

REEVALUACION DE LA ETIOPATOGENIA DEL SINDROME DE BRUGADA Y OTRAS ALTERACIONES DEL RITMO Y DE LA CONDUCCIÓN



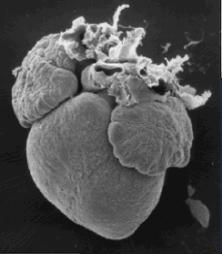
Dr. Marcelo V. Elizari
Hospital Ramos Mejía
Buenos Aires. Argentina

1- En 1953 Osher y Wolff reportaron una anomalía dinámica del electrocardiograma, que simulaba un IAM sin evidencias de cardiopatía y escribían: “This is apparently due to prolongation of the depolarization proces by right bundle branch block or possible focal block with delayed activation of a portion of the right ventricle: unusually early onset of repolarization may also play a role”.

Osher HL, Wolff L. Am. Med. Csi. 1953; 226:541-5

2- “Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases.

Martini B.y col. Am Heart J. 1989; 118:1023-9

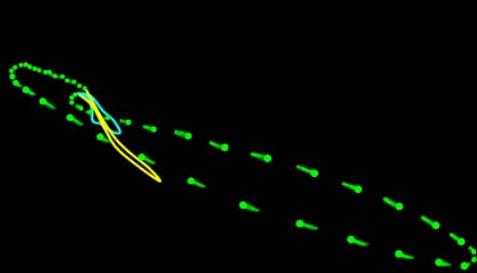
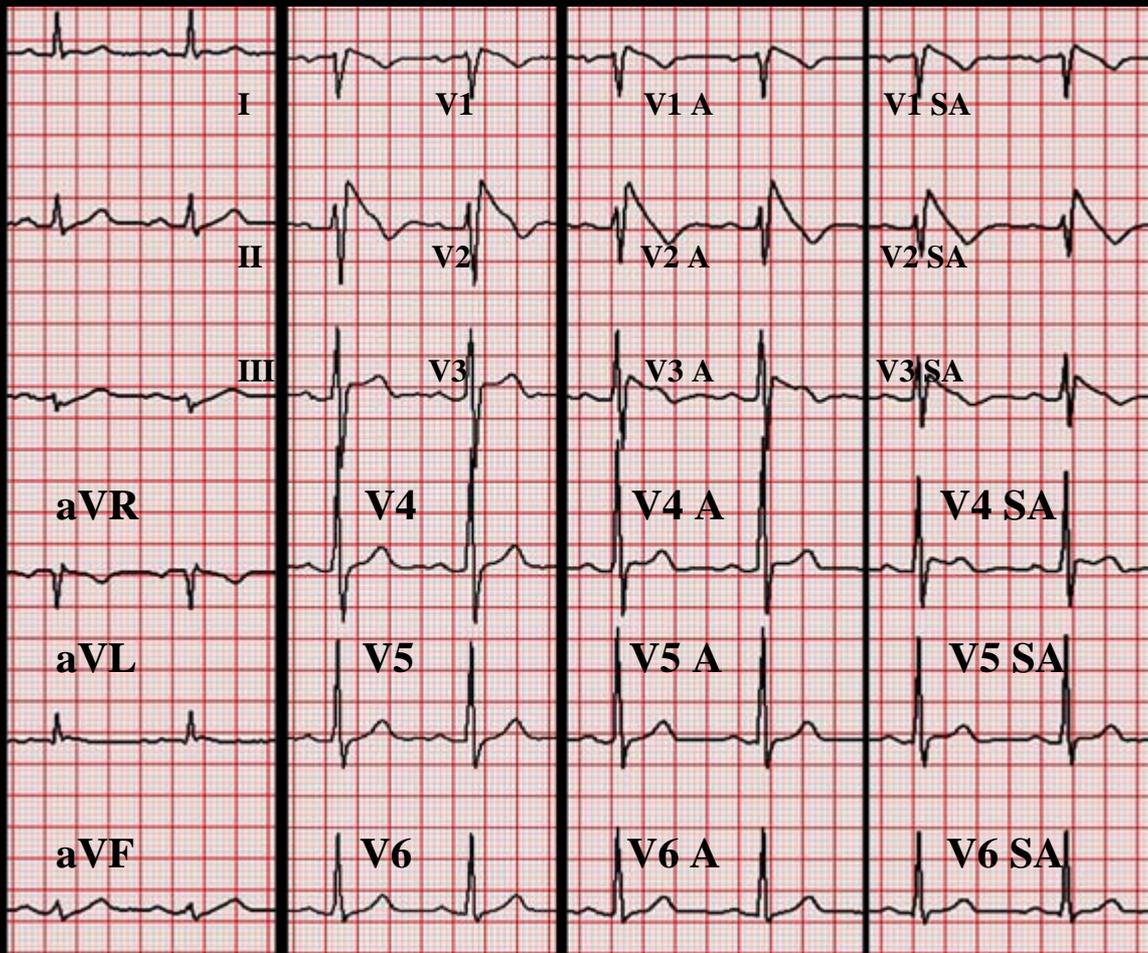


Síndrome de Brugada

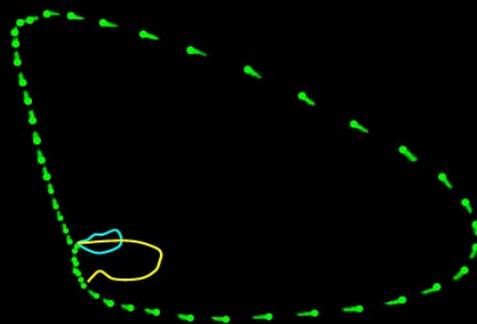
Fue descrito en el año 1992 como una entidad clínico-electrocardiográfica caracterizada por episodios de síncope y/o muerte súbita desencadenados por taquicardia ventricular polimorfa rápida y fibrilación ventricular en individuos sin alteraciones cardíacas estructurales aparentes.

- El mecanismo propuesto ha sido relacionado con: un trastorno genético con franco predominio del sexo masculino por mutación del gen SCN5A. Se han descrito más de 80 mutaciones. Sólo se ha comprobado en alrededor del 20% de los casos.
- Los eventos arrítmicos ocurren a cualquier edad con un pico en la cuarta década. Se han descrito casos entre 2 días y 84 años.
- En los últimos años se ha observado un aumento dramático de los casos reportados. Su prevalencia ha sido estimada en 1-5 por 10.000 habitantes de la población mundial.

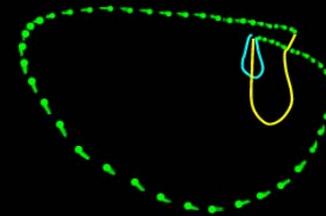
➤ Las alteraciones electrocardiográficas típicas son la elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V1 a V3 y complejos QRS cuya imagen se asemeja a un bloqueo de rama derecha



Plano frontal

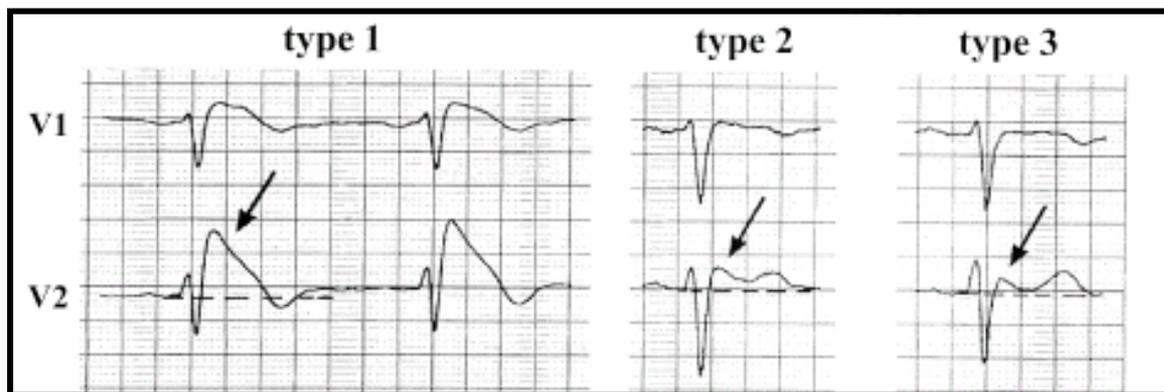


Plano horizontal



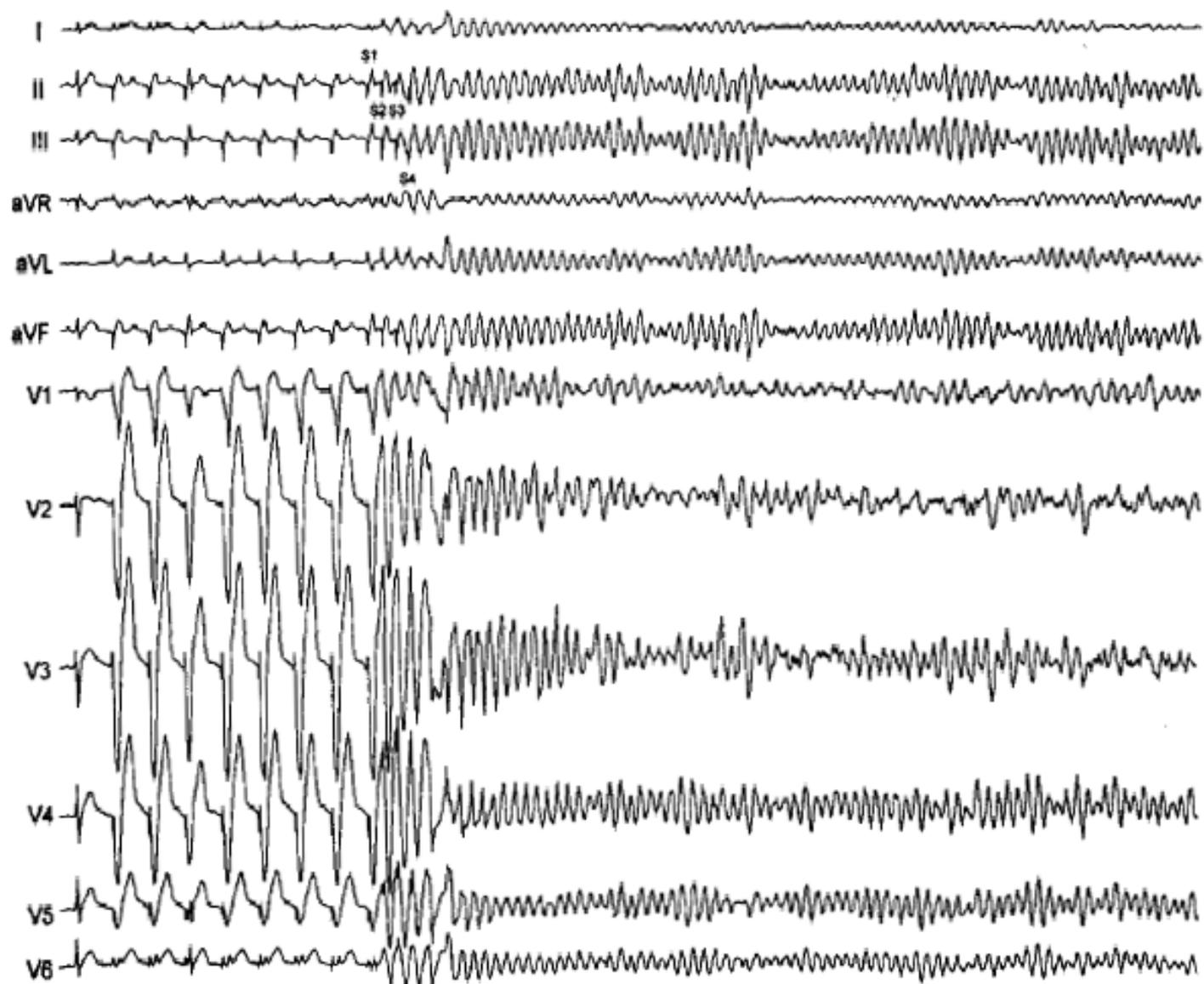
Plano sagital

Clasificación según las características Electrocardiográficas



	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Amplitud Onda J	≥ 2 mm	≥ 2 mm	≥ 2 mm
Onda T	Neg.	Neg. o Bifas.	Positiva
Morfología ST-T	Cúpula	Silla de montar	Silla de montar
Porción Terminal ST	Desc gradual	Elev ≥ 1 mm	Elev < 1 mm

S.E.V. L.C.B. 600 mseg.



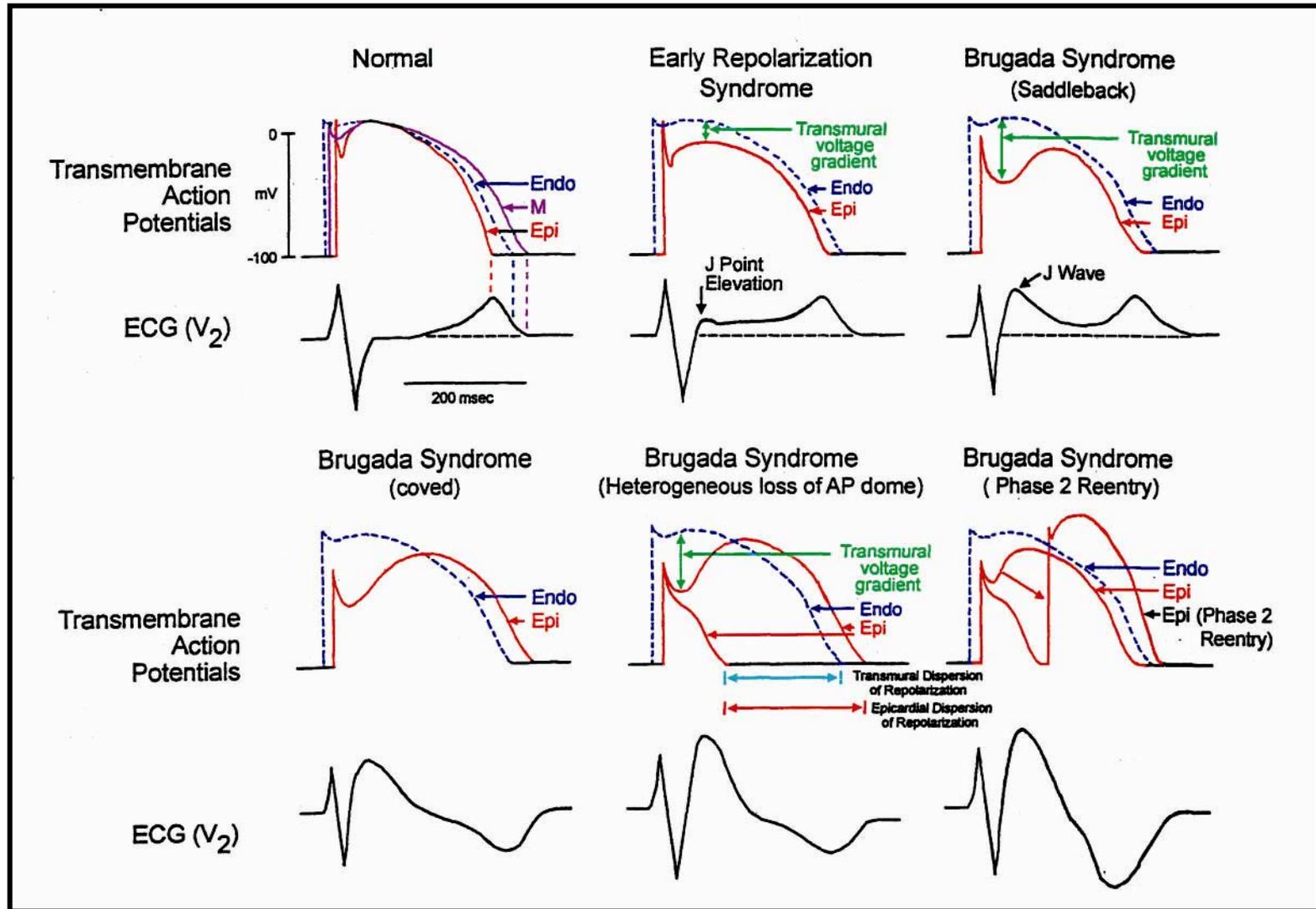
Brugada describió los aspectos clínicos, electrocardiográficos, la historia natural y terapéuticas posibles del síndrome.

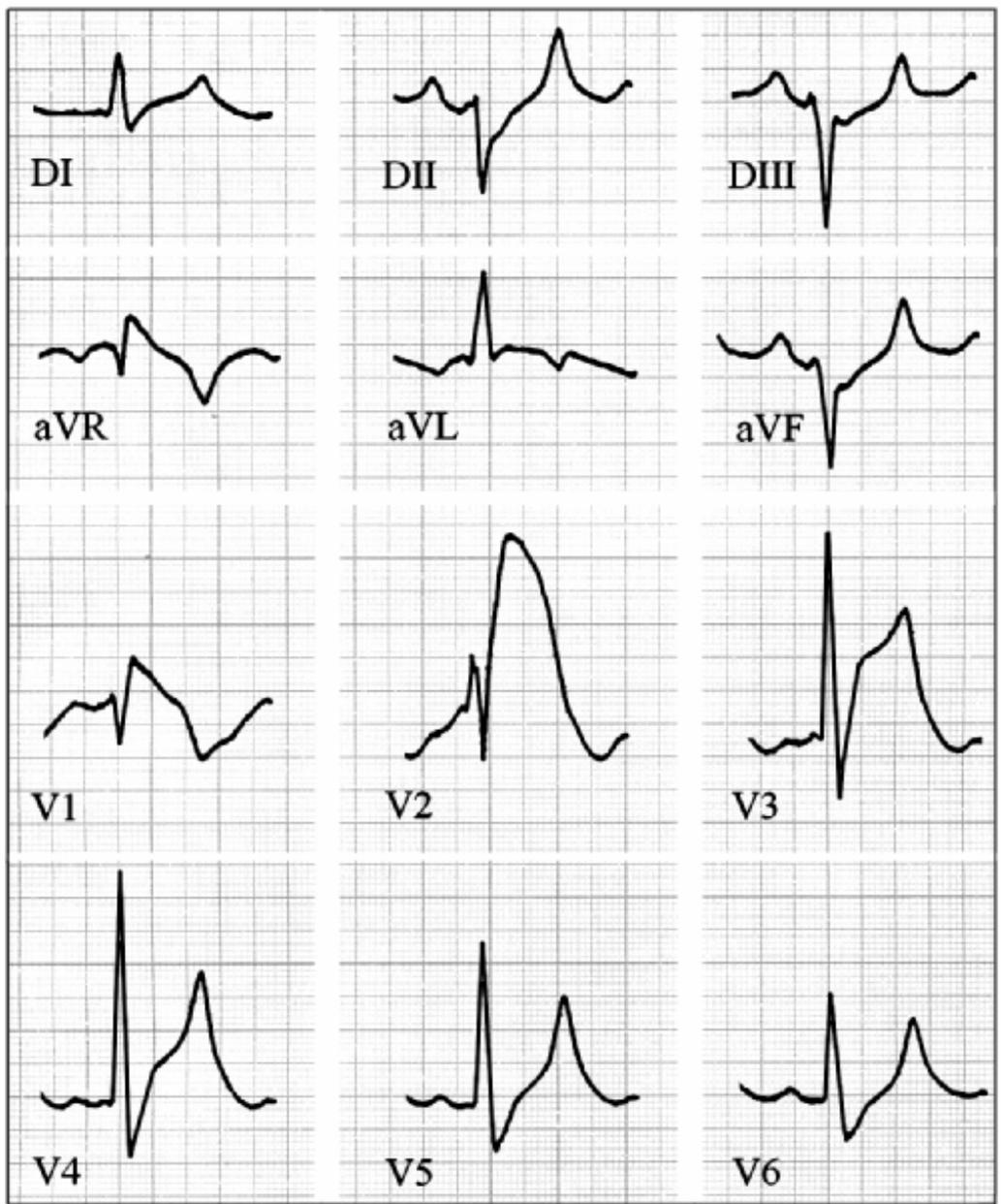
Antzelevitch y otros proponen y atribuyen la patogenia y el substrato electrofisiológico a:

trastornos en las corrientes iónicas de los diferentes estratos celulares de la pared libre del ventrículo derecho.

Bases Electrofisiológicas

Anzelevitch y Col

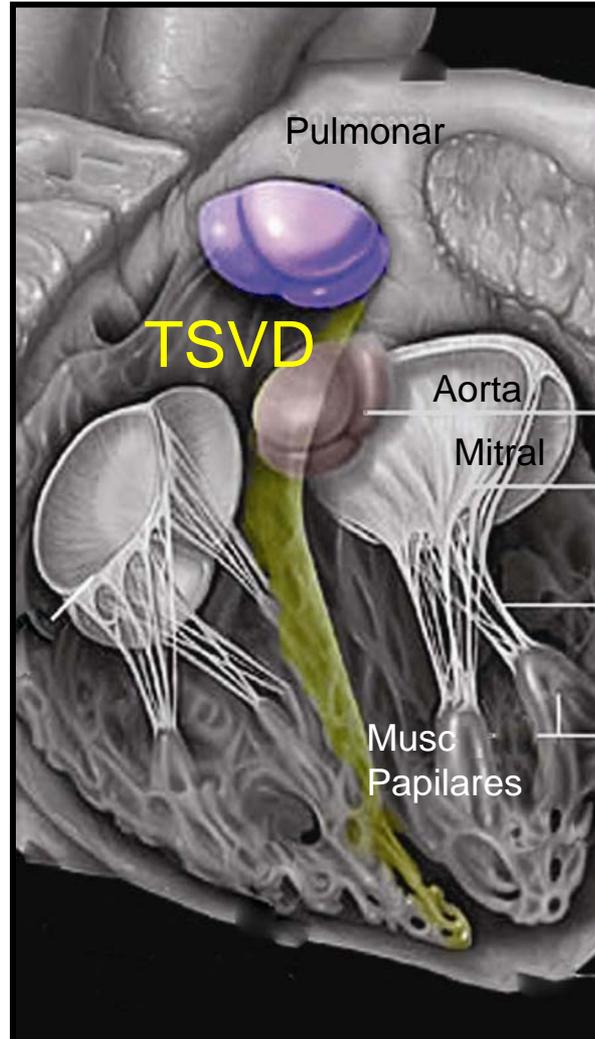




El Substrato Anatómico del Síndrome de Brugada

Según nuestra interpretación original del ECG, la ubicación anatómica y fisiopatológica del trastorno está localizada principalmente en el tracto de salida del VD, el septum aorto-pulmonar y probablemente, a la porción alta y anterior del septum interventricular

Evidencias del Compromiso del TSVD



1. Potenciales tardíos registrados con electrograma en el TSVD a través de la arteria del cono.

Nagase y Col; J Am Coll Cardiol 2002;39: 1992-5

2. Mapeos de superficie: mayor elevación del segmento ST en el área sobre el TSVD. (con o sin apremio farmacológico) Los cambios mayores se observan en V2 en el nivel normal y en ubicación más alta.

Antzelevitch C y Col; Circulation 2005 ; 111 : 659-70
Sangwatanaroj S y col; Eur Heart J 2001; 22 : 2290-6

3. ECG de señal promediada demuestra la presencia de potenciales tardíos en el TSVD.

Fujiki A y Col; J Cardiovasc Electrophysiol 1999;10: 214-8

4. Mayor inducibilidad de TV/FV con los extraestímulos en el TSVD. Extrasístoles ventriculares originadas en el TSVD.

Morita H y Col; J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 380-2

5. TC con haz de electrones detecta anomalías morfológicas y contráctiles en el TSVD.

Takagi M y Col; Eur Heart J 2001; 22:1032-41

6. Eco Doppler Tisular muestra mayor retardo en la activación del TSVD.

Tukkie R y Col; Circulation 2004; 19: 1272-7

7. RMN pone en evidencia anomalías morfológicas y contráctiles en el TSVD.

Papavassiliu T y Col; J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 1133-8

8. Estudios histopatológicos demuestran fibrosis y reemplazo graso en el TSVD.

Corrado D y Col. Circulation 2001; 103: 710-7

Coronel R y Col. Circulation 2005; 112: 2269-77

9. Arritmias producidas por oclusión o inyección de sustancia de contraste en la arteria del cono.

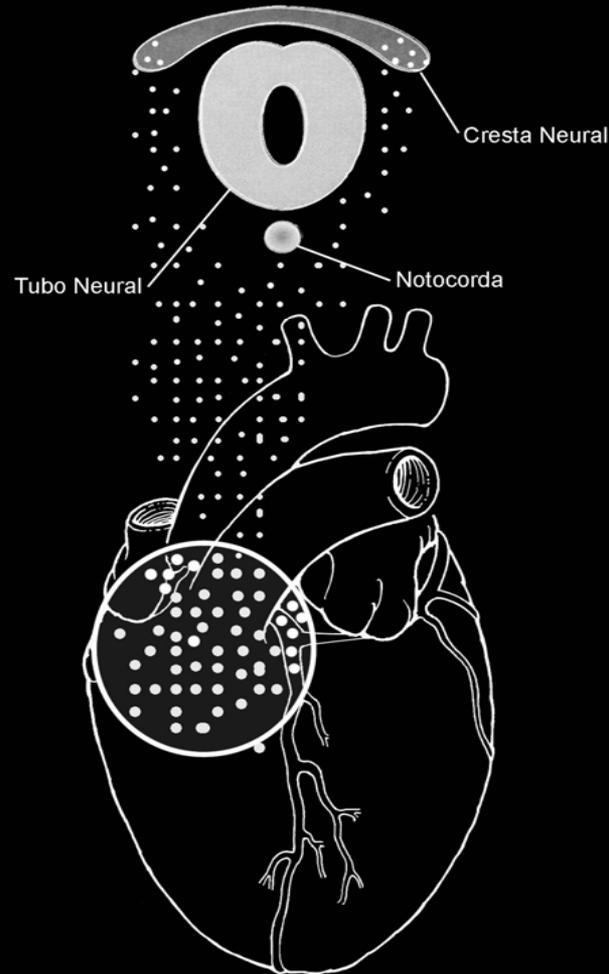
10. En diversas condiciones clínicas (hiperkalemia, fiebre, acidosis, etc.) o por efecto de drogas (bloqueantes de los canales de Na⁺) se producen alteraciones electrocardiográficas solo en el área del TSVD.

NORMAL AND ABNORMAL CARDIAC DEVELOPMENT

VENTRICULAR OUTFLOW TRACT SEPARATION AND NEURAL CREST

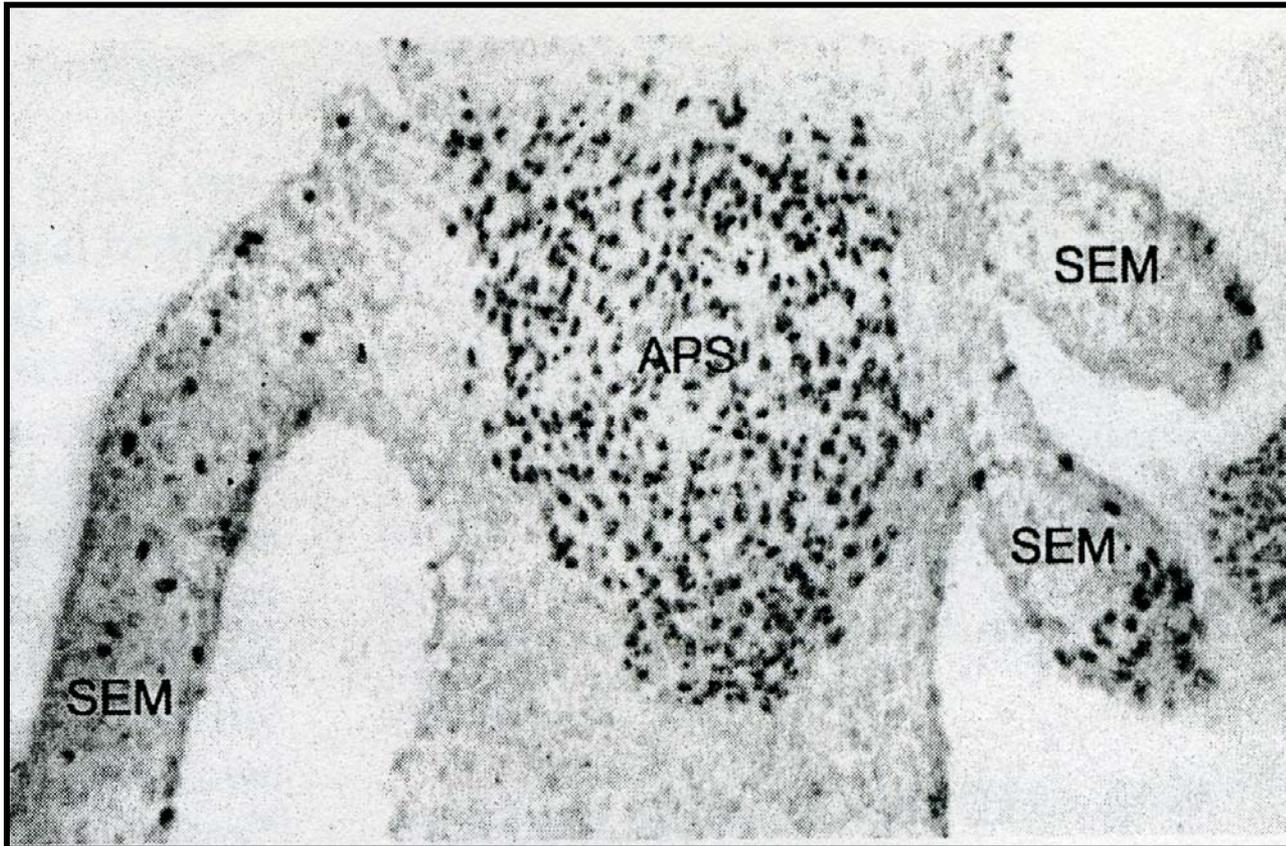
Gittenberger-de Groot AC, Poelman RE. Normal and Abnormal Cardiac Development. En: Pediatric Cardiovascular Medicine. Moller JH, Hoffman JIE. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000

Estudios de Margaret Kirby: Ablación de la Cresta Neural



Malformaciones cardíacas inducidas por ablación de la Cresta Neural (“catch 22”)

- ✓ CIV altas y anteriores
- ✓ Tetralogía de Fallot
- ✓ Tronco común
- ✓ Transposición corregida de los grandes vasos
- ✓ Transposición de los grandes vasos
- ✓ Doble tracto de salida del VD
- ✓ Atresia pulmonar
- ✓ (Estudios embriológicos experimentales)



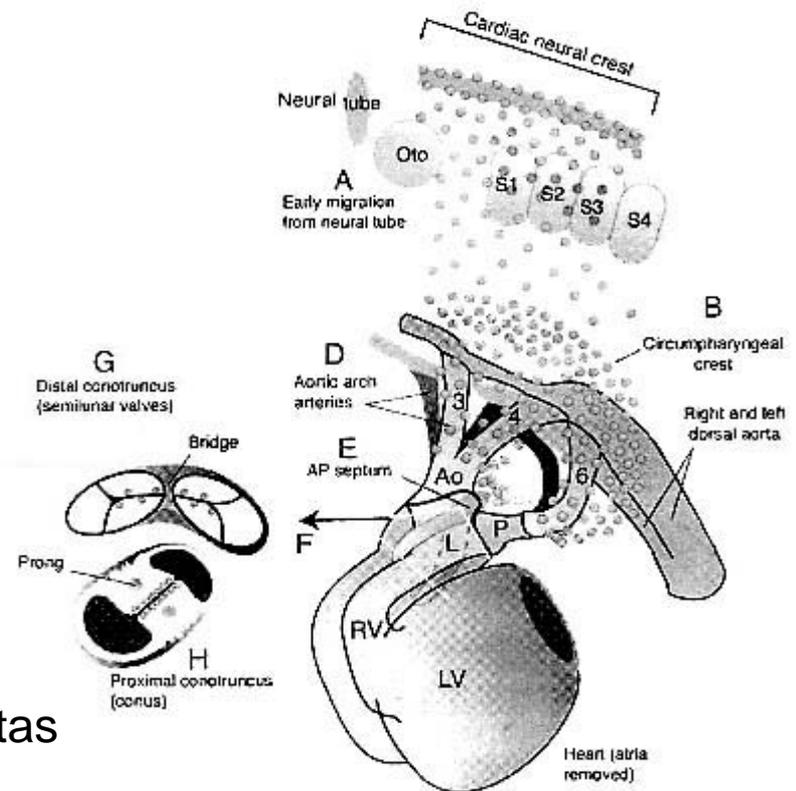
SECTION OF THE OUTFLOW TRACT OF A CHICKEN-QUAIL CARDIAC NEURAL CREST CHIMERA. THE QUAIL CARDIAC NEURAL CREST CELLS (DARK NUCLEI) FILL ALMOST COMPLETELY THE CONDENSED MESENCHYME OF THE AORTOPULMONARY SEPTUM (APS). THE SEMILUNAR VALVE LEAFLETS (SEM) ALSO SHOW NEURAL CREST-DERIVED CELLS

Gittenberger-de Groot AC, Poelman RE. Normal and Abnormal Cardiac Development. En: Pediatric Cardiovascular Medicine. Moller JH, Hoffman JIE. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000

Nuestra hipótesis plantea que la etiopatogenia del síndrome de Brugada y de otras alteraciones del ritmo y de la conducción estarían relacionadas a una *alteración del desarrollo embriológico* vinculada con la expresión anormal de las células “migratorias” de la cresta neural que participan en la morfogénesis de:

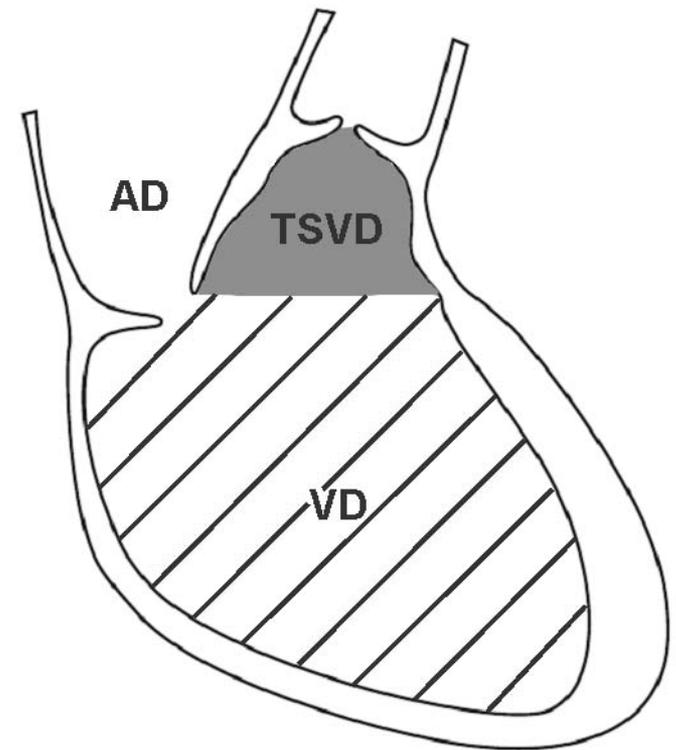
1. el tracto de salida del VD *
2. el septum interauricular bajo *
3. el septum interventricular anterior alto
4. el origen de los grandes vasos con sus válvulas
5. el origen de las arterias coronarias
6. el anillo mitral
7. las venas pulmonares

* Arritmias que tienen su lugar de origen en estas estructuras



Aspectos anatómicos y fisiopatológicos relacionados con el desarrollo embriológico cardíaco dependiente de la cresta neural

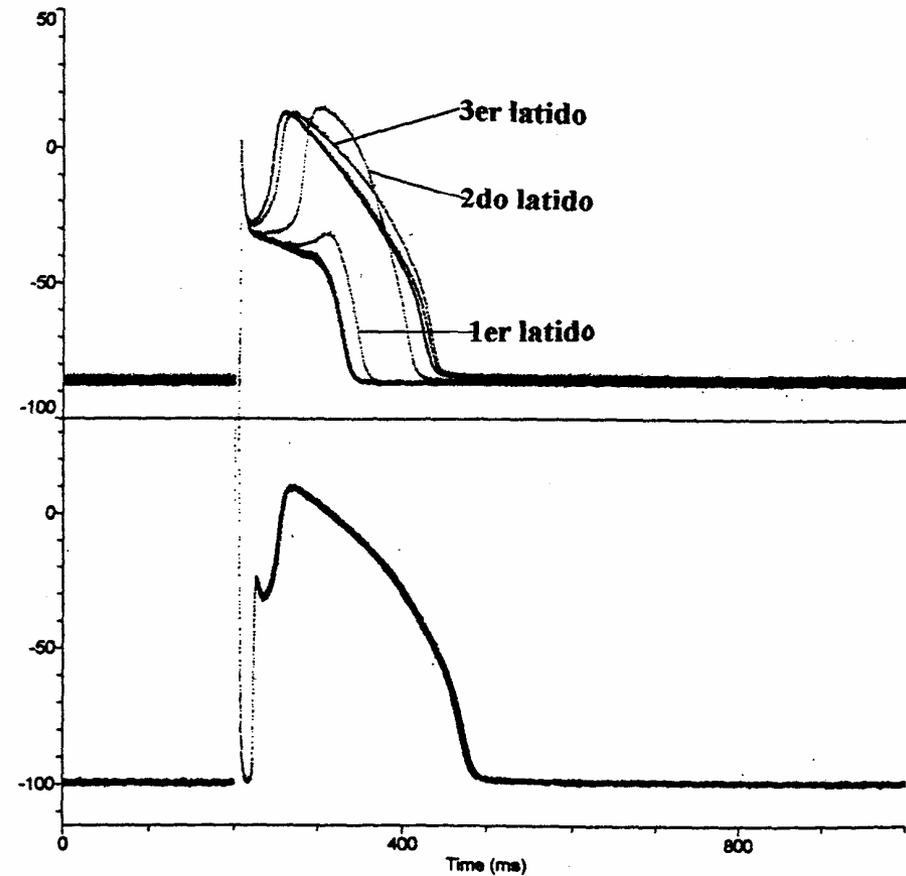
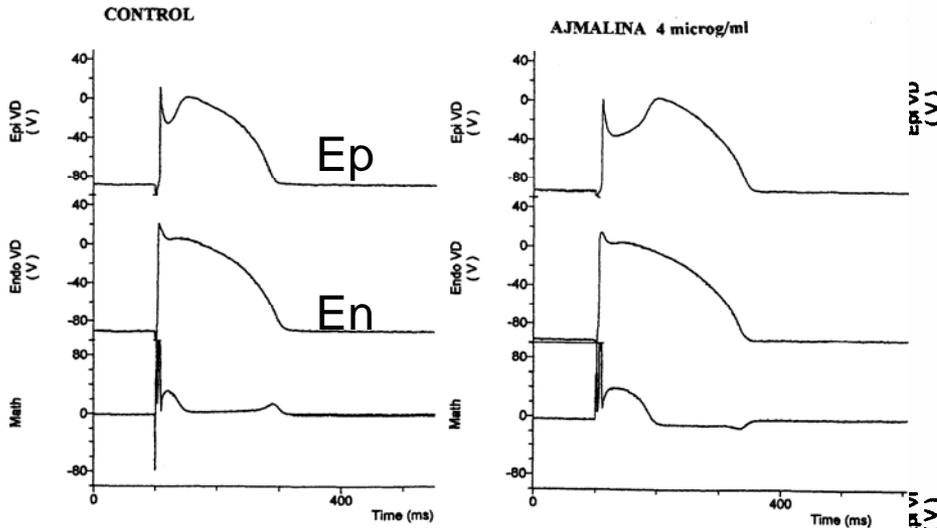
1. Heterogeneidad ventricular entre el TSVD y el miocardio circundante (diferencias en las corrientes iónicas).
2. Trastornos de la conducción por alteraciones de las uniones intercelulares (gap junction) por déficit de Cx 43.
3. Ausencia de red de Purkinje en los tractos de salida de los ventrículos.



Heterogenidad del TSVD

Cambio brusco de frecuencia

Ajmalina 4 microg/ml



Red de Purkinje



TSVI



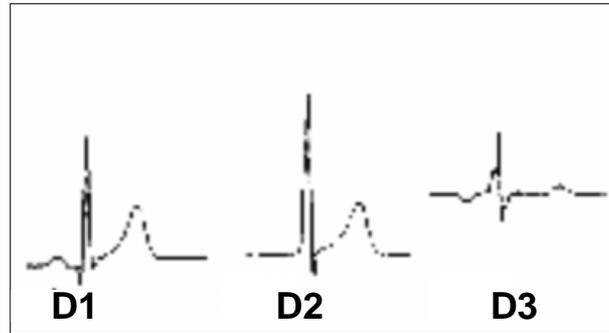
TSVD

Posibles Alteraciones vinculadas con anomalías del desarrollo embriológico relacionadas a la contribución ecto-mesenquimal de la cresta neural

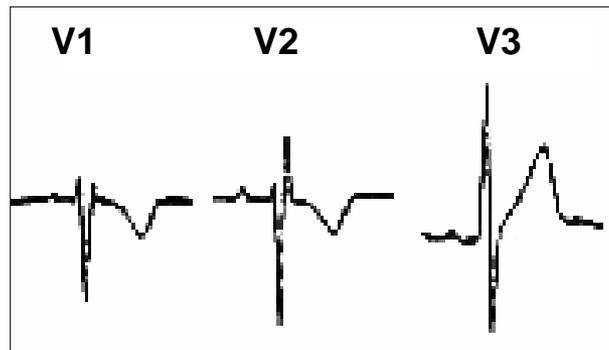
1. Síndrome de Brugada (alteración localizada en el miocardio del TSVD - trastorno de la conducción y de la repolarización del del miocardio común (Cx 43) y sistema especializado (Cx 45). Arritmias ventriculares y auriculares.
2. EVs y TVs “idiopáticas” del TSVD
3. Taquicardias “idiopáticas” de las válvulas mitral, pulmonar y aórtica
4. Bloque regional derecho o pseudo-bloqueo incompleto de rama derecha
5. Otras arritmias ventriculares y auriculares “idiopáticas” (taquicardias del TSVI, taquicardia del área del tronco de la coronaria izquierda; fibrilación auricular focal, etc.)

La expresión de la cresta neural en la morfogénesis cardíaca y el fenotipo del Síndrome de Brugada

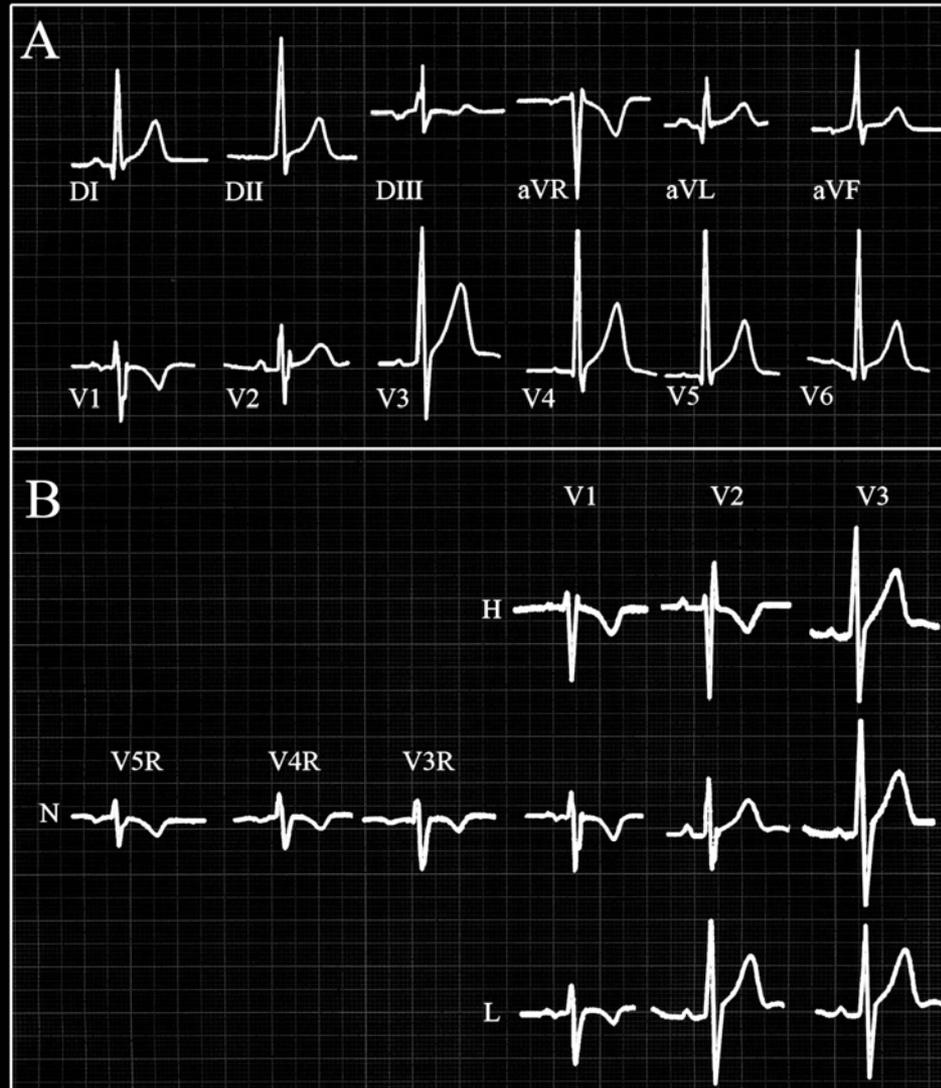
- **Normal:** Electrocardiograma normal y respuesta normal a las drogas bloqueantes del canal del Na⁺.
- **Subclínica:** Respuesta anormal. La patente electrocardiográfica se pone de manifiesto con las drogas administradas u otras condiciones clínicas.
- **Manifiesta:** Alteración espontánea del patrón electrocardiográfico. Es modulada por drogas u otras condiciones clínicas.



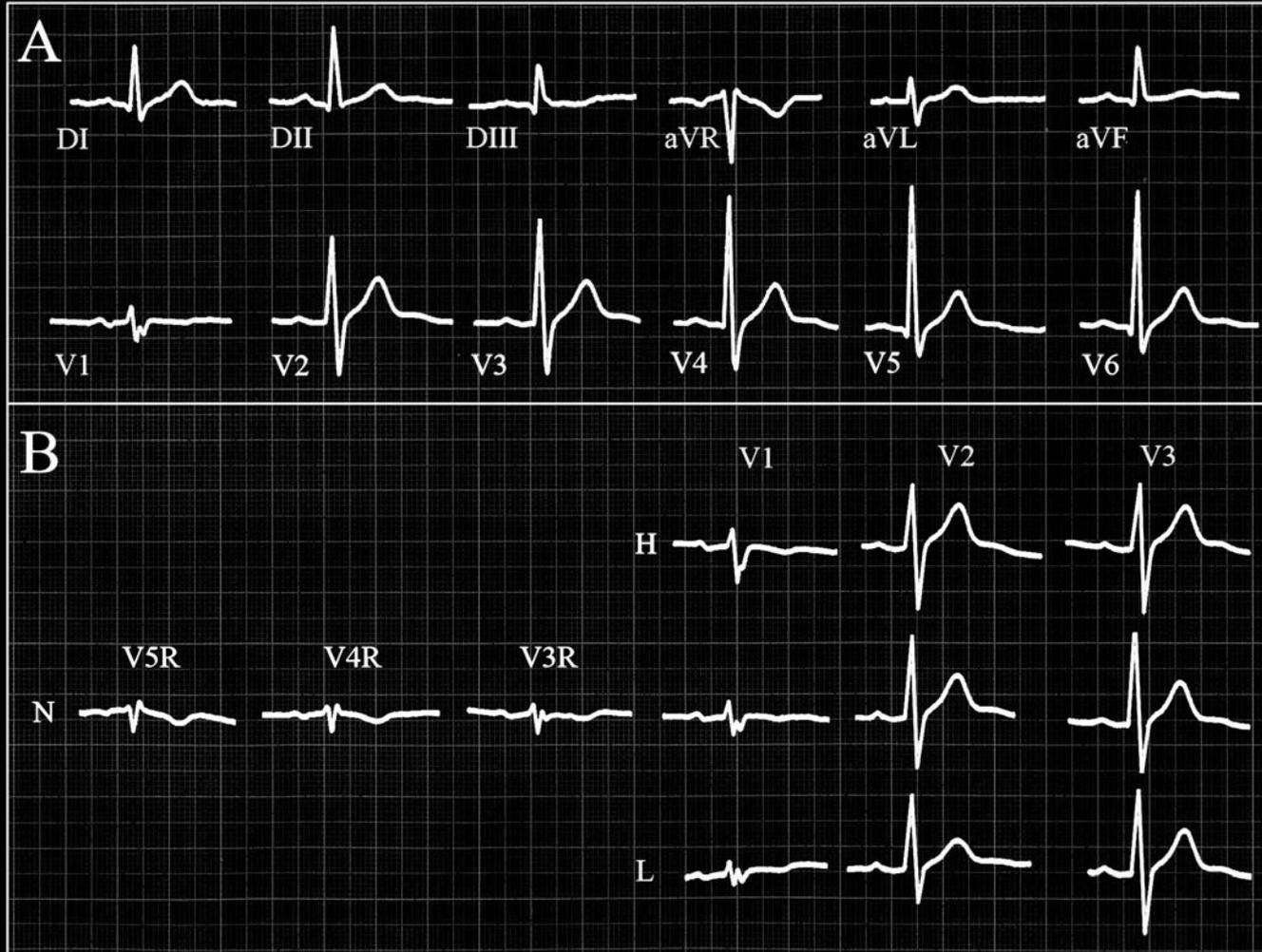
EL BLOQUEO REGIONAL DEL VENTRÍCULO DERECHO O PSEUDO BLOQUEO INCOMPLETO DE RAMA DERECHA



Pseudo Bloqueo Incompleto de Rama Derecha o *Bloqueo Regional del VD*

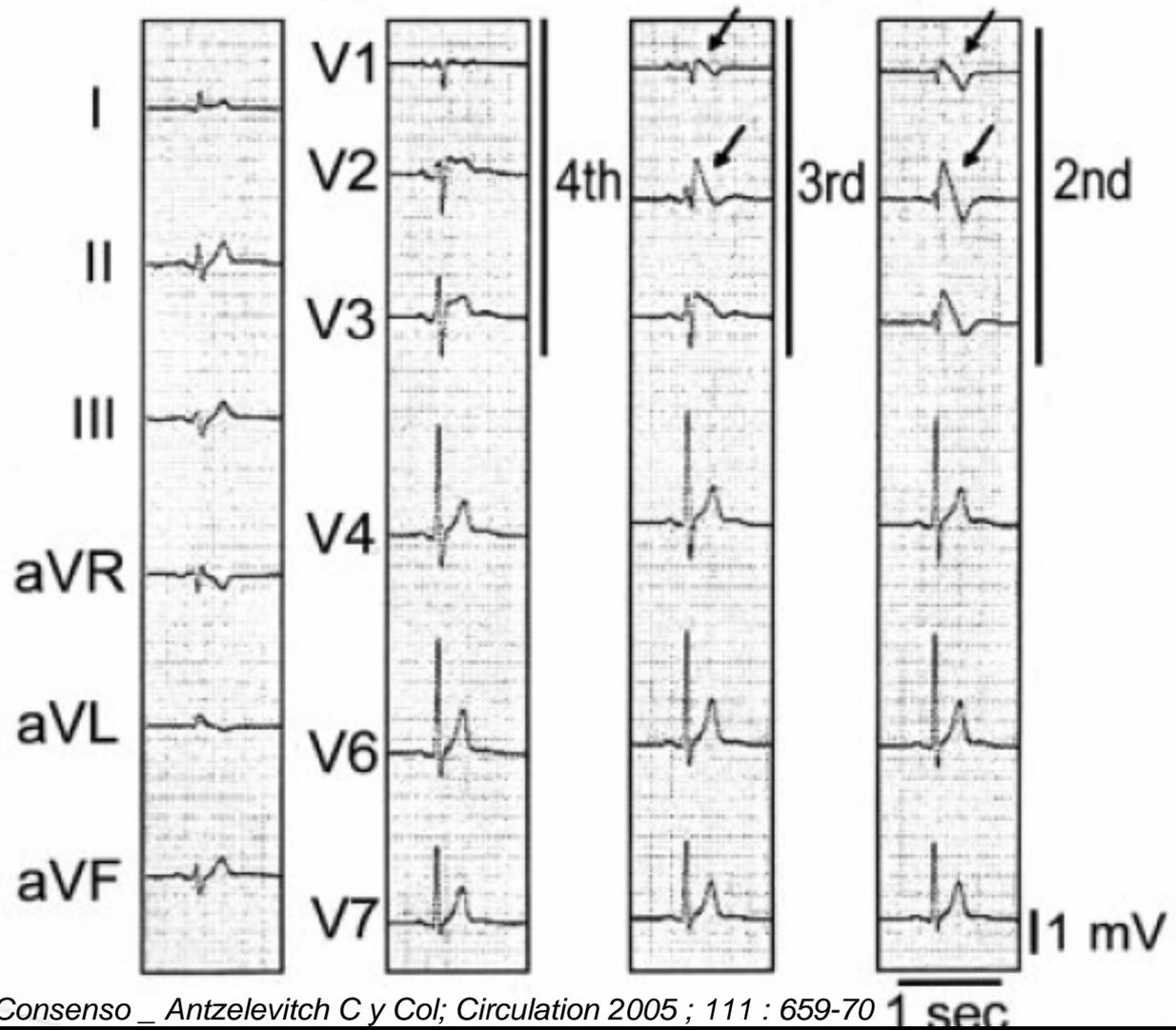
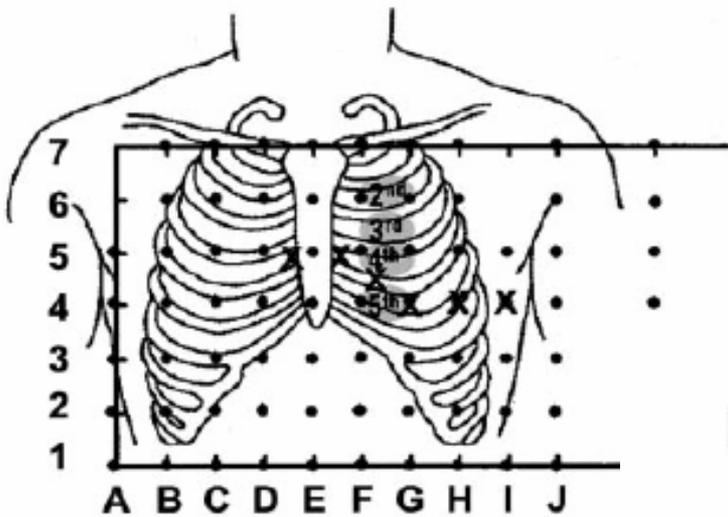


Bloqueo Incompleto de Rama Derecha Verdadero

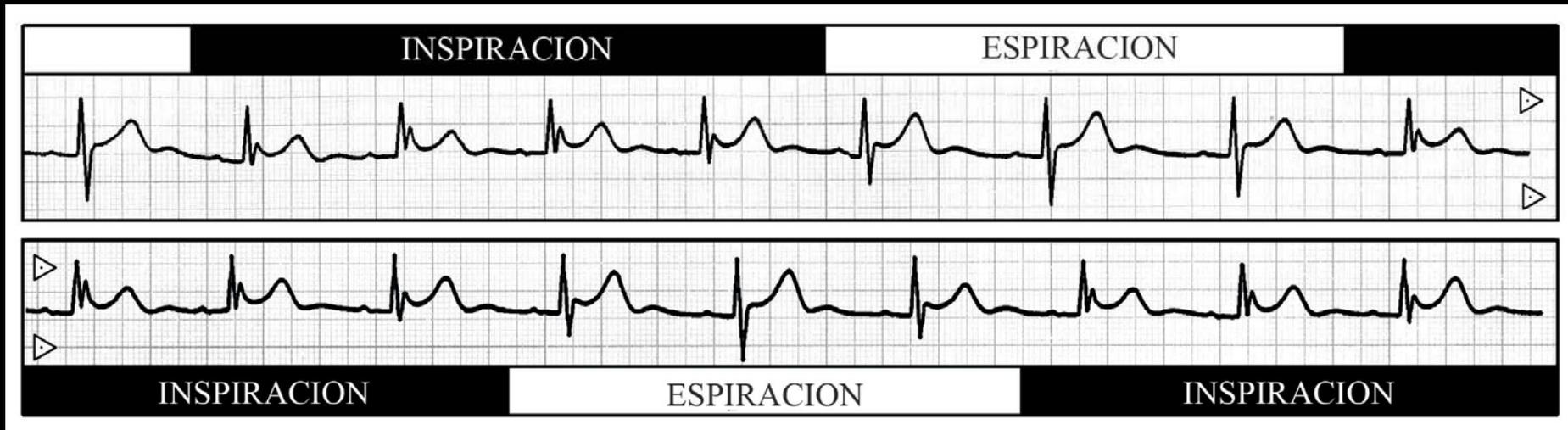


Síndrome de Brugada

Precordiales Altas



La “*Transición Vertical*” en el Bloqueo Regional



INSPIRACION

ESPIRACION



INSPIRACION



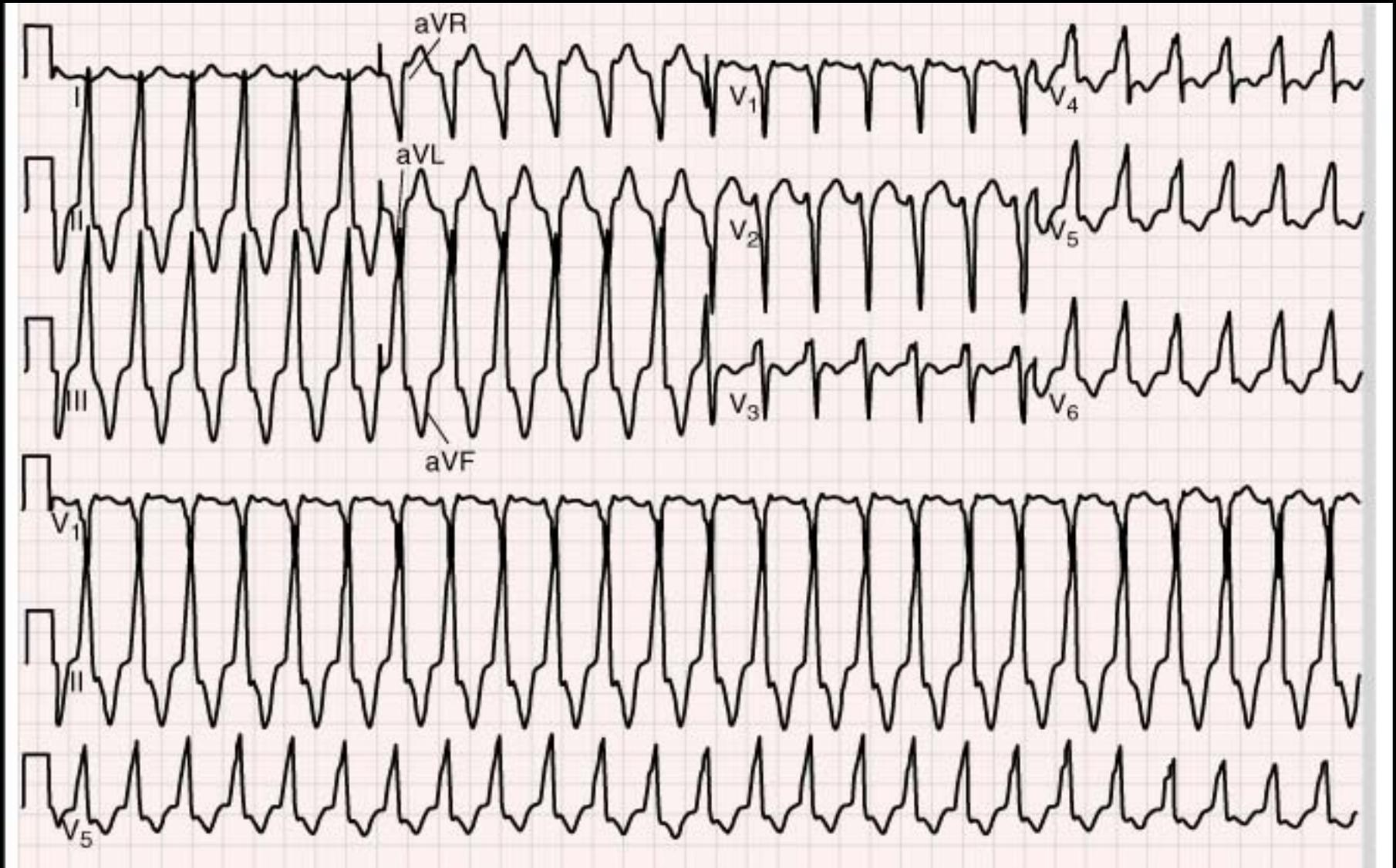
ESPIRACION



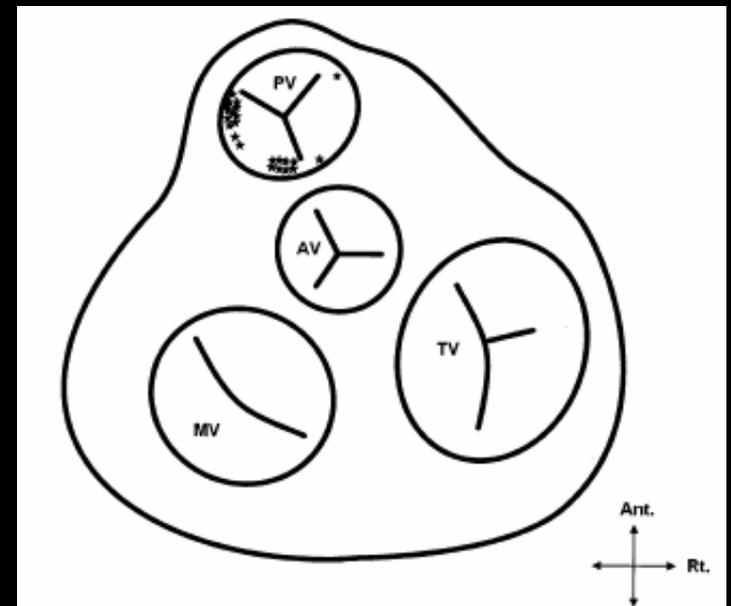
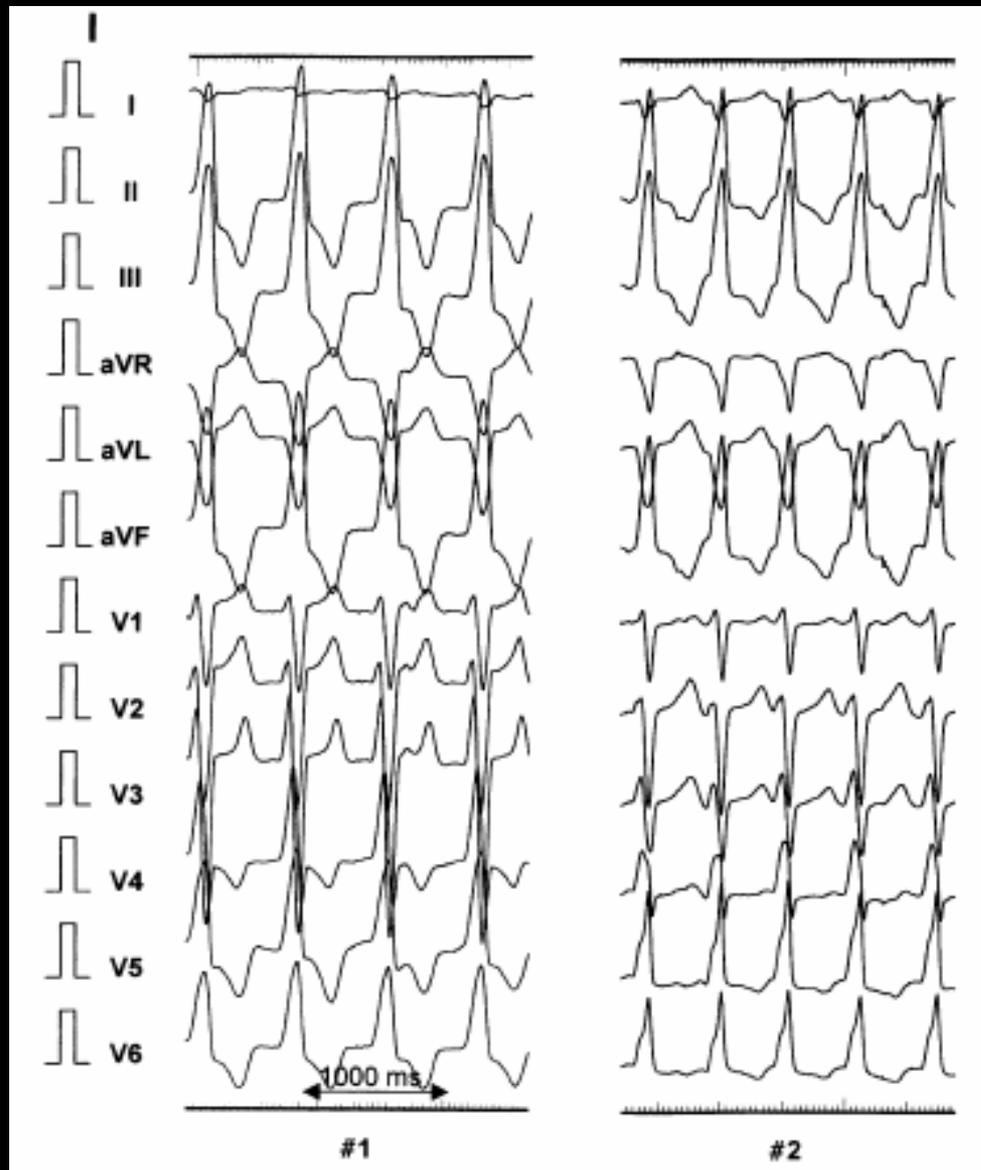
Arritmias Ventriculares “Idiopáticas”



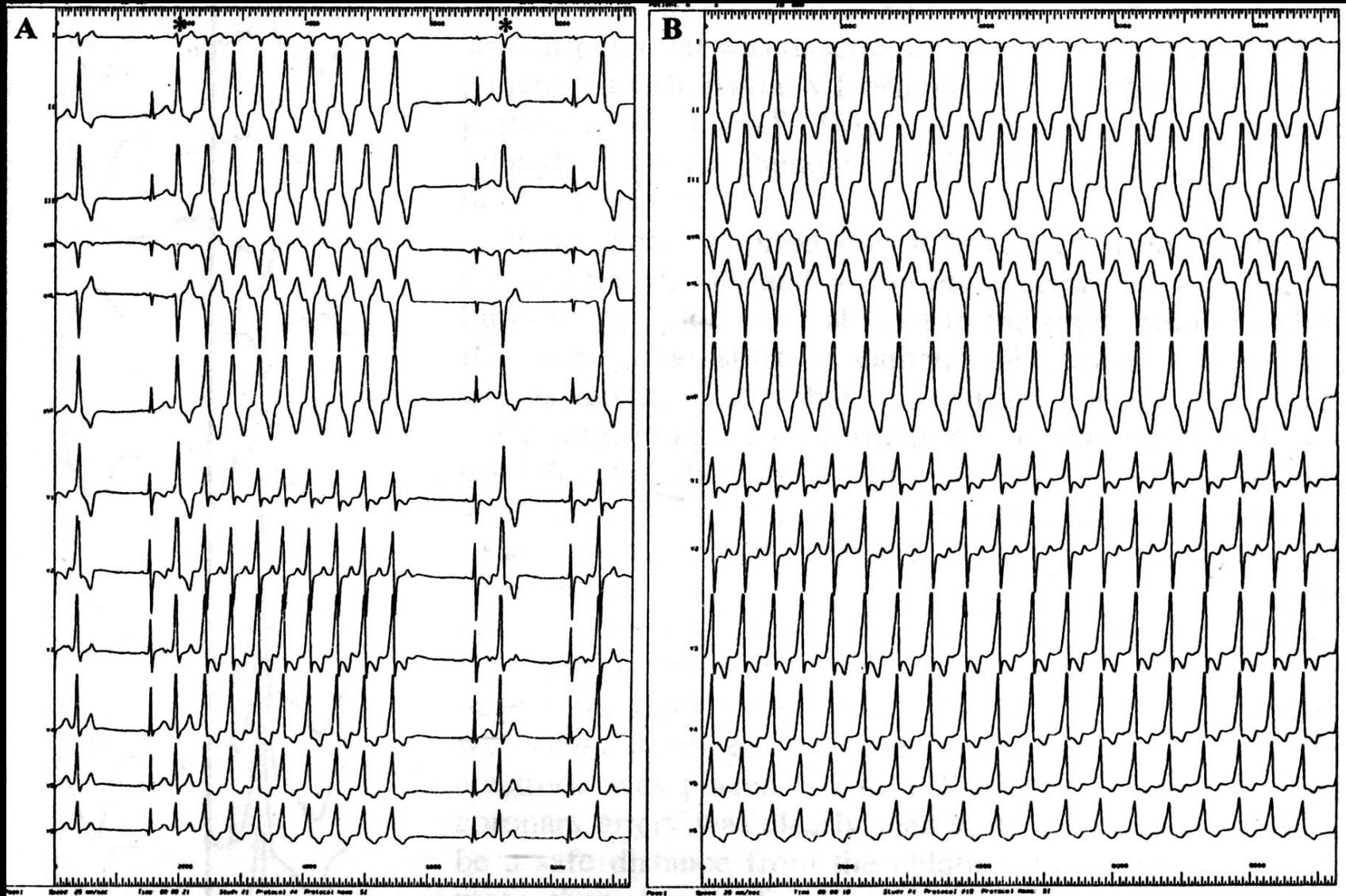
TV "Idiopática" del TSVD



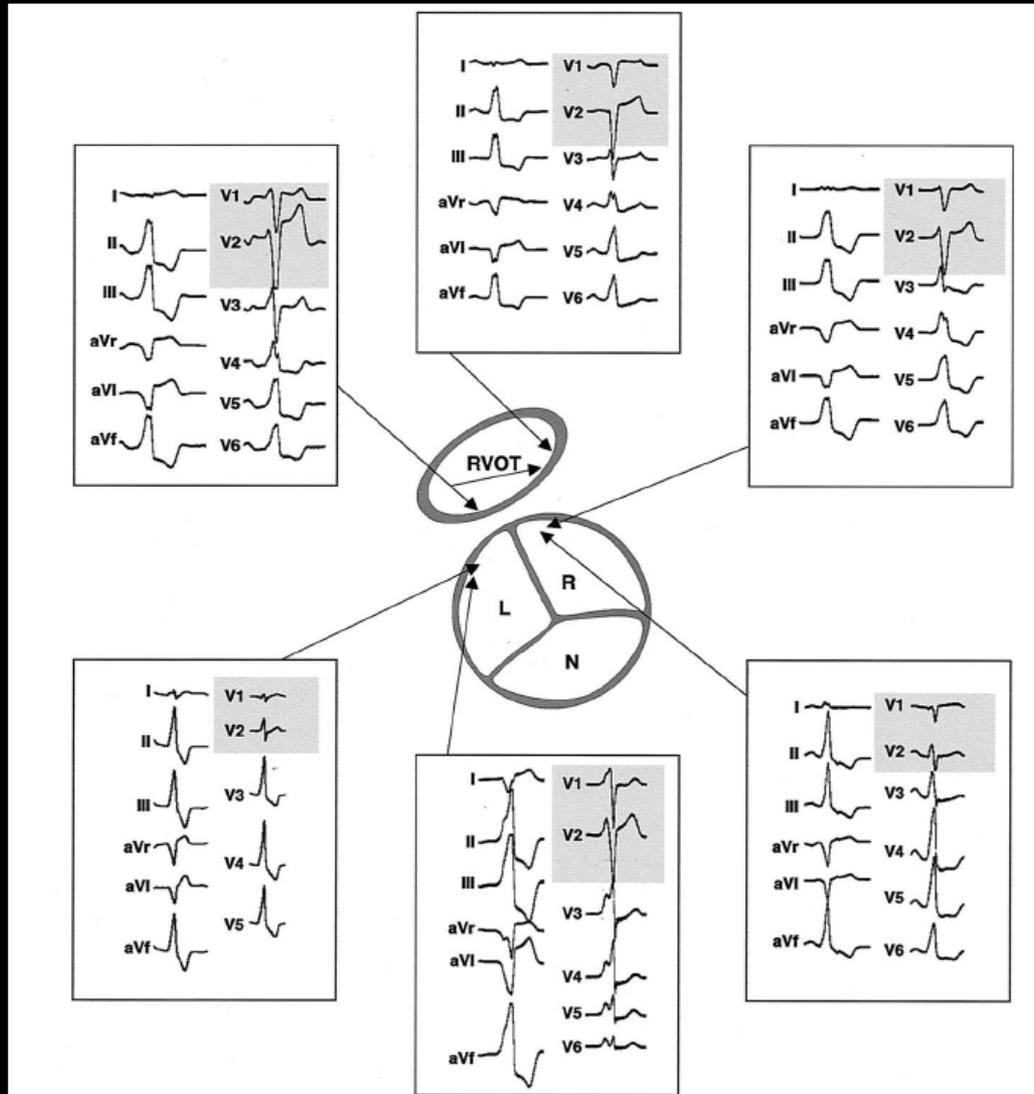
TVs “Idiopáticas” de la Arteria Pulmonar



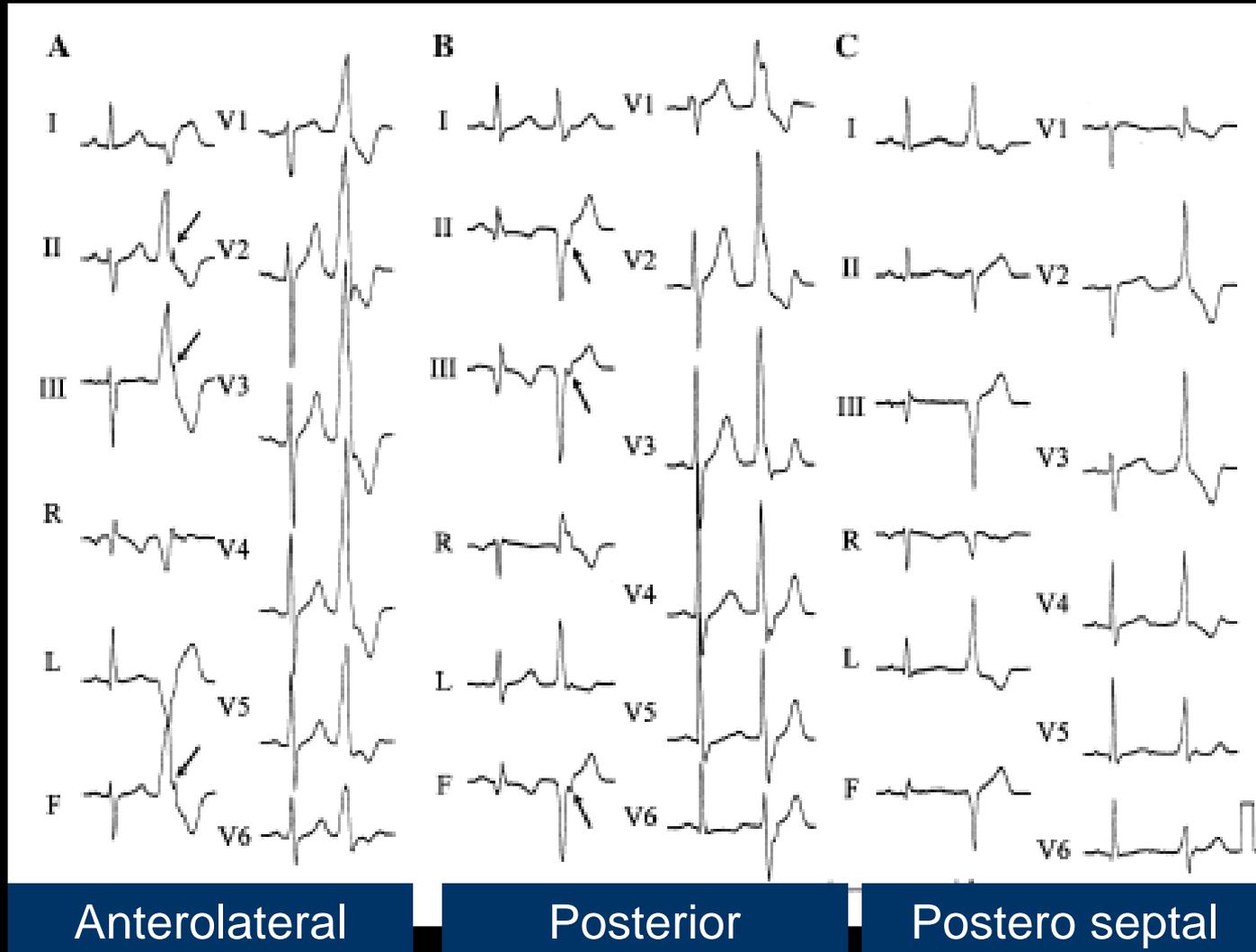
TVs “Idiopáticas” del TSVI



TVs “Idiopáticas” de la Válvula Aórtica



EVs y TVs “Idiopáticas” del Anillo Mitral



Otras Arritmias “Idiopáticas”

1. TV “idiopática” originada en el inicio del tronco de la coronaria izquierda

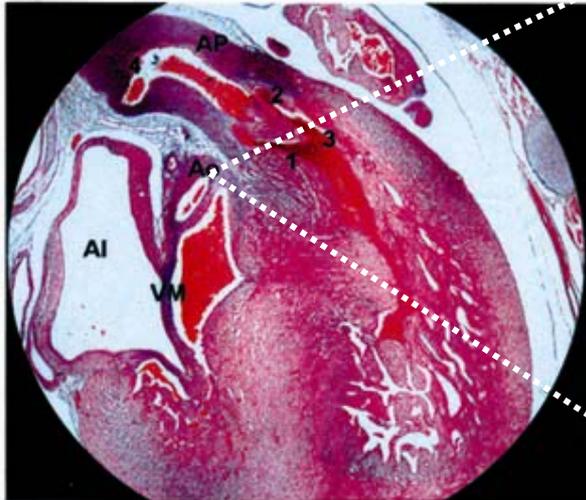
Atienza F y Col. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16:1239-42

2. Arritmias auriculares no asociadas al síndrome de Brugada ?
3. FA focal originada en las venas pulmonares ?

Estudios Histopatológicos Preliminares

Arteria Pulmonar y TSVD

Vista panorámica de corte sagital de Feto Humano PET - ♂



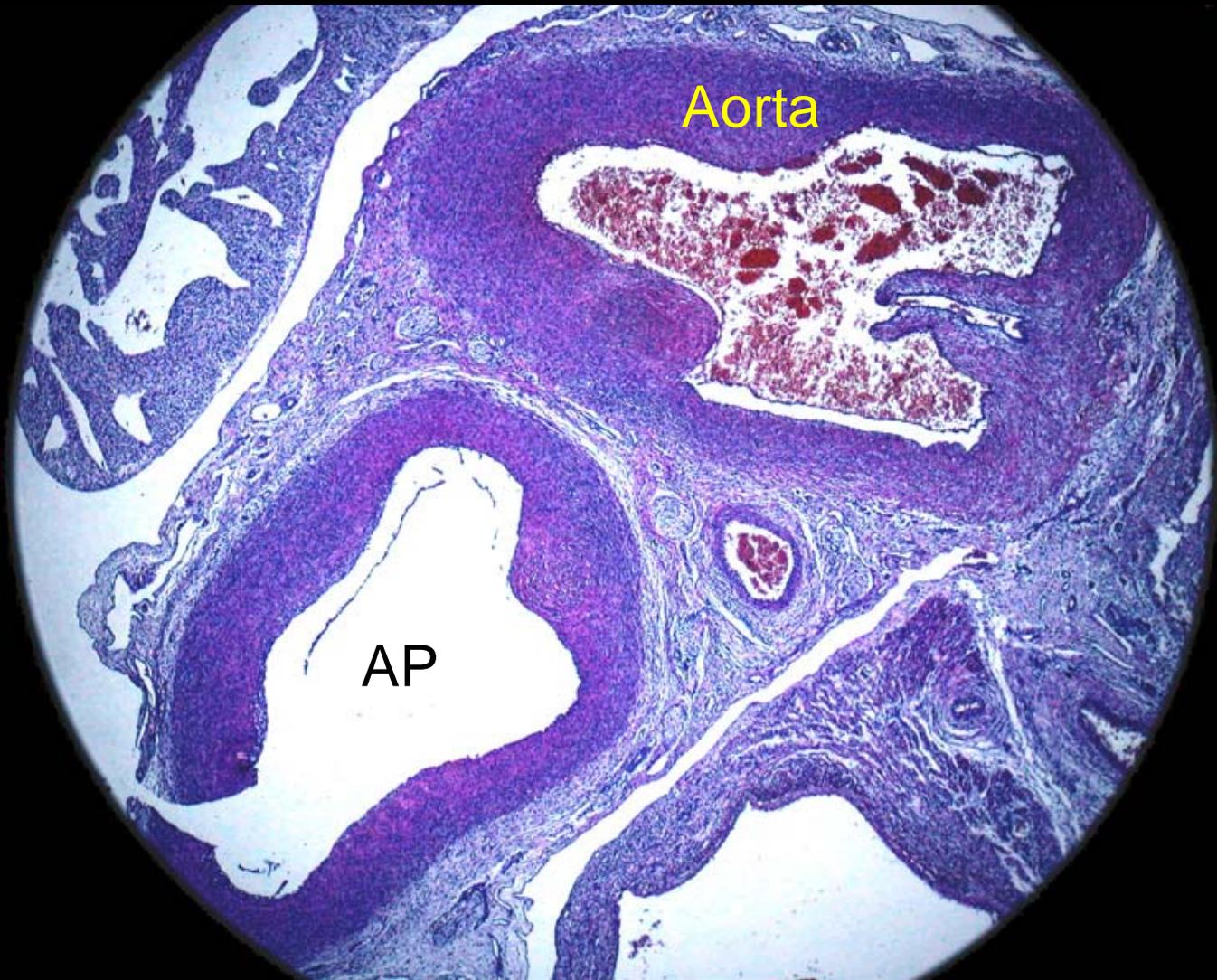
215:2
40x

- 1) Formación infravalvular sobre la pared del septum infundibular; 2) Plano valvular de arteria pulmonar; 3) Tracto de salida del ventrículo derecho; 4) Rama derecha de la pulmonar. AP: arteria pulmonar; Ao: Aorta; AI: Atrio izquierdo; VM: Válvula mitral.



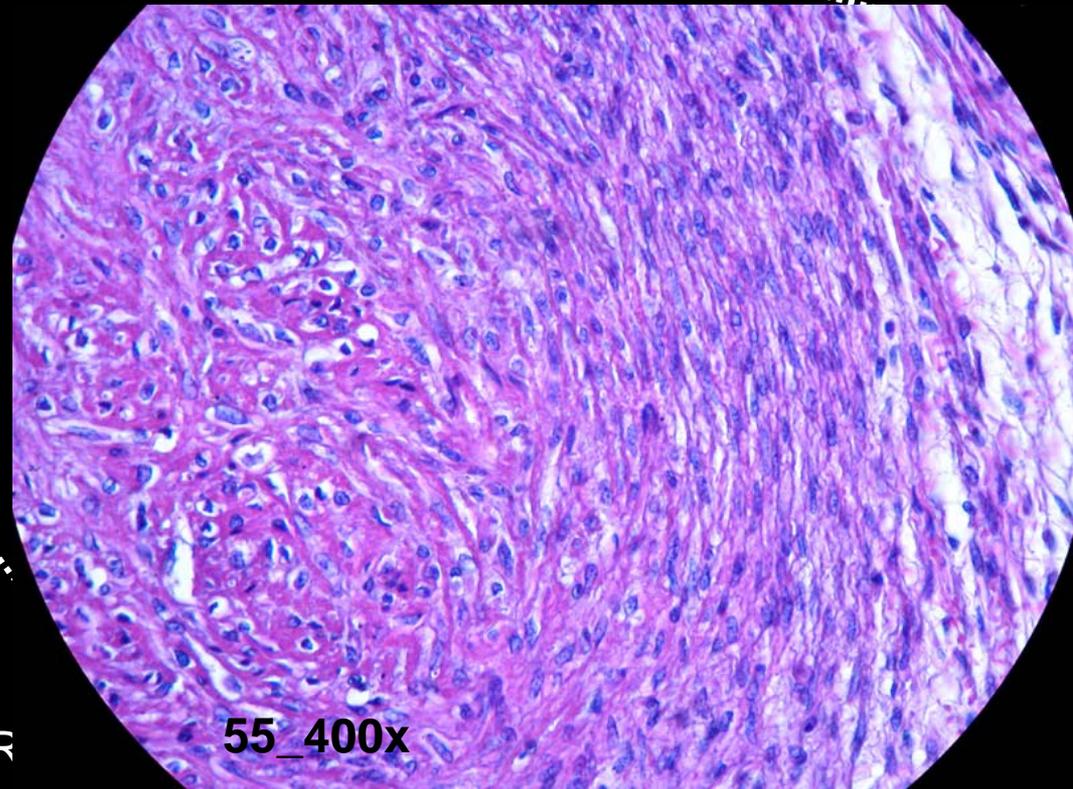
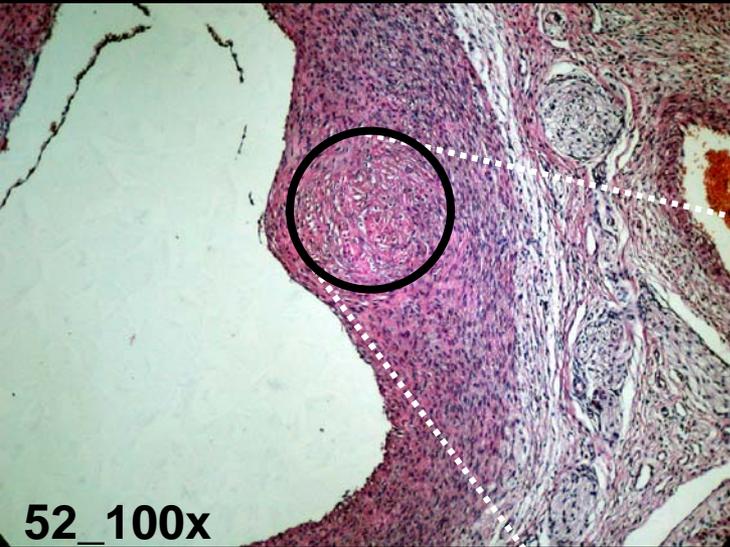
Arteria Pulmonar y TSVD

52_40x

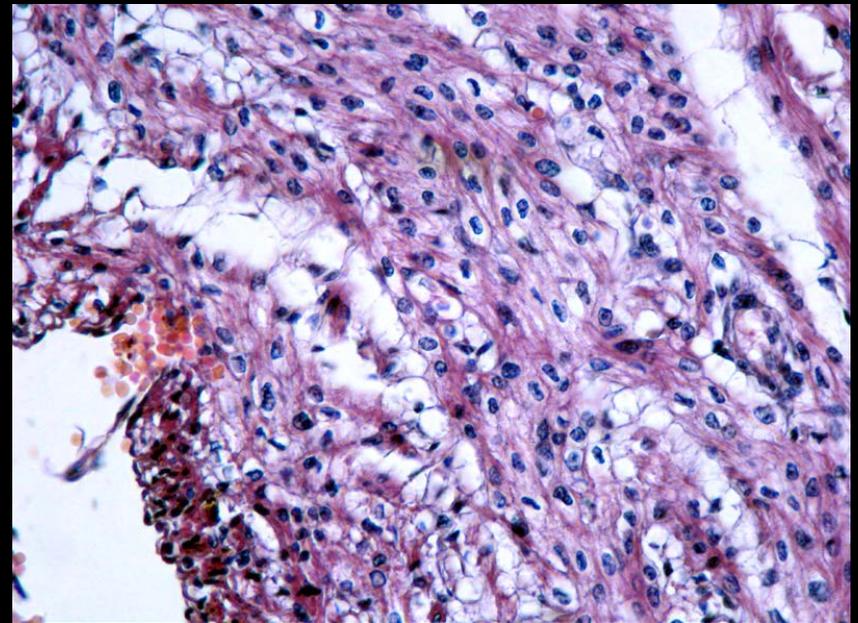
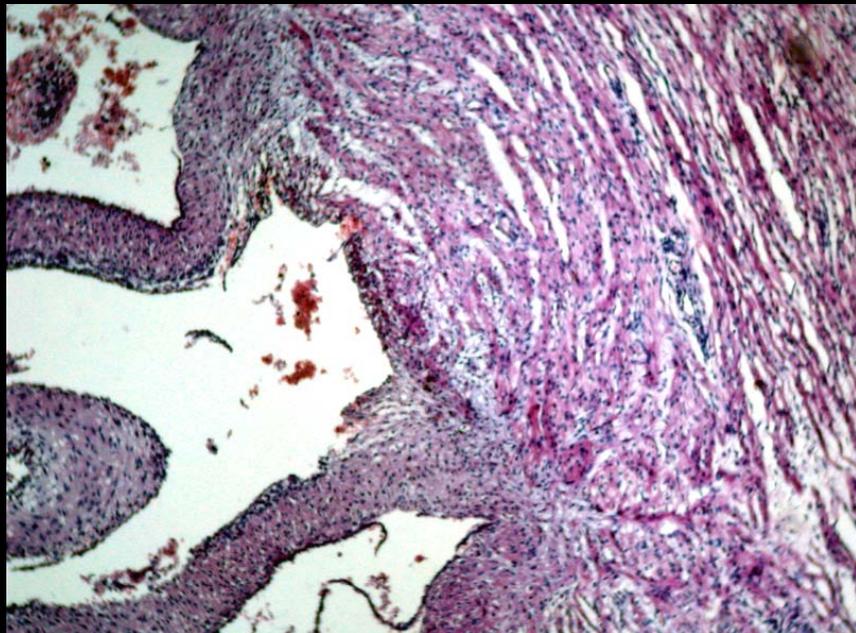
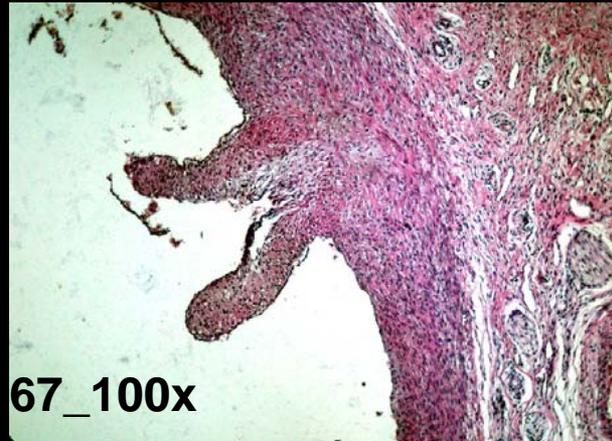
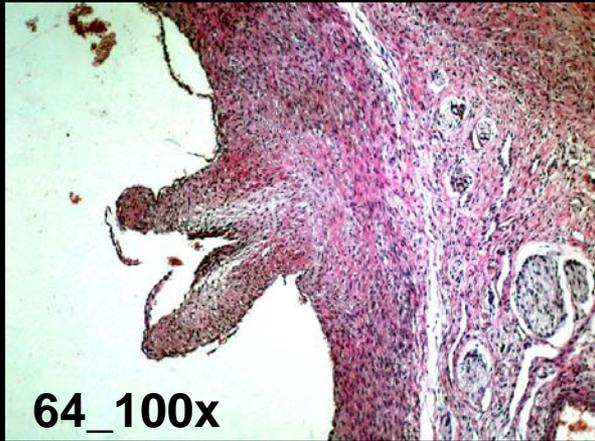


Feto Humano 16 semanas 128 mm CR

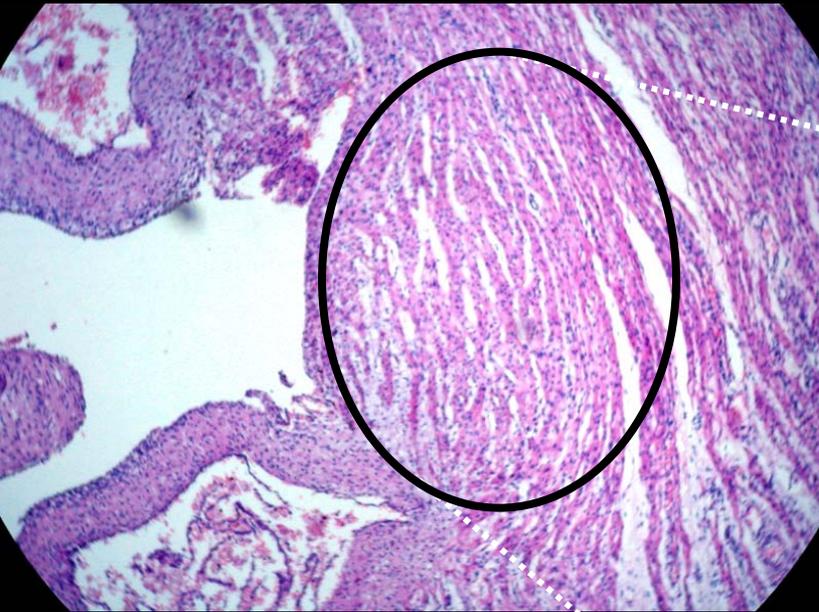
Arteria Pulmonar – Zona Supraválvular



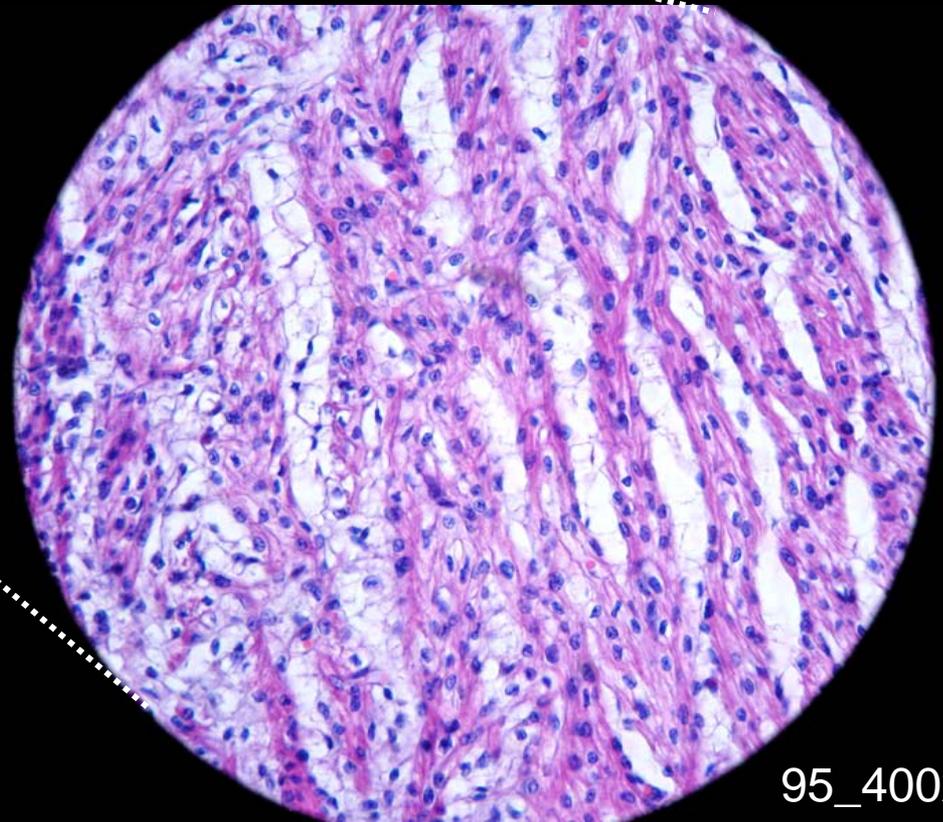
Cúspides Valvulares Pulmonares



TSVD Sector Subvalvular Sigmoideas pulmonares PD y PI



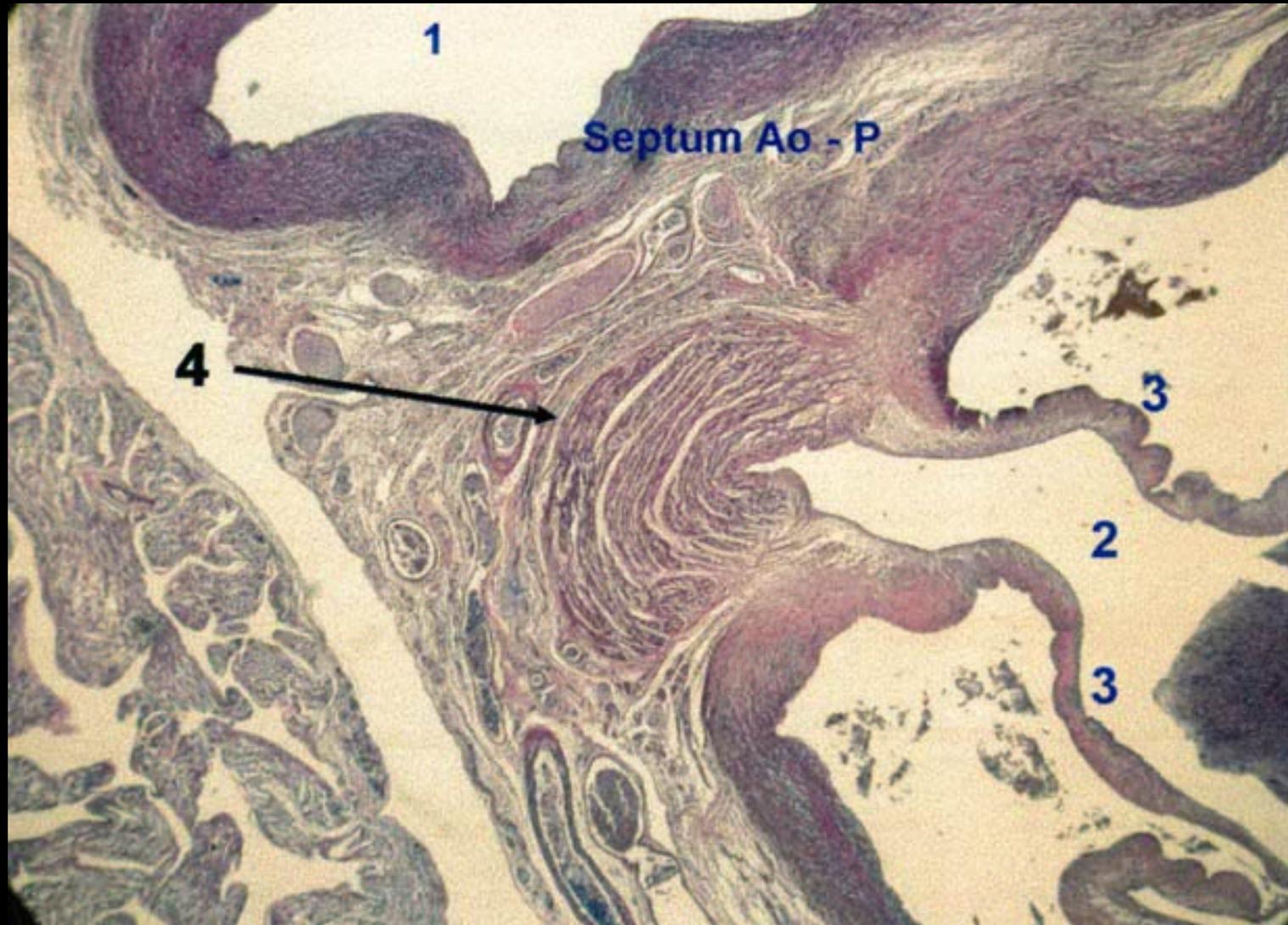
93_100x

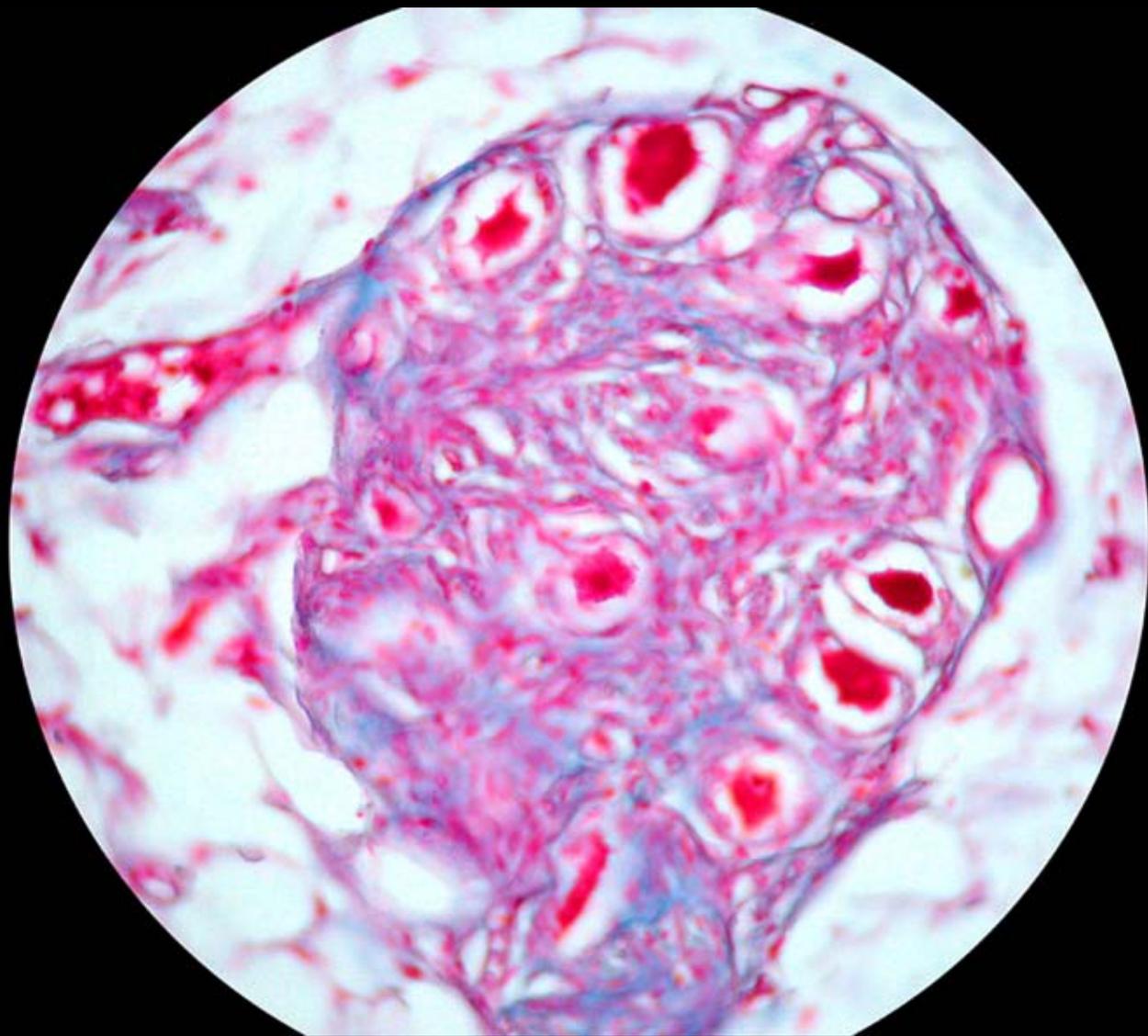


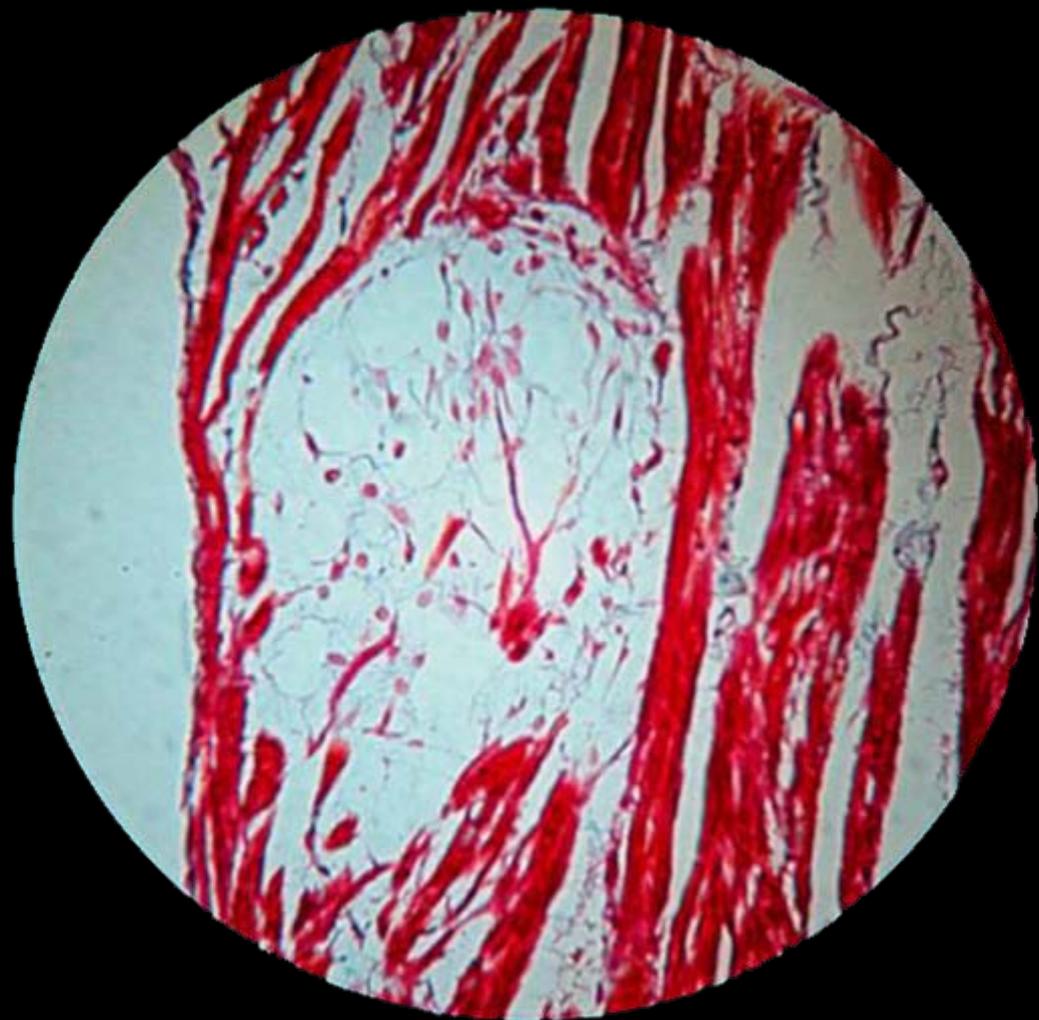
95_400x.

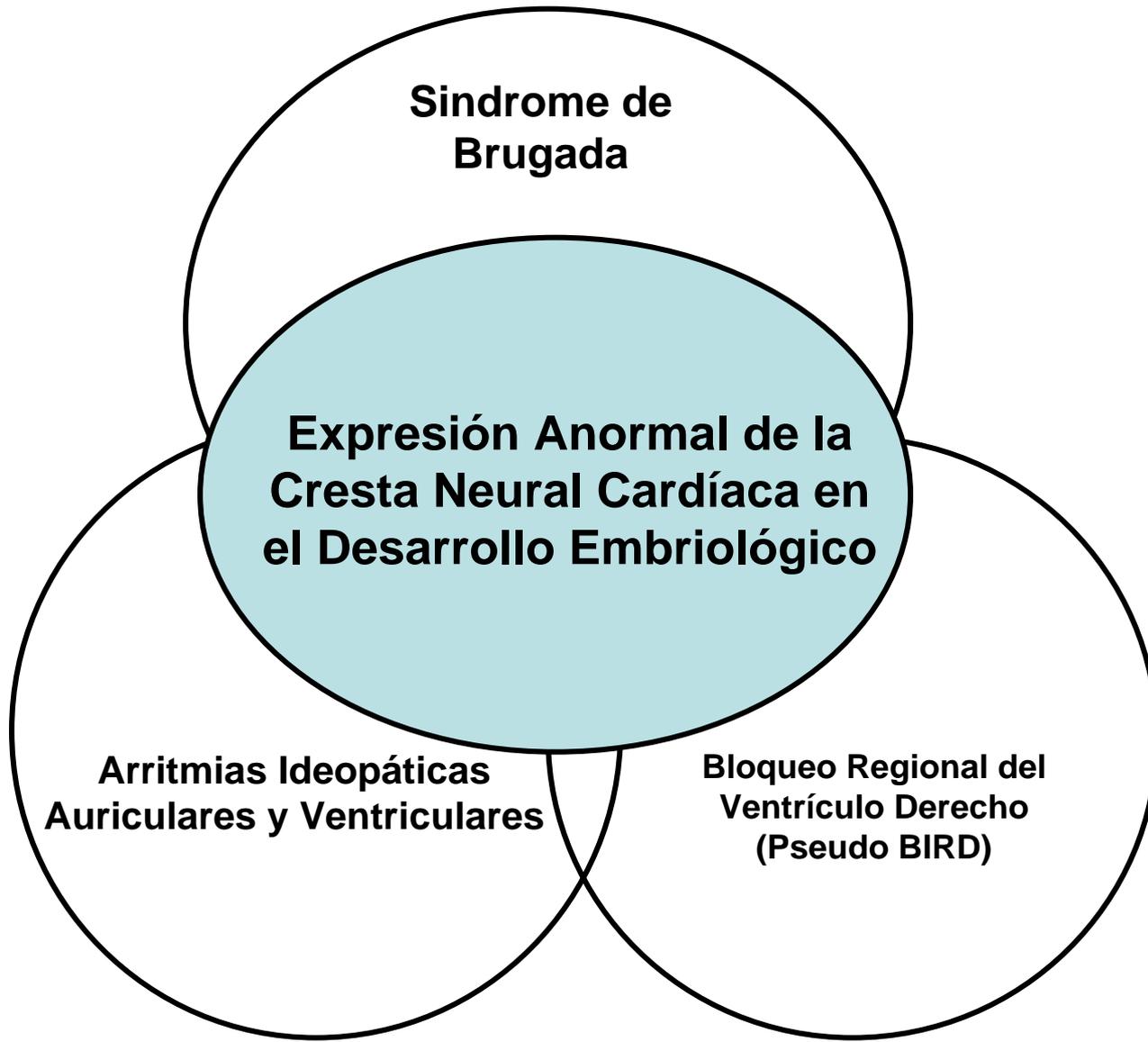
Feto Humano 16 semanas 128 mm CR

Septum Aorto-Pulmonar









Síndrome de Brugada

Expresión Anormal de la Cresta Neural Cardíaca en el Desarrollo Embriológico

Arritmias Ideopáticas Auriculares y Ventriculares

Bloqueo Regional del Ventrículo Derecho (Pseudo BIRD)

Nuestra hipótesis unificadora dirige su atención a la etiopatogenia y fisiopatología de alteraciones diferentes del ritmo cardíaco y la conducción del impulso que aunque aparentemente desímiles, probablemente comparten un mecanismo común en su etiopatogenia.

“La ciencia debe todos sus progresos al espíritu de rebeldía intelectual. Los domesticados gastan su vida en recorrer sendas trilladas del pensamiento y de la acción, venerando ídolos y apuntalando ruinas. Los rebeldes hacen obra fecunda y creadora encendiendo sin cesar luces nuevas en los senderos que más tarde recorrerán otros”

Jose Ingenieros