



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“MUERTE SÚBITA CARDIACA ASOCIADA AL SÍNDROME DE  
BRUGADA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: CHRISTIAN DAVID PACHECO ÍÑIGUEZ**

**DIRECTOR: DRA. MARÍA DANIELA CARPIO TORO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“MUERTE SÚBITA CARDIACA ASOCIADA AL SÍNDROME DE  
BRUGADA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: CHRISTIAN DAVID PACHECO ÍÑIGUEZ**

**DIRECTOR: DRA. MARÍA DANIELA CARPIO TORO**

**CUENCA - ECUADOR**

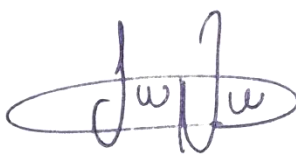
**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**CHRISTIAN DAVID PACHECO IÑIGUEZ** portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0106125628**. Declaro ser el autor de la obra: **“MUERTE SÚBITA CARDIACA ASOCIADA AL SÍNDROME DE BRUGADA”** sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 07 de noviembre de 2022



.....  
**CHRISTIAN DAVID PACHECO IÑIGUEZ**

**C.I. 0106125628**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“MUERTE SÚBITA CARDIACA ASOCIADA AL SÍNDROME DE BRUGADA”** realizado por **CHRISTIAN DAVID PACHECO IÑIGUEZ** con documento de identidad **No. 0106125628**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 07 de noviembre de 2022



.....  
**DRA. MARÍA DANIELA CARPIO TORO**

**DIRECTOR / TUTOR**

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo investigativo en primer lugar a Dios quien me brindo la sabiduría para finalizarlo con éxito y poder optar el título de Medico General, por ayudarme a mantenerme firme ante todas las adversidades que se han presentado, tanto en mis estudios como en la finalización de la carrera, las cuales me ayudaron a crecer más en conocimientos y vocación medica

A mis padres, a mi hermana, a mis abuelitas, tíos y tías, a mi novia quienes estuvieron día a día conmigo, ofreciéndome su apoyo incondicional a lo largo del proceso y sobre todo en los momentos más difíciles, así mismo dedico esta investigación a mis docentes que de alguna u otra forma contribuyeron en mi formación, tanto con médico y como persona con valores y principios morales.

Christian Pacheco

## RESUMEN

**Antecedentes:** El síndrome de Brugada considerado un trastorno hereditario asociado con fibrilación ventricular y muerte cardíaca súbita en corazones estructuralmente normal, su diagnóstico se basa en patrones electrocardiográfico característico de forma espontánea o durante pruebas de bloqueadores de canales de sodio. Actualmente un cardiodesfibrilador implantable es tratamiento de primera línea.

**Objetivo:** Describir la asociación de muerte súbita cardíaca y el síndrome de Brugada.

**Metodología:** Investigación tipo revisión bibliográfica. Se realizó una revisión bibliográfica, siguiendo criterios de inclusión y exclusión analizando 50 artículos publicados desde 01 enero 2018 al 30 octubre 2022, en bases de datos PubMed, Scielo, ScienceDirect.

**Resultados:** El mecanismo patológico implica anomalías de despolarización y repolarización, inflamación de los miocitos y fibrosis en el área del tracto de salida del ventrículo derecho. Afecta al 4 a 12% de todas las muertes súbitas, afecta más al sexo masculino, entre los 30 y 40 años. La estratificación de riesgo se basa en el patrón de Brugada tipo 1, la presencia de síncope, antecedentes familiares, y genética.

**Conclusiones:** El síndrome de Brugada considerado una canalopatía hereditaria con elevación del segmento ST en una más de las derivaciones precordiales derechas y riesgo de fibrilación auricular y muerte cardíaca súbita, presenta una prevalencia de 1 a 5 casos por cada 10000 habitantes con una preponderancia masculina, más frecuente en el sudeste asiático, además se al cardiodesfibrilador implantable como tratamiento de primera línea.

**Palabras Claves:** Muerte súbita cardíaca, Síndrome de Brugada, fisiopatología, epidemiología, factores de riesgo.

## ABSTRACT

**Antecedents:** Brugada syndrome considered an inherited disorder associated with ventricular fibrillation and sudden cardiac death in structurally normal hearts. Its diagnosis is based on characteristic electrocardiographic patterns spontaneously or during sodium channel blocker testing. Currently, an implantable cardioverter-defibrillator is the first-line treatment.

**Objective:** To describe the association between sudden cardiac death and the Brugada syndrome.

**Methodology:** Literature review type research. Following inclusion and exclusion criteria, a literature review was elaborated, analyzing 50 articles published from January 1st, 2018, to October 30th, 2022, in PubMed, SciELO, and ScienceDirect databases.

**Results:** The pathological mechanism involves depolarization and repolarization abnormalities, myocyte inflammation and fibrosis in the right ventricular outflow tract area. It affects 4% to 12% of all sudden deaths and affects more males between 30 and 40 years old. Risk stratification is based on the Brugada type 1 pattern, the presence of syncope, family history, and genetics.

**Conclusions:** Brugada syndrome, considered a genetic channelopathy with ST-segment elevation in one more of the suitable precordial leads and risk of atrial fibrillation and sudden cardiac death, presents a prevalence of 1 to 5 cases per 10000 inhabitants with a male preponderance, more frequent in Southeast Asia, in addition to the implantable cardioverter-defibrillator as first-line treatment.

**Keywords:** Sudden cardiac death, Brugada syndrome, pathophysiology, epidemiology, risk factors.

## ÍNDICE

|                                               |             |
|-----------------------------------------------|-------------|
| <b>RESUMEN.....</b>                           | <b>VI</b>   |
| <b>ABSTRACT.....</b>                          | <b>VII</b>  |
| <b>ÍNDICE .....</b>                           | <b>VIII</b> |
| <b>CAPÍTULO I.....</b>                        | <b>1</b>    |
| <b>1.1. INTRODUCCIÓN.....</b>                 | <b>1</b>    |
| <b>1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>   | <b>3</b>    |
| <b>1.2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b> | <b>4</b>    |
| <b>1.3. JUSTIFICACIÓN .....</b>               | <b>5</b>    |
| <b>CAPITULO II .....</b>                      | <b>6</b>    |
| <b>2. MARCO TEORICO .....</b>                 | <b>6</b>    |
| <b>1.1. Definición.....</b>                   | <b>6</b>    |
| <b>1.2. Epidemiología.....</b>                | <b>6</b>    |
| <b>1.3. Historia .....</b>                    | <b>6</b>    |
| <b>1.4. Genética .....</b>                    | <b>7</b>    |
| <b>1.5. Presentación clínica .....</b>        | <b>7</b>    |
| <b>1.6. Fisiopatología .....</b>              | <b>8</b>    |
| <b>1.7. Diagnóstico .....</b>                 | <b>9</b>    |
| <b>1.7.1. Criterios diagnósticos .....</b>    | <b>11</b>   |
| <b>1.8. Estratificación de riesgo .....</b>   | <b>13</b>   |
| <b>1.9. Manejo y tratamiento .....</b>        | <b>14</b>   |
| <b>CAPITULO III.....</b>                      | <b>16</b>   |



|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2. OBJETIVOS.....</b>                                                              | <b>16</b> |
| <b>2.1. Objetivo general.....</b>                                                     | <b>16</b> |
| <b>2.2. Objetivos específicos.....</b>                                                | <b>16</b> |
| <b>CAPITULO IV.....</b>                                                               | <b>17</b> |
| <b>4. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>                                                  | <b>17</b> |
| <b>4.1. Tipo de estudio .....</b>                                                     | <b>17</b> |
| <b>4.2. Criterios de inclusión y exclusión.....</b>                                   | <b>17</b> |
| <b>4.3. Adquisición de la evidencia.....</b>                                          | <b>17</b> |
| <b>4.3.1. Búsqueda bibliográfica .....</b>                                            | <b>17</b> |
| <b>4.4. Búsqueda de información .....</b>                                             | <b>18</b> |
| <b>4.5. Características de los estudios incluidos.....</b>                            | <b>18</b> |
| <b>CAPÍTULO V.....</b>                                                                | <b>21</b> |
| <b>5. RESULTADOS .....</b>                                                            | <b>21</b> |
| <b>5.1. Fisiopatología de la muerte súbita asociada al Síndrome de Brugada .....</b>  | <b>21</b> |
| <b>5.2. Perfil epidemiológico de la muerte súbita asociada al Síndrome de Brugada</b> |           |
| 24                                                                                    |           |
| <b>5.3. Factores de riesgo para la muerte cardiaca súbita asociada al Síndrome de</b> |           |
| <b>Brugada .....</b>                                                                  | <b>26</b> |
| <b>CAÍTULO VI .....</b>                                                               | <b>31</b> |
| <b>6. DISCUSIÓN .....</b>                                                             | <b>31</b> |
| <b>CAPITULO VII .....</b>                                                             | <b>38</b> |
| <b>7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>                                         | <b>38</b> |

|                                           |           |
|-------------------------------------------|-----------|
| <b>7.1. CONCLUSIONES .....</b>            | <b>38</b> |
| <b>7.2. RECOMENDACIONES .....</b>         | <b>40</b> |
| <b>CAPITULO VIII.....</b>                 | <b>41</b> |
| <b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b> | <b>41</b> |

## Índice de Figuras

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> Fisiopatología del Síndrome de Brugada (14).....                                                                        | 9  |
| <b>Figura 2</b> Patrones electrocardiográficos del síndrome de Brugada (18).....                                                        | 10 |
| <b>Figura 3</b> Imitadores y moduladores del electrocardiograma del síndrome de Brugada modificado de Antzelevitch et al. (14).....     | 11 |
| <b>Figura 4</b> Puntaje de Shanghái: un sistema propuesto para el diagnóstico del síndrome de Brugada de Antzelevitch et al. (14). .... | 12 |
| <b>Figura 5</b> Algoritmo de manejo del DAI y usos de fármacos en el síndrome de Brugada (15). ....                                     | 15 |
| <b>Figura 6</b> Flujograma de recolección y selección de artículos. ....                                                                | 20 |

## Índice de Tablas

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabla 1</b> Posibles predictores de muerte súbita cardiaca en el Síndrome de Brugada (21). ....                         | 13 |
| <b>Tabla 2</b> Estudios sobre fisiopatología de la muerte súbita cardiaca asociada al síndrome de Brugada. ....            | 23 |
| <b>Tabla 3</b> Estudios sobre incidencia epidemiológica de la muerte súbita cardiaca asociada al síndrome de Brugada. .... | 25 |
| <b>Tabla 4</b> Estudios sobre factores de riesgo para la muerte súbita cardiaca asociado al síndrome de Brugada. ....      | 27 |

## **CAPÍTULO I**

### **1.1.INTRODUCCIÓN**

La muerte súbita se considera aquella que se presenta en forma inesperada, por lo general dentro de la primera hora desde que se inician los síntomas o en aquellos casos en los que no se cuenta con testigos y el fallecido haya sido visto en buenas condiciones de salud menos de 24 horas antes del suceso, es por ellos que es considerado como un desafío importante para la cardiología moderna (1).

Se debe tener presente que son varias patologías las que pueden llegar a ocasionar una muerte súbita cardíaca; entre las principales tenemos las cardiopatías isquémicas, las cardiopatías hipertróficas, valvulopatías, cardiopatías congénitas, y anomalías electrofisiológicas primarias. Dentro de este grupo tenemos al síndrome de Wolf Parkinson White, el síndrome QT prolongado congénito, bloqueo atrio ventricular y el síndrome de Brugada (SB), que corresponde a una cardiopatía genética y no estructural debido a una alteración primaria de los canales iónicos transmembranas encargado del accionar de los miocitos, ocasionada por una falla genética de predominio autosómica dominante (2).

El SB se lo conoce en el año de 1992 en un estudio el cual fue publicado en el Journal of the American College of Cardiology, dicha publicación consto de ocho pacientes los cuales presentaron bloqueo de rama derecha del haz de His, con elevación persistente del ST al menos 0,1 mV en derivaciones precordiales derechas como V1 a V2-V3, cabe mencionar que existen tres estándares vistos en el electrocardiograma, el tipo 1 se caracteriza por una sobresaliente del segmento ST  $> 2$  mm además de evidenciarse una onda J, con una onda T negativa, tipo 2 se lo definió como un despegue alto de la elevación del segmento ST, con amplitud de la onda J evidenciándose una sobresaliente del segmento ST la cual descenderá gradualmente y esta será seguida de una T positiva o bifásica, mientras que el tipo 3 se trata

de un sobresaliente del segmento ST precordial derecho  $<1$  mm en forma de silla de montar, tipo cóncavo o ambos (3).

Si bien el síndrome de Brugada se lo ha relacionado desde hace mucho tiempo con muerte súbita, no se ha podido realizar un correcto diagnóstico o la estimación de riesgo de cada persona lo cual lo vuelve bastante impreciso y variable, ya sea por diferentes elementos que afectan al corazón, comorbilidades y presencia de una evolución de la clínica inesperada de la misma, si bien se conoce ciertos cambios que se pueden producir en el electrocardiograma como un bloqueo de rama derecha y elevación precordial derecha del segmento ST, todos estos mecanismos se debe a una falla en la genética en el gen SCN5A de transmisión autosómica dominante (4).

Debido a que estas manifestaciones pueden presentarse en varios escenarios clínicos, obtener una correcta valoración para el riesgo de muerte cardíaca súbita, teniendo muchas veces que afrontar decisiones controversiales acerca del tratamiento médico, es por esto la importancia de recopilar datos actualizados acerca de la muerte súbita y como esta se asocia con el síndrome de Brugada, con el objetivo de que este estudio sirva como guía durante la práctica clínica (4) .

## **1.2.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La muerte súbita representa una de las principales causas de muerte en todo el mundo, ya que la mitad de las muertes de origen cardiovasculares y en un 25% del total de las muertes en adultos, afectando al área de salud pública alrededor del mundo. Dentro del 80% de los casos de enfermedad arterial coronaria se le acredita a las arritmias ventriculares, posicionándose como el mecanismo número 1 con respecto a la muerte cardiaca súbita sobre todo de origen extrahospitalario (5).

Se debe tener en cuenta que el síndrome de Brugada al encontrarse dentro de las enfermedades cardiacas conocidas como canalopatías, presenta una consecuencia fatal generando arritmias ventriculares malignas en cualquier momento de su vida, que a su vez predisponen a muerte súbita, que por lo general ocurre en individuos aparentemente sanos, cabe recalcar que suele presentarse sin tener un historial familiar, por ello la importancia de conocer esta entidad patológica para prevenir dichos sucesos (6).

La incidencia de la patología es entre 5 y 66 casos por cada 10000 personas, presentando una incidencia mayor en el género masculino en razón de 8:1 con una edad media de diagnóstico de 42 años, se debe tener en cuenta antecedentes o factores de riesgo que ayuden a detectar de manera temprana dicha patología, entre estos se presentan: sincopes, patrones de Brugada que se pueden apreciar en el electrocardiograma, el sexo masculino, la historia familiar y sobre todo la genética o en aquellos pacientes con alteraciones arritmogénicas como es el caso de una taquicardia ventricular polimorfa o fibrilación ventricular (7) (8)

La muerte súbita ha surgido como una problemática preocupante secundaria a las arritmias malignas debido a la dificultad en su diagnóstico, tanto por la variabilidad de su presentación clínica o electrocardiográfica, como por desconocimiento en el ámbito médico, es por ello la importancia de conocer la correcta asociación entre la muerte cardiaca súbita y el SB además

de los diferentes métodos diagnósticos que identifiquen aquellos con un alto riesgo de muerte súbita y así poder prevenirlo, sobre todo en aquellos pacientes jóvenes aparentemente sanos (4).

#### **1.2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la asociación entre muerte súbita y el síndrome de Brugada?

### **1.3.JUSTIFICACIÓN**

La investigación fue realizada para demostrar la asociación entre la muerte súbita y aquellos pacientes con síndrome de Brugada, asociado con la muerte súbita sobre todo en menores de 40 años además que su prevalencia a nivel global es cada vez mayor con la existencia de varios casos sin diagnosticar ya sea por el debido al dinamismo que se presenta en el electrocardiograma o por escasez de información acerca de esta patología en ciertos niveles de atención.

Gracias a diversos estudios se puede apreciar la forma en el que se presenta dicho síndrome mediante exámenes cardiológicos es por ello la importancia de dar a conocer cada uno de estos en el presente estudio, aquí se incluye el electrocardiograma en el cual se distinguen tres tipos de esquemas de Brugada, al primero se lo utiliza como diagnóstico y mientras que los otros solamente causan sospecha, un examen de imagen ya sea un ecocardiograma o resonancia magnética cardíaca para de esta manera poder descartar una enfermedad estructural, pruebas de esfuerzos o test farmacológicos con bloqueadores de sodio que nos ayudarían a desenmascarar dicho síndrome y la importancia de realizar un test electrofisiológico como un método para la estratificación y a su vez ayudar a tomar una decisión terapéutica

Con el tiempo se adquiere más conocimientos o métodos que nos permitirán de manera rápida y sencilla poder obtener un pronóstico oportuno que ayudara a los profesionales de la salud a diferenciar aquellos pacientes con riesgo de presentar complicaciones que podrían comprometer la vida del paciente de manera catastrófica, además de brindar al médico un manejo adecuado con la finalidad de reducir la tasa de mortalidad en pacientes con diagnóstico de SB.



## **CAPITULO II**

### **2. MARCO TEORICO**

#### **1.1.Definición**

Podemos decir que se trata de una muerte súbita e inesperada la cual ocurre dentro de la primera hora en la que inicia los síntomas, o en aquellos pacientes en los cuales fueron encontrados muertos dentro de las 24 horas posteriores, donde se presentaban asintomáticos y que se sospecha se debido a una arritmia cardíaca o ya sea debido a una catástrofe hemodinámica (9).

Mientras que al referirnos al SB este es una canalopatía hereditaria la cual está asociada con un mayor riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita, por lo general suele suceder durante el sueño o en condiciones de reposo, además de presentarse alteración en los canales iónicos transmembrana los cuales son responsables del accionar de los miocitos, debido a una falla genética autosómica dominante (10).

#### **1.2.Epidemiologia**

El SB se presente entre 1 a 5 casos por cada 10000 habitantes, sin embargo, se ha visto que esta puede ser subestimada, debido a la existencia de pacientes en los que se presenta de manera silenciosa o encubiertas de la propia enfermedad, debido a que no se evidencia en ellos un patrón electrocardiográfico característico. Dentro de esta patología se estima que el 20% corresponda a muertes cardiacas súbitas en ausencia de una alteración cardiaca de manera estructural y responsable de una 4-12% de las muertes súbitas cardiacas (11).

#### **1.3.Historia**

El síndrome de Brugada el cual fue descubierto y descrito por Pedro y Josep Brugada inicialmente en el año 1992 en la revista del Journal of the American College of Cardiology, en principios se habló síndrome en el que se evidencio imágenes electrocardiográficas donde

se evidenciaba un bloqueo de rama derecha del Haz de His y una elevación con respecto al segmento ST en V1, V2 y V3, las cuales eran causante de arritmias ventriculares y muerte cardiaca súbita en aquellos pacientes que no presentaban una cardiopatía estructural, sin embargo el SB se lo conoce así gracias a científicos japoneses en el año de 1996 (5).

Si bien existieron preocupaciones acerca de su verdadera naturaleza y si esta era una entidad independiente, debido a que hasta en la actualidad no se conoce por completo la fisiopatología, en aquellos tiempos se relacionada a dicho síndrome con miocarditis, displasia ventricular derecha, otras formas de miocardiopatías, QT largo o una variante normal, pero no fue hasta el año 1998 en la que se establecieron las primeras bases genéticas del síndrome, aceptando que se trata de una enfermedad independiente (5)..

#### **1.4.Genética**

Se realiza un estudio en el año 2003 en que se reporta que nuestro genoma posee 3000 genes y que presenta 100000 proteínas en la que se presenta una secuencia de Sanger durante 1998 en el que se identificó alteraciones genéticas que ocasionan el SB provocado por una alteración en el genoma SCN5A encargado de la codificación de la subunidad alfa de los canales de sodio voltaje Nav1.5 correspondiendo a este síndrome (12).

#### **1.5.Presentación clínica**

La manera más típica en la que suele presentarse dicho síndrome suele ser como síncope o muerte cardiaca súbita resucitada ya sea por una taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular, esta puede llegar a presentarse durante el reposo o el sueño, en varios de los estudios realizados se ha podido observar que es muy común que este se desencadene durante el reposo, además en la gran mayoría de los pacientes que han participado en dichos estudios suelen presentar antecedentes de muerte súbita de una forma inexplicable en sus familiares (13).

## 1.6.Fisiopatología

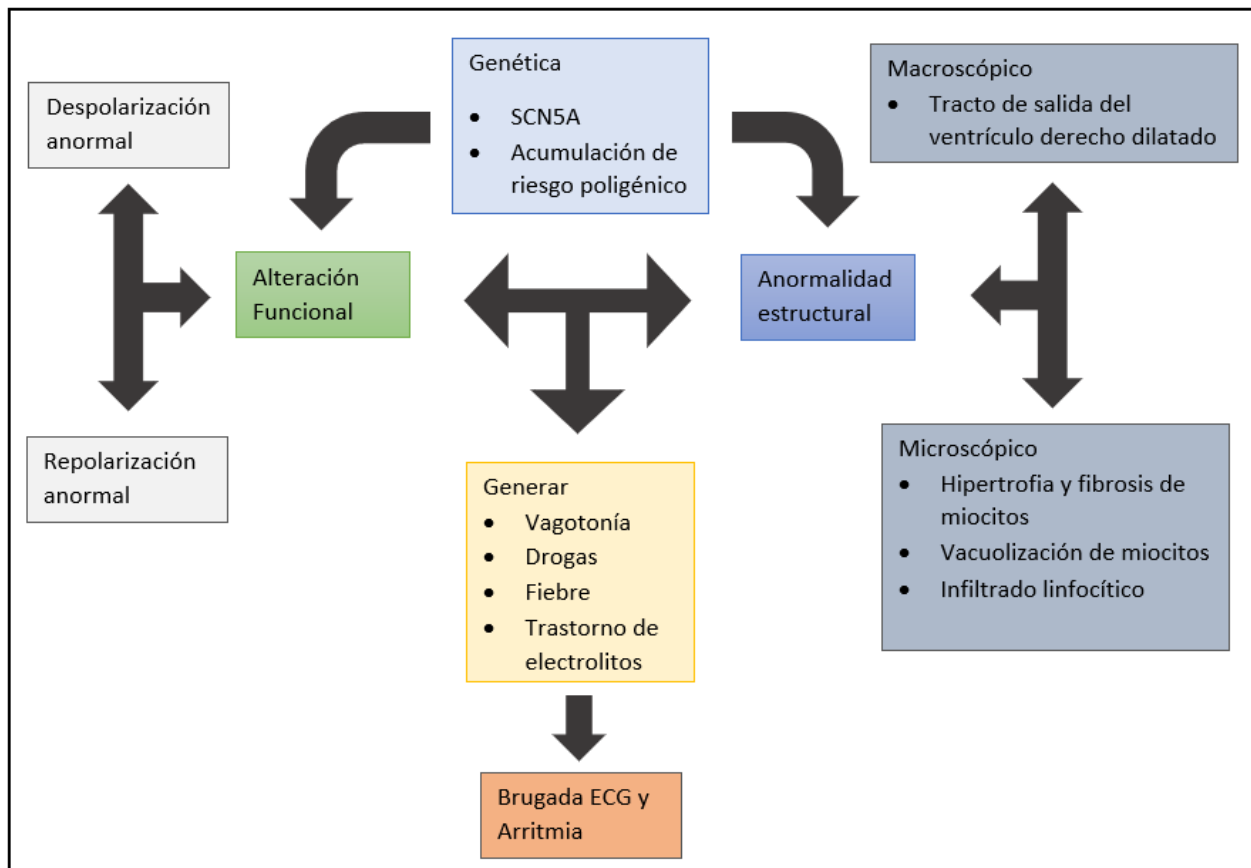
Como se conoce el corazón es un órgano muscular quien se encarga de suministrar sangre a diferentes regiones del cuerpo humano, esta caracterizado por presentar un potencial de acción correspondiente a 85 mV en reposo y un potencial de membrana aproximada de 20 mV en cada latido, además cabe mencionar que al hablar de la despolarización dada a nivel cardiaco se divide en 5 fases (0-4) en la que se caracteriza por el ingreso y expulsión de iones de  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{+2}$  (14) (15).

Dentro del SB el potencial de acción presenta alteraciones por lo cual se ha podido optar por dos hipótesis para este síndrome, en la primera se explica que existe un deterioro en la despolarización dado por un desbalance de cargas positivas ya que se produce un cambio dentro de las corrientes iónicas dentro de fase 1 provocando disminución de la meseta, desencadenando de esta manera una disminución de las corrientes de entrada de  $Ca^{+2}$  o de  $Na^+$ , por un incremento de la salida transitoria de  $K^+$  presente entre el epicardio derecho y el endocardio, provocando de esta manera “una dispersión transmural de la repolarización y la refractariedad”, provocando el patrón ECG tipo 1 (14) (15).

Con respecto a la segunda hipótesis, se presenta de manera secundaria a una demora provocada en la conducción ubicada en la región anterior epicárdica del tracto de salida del ventrículo derecho, esto ocurre a que existen áreas con un potencial distinto con una disminución en su voltaje y una alargamiento de su tiempo, lo cual no se aprecia a nivel del endocardio anterior y de los ventrículos tanto derecho como izquierdo (14).

En cuanto a las arritmias y la muerte cardiaca súbita que suele caracterizar al SB, se presentan debido a un mecanismo de reentrada en la fase dos debido a una heterogeneidad y dispersión de la repolarización tanto a nivel transmural como epicárdica, con una mayor vulnerabilidad en la aparición de complejos ventriculares de manera prematura, además

existen teorías en la que se existe un desbalance entre el sistema simpático y el parasimpático, debido a una reducción en la acción simpática con un predominio del tono parasimpático puede incrementar la probabilidad de arritmias, por lo que se pensaría que esta es la razón de la incidencia de las arritmias y muerte cardiaca súbita la cual se evidencia durante estado de relajamiento (16) (17).

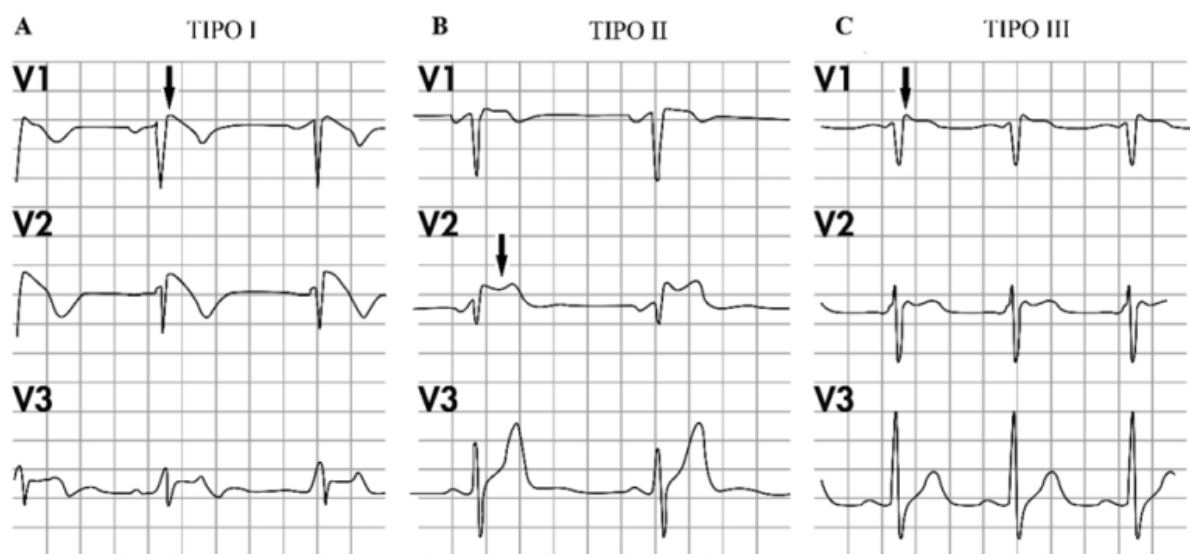


**Figura 1** Fisiopatología del Síndrome de Brugada (14).

### 1.7.Diagnóstico

Esto se lo realiza mediante una anamnesis correcta y un esquema dentro del electrocardiograma característico, en los que se evidencia elevación del segmento ST en V1, V2 y V3, en los que se identifican tres patrones, el tipo 1 el cual se lo caracteriza por la prominencia descendente y cóncava o rectilínea del segmento ST  $\geq 2$  mm que se presenta en más de una derivación precordial derecha (V1-V3) que por lo general suele ser seguida de

ondas T negativas simétricas, en cuanto al patrón 2 y 3 debemos recordar que estos nos ayudan como sospecha de un síndrome de Brugada mas no con un diagnóstico, el tipo 2 se caracteriza por una onda r' de  $\geq 2$  mm a comparación de la línea isoeléctrica que será seguido por una elevación del segmento ST convexa y una onda T positiva o aplanada en la derivación V2 y onda T de morfología variable en la derivación V1, en cuanto al tipo 3 evidenciamos una prominencia del segmento ST precordial  $<1$  mm de tipo silla de montar, tipo cóncavo o ambos (18) (19).



**Figura 2** Patrones electrocardiográficos del síndrome de Brugada (18).

La monitorización prolongada del electrocardiograma suele ser de mucha ayuda debido a la naturaleza dinámica que se presenta en el síndrome de Brugada, se ha demostrado que al colocar los electrodos precordiales altos estos sean V1 y V2 tanto en el segundo como el primer espacio intercostal, provoca una aumento de la sensibilidad diagnóstica, además el uso de bloqueadores de los canales de calcio provocarían un esquema de electrocardiograma tipo 1 que no ayudara en el diagnóstico cuando existe una sospecha de SB, debido a que un electrocardiograma en reposo no es muy válido para el diagnóstico (14).

| Imitadores de las características electrocardiográficas del síndrome de Brugada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Moduladores del Electrocardiograma en el Síndrome de Brugada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloqueo de rama derecha atípico</li> <li>• Hipertrofia ventricular</li> <li>• Repolarización temprana (especialmente en deportista)</li> <li>• Pericarditis aguda/miocarditis</li> <li>• Isquemia o infarto agudo de miocardio (especialmente del ventrículo derecho)</li> <li>• Tromboembolia pulmonar</li> <li>• Angina de Prinzmetal</li> <li>• Aneurisma aórtico disecante</li> <li>• Anomalías del sistema nervioso central y autónomo</li> <li>• Distrofia muscular de Duchenne</li> <li>• Ataxia de Friedrich</li> <li>• Atrofia muscular espinobulbar</li> <li>• Distrofia miotónica</li> <li>• Displasia arritmogénica del ventrículo derecho</li> <li>• Compresión mecánica del tracto de salida del ventrículo derecho</li> <li>• Hipotermia</li> <li>• Electrocardiograma post-desfibrilación</li> </ul> | <p>Anomalías electrolíticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperpotasemia</li> <li>• Hipocalcemia</li> <li>• Hipercalcemia</li> <li>• Hiponatremia</li> </ul> <p>➤ Temperatura: Hipertermia (fiebre), hipotermia</p> <p>➤ Vagotonía</p> <p>➤ Hipertestosteronemia</p> <p>Tratamiento con:</p> <p>➤ Fármacos antiarrítmicos: bloqueadores de los canales de sodio, antagonistas del calcio, bloqueadores beta.</p> <p>➤ Fármacos anti anginosos: antagonistas del calcio, nitratos abridores de canales de potasio</p> <p>➤ Fármacos psicotrópicos: antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos, fenotiazinas, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, litio, benzodiazepinas</p> <p>➤ Anestésicos/analgésicos: Propofol, bupivacaina, procaína</p> <p>➤ Otros: antagonista de la histamina H1, intoxicación por alcohol, cocaína, cannabis, ergonovina</p> |

**Figura 3** Imitadores y moduladores del electrocardiograma del síndrome de Brugada modificado de Antzelevitch et al. (14).

### 1.7.1. Criterios diagnósticos

Uno de los desafíos que presenta este síndrome es el riesgo de sobrediagnóstico en aquellos individuos sanos, esto hace referencia para aquellos que no presentan una morfología de electrocardiograma tipo 1 de manera espontánea, es por ellos que en diferentes estudios se aprecia que la prevalencia de dicho patrón que es inducido por fármacos es cinco veces mayor que un patrón de forma espontánea, además que esto varía dependiendo del bloqueador de los canales de sodio que haya sido utilizado (14) (20).

Dentro de los concesos que fueron publicados en los años 2002 y 2005 para dar un criterios diagnostico se requería de pacientes que fueran sintomáticos o que tuvieran ciertas características clínicas para satisfacer el diagnostico de este síndrome, sin embargo en

concesos realizados en el año 2013, eliminaron este requisito de modo que un patrón de electrocardiograma tipo 1 era suficiente para un correcto diagnóstico, así mismo debido a la preocupación de un sobrediagnóstico se han propuesto un sistema de calificación empírico para un mejor diagnóstico (14).

| Criterios                                                                                                                                                                                         | Puntos |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| ECG (12 Derivaciones/ambulatorio)                                                                                                                                                                 |        |
| A. ECG de Brugada tipo 1 espontáneo en derivaciones nominales o altas                                                                                                                             | 3.5    |
| B. Patrón de ECG de Brugada tipo 1 inducido por fiebre en derivaciones nominales o altas                                                                                                          | 3      |
| C. Patrón de ECG de Brugada tipo 2 o 3 que se convierte con provocación con drogas                                                                                                                | 2      |
| Historia Clínica                                                                                                                                                                                  |        |
| A. Paro cardíaco inexplicable o FV/TV polimórfica documentada                                                                                                                                     | 3      |
| B. Respiraciones agónicas nocturnas                                                                                                                                                               | 2      |
| C. Sospecha de síncope arritmico                                                                                                                                                                  | 2      |
| D. Síncope de mecanismo poco claro/etiología poco clara                                                                                                                                           | 1      |
| E. Flutter/fibrilación auricular en pacientes <30 años sin etiología alternativa                                                                                                                  | 0.5    |
| Historia Familiar                                                                                                                                                                                 |        |
| A. Familiar de primer o segundo grado con Brs definidos                                                                                                                                           | 2      |
| B. Sospecha de SCD (fiebre nocturna, agravantes de Brugada) en un familiar de primer o segundo grado                                                                                              | 1      |
| C. MSC inexplicable ≤45 años en familiar de primer o segundo grado con autopsia negativa                                                                                                          | 0.5    |
| Resultados de la prueba genética                                                                                                                                                                  |        |
| A. Probable mutación patogénica en el gen de susceptibilidad a Brs                                                                                                                                | 0.5    |
| <b>Puntaje</b><br>(incluya solo el valor de puntos apropiado más alto de cada una de las 4 categorías)<br>≥3.5 puntos: Brs Probables/definidos<br>2-3 puntos: Brs Posibles<br>0-2: No diagnóstico |        |
| <b>Abreviaturas:</b> Brs, Brugada síndrome; SCD muerte súbita cardíaca; VF fibrilación ventricular, VT taquicardia ventricular, ECG, electrocardiograma.                                          |        |

**Figura 4** Puntaje de Shanghái: un sistema propuesto para el diagnóstico del síndrome de Brugada de Antzelevitch et al. (14).

## 1.8. Estratificación de riesgo

Varios de los artículos revisados, no orientan a la utilidad del síncope que sea de origen arrítmico como uno de los factores de riesgo independiente sobre todo en evento futuros arrítmicos, otro de los riesgos altos son eventos cardiacos en los que incluya un electrocardiograma de tipo 1 de forma espontánea y que posee por lo menos 2 factores de riesgo, entre estos se encuentran antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca, síncope y un estudio electrofisiológico inducible, algunos estudios también mencionan que tanto el síncope como la muerte súbita cardiaca abortada, en combinación con ciertas anomalías eléctricas como es el caso de un ECG de tipo 1 de manera espontánea y fibrilación auricular, tendrán un gran riesgo de eventos cardiacos en el futuro por lo que se recomendara un cardiodesfibrilador implantable (5).

| Parámetro                                                             | Importancia   | Factor de riesgo |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|
| Antecedentes de TV/FV o síncope                                       | Probablemente | Alto             |
| Sexo masculino (¿Testosterona?) Pero 70% de asintomáticos: masculinos | No es claro   |                  |
| Historia familiar                                                     | Probablemente | Pequeña cantidad |
| Prueba genética/mutación                                              | Probablemente | Pequeña cantidad |
| ECG tipo 1 espontáneo                                                 | Probablemente | Alto             |
| Estimulación ventricular programada                                   | No es claro   |                  |
| Potenciales tardíos                                                   | No es claro   |                  |
| Repolarización temprana infero-lateral                                | No es claro   |                  |
| Ondas en la derivación I de ECG                                       | No es claro   |                  |
| Fragmentación QRS en V1-V3                                            | No es claro   |                  |

**Tabla 1** Posibles predictores de muerte súbita cardiaca en el Síndrome de Brugada (21).



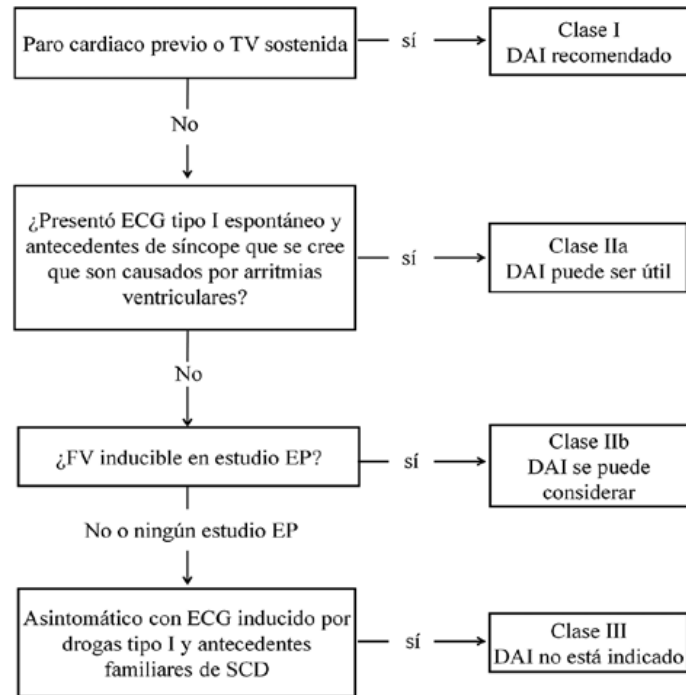
## **1.9.Manejo y tratamiento**

Gracias a varios estudios podemos decir que el cardiodesfibrilador implantable (DAI) se considera como una manejo estable que nos ayuda a prevenir la muerte cardiaca súbita en aquellos pacientes con un corazón estructuralmente sano, para esto es indispensable estratificar el riesgo y de esta manera aquellos paciente que se beneficien de este dispositivo (22).

Dentro de los estudios revisados se puede apreciar que aquellos pacientes más propensos a sufrir muerte cardiaca súbita llegan a presentar un esquema dentro del electrocardiograma de tipo 1 y que presente por lo menos 2 factores de riesgo entre estos se incluye síncope, familiares con patrón de Brugada o estudios electrocardiográficos verdaderos (22) (23).

Se puede indicar la utilización de DAI en aquellos que hayan sobrevivido a un paro cardiaco, con un esquema electrocardiográfico tipo 1, antecedentes de síncope, taquicardia o fibrilación ventricular, que presentan un alto riesgo de presentar eventos recurrentes, además debido a que este presenta una alta tasa de complicaciones no se lo recomienda en aquellos pacientes asintomáticos, es por ello la importancia de realizar una adecuada estratificación del riesgo (22) .

Debido a que existe de presentar arritmias ventriculares recurrentes y la subsecuente descarga del dispositivo se han establecido métodos para estratificar de mejor forma y el mejoramiento de su calidad de vida del paciente se han optado por medidas farmacológicas dentro de esta encontramos la quinidina la cual es un antiarrítmico que priva la corriente de potasio Ito y en estos casos se practica el tratamiento adicional, debido a que ayuda en la disminución de la recurrencia de arritmias ventriculares y ayuda a reducir el porcentaje de descargas eléctricas del DAI (22).



**Figura 5** Algoritmo de manejo del DAI y usos de fármacos en el síndrome de Brugada (15).

## **CAPITULO III**

### **2. OBJETIVOS**

#### **2.1.Objetivo general**

Describir la asociación de muerte súbita cardiaca y el síndrome de Brugada.

#### **2.2.Objetivos específicos**

1. Describir la fisiopatología de la muerte súbita asociada al síndrome de Brugada.
2. Explicar la incidencia epidemiológica de la muerte súbita asociada al síndrome de Brugada.
3. Identificar y describir los factores de riesgo para la muerte súbita cardiaca y su estratificación asociada al síndrome de Brugada.

## CAPITULO IV

### 4. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 4.1.Tipo de estudio

Revisión Bibliográfica

#### 4.2.Criterios de inclusión y exclusión

##### 4.2.1. Criterios de inclusión

- **Población/indicaciones clínicas:** estudios con población diagnosticadas con Síndrome de Brugada y muerte súbita cardiaca
- **Tiempo de publicación:** 2018 al 2022 (5 últimos años)
- **Tipos de publicación:** Se realizará una selección de artículos científicos, a texto completo, los cuales estarán relacionados con el tema planteado de tipo metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes.
- Se considerarán artículos con un buen ranking (Q1-Q4), sin discriminación de idioma, ni región que proporcione veracidad de la información investigada para la elaboración de la revisión.

##### 4.2.2. Criterios de exclusión

- Artículos originales con datos incompletos
- Editoriales
- Tesis de pregrado

#### 4.3.Adquisición de la evidencia

##### 4.3.1. Búsqueda bibliográfica

Se realizó un estudio bibliográfico obteniendo artículos de relevancia científica desde las bases de datos públicas y acceso gratuito como PubMed, web of Science, Science Direct, Scielo y Scopus, utilizando términos del Medical Subject Headings (MeSH) y

Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y operadores booleanos: Y, AND, NO, NOT, O Y OR.

Términos MeSH: ((“Death, Sudden/epidemiology”[Mesh] OR “Death, Sudden/mortality”[Mesh] OR “death, Sudden/physiopathology”[Mesh] OR “Death, Sudden/therapy”[Mesh])) AND “Brugada Syndrome”[Mesh]

Términos DeCS: muerte súbita, muerte súbita cardíaca, Síndrome de Brugada, fisiopatología, epidemiología, factores de riesgo.

#### **4.3.2. Selección de estudios**

Se lo realiza mediante el método PRISMA donde se evalúa y se procede a seleccionar los diferentes estudios que presenten un alto rigor científico además de cumplir con las características de los criterios tanto de inclusión como de exclusión que fueron mencionados en el protocolo del estudio. Todo este método se lo consta en un diagrama de flujo que especifica la eliminación de aquellos estudios en la identificación, cribado, elegibilidad y selección de los estudios científicos.

#### **4.4.Búsqueda de información**

Tras la búsqueda exhaustiva de documentos de las bases de datos mencionados fueron identificados 613 artículos in extenso, 317 recopilados desde PubMed, ScienceDirect 292 y 4 de Scielo. Fueron apartados 330 documentos ya que 42 eran duplicados y 195 no cumplieron con los criterios de inclusión 50 artículos fueron estudiados y aceptados para la elaboración de esta revisión bibliográfica (**Figura 1**).

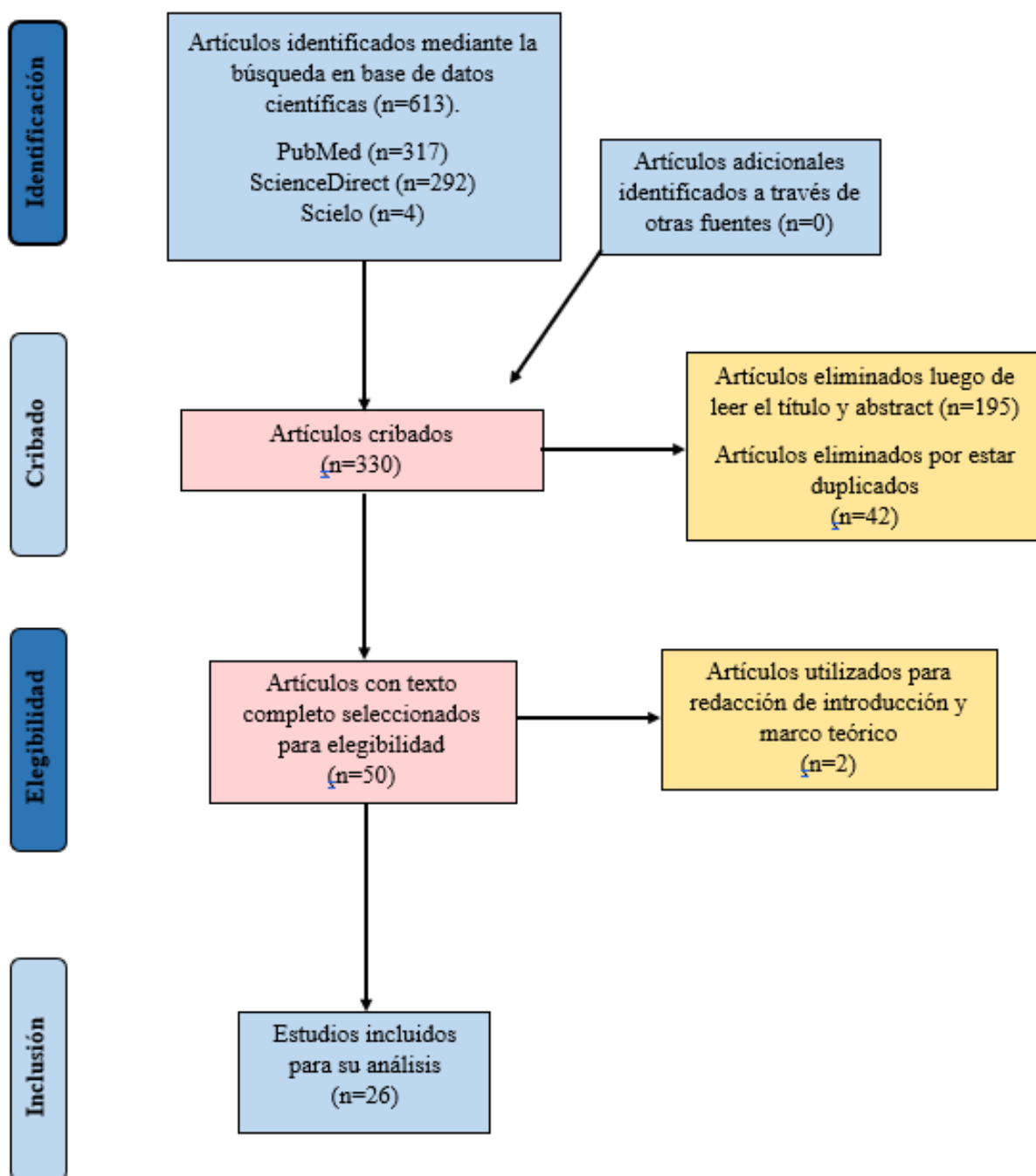
#### **4.5.Características de los estudios incluidos**

Los documentos seleccionados fueron organizados con base a su relevancia e importancia científica, siendo plasmadas de manera resumida cada uno de ellos de la siguiente manera: autor/es, año, diseño, participantes, resultados.

#### **4.6.Aspectos éticos**

Se declara no tener conflictos de interés

**Figura 6** Flujograma de recolección y selección de artículos.



## **CAPÍTULO V**

### **5. RESULTADOS**

#### **5.1.Fisiopatología de la muerte súbita asociada al Síndrome de Brugada**

El SB se considera una canalopatía iónica caracterizado por un electrocardiograma anormal que suele predisponer a arritmias malignas, dicho síndrome es ocasionado por alteraciones en los canales de sodio, el calcio o el potasio, mismo que causan una disminución de las corrientes de entrada tanto del sodio como del calcio o provocan un aumento de las corrientes de salida de potasio, dichos cambios pueden provocar una pérdida del potencial de acción en el lado derecho del epicardio ventricular, desencadenando posteriormente en un arritmia ventricular (24).

Si bien la fisiopatología no está muy clara, esta se basa en dos hipótesis, una se trata de una repolarización primaria frente a una entidad de despolarización, sin embargo, el mecanismo electrofisiológico propuesto como un trastorno de repolarización primario que se produce por un acortamiento anormal de la duración del potencial de acción a nivel epicárdico (24).

Se ha visto que Yan y Antzelevitch habían desarrollado un modelo que giraba en torno a la expresión desigual de los canales de  $K^+$  que se produce entre el epicardio y otras capas transmural, además que esta salida de los canales de  $K^+$  en el epicardio lo vuelven más susceptible a los efectos de fuerza despolarizante reducida, por lo que si existe una reducción de la corriente del  $Na^+$  la amplitud de la fase 0 se reduce, así mismo debido al aumento de la carrera descendente de la fase 1 provoca una disminución de apertura de los canales de  $Ca^{2+}$  los mismos que son responsables de la meseta temprana correspondiente a la fase 2 (25).

Al existir una pérdida de la cúpula del potencial de acción en ciertas áreas del epicardio pueden conducir a una reentrada de fase 2, obteniendo como resultado una extrasístole de pareja cerrada en el lugar de la cúpula del potencial de acción epicárdico, se puede notar que



tanto la espiga y el domo del potencial de acción epicárdico realizado con una prolongación más allá del potencial de acción endocárdico se podría explicar la elevación del ST cóncava como la inversión de la onda T (25).

Debido a estos procesos se conoce que la muerte súbita cardíaca es la manifestación inicial del síndrome de Brugada hasta en un 30% de los afectados, como ya se mencionó los pacientes que presentan dicho síndrome suelen llegar a presentar eventos arrítmicos y muerte súbita cardíaca sobre todo en horas de las mañanas, durante el sueño y bradicardia, además se puede tomar en cuenta que la variación circadiana en el equilibrio simpatovagal, las hormonas entre otros factores metabólicos pueden contribuir a dicho patrón circadiano, entre otro de los desencadenantes está la fiebre, comidas copiosas, alcohol y la cocaína (26).

Hay que tener presente estos síntomas sobre todo en caso de niños ya que se puede llegar a confundir con convulsiones febriles debido a que esta puede actuar como un desencadenante, también es común que estos pacientes además de presentar arritmias ventriculares se puede evidenciar taquicardia supraventricular paroxística o fibrilación auricular (26).

Al hablar de la fisiopatología debemos tener en cuenta que dicho síndrome está ligado a mutaciones genéticas siendo la primera en SCN5A cuyo gen codifica la subunidad alfa del canal de sodio cardíaco, al haber mutación de este gen se conduce a una disminución de la corriente de entrada de sodio y explica en un 15 a 30% de los síndromes de Brugada genotipados, se ha observado que más de 80 mutaciones en SCN5A que se ha relacionado con este síndrome desde el año 2001 han dado como resultado la disminución de la corriente de entrada de sodio o calcio o un aumento en las corrientes de la salida del potasio (26).

**Tabla 2** Estudios sobre fisiopatología de la muerte súbita cardiaca asociada al síndrome de Brugada.

| <b>Autor/Año</b>                     | <b>País</b>       | <b>Diseño</b>                     | <b>Resultados</b>                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kabra N.<br>et al / 2020<br><br>(25) | Estados<br>Unidos | <b>Revisión<br/>Bibliográfica</b> | El SB es una canalopatía iónica genética rara que predispone a los pacientes a arritmias ventriculares y muerte súbita cardiaca, aún existen grandes preguntas acerca de la fisiopatología, las predisposiciones genéticas y opciones de tratamiento                     |
| Singh M et<br>al. / 2019<br><br>(24) | Estados<br>Unidos | <b>Revisión<br/>Bibliográfica</b> | La muerte súbita cardiaca es la principal manifestación del síndrome de Brugada, por lo general estos suelen presentar eventos arrítmicos y muerte súbita cardiaca en horas de la mañana, durante el sueño o bradicardia por la modificación de ciertos canales iónicos. |
| Skinner<br>JR. et al /<br>2019 (26)  | Nueva<br>Zelanda  | <b>Revisión<br/>Bibliográfica</b> | Se trata de una canalopatía iónicas cardiacas, que presenta una corriente iónica despolarizante y repolarizante mediadas por estos canales iónicos que al provocar alteraciones dejan vulnerables a taquicardias ventricular polimórfica o fibrilación ventricular.      |
| Ramalho<br>D. et al. /<br>2018 (27)  | Portugal          | <b>Revisión<br/>Bibliográfica</b> | La patogenia se debe más comúnmente a alteraciones en el SCN5A, así mismo el incremento de la corriente transitoria de potasio hacia el                                                                                                                                  |

|                           |          |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------|----------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |          |                                   | exterior y disminución de las corrientes de Ca <sup>2+</sup> tipo L contribuyen a la patogenia S                                                                                                                                                                                       |
| Fonseca D.<br>et al. (28) | Portugal | <b>Revisión<br/>Bibliográfica</b> | La base fisiopatológica del síndrome es debatida, diferentes datos patológicos y de imagen sugieren que la cardiopatía estructural del ventrículo derecho es frecuente, también es considerado como una miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho y no una canalopatía pura. |

## 5.2. Perfil epidemiológico de la muerte súbita asociada al Síndrome de Brugada

El SB el cual se habló en el año de 1992, es considerado como una enfermedad cardiaca no estructural, la cual ha sido causante de un 4 a 12% de todas las muertes cardiacas súbitas sobre todo en aquellas personas sin sintomatología, además entre el 20 y el 50% de dichas muertes suelen ocurrir en aquellos pacientes sin presencia de enfermedades cardiacas estructurales demostrables que pueden ser a consecuencia de una arritmia (21).

La estimación de este síndrome es de 1 por cada 2000 individuos a nivel mundial, sin embargo habrán cambios dependiendo de la ubicación geográfica de las personas, es por esto que en países occidentales tal como España, Italia, Bélgica, presentan una prevalencia de aproximadamente 1 a 5 casos por cada 10000 habitantes, mientras que aquellos pacientes orientales la prevalencia aumenta siendo esta de 1 de cada 2500 personas que pueden llegar a presentar este síndrome y que puedan desencadenar una muerte súbita cardiaca (21).

Dentro de estos estudios se pudo observar que al ver la incidencia de muerte súbita cardiaca por cada 100000 personas en un año se estima que se presenta en un 34.4 en Europa, 53.1 en

América del norte, 59.4 en aquellas personas del continente asiático y 49.7 personas en Australia demostrando que la mayor prevalencia la encontraremos en pacientes orientales.

Además estudios epidemiológicos han demostrado que se presenta con mayor frecuencia que en mujeres siendo la relación de 8:1, la cual se puede llegar a explicar debido a las diferentes hormonas, ya que existe mayor alteración de los genes ante hormonas esteroideas, sobre todo la testosterona, ya que esta ayudan a la presentación de los canales de sodio a nivel cardiaco lo que conllevaría a una muerte súbita cardiaca por diferentes arritmias ventriculares (29).

Otro de los puntos que caben destacar es que el síndrome de Brugada se suele manifestar con mayor frecuencia durante la adultez entre los 30 y 40 años, además se ha visto que la edad media para poder dar un diagnóstico de dicho síndrome suelen ser los 40 años de edad además al estar asociado como primera manifestación la muerte súbita cardiaca este suele estar presenta principalmente en mayores de 41 años (21).

**Tabla 3** Estudios sobre incidencia epidemiológica de la muerte súbita cardiaca asociada al síndrome de Brugada.

| <b>Autor / Año</b>           | <b>País</b> | <b>Diseño</b>                 | <b>Participantes</b> | <b>Resultados</b>                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------|-------------|-------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nakano Y. et al. / 2022 (30) | Japón       | <b>Revisión Bibliográfica</b> |                      | Se evidencia una prevalencia por 100.000 personas al año 34.4 en Europa, 53.1 en América del norte, 59.4 en Asia y 49.7 en Australia. En otros informes por cada 100.000 se informa 37% Japón, 41% en China, 38% Tailandia y 43% en Filipinas. |

|                               |                   |                                   |        |                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|-------------------|-----------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wong C. et al.<br>/ 2019 (31) | Nueva<br>Zelanda  | <b>Revisión<br/>Bibliográfica</b> | 19.722 | Dentro de los estudios realizados en Nueva Zelanda se estima entre un 34.6 a 89.1 por cada 100.000 personas                                                                                                                                           |
| Azaam B. et al. / 2021 (32)   | Estados<br>Unidos | <b>Revisión<br/>Bibliográfica</b> | 560    | Se describe la prevalencia de la fibrilación auricular dada en el síndrome de Brugada debido a que podía provocar un mayor riesgo de eventos tromboembólicos los cuales podrían ocasionar una muerte súbita cardíaca, su incidencia es del 6% al 53%. |
| Shen X. et al. /2020 (33)     | Estados<br>Unidos | <b>Revisión<br/>Bibliográfica</b> | 54.599 | Se considera al síndrome de Brugada como una canalopatía hereditaria con un mayor riesgo de presentar muerte súbita cardíaca por lo que se calcula que presenta una prevalencia del 0.05% a nivel mundial.                                            |

### 5.3. Factores de riesgo para la muerte cardíaca súbita asociada al Síndrome de Brugada

Se debe tener en cuenta que una vez realizado el diagnóstico de síndrome de Brugada, se debe realizar la correspondiente estratificación de riesgo con los diferentes factores que predisponen a un riesgo de fibrilación ventricular, entre estos se ha visto muy comúnmente el

síncope siendo un factor de riesgo entre un 17 al 62% de aquellos pacientes con síndrome de Brugada que han presentado un evento arrítmico en los próximos 48 a 84 meses (34).

Otro de los factores que juegan un papel importante es el patrón de Brugada en el electrocardiograma, ya que al haber la presencia de este patrón puede llegar haber un aumento del riesgo de muerte súbita cardíaca en un 0.81% de los pacientes que se encuentran asintomáticos y en casos de estos ser sintomáticos aumenta el porcentaje hasta un 2.3%. En cuanto al sexo se ha visto que este afecta más a hombres debido a la mayor cantidad de eventos arrítmicos que pueden desencadenar además de ser un factor de mal pronóstico para los pacientes.

También cabe destacar la historia familiar y genética ya que se consideran como factores de muy alto riesgo ya que el hecho de haber tenido familiares que presentaron muerte súbita cardíaca y a esto se le suma la presencia de mutaciones correspondientes al gen SCN5A los vuelve bastante vulnerables. Las arritmias atriales se ha visto que suelen ser más comunes en aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome de Brugada con respecto a la población en general y por lo general este tiene un comienzo en la infancia (34).

**Tabla 4** Estudios sobre factores de riesgo para la muerte súbita cardíaca asociado al síndrome de Brugada.

| <b>Autor</b>                  | <b>Año</b>  | <b>Diseño</b>                     | <b>Resultados</b>                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Honarbakhsh S.<br>et al. (35) | <b>2021</b> | <b>Revisión<br/>Bibliográfica</b> | El estudio incluyó 1110 pacientes con Síndrome de Brugada reclutados de 16 centros en 8 países, de estos pacientes 114 (10.3%) presentaron arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca, de estos |

|                         |      |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------|------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |      |                               | pacientes 11 (9.6%) pacientes fallecieron por muerte súbita cardiaca, dentro de los factores de riesgo se vio que afectaba más a hombres de etnia blanca, tenían un ECG tipo 1 espontaneo, con sincope tenían una menor supervivencia.                                                                                                                                                                                                 |
| Mankbadi M. et al. (36) | 2018 | <b>Revisión Bibliográfica</b> | Los factores de riesgo de una muerte súbita cardiaca en aquellos pacientes asintomáticos con Síndrome de Brugada son muy bajos de 0.5 a 1.5%, se demuestra mediante ECG que demuestran un Síndrome de Brugada tipo 1 espontaneo, ya que factores como el género, antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca y mutaciones del SCN5A no son tan predictivos de un evento arrítmico.                                               |
| Yang Y. et al. (37)     | 2019 | <b>Metaanálisis</b>           | Se identificaron diferentes estudios con 1892 pacientes quien se sometieron a pruebas del gen SCN5A el cual no se consideró como un predictor significativo en eventos cardiacos a futuro, pero en aquellos pacientes que eran positivos y presentaban síntomas revelaron una mayor prevalencia a futuro de presentar taquicardias ventriculares y fibrilación ventricular a comparación de pacientes con SCN5A negativo con síntomas. |
| Li X. et al. (38)       | 2018 | <b>Metaanálisis</b>           | Dentro de estudios que participaron 1338 pacientes 85% eran hombres con una edad media de $48.1 \pm 18,1$ años, en estos casos se asoció un                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                   |             |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |             |                                      | <p>electrocardiograma tipo 1 espontáneo a un mayor riesgo de taquicardia/fibrilación ventricular, por lo que se pudo concluir que es te llega a ser un factor de riesgo independiente de muerte súbita cardiaca en los hombres, pero no en mujeres, además de asocia con un peor pronóstico cuando este combinado con un estudio electrofisiológico positivo.</p>                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Barrios E. et al.<br/>(39)</p> | <p>2022</p> | <p><b>Revisión Bibliográfica</b></p> | <p>Hoy en día las diferencias atribuibles al sexo tanto en la prevalencia como en su perfil de riesgo y curso clínico es aceptado, en general las mujeres presentan una menor prevalencia del síndrome de Brugada con menor riesgo de eventos arrítmicos y son más asintomáticas y el hecho de presentar en menor frecuencia el patrón electrofisiológico se dificulta su diagnóstico, por lo que al momento de realizar una estratificación de riesgo no difieren las recomendaciones en cuanto al sexo debido al bajo número de datos en pacientes femeninas.</p> |
| <p>Yuan M. et al.<br/>(40)</p>    | <p>2018</p> | <p><b>Metaanálisis</b></p>           | <p>Se incluyeron 24 estudios elegibles con 4140 pacientes en los que se pudieron observar que los pacientes masculinos presentaban mayor riesgo de eventos arrítmicos a comparación de las pacientes femeninas (IC: 95%: 146-2.91 <math>P&lt;0.0001</math>), los pacientes con estudios electrofisiológicos positivos</p>                                                                                                                                                                                                                                           |



|  |  |  |                                                                                                                                                                     |
|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | <p>tenían una tendencia hacia un mayor riesgo de eventos arrítmicos que los pacientes con estudios electrofisiológicos negativos (IC 95%: 0.93-29.77, P= 0.006)</p> |
|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## CAÍTULO VI

### 6. DISCUSIÓN

Li K. et al. (4) describen el síndrome de Brugada como un trastorno cardíaco hereditario que fue descrito por primera vez por Pedro y Josep Brugada en el año de 1992 que más tarde se dio el término de “Síndrome de Brugada” como reconocimiento a esta enfermedad, como ya lo sabes está asociado a mutaciones en el gen SCN5A afectando a canales iónicos de sodio, potasio y calcio que demuestran su variabilidad con respecto a su patogénesis, estos pacientes suelen presentar con muerte súbita cardíaca abortada, síncope respiratorio agónico o palpitaciones, cabe mencionar que se encuentra asociado con el síndrome del seno enfermo, aleteo auricular, fibrilación auricular, taquicardia por reentrada del nódulo auriculoventricular y síndrome de Wolff-Parkinson-White (4).

Korlipara H. et al. (41) al mencionar la epidemiología del síndrome de Brugada en la población en general es muy difícil de determinarlo debido a que existe un gran número de pacientes desconocidos por el hecho de ser asintomáticos y nunca fueron diagnosticados con síndrome de Brugada, muchas veces el patrón de electrocardiograma se suele ocultar o se normaliza transitoriamente, sin embargo se estima que la enfermedad va entre 1 en 5000 y 1 en 2000 en diferentes poblaciones siendo en estos casos la población del sudeste de Asia la más prevalente, también se menciona que la prevalencia del síndrome de Brugada es de 8 a 10 veces mayor en hombres que en mujeres (41).

Dentro de estos estudios también depende el origen étnico ya que se ha visto que existen más modificaciones genéticas en asiáticos que en blancos, otro de los estudios revisados habla de una mayor proporción de mujeres con este síndrome en poblaciones pediátricas y edades avanzadas mientras que en hombres se suele presentar en edades de entre los 16 y 70 años (41).

Aziz H. et al. (42) nos menciona acerca de la fisiopatología y lo describen como un trastorno hereditario autosómico dominante con una penetrancia incompleta y anomalías cardíacas de forma estructural benignas o ausentes, en aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome de Brugada se implica anomalías de despolarización y repolarización, inflamación de los miocitos y fibrosis en el tracto de salida del ventrículo derecho, debido que en estudios realizados en corazones completos de pacientes fallecidos por muerte súbita cardíaca atribuida a un síndrome de Brugada se encontró fibrosis miocárdica biventricular, especialmente en el epicardio del tracto de salida del ventrículo derecho (42).

Malik B. et al. (29) plantea la teoría de la despolarización la cual se basa en el retraso de la conducción del potencial de acción en el tracto de salida del ventrículo derecho en relación con el miocardio circundante, así mismo describe cambios micro anatómicos como el aumento del colágeno, la fibrosis y la reducción de la expresión que se produce en las uniones comunicantes, que estarán mediadas por una inflamación miocárdica subyacente que podrían ser las responsables del patrón de electrocardiograma característico y la susceptibilidad de una arritmia, esto hace referencia a que se ha podido observar el patrón de electrocardiograma en el síndrome de Brugada en aquellos pacientes con miocardiopatía arritmogénica y la muerte súbita cardíaca ocurre en estos pacientes en fases tempranas de miocardiopatía arritmogénica (29).

El síndrome de Brugada considerado como una arritmia hereditaria que se suele asociar con el riesgo de muerte súbita en la población de adultos jóvenes, hasta ahora se ha podido asociar al síndrome de Brugada las variantes del gen SCN5A, Campuzano O. et al. nos menciona que la primera alteración genética asociada a dicho síndrome se informó en 1998 en la subunidad alfa de la proteína del canal de sodio tipo V (SCN5A), sin embargo a pesar de las pruebas genéticas se observa que las alteraciones no eran más del 40% de los casos

diagnosticados, por lo que la mayoría de los casos tenían un origen genético desconocido de la enfermedad (43).

En la actualidad el principal gen asociado al síndrome de Brugada es el SCN5A y en casi el 30% de los casos que son diagnosticados se los atribuye a más de 350 variantes que se identifican de este gen que pueden ser alteraciones adicionales potencialmente causantes de un síndrome de Brugada, ya que en aquellos pacientes con una variante rara en el gen SCN5A pueden presentar una duración prolongada de la onda P, PR o QRS, además si combinamos la presencia de una variante rara con antecedentes de muerte súbita cardiaca en un familiar que sea de primer grado menor a 35 años lo vuelve predictivo para eventos arrítmicos futuros (43).

Agustín A. et al. (44) hablan de 350 variantes raras que se asocian con el síndrome de Brugada dentro de las regiones que codifican el gen SCN5A lo que representaría un 20 a 25% de los casos de dicho síndrome, dichas variantes que se encuentran a lo largo de la proteína Na v 1.5 y se ha visto que cada uno de estas variantes conducen a una reducción de la corriente de sodio con la afectación de la funcionalidad de la proteína o la cantidad del canal dentro de la membrana celular. Además, se ha observado que el gen SCN5A se describe con otras variantes de las regiones codificantes de ciertos canales de sodio como es el caso de los canales de sodio (SCN1B, SCN2B, SCN3B) y canales de calcio (CACNA1C, CACNA2D1 y CACNB2) y que van a representar entre el 5-10% de los casos del síndrome de Brugada (44).

Sin embargo, debido a la falta relacionado con la genética del síndrome de Brugada con respecto a la correlación entre el genotipo y el fenotipo se vuelve un desafío importante tanto para el diagnóstico como para realizar una estratificación de riesgo, ya que en estos casos solo el 20-25% de los pacientes con síndrome de Brugada van a presentar o ser portadores de una variante SCN5A, además que dicha expresión será muy variable lo cual dificultará la

interpretación y relevancia de las variantes, ya que están suelen tener efectos pleiotrópicos que se pueden asociar a diferentes arritmias cardíacas como LQTS tipo 3, miocardiopatía dilatada, fibrilación auricular entre otros defectos de la conducción (44).

Monasky M. et al. (45) al realizar su estudio pudieron observar que muchos de los casos del síndrome de Brugada no tienen una confirmación molecular por lo que se lo considera con una enfermedad mendeliana, debido a diferentes evaluaciones clínicas que respaldan que se trata de un síndrome hereditario, aunque siguen escasos los datos genotipo-fenotipo que ayuden a determinar variantes específicas para la enfermedad (45).

Debido a que la mayoría de los estudios se centran en las diferentes mutaciones de los canales de sodio, dichas mutaciones no se encuentran ni alrededor de los dos tercios de los casos de síndrome de Brugada por lo que se destaca la necesidad de ampliar estas investigaciones más allá del gene del canal de sodio SCN5A, aunque se debe mencionar que existen otros mecanismos que pueden estar involucrados indirectamente con respecto a la función del canal de sodio (45).

Con respecto a su patogenia es bastante compleja y se basa en la disfunción de los canales iónicos, el rápido ascenso de la fase 0 que corresponde al potencial de acción cardíaco va depender mucho de la proteína Na v 1.5 la cual tiene la función de ser un canal para los cationes del sodio, por lo que se cree que las variantes del gen SCN5A que causan el SB provocan una disminución de la conducción dentro del corazón (45).

Es por esto que dado la incertidumbre sobre el papel que presentan las diferentes variantes en la mayoría de los genes incluidos en los paneles de diagnóstico del síndrome de Brugada, ya que actualmente no se puede confiar exclusivamente en aquellas pruebas genéticas que puedan predecir un fenotipo clínico o que nos brinden ayuda al momento de realizar una estratificación de riesgo de que en un futuro presenten eventos arrítmicos (45).

Con respecto al diagnóstico Roomi S. et al. (46) nos hablan que dentro de los criterios diagnóstico debemos tener en cuenta el patrón de Brugada el cual es caracterizado por tres tipos de patrones de repolarización en las derivaciones del electrocardiograma precordiales derechas, entre estos podemos observar que el patrón tipo 1 es diagnóstico de un síndrome de Brugada y este suele estar expresado por una elevación del segmento ST arqueada de más de 2 mm (0.2 mV) que va a estar seguida por una inversión de la onda T (46).

En cuanto al patrón de electrocardiograma tipo 2 de Brugada se suele presentar como una apariencia de silla de montar que presenta una elevación del segmento ST de  $\geq 2$  mm, un valle que muestra una elevación del ST  $\geq 1$  mm y la onda T en estos casos será positiva o bifásica, por último, tenemos el patrón tipo 3 en el que se evidencia una elevación del segmento ST de  $<1$  mm con una apariencia de silla de montar o cóncava (46).

Se debe tener presente que para un diagnóstico definitivo en los patrones tipo 2 y 3 se lo realiza con la presencia de elevación del segmento ST tipo 1 en más de una de las derivaciones precordiales derechas (V1 a V3) ya sea por la presencia o ausencia de un fármaco bloqueante de los canales de sodio, siempre es esencial excluir ciertos factores que podrían conducir a anomalías dentro del electrocardiograma como es el caso de una hipertrofia ventricular izquierda, pericarditis aguda, aneurisma aórtico disecante, anomalías electrolíticas o compresión mecánica del tracto de salida del ventrículo derecho (46).

Con respecto a la estratificación de riesgo Snir A. et al. nos habla acerca de la presentación sintomática de un paro cardíaco abortado previo o una arritmia ventricular sostenida la cual conlleva a un mayor riesgo de eventos arrítmicos recurrentes en forma de una taquicardia ventricular o una fibrilación ventricular con una tasa anual del 8% y en estos casos recomiendan la prevención secundaria de un implante de un DAI, en estos casos se ha visto

que el síncope es una de las presentaciones más comunes suele ocurrir en un 30% de los pacientes y suele estar relacionado con arritmias presentando una tasa anual del 2% (47).

Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con un diagnóstico de SB suelen ser asintomáticos por lo que representan un mayor desafío para la estratificación del riesgo y sobre todo la toma de las decisiones con respecto al tratamiento, si bien lo podemos ver que el riesgo que se establece de eventos arrítmicos suele ser mucho más bajos presentando una tasa anual del 1%, todavía ocurren varios casos de muerte súbita cardíaca en estos pacientes. En estos casos presentar un patrón de electrocardiograma de Brugada tipo 1 confiere un riesgo de tres a cuatro veces mayor en aquellos pacientes asintomáticos, mientras que antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca a cualquier edad no lo vuelve un indicador pronóstico de eventos cardíacos en pacientes sintomáticos o asintomáticos (47).

El síndrome de Brugada suele ser más prevalente entre 7 y 10 veces más prevalente sobre todo en hombre ya que de por sí el género masculino se suele relacionar con una incidencia más alta de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca en el momento del diagnóstico y el seguimiento, sin embargo, se ha visto que el sexo por sí solo no suele ser un indicador de pronóstico independiente y la mayoría de los hombres permanecen asintomáticos (47).

Cuando se menciona el manejo del SB debemos tener en consideración que el implante de un cardiodesfibrilador implantable (CDI) se lo debería usar como un tratamiento de primera línea con el objetivo de poder prevenir la muerte súbita cardíaca en aquellos con mayor prevalencia, sin embargo Brodie O. et al. (48) mencionan un enfoque farmacológico cuyo objetivo es reequilibrar el potencial de acción epicárdico del ventrículo derecho, además de normalizar las anomalías que se presentan en el electrocardiograma y sobre todo prevenir las arritmias cardíacas (48).

Cabe recalcar que independientemente de si se implanta o no un ICD se lo debe tener en cuenta para la prevención de eventos arrítmicos recurrentes sobre todo en aquella población de alto riesgo, en este caso la quinidina es el medicamento más ampliamente estudiado que presenta una eficacia comprobada como una alternativa para la terapia con un desfibrilador automático implantable con una dosis de clorhidrato de hidroquinidina de 600-900 mg/día o bisulfato de quinidina 1000-2250 mg/día, solo en aquellos pacientes con síndrome de Brugada que pertenezcan a un grupo de alto riesgo (48).



## CAPITULO VII

### 7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 7.1.CONCLUSIONES

- El síndrome de Brugada se caracteriza por ser una canalopatía hereditaria con presencia de la elevación del segmento ST en una o más de las derivaciones precordiales derechas y un riesgo elevado de fibrilación auricular y muerte súbita cardíaca, que suele suceder durante el sueño o en condiciones de reposo.
- Con respecto a la prevalencia del síndrome de Brugada este suele variar de 1 en 5000 a 1 en 2000 sin embargo el patrón de Brugada que estará presente en el electrocardiograma es mucha más alta presentando un rango de 0.12% a 0.8% en los diferentes estudios, además se considera hasta un 20% de las muertes súbitas en pacientes con corazones estructuralmente normales con una preponderancia masculina de 8 a 10, siendo más frecuente en el sudeste asiático.
- La fisiopatología del síndrome de Brugada se basa en la presencia de más de 500 variantes patogénicas que van a estar afectando a los canales iónicos de sodio, calcio y potasio dentro de la membrana celular cardíaca teniendo como causa principal una afectación del gen SCN5A donde se explican dos hipótesis actuales que explican la fisiopatología y se trata de hipótesis de la repolarización y la despolarización.
- Se debe tener en consideración la presencia de múltiples factores como el género, la edad, la etnia, la historia familiar y genética los cuales van a presentar una gran influencia con respecto al desarrollo del síndrome de Brugada y la determinación de la sintomatología.
- El cardiodesfibrilador implantable será considerado en la mayoría de los pacientes con síndrome de Brugada como una opción de primera línea para de esta forma prevenir la muerte súbita cardíaca, también la ablación por radiofrecuencia epicárdica

será recomendada en aquellos pacientes con descargas repetidas apropiadas de un desfibrilador automático implantable.

- Mientras que el enfoque farmacológico será de suma importancia en aquellos casos de tormentas eléctricas o como un complemento de la terapia con un desfibrilador automático implantable, ya que su objetivo es provocar un cambio dentro del equilibrio del flujo de corrientes que se producen durante la primera fase del potencial de acción epicárdico sobre todo en el tracto de salida del ventrículo derecho.

## **7.2.RECOMENDACIONES**

- Se recomienda realizar estudios retrospectivos dentro del Ecuador que nos brinden ayuda para analizar de mejor manera la muerte súbita cardíaca dentro de los pacientes con síndrome de Brugada, permitiendo de esta forma comprender tanto su epidemiología como sus características clínicas
- Se recomienda la realización de más estudios con respecto a la estratificación de riesgo de los pacientes con diagnóstico de síndrome de Brugada con el objetivo de aclarar de mejor manera el valor de los parámetros y poder establecer un protocolo más estándar para la evaluación de riesgos.
- Se recomienda la realización de más investigaciones in vivo mediante la ayuda de biomodelos, ya que estos nos ayudaría a poder comprender de mejor manera el mecanismo del síndrome de Brugada permitiéndonos de esta manera brindar al paciente tratamiento más efectivos con el fin de evitar mayor riesgo de muerte súbita cardíaca por el síndrome de Brugada.

## CAPITULO VIII

### 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Isbister J, Semsarian C. Sudden cardiac death: an update. *Intern Med J.* 2019;49(7):826-33.
2. Trujillo-Quintero J, Gutiérrez-Agulló M, Ochoa J, Martínez-Martínez J, de Uña D, García-Fernández A. Familial Brugada Syndrome Associated With a Complete Deletion of the SCN5A and SCN10A Genes. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2019;72(2):176-8.
3. Honarbakhsh S, Providencia R, Lambiase P. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Current Status and Emerging Approaches. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2018;7(2):79-83.
4. Li KHC, Lee S, Yin C, Liu T, Ngarmukos T, Conte G, et al. Brugada syndrome: A comprehensive review of pathophysiological mechanisms and risk stratification strategies. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;26(100468):100468.
5. McEnteggart S, Estes NAM. Prediction and Prevention of Sudden Death in the Brugada Syndrome. *Am J Cardiol.* 2019;124(11):1797-802.
6. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(9):1046-59.
7. Cevallos DS, Matamoros FG, Pérez CA, Barragán DE, Zapata AZ, Rivera MB. Síndrome de Brugada: diagnóstico acertado. *Metro Cienc [Internet].* 2021 [citado 21 de septiembre de 2022];29(2):44-8. Disponible en: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/352>

8. Coppola G, Corrado E, Curnis A, Maglia G, Oriente D, Mignano A, et al. Update on Brugada Syndrome 2019. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100454.
9. Jazayeri MA, Emert MP. Sudden Cardiac Death: Who Is at Risk? *Med Clin North Am*. 2019;103(5):913-30.
10. Cerrone M. Controversies in Brugada syndrome. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(4):284-92.
11. Krahm AD, Behr ER, Hamilton R, Probst V, Laksman Z, Han HC. Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* [Internet]. 2022 [citado 17 de octubre de 2022];8(3):386-405. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405500X2101080X>
12. Behr ER. The genomic architecture of the Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2021;18(10):1707-8.
13. Rojas R, Kaul R, Frenkel D, Hoch EG, Iwai S, Jacobson JT, et al. Brugada syndrome clinical update. *Hosp Pract* 1995. 2021;49(4):255-61.
14. Isbister JC, Krahm AD, Semsarian C, Sy RW. Brugada Syndrome: Clinical Care Amidst Pathophysiological Uncertainty. *Heart Lung Circ*. 2020;29(4):538-46.
15. Rodríguez-Constaín JS, López-Garzón NA, Navia-Amézquita CA, Mora-Obando DL, Dueñas-Cuellar RA, Rodríguez-Constaín JS, et al. Síndrome de Brugada. Aspectos fisiopatológicos, clínicos y su asociación con enfermedades infecciosas. *Iatreia* [Internet]. 2019 [citado 24 de septiembre de 2022];32(3):217-31. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0121-07932019000300217&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-07932019000300217&lng=en&nrm=iso&tlng=es)

16. Blok M, Boukens BJ. Mechanisms of Arrhythmias in the Brugada Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):E7051.
17. Aiba T. Recent understanding of clinical sequencing and gene-based risk stratification in inherited primary arrhythmia syndrome. *J Cardiol.* 2019;73(5):335-42.
18. Garris R, Vasudev R, Gupta P, Tiyyagura S, Shamoon F, Bikkina M. Brugada syndrome & AKAP9: Reconciling clinical findings with diagnostic uncertainty. *J Electrocardiol.* 2019;57:119-21.
19. Asvestas D, Tse G, Baranchuk A, Bazoukis G, Liu T, Saplaouras A, et al. High risk electrocardiographic markers in Brugada syndrome. *IJC Heart Vasc [Internet].* 2018 [citado 17 de octubre de 2022];18:58-64. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352906718300101>
20. Espinosa Á, Ripollés-Melchor J, Brugada R, Campuzano Ó, Sarquella-Brugada G, Abad-Motos A, et al. Brugada Syndrome: anesthetic considerations and management algorithm. *Minerva Anesthesiol.* 2019;85(2):173-88.
21. Eckardt L. [Brugada syndrome : Risk stratification and prevention of sudden cardiac death]. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie.* 2020;31(1):39-47.
22. Argenziano M, Antzelevitch C. Recent advances in the treatment of Brugada syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(6):387-404.
23. Mascia G, Bona RD, Ameri P, Canepa M, Porto I, Parati G, et al. Brugada syndrome and syncope: a practical approach for diagnosis and treatment. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2021;23(7):996-1002.

24. Singh M, Morin DP, Link MS. Sudden cardiac death in Long QT syndrome (LQTS), Brugada syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62(3):227-34.
25. Kabra N, Gupta R, Aronow WS, Frishman WH. Sudden Cardiac Death in Brugada Syndrome. *Cardiol Rev.* 2020;28(4):203-7.
26. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):22-30.
27. Ramalho D, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(5):435-46.
28. Fonseca DJ, Vaz da Silva MJ. Cardiac channelopathies: The role of sodium channel mutations. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(2):179-99.
29. Malik BR, Ali Rudwan AM, Abdelghani MS, Mohsen M, Khan SHA, Aljefairi N, et al. Brugada Syndrome: Clinical Features, Risk Stratification, and Management. *Heart Views Off J Gulf Heart Assoc.* 2020;21(2):88-96.
30. Nakano Y, Shimizu W. Brugada Syndrome as a Major Cause of Sudden Cardiac Death in Asians. *JACC Asia* [Internet]. 2022 [citado 14 de octubre de 2022];2(4):412-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772374722000965>
31. Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):6-14.

32. Al-Azaam B, Darbar D. Atrial Fibrillation in Inherited Channelopathies. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1):155-63.
33. Shen X, Tan BYQ, Sia CH, Lee JSW, Dalakoti M, Wang K, et al. Prevalence of Brugada Syndrome in a Large Population of Young Singaporean Men. *Circulation*. 2020;141(2):155-7.
34. Morales OP. Actualización del síndrome de Brugada. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 2019 [citado 17 de octubre de 2022];4(12):e313-e313. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/313>
35. Honarbakhsh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J, Martin CA, Hunter RJ, Lim WY, et al. A Primary Prevention Clinical Risk Score Model for Patients With Brugada Syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(2):210-22.
36. Mankbadi M, Hassan S, McGee M, Jan B, Mangal S, Altier J, et al. Brugada Syndrome: The Role of Risk Stratification in Selecting Patients for Implantable Cardioverter-defibrillator Placement. *Cureus*. 2018;10(6):e2799.
37. Yang Y, Hu D, Sacher F, Kusano KF, Li X, Barajas-Martinez H, et al. Meta-Analysis of Risk Stratification of SCN5A With Brugada Syndrome: Is SCN5A Always a Marker of Low Risk? *Front Physiol*. 2019;10:103.
38. Li X, Sacher F, Kusano KF, Barajas-Martinez H, Liu N, Li Y, et al. Pooled Analysis of Risk Stratification of Spontaneous Type 1 Brugada ECG: Focus on the Influence of Gender and EPS. *Front Physiol*. 2018;9:1951.



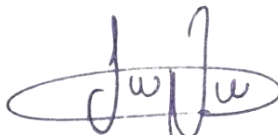
39. Martínez-Barrios E, Arbelo E, Cesar S, Cruzalegui J, Fiol V, Díez-Escuté N, et al. Brugada Syndrome in Women: What Do We Know After 30 Years? *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:874992.
40. Yuan M, Tian C, Li X, Yang X, Wang X, Yang Y, et al. Gender Differences in Prognosis and Risk Stratification of Brugada Syndrome: A Pooled Analysis of 4,140 Patients From 24 Clinical Trials. *Front Physiol.* 2018;9:1127.
41. Korlipara H, Korlipara G, Pentyala S. Brugada syndrome. *Acta Cardiol.* 2021;76(8):805-24.
42. Aziz HM, Zarzecki MP, Garcia-Zamora S, Kim MS, Bijak P, Tse G, et al. Pathogenesis and Management of Brugada Syndrome: Recent Advances and Protocol for Umbrella Reviews of Meta-Analyses in Major Arrhythmic Events Risk Stratification. *J Clin Med.* 2022;11(7):1912.
43. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Update on Genetic Basis of Brugada Syndrome: Monogenic, Polygenic or Oligogenic? *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):E7155.
44. Pérez-Agustín A, Pinsach-Abuin ML, Pagans S. Role of Non-Coding Variants in Brugada Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):E8556.
45. Monasky MM, Micaglio E, Ciconte G, Pappone C. Brugada Syndrome: Oligogenic or Mendelian Disease? *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):E1687.
46. Roomi SS, Ullah W, Abbas H, Abdullah H, Talib U, Figueredo V. Brugada syndrome unmasked by fever: a comprehensive review of literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2020;10(3):224-8.

47. Snir AD, Raju H. Current Controversies and Challenges in Brugada Syndrome. *Eur Cardiol*. 2019;14(3):169-74.
48. Brodie OT, Michowitz Y, Belhassen B. Pharmacological Therapy in Brugada Syndrome. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2018;7(2):135-42.

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**CHRISTIAN DAVID PACHECO IÑIGUEZ** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106125628**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“MUERTE SÚBITA CARDIACA ASOCIADA AL SÍNDROME DE BRUGADA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 07 de noviembre de 2022



.....  
**CHRISTIAN DAVID PACHECO IÑIGUEZ**  
**C.I. 0106125628**