEF), síncope o respiración agónica nocturna, historia familiar de MS en edad previa a los 45 años o patrón ECG tipo I en otros miembros de la familia<sup>9,10</sup>. No obstante, esta definición hoy resulta anticuada, sobre todo teniendo en cuenta que actualmente se conocen otros aspectos importantes de la enfermedad no mencionados, como son las mutaciones causales<sup>11,12</sup>. De hecho, nuestros datos demuestran que la sola presencia de un patrón ECG tipo I, incluso cuando no se cumplen otros criterios clínicos, puede asociarse con MS en el seguimiento<sup>12</sup>. Ello obliga a considerar como pacientes en riesgo a todos los que presentan un patrón ECG tipo I, incluso cuando éste aparece de forma aislada.

El síndrome de Brugada se incluye entre lo que se conoce como canalopatías, esto es, enfermedades producidas por alteraciones de los canales iónicos transmembrana que participan en el potencial de acción celular, cuya consecuencia es la predisposición a la aparición de arritmias. Las canalopatías son enfermedades eléctricas puras y característicamente no se asocian a cardiopatía estructural subyacente. De hecho, el síndrome de Brugada es la causa de un 4-12% de todas las MS y hasta un 20% de las MS que acontecen en corazón normal<sup>10</sup>.

Se calcula que la prevalencia del síndrome de Brugada se sitúa en torno a 5/10.000 habitantes, aunque posiblemente esta cifra subestima la prevalencia real, dado que muchos pacientes pueden presentar formas silentes de la enfermedad. Se ha descrito una gran variabilidad geográfica, de forma que el síndrome parece ser mucho más frecuente en Asia que en Europa occidental o Norteamérica<sup>13,14</sup>. De hecho, se considera que el síndrome es endémico en ciertas regiones del sudeste asiático, donde clásicamente se conoce como síndrome de la muerte súbita inexplicada (*sudden unexplained death syndrome* [SUDS]), también llamado *bangungot* (en Filipinas), *pokkuri* (en Japón) o *lai tai* (en Tailandia)<sup>15</sup>.

## GENÉTICA DEL SÍNDROME DE BRUGADA

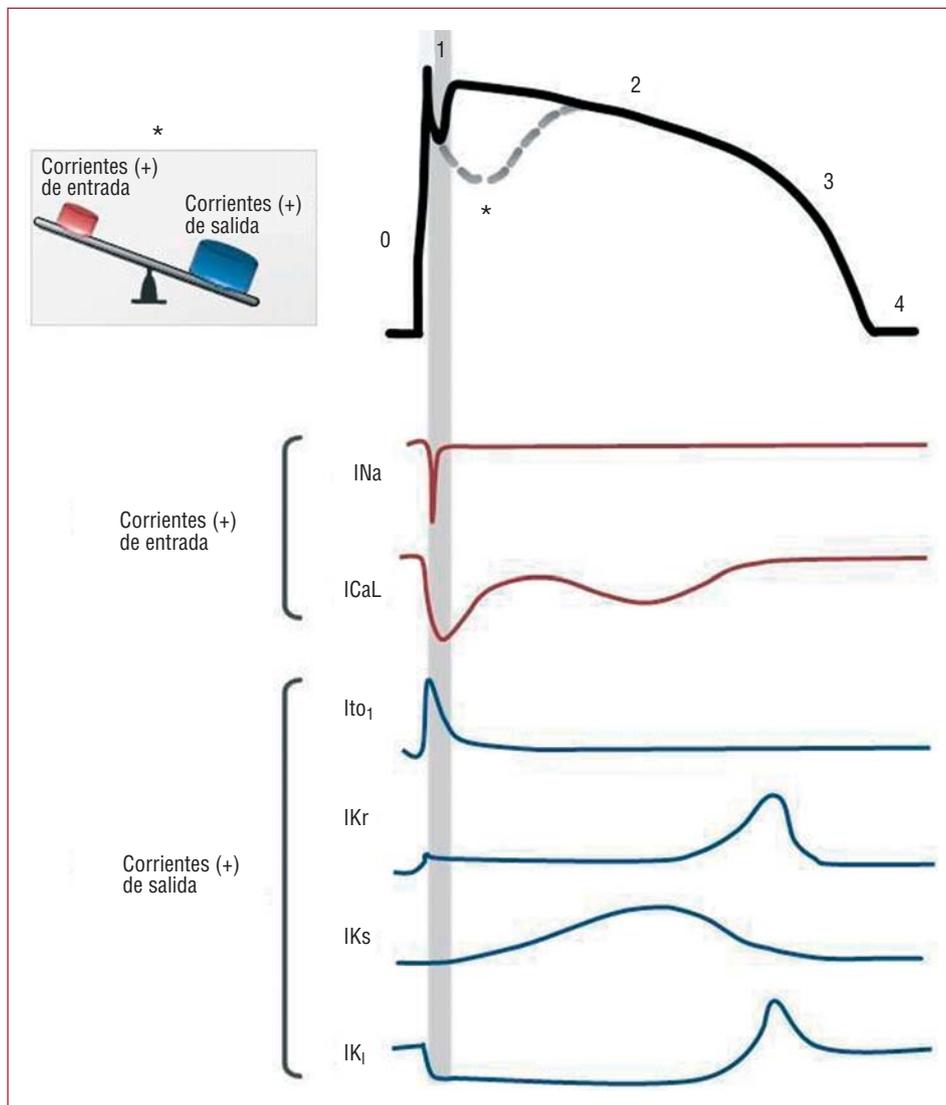
El síndrome de Brugada se transmite característicamente según un patrón de herencia autosómico dominante<sup>10</sup>. No obstante, en una proporción



**Fig. 2.** Ejemplos de dos mutaciones en el gen *SCN5A* que producen disminución de las corrientes de sodio por distintos mecanismos. A: la mutación I1660V produce un defecto de transporte del canal de sodio a la superficie celular; I, los canales *wild-type* (WT) se sitúan tanto en el centro como en la periferia; II, los canales con la mutación I1660V quedan atrapados en las organelas intracelulares, y no son transportados a la membrana celular, y III, los canales mutados pueden ser rescatados mediante la incubación a temperatura ambiente (modificado con autorización de Cordeiro et al<sup>18</sup>). B: la mutación G1319V modifica las propiedades cinéticas del canal de sodio; I, la amplitud máxima de la corriente pico es similar en células mutadas y en WT, lo que indica que el número de canales funcionales es similar en ambos casos; II, activación dependiente del voltaje, que muestra un pequeño cambio despolarizante en los canales mutados respecto a los WT; III, inactivación dependiente del voltaje que se encuentra exacerbada en los canales mutados, y IV, recuperación tras la inactivación, que aparece marcadamente enlentecida en los canales mutados respecto a los WT (modificado con autorización de Casini et al<sup>19</sup>).

significativa de pacientes, la enfermedad puede ser esporádica, esto es, ausente en otros familiares<sup>16</sup>. Las primeras mutaciones relacionadas con el síndrome de Brugada fueron halladas en 1998 en el gen *SCN5A* (locus 3p21), que codifica para el canal de sodio cardíaco<sup>6</sup>. Hasta la fecha se han descrito en el mismo gen más de 100 mutaciones distintas causantes de síndrome de Brugada, cuyo efecto, en todas los casos estudiados, es la reducción de las corrientes transmembrana de sodio (I<sub>Na</sub>), bien

sea por una reducción cuantitativa, bien por una disfunción cualitativa de los canales (fig. 2)<sup>7,15,17-20</sup>. A pesar de que el *SCN5A* es el único gen que se ha relacionado con el síndrome de Brugada durante casi una década, sólo un 18-30% de los pacientes dan positivo para mutaciones en él, lo que indica que la enfermedad es genéticamente heterogénea<sup>10</sup>. De acuerdo con esta hipótesis, en los últimos 2 años se han identificado cuatro nuevos genes asociados al síndrome de Brugada, aunque por el momento se

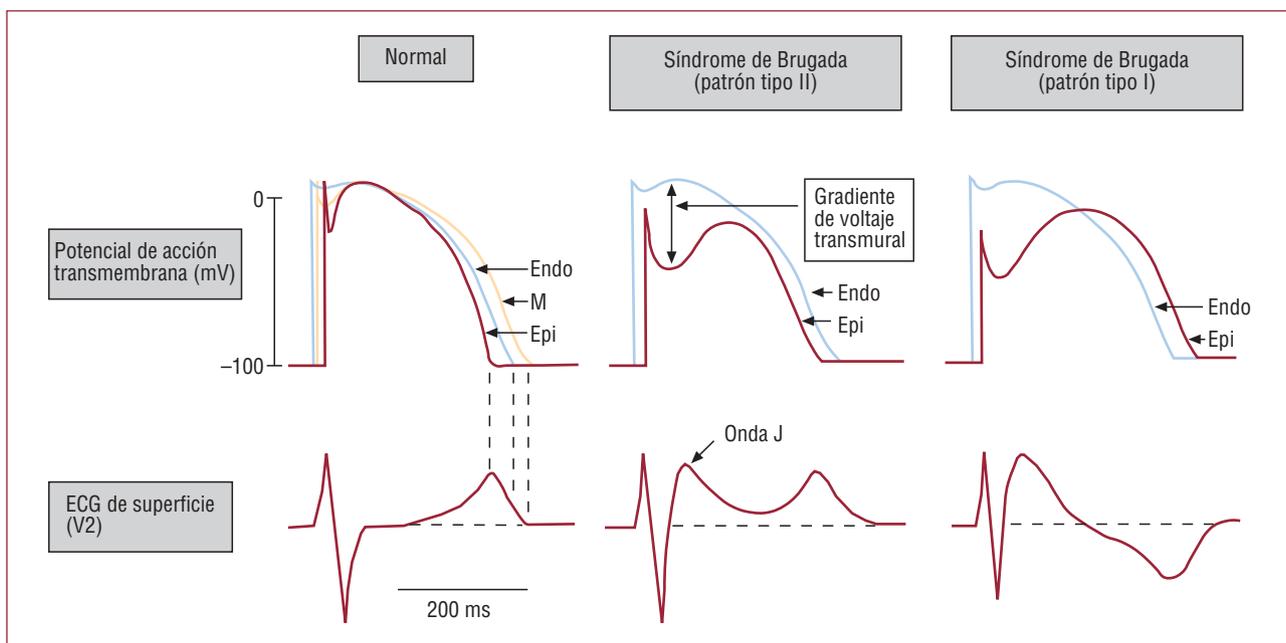


**Fig. 3.** Potencial de acción transmembrana y corrientes iónicas que participan en cada una de sus fases. El área sombreada corresponde a la fase 1, determinada principalmente por el balance entre las corrientes positivas de entrada  $I_{Na}$  e  $I_{CaL}$  y las corrientes positivas de salida  $I_{to}$ . Cuando hay predominio de las corrientes de salida respecto a las de entrada (\*), la célula experimenta cierto grado de repolarización, lo cual produce la aparición de una muesca característica en el potencial de acción (línea discontinua).

desconoce cuál es su contribución al total de casos de la enfermedad. El primero de ellos, el *GPDI-L* (*glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like*)<sup>21</sup>, fue descrito por London et al en 2007, tras haber identificado primeramente el locus causal (3p22-p24) en 2002<sup>22</sup>. Los autores demostraron que la mutación A280V en *GPDI-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>21</sup>. Quizá más novedoso es el hallazgo de mutaciones en los genes *CACNA1c* y *CACNB2b*, codificantes para el canal de calcio<sup>23</sup>, y —muy recientemente— *KCNE3*, que codifica para una subunidad beta reguladora de las corrientes transitorias de potasio *Ito*<sup>24</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.

## FISIOPATOLOGÍA Y MECANISMOS IÓNICOS Y CELULARES

Diversos estudios experimentales han permitido dilucidar los mecanismos que intervienen en el desarrollo de las dos principales características del síndrome de Brugada, a saber: la morfología típica del electrocardiograma y la predisposición a que se produzcan FV y MS. En la figura 3, se puede ver representado el potencial de acción normal del miocardiocito ventricular, junto con las corrientes iónicas que intervienen en cada una de sus fases. Una reducción de las  $I_{Na}$ , el trastorno más frecuentemente observado en las mutaciones en *SCN5A* relacionadas con el síndrome de Brugada<sup>7,17-20</sup>, produce un desequilibrio entre las corrientes positivas de entrada y de salida al final de la fase 1 del potencial de acción celular. De la figura 3 se puede extraer fácilmente que situaciones similares se producen cuando hay una disminución de las corrientes de



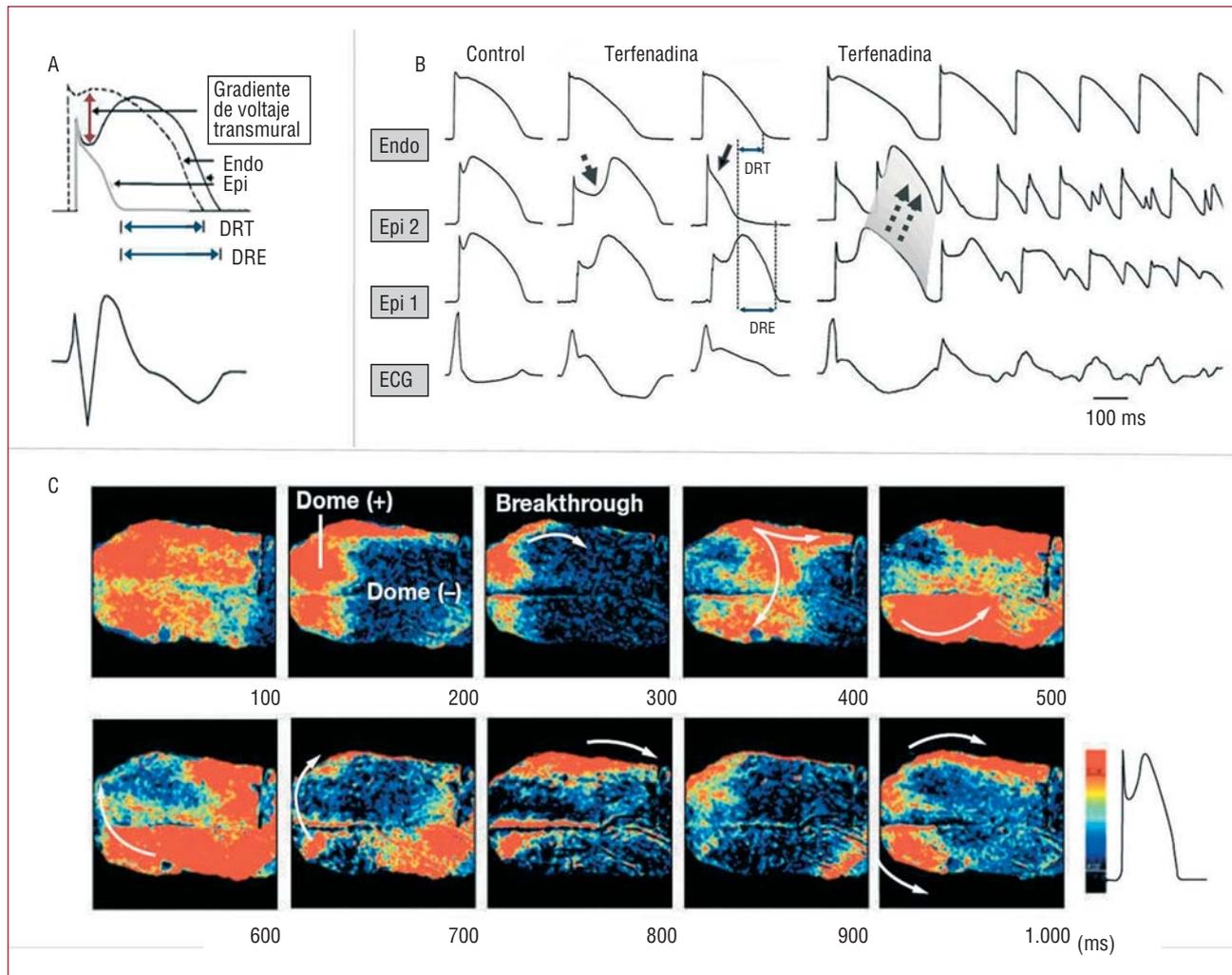
**Fig. 4.** Mecanismo propuesto para explicar la elevación del segmento ST en el síndrome de Brugada. La aparición de una muesca en ciertas regiones del epicardio pero no en el endocardio crea un gradiente transmural del voltaje, lo cual produce elevación del punto J. Si se acentúa la muesca, el potencial 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. Modificado con autorización de Antzelevitch<sup>25</sup>. Endo: endocardio; Epi: epicardio; M: miocardio.

entrada de calcio  $ICaL$  (producida por mutaciones en *CACNA1c* o *CACNB2b*)<sup>23</sup> o un aumento de las corrientes de salida de potasio Ito (producido por la mutación descrita recientemente en *KCNE3*)<sup>24</sup>. Ya sea por un mecanismo u otro, el desequilibrio de corrientes de entrada y salida favorece el desarrollo de una muesca característica y la pérdida del lomo del potencial de acción mediados por un incremento (relativo o absoluto) de las corrientes de salida Ito. Puesto que la densidad de Ito es mayor en epicardio que en endocardio, este fenómeno ocurre de forma heterogénea en la pared ventricular y da lugar a un gradiente transmural de voltaje, lo que produce la elevación característica del segmento ST en el electrocardiograma (fig. 4)<sup>8</sup>.

El desequilibrio de corrientes iónicas al final de la fase 1 del potencial de acción también explica la aparición de arritmias ventriculares en el síndrome de Brugada, las cuales aparecerían por un mecanismo de reentrada en fase 2. En circunstancias en que la muesca es tal que alcanza aproximadamente los  $-30$  mV, ocurre un fenómeno de repolarización de todo o nada, lo que puede dar lugar a la pérdida completa del lomo del potencial de acción<sup>25</sup>. Dicho fenómeno también tiene lugar de forma heterogénea entre el epicardio y el endocardio e incluso entre diversos puntos del epicardio, lo que da lugar a dispersión de la repolarización transmural y epicárdica, respectivamente (fig. 5A). Ello crea un sustrato favorable a la aparición de complejos ventriculares prematuros, como consecuencia de

la propagación del lomo del potencial de acción desde los lugares en que persiste hacia los lugares donde se ha perdido (fig. 5B)<sup>8,25</sup>. Se ha podido confirmar esta hipótesis mediante estudios con mapa óptico de alta resolución realizados en muestras caninas de ventrículo derecho, en los que se observa un gradiente entre las regiones con y sin lomo en el potencial de acción y el desarrollo de un circuito reentrante inicialmente limitado en el epicardio y que gradualmente implica también al endocardio (fig. 5C)<sup>26</sup>.

El concepto de que el desequilibrio entre corrientes iónicas de entrada y de salida define el sustrato patológico del síndrome de Brugada conlleva muchas aplicaciones. En primer lugar, ayuda en el desarrollo de modelos experimentales de la enfermedad, los cuales pueden crearse mediante la administración de fármacos facilitadores de las corrientes de salida de potasio<sup>8</sup>, fármacos bloqueadores del canal de sodio<sup>8</sup> o fármacos con efecto de bloqueo combinado de los canales de sodio y de calcio<sup>27</sup>, entre otros. Además, explica el efecto de ciertos moduladores y ciertas particularidades del síndrome, como el aumento de la expresividad del fenotipo (y la posibilidad de complicaciones arritmicas) en situaciones vagales<sup>28-30</sup> (la acetilcolina inhibe las corrientes de calcio, mientras que los betamiméticos las aumentan)<sup>31</sup> o la mayor severidad del síndrome en varones que en mujeres<sup>32</sup> (los varones podrían tener constitucionalmente mayor densidad de Ito que las mujeres)<sup>33</sup>. Por otra parte,



**Fig. 5.** Mecanismo propuesto para explicar las arritmias ventriculares en el síndrome de Brugada. A: un desequilibrio aún mayor sobre las corrientes de entrada y de salida produce un fenómeno de repolarización de todo o nada; en estas circunstancias puede desaparecer el lomo del potencial de acción por completo (línea gris), lo que da lugar a dispersión de la repolarización transmural (DRT) y epicárdica (DRE) (modificado con autorización de Antzelevitch<sup>29</sup>). B: potenciales de acción registrados en endocardio y en dos puntos de epicardio en muestras caninas de ventrículo derecho; la administración de terfenadina, bloqueador de los canales de sodio y calcio, acentúa la muesca en el potencial de acción en epicardio y produce un fenómeno de repolarización todo o nada; esta situación facilita la propagación del lomo de potencial de acción desde las regiones que lo mantienen a las regiones que lo han perdido, lo que da lugar a un latido ventricular prematuro producido por un mecanismo de reentrada en fase 2 (flechas discontinuas), que puede desencadenar una arritmia ventricular polimórfica (modificado con autorización de Antzelevitch<sup>29</sup>). C: mapa óptico de alta resolución con registro simultáneo de 256 potenciales de acción en muestras caninas de ventrículo derecho; de acuerdo con lo explicado en B, se observa propagación desde las regiones señaladas en rojo (que mantienen el lomo del potencial de acción) hacia las señaladas en azul (sin lomo en el potencial de acción) (modificado con autorización de Shimizu et al<sup>26</sup>).

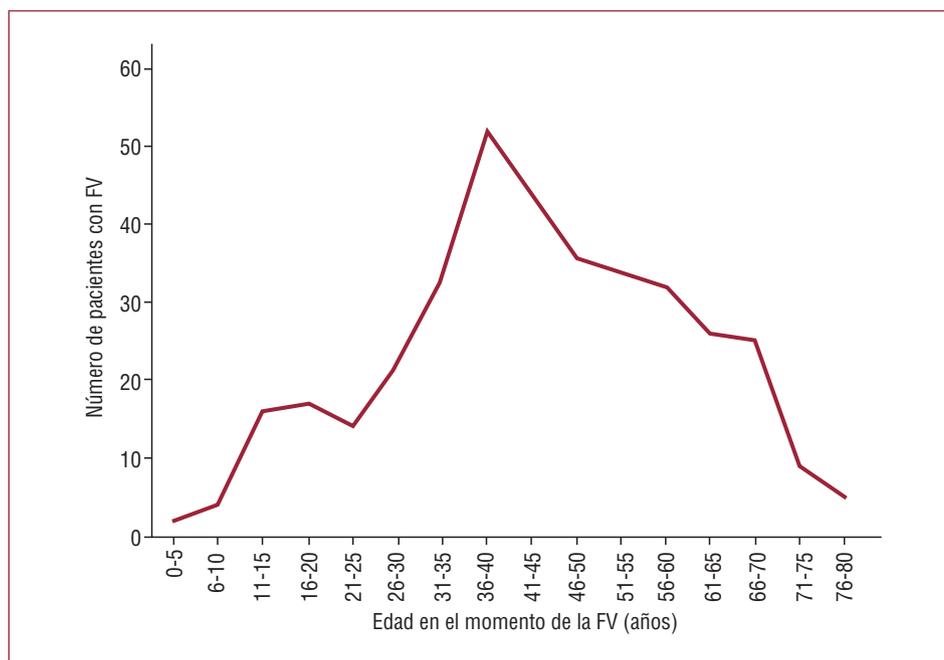
no son recomendables para los pacientes con síndrome de Brugada las maniobras que incrementan el desequilibrio iónico, como la administración de bloqueadores del canal de sodio, aunque al mismo tiempo estos fármacos pueden tener utilidad para desenmascarar formas menos expresivas del síndrome (véase «Herramientas diagnósticas: test de provocación farmacológico»)<sup>34</sup>. Por el contrario, los fármacos con efecto opuesto y, por ello, restauradores del equilibrio iónico, podrían tener una aplicación en el tratamiento de los pacientes con síndrome de Brugada. En este sentido, se han obtenido los primeros resultados con fármacos bloqueadores

de las corrientes Ito (como la quinidina)<sup>35</sup> o activadores de ICaL (como el isoproterenol)<sup>36</sup> (véase «Tratamiento»).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con síndrome de Brugada permanecen en su mayoría asintomáticos. No obstante, se ha descrito que un 17-42% de ellos presentan síncope o MS como consecuencia de una arritmia ventricular en algún momento de su vida<sup>37-40</sup>. Esta cifra probablemente sobrestima la incidencia real de eventos, dado que no se diagnostica a una gran

**Fig. 6.** Incidencia de muerte súbita (MS) o fibrilación ventricular (FV) documentada según la edad de presentación. Datos obtenidos de 370 pacientes actualizados del registro internacional. Ocurrieron eventos cardíacos en un total de 120 pacientes (32,4%).



parte de los pacientes asintomáticos. La edad de presentación de los síntomas, especialmente de MS, se sitúa alrededor de la cuarta década de la vida<sup>16</sup>, sin que hasta la fecha se haya encontrado una explicación concluyente para ello (fig. 6). Aproximadamente un 23% de los pacientes que sufren MS ya habían tenido un síncope previamente<sup>38</sup>.

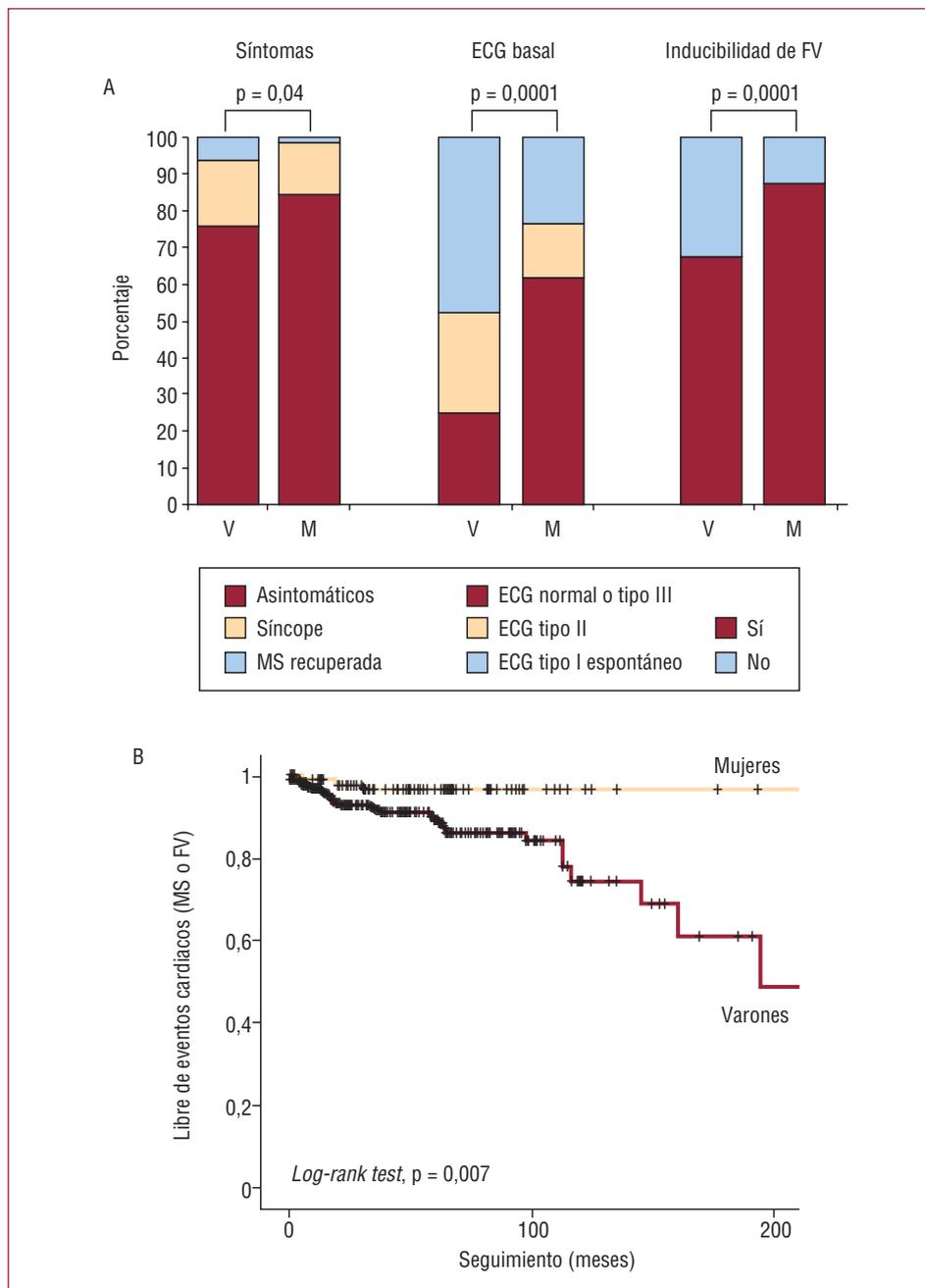
Dado que una proporción no despreciable de pacientes, que se sitúa en torno al 20%, puede sufrir arritmias supraventriculares, principalmente fibrilación auricular (FA)<sup>41</sup>, algunos pacientes pueden tener palpitaciones y/o mareo. Otros síntomas, como el síncope neuromediado, también se han descrito en casos aislados de síndrome de Brugada<sup>42,43</sup>.

Tal y como ocurre en otras canalopatías con afección del canal de sodio, las arritmias en el síndrome de Brugada (y, por lo tanto, los síntomas) aparecen típicamente en situaciones de predominio vagal, como el reposo o incluso durante el descanso nocturno<sup>28</sup>. En un estudio publicado por Matsuo et al<sup>29</sup>, 26 de los 30 episodios de FV documentados en registro de desfibrilador automático implantable (DAI) ocurrieron de noche, hallazgo que se ha confirmado en series más recientes<sup>30</sup>. Como ya se ha mencionado, el aumento del tono vagal mediado por acetilcolina disminuye las corrientes de calcio, lo que podría favorecer la arritmogénesis por reentrada en fase 2<sup>31</sup>. Por otra parte, un trabajo reciente realizado con tomografía por emisión de positrones demuestra que los pacientes con síndrome de Brugada presentan cierto grado de disfunción simpática, que se manifiesta por un descenso de las cifras de noradrenalina en la hendidura sináptica, lo que también favorece la arritmogénesis al disminuir

la concentración intracelular de adenosinmonofosfato (AMP) cíclico<sup>44</sup>.

Se considera que el fenotipo de síndrome de Brugada es 8-10 veces más prevalente en varones que en mujeres<sup>10</sup>. Como prueba de ello, aproximadamente un 71-77% de los pacientes diagnosticados de síndrome de Brugada son varones, dato que se repite de forma constante en todas las series<sup>37-40</sup>. En un estudio reciente, que al mismo tiempo describe la serie de pacientes con seguimiento más largo, nuestro grupo observó que, en el momento del diagnóstico, los varones se presentan más frecuentemente con síntomas previos y patrón ECG tipo I de forma espontánea y asimismo desarrollan mayor inducibilidad de FV durante el EEF (fig. 7A)<sup>32</sup>. Durante el seguimiento, el comportamiento también fue distinto según el sexo. De los 272 varones incluidos, 31 (11,6%) sufrieron MS o FV documentada en un seguimiento medio de  $58 \pm 48$  meses, mientras que la tasa de eventos en la población femenina con el mismo seguimiento fue considerablemente más baja (3/112 [2,8%]; *log-rank test*,  $p = 0,007$ ) (fig. 7B)<sup>32</sup>.

Se han propuesto dos hipótesis distintas para explicar la mayor expresividad del síndrome de Brugada en varones que en mujeres. Por un lado, se ha demostrado que existen diferencias constitucionales en las corrientes iónicas transmembrana entre uno y otro sexo. En un estudio realizado con muestras caninas, Di Diego et al<sup>33</sup> comprobaron que la densidad de corrientes Ito en epicardio es significativamente mayor en machos que en hembras<sup>33</sup>, lo que, según la teoría del desequilibrio iónico en la fase 1, predispone a una mayor elevación



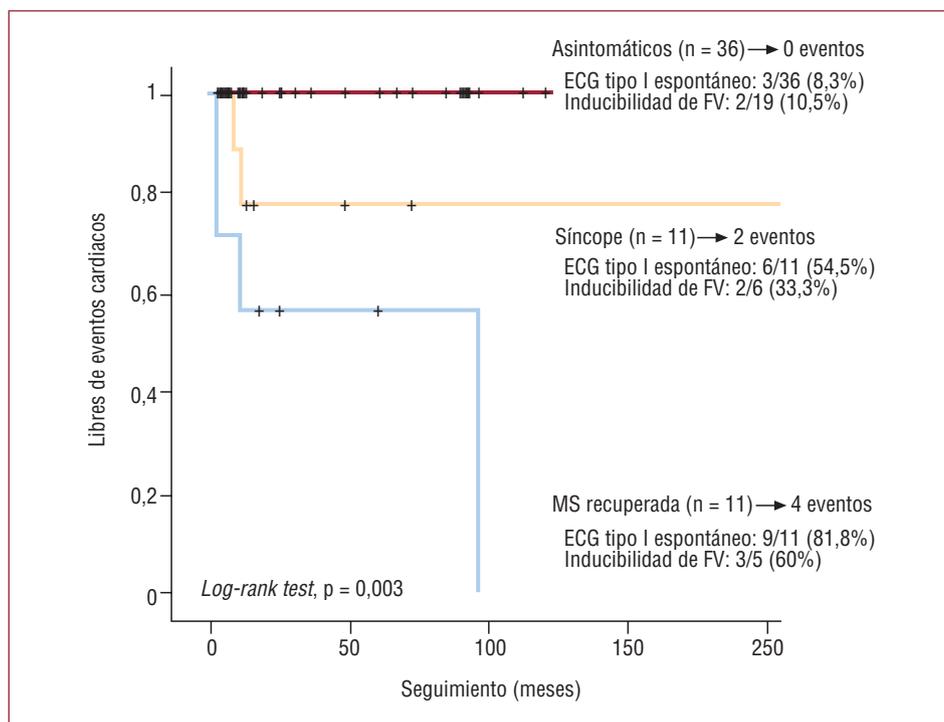
**Fig. 7.** Diferencias en el comportamiento del síndrome de Brugada entre varones (V) y mujeres (M). A: características clínicas en el momento de la primera evaluación clínica. B: análisis de supervivencia de eventos cardíacos mayores definidos como muerte súbita (MS) o fibrilación ventricular (FV) en el seguimiento. En total, 31/272 varones (11,6%) y 3/212 mujeres (2,8%) presentaron eventos mayores durante un seguimiento medio de 58 meses. Datos obtenidos de Benito et al<sup>32</sup>.

del segmento ST y una mayor susceptibilidad a la aparición de arritmias ventriculares (véase «Fisiopatología y mecanismos iónicos y celulares»). Por otro lado, hay indicios de que la influencia hormonal tiene un papel en las diferencias fenotípicas entre los sexos. En este sentido, se ha descrito la regresión del ECG tipo I tras castración en pacientes varones con síndrome de Brugada y neoplasia de próstata concomitante<sup>45</sup> y, por otra parte, la concentración de testosterona parece ser significativamente mayor en varones con síndrome de Brugada que en los controles<sup>46</sup>. Algunos estudios experimentales indican que las hormonas podrían ejercer su

acción a través de modificaciones de las corrientes iónicas<sup>47,48</sup>. De acuerdo con la hipótesis hormonal, los pocos datos existentes hasta la fecha sobre la población pediátrica con síndrome de Brugada no muestran diferencias en el comportamiento entre niños y niñas antes de los 16 años<sup>49</sup>.

De hecho, aunque 3 de los 8 casos inicialmente publicados en la primera descripción del síndrome eran niños, hasta la fecha se ha tenido poca información sobre el comportamiento del síndrome de Brugada en la población pediátrica. Probst et al<sup>49</sup> describieron recientemente los datos de 30 niños menores de 16 años incluidos en un estudio

**Fig. 8.** Análisis de supervivencia de eventos cardíacos mayores en la población pediátrica con síndrome de Brugada. Datos obtenidos de 58 pacientes<sup>50</sup>. La mayor tasa de eventos se observó entre los pacientes sintomáticos, que a su vez presentaban con mayor frecuencia patrón electrocardiográfico de tipo I espontáneo e inducibilidad de arritmias en el estudio electrofisiológico.



multicéntrico. Más de la mitad de los pacientes ( $n = 17$ ) habían sido diagnosticados durante el estudio familiar, aunque 11 pacientes ya habían tenido síntomas antes. Destaca que, de los 11 pacientes sintomáticos, 10 tenían un patrón ECG tipo I de forma espontánea y, característicamente, en 5 de ellos los síntomas habían aparecido en relación con episodios febriles. Un total de 5 pacientes recibieron DAI y en otros 4 se inició tratamiento farmacológico con hidroquinidina. Durante un seguimiento medio de  $37 \pm 12$  meses, 3 pacientes (el 10% de la población) sufrieron MS ( $n = 1$ ) o descarga apropiada por el DAI ( $n = 2$ )<sup>49</sup>. Los 3 pacientes ya habían tenido antes un síncope y todos ellos tenían un patrón ECG tipo I de forma espontánea. Cabe destacar que los 4 pacientes en tratamiento con hidroquinidina permanecieron asintomáticos durante todo el seguimiento<sup>49</sup>. Nuestros datos con una población de 58 pacientes menores de 18 años aportan resultados similares<sup>50</sup>. En nuestra serie, 6 pacientes presentaron eventos cardíacos mayores (2 MS y 4 FV) en un seguimiento medio de  $48,8 \pm 48$  meses. Aunque los eventos cardíacos aparecieron más frecuentemente en los pacientes con patrón ECG tipo I espontáneo o inducibilidad en el EEF, la variable más relacionada con el pronóstico en nuestra serie pediátrica fue la presencia de síntomas previos (fig. 8)<sup>50</sup>. Estos dos estudios, aunque pequeños, indican que: *a*) el síndrome de Brugada puede manifestarse en la edad pediátrica; *b*) los episodios febriles son un desencadenante frecuente de arritmias en los niños con síndrome de Brugada; *c*) los pacientes

sintomáticos, especialmente si presentan un patrón ECG tipo I de forma espontánea, constituyen un grupo en especial riesgo de arritmias ventriculares en un periodo de seguimiento relativamente corto, y *d*) los sujetos con peor pronóstico se benefician del implante de DAI, aunque el tratamiento con quinidina puede ser una alternativa que considerar, especialmente en los más jóvenes.

## ELECTROCARDIOGRAMA Y FACTORES MODULADORES

Como ya se ha mencionado, el patrón ECG tipo I (fig. 1) es el único definitivo y diagnóstico de síndrome de Brugada. Sin embargo, ciertos contextos clínicos pueden cursar con un patrón ECG similar (tabla 1). En unos casos, ello se debe a condiciones completamente independientes cuyos hallazgos ECG se asemejan a los del síndrome de Brugada (por lo tanto, éstas son condiciones que se debería descartar en el diagnóstico diferencial), mientras que en otros casos la elevación del segmento ST se manifiesta especialmente cuando hay una predisposición genética<sup>16</sup>.

Es importante destacar que el electrocardiograma de los pacientes con síndrome de Brugada puede variar con el tiempo y, así, puede mostrar los patrones tipos I, II y/o III en un mismo paciente en distintos momentos o incluso ser normal transitoriamente<sup>51</sup>. Ello hace recomendable realizar electrocardiogramas seriados a todos los pacientes<sup>51,52</sup>. Existen numerosos factores moduladores que pueden explicar en

**TABLA 1. Condiciones que pueden cursar con ECG similar al del síndrome de Brugada**

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 arritmogénica 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	

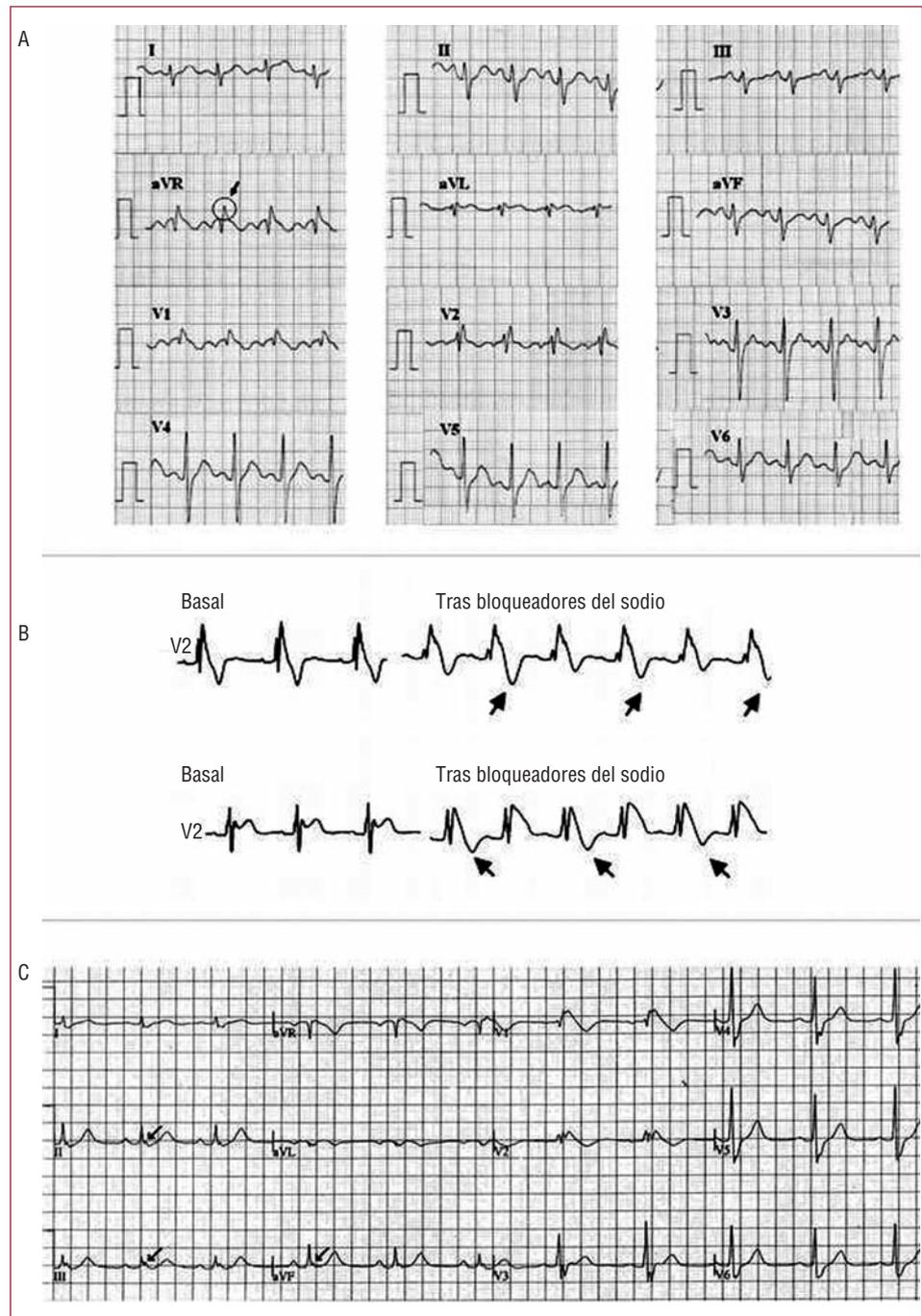
Reproducido con autorización de Benito et al<sup>16</sup>.

cierta medida la variabilidad del electrocardiograma. Los factores enumerados en la segunda columna de la tabla 1 pueden incrementar la elevación del segmento ST en los pacientes con síndrome de Brugada conocido, debido a que exacerban el desequilibrio de corrientes iónicas durante la fase 1 del potencial de acción miocárdico<sup>16,25,34</sup>. Por el mismo motivo, el tono autonómico y la influencia de ciertas hormonas asimismo pueden modular la elevación del segmento ST e incluso explicar la mayor frecuencia de aparición de arritmias en ciertas condiciones (véase «Fisiopatología y mecanismos iónicos y celulares»)<sup>28-30,45,46</sup>. La temperatura puede ser un factor modulador importante en algunos pacientes con síndrome de Brugada. Se ha demostrado que, en algunas mutaciones en *SCN5A*, el aumento de temperatura acentúa la inactivación prematura del canal de sodio<sup>53</sup>. Ello explica que en algunos pacientes los episodios febriles puedan desenmascarar formas silentes del síndrome de Brugada y/o conferir un riesgo incrementado (transitorio) de arritmias ventriculares<sup>54,55</sup>, lo cual parece ser especialmente importante en el caso de la población pediátrica<sup>49</sup>.

En los últimos años, numerosos trabajos han intentado identificar nuevos rasgos ECG característicos y su posible significación pronóstica. Pitzalis et al<sup>56</sup> describieron la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) en precordiales derechas (pero no en izquierdas) en los pacientes con síndrome de Brugada, especialmente tras administración de bloqueadores del sodio. Posteriormente, ello se ha correlacionado con un peor pronóstico, especialmente si la duración del intervalo QTc en V2 es  $\geq 460$  ms<sup>57</sup>. Asimismo, el signo aVR (definido como la presencia

de una onda R  $\geq 3$  mm o un cociente R/q  $\geq 0,75$  en la derivación aVR) se ha asociado con un riesgo incrementado de arritmias ventriculares (fig. 9A)<sup>58</sup>. En estos casos, se considera que el incremento de la onda R probablemente indique un mayor retraso de la conducción ventricular y, por lo tanto, mayor heterogeneidad eléctrica<sup>58</sup>. La presencia de alternancia de la onda T, también reflejo de dispersión de la repolarización transmural<sup>59</sup>, puede observarse en los pacientes con síndrome de Brugada tras la administración de fármacos bloqueadores del sodio y asimismo permite identificar a un subgrupo con mayor riesgo de FV en el seguimiento (fig. 9B)<sup>60</sup>. Por otra parte, muy recientemente se ha descrito que hasta un 11% de los pacientes con síndrome de Brugada puede presentar un patrón de repolarización precoz en derivaciones inferiores o laterales, lo que también se relaciona con una mayor tasa de síntomas (fig. 9C)<sup>61</sup>.

Con cierta frecuencia se puede observar trastornos de la conducción en el ECG de los pacientes con síndrome de Brugada. De hecho, la disminución de las corrientes de sodio puede dar lugar a ambos fenotipos (síndrome de Brugada y trastorno de conducción), tanto de forma independiente como combinados en la misma familia<sup>62</sup>. En consecuencia, se ha descrito que parámetros tales como el intervalo PQ, la duración del complejo QRS o el intervalo HV se encuentran más prolongados en los pacientes con mutación identificada en el gen *SCN5A* (y, por lo tanto, con afectación del canal de sodio) que en los pacientes que dan negativo para mutaciones en *SCN5A*<sup>63</sup>. En un estudio reciente con 200 pacientes con síndrome de Brugada,



**Fig. 9.** Hallazgos electrocardiográficos accesorios que han sido asociados con un mayor riesgo de arritmias en los pacientes con síndrome de Brugada. A: signo aVR (reproducido con autorización de Babai et al<sup>58</sup>). B: alternancia de la onda T, que puede aparecer tras administración de fármacos bloqueadores del sodio (modificado con autorización de Tada et al<sup>60</sup>). C: patrón de repolarización precoz en derivaciones inferiores y/o laterales (reproducido con autorización de Sarkozy et al<sup>61</sup>).

nuestro grupo comprobó que ciertos trastornos de la conducción, como la prolongación del complejo QRS, se observan más frecuentemente entre los pacientes sintomáticos que entre los asintomáticos. En esta población, el punto de corte de QRS  $\geq 120$  ms predijo efectivamente una *odds ratio* (OR) = 2,5 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,4-4,6;  $p = 0,003$ ) de ser sintomático<sup>64</sup>. Parece que las mujeres con síndrome de Brugada tienen mayor predisposición a tener trastornos de la conducción que los varones<sup>32</sup>. En efecto, la administración de

fármacos bloqueadores del canal de sodio durante un test de provocación produce en las mujeres un incremento significativamente mayor del intervalo PR y la duración del QRS<sup>32</sup>, acorde con resultados de estudios experimentales previos en los que se demostró que las muestras ventriculares caninas obtenidas de hembras expresaban menor corriente Ito que las obtenidas de machos, lo que justificaba la predisposición a los trastornos de la conducción en las primeras y, en cambio, mayor elevación del segmento ST en las segundas<sup>65</sup>.

**TABLA 2. Fármacos utilizados para desenmascarar el electrocardiograma de síndrome de Brugada<sup>10</sup>**

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

## HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS: TEST DE PROVOCACIÓN FARMACOLÓGICO

Dado que el patrón ECG de los pacientes con síndrome de Brugada es variable en el tiempo e incluso puede ser transitoriamente normal, el uso de pruebas farmacológicas de provocación se ha extendido en los últimos años. Los bloqueadores del canal de sodio han sido los fármacos más empleados, principalmente por su fácil disponibilidad, su rápida acción y su efectividad<sup>34</sup>. Los regímenes de administración de los principales bloqueadores del sodio utilizados como prueba diagnóstica para el síndrome de Brugada están esquematizados en la tabla 2<sup>10</sup>. Se considera que se trata de síndrome de Brugada si, tras la realización de la prueba con cualquiera de estos fármacos, aparece o se acentúa el patrón ECG definido como tipo I (fig. 1). La prueba debe realizarse con monitorización continua, tomando, como mínimo, un electrocardiograma cada minuto hasta finalizar. Debe terminarse cuando: *a*) aparece el patrón ECG tipo I, lo que confirma el diagnóstico; *b*) aparecen múltiples extrasístoles u otras arritmias ventriculares, o *c*) se produce ensanchamiento del QRS > 130% respecto al valor basal<sup>10</sup>.

Los datos actuales apuntan a que la ajmalina es el fármaco más eficaz en el diagnóstico de síndrome de Brugada. En un estudio con 147 individuos con mutación en el gen *SCN5A* identificada, la prueba farmacológica con ajmalina proporcionó una sensibilidad del 80%, una especificidad del 94,4%, un valor predictivo positivo del 93,3% y un valor predictivo negativo del 82,9% en el diagnóstico del síndrome de Brugada<sup>66</sup>. Estas cifras son considerablemente superiores a las obtenidas para la flecainida en otro estudio con 110 pacientes genotipificados, cuyos sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron del 77, el 80, el 96 y el 36%, respectivamente<sup>67</sup>. Destaca de este estudio el bajo valor predictivo negativo, que debería tenerse presente siempre que se realiza una prueba de flecainida, especialmente en ciertos contextos, como en el cribado familiar<sup>16</sup>. Los valores diagnósticos de ajmalina y flecainida se compararon directamente en un estudio reciente, en el que

22 pacientes con síndrome de Brugada confirmado se sometieron sucesivamente a una y otra prueba farmacológica. Mientras que la prueba confirmó el diagnóstico en los 22 pacientes cuando se administró ajmalina, sólo 15 pacientes mostraron un test positivo tras flecainida<sup>68</sup>. Asimismo, la elevación del segmento ST con ajmalina ( $0,43 \pm 0,15$  mV) fue superior que la conseguida con flecainida ( $0,29 \pm 0,18$  mV). Estudios de fijación del voltaje (*patch-clamp*) comprobaron que la flecainida, además de bloquear el canal de sodio, reduce en mayor medida las corrientes Ito, lo que explica su menor efectividad respecto a la ajmalina<sup>68</sup>.

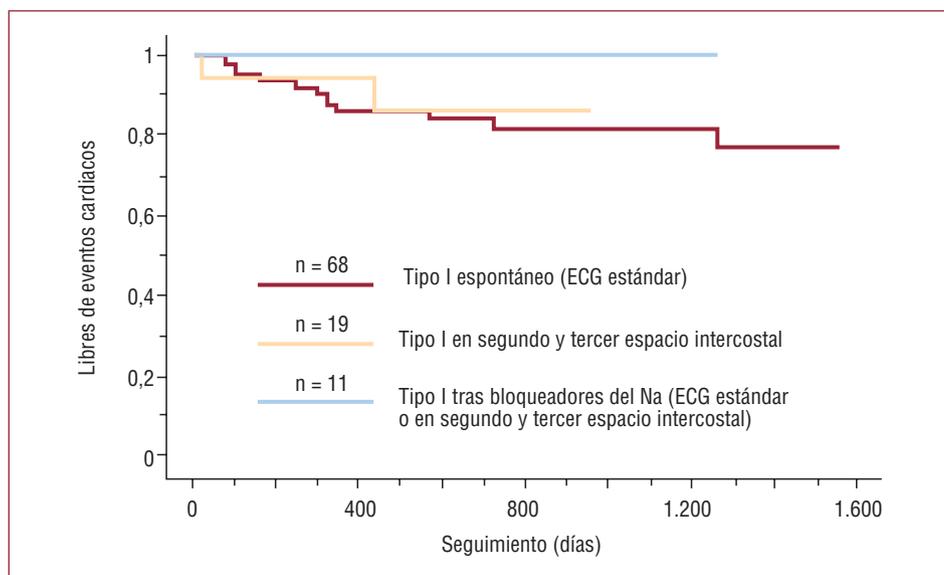
Debido al valor limitado del electrocardiograma simple, incluso facilitado con provocación farmacológica, se han propuesto nuevas estrategias para ayudar en el diagnóstico del síndrome de Brugada. Se ha demostrado que la colocación de las derivaciones precordiales derechas en espacios intercostales superiores (tercero e incluso segundo espacio intercostal) aumenta la sensibilidad tanto por electrocardiograma basal como tras administración de fármacos bloqueadores del canal de sodio<sup>69</sup>. Datos recientes demuestran que un patrón ECG tipo I obtenido en los espacios intercostales segundo y tercero, incluso cuando el electrocardiograma realizado con derivaciones estándar es normal, permite identificar a un subgrupo de pacientes cuyo pronóstico es comparable al de los pacientes con patrón ECG tipo I en las derivaciones estándar (fig. 10)<sup>70</sup>. Por lo tanto, esta estrategia facilita el reconocimiento de pacientes en riesgo que de otra forma no se habría identificado.

## PRONÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Debido a la gran variabilidad fenotípica de los pacientes con síndrome de Brugada, que alberga desde la ausencia de síntomas hasta la MS en edad joven, la búsqueda de parámetros para ayudar a la estratificación del riesgo ha sido interés de primera en los últimos años<sup>37-40</sup>. Sin embargo, no todos los estudios publicados han obtenido resultados concordantes, y la estratificación del riesgo en los pacientes con síndrome de Brugada hoy sigue siendo controvertida en ciertos aspectos.

En la última serie presentada por Brugada et al<sup>71</sup> sobre la base de los datos del registro internacional, el porcentaje de individuos que sufrieron MS o FV documentada en algún momento de su vida ascendía al 25% (178 de 724 pacientes). Indudablemente, 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 (momento en el que habitualmente sólo se

**Fig. 10.** Análisis de supervivencia de eventos cardíacos (muerte súbita o fibrilación ventricular documentada) en pacientes con patrón electrocardiográfico tipo I espontáneo obtenido en derivaciones estándar, en pacientes con patrón electrocardiográfico tipo I espontáneo registrado únicamente al elevar las derivaciones precordiales derechas al segundo o el tercer espacio intercostal y en pacientes que desarrollan patrón tipo I tras administrar bloqueadores del canal de sodio. No se hallaron diferencias en el pronóstico entre los primeros dos grupos (modificado con autorización de Miyamoto et al<sup>70</sup>).

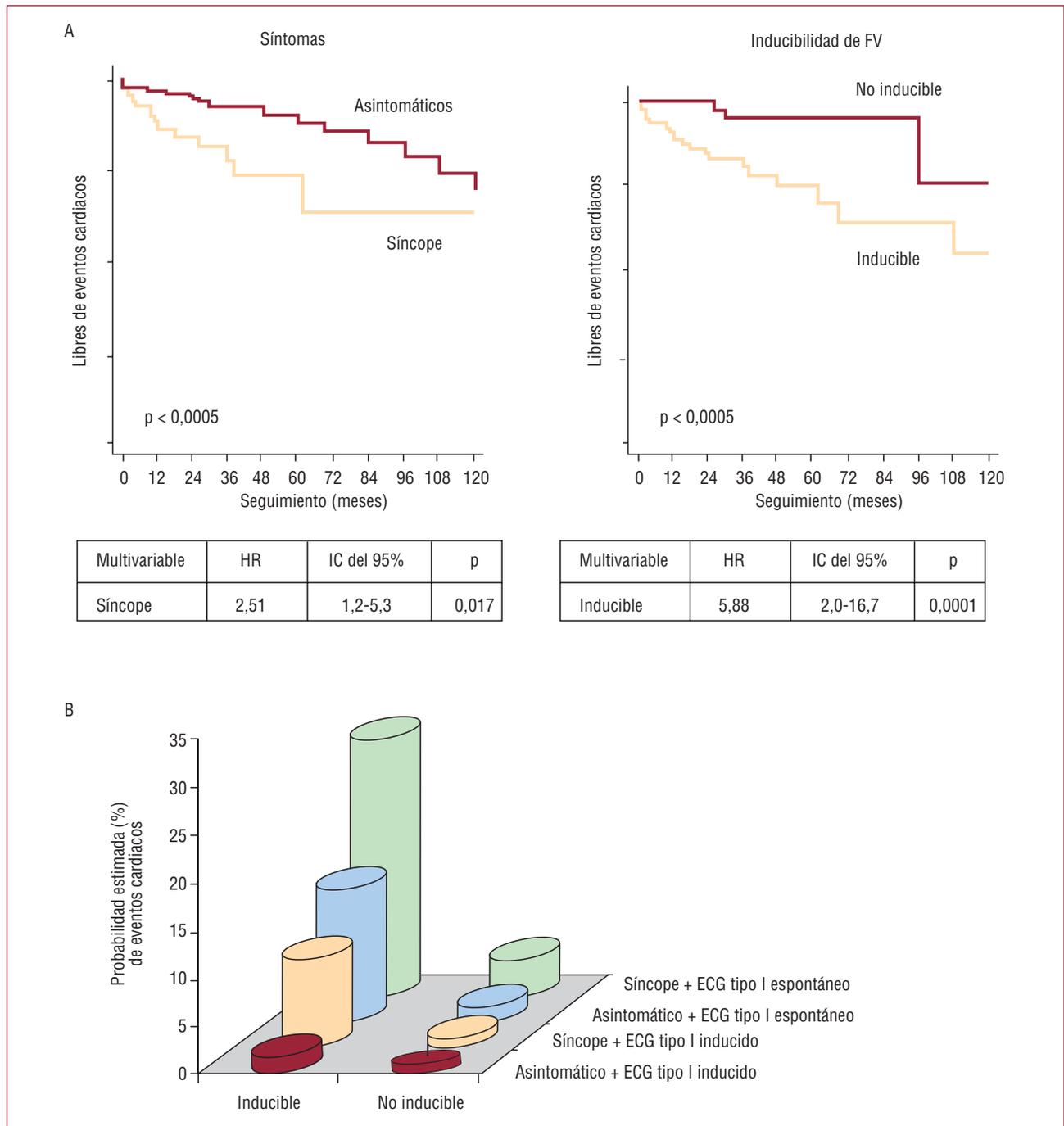


identifican los casos más manifiestos) y, por otro, porque la población referida al registro internacional habitualmente es de mayor riesgo<sup>16</sup>. Sin embargo, de esta serie es importante destacar que la incidencia de eventos mayores varió entre el 3 y el 45%, según las características basales de los sujetos. Ello justifica realizar una estratificación del riesgo de todos los pacientes con síndrome de Brugada.

La MS recuperada es un factor de riesgo indiscutible y reconocido por todos los estudios<sup>37-40</sup>. Datos de Brugada et al<sup>37</sup> confirman que, entre los pacientes que han sufrido una MS recuperada, el 62% presenta una nueva arritmia en un periodo medio de 54 meses. Ello significa que estos pacientes deben protegerse con DAI como prevención secundaria (indicación de clase I)<sup>10</sup>. En los pacientes sin parada cardíaca previa, Brugada et al describieron que la presencia de síncope previo, un patrón ECG tipo I de forma espontánea y la inducibilidad de arritmias ventriculares en el EEF son también marcadores pronósticos. En una población de 547 pacientes (media de edad,  $41 \pm 45$  años; 408 varones, 423 asintomáticos y 124 con síncope previo; el 71,5% con electrocardiograma basal tipo I espontáneo), 45 individuos (8,2%) presentaron un primer evento cardíaco mayor (MS o FV documentada) en un seguimiento medio de  $24 \pm 32$  meses<sup>39</sup>. El análisis univariable relacionó la historia de síncope previo (*hazard ratio* [HR] = 2,79 [IC del 95%, 1,5-5,1];  $p = 0,002$ ), la presencia de un patrón ECG tipo I de forma espontánea (HR = 7,69 [IC del 95%, 1,9-33,3];  $p = 0,0001$ ), el sexo masculino (HR = 5,26 [IC del 95%, 1,6-16,6];  $p = 0,001$ ) y la inducibilidad de arritmias ventriculares en el EEF (HR = 8,33 [IC del 95%, 2,8-25];  $p = 0,0001$ ) con la aparición de eventos en el seguimiento<sup>39</sup>. El análisis multivariable

confirmó como factores independientes predictores del pronóstico la presencia de síncope previo y la inducibilidad de FV en el EEF (fig. 11A). Mediante análisis de regresión logística, se pudo definir 8 categorías de riesgo según la presencia de síntomas, los hallazgos del electrocardiograma basal y los resultados del EEF (fig. 11B). Un posterior análisis de los datos permitió identificar que el EEF fue especialmente útil en la estratificación de los pacientes asintomáticos y sin historia familiar de MS (denominados casos fortuitos,  $n = 167$ ). Efectivamente, 11 de los 167 pacientes (6%) presentaron FV durante el seguimiento, y la inducibilidad en el EEF fue el único factor relacionado con el pronóstico en este subgrupo de pacientes<sup>71</sup>.

Otros grupos coinciden en que los síntomas previos y/o un patrón ECG tipo I de forma espontánea son marcadores de riesgo en los pacientes con síndrome de Brugada, aunque en general han encontrado menor incidencia general de eventos (el 6,5% en la serie de Priori et al<sup>38</sup>, con un seguimiento medio de  $34 \pm 44$  meses, y el 4,2% en la serie de Eckardt et al<sup>40</sup>, con seguimiento de  $40 \pm 50$  meses). Probablemente ello se deba a que las series de Brugada et al incluyen poblaciones de pacientes más enfermos<sup>40</sup>. Los otros grupos también coinciden en que la inducibilidad de arritmias en el EEF es mayor en los pacientes con síncope o MS<sup>38,40</sup> pero, en contraste con las series de Brugada et al, no han demostrado un papel del EEF como herramienta predictora del pronóstico. Varias razones pueden explicar esta discrepancia<sup>71</sup>: a) el uso de protocolos de estimulación ventricular no estandarizados derivados de la inclusión multicéntrica de pacientes; b) la inclusión en algunas series de pacientes con patrón ECG tipo II y/o tipo III y, por lo



**Fig. 11.** Eventos cardíacos mayores (muerte súbita o fibrilación ventricular documentada) en el seguimiento de pacientes sin parada cardíaca previa. A: análisis de supervivencia de eventos según la presencia de síntomas previos y la inducibilidad de arritmias ventriculares en el estudio electrofisiológico. B: probabilidad de eventos en el seguimiento estimada mediante regresión logística, según la presencia de síntomas, la inducibilidad de arritmias y el tipo de ECG basal (datos obtenidos de Brugada et al<sup>39</sup>).

tanto, sin confirmación definitiva del síndrome, y *c*) la ausencia de eventos en el seguimiento en las otras series. Este último punto quizá cambie a medida de que se disponga de seguimientos más largos, ya que los eventos (y con ellos el valor predictivo positivo) sólo pueden aumentar con el tiempo<sup>71</sup>.

Desde la descripción de las primeras series, se ha señalado una mayor agresividad del síndrome de Brugada en varones que en mujeres. Nuestro grupo analizó recientemente esta observación en 384 pacientes (272 varones y 112 mujeres), obtenidos de sólo dos centros de referencia (Hospital Clínic de

Barcelona y UZ Brussels) para evitar el gran sesgo de selección que se ha atribuido a la base de datos internacional, constituida principalmente por pacientes con alto riesgo<sup>32</sup>. Como ya se ha comentado (véase «Manifestaciones clínicas»), varones y mujeres mostraron características basales distintas y un comportamiento en el seguimiento marcadamente diferente (fig. 7). Ese estudio aportó además el dato novedoso de que los marcadores de riesgo podrían ser también distintos entre los sexos<sup>32</sup>. En efecto, los factores de mal pronóstico descritos para poblaciones mixtas (síntomas, patrón ECG tipo I de forma espontánea e inducibilidad en el EEF) se confirmaron como válidos para estratificar el riesgo en los varones<sup>32</sup>. Por el contrario, y considerando la tasa de eventos extremadamente baja en las mujeres, ninguna de estas variables mostró potencia suficiente para identificar las de mayor riesgo. En la población femenina, sin embargo, los trastornos de la conducción parecieron más relacionados con la tasa de eventos, y concretamente el intervalo PR fue el único predictor independiente de riesgo en las mujeres<sup>32</sup>.

La presencia de FA, que puede encontrarse espontáneamente en un 10-54% de los pacientes con síndrome de Brugada<sup>41,72</sup>, se ha relacionado recientemente con un peor pronóstico. En una serie de 73 pacientes, Kusano et al<sup>72</sup> observaron que los pacientes en quienes se documenta FA espontánea presentan mayor incidencia de síncope (60%) y de FV documentada (40%) que los pacientes en los que no se evidencia FA (tasas del 22 y el 14% respectivamente;  $p < 0,05$ ). Nuestros datos indican que ello se cumple tanto para la población masculina como para la femenina<sup>32</sup>. Como ya se ha comentado, otros hallazgos ECG pueden tener cierta significación pronóstica, 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 (véase «Electrocardiograma y factores moduladores»)<sup>57-61,64</sup>.

Ni los antecedentes familiares de MS 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. En un trabajo que incluye a 147 pacientes con síndrome de Brugada o enfermedad progresiva del sistema de conducción, portadores en conjunto de 32 mutaciones distintas en el gen *SCN5A*, Meregalli et al<sup>73</sup> describieron que los pacientes con una mutación que produce un codón *stop* prematuro (cuyo efecto final es la producción de una proteína truncada) presentan mayor tasa de síncope que

los pacientes portadores de cualquier otro tipo de mutación (el 25,3 frente al 5,7%, respectivamente;  $p = 0,03$ ). Sin embargo, los autores no pudieron demostrar diferencias en la tasa de complicaciones arrítmicas mayores (MS o FV) según el tipo de mutación. Nuestros datos sobre 188 pacientes (todos con síndrome de Brugada), portadores en conjunto de 69 mutaciones distintas en el gen *SCN5A*, sí que han demostrado diferencias en la tasa de eventos mayores, definidos como MS o FV en algún momento de la vida (mutación truncada frente a otras mutaciones, el 23,9 frente al 7,7%;  $p = 0,01$ )<sup>74</sup>. 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>75</sup>. En general, la búsqueda de parámetros genéticos con valor pronóstico resulta especialmente atractiva, dado que la información genética, al contrario que la clínica, es constitucional y, por lo tanto, invariable en un mismo individuo.

## TRATAMIENTO

El DAI es el único tratamiento de eficacia realmente demostrada en el síndrome de Brugada. Las indicaciones actuales de DAI corresponden a las recomendaciones propuestas por el II Consenso Internacional publicado en 2005<sup>10</sup> (fig. 12). En general, se recomienda implantación de DAI 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 ECG tipo I de forma espontánea. En los pacientes asintomáticos, sin historia familiar de MS y cuyo patrón ECG 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>10</sup>.

De los dos estudios retrospectivos principales realizados con pacientes con síndrome de Brugada portadores de DAI, se extrae que la tasa de terapias apropiadas alcanza el 3,7% anual<sup>76,77</sup>. Cabe destacar que esta tasa es no sólo comparable a la descrita en otros estudios realizados sobre otras cardiopatías<sup>78,79</sup>, sino que además en este caso se refiere a una población joven y, por lo demás, sana cuya expectativa de vida podría ser superior a los 30 años. Sin embargo, y quizá por tratarse precisamente de una población joven y activa, la tasa de descargas inapropiadas fue considerable (el 20% en el estudio de Sacher et al<sup>76</sup> y el 36% en el estudio de Sarkozy et al<sup>77</sup>). Las causas principales de terapia inapropiada fueron, en ambos estudios, taquicardia

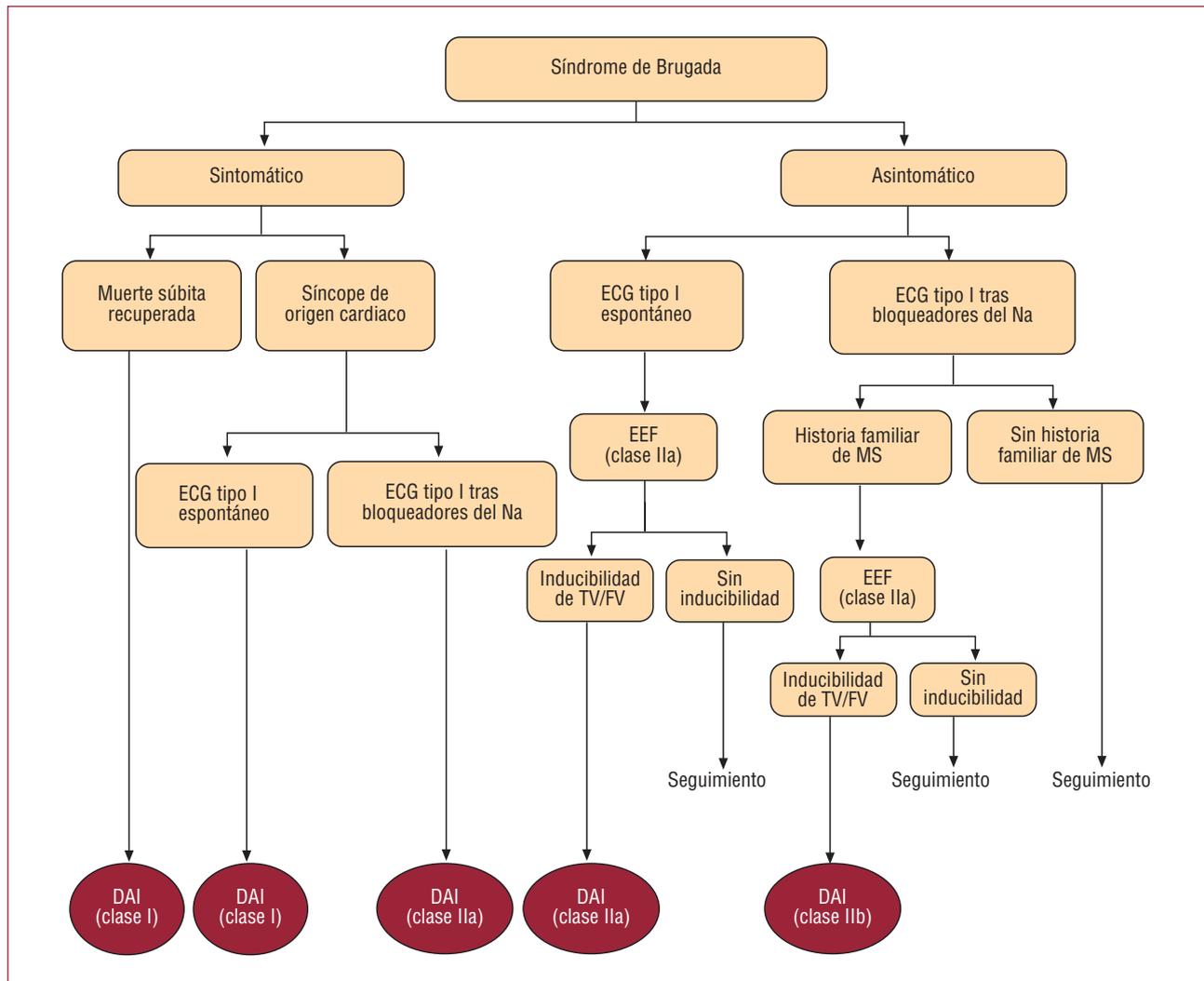


Fig. 12. Indicaciones de desfibrilador automático implantable (DAI) en los pacientes con síndrome de Brugada (adaptado con autorización de Antzalevitch et al<sup>10</sup>).

sinusal, arritmias supraventriculares, sobresensado de la onda T y fallo del electrodo<sup>76,77</sup>. Por ello y porque el DAI no es una terapia aplicable universalmente, en los últimos años se ha dedicado un esfuerzo especial a la búsqueda de posibles opciones farmacológicas para el tratamiento del síndrome de Brugada.

Con objeto 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 Ito, y b) el empleo de fármacos que aumentan las corrientes de calcio ICaL. Se ha demostrado que la quinidina, un antiarrítmico con actividad bloqueadora en las corrientes Ito, reduce la incidencia de arritmias inducidas en pacientes con síndrome de Brugada<sup>35</sup>, y se ha empleado con éxito en ciertos contextos clínicos, como el tratamiento de tormentas arrítmicas<sup>80</sup>. Además, recientemente se ha demostrado su utilidad como tratamiento

coadyuvante al DAI en pacientes con múltiples descargas<sup>81</sup> o como alternativa terapéutica al DAI en niños con riesgo de arritmias<sup>49</sup>. Por su parte, los fármacos betamiméticos como el isoproterenol, que aumentan las corrientes de entrada ICaL, se han empleado con buenos resultados en casos de tormenta arrítmica<sup>36</sup>. Finalmente, el cilostazol, inhibidor de la fosfodiesterasa III con propiedades bloqueadoras de Ito y activadoras de ICaL, ha surgido recientemente como una posible terapia prometedora, aunque los pocos casos clínicos publicados hasta la fecha muestran resultados dispares<sup>16</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. 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.

2. Proclemer A, Facchin D, Feruglio GA, Nucifora R. Recurrent ventricular fibrillation, right bundle-branch block and persistent ST segment elevation in V1-V3: a new arrhythmia syndrome? A clinical case report. *G Ital Cardiol*. 1993;23:1211-8.
3. Ferracci A, Fromer M, Schlapfer J, Pruvot E, Kappenberger L. Primary ventricular fibrillation and early recurrence: apropos of a case of association of right bundle branch block and persistent ST segment elevation. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1994;87:1359-62.
4. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Sudden death in patients and relatives with the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation in the precordial leads V1 to V3 and sudden death. *Eur Heart J*. 2000;21:321-6.
5. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, La Bella C, Brignole M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: a prospective evaluation of 52 families. *Circulation*. 2000;102:2509-15.
6. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392:293-6.
7. Rook MB, Bezzina Alshinawi C, Groenewegen WA, Van Gelder IC, Van Ginneken AC, Jongsma HJ, et al. Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome. *Cardiovasc Res*. 1999;44:507-17.
8. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*. 1999;100:1660-6.
9. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2002;23:1648-54.
10. 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;111:659-70.
11. Van den Berg MP, De Boer RA, Van Tintelen JP. Brugada syndrome or Brugada electrocardiogram? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1569.
12. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Brugada syndrome or Brugada electrocardiogram? Authors' reply. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1569-70.
13. Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, Jarry G, Rey JL, Quiret JC. Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol*. 2000;86:91-4.
14. 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.
15. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, 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.
16. Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51:1-22.
17. Vatta M, Dumaine R, Antzelevitch C, Brugada R, Li H, Bowles NE, et al. Novel mutations in domain I of SCN5A cause Brugada syndrome. *Mol Gen Metab*. 2002;75:317-24.
18. Cordeiro JM, Barajas-Martinez H, Hong K, Burashnikov E, Pfeiffer R, Orsino AM, et al. Compound heterozygous mutations P336L and I1660V in the human cardiac sodium channel associated with the Brugada syndrome. *Circulation*. 2006;114:2026-33.
19. Casini S, Tan HL, Bhuiyan ZA, Bezzina CR, Barnett P, Cerbai E, et al. Characterization of a novel SCN5A mutation associated with Brugada syndrome reveals involvement of DIIS4-S5 linker in slow inactivation. *Cardiovasc Res*. 2007;76:418-29.
20. Pfahnl AE, Viswanathan PC, Weiss R, Shang LL, Sanyal S, Shusterman V, et al. A sodium channel pore mutation causing Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2007;4:46-53.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:209-18.
25. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:1130-59.
26. Shimizu W, Aiba T, Kamakura S. Mechanisms of disease: current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:408-14.
27. Fish J, Antzelevitch C. Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2004;1:210-7.
28. 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.
29. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 1999;20:465-70.
30. Takigawa M, Noda T, Shimizu W, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, et al. Seasonal and circadian distributions of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2008;5:1523-7.
31. Litovsky SH, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Circ Res*. 1990;67:615-27.
32. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1567-73.
33. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Pérez GJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*. 2002;106:2004-11.
34. 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.
35. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation*. 2004;110:1731-7.
36. 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.
37. 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.

38. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Bella PD, Umberto G, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002;105:1342-7.
39. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003;108:3092-6.
40. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*. 2005;111:257-63.
41. 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.
42. Benito B, Brugada J. Recurrent syncope: an unusual presentation of Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:573-7.
43. 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.
44. Kies P, Wichter T, Schafers M, Schafers KP, Eckardt L, Stegger L, et al. Abnormal myocardial presynaptic norepinephrine recycling in patients with Brugada syndrome. *Circulation*. 2004;110:3017-22.
45. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yan K. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:1551-3.
46. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, et al. Sex hormone and gender difference-role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:415-21.
47. Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, Nakaya H, Furukawa T. Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation*. 2005;112:1701-10.
48. Song M, Helguera G, Eghbali M, Zhu N, Zarei MM, Olcese R, et al. Remodeling of Kv4.3 potassium channel gene expression under the control of sex hormones. *J Biol Chem*. 2001;276:31883-90.
49. 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.
50. Benito B, Sarkozy A, Berne P, Brugada P, Brugada R, Partemi S, et al. Características clínicas y pronóstico del síndrome de Brugada en la población pediátrica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60 Supl 2:70.
51. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J*. 2006;27:2544-52.
52. Wilde AA. Spontaneous electrocardiographic fluctuations in Brugada syndrome: does it matter? *Eur Heart J*. 2006;27:2493-4.
53. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko D, Nesterenko VV, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res*. 1999;85:803-9.
54. González Rebollo JM, Hernández MA, García A, García de Castro A, Mejías A, Moro C. Fibrilación ventricular recurrente durante un proceso febril en un paciente con síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:755-7.
55. Porres JM, Brugada J, Urbistondo V, García F, Reviejo K, Marco P. Fever unmasking the Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25:1646-8.
56. Pitzalis MV, Anaclerio M, Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Troccoli R, et al. QT-interval prolongation in right precordial leads: an additional electrocardiographic hallmark of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1632-7.
57. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticos 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.
58. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2007;4:1009-12.
59. Fish JM, Antzelevitch C. Cellular mechanism and arrhythmogenic potential of T-wave alternans in the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:301-8.
60. Tada T, Kusano KF, Nagase S, Banba K, Miura D, Nishii N, et al. The relationship between the magnitude of T wave alternans and amplitude of the corresponding T wave in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:56-61.
61. Sarkozy A, Chierchia GB, Paparella G, Boussy T, De Asmundis C, Roos M, et al. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2:154-61.
62. Kyndt F, Probst V, Potet F, Demolombe S, Chevallier JC, Baro I, et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation*. 2001;104:3081-6.
63. Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:350-6.
64. 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.
65. Fish JM, Antzelevitch C. Cellular and ionic basis for the sex-related difference in the manifestation of the Brugada syndrome and progressive conduction disease phenotypes. *J Electrocardiol*. 2003;36 Suppl:173-9.
66. Hong K, Brugada J, Oliva A, Berrueto-Sánchez A, Potenza D, Pollevick GD, et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation*. 2004;110:3023-7.
67. Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, Bezzina CR, Wilde AA, Tan HL. Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:857-64.
68. Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, Antzelevitch C, Thomas GP, Spehl S, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2005;2:254-60.
69. 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.
70. Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K, Nagai T, Okamura H, Noda T, et al. 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.
71. 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.
72. 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.

73. Meregalli PG, Tan HL, Probst V, Koopmann TT, Tanck MW, Bhuiyan ZA, et al. Type of *SCN5A* mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm*. 2009;6:341-8.
74. Benito B, Campuzano O, Ishac R, Iglesias A, Junttila MJ, Michaud J, et al. Role of genetic testing in risk stratification of Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2009;6:S102.
75. 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 Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Jun 22 [Epub ahead of print].
76. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gerard F, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation*. 2006;114:2317-24.
77. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia GB, Richter S, De Potter T, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2007;28:334-44.
78. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:365-73.
79. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37.
80. Mok NS, Chan NY, Chiu AC. Successful use of quinidine in treatment of electrical storm in Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:821-3.
81. 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.