

Actualización sobre el síndrome de Brugada

Dr. Andrés R. Pérez Riera

El síndrome de Brugada (BrS) es una canalopatía o miocardiopatía (?) hereditaria/ambiental que se caracteriza electrocardiográficamente por una elevación del punto J y segmento ST ≥ 2 mm rectilíneo oblicuo descendente o de convexidad superior "coved type" seguido de onda T negativa simétrica en por lo menos una de las derivaciones precordiales derechas ("patrón tipo 1") y asociado a un mayor riesgo de síncope o muerte súbita cardíaca (SCD por sus siglas en inglés) por taquiarritmia ventricular (VTA por sus siglas en inglés) en ausencia de enfermedad cardíaca estructural **aparente o manifiesta, disturbio electrolítico, uso de ciertas drogas o enfermedad coronaria.**

El BrS puede ser asintomático o causar palpitaciones (por FA, flutter atrial y otras), dolor en el pecho, mareos, aturdimiento (presíncope), arritmia / ataque de síncope de origen desconocido, SCD cardíaco debido a arritmias ventriculares y / o supraventriculares.

Continúa la polémica si el BrS y algunas formas canceladas de cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho serían la misma entidad. Existe ejemplos de sobreposición en un mismo pacientes.

Desde el primer informe por los hermanos Pedro Brugada P y Josep Brugada J (1992) [1], el diagnóstico se basa principalmente en el electrocardiograma (ECG).

La predicción del riesgo de SCD es clave en el manejo de los pacientes. La presencia de evento/s sincopal/es de causa desconocida ocurrido principalmente en el reposo nocturno, o desencadenados por fiebre, comidas copiosas, exceso etílico, o uso de ciertas drogas (<https://www.brugadadrugs.org/> **Lista roja:** medicamentos que los pacientes con BrS deben evitar, **Lista naranja:** medicamentos que preferiblemente deben evitarse en pacientes con BrS) y una SCD abortada constituyen factores de riesgo mayores y absolutos.

La inducibilidad de VTA en el estudio electrofisiológico (EPS por sus siglas en inglés) y la presencia de mutación genética también son considerados valiosos marcadores de riesgo; sin embargo, existen restricciones y falta de consenso con respecto a la validez, oportunidad y conveniencia de estas investigaciones.

El protocolo para EPS aún no está estandarizado. Tampoco está claro si la EPS debe realizarse una vez o si debe repetirse cada pocos años.

La mutación genética principal y la única admitida actualmente ocurre en el gen SCN5A. A pesar que se transmite de forma autosómica dominante con baja penetrancia.

Estudio epidemiológico sugiere que la prevalencia puede ser mucho menor con marcada variabilidad regional. Actualmente se considera que el BrS pueda no ser una entidad Medeliana. La mutación SCN5A está presente apenas en $\approx 30\%$ de los pacientes. A pesar de las formas hereditarias ser consideradas de transmisión autosómica dominante o esporádicas (70%) existe una rara forma recesiva. La literatura actual sugiere que el concepto de que un solo gen causante con herencia autosómica dominante puede no ser el caso en el BrS.

El BrS es hoy considerada una enfermedad multifactorial, que se ve afectada por varios loci, cada uno de los cuales está influenciado por factores del medio ambiente. La clasificación de las mutaciones asociadas a BrS y las variantes comunes es posible con un estudio funcional completo.

Los pacientes con BrS pueden albergar mutaciones y variantes comunes, todas potencialmente clínicamente significativas, especialmente en presencia de múltiples variantes dentro del mismo individuo, que luego pueden tener un efecto patológico combinado. La genética del BrS no se entiende totalmente, pero parece estar relacionada de alguna manera con vías que finalmente se fusionan en el acoplamiento de excitación-contracción, lo que afecta no solo la electrofisiología, sino también la función mecánica cardíaca. (acoplamiento electromecánico), incluido el manejo de Ca^{++} y la disrupción sarcomérica ocasionando desorden miocárdico, fibrosis, menor expresión de la conexina 45, por lo que algunos autores lo consideran una miocardiopatía.

Además del diagnóstico, se demostró que varios hallazgos del ECG son predictores significativos de SCD:

Presencia de ECG con patrón espontáneo de tipo 1;

1. QRS fragmentado (fQRS): En BrS, fQRS se define como la presencia de muescas o espículas e dentro del complejo QRS en alguna de las derivaciones precordiales derechas V1, V2 y V3. Si la duración del QRS es $< 120ms$ se denomina fQRS. Si el QRS tiene una duración $\geq 120ms$ se denomina W-f QRS "Wide fragmented QRS" En BrS, fQRS es causado por la demora de activación epicárdica en el TSVD y eventualmente en la pared inferolateral del VD.
2. Onda S prominentes y anchas ($\geq 40sm$) en las derivaciones izquierdas I y II ;

3. Onda R final en aVR ≥ 3 mm o signo de AVR;
4. Duración del QRS prolongada en V2 o precordiales derechas que traducen bloqueo parietal localizado en el tracto de salida del VD (TSVD): Duración de QRS de V1+V2+V3 dividido por duración de los QRS de V4+V5+V6 $\geq 1,2$. Este hallazgo es compartido con la miocardiopatía arritmogénica,
5. Menor amplitud o bajo voltaje de los QRS;
6. Aumento en la dispersión de los QRS dependiente del grado de disturbio de despolarización en el TSVD
7. Raras ondas epsilon like raramente han sido observadas

La presencia de bloqueo completo de rama derecha (CRBBB por sus siglas en inglés) descrito inicialmente en el trabajo seminal de los hermanos Brugada hoy sabemos que puede existir » 30% de los casos. Lo que existe es en forma constante un retardo final de conducción de la despolarización ventricular localizado en el área del TSVD que se registra mejor en aVR. Nosotros la describimos y demostramos usando el VCG donde la parte final del bucle QRS muestra lágrimas o cometas más juntas los 30 a 60 ms finales siempre localizado en el cuadrante superior derecho próximo de -150 grados en el plano frontal y en el cuadrante posterior derecho en el plano horizontal lo que diferencia del verdadero BCRD troncular que tiene el atraso final de conducción en el cuadrante anterior derecho en dedo de guante “finger-like appendage”. La presencia de BCRD puede eclipsar el patrón Brugada tipo 1 el cual puede ser desenmascarado con la maniobra de Chiale durante el estudio electrofisiológico o con la prueba de ajmalina. Estos son factores predictivos relacionados con la despolarización anormal en el TSVD.

Elementos relacionados con la repolarización ventricular

Asociación con patrón de repolarización precoz en pared ínfero-lateral. Prolongación del intervalo pico de T/fin de T. “T peak -T end Interval” [2-7].

La estimulación prematura del ventrículo derecho (VD) convierte el patrón ECG del tipo 1 o coved en silla de montar o tipo 2;

El ECG espontáneo tipo 1 se asocia con la activación retardada en el TSVD [8].

En un modelo experimental, se demostró que el retraso de la activación epicárdica regional del TSVD causaba la fQRS [2].

El mapeo electro-anatómico reveló que el retraso de la conducción en el TSVD está relacionado con la onda S prominente en la derivación I y II [3]. Se ha demostrado que el signo aVR refleja un inicio tardío y / o un

retraso en la conducción en el TSVD [5]. El retraso de la conducción en el TSVD es también la causa del aumento en el ancho y en la disminución concomitantemente de la amplitud del QRS.

La denominación "patrón de repolarización precoz o temprana" puede no ser un término apropiado y puede reflejar un componente ventricular retardado similar a la onda ϵ observada en la miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica.

El intervalo Tpeak -Tend prolongado se ha propuesto como un marcador de dispersión transmural de la repolarización ventricular por mayor duración de la pretensa célula M del miocardio medio. Sin embargo, la activación retardada preferencial en el epicardio del TSVD también puede retrasar el final de la repolarización local, lo que lleva a la dispersión de la repolarización transmural.

La activación prematura inducida por una extrasístole auricular produce un fQRS, prolongación del complejo QRS en las precordiales derechas y una S ancha ≥ 40 ms en I y II, y disminución de la amplitud del QRS.

Giustetto et al. analizaron las características clínicas y electrocardiográficas en una gran cohorte de 614 pacientes con BrS [9]. De este total 531 (88%) eran asintomáticos, 69 (10%) presentaban síncope de origen desconocido y 14 (2%) tuvieron MSC abortada.

Con respecto a la predicción de un evento cardíaco futuro los autores concluyeron que los parámetros del ECG relacionados con el retraso de la conducción ventricular en el TSVD eran factores de riesgo independientes para la TV mortal además de los síntomas. Específicamente, la duración del QRS ≥ 110 ms en la derivación II y / o V6 y / o la duración de la onda S ≥ 40 ms en la derivación I y / o II fueron significativas. Estos resultados a pesar de parecer razonables, sin embargo, al igual que con otros factores de riesgo previamente informados, requieren estudios multicéntricos prospectivos más grandes para proporcionar un peso de evidencia definitiva. En este estudio, tres cardiólogos independientes examinaron e interpretaron los ECG de manera ciega utilizando una herramienta de calibrador electrónico y cualquier discrepancia se dirimió por consenso. Sin embargo, este método manual puede causar errores humanos de medición. La medición manual por parte de especialistas debe evolucionar hacia un método más general y automatizado y todos los parámetros de ECG informados deben validarse con análisis automático. Debido a las fluctuaciones diarias en la altura del punto J -ST y las características dinámicas del ECG, especialmente en pacientes de alto riesgo, el análisis periódico de ECG debería ser crucial; sin embargo, no hay consenso sobre el intervalo óptimo [10]. La utilidad del registro con electrodos colocados en espacios intercostales superiores también debe evaluarse en futuros estudios. El

ECG es un procedimiento conveniente y de bajo costo disponible en la mayoría de las instituciones, aunque el análisis de medición plantea algunos problemas que dependen mucho de la pericia del que los analiza.

Referencias

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. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation.* 2008;118:1697 -704.
3. Calo L, Giustetto C, Martino A, Sciarra L, Cerrato N, Marziali M, et al. A New Electrocardiographic Marker of Sudden Death in Brugada Syndrome: The S -Wave in Lead I. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1427 -40.
4. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:37 -45.
5. 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.
6. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M, Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study I. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with brugada syndrome: multicenter study inJapan. *Journal of cardiovascular electrophysiology.* 2007;18:1244-51.
7. Nagase S, Kamakura T, Kataoka N, Wada M, Yamagata K, Ishibashi K, et al. Low-Voltage Type 1 ECG Is Associated With Fatal Ventricular Tachyarrhythmia in Brugada Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009713.
8. Nakagawa K, Nagase S, Morita H, Wada T, Tanaka M, Murakami M, et al. Impact of premature activation of the right ventricle with programmed stimulation in Brugada syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology.* 2018;29:71-8.
9. Giustetto C, Nangeroni G, Cerrato N, Rudic B, Tulumen E, Gribaudo E, et al. Ventricular conduction delay as marker of risk in Brugada Syndrome. Results from the analysis of clinical and electrocardiographic features of a large cohort of patients. *Int J Cardiol.* 2019.
10. Castro Hevia J, Dorantes Sanchez M, Martinez Lopez F, Castaneda Chirino O, Falcon Rodriguez R, Puga Bravo M, et al. Multiple serial ECGs aid with the diagnosis and prognosis of Brugada syndrome. *Int J Cardiol.* 2019;277:130-5.