



ESCUELA UNIVERSITARIA DE ENFERMERÍA

Trabajo de fin de grado

Síndrome de Brugada: revisión bibliográfica sobre su prevención, detección y tratamiento

Síndrome de Brugada: revisión bibliográfica sobre a súa prevención, detección e tratamento

Brugada syndrome: a literature review on its prevention, detection and treatment

Autor: Pablo Veiras González

Tutor: Maximino Quintáns Rodríguez

Curso: 2022-2023

Convocatoria: Julio 2023

Contenido

RESUMEN.....	2
RESUMO	3
ABSTRACT	4
ANEXO.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	7
OBJETIVOS.....	8
METODOLOGÍA.....	8
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIÓN	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

RESUMEN

Introducción: el Síndrome de Brugada es una canalopatía en los canales de sodio que dificulta el transporte de sodio a la membrana celular, produce arritmias ventriculares y en el peor de los casos la muerte súbita cardíaca. El gen más influyente es el SCN5A.

Objetivos: el objetivo de este trabajo es el análisis bibliográfico sobre las estrategias de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento del Síndrome de Brugada. Resaltar los genes influyentes en el síndrome, importancia del factor genético, determinar etnia, edad y género más afectados.

Metodología: se realizó una revisión sistemática en diferentes bases de datos como PubMed, SCOPUS y Web of Science (WOS). De los 2.259 artículos resultantes, se han seleccionado 18.

Resultados: la prevalencia del síndrome de Brugada es de 0'01-0'05% a nivel mundial, un 40% de los enfermos padecen de eventos arrítmicos. El diagnóstico se realiza mediante la identificación de complejos QRS fragmentados, ECG espontáneo de tipo I, historia familiar de muerte súbita cardíaca y padecimiento de síncope prediagnóstico. El tratamiento es farmacológico mediante antiarrítmicos o el uso de un desfibrilador automático implantable cuando el riesgo de muerte súbita cardíaca es elevado (más de 1'2% de posibilidades por año). Hay >20 genes asociados con esta enfermedad, pero el más común es el SCN5A que se encuentra presente en un 11-30% de los casos. El síndrome de Brugada es una enfermedad autosómica dominante con patrón hereditario. La etnia más afectada es la del sudeste asiático, la edad y el sexo es en varones menores de 40 años.

Conclusión: la evidencia muestra unas consecuencias fatales en el caso de no estar tratado ni diagnosticado el síndrome ya que el primer síntoma puede ser la muerte súbita, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.

Palabras clave: Brugada, SCN5A, asiáticos, DAI, patrón espontáneo tipo I, revisión.

RESUMO

Introdución: a Síndrome de Brugada é unha canalopatía nas canles de sodio que dificulta o transporte de sodio cara a membrana celular, produce arritmias ventriculares e no peor dos casos a morte súbita cardíaca. O xene máis influente en dita patoloxía é o SCN5A.

Obxectivos: o obxectivo deste traballo é a análise bibliográfica sobre as estratexias de prevención, diagnóstico precoz e tratamento da Síndrome de Brugada. Resaltar os xenes influentes na síndrome, importancia do factor xenético, determinar etnia, idade e xénero máis afectados.

Metodoloxía: realizouse unha revisión sistemática en diferentes bases de datos como PubMed, SCOPUS e Web of Science (WOS). Dos 2.259 artigos resultantes, seleccionáronse 18.

Resultados: a prevalencia da síndrome de Brugada é de 0'01-0'05% a nivel mundial, un 40% dos enfermos padecen de eventos arrítmicos. O diagnóstico realízase mediante a identificación de complexos QRS fragmentados, ECG espontáneo de tipo I, historia familiar de morte súbita cardíaca e padecemento de síncope prediagnóstico. O tratamento é farmacolóxico mediante antiarrítmicos ou o uso dun desfibrilador automático implantable cando o risco de morte súbita cardíaca é elevado (máis de 1'2% de posibilidades por ano). Hai >20 xenes asociados con esta enfermidade, pero o máis común é o SCN5A que se atopa presente nun 11-30% dos casos. A síndrome de Brugada é unha enfermidade autosómica dominante con patrón hereditario. A etnia máis afectada é a do sueste asiático, a idade e o sexo é en varóns menores de 40 anos.

Conclusión: a evidencia mostra unhas consecuencias fatais no caso de non estar tratada nin diagnosticada a síndrome xa que o primeiro síntoma pode ser a morte súbita, de aí a importancia dun diagnóstico precoz e tratamento axeitado.

Palabras clave: Brugada, SCN5A, asiáticos, DAI, patrón espontáneo tipo I, revisión.

ABSTRACT

Introduction: Brugada syndrome is a canalopathy in sodium channels that makes it difficult to transport of sodium to the cell membrane, produces ventricular arrhythmias and in the worst of cases sudden cardiac death. The most influential gene is SCN5A.

Objectives: the objective of this work is the bibliographic analysis on the strategies of prevention, early diagnosis and treatment of Brugada syndrome. Highlight the influential genes in the syndrome, importance of the genetic factor, determine ethnicity, age and most affected gender.

Methodology: a systematic review was carried out in different databases as PubMed, SCOPUS and Web of Science (WOS). Of the resulting 2,259 articles, 18 have been selected.

Results: Brugada syndrome worldwide prevalence is 0.01-0.05%, 40% of patients suffer from arrhythmic events. Diagnosis is made by identifying fragmented QRS complexes, spontaneous type I ECG, history of sudden cardiac death families, and prediagnostic syncope disease. The treatment is pharmacological by using antiarrhythmics or the use of an implantable cardioverter defibrillator when the risk of sudden cardiac death is high (more than 1.2% of chances per year). There are >20 genes associated with this disease, but the most common is SCN5A, which is present in 11-30% of cases. Brugada syndrome is an autosomal dominant disease with hereditary pattern. The most affected ethnic group is Southeast Asian people, age and sex is in males under 40 years.

Conclusion: the evidence shows fatal consequences in the case of not being treated or diagnosed the syndrome since the first symptom may be sudden death, hence the importance of early diagnosis and appropriate treatment.

Palabras clave: Brugada, SCN5A, Asian, ICD, spontaneous pattern type I, review.

ANEXO

ABREVIATURAS	
SBr	Síndrome de Brugada
ECG	Electrocardiograma
DAI	Desfibrilador automático implantable
MSC	Muerte súbita cardíaca
ADN	Ácido desoxirribonucleico
EA	Eventos arrítmicos
AV	Arritmia ventricular
Na	Sodio

INTRODUCCIÓN

Este trabajo consiste en una revisión sistemática de la literatura encontrada sobre el síndrome de Brugada, sus características generales y específicas buscando una relación con el sexo, la edad, la etnia y la herencia genética.

La muerte súbita cardíaca (MSC) es un acontecimiento traumático que puede suceder en cualquier momento de forma inesperada y con altas probabilidades de un desenlace fatal, con la consecuencia del fallecimiento de la persona que lo padece. Una de las enfermedades que provoca este hecho es el síndrome de Brugada (SBr).

El síndrome de Brugada fue descrito por primera vez en el año 1992 por los cardiólogos españoles Pedro y Josep Brugada¹. Es una patología que se caracteriza por un patrón electrocardiográfico característico en precordiales derechas (V1-V3) y la predisposición a presentar arritmias ventriculares y un aumento de la MSC². A su vez es una enfermedad en la que no hay una afectación estructural del corazón, sino una canalopatía en los canales de sodio, dificultando el transporte de sodio a la membrana celular².

La MSC es la muerte de causa cardíaca que se produce en la primera hora después los primeros síntomas y tiene una prevalencia de 1-5/10.000 en la población general^{2,3,4}. En gran parte de los casos la MSC es el primer síntoma de la enfermedad. Los canales de Na⁺ voltaje-dependiente están compuesto por una subunidad α (Nav1.5) codificada por el gen SCN5A. Este es uno de los genes responsables del síndrome del QT largo, la fibrilación ventricular idiopática y el SBr⁴.

En el SBr se pueden diferenciar 3 tipos:

- Tipo I: elevación descendente del segmento ST ≥ 2 mm en más de una derivación precordial derecha (V1-V3), seguida de ondas T negativas^{2,4}.
- Tipo II: elevación del segmento ST ≥ 2 mm en precordiales derechas seguida de ondas T positivas o isobifásicas (aspecto de silla de montar)^{2,4}.
- Tipo III: cualquiera de los dos anteriores si la elevación del segmento ST es ≤ 1 mm^{2,4}.

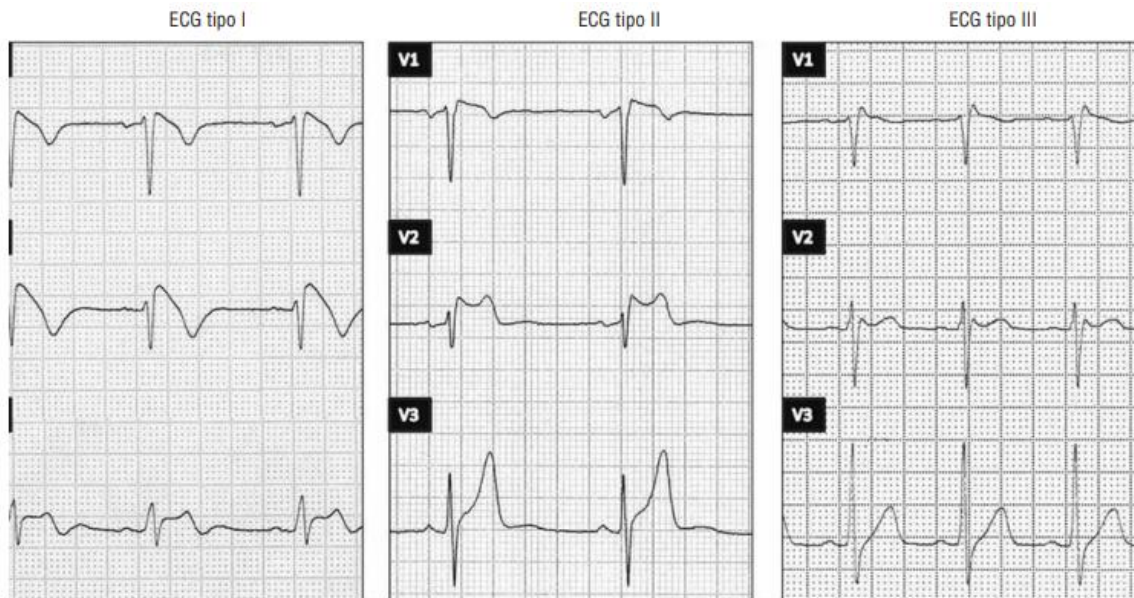


Ilustración 1. Los tres tipos de ECG en el SBr²

En caso de que no sea un patrón tipo I claro (ya que es el único con el que se diagnostica el SBr) se realiza una prueba farmacológica con ajmalina (un fármaco bloqueador del canal de Na⁺) que convierte los tipo II y III en tipo I⁵.

A parte de la ajmalina también se emplean otros fármacos como la flecainida y procainida (esta última es menos efectiva que las dos primeras)⁶. La ajmalina es un potente bloqueador del canal de Na⁺ de muy rápida acción en dosis de 1 mg/kilo en 5 minutos por vía intravenosa, este permite desenmascarar el SBr en pacientes con mutación genética SCN5A identificada, confirmar diagnóstico, con sensibilidad de 80%, especificidad 94%, valor predictivo positivo 93% y negativo en 83%^{6,7}.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Brugada es una patología poco común que afecta a 1-5/10.000 personas en la población general^{2,3,4}. El hecho de que sea una enfermedad que se pueda diagnosticar, en ciertos casos, con una variación en un electrocardiograma resulta clave para un diagnóstico precoz de la misma.

En base a la información recopilada se ha decidido llevar a cabo una revisión sistemática en distintas bases de datos científicas para conocer los resultados existentes sobre el tema a tratar. Conocer las complicaciones asociadas, la manera de prevenirlas y tratarlas.

OBJETIVOS

Objetivo general

Revisión de la bibliografía para saber cómo se puede realizar la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento del Síndrome de Brugada.

Objetivos específicos

- Identificar los genes influyentes en dicho síndrome.
- Resaltar la importancia de la influencia del factor genético en esta patología.
- Determinar la etnia, edad y género más afectados por el síndrome de Brugada.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Para el presente Trabajo de Fin de Grado se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura científica, con respecto a al síndrome de Brugada y su relación con la genética. Para realizar la búsqueda, las bases de datos utilizadas fueron Medline a través del motor de búsqueda PubMed, SCOPUS Y Web of Science (WOS).

Estrategia de búsqueda

Los artículos seleccionados hacen referencia al síndrome de Brugada, sus manifestaciones clínicas, datos epidemiológicos, factores de riesgo predisponentes, tratamiento y repercusiones en el paciente.

Las palabras clave empleadas en los diferentes buscadores fueron: *sport, genetics, Brugada syndrome, heart disease, arrhythmia, sudden cardiac death, death, SCN5A y family*.

Selección de estudios

Criterios de inclusión

A la hora de seleccionar la bibliografía encontrada en las bases de datos, se definieron una serie de criterios de inclusión:

- Artículos que estuviesen completos y a los que se podía acceder de forma gratuita.
- Artículos en los idiomas castellano, inglés, francés y portugués.
- Artículos en el intervalo de tiempo de 2017-2022.
- Estudios centrados en el síndrome de Brugada.

- Artículos con investigaciones en humanos.

Criterios de exclusión

- Artículos que relacionasen otras patologías con la del objeto de estudio.
- Artículos con investigaciones en animales.

IDENTIFICACIÓN	<p>Descriptores utilizados: sport AND genetics, all open access, años 2018-2022, idioma: inglés, español y portugués, tipo de documento: artículo. Base datos: SCOPUS. Registros encontrados: (n=313)</p>
	<p>Descriptores utilizados: brugada AND syndrome, all open access, años 2017-2022, idioma: inglés, español y portugués, tipo de documento: artículo. Base datos: SCOPUS. Registros encontrados: (n=13)</p>
	<p>Descriptores utilizados: sport AND heart AND disease, all open access, años 2018-2022, idioma: inglés, español, francés y portugués, tipo de documento: artículo. Base datos: SCOPUS. Registros encontrados: (n=518)</p>
	<p>Descriptores utilizados: sport AND arrhythmia, all open access, años 2018-2022, idioma: inglés, español y portugués, tipo de documento: artículo. Base datos: SCOPUS. Registros encontrados: (n=140)</p>
	<p>Descriptores utilizados: sport AND genetics, free full text, años 2017-2022, idioma: inglés y español, tipo de documento: metaanálisis, especies: humanos. Base datos: PubMed. Registros encontrados: (n=74)</p>
	<p>Descriptores utilizados: sudden AND cardiac AND death, free full text, años 2017-2022, idioma: inglés, francés, portugués y español, tipo de documento: metaanálisis, especies: humanos. Base datos: PubMed. Registros encontrados: (n=106)</p>
	<p>Descriptores utilizados: brugada AND síndrome AND death, free full text, años 2017-2022, idioma: inglés, francés, portugués y español, tipo de documento: metaanálisis, especies: humanos. Base datos: PubMed. Registros encontrados: (n=90)</p>
	<p>Descriptores utilizados: brugada AND syndrome, all open access, años 2017-2022, idioma: inglés, portugués y español, tipo de documento: artículo. Base datos: WOS. Registros encontrados: (n=696)</p>
	<p>Descriptores utilizados: brugada AND síndrome AND exercise, all open access, años 2017-2022, idioma: inglés y español, tipo de documento: artículo. Base datos: WOS. Registros encontrados: (n=39)</p>
	<p>Descriptores utilizados: SCN5A, all open access, años 2017-2022, idioma: inglés, tipo de</p>

	documento: artículo, autor: Ramón Brugada. Base datos: WOS. Registros encontrados: (n=15)
	Descriptores utilizados: SCN5A AND brugada, all open access, años 2018-2022, idioma: inglés, tipo de documento: artículo. Base datos: WOS. Registros encontrados: (n=177)
	Descriptores utilizados: brugada AND syndrome AND family, all open access, años 2017-2022, idioma: inglés, francés, portugués y español, especie: humanos, tipo de documento: artículo. Base datos: PubMed. Registros encontrados: (n=78)
DETECCIÓN	Total de registros (n=2.259) Registros duplicados (n=6) Registros luego de remover los duplicados (n=2.253)
ELEGIBILIDAD	Registros seleccionados después de la lectura del título y resumen (n=56) Registros excluidos (n=2.203)
	Artículos completos evaluados para elegibilidad (n=39) Artículos completos excluidos con motivos (n=17)
INCLUSIÓN	Artículos incluidos (n=18)

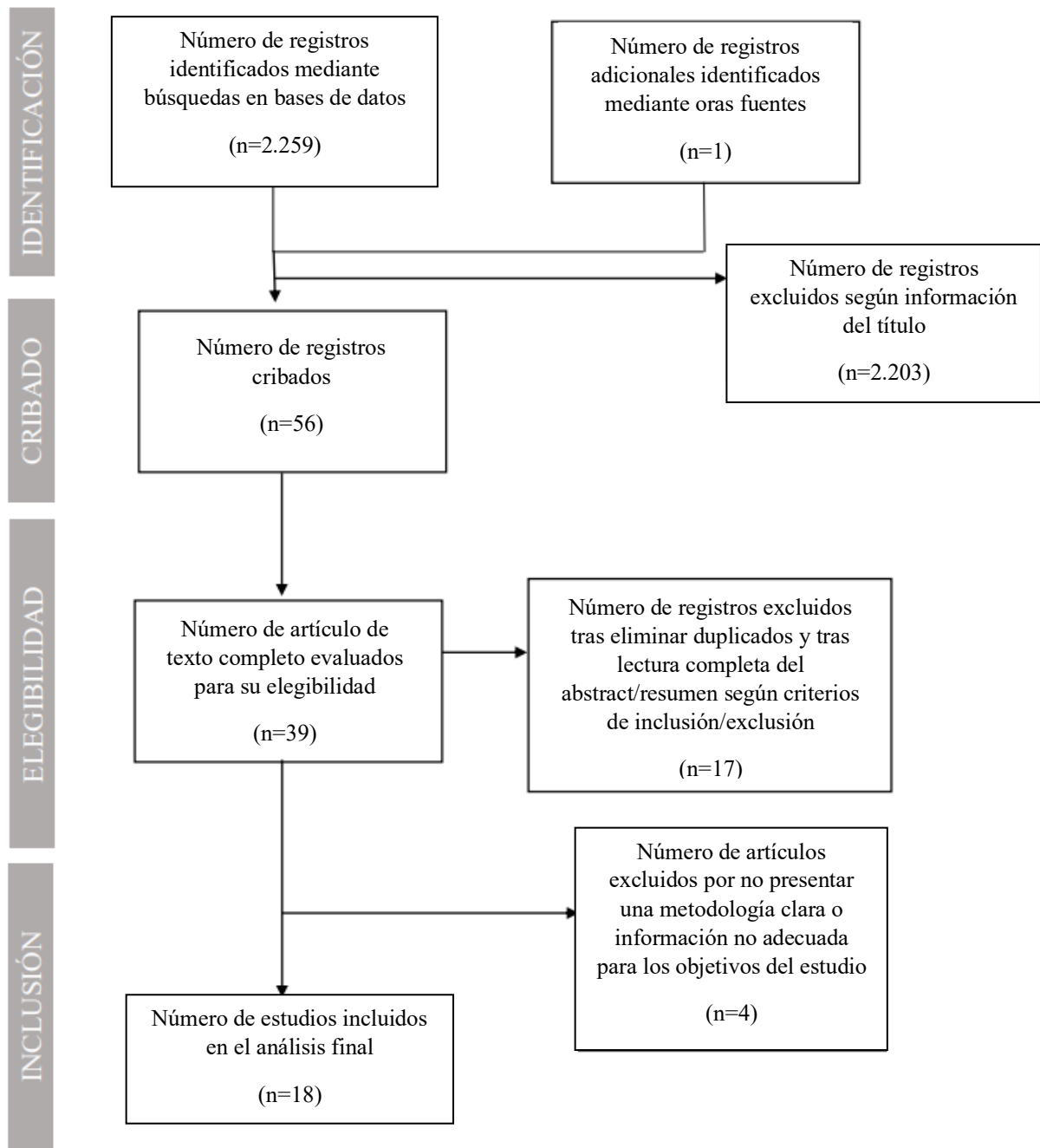


Diagrama de flujo PRISMA

© Fuente Plantilla: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement [Internet]. PLoS Med 6(7): e1000097.

RESULTADOS

En su reporte de un caso clínico **Juwairiya Syed et al., 2020¹** “*Diagnosis of Brugada Syndrome, a Rare Inherited Arrhythmogenic Disorder*” utilizaron un caso clínico. Se estima que la prevalencia a nivel mundial del SBr es de un 0.01% y que es más prevalente en el Sudeste asiático.

En su artículo de revisión **Begoña Benito et al., 2022²** “*Síndrome de Brugada*” se establece que el SBr puede ser esporádico, es decir, ausente en otros familiares. El gen SCN5A relacionado con el SBr con un porcentaje del 18-30% de los pacientes positivos en mutaciones en él. Se asocian 4 nuevos genes al SBr: GPD1-L, CACNA1c, CACNB2b y KCNE3, que influyen en los canales de sodio, calcio o potasio de forma directa o indirecta (relacionados con el impulso eléctrico cardíaco).

En su caso clínico **José Pardo G. et al., 2021³** “*Muerte súbita por fibrilación ventricular en deportista. Una presentación inusual del Síndrome de Brugada. Caso Clínico*” utilizaron un caso clínico. El porcentaje de canalopatías sin cardiopatía estructural es <5%, entre las que se encuentra el SBr, siendo este de herencia autosómica dominante, representando el 4-12% de todas las causas de MSC y el 20% de las que ocurren sin cardiopatía estructural. Con una prevalencia de 1-5/10.000 habitantes en Europa y 12/10.000 habitantes en el sudeste asiático. Es característica la reducción de la corriente de Na⁺ por mutación del gen SCN5A, detectado en el 20-30% de los casos. En la práctica clínica no hay una clara relación entre el ejercicio y riesgo de MSC en una atleta con SBr.

En su revisión **Oscar Campuzano et al., 2020⁴** “*Update on Genetic Basis of Brugada Syndrome: Monogenic, Polygenic or Oligogenic?*” se recogió información que declara la enfermedad autosómica dominante con un patrón hereditario. Clasificándose el SBr como una enfermedad monogénica, que son enfermedades hereditarias causadas por la mutación o alteración en la secuencia del ADN de un solo gen.

El artículo de **Juan Sieira y Pedro Brugada., 2017⁵** “*The definition of the Brugada syndrome*” se habla de que la proporción de SBr atribuido a la variante genética en el SCN5A es de un 11-28% y la MSC no es la única manifestación de la enfermedad.

En su manuscrito **Peter J. Schwartz et al., 2021⁶** “*Inherited cardiac arrhythmias*”. Alrededor de un 20% de los casos de SBr se deben a mutaciones en el gen SCN5A. Uno de los tratamientos no farmacológicos, a parte de la implantación de un DAI, es la ablación epicárdica del sustrato arritmogénico.

En su revisión **Jorge Romero et al, 2019⁷** “*Brugada Syndrome: Progress in Genetics, Risk Stratification and Management*” utilizaron una muestra de 3064/208 personas. Se hipotetiza que el SBr provoca el 4-12% de los casos de MSC y el 20% de las MSC en individuos sin patología estructural del corazón. Destaca los factores de riesgo para eventos cardíacos: QRS fragmentados,

onda S ancha y una repolarización temprana inferolateral. También reúne información sobre los diferentes test de drogas para desenmascarar el SBr en los patrones de tipo II y III, en los que se usa principalmente ajmalina, pero también se puede emplear procainida y flecainida.

En su revisión sistemática **Pattara Rattanawong et al, 2017**⁸ “*Baseline fragmented QRS increases the risk of major arrhythmic events in Brugada syndrome: Systematic review and meta-analysis*” utilizaron una muestra de 2360 personas. Encontraron que en los pacientes con SBr la aparición de QRS fragmentados aumenta el riesgo de padecer EA en contraposición de aquellos que no lo presentan (RR = 3.36), considerando este suceso como un posible punto a favor para el implante de un DAI.

En su artículo **Daniel Romero et al, 2020**⁹ “*Dynamic changes in ventricular depolarization during exercise in patients with Brugada syndrome*” utilizaron una muestra de 110 personas. Recoge diferente información que daba a entender que el hecho de ser hombre y tener el gen SCN5A mutado era un factor de riesgo, pero finalmente no hay una diferencia significativa entre ambos sexos.

EN su estudio de cohortes retrospectivo y observacional **Yoav Michowitz et al., 2019**¹⁰ “*Characterization and Management of Arrhythmic Events in Young Patients With Brugada Syndrome*” utilizaron una muestra de 57 personas haciendo una comparación entre pacientes pediátricos (≤ 12 años) y adolescentes (≥ 13 años), donde los pacientes pediátricos eran más propensos a tener un patrón tipo I en el ECG. En el grupo de adolescentes los EA estaban asociados con la mutación del SCN5A más que en el grupo pediátrico.

En su metaanálisis **Pietro Delise et al., 2018**¹¹ “*Clinical outcome of patients with the Brugada type I electrocardiogram without prophylactic implantable cardioverter defibrillator in primary prevention: a cumulative analysis of seven large prospective studies*” utilizaron una muestra de 1568 personas para estudiar el uso del DAI en el SBr. Concluyen que en los casos en los que el paciente tiene un alto riesgo de padecer EA (SBr tipo I espontáneo, MSC familiar y/o síncope) es recomendable la implantación del DAI tanto padezcan los síntomas como no.

En su manuscrito **Anat Milman et al., 2019**¹² “*Ethnic Differences in Patients with Brugada Syndrome and Arrhythmic Events: New Insights from SABRUS*” utilizaron una muestra de 678 personas. Descubrieron que una historia familiar de MSC destacaba más en gente de raza blanca con un mayor índice de mutación del SCN5A. Por otra parte, en los pacientes asiáticos

predominaban hombres adultos con, en su mayoría, paros cardíacos recuperados y patrones tipo I espontáneos.

En su manuscrito **Anat Milman et al., 2018**¹³ “*Gender Differences in Patients with Brugada Syndrome and Arrhythmic Events: Data from a Survey on Arrhythmic Events in 678 Patients*” utilizaron una muestra de 678 personas para mostrar ciertas variaciones:

	Hombres	Mujeres
Patrón espontáneo tipo I	69%	41%
Test genético con mutación SCN5A	27.8%	47.6%
Mutación patológica	89.9%	78.9%

Los resultados demuestran una rara ocurrencia de EA en las mujeres con SBr (M/F ratio de 10.4) y una baja prevalencia de patrones tipo I espontáneos en mujeres. La distribución de género en cuanto a los EA dependía en mayor medida de la etnia del paciente, en asiáticos era ≈ 9 veces más alta que en caucásicos¹³.

En su estudio de cohortes longitudinal **Cecilia González Corcia et al., 2018**¹⁴ “*Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children and Adolescents with Brugada Syndrome*” utilizaron una muestra de 35 personas ≤ 20 años para comprobar las ventajas y desventajas de los DAI. El 23% de los pacientes experimentaron ≥ 1 shock adecuado durante el estudio y un 20% experimentaron ≥ 1 shocks inapropiados (debido a otros EA). El 14% de los pacientes padecieron complicaciones relacionadas con el dispositivo. Resultando en que esta terapia fue efectiva para tratar arritmias potencialmente letales en más del 25% de estos pacientes.

En su revisión **Daniel García Iglesias et al., 2019**¹⁵ “*Insights for Stratification of Risk in Brugada Syndrome*”. La incidencia de EA o MSC en pacientes asintomáticos es 0.8-1% por año. La incidencia de MSC llega a su pica más alto en hombres jóvenes por debajo de los 40 años. Una historia familiar de SBr o MSC no está asociado con un aumento del riesgo de MSC en pacientes con SBr, a pesar de que se debería considerar a nivel clínico de manera individual. La colocación de un DAI es recomendable cuando el riesgo estimado en 5 años es mayor que un 6% o el riesgo anual de padecer MSC es mayor que 1.2%.

En su estudio de cohortes **Laura Jane Heathfield et al., 2019**¹⁶ “*Massively parallel sequencing in sudden unexpected death in infants: A case report in South Africa*” utilizaron una muestra de 201 personas para destacar la aparición de una variante en el gen SCN10A (rs750771811 TT) que altera la función de la proteína Nav1.5, que está codificada por el SCN5A. Aquellos pacientes con más variantes en SCN10A son más sintomáticos que aquellos que no las tienen.

En su metaanálisis **Adem Dereci et al., 2019**¹⁷ “*Meta-Analysis of Clinical Outcome After Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients With Brugada Syndrome*” utilizaron una muestra de 1539 personas. Las indicaciones para la implantación de un DAI son MSC abortada, historia de AV (arritmia ventricular), síncope, respiración agónica o anormal, síntomas parecidos a convulsiones, casos familiares de MSC, AV inducible mediante estudio electrofisiológico, patrón tipo I SBr ECG espontáneo, o preferencia del paciente.

En su artículo de investigación **Laura Martínez-Campelo et al., 2022**¹⁸ “*Searching for genetic modulators of the phenotypic heterogeneity in Brugada syndrome*” utilizaron una muestra de 23 personas. SBr prevalencia 1/2.000. >20 genes están asociados con esta enfermedad a pesar de tener más de 350 variantes genéticas.

DISCUSIÓN

Discusión del objetivo general: Revisar toda la bibliografía para saber cómo se puede realizar la prevención y diagnóstico precoz del Síndrome de Brugada.

En cuanto al objetivo principal del diagnóstico del SBr podemos destacar la información obtenida en los resultados a parte de la de la propia introducción y otros aspectos que serán mencionados a posteriori.

Tras la revisión de numerosos documentos se puede establecer que la prevalencia del SBr a nivel mundial es de un 0’01-0’05%^{1,5,7,12} y la padecen 1-5/10.000^{2,3,18} habitantes. A su vez, el porcentaje de personas con SBr que padecen MSC ronda el 4-12%^{3,4}. Los desencadenantes del SBr pueden ser la fiebre (en especial el grupos pediátricos⁴), el consumo de cocaína y otras drogas bloqueadoras de los canales de sodio¹.

Estas personas padecen hasta en un 40%⁶ de los casos arritmias ventriculares, que les provocan síncope o MSC al 17-42%² de aquellos que padecen dichas arritmias (destaca su aparición durante la noche con el riesgo de padecer MSC⁶), pudiendo resultar estas en un final fatal.

Estos EA se ven agravados por varios factores de riesgo identificables en el ECG, tales como los complejos QRS fragmentados, onda S ancha y una repolarización temprana inferolateral^{7,8}. En especial la aparición de los QRS fragmentados aumenta el riesgo de padecer EA en un 3'36%⁸. Otros factores de riesgo que empeoran el acontecimiento de EA son la aparición de un ECG patrón tipo I de SBr, una historia clínica de MSC familiar y haber padecido síncope anteriores al diagnóstico¹⁰.

En el caso de pacientes asintomáticos con un ECG de tipo I tienen un riesgo anual de padecer arritmias fatales de un 1%, motivo insuficiente a nivel clínico para buscar alternativas al problema. Por otra parte, el riesgo en sintomáticos llega a un 3-7% anual⁶. En el caso de poder tratar una arritmia aguda los medicamentos más utilizados son la isoprenalina y la quinidina administradas de manera intravenosa⁶.

Hay varias soluciones a los EA del SBr, en casos de pacientes muy sintomáticos y con alto riesgo de padecer EA o MSC, tales como la implantación de un DAI u otro método más reciente que es la ablación por radiofrecuencia del sustrato arritmogénico^{6,7}.

Cuando el riesgo de padecer EA en 5 años es superior al 6% o el riesgo anual es mayor que 1'2% está indicado el uso de un DAI para evitar consecuencias, otro factor a favor es presentar complejos QRS fragmentados en el ECG^{6,8,15}.

En el estudio de **Cecilia González et al**¹⁴ se pudo observar que la aplicación de un DAI en un grupo de pacientes pediátricos resultó ser una terapia adecuada para tratar arritmias potencialmente letales en más del 25% de los pacientes del estudio. Por otra parte, a pesar de las ventajas que puede tener la aplicación de un DAI también tiene sus consecuencias, señaladas en el estudio de **Adem Dereci et al**¹⁷ entre las que destacan las complicaciones asociadas al dispositivo tales como problemas electrónicos, implicaciones psicológicas e infecciones entre otras.

Discusión de los objetivos específicos: Identificar los genes influyentes en dicho síndrome.

Respecto a los genes influyentes en el SBr podemos destacar los mencionados en los documentos^{2,3,5,6,12,16,18} que hablan de las mutaciones producidas en el gen SCN5A y otros genes. Los textos^{2,3,5,6} establecen que el 11-30% de los casos de SBr son producidos por una mutación genética del gen SCN5A, la mutación más común en esta enfermedad, pero no la única.

En su artículo de investigación **Laura Martínez-Campelo et al.**¹⁸ demostró que hay >20 genes están asociados con esta enfermedad a pesar de tener más de 350 variantes genéticas.

En su artículo de revisión **Begoña Benito et al.**² asoció cuatro nuevos genes al SBr (GPD1-L, CACNA1c, CACNB2b y KCNE3) que influyen en los canales de sodio, calcio o potasio de forma directa o indirecta, a su vez relacionados con el impulso eléctrico cardíaco.

Este gen es predominante en las personas de etnia caucásica en comparación con las asiáticas (40'1% respecto a un 13'2%) según el estudio de **Anat Milman et al.**¹², demostrando también que estas mutaciones en el gen SCN5A eran significativamente más patógenas en caucásicos que en asiáticos (90% respecto a un 66'7%).¹²

Laura Jane Heathfield et al.¹⁶ descubrió en su estudio la aparición de una variante en el gen SCN10A (rs750771811 TT) que altera la función de la proteína Nav1.5, que está codificada por el SCN5A, siendo estos pacientes sintomáticos que aquellos que no tienen dicha mutación.

Discusión de los objetivos específicos: destacar la importancia de la influencia del factor genético en esta patología.

Un estudio de **Daniel García Iglesias et al.**¹⁵ señala que una historia familiar positiva en cuanto a SBr o MSC no está asociada de forma consistente con un aumento del riesgo de MSC en pacientes con SBr. Aunque textos más recientes¹⁸ sí señalan que esta enfermedad sigue un patrón hereditario.

Según **Begoña Benito et al.**² y **Oscar Campuzano et al.**⁴ el SBr es una enfermedad autosómica dominante con un patrón hereditario, esto quiere decir que, en el caso de que un hijo portador de, tanto uno como los dos alelos correspondientes a los padres con el gen mutado, será portador de este gen y padecerá la enfermedad del SBr⁴. A su vez, dicha enfermedad es una enfermedad monogénica, lo que quiere decir que es provocada por la mutación de un solo gen⁴.

Anat Milman et al.¹² expuso en su estudio, dentro de los pacientes con una historia familiar de MSC reflejada en las bases de datos, una mayor cantidad de historia familiar de MSC en el grupo de los pacientes caucásicos (29'1%) en comparación de los asiáticos (11'5%).

Discusión de los objetivos específicos: etnia, edad y género más afectados por el síndrome de Brugada

Conforme a la etnia del SBr tenemos varios autores que destacan la alta prevalencia de pacientes con SBr en el sudeste asiático^{1,2,3,6,7,12,18} sobre todo en Tailandia y Filipinas⁷. Siendo más frecuente

en Asia que en Europa Occidental o Norteamérica². La prevalencia entre los asiáticos se estima que es de 0'94%, de los japoneses y americanos un 0'15%, en los norteamericanos un 0'1% y en los europeos un 0'02%⁶. Siendo esta prevalencia mayor en hombres, dentro de ellos destacan los asiáticos por padecerlo más comúnmente¹². En Resumen, la prevalencia del SBr en Europa es de 1-5/10.000 habitantes en comparación con la del sudeste asiático que es de 12/10.000 habitantes.

En cuanto a las características relacionadas con el sexo tenemos varios textos que hablan de ello^{9,13}:

- En el estudio de **Daniel Romero et al.**⁹ en un principio parecía que el hecho de ser hombre y tener el gen SCN5A mutado era un factor de riesgo para padecer más síntomas en los casos de SBr que las mujeres, pero tras un ajuste en los datos obtenidos en el propio estudio pudieron determinar que las diferencias no son significativas por lo que establecieron que no había diferencia entre ambos sexos.
- **Anat Milman et al.**¹³ demostró con una muestra de 678 pacientes que sufren EA (de los que 619 eran hombres y 59 mujeres) que los pacientes con SBr de género femenino son menos comunes, presentan un mayor porcentaje de mutaciones en el gen SCN5A que los hombres y a su vez tienen menor porcentaje de expresión en el ECG del patrón espontáneo tipo I tal y como se encuentra resumido en la siguiente tabla. Hay que tener en cuenta la importancia de la etnia del paciente, aumentando en asiáticos una 9 veces más que en caucásicos, en el grupo masculino era más predominante la raza asiática, algo que puede explicar esta diferencia de muestra entre géneros.

	Hombres	Mujeres
Patrón espontáneo tipo I	69%	41%
Test genético con mutación SCN5A	27.8%	47.6%
Mutación patológica	89.9%	78.9%

- **Adem Dereci et al.**¹⁷ menciona en su estudio que el porcentaje de mujeres que padecen SBr es mucho más bajo que los hombres, alrededor de un 28% de todos los casos.

Respecto a la edad tenemos dos textos que tratan este tema en cuanto al SBr^{10,15}:

- Características a destacar en un estudio realizado por **Yoav Michowitz et al.**¹⁰ son las diferencias encontradas entre los grupos de pacientes pediátricos (≤ 12 años) y adolescentes

(≥ 13 años). La sintomatología del SBr en el grupo pediátrico afloraba por primera en el 60% de los casos cuando los pacientes presentaban fiebre, este grupo también era más propensos a tener un patrón tipo I en el ECG. En cuanto al grupo de adolescentes los EA (eventos arrítmicos) estaban asociados con la mutación del gen SCN5A más que en el grupo pediátrico.

- En su revisión **Daniel García Iglesias et al.**¹⁵ expone que la incidencia de la MSC llega a su pico más alto en hombres jóvenes que se encuentran por debajo de los 40 años. Por otra banda, los mujeres y los ancianos se considera que se encuentran en un riesgo menor que los hombres jóvenes.

CONCLUSIÓN

Tras la realización de esta revisión bibliográfica cabe destacar la importancia de la detección temprana en este síndrome, ya que uno de los primeros síntomas podría ser la muerte súbita cardíaca, provocando grandes consecuencias para el afectado y sus familiares.

Esta temprana detección permitiría buscar soluciones a dicho problema valorando el uso de medicación o la implantación de un desfibrilador automático implantable para evitar los eventos arrítmicos que desembocarían en una posible muerte súbita.

BIBLIOGRAFÍA

1. Juwairiya Syed et al. Diagnosis of Brugada Syndrome, a Rare Inherited Arrhythmogenic Disorder. Dubai Medical Journal [Internet] 2020 [Consultado]; 3: 70-73. Disponible en: <https://karger.com/dmj/article/3/2/70/106849/Diagnosis-of-Brugada-Syndrome-a-Rare-Inherited>
2. Begoña Benito et al. Síndrome de Brugada. Revista Española de Cardiología [Internet] 2022 [Consultado]; 11: 1297-1315. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/?ref=375359671>
3. José Pardo G. et al. Muerte súbita por fibrilación ventricular en deportista. Una presentación inusual del Síndrome de Brugada. Caso Clínico. Revista Médica de Chile [Internet] 2021 [Consultado]; 149: 939-944. Disponible en: <https://revmedchile.org/>
4. Oscar Campuzano et al. Update on Genetic Basis of Brugada Syndrome: Monogenic, Polygenic or Oligogenic? Internal Journal of Molecular Sciences [Internet] 2020 [Consultado]; 21: 1-10. Disponible en: <https://www.mdpi.com/journal/ijms>
5. Juan Sieira y Pedro Brugada. The definition of the Brugada syndrome. European Society of Cardiology [Internet] 2017 [Consultado]; 38: 3029-3034. Disponible en: <https://www.escardio.org/>
6. Peter J. Schwartz et al. Inherited cardiac arrhythmias. U.S. Department of Health and Human Services [Internet] 2021 [Consultado]; 6: 1-49. Disponible en: <https://www.hhs.gov/>
7. Jorge Romero et al. Brugada Syndrome: Progress in Genetics, Risk Stratification and Management. Radcliff Cardiology [Internet] 2019 [Consultado]; 8: 19-27. Disponible en: <https://www.aerjournal.com/>
8. Pattara Rattanawong et al. Baseline fragmented QRS increases the risk of major arrhythmic events in Brugada syndrome: Systematic review and meta-analysis. Wiley Online Library [Internet] 2017 [Consultado]; 23: 1-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/>
9. Daniel Romero et al. Dynamic changes in ventricular depolarization during exercise in patients with Brugada syndrome. Journal PLOS ONE [Internet] 2020 [Consultado]; 3: 1-17. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/>
10. Yoav Michowitz et al. Characterization and Management of Arrhythmic Events in Young Patients With Brugada Syndrome. Journal of the American College of Cardiology [Internet] 2019 [Consultado]; 73: 1-17. Disponible en: <https://www.jacc.org/>

11. Pietro Delise et al. Clinical outcome of patients with the Brugada type 1 electrocardiogram without prophylactic implantable cardioverter defibrillator in primary prevention: a cumulative analysis of seven large prospective studies. *European Society of Cardiology* [Internet] 2018 [Consultado]; 20: 77-85. Disponible en: <https://www.escardio.org/>
12. Anat Milman et al. Ethnic Differences in Patients with Brugada Syndrome and Arrhythmic Events: New Insights from SABRUS. *Heart Rythm Society* [Internet] 2019 [Consultado]; 16: 1468-1474. Disponible en: <https://www.heartrhythmjournal.com/>
13. Anat Milman et al. Gender Differences in Patients with Brugada Syndrome and Arrhythmic Events: Data from a Survey on Arrhythmic Events in 678 Patients. *Heart Rythm Society* [Internet] 2018 [Consultado]; 16: 1457-1465. Disponible en: <https://www.heartrhythmjournal.com/>
14. Cecilia González Corcia et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children and Adolescents with Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet] 2018 [Consultado]; 71: 148-157. Disponible en: <https://www.jacc.org/>
15. Daniel García Iglesias et al. Insights for Stratification of Risk in Brugada Syndrome. *Radcliff Cardiology* [Internet] 2019 [Consultado]; 14: 45-49. Disponible en: <https://www.aerjournal.com/>
16. Laura Jane Heathfield et al. Massively parallel sequencing in sudden unexpected death in infants: A case report in South Africa. *Forensic Science International Genetics Supplement Series*. [Internet] 2019 [Consultado]; 7: 459-461. Disponible en: <https://www.fsigeneticssup.com/>
17. Adem Dereci et al. Meta-Analysis of Clinical Outcome After Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients With Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet] 2019 [Consultado]; 5: 141-148. Disponible en: <https://www.jacc.org/>
18. Laura Martínez-Campelo et al. Searching for genetic modulators of the phenotypic heterogeneity in Brugada syndrome. *Journal PLOS ONE* [Internet] 2022 [Consultado]; 17: 1-13. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/>