

Síndrome de Brugada: nuevos conceptos y expectativas futuras

ANDRES R. PEREZ RIERA', SILVIA FORTUNATO DE CANO',
LUCIANO A. FLEURY DE PADUA NETO', EDGARDO SCHAPACHNIK²

RESUMEN

El síndrome de Brugada fue la última entidad clinicocardiológica identificada a fines del siglo **XX**. La asociación **de bloqueo de rama derecha**, supradesnivel persistente del punto J y **del segmento ST de V₁ a V₃** en pacientes recuperados de muerte súbita, por taquicardia ventricular polimorfa muy rápida, lo caracterizan. Es la imagen especular de la variante LQT3 del síndrome de QT largo. Afecta **al cromosoma 3 del gen SCN5A en la subunidad α del canal de Na⁺**. Los **canales del potencial de acción transmembrana de las fibras rápidas afectadas son el rápido de Na⁺ de la fase cero, el de salida inicial de K⁺ o canal h_0 de la fase 1 y el de entrada lenta de Ca en fase 2 o $I_{Ca^{**}L}$** . **El 50% de las fibrilaciones ventriculares idiopáticas y un número desconocido de muertes súbitas nocturnas inesperadas y muertes súbitas en lactantes corresponden al síndrome. El diagnóstico diferencial se plantea con las entidades sin cardiopatía estructural con potencialidad de originar muerte súbita** y con la displasia arritmogénica del ventrículo derecho. La única alternativa terapéutica eficaz es el cardiodesfibrilador implantable. **REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 652-662.**

Palabras clave Síndrome de Brugada - Canales sarcoplémicos - Taquicardia ventricular - Fibrilación ventricular - Muerte súbita - Cardiodesfibrilador implantable

El síndrome de Brugada fue descrito por primera vez por los hermanos españoles Pedro y Josep Brugada. (1) Fue la última entidad clinicocardiológica identificada a fines del siglo XX. Es un cuadro de carácter genético familiar autosómico dominante (50%), por mutación, que afecta uno o más canales del sarcolema del potencial de acción transmembrana (PAT) de las células del corazón, motivo por el cual se lo considera una "canaliculopatía". (2) Los afectados presentan sólo alteraciones moleculares condicionadas genéticamente y de grandes variables en el canal sarcoplémico de Na^{*}, mientras que otros canales son afectados en forma secundaria.

El síndrome ocurre en pacientes sin cardiopatía estructural aparente, incluso anatómica e histológicamente, sin enfermedad coronaria, isquemia ni trastornos electrolíticos. Se caracteriza por el electrocar-

diograma (ECG) con patrón de bloqueo de rama derecha (BRD) o trastorno de conducción en la rama derecha de morfología frecuentemente atípica (¿bloqueo de rama derecha aparente?) e inconstante y manifiesta alteración de la repolarización ventricular, que consiste en supradesnivel persistente del punto J y del segmento ST de V₁ a V₂ o V₃ (onda J idiopática), QTc normal, episodios sincopales y/o paro cardiorrespiratorio con tendencia elevada al desarrollo de taquicardia ventricular polimorfa (TVP) muy rápida (de 260 a 3521pm) que a menudo degenera en fibrilación ventricular (FV) y muerte súbita.

La asociación de BRD, supradesnivel persistente del punto J y del segmento ST de V₁ a V₂ o V₃, con QTc normal, en pacientes masculinos de mediana edad, con corazón estructuralmente normal y recu-

¹ Hospital Neomater. Servicio de Cardiología. Laboratorio de Hemodinámica. São Paulo, Brasil

² Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. División Cardiología, Buenos Aires, Argentina

Trabajo recibido para su publicación: 22/8/01 Aceptado: 25/10/01

Dirección para separatas: Andrés Ricardo Pérez Riera - Rua Grapeica, 105 Brooklin CEP: 04562-040 - São Paulo Capital. Brasil. Fone: (011) 5506-5925. Fax: 5506-0398. [E-mail: riera@uol.com.br](mailto:riera@uol.com.br)

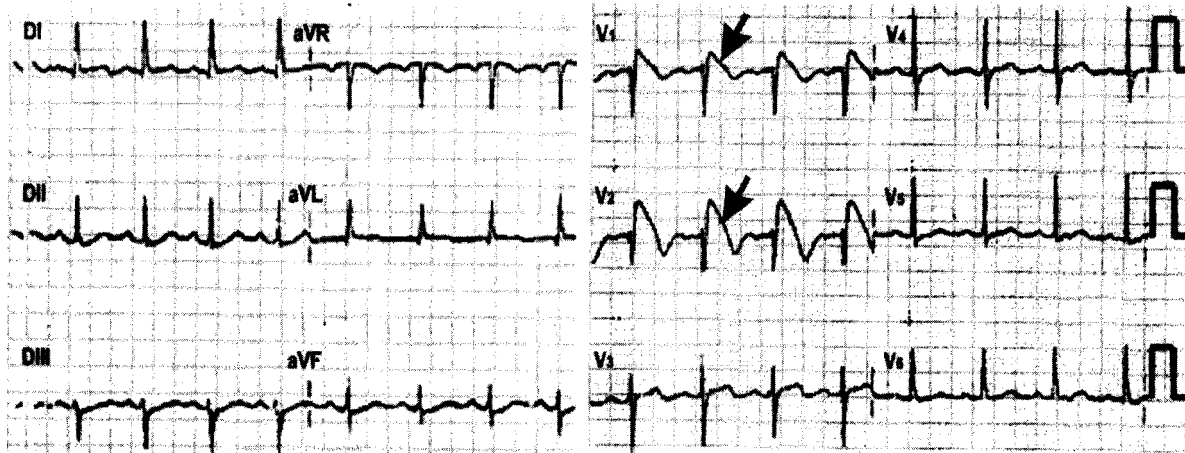


Fig. 1. ECG de un paciente adulto masculino joven, portador del síndrome de Brugada. Obsérvese el prOnunciadO supradesnivel del punto J y el segmentO ST sólo en V₁ y V₂, señalado pOr las flechas. El aspecto del ST es del tipo denominado en "silla de montar" (*saddle type*) por elevación exclusiva del punto J. No existe SOn retardo en las derivaciones izquierdas DI, aVL, V₅ y V₆, cOmO sería de esperar en un BRD clásico. El trazado, en resumen, tiene los cOmponentes que se cOnsideran típicos: 1) elevación de la pOrción terminal del QRS (onda J prOminente), 2) ST elevadO y descendente no relacionadO cOn lesión isquémica (idiopático), 3) Onda T negativa en las precordiales derechas, 4) QTc normal, 5) ausencia de retardo final en las derivaciones izquierdas cOmO sería de esperar en un BRD.

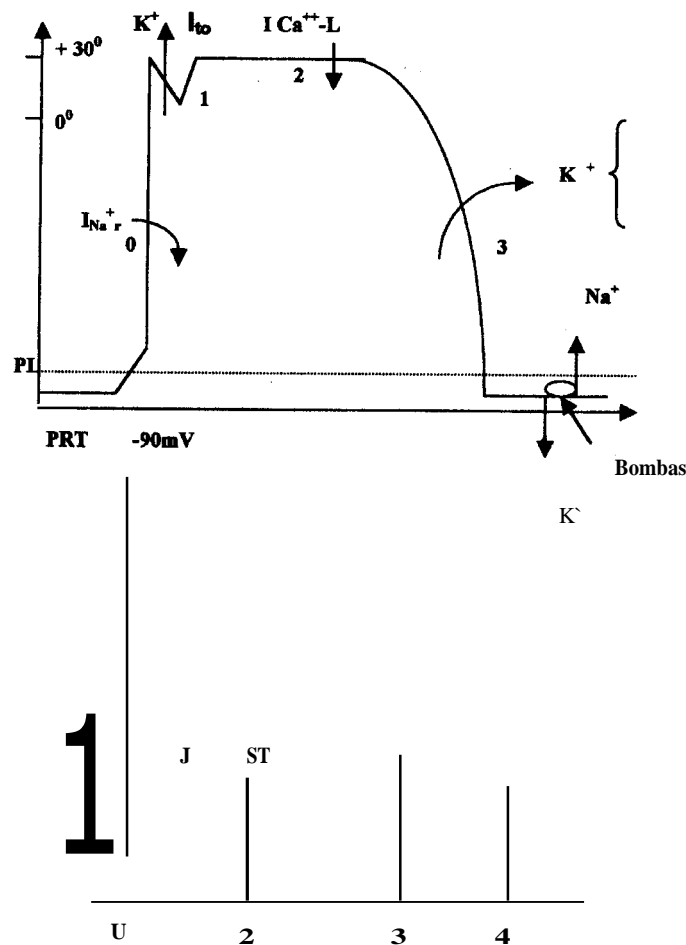


Fig. 2. Esquema que muestra el pOtencial de acción transmembrana (PAT) de las fibras musculares de aurículas y ventrículos con sus principales iones responsables. En la parte inferior de la figura se muestra un ECG y su relación temporal cOn el PAT mOnOfásicO. PL: pOtencial liminar o umbral. PRT: pOtencial de reposO transmembrana. I_{Na^+} : canal rápido de Na'. I_{K^+} : Canal de salida inicial de potasio (*transient outward current*). $I_{Ca^{++-L}}$: Canal de entrada lenta de calcio (I_{Ca-Lf}). I_{K-s} , I_{K-R} y I_{K-UR} : Canales de salida tardía de pOtasio O corriente de rectificación del canal de potasio (*delayed rectifier*): lenta (S), rápida (*I2*) y ultrarrápida (UR).

perados de un episodio de muerte súbita por TVP/FV caracterizan el síndrome clínico y electrocardiográficamente. La sola presencia del patrón electrocardiográfico, en ausencia de los eventos de TVP/FV, no debe considerarse síndrome de Brugada y es mejor denominarlo "patrón Brugada" del ECG.

En el trazado de la Figura 1 puede observarse el típico patrón electrocardiográfico en un paciente portador del síndrome. Los canales del potencial de acción transmembrana (PAT) de las fibras rápidas afectados son el canal rápido de Na^+ de la fase cero, el de salida inicial de K^+ en fase 1 o canal I_{to} y el de entrada lenta de Ca^{2+} en fase 2 o $\text{I}_{\text{Ca}^{++-L}}$. (3)

En la Figura 2 se muestra el ECG de superficie y su comparación con el PAT.

En el síndrome de Brugada hay una alteración de la subunidad α de la región SCN5A (4) del cromosoma 3, que se expresa en la fase cero (*upstroke*) de las fibras de conducción rápida por incremento inicial en la entrada de Na^+ , en el músculo auricular y predominantemente en el epicardio del ventrículo derecho.

Constituye la imagen especular alélica de la variante LQT3 del síndrome de QT largo hereditario familiar (el cual puede afectar varios *loci* cromosómicos: 3, 4, 7, 11 y 21). (5) El tipo 3 (3p21-p24), que también afecta la subunidad α del canal de Na^+ es la variante alélica comentada. Mutaciones discretamente diferentes, en aquella subunidad, son las responsables de ambos síndromes de transmisión autosómica dominante: el síndrome de QT largo de tipo 3p21-p24, hoy más conocido como LQT3, y el de Brugada. (6) Por afectar la misma posición en el *locus* cromosómico específico de las células diploides (cromosoma 3p21-p24), se consideran enfermedades alélicas. (7)

En el síndrome de Brugada se han descrito tres tipos de mutaciones en el gen SCN5A del cromosoma 3 conocidas como *missense mutation* (mutación aberrante o errada), *splice-donor mutation* (mutación que acompaña al donador) y *frameshift mutation* (mutación estructural). (8) La primera es responsable de que el canal de Na^+ se recupere más rápidamente a partir del estado de inactivación, ocasionando una entrada mayor momentánea del catión, mientras que las restantes ocasionan la inactivación de este canal. En última instancia, estas modificaciones producen en el epicardio del ventrículo derecho (que enfrenta las derivaciones V_1 a V_2 o V_3), pero no en el subendocardio, que el canal I_{to} de la fase 1 sea más manifiesto (con muesca más pronunciada por mayor salida de K^+) y que la duración de la fase 2 sea más breve, ocasionando un notorio acortamiento del potencial de acción de esta región, cuando se compara con el endocardio. Este hecho origina una dispersión significativa de la repolarización y la refractariedad en el espesor de la pared ventricular, consti-

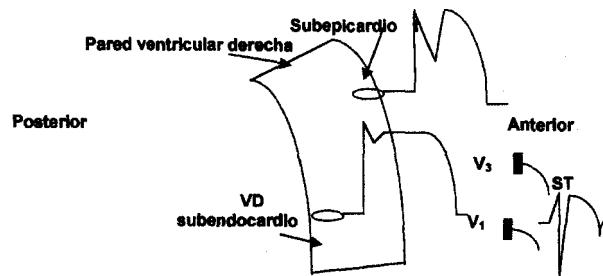


Fig. 3. Esquema de un corte lateral derecho (planO sagital derecho) que muestra los diferentes perfiles del potencial de acción transmembrana (PAT) en la región subepicárdica y subendocárdica del espesor de la pared del ventrículo derecho. Hay una muesca en fase 1 más pronunciada. La fase 2 es más corta en el subepicardio. Esta es la base electrofisiológica de la reentrada en fase 2, sustrato arritmogénico de las frecuentes taquiarritmias ventriculares observadas en esta entidad. Las derivaciones V_1 a V_3 registran el "patrón Brugada" del ECG: BRD, punto J y segmento ST supradesnivelados con convexidad hacia arriba (*coved type*).

tuyéndose en el sustrato para la instalación de taquicardia ventricular polimórfica (TVP) por el mecanismo llamado de reentrada en fase 2 (Figura 3).

Es importante esclarecer que esta variedad de reentrada, a pesar de cumplir con los postulados de toda reentrada **-prolongación de un impulso a través de un tejido que ya fue activado por el mismo estímulo-**, es diferente de los tipos de reentrada descritos hasta ahora*. La onda de propagación de este tipo de reentrada tiene una trayectoria en espiral. La reentrada del modelo en espiral se ha demostrado mediante video de alta resolución en pacientes con FV

Las alteraciones de los canales I_{to} e $\text{I}_{\text{Ca}^{++-L}}$, en el síndrome de Brugada y en la repolarización precoz (9) son el sustrato electrofisiológico que explica el supradesnivel del punto J y del segmento ST, responsables de ocasionar la muesca pronunciada en la fase 1 y la abolición en la duración de la fase 2 en el subepicardio y no en el subendocardio del espesor de la pared ventricular. (10)

Existe también una densidad mayor de canales I_{to} en el subepicardio en relación con el subendocardio, lo cual contribuye a que la muesca sea pronunciada en el primero y ausente en el segundo. (11, 12)

Prevalencia

En la población de Francia, una comunicación reciente determinó una prevalencia del patrón de Brugada de 1 por cada 1.000 personas. (13)

Monroe y Littmann (14) señalan que en un hospi-

* Reentrada anatómica, reentrada funcional, reentrada anisotrópica, *random reentry*, figura en Ocho y reentrada por reflexión.

tal escuela, de 12.000 ECG consecutivos realizados durante dos años en pacientes no cardíacos, encontraron el patrón ECG de Brugada en 52, lo cual indica una prevalencia mucho mayor que la que se presumía anteriormente.

En cuanto al síndrome observado en hombres jóvenes de Tailandia (*Thai men*), la mortalidad anual se ha estimado entre 26 y 38 muertes por cada 100.000 habitantes. (15) Estas muertes nocturnas ocurridas en hombres jóvenes tailandeses se conocen como *Laj Thai*. La leyenda tailandesa las atribuye a "fantasmas de viudas que se los llevan durante la noche", lo cual motiva el hecho folclórico de que duerman vestidos con ropas femeninas. En las Filipinas, la muerte súbita nocturna en hombres se conoce como *Bangungut* y en el Japón como *Pokkuri*.

Sexo: gran predominio masculino: 8 o 9 a 1.

Raza: de los más de 600 casos informados, el 90% corresponden a hombres de raza blanca o amarilla. Estos últimos provenientes en general del sudeste asiático y el Japón.

Edad: es más frecuente en hombres jóvenes y de mediana edad; no obstante, hay descripciones en la banda etaria comprendida entre los 6 meses y los 74 años.

Mortalidad: la tasa de mortalidad anual del síndrome de Brugada es extremadamente elevada: en promedio llega al 10%. El profesor Pedro Brugada divide los pacientes en grupos con tasas de mortalidad decreciente teniendo en cuenta los siguientes aspectos: manifestación clínica (mayor gravedad si se registró TPV/FV), ECG de base, porcentaje de afectación del canal de Na⁺ e inducibilidad en el estudio electrofisiológico.

Muerte súbita arritmica y síndrome de Brugada

Es importante hacer breves consideraciones generales sobre el concepto de muerte súbita, teniendo en cuenta el impacto epidemiológico que eventualmente podría tener el síndrome de Brugada en esta forma de muerte.

La muerte súbita arritmica se define como la que ocurre dentro de la primera hora de iniciados los síntomas y que es producida por paro cardiorrespiratorio, habitualmente secundario a arritmia severa de tipo TVP/FV, *flutter* ventricular, bradiarritmia extrema, asistolia o disociación electromecánica.

En los Estados Unidos ocurren 300.000 nuevos casos de muerte súbita por año. (16) De ellos, el 85% en pacientes con cardiopatía estructural (265.000/año) y el 15% restante (45.000/año) ocurre en ausencia de cualquier cardiopatía demostrable. De este último contingente, aproximadamente 24.000/año son por fibrilación ventricular idiopática (FVI) y es posible que el 50% de estas últimas correspondan a síndrome de Brugada (12.000/año) que pueden pre-

sentar o no en forma espontánea el típico patrón electrocardiográfico. Antiguamente estos pacientes se catalogaban como "idiopáticos". La inyección de ajmalina puede desenmascarar estos casos ocultos al producir el típico patrón electrocardiográfico. (17) La posibilidad de que varios mecanismos estuvieran involucrados en la muerte súbita de pacientes con corazón estructuralmente normal, motivó la necesidad de creación de un Consenso Europeo y Estadounidense con la intención de definir y estandarizar conductas en estas situaciones. (18)

Las causas de la muerte súbita

Un largo listado de causas pueden ser responsable por la muerte súbita:

1. Enfermedad arterial coronaria.
2. Hipertrofia ventricular izquierda -considerada un factor independiente de riesgo-.
3. Miocardiopatías: miocardiopatía hipertrófica, chagásica, displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD), etc.
4. Miocarditis por depósito o infiltrativas.
5. Tumores cardíacos.
6. Valvulopatías.
7. Síndrome de Wolff-Parkinson-White.
8. Enfermedades congénitas: por ejemplo, posoperatorio tardío de la tetralogía de Fallot, el síndrome de Eisenmenger, estenosis aórtica o pulmonar congénitas, atresia pulmonar, etc.
9. Intoxicación por cocaína.
10. Divertículos del ventrículo izquierdo, por ejemplo, el síndrome o pentalogía de Cantrell, (19) que puede ocasionar arritmias ventriculares responsables de muerte súbita o ruptura traumática o espontánea, por lo que deben researse si son detectados. (20)
11. Uso de antiarrítmicos (proarritmia).

12. Síndromes de la muerte súbita nocturna inesperada en hombres jóvenes de Tailandia, en el sudeste asiático, Filipinas y Japón. Estudios recientes señalan que este síndrome y el de Brugada son la misma entidad. (21) Sin embargo, a pesar de que esta hipótesis puede ser posible, no existe consenso respecto de esta afirmación. En autopsias realizadas en tailandeses refugiados de guerra emigrados a los Estados Unidos y que fallecieron súbitamente se verificaron anomalías estructurales variadas en el sistema eléctrico de conducción, lo que alejaría la hipótesis del síndrome de Brugada, dado que la entidad que nos ocupa carece de cardiopatía estructural. (22) No existe aún publicación por parte del grupo de los Dres. Brugada de un contraargumento para esta afirmación, dado que es fuertemente sospechoso que el síndrome de la muerte súbita nocturna inesperada y el de Brugada sean la misma afección en muchos casos.

13. Síndrome de la muerte súbita en lactantes, conocido en la literatura anglosajona como SIDS (*sudden infant death syndrome*), que se observa entre el nacimiento y los seis meses de vida, en especial en el sexo masculino, con una prevalencia del 0,1% al 0,3% de los nacidos vivos. Esta entidad en raros casos corresponde al propio síndrome de Brugada, como se ha demostrado mediante pruebas genéticas. (23) Tampoco aquí hay consenso entre los distintos autores acerca de cuál es la causa más frecuente responsable de este cuadro; algunos se inclinan entre la apnea del sueño prolongada por inmadurez y disfunción del centro respiratorio y la apnea obstructiva. Observaciones recientes sugieren un papel significativo en la patogenia de los SIDS a estructuras vestibulares y cerebelosas, las cuales, por inmadurez, fracasan en el control reflejo de la presión arterial y llevan a bradicardia e hipotensión intensas antes del paro respiratorio, indicando una falla refleja en el control autonómico. (24)

14. Fibrilación ventricular idiopática (FVI), la cual es secundaria al síndrome de Brugada en el 50% de los casos. (25)

15. Síndromes de QT largo, ya sean de tipo hereditario o bien secundarios al efecto de drogas u otras causas. Entre los primeros se encuentran el síndrome de Romano-Ward, autosómico dominante sin sordera y el cardioauditivo de Jervell y Lange-Nielsen, autosómico recesivo con sordera y casos esporádicos idiopáticos. Entre los síndromes de QT largo secundarios se hallan los debidos a fármacos como los antiarrítmicos de clase I y III, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y los ocasionados por trastornos electrolíticos, como hipomagnesemia, hipopotasemia y la hipocalcemia. Existen casos de QT largos secundarios a dietas líquidas proteicas y a angina variante. .

16. TV originada en la división posteroinferior de la rama izquierda, por mecanismo reentrante, sin cardiopatía, que se identifica por BRD y AQRS a la izquierda. (26)

17. Hipersensibilidad a catecolaminas endógenas en pacientes sin cardiopatía estructural aparente y QTc normal.

18. "Torsade de pointes" sin QT prolongado desencadenadas por extrasístoles de acoplamiento corto.

19. Condiciones no cardíacas, por ejemplo, la obstrucción de la glotis por un alimento sólido (*café coronary*), eventos arrítmicos en el curso del alcoholismo agudo (*holiday heart syndrome*), crisis asmática severa, embolia pulmonar masiva, tormenta tiroidea, etcétera.

De esta extensa lista, las entidades que pueden plantear un diagnóstico diferencial con el síndrome de Brugada son aquellas con corazón estructuralmente normal y potencial de originar taquiarritmias

ventriculares fatales. Adicionalmente, puede ser muy difícil la diferenciación con una cardiopatía orgánica: la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, en particular las que se encuentran en la fase inicial.

Pruebas farmacológicas en el síndrome de Brugada

Ante la sospecha del síndrome y en ausencia del patrón electrocardiográfico típico en los familiares de primer grado, deben realizarse pruebas farmacológicas con el objetivo de desenmascarar eventuales formas latentes. La prueba se considera positiva si se logra la aparición o la exacerbación del patrón electrocardiográfico, o sea, un aumento del supradesnivel del segmento ST de 1 mm con una duración superior a los 80 mseg a partir del punto J.

Las drogas más usadas con esta finalidad son:

El antiarrítmico de la clase IC flecainida en dosis de 2 mg/kg en 10 minutos de infusión. (27)

También pueden usarse ciertos antiarrítmicos de la clase 1A:

1. Procainamida, (28) en dosis de 10 mg/kg en 10 minutos; en ese caso la dosis es de 0,5 mg/kg/min.

2. Ajmalina presentada en ampollas de 50 mg que se administra por vía endovenosa en 5 minutos. La dosis máxima es de 1 mg/kg, administrada en 5 minutos seguida de infusión continua de 0,25 mg/kg en 15 minutos.

Criterios de Gussak para el diagnóstico del síndrome de Brugada (29)

Este autor propone que la presencia de un criterio mayor y uno menor hace el diagnóstico del síndrome con mayor sensibilidad que su aparición aislada.

Criterios mayores

1. Patrón Brugada en el ECG en pacientes con corazón estructuralmente normal.
2. Aparición del patrón Brugada con la inyección de bloqueadores de los canales de Na⁺.

Criterios menores

1. Historia familiar de muerte súbita.
2. Síncope de origen desconocido.
3. Episodio documentado de TV/FV.
4. Inducibilidad en el estudio electrofisiológico.
5. Positividad de los estudios genéticos (por definir).

Diagnóstico diferencial del síndrome de Brugada

Puede plantearse con las siguientes entidades:

1. Síndrome QT largo hereditario variante LQT3.
2. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD).

3. Taquicardia ventricular polimórfica con QTc normal sin cardiopatía estructural.
4. Fibrilación ventricular idiopática (FVI).
5. Taquicardia ventricular polimórfica adrenérgica o catecolaminérgica.
6. Taquicardias ventriculares monomórficas idiopáticas
 - a) De la vía de salida del ventrículo derecho, con morfología de bloqueo de rama izquierda, catecolamino-sensitiva o adenosina-sensitiva.
 - b) Del ventrículo izquierdo con morfología de bloqueo incompleto de rama derecha (QRS angosto), fascicular, divisional o verapamilo-sensitiva.
 - c) Propranolol sensitiva (automática).
 - d) Indiferenciada.

De este listado de diagnósticos diferenciales analizaremos sólo los síndromes más relevantes.

Síndrome de Brugada y variante LQT3 de los síndromes de QT largo heredofamiliares

Dado que ambas entidades comparten el mismo gen (son alélicas), es lógico pensar que tengan elementos de semejanza clínica.

Los puntos de concordancia y discordancia entre ellas son:

Elementos de concordancia significativa entre ambos síndromes

1. Comparten el mismo gen SCN5A en el cromosoma 3.
2. Carecen de cardiopatía estructural aparente.
3. Afectan el canal rápido de Na⁺ en la subunidad α .
4. Presentan frecuentes antecedentes familiares positivos.

5. Tienen herencia autosómica dominante.
6. Los eventos taquiarrítmicos ocurren predominantemente durante el sueño y/o el reposo.
7. La vagotonía puede perjudicarlos y la simpaticotonía mejorarlos.
- 8 Pueden tener eventos inducidos por pausas.
9. Pueden tener ondas T "enigmáticas" en el ECG ("ECG enigmático").
10. La mortalidad anual es muy elevada.
11. Parecen beneficiarse en mayor medida con el cardiodesfibrilador automático implantable.

Elementos de discordancia significativos

En la Tabla 1 se consignan las principales diferencias entre ambos síndromes.

Síndrome de Brugada y displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD)

Para algunos autores, la DAVD podría ser, en ciertos casos, el sustrato anatomopatológico del síndrome de Brugada. Esta afirmación se basó sobre el hallazgo de autopsia de infiltrados adiposos y dilatación del ventrículo derecho en pacientes con BRD, elevación del segmento ST y muerte súbita. (30) Trabajos posteriores echaron por tierra la hipótesis. (31)

Los siguientes son los principales puntos que diferencian a ambas entidades:

Defecto genético: el síndrome de Brugada se produce por la afectación de la subunidad α de la región SCN5A del cromosoma 3p21-p24. Por su lado, en la DAVD se han descrito alteraciones en los cromosomas 2, (32) 17, (33) 10 y también el cromosoma 3 aunque en otro *locus*, el 3p23. (34) En este cuadro hay diferencias de herencia recesiva, geográficamente

Tabla 1

	<i>Síndrome de Brugada</i>	LQT3
SexO	9:1 en favOr del masculinoO	PredOminio femeninoO
Frecuencia cardíaca	Normal	Tendencia a la bradicardia
PR	Frecuentemente prOIongado	Normal O corto
BRD	Casi cOnstante y atípico	Ausente
QTc	Normal	Prolongado
Característica de la extrasístole desencadenante	PrecOz	Tardía o telediastólica
Dispersión del QT	Ausente	Significativa
Mecanismo electrofisiológico de la TV	Reentrada en fase 2. Por acortamiento de PAT DrómótrOpa	POsdespolarización precOz. Ensanchamiento del PAT Automática
Morfología de la TV	Polimórfica	Tipo "torsade de pointes"
Frecuencia de la TV	Muy rápida: 260 a 3521pm	Más lenta: 150 a 2501pm
Respuesta a la mexiletina	Sin eficacia	Fármaco de elección
MarcapasO	NO indicado	Puede ser indicado

PAT: POtencial de acción transmembrana.

te aisladas. (7) En dos tercios de los casos son esporádicos y en el tercio restante son de índole familiar. En algunas regiones de Italia la incidencia es elevada: 0,4%.

Sexo: ambas entidades tienen predominio masculino; en el síndrome de Brugada este predominio es mucho mayor (8:1 o 9:1 contra 3:1 en la DAVD).

Ondas epsilon: son inexistentes en el síndrome de Brugada y características en el 30% de los casos de la DAVD. Corresponden a potenciales tardíos u ondas de baja amplitud y corta duración localizadas al final del complejo QRS e inicio del segmento ST (punto J); son ostensibles de V_1 a V_3 y en las derivaciones del plano frontal y traducen activación retardada del ventrículo derecho.

Ondas T negativas de V_1 a V_3 : la presencia de este hallazgo no permite diferenciación porque en ambas entidades pueden encontrarse ondas T negativas en estas derivaciones. En la DAVD es muy característica su presencia en menores de 12 años, que a su vez no muestran BRD. (35)

Características de la TV

Momento de aparición: en el síndrome de Brugada los episodios de TV ocurren frecuentemente durante el sueño o en el reposo. En la DAVD, por el contrario, se observan más a menudo durante el esfuerzo.

Aspecto del evento: en el síndrome de Brugada, la TV es muy rápida y polimórfica (260 a 3521pm) y con frecuencia puede degenerar en FV y muerte súbita. A su vez, en la DAVD la TV es monomorfa (TVM), sostenida o no sostenida y con morfología de bloqueo de rama izquierda (BRI) dado que se origina en el tracto de salida del ventrículo derecho, con eje eléctrico habitualmente desviado a la derecha. En los raros casos con AQRS a la izquierda, el foco se origina en el tracto de entrada, el ápex o la pared inferior del ventrículo derecho. Una TV con morfología de BRI y AQRS desviado hacia la izquierda casi siempre indica enfermedad cardíaca estructural.

Electrocardiografía de señales promediadas: una publicación reciente señala que en el síndrome de Brugada, el ECG de señales promediadas posee valor para identificar a los pacientes de alto riesgo. Los autores encontraron una sensibilidad del 89%, una especificidad del 50% y un valor predictivo positivo del 70% y negativo del 77% **para la presencia de potenciales tardíos (LP, late potentials)**. Asimismo, los investigadores no encontraron correlación con el grado de supradesnivel del segmento ST y del intervalo HV (36)

También en la DAVD es de extrema utilidad porque se encuentra alterado en el 80% de los casos.

En conclusión, la electrocardiografía de señales promediadas no permite una diferenciación entre

ambas entidades porque ambas revelan potenciales tardíos (PT) con elevada frecuencia. Adicionalmente, existe el problema de que no hay criterios estandarizados para el diagnóstico de potenciales tardíos en presencia de bloqueo de rama ya que el trastorno dromotropo tiende a hacerlos positivos.

Ecocardiograma: es normal en el síndrome de Brugada siempre que no esté asociado con otras patologías o entidades. En la DAVD puede mostrar alteraciones en la cinética y en el diámetro de las cámaras derechas:

- a) Dilatación de la aurícula derecha y del ventrículo derecho en las formas difusas.
- b) Aumento de los diámetros de fin de diástole y de sístole del ventrículo derecho.
- c) Discinesia apical o inferobasal del ventrículo derecho.
- d) Aneurisma lateral del ventrículo derecho próximo a la válvula tricúspide.

Resonancia magnética: en el síndrome de Brugada es normal, si no está asociado con otras entidades. En la DAVD puede observarse brillo intenso en la pared del ventrículo derecho (áreas de alta densidad) por la sustitución de las células miocárdicas por tejido fibroadiposo en el llamado triángulo de la displasia (tracto de entrada, ápex y tracto de salida):

- a) Dilatación del ventrículo y aurícula derechos.
- b) Ectasia de la vía de salida del ventrículo derecho.
- c) Imágenes discinéticas del ventrículo derecho.
- d) Posibilidad de detectar casos con compromiso del ventrículo izquierdo (VI).

Angiografía radioisotópica: en la DAVD se aprecian alteraciones de la contractilidad global y segmentaria del ventrículo derecho con discinesias y aneurismas. (37) No hay referencias en la literatura acerca de hallazgos en el síndrome de Brugada mediante este estudio.

Tomografía computarizada ultrarrápida (electrom beam computed tomography [EBCT]): una publicación reciente, (38) que da cuenta del uso de esta técnica, muestra que el 81% de los casos, de un universo de 26 pacientes portadores del síndrome de Brugada (17 pacientes), se detectaron anomalías morfológicas en el ventrículo derecho, predominantemente en el tracto de salida, y en un porcentaje menor en la pared inferior (4 pacientes). Además, los autores verificaron correlación entre el área de origen de las extrasístoles y las anomalías anatómicas encontradas. Concluyen que estas anomalías pueden ser el sustrato arrítmico del síndrome de Brugada.

Realizando un análisis de este artículo nos preguntamos:

1. Las alteraciones en el canal de sodio, eventualmente existentes, ¿no podrían *per se* alterar el resul-

tado del método por alterar la dinámica del transporte catiónico a través del sarcolema y así modificar secundariamente las características de la contracción?

2. En las llamadas enfermedades eléctricas primarias, el defecto genético es responsable de las alteraciones en el intercambio fónico a través del sarcolema y como consecuencia, con el paso del tiempo, ¿podrían conducir a alteraciones orgánicas tardías?

3. Los autores afirman que en el 9% del grupo control detectaron anomalías en el movimiento de la pared del ventrículo derecho, lo cual señala la posibilidad de que se registren alteraciones en la cinética de la pared sin necesidad de la existencia de un sustrato orgánico. ¿Podría ser ésta la situación en el grupo de pacientes con el síndrome de Brugada?

Biopsia: siempre es negativa en el síndrome de Brugada. En la DAVD puede encontrarse tejido fibroadiposo en el triángulo de la displasia y en ciertos casos puede hallarse compromiso del ventrículo izquierdo.

Tasa de mortalidad anual sin intervención: es mucho mayor en el síndrome de Brugada (10%), mientras que se calcula en un 2% en la DAVD.

Taquiarritmias en el síndrome de Brugada

En relación con las TVP potencialmente letales, se recomienda seguir el algoritmo propuesto por Lorga Filho y Brugada, (39) modificado: en presencia de FVI y ECG normal, sospechar la presencia de la forma intermitente del síndrome. En este caso, administrar ajmalina, procainamida o flecainida, con el objetivo de poner de manifiesto o exacerbar el patrón electrocardiográfico típico. Debe realizarse un ECG antes de la inyección del fármaco escogido y otro luego de su administración.

Las pruebas farmacológicas deben realizarse en un ambiente que disponga de recursos para reanimación, porque en el 0,5% de los casos pueden desencadenarse FV

Si el resultado de la prueba se considera positivo por la aparición del típico patrón electrocardiográfico, debe procederse a la derivación para realizar un estudio electrofisiológico con el objetivo de evaluar la inducibilidad de la arritmia y medir el intervalo H-V, que con frecuencia es prolongado en el síndrome de Brugada.

Se extraen muestras de sangre con heparina para efectuar las pruebas genéticas.

En todos los casos se indica la prueba farmacológica a los familiares asintomáticos, dado el carácter hereditario del cuadro que nos ocupa.

En los portadores asintomáticos de la patente electrocardiográfica se realizan estudios periódicos con ECG de Holter, ya que se ha demostrado que pueden tornarse sintomáticos. Según Maia y colabora-

dores, (40) el Holter puede revelar fluctuaciones amplias en el grado de supradesnivel J-ST, directamente proporcionales a la extensión del ciclo cardíaco: tanto mayor, cuanto más largo sea y viceversa.

Electrocardiograma en el síndrome de Brugada

Ritmo: el ritmo sinusal es la regla. Existen referencias de fibrilación auricular temporaria en la descripción original de los doctores Brugada y en alguna otra comunicación. (41)

Conducción AV: en el síndrome de Brugada el PR puede estar prolongado a expensas del H-V, el cual puede alcanzar valores de entre 60 y 75 mseg (normal hasta 55 mseg) por bloqueo intrahisiano o infrahisiano. Dado que la activación del haz de His (AH) es muy rápida, a pesar de estar aumentado el HV, el intervalo PR aún puede estar dentro de valores normales (menos de 200 mseg). En estos casos, denominados "bloqueos AV de primer grado ocultos", el diagnóstico sólo es posible por el electrograma, que mostrará desdoblamiento de la deflexión H en una onda proximal H y otra distal H' (*split His*) o simplemente una prolongación del H-V.

Eje eléctrico: se describe un eventual desvío a la izquierda o a la derecha.

QRS: patente de aparente BRD. En ciertos casos el patrón de BRD puede ser intermitente y permanecer oculto por dos semanas a tres meses. Las inyecciones de ajmalina o procainamida pueden desenmascarar el patrón oculto. Existen descripciones de bloqueo incompleto de rama derecha. (42)

En forma característica, el BRD del síndrome de Brugada es atípico, por presentar ausencia de empastamiento de la S en las derivaciones izquierdas (DI, aVL, V₅ y V₆) como sería de esperar en un BRD genuino; en otras ocasiones no existe S en estas derivaciones. Este hecho relevante nos deja la convicción íntima -sin haberlo demostrado- de que el BRD en el cuadro que nos ocupa sería "falso" en aproximadamente la mitad de los casos: "seudo-BRD" o "BRD *like*". Para esclarecer esta situación proponemos realizar un vectocardiograma en todos los casos, lo que permitirá aclarar el enigma, ya que este método muestra fehacientemente si existe o no trastorno final de conducción.

Segmento ST: se observa el característico supradesnivel persistente de V₁ a V₃ o V₄.

Se han descrito múltiples variaciones en el nivel y el aspecto del segmento ST, espontáneas o provocadas: (43) ST en "silla de montar" (*saddle type*) por elevación exclusiva del punto J, en *coved type* caracterizado por ser de concavidad inferior. Entre los cambios en el nivel del ST secundarios deben considerarse los debidos a fiebre, uso de antiarrítmicos del grupo IC (44) e IA, (45) antidepresivos tricíclicos, antimaláricos e hiperglucemia. Estos factores

pueden constituirse además en gatillo para el desencadenamiento de las TV polimórficas.

El supradesnivel del segmento ST puede observarse en las derivaciones inferiores DII, DIII y aVF con el uso de fármacos de la clase IC. (46)

Se han referido modificaciones en el nivel del segmento ST en relación con oscilaciones del tono del sistema nervioso autónomo. (47) Así, el estímulo vagal muscarínico aumenta el supradesnivel y la simpaticotonía lo disminuye. Esto explica la desaparición del supradesnivel del ST con la infusión de isoproterenol y el ejercicio.

Duración del QT: el QT y el QTc son casi siempre normales.

Taquicardia ventricular: suelen observarse TV frecuentes, imprevisibles, rápidas, polimorfas (TVP), clínicamente clase III o IV que pueden degenerar en FV y muerte súbita. Distintos autores señalan la presencia de TV tanto monomorfas (48) como polimorfas. (49)

Como comentario adicional, se han descrito ECG semejantes a los característicos del síndrome de Brugada asociados con angina variante vasoespástica, (50) y otros revelando un patrón "Brugada like" en el ECG (51) asociados con un tumor del mediastino.

Ecocardiograma: como ya se mencionó, es normal; sin embargo, estudios transesofágicos e incluso transtorácicos en raros casos han demostrado cierto grado de dilatación del ventrículo derecho. Estos, necesariamente, serían falsos síndromes de Brugada y en realidad representan formas leves de displasia arritmogénica del VD. (52)

Prueba ergométrica: es factible observar una tendencia a la normalización de las alteraciones de la repolarización ventricular atribuida al predominio simpático durante el ejercicio.

Estimulación ventricular programada: en el 80% de los casos es posible inducir una TVP y una FV. (53) El riesgo de recurrencias en el seguimiento de largo plazo de estos pacientes determina un 10% de mortalidad anual.

Tratamiento

La conducta exclusivamente basada en fármacos tiene una mortalidad del 33% a los dos años. Por lo tanto, el tratamiento de elección para los pacientes sintomáticos es el cardiodesfibrilador implantable, porque los betabloqueantes sotalol o la amiodarona -principales drogas usadas en el síndrome- no son confiables en la eliminación de arritmias fatales, ni siquiera en los pacientes asintomáticos. En estos últimos, si fue posible la inducción de una TV sostenida (TVS), deben recibir la indicación de un cardiodesfibrilador.

Los familiares asintomáticos, en los que no fue posible inducir una TVS, deberían ser controlados

con una indicación para la realización de un ECG de 15 días de duración (*looper*). El antecedente de muerte súbita en parientes puede ayudar a tomar la decisión. Siempre estará indicado un estudio electrofisiológico, y si se obtiene inducción, se procederá a la indicación de implante del cardiodesfibrilador.

Los betabloqueantes pueden prescribirse en forma concomitante, pues contribuyen a disminuir el número de descargas en el endocardio que el dispositivo tuviera que dar.

CONCLUSIONES

El síndrome de Brugada, descrito por primera vez hace menos de una década, ha merecido intensos estudios en el campo clínico, farmacológico, electrofisiológico, genético y terapéutico.

La reciente identificación de la mutación solidificó su caracterización como entidad independiente.

Hay en la actualidad una verdadera explosión de trabajos convergentes que señalan su prevalencia significativa.

El diagnóstico está investido de especial importancia por afectar a hombres en edad productiva.

La entidad permitió identificar un subgrupo que hasta hacía poco se clasificaba como fibrilación ventricular idiopática, que representa el 50% de todo el contingente.

Hasta el presente la única herramienta terapéutica de largo plazo es el cardiodesfibrilador automático implantable.

El estudio de los familiares o portadores sanos debe realizarse siempre, con las pruebas farmacológicas, genéticas y electrofisiológicas.

Creemos que en un futuro la solución definitiva será hallada en la farmacogenómica, definida como el impacto de la diversidad del genoma de los individuos o de la población sobre su respuesta a tratamientos con fármacos.

El establecimiento de un perfil genético, posiblemente utilizando múltiples marcadores de *loci* o polimorfismos de nucleótidos únicos, nos permitirá adoptar medidas preventivas apropiadas precoces e incentivar la selección de estilos de vida adaptados a la composición genética del individuo.

SUMMARY

BRUGADA SYNDROME: NEW CONCEPTS AND FUTURE PERSPECTIVES

The Brugada syndrome was the last clinical cardiovascular entity identified and described at the end of XXth century. This syndrome is characterized by the association of right bundle branch block with persistent elevation of J point and ST segment from V1 to V3, in patients recovered from

sudden death due to polymorphic ventricular tachycardia/ventricular fibrillation.

It is the mirror image of LQT3 variant of Long QT syndrome, and affects the SCN5A gene of chromosome 3, coding the alpha unit of the Na⁺ channel.

The affected ion movements of the transmembrane action potential of the rapid fibers in the Brugada syndrome are: rapid inward Na⁺ current in phase 0 or upstroke, initial outward K⁺ current or I_{to} channel of phase 1, and slow inward Ca⁺⁺ current or I_{CaL} in phase 2.

The Brugada syndrome is responsible of up to 50% of the idiopathic ventricular fibrillation, and of an indefinite number of unexplained sudden nocturnal deaths and sudden cardiac deaths in children. The differential diagnosis is done with all entities that develop idiopathic ventricular tachycardia in the absence of structural heart disease (electrical diseases) and with arrhythmogenic right ventricular dysplasia.

The only effective therapy already known is the implantable cardioverter defibrillator.

Key words Brugada syndrome - Sarcolemmic channels - Ventricular tachycardia - Ventricular fibrillation - Sudden death - Implantable cardioverter defibrillator

BIBLIOGRAFIA

- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
- Balser JR. Sodium "channelopathies" and sudden death: Must you be so sensitive? *Circ Res* 1999; 85: 872-874.
- Cheng Q, Kirsch GE, Zhang D y col. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296.
- Rook MB, Bezzina C, Alshinawi CB y col. Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 507-517.
- Roden DM, GeOge AL Jr, Bennett PB. Recent advances in understanding the molecular mechanism of the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 1023-1031.
- Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP y col. A single Na⁺ channel mutation causing both long QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999; 85: 1206-1213.
- Priori SG, Barhanin J, Hauer RN y col. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: Impact of clinical management. Parts I and II. *Circulation* 1999; 99: 518-528.
- Wang Q, Shen J, Splawski I y col. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805-811.
- Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: Clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000; 33: 299-309.
- Litovsky SH, Antzelevitch C. Rate dependence of action potential duration and refractoriness in canine ventricular endocardium differs from that of epicardium: Role of the transient outward current. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1053-1066.
- Litovsky SH, Antzelevitch C. Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ Res* 1988; 62: 116-126.
- Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996; 93: 372-379.
- Hermida J, Lemoine J, Aoun FB y col. Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol* 2000; 86: 91-94.
- Monroe MH, Littmann L. Two-year case collection of the Brugada syndrome electrocardiogram patterns at a large teaching hospital. *Clin Cardiol* 2000; 23: 849-851.
- Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S y col. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96: 2595-2600.
- Kannel WB, Cupples A, D'Agostino RB. Sudden death risk in overt coronary heart disease: The Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113: 799-804.
- Brugada P, Brugada J, Brugada R. Ajmaline unmasks right bundle branch block-like and ST segment elevation in V1-V3 in patients with idiopathic fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 599-602.
- Consensus Statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States. Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart: Need for definition and standardized clinical evaluation. *Circulation* 1997; 95: 265-272.
- Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM. A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium and heart. *Surg Gynecol Obst* 1958; 107: 602-604.
- Vázquez-Jiménez JF, Muehler EG, Daebritz S y col. Cantrell's syndrome: A challenge to the surgeon. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1178-1185.
- Alings M, Wilde A. "Brugada" syndrome: Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999; 99: 666-673.
- Kirschner RH, Eckner FA, Baron RC. The cardiac pathology of sudden, unexplained nocturnal death in Southeast Asian refugees. *JAMA* 1986; 256: 2700-2705.
- Priori SG, Napolitano C, Giordanò U y col. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000; 355: 808-809.
- Harper RM. Autonomic control during sleep and risk for sudden death in infancy. *Arch Ital Biol* 2001; 139: 185-194.
- Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-460.
- Lin FC, Finley CD, Rahimtoola SH y col. Idiopathic paroxysmal ventricular tachycardia with a QRS pattern of right bundle branch block and left axis deviation: A unique clinical entity with specific properties. *Am J Cardiol* 1983; 52: 95-100.
- Benhorin J, Taub R, Goldmit M y col. Effects of flecainide in patients with new SCN5A mutation. Specific therapy for long QT syndrome? *Circulation* 2000; 101: 1698-1706.
- Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B y col. New electrocardiographic leads and procainamide test for detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur Heart J* 2001; 22: 2290-2296.
- Gussak I, Bjerregaard P, Hammill SC. Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1635-1638.
- Corrado D, Nava A, Buja G y col. Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 443-448.
- Brugada P, Brugada J, Brugada R. "Brugada syndrome": A structural cardiomyopathy or a functional electrical disease? En: Ravielli F (ed). *Cardiac arrhythmias*. Venice, Springer-Verlag 1997.
- Rampazzo A, Nava A, MiOrin M y col. ARVD4 a new locus

- fOr arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 2 long arm. *Genomics* 1997; 45: 259-263.
33. COonar A, ProtOnotariOs N, TsatsOpoulou A y cOl. Gene fOr arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidemiolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation* 1998; 97: 2049-2058.
 34. Ahmad F, Li D, Karibe A y cOl. Localization of a gene responsible fOr arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. *Circulation* 1998; 98: 2791-2795.
 35. Metzger JT, de Chillou C, Cheriex E y cOl. Value Of the 12-lead electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular dysplasia, and absence Of correlation with echocardiographic findings. *Am J Cardiol* 1993; 72: 964-967.
 36. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K y cOl. Assessment Of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: Insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1628-1634.
 37. BruzzOne F, Borziani S, Clavario P y col. Right ventricular dysplasia. Radioisotopic angiography. *Eur Heart J* 1989; 10 (Suppl D): 37-41.
 38. Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S y col. Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2001; 22: 1032-1041.
 39. LOrga Filho A, Brugada P. Right bundle branch block, ST segment elevation from V1 to V3 and sudden death. What we know about this peculiar and clinical electrocardiographic syndrome? *Arq Bras Cardiol* 1997; 68: 205-208.
 40. Maia IG, Soares MW, Borghossian SH y col. The Brugada syndrome. Outcome of one case. *Arq Bras Cardiol* 2000; 74: 437-445.
 41. VillacOrta H, Faig Torres RA, Ribeiro Simbes de Castro I y col. Sudden death in patients with right bundle branch block and persistent ST segment elevation. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66: 229-231.
 42. Brebill-PerrOt B, Beurrier D, Jacquemin L y col. Incomplete bundle branch block and ST segment elevation: Syndrome associated with sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with apparently normal heart. *Clin Cardiol* 1997; 20: 407-410.
 43. Preito-Solis JA, Martin Duran AI. Multiple changes Of the morphology Of ST segment in a patient with Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 136-138.
 44. Fujiki A, Usui M, Nagasawa H y col. ST segment elevation in the right precordial leads induced with class IC antiarrhythmic drugs: Insight into the mechanism Of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 214-218.
 45. Pinar Bermúdez EG, Alberola A, Martínez Sánchez J y cOl. Spontaneous sustained monomorphic ventricular tachycardia after administration Of ajmaline in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 407-409.
 46. Nakamura W, Segawa K, Ito H y col. Class IC antiarrhythmic drugs, flecainide and pilsicainide, produce ST segment elevation simulating inferior myocardial ischemia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 855-858.
 47. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S y cOl. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061-1070.
 48. Shimada M, Miyasaki T, Miyoshi S y cOl. Sustained monomorphic ventricular tachycardia in a patient with Brugada syndrome. *Jpn Circ J* 1996; 60: 364-370.
 49. Carlsson J, Erdogan A, Schulte B y cOl. Possible role of epicardial left ventricular programmed stimulation in Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 247-249.
 50. Chinushi M, Kuroe Y, Ito E y cOl. Vasospastic angina accompanied by Brugada-type electrocardiographic abnormalities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 108-111.
 51. Tarin N, Farre J, Rubio JM y cOl. Brugada-like electrocardiographic pattern in a patient with a mediastinal tumor. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1264-1266.
 52. YOSHIOka N, Tsuchihashi K, Yuda S y col. Electrocardiographic and echocardiographic abnormalities in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and their pedigrees. *Am J Cardiol* 2000; 85: 885-889.
 53. Kondo K, Watanabe I, Kojima T y col. Role Of programmed electrical stimulation in the syndrome Of right bundle branch block, ST segment elevation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 820-825 (abstract).