

Valor del electrocardiograma en el diagnóstico y pronóstico del síndrome de Brugada

DRES. ANDRÉS RICARDO PÉREZ-RIERA PHD ¹, FRANCISCO FEMENÍA ², ADRIÁN BARANCHUK FACC ³

RESUMEN

El electrocardiograma de 12 derivaciones asociado con las derivadas accesorias (precordiales derechas altas) es el método complementario con el cual se obtiene la mayor información diagnóstica y pronóstica en pacientes portadores con síndrome de Brugada.

Mediante este método sencillo, económico, reproducible y operador independiente, podemos estudiar las alteraciones tanto de la despolarización como de la repolarización ventricular. También permite el diagnóstico de las distintas arritmias supraventriculares que pueden acontecer así como caracterizar las diferentes taquicardias ventriculares.

Por otro lado, el análisis vectocardiográfico con el método de Frank en pacientes con síndrome de Brugada, sugiere la dualidad de los mecanismos fisiopatológicos del patrón electrocardiográfico característico o tipo 1, demostrándose características distintivas y particulares, con respecto a individuos portadores de bloqueo de rama derecha.

La comprensión de todos estos mecanismos, pueden contribuir a orientar futuros esfuerzos terapéuticos que permitan controlar la disfunción de los canales asociados a esta rara y compleja canalopatía.

SUMMARY

Twelve-lead ECG associated to high right parasternal accessory leads is the resource that yields a greatest number of diagnostic and prognostic information in patients carriers of BrS.

By this simple, cheap, reproducible, and operator-independent method, depolarization alterations can be studied as well as ventricular repolarization aspects. The method allows diagnosing frequent episodes of atrial fibrillation and other supraventricular arrhythmias, as well as characterizing the different ventricular tachyarrhythmias.

The analysis of the Frank VCG (F-VCG) of patients with BrS suggests the duality of the underlying physiopathological mechanisms of the Brugada Type-1 ECG pattern. F-VCG of patients with Brugada type-1 ECG pattern has distinctive characteristics from the F-VCG of individuals with RBBB pattern. The understanding of these mechanisms may help to guide future therapeutic efforts to control the channels dysfunction associated with this intriguing channelopathy.

PALABRAS CLAVE: ELECTROCARDIOGRAMA
SÍNDROME DE BRUGADA
-diagnóstico
SÍNDROME DE BRUGADA
-pronóstico

KEY WORDS: ELECTROCARDIOGRAM
BRUGADA SYNDROME
-diagnosis
BRUGADA SYNDROME
-prognosis

1. Faculdade de Medicina do ABC Fundação do ABC. Santo André, São Paulo, Brasil.

2. Unidad de Arritmias, Departamento de Cardiología, Hospital Español de Mendoza, Argentina.

3. Heart Rhythm Service, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada.

Correspondencia: Andrés Ricardo Pérez-Riera MD. Rua Sebastião Afonso, 885. CEP: 04417-000 Jardim Miriam. São Paulo, Brasil. Correo electrónico: riera@uol.com.br

Los autores no refieren ningún conflicto de interés

Recibido julio 11, 2011; aceptado julio 26, 2011.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brugada (SBr) es una canalopatía clínico-electrocardiográfica hereditaria, familiar, autosómica dominante poligénica de incompleta y baja penetrancia o esporádica, que afecta predominantemente el epicardio del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) ⁽¹⁾.

Clínicamente se manifiesta por síncope o muerte súbita cardíaca que ocurre durante el reposo o el sueño nocturno (85% de los casos), consecuencia de episodios de taquicardia ventricular polimórfica (TVP) que pueden degenerar en fibrilación ventricular (FV) en ausencia de cardiopatía estructural aparente, efecto de fármacos, insuficiencia coronaria, o desequilibrio electrolítico ^(2,3).

Desde el punto de vista electrocardiográfico el diagnóstico solo es posible con el registro, espontáneo o desenmascarado con fármacos específicos, del denominado patrón electrocardiográfico tipo 1 o signo de Brugada, consistente en elevación del punto J y segmento ST 2 mm de convexidad superior seguido de onda T negativa en derivaciones precordiales derechas (V₁-V₂ o de V₁ a V₃) y/o precordiales derechas altas (V_{1H}, V_{2H} y V_{3H}) ⁽⁴⁾ (figura 1).

Como observación es importante destacar que la derivación V₃ raramente presenta el patrón tipo 1 y nunca lo muestra en forma aislada, es decir sin que aparezca en V₁-V₂ ⁽⁴⁾.

La simple presencia del patrón tipo 1 en ausencia de síntomas no debe ser considerado síndrome, pero amerita el estudio del paciente en profundidad para determinar si se trata de un paciente asintomático portador de la enfermedad o de una fenocopia, es decir, de aquel paciente que tiene otra causa capaz de generar el patrón electrocardiográfico tipo 1 (formas adquiridas o fenocopias).

PRINCIPALES ELEMENTOS EPIDEMIOLÓGICOS

- **Edad:** se observa más frecuentemente en individuos adultos jóvenes (edad promedio del primer evento 40 años).
- **Raza:** prevalencia mayor en la etnia asiática-amarilla (60% de todos los casos).
- **Sexo:** gran predominio del género masculino (8:1).

La presente revisión tiene como objetivo mostrar las características electrocardiográficas diagnósticas del síndrome y estratificar

el valor pronóstico de algunos hallazgos electrocardiográficos.

CARACTERIZACIÓN ELECTROCARDIOGRÁFICA

Estudiaremos sucesivamente las características del ritmo, frecuencia cardíaca, onda P, intervalo PR o PQ, eje eléctrico del QRS en el plano frontal (SÂQRS), duración del intervalo QRS, los patrones morfológicos del complejo QRS, incluyendo las alteraciones de conducción en el sistema hisiano derecho, eventual presencia de extremo desvío del eje del QRS para la izquierda que puede significar bloqueo fascicular anterior izquierdo o bloqueo fascicular superior de la rama derecha, la eventual presencia de fragmentación del QRS (fQRS) y del “signo de aVR”, los aspectos vinculados con la repolarización ventricular (elevación del punto J, segmento ST, alternancia de la onda T y la excepcional aparición de onda épsilon), la duración del intervalo QT/QTc, del intervalo transcurrido desde el ápice hasta el fin de la onda T (“T_{peak}-T_{end} interval o Tpe”), así como la relación del intervalo ápice de T-T-fin/QT (“T_{peak}-T_{end}/QT ratio”. Analizaremos también las arritmias supraventriculares y ventriculares.

Finalmente abordaremos el denominado fenotipo Brugada atípico, variante del SBr, fibrilación ventricular idiopática asociada al patrón de repolarización precoz o síndrome de Haissaguerre.

RITMO

El ritmo sinusal está presente en aproximadamente 80% de los casos, no obstante se observa una cierta tendencia a la pérdida del mismo ya que las alteraciones electrofisiológicas condicionadas por las mutaciones genéticas afectan tanto al nódulo sinusal como al tejido auricular.

Un estudio realizado en dos familias por Smits y colaboradores ⁽⁵⁾, ha identificado la mutación E161K en el canal de sodio, la cual se manifestó fenotípicamente con el SBr, la enfermedad progresiva de la conducción, y disfunción del nódulo sinusal.

Sumiyoshi y colaboradores ⁽⁶⁾ estudiaron cinco pacientes sintomáticos, de los cuales tres tenían pausas sinusales documentadas mayores a 3 segundos. El estudio electrofisiológico de esta pequeña serie reveló un tiempo

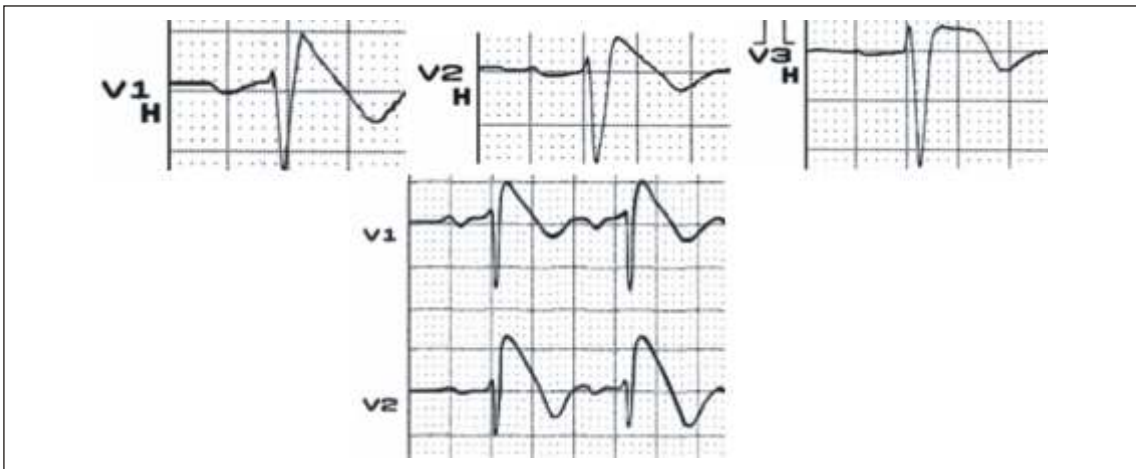


FIGURA 1. Se observa el patrón electrocardiográfico tipo 1 o signo de Brugada caracterizado por la elevación del punto J y segmento ST ≥ 2 mm de con velocidad superior seguida de onda T negativa en las precordiales de rechas y de rechas altas (V_{1H} , V_{2H} y V_{3H}).

de recuperación del nódulo sinusal prolongado en dos.

Mutaciones en el gen SCN5A, que codifica el canal de sodio [Na (v) 1.5] pueden causar una gama amplia de síndromes arrítmicos con o sin cardiopatía estructural como el síndrome de QT prolongado variante 3, SBr/síndrome de la muerte inesperada nocturna, fibrilación ventricular idiopática, síndrome de la muerte súbita infantil, enfermedad de Lenégre o enfermedad progresiva del sistema de conducción, disfunción del nódulo sinusal, fibrilación auricular, paro auricular, miocardiopatía dilatada así como entidades mixtas o síndromes superpuestos (7-9).

Neu y colaboradores (10) identificaron una rara condición clínica asociada a una nueva mutación en el gen SCN5A (p.I230T), responsable de la pérdida de la función del canal de sodio y un nuevo tipo de fenotipo caracterizado por disfunción del nódulo sinusal, enfermedad del sistema conducción intraventricular progresiva y arritmias complejas. A diferencia de la mayoría de las canalopatías que afectan el canal de sodio informadas hasta el presente momento, esta mutación muestra un síndrome de herencia recesiva que no parece seguir las reglas mendelianas.

FRECUENCIA CARDÍACA

Como se describió anteriormente, puede existir bradicardia sintomática secundaria a disfunción del nódulo sinusal. La prevalencia del patrón Brugada tipo 1 en pacientes con síndrome del nódulo sinusal enfermo, parece ser

mayor que el de la población general. Este subgrupo de pacientes con SBr y con compromiso del nodo sinusal tiene un mayor riesgo para el desarrollo de FV espontánea (11,12).

ONDA P

La eventual observación de prolongación en la duración de la onda P así como del intervalo PR y del intervalo QRS en el electrocardiograma (ECG) de superficie tienen por mecanismo subyacente la alteración de despolarización. Del mismo modo, la prolongación en el electrograma hisiano de los intervalos AH (aurícula-His) y HV (His-ventrículo) responden a este mecanismo y se encuentran significativamente prolongados en los pacientes con SBr que desarrollan arritmias supraventriculares (13).

Una discreta prolongación en la duración de la onda P es encontrada con frecuencia en los portadores de la mutación en el gen SCN5A. En este grupo de pacientes, el test provocativo con flecainida ocasiona mayor prolongación en la duración de la onda P (14).

La figura 2 muestra el registro electrocardiográfico de la onda P realizado antes e inmediatamente después del test farmacológico con ajmalina (1 mg/kg) en un caso de SBr sintomático en el cual el estudio genético para el gen SCN5A fue positivo.

El retraso de la conducción intraauricular y su heterogeneidad se ha comprobado en los pacientes con SBr, especialmente en aquellos con el patrón tipo 1 espontáneo. Estos disturbios dromotropos auriculares son el sustrato elec-

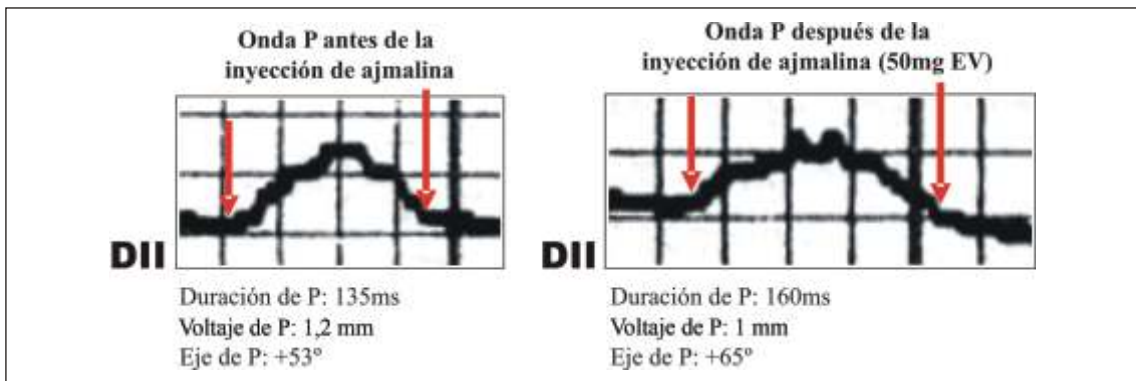


FIGURA 2. Registro electrocardiográfico de la onda P en un paciente con SBr realizado antes e inmediatamente después del test farmacológico con ajmalina (1 mg/kg). La duración de la onda P antes de la inyección está prolongada [duración de P (Pd) = 135 ms], luego de la administración del fármaco aumenta su duración (Pd = 162 ms).

trofisiológico de las taquiarritmias auriculares como la fibrilación auricular (FA). Este retraso ha sido confirmado recientemente empleando ECG de señales promediadas auriculares (13,15).

INTERVALO PR

El bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado se observa en alrededor de 50% de los casos de SBr, especialmente cuando es identificada la mutación en el gen SCN5A.

Smits y colaboradores (15) observaron que pacientes con SBr en quienes se demuestra la mutación (20% de los casos), presentan un intervalo PR más prolongado que aquellos pacientes portadores del síndrome pero sin la mutación. Un intervalo PR de 210 ms en el ECG de superficie asociado a un intervalo HV 60 ms en el electrograma hisiano, son predictores de la presencia de la mutación SCN5A. Además, después de la inyección de bloqueadores del canal de sodio, los portadores de la mutación muestran intervalos PR y QRS de mayor duración. La figura 3 revela el caso de un paciente con SBr sintomático, realizado inmediatamente después del test farmacológico con ajmalina (1 mg/kg).

Aquellos pacientes con el patrón tipo 1 espontáneo asociado a un intervalo PR 170 ms y/o a una onda T negativa de mayor profundidad en la derivación V₁ presentaron peor pronóstico durante el seguimiento (16).

EJE ELÉCTRICO DEL QRS EN EL PLANO FRONTAL (SÂQRS)

El SÂQRS es normal en la mayoría de los casos (90%), pero en cerca de 10% se verifica ex-

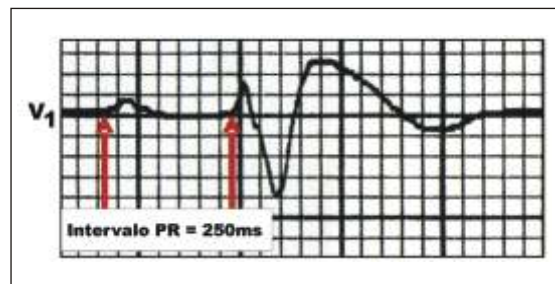


FIGURA 3. Se muestra la derivación V₂ de un paciente con SBr sintomático posterior al test farmacológico con ajmalina (1 mg/kg). Se observa el intervalo PR prolongado (250 ms), con bloqueo AV de primer grado asociado al patrón tipo 1 de Brugada. El test farmacológico de provocación fue considerado positivo.

tremo desvío hacia la izquierda, lo que sugiere una posible asociación con bloqueo fascicular anterior izquierdo (BFAI) (17) (figura 4). No obstante, un análisis detallado de la morfología del QRS en este plano y las características del bucle del QRS del vectocardiograma puede revelarnos ocasionalmente que se trata de un bloqueo fascicular superior de la rama derecha (BFSRD) y no de un BFAI (18). La figura 5 muestra los criterios electro-vectocardiográficos (ECG/VCG) que diferencian ambos disturbios dromotropos.

Existen evidencias clínicas en humanos que apoyan la presencia de retardo final de conducción (RFCD) como parte del proceso fisiopatológico del SBr (mecanismo de despolarización). Los RFCD se localizan en el TSVD y podrían relacionarse con algún grado de anomalía estructural (19) (figura 6).

DURACIÓN DEL INTERVALO QRS

El intervalo QRS representa el tiempo de con-

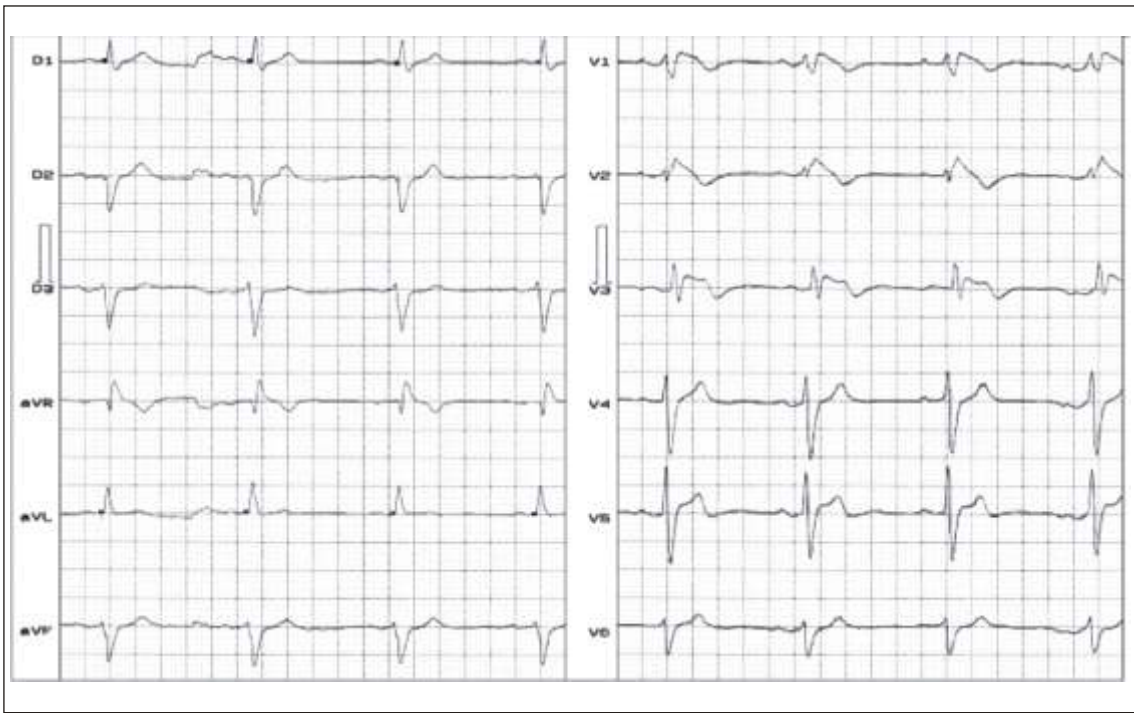


FIGURA 4. ECG de un paciente con SBr sintomático, observándose el patrón electrocardiográfico tipo 1 con desviación del eje eléctrico del QRS hacia la izquierda (eje eléctrico en el plano frontal próximo a -80°). Un análisis superficial puede hacernos pensar en la presencia de bloqueo de la rama antero superior izquierda. Otro hallazgo en este ECG es la presencia de onda R final en aVR, con un voltaje > 3 mm (signo de aVR). Cuando está presente, se relaciona con una mayor

ducción intraventricular. En un estudio reciente que incluyó a 200 pacientes con SBr, se comprobó que la prolongación del complejo QRS (> 120 ms) se observa más frecuentemente en los sintomáticos ⁽²⁰⁾.

La administración de fármacos bloqueadores del canal de sodio produce en las mujeres un incremento significativamente mayor del intervalo PR y de la duración del complejo QRS ⁽³⁾.

Ohkubo y colaboradores ⁽²¹⁾ estudiaron la duración de los intervalos PR, QRS y QT en 35 pacientes con SBr (10 sintomáticos y 25 asintomáticos). El QRS fue medido en V₂. Una duración del QRS > 120 ms resultó predictora de arritmias y fue el único parámetro que diferenció los sintomáticos de los asintomáticos. Un intervalo r-J en V₂ > 90 ms y una duración del intervalo QRS en V₆ > 90 ms son predictores de recurrencias de eventos en pacientes con SBr sintomáticos ⁽²²⁾.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL COMPLEJO QRS
Desde la descripción inicial en 1992, se considera que el patrón electrocardiográfico del SBr presenta bloqueo incompleto (BIRD) o

completo de rama derecha (BCRD). No obstante, son frecuentes los casos donde este disturbio dromotrópico por el sistema hisiano derecho presenta características atípicas o no existe por la ausencia de la indispensable onda S final ancha en las derivaciones izquierdas I, aVL, V₅ y V₆ ^(23,24). Esta incongruencia ha dado lugar a las confusas denominaciones de *bloqueo de rama derecha símil o pseudo bloqueo de rama derecha*. La figura 7 muestra un ejemplo de estos casos. Con el objetivo de esclarecer esta diferencia, nuestro grupo realizó un análisis comparativo electrocardiográfico y vectorcardiográfico de pacientes con SBr sintomáticos y patrón tipo 1 con individuos sanos portadores de los patrones electrocardiográficos de bloqueo completo e incompleto de rama derecha. Nuestros resultados revelaron que los pacientes con SBr tienen un patrón de disturbio dromotrópico diferente de aquel de los individuos sanos con BIRD o BCRD lo que señala que en la entidad el bloqueo en el sistema hisiano derecho es divisional o fascicular y ocurre en las fibras localizadas dentro del TSVD (bloqueo fascicular superior de la rama derecha) ⁽²⁵⁾.

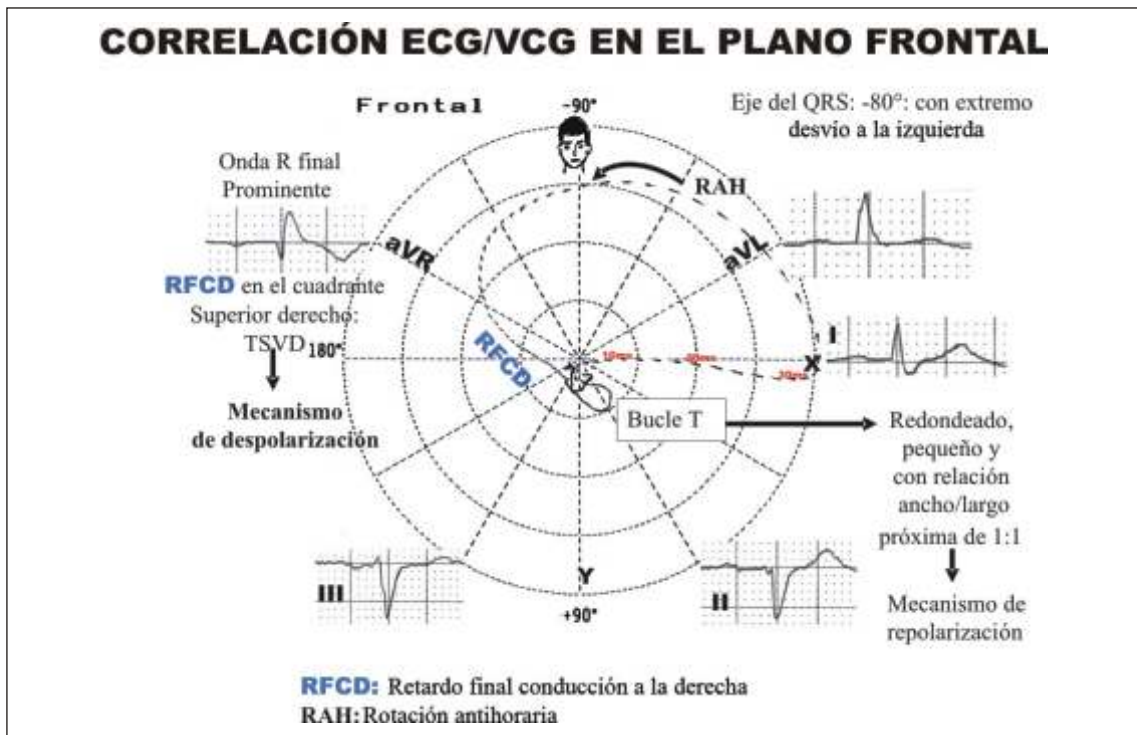


FIGURA 6. Se muestra la correlación ECG/VCG en el PF del mismo paciente donde se constatan elementos que indican retardo final de conducción (RFCD) compatibles con BFSRD y no con BFAI. Los vectores de los 30 ms iniciales dirigidos para la izquierda, I y aVL muestran patrón R y Rs (en el BFAI qR), y el RFCD está localizado en el cuadrante superior derecho (en el BFAI en el cuadrante superior izquierdo), lo que justifica la onda R final prominente en aVR.



FIGURA 7. ECG de un paciente portador de SBr con patrón electrocardiográfico tipo 1 en ausencia de ondas S finales en las derivaciones izquierdas I, aVL, V5 y V6. Este tipo de trazados ha motivado las confusas denominaciones de *bloqueo de rama derecha simil o pseudobloqueo de rama derecha*.

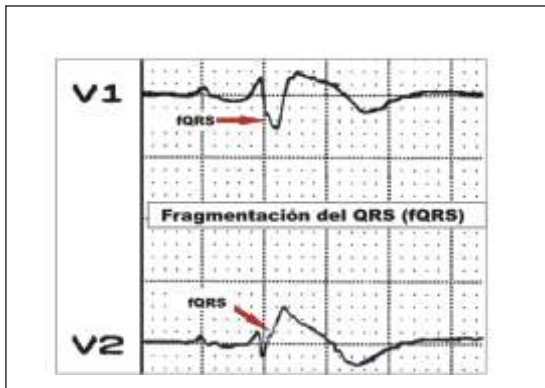


FIGURA 8. Presencia de fragmentación del QRS (fQRS) (flechas) en dos derivaciones consecutivas (V₁-V₂) en un paciente con SBr.

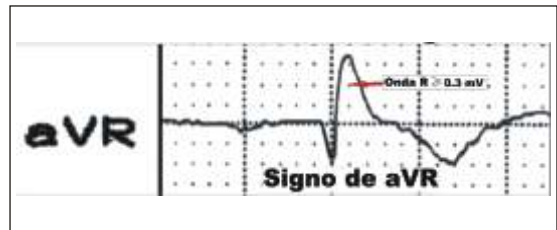


FIGURA 9. Se observa en la derivación aVR la presencia de onda R final con voltaje prominente (3 mm) y un cociente R/q = 0,75 en un paciente portador de SBr sintomático. La presencia de este signo es considerado un marcador de mayor riesgo para el desarrollo de eventos arrítmicos graves.

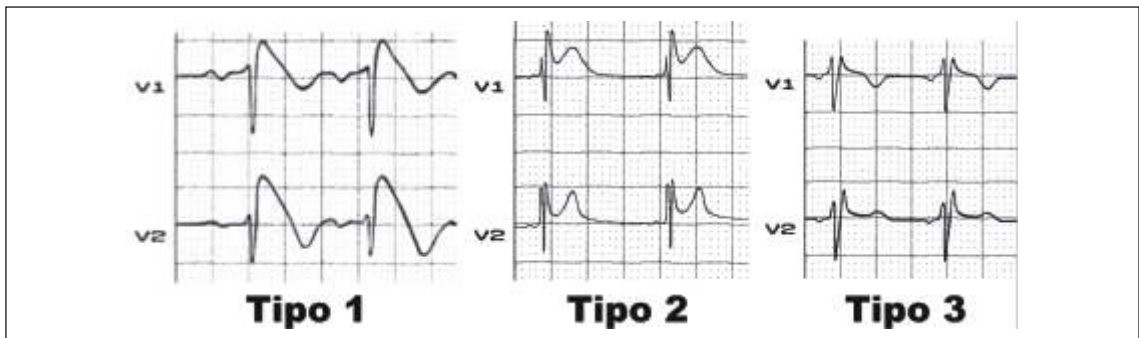


FIGURA 10. Se muestran los tres tipos de patrones de repolarización en el SBr, donde solo el tipo 1 tiene valor diagnóstico cuando se asocia a eventos (síncope o muerte súbita abortada) en pacientes sin cardiopatía estructural, efecto de drogas, insuficiencia coronaria o desequilibrio electrolítico.

de la onda R en aVR indica un mayor retraso de la conducción ventricular en el TSVD y consecuentemente mayor heterogeneidad eléctrica.

Vectorcardiográficamente, este retraso de la conducción ventricular se localiza en el cuadrante superior derecho del plano frontal, correspondiente al territorio de fascículo superior o subpulmonar de la rama derecha, anatómicamente ubicada en la región del TSVD⁽³⁴⁾.

REPOLARIZACIÓN VENTRICULAR

Desde el primer consenso⁽³⁵⁾ se describen en el SBr tres patrones electrocardiográficos de repolarización en las derivaciones precordiales derechas o derechas altas, o ambas, denominados tipo 1, 2 y 3, presentando valor diagnóstico sólo el tipo 1. Las características de los patrones son las siguientes:

- Tipo 1: elevación del punto J y segmento ST 2 mm de convexidad superior (*coved type*)

o rectilíneo oblicuo descendente, seguido de onda T negativa en V₁-V₂ o de V₁ a V₃.

- Tipo 2: elevación del segmento ST en su porción inicial 2 mm y en la final 1 mm con perfil en silla de montar (*saddle back*) seguido de onda T positiva o bifásica en V₁-V₂ o de V₁ a V₃.
- Tipo 3: elevación del punto J y del segmento ST en silla de montar o de convexidad superior en V₁-V₂ o de V₁ a V₃, = 2 mm en su porción inicial y < 1 mm en la final, seguido de onda T positiva (figura 10).

Recientemente, en un modelo experimental, Take y colaboradores⁽³⁶⁾ describieron un nuevo patrón electrocardiográfico denominado patrón Brugada tipo 0, el cual se caracteriza por ser un patrón tipo 1 pero sin onda T negativa. En este estudio los autores demostraron que la conversión recíproca entre tipo 0 y tipo 1 se encuentra asociada a una significativa heterogeneidad en los potenciales de acción monofásicos, lo que es considerado un

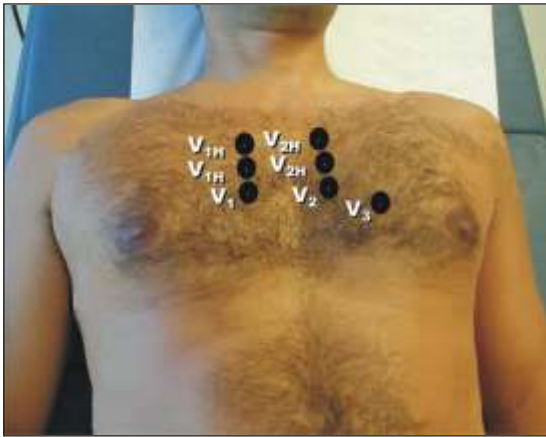


FIGURA 11. Localización de las derivaciones precordiales derechas convencionales (V_1 - V_2 o de V_1 a V_3) y las accesorias o derivaciones precordiales derechas altas (V_{1H} , V_{2H} y V_{3H}). V_1 : 4° espacio intercostal en el borde derecho del esternón, V_2 : 4° espacio intercostal en el borde izquierdo del esternón, V_3 : intermedia entre V_2 y V_4 , V_{1H} : 2° o 3° espacio intercostal, en la margen derecha del esternón, V_{2H} : 2° o 3° espacio intercostal, en la margen izquierda del esternón.

factor predisponente para el desarrollo de arritmias ventriculares.

El mecanismo molecular subyacente de la elevación del segmento ST en el patrón electrocardiográfico Brugada, se relaciona con la salida de K^+ durante la fase 1 (canal I_{to}), coincidente con el punto J del ECG de superficie y responsable de una marcada acentuación de la muesca del potencial de acción en el epicardio del TSVD, pero no en las células del endocardio.

La onda J del SBr es originada por un gradiente de voltaje transmural en el TSVD. Estas se registran con mayor sensibilidad en las derivaciones precordiales derechas altas pudiendo no existir cuando el electrodo se encuentra en la posición patrón del cuarto espacio intercostal. Las derivaciones accesorias derechas altas deberían realizarse en forma rutinaria ante la sospecha de SBr, dado que numerosos trabajos han demostrado que aumentan la sensibilidad para la detección del patrón electrocardiográfico diagnóstico tipo 1 (37-44). De igual forma, Vataescu y colaboradores (45) demostraron que la inspiración profunda pone en evidencia el patrón electrocardiográfico tipo 1 en el SBr por el mismo mecanismo que la colocación de los electrodos en una posición más alta. Durante el test provocativo con ajmalina las derivaciones precordiales derechas altas V_{1H} y V_{2H} , son las más sensibles y específicas para el diagnóstico del patrón electrocardiográfico, mientras que la V_{3H} no muestra diferencias con la V_3 convencional (46) (figura 11).

TABLA 1. FENOCOPIAS DE BRUGADA

- Patrón de repolarización precoz
- Corazón de atleta
- Aumento del tono vagal
- Pectum excavatum
- Sobrecarga ventricular izquierda
- Bloqueo de rama derecha
- Pericarditis aguda
- Embolia pulmonar
- Hipercalcemia
- Hiper o hipopotasemia
- Hiponatremia severa
- Insuficiencia adrenal
- Parálisis periódica familiar tirotóxica
- Hiperinsulinemia
- Hipotermia
- Síndrome de QT prolongada tipo 3 y formas mixtas
- Hemorragia subaracnoidea
- Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho
- Cardiomiopatía chagásica crónica
- Miocarditis
- Tumores cardíacos
- Postoperatorio de cirugía correctiva de esófago
- Compresión mecánica del TSVD
- Fármacos
- Intoxicación por cocaína
- Deficiencia de tiamina
- Enfermedad de Duchenne
- Ataxia de Friederich
- Distrofia miotónica tipo 2

Al realizar el análisis electrocardiográfico ante la sospecha de un SBr, deberán ser excluidas numerosas condiciones que pueden simular el patrón tipo 1 característico, las denominadas formas adquiridas del SBr (47), patrón electrocardiográfico Brugada-like (48) o como nuestro grupo las denomina *fenocopias de Brugada*. Fenocopia se define como una condición ambiental que imita o copia una alteración determinada genéticamente (49-51). En la tabla 1 se muestran las fenocopias descritas hasta el presente momento.

PATRÓN ELECTROCARDIOGRÁFICO DESENMASCARADO POR FÁRMACOS

Dado que el patrón tipo 1 puede temporalmente desaparecer transformándose en los tipos 2 o 3, o incluso normalizar el ECG, como recurso se encuentran las pruebas farmacológicas de provocación. Para tal fin se emplean los fármacos bloqueadores del canal de sodio (2). Los protocolos utilizados están esquematizados en la tabla 2.

Se considera resultado positivo si luego de la prueba con alguno de estos fármacos aparece el patrón electrocardiográfico tipo 1. La

prueba debe realizarse con monitorización continua, en unidad de cuidados críticos y con recursos de resucitación, registrando un ECG cada minuto durante 10 minutos. Deberá darse por concluida la prueba cuando: *a)* aparece el patrón ECG tipo 1 (diagnóstico confirmado); *b)* desarrollo de múltiples extrasístoles o arritmias ventriculares complejas; *c)* aparece ensanchamiento del QRS > 130% respecto al valor basal ⁽⁵³⁾.

De todos los fármacos utilizados, la ajmalina es el más eficaz con una sensibilidad de 80%, especificidad de 94,4%, valor predictivo positivo de 93,3% y valor predictivo negativo de 82,9% ⁽⁵⁴⁾.

En un estudio realizado con flecainida en 110 pacientes con genotipo positivo, se observó que tiene un bajo valor predictivo negativo (36%) ⁽⁵⁵⁾.

Los valores diagnósticos de ajmalina y flecainida se compararon en un estudio en el que 22 pacientes con diagnóstico confirmado de SBr se sometieron sucesivamente a la prueba con ambos fármacos. La prueba confirmó el diagnóstico en todos los pacientes cuando se administró ajmalina, pero sólo en 15 pacientes cuando se utilizó flecainida. Al mismo tiempo, la elevación del segmento ST-T fue mayor con ajmalina ($0,43 \pm 0,15$ mV vs $0,29 \pm 0,18$ mV) ⁽⁵⁶⁾.

INTERVALO QT

Pitzalis y colaboradores ⁽⁵⁷⁾ describieron la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) en precordiales derechas (pero no en las precordiales izquierdas) en los pacientes con SBr, especialmente tras la administración de bloqueadores del sodio. Posteriormente esto se ha podido correlacionar con un peor pronóstico, especialmente cuando la duración del intervalo QTc en V₂ es > 460 ms ⁽⁵⁸⁾.

Como el intervalo QT está formado por la despolarización ventricular (QRS) y la repolarización (ST/T), creemos que esta prolongación selectiva representa un cierto grado de bloqueo parietal en el TSVD, como el observado en la displasia arritmogénica del ventrículo derecho (mecanismo de despolarización).

Antzelevitch y colaboradores ⁽⁵⁹⁾ identificaron una mutación en los genes CACNA1C (A39V y G490R) y CACNB2 (S481L) que codifican la subunidad alfa1 y beta2b del canal lento de calcio, voltaje sensible, con locus en el cromosoma 12, y que produce una pérdida de

TABLA 2. FÁRMACOS UTILIZADOS PARA DESENMASCARAR EL PATRÓN ELECTROCARDIOGRÁFICO EN EL SÍNDROME DE BRUGADA

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis</i>	<i>Vía de administración</i>
Ajmalina	1 mg/kg	EV (en 5 minutos)
Flecainida	2 mg/kg	EV (en 10 minutos)
	400 mg	Oral
Procainamida	10 mg/kg	EV (en 10 minutos)
Pilsicainida	1 mg/kg	EV (en 10 minutos)

la función en la subunidad alfa-1C del canal y que se manifiesta por el fenotipo electrocardiográfico del SBr asociado a un intervalo QTc discretamente más corto (< 360ms). Este intervalo se mostró con escasa adaptación a las modificaciones de la frecuencia cardíaca y la quinidina normalizó su duración y previno la inducción de arritmias ventriculares durante la estimulación ventricular programada. A esta variante se la conoce como SBr tipo 3.

INTERVALO TRANSCURRIDO DESDE EL ÁPICE HASTA EL FIN DE LA ONDA T (T_{PEAK}-TEND INTERVAL O TPE) Y RELACIÓN DEL INTERVALO ÁPICE DE T/T-FIN/QT (T_{PEAK}-TEND/QT RATIO)

En electrocardiografía la onda T representa la repolarización ventricular. El intervalo desde el inicio del complejo QRS hasta el vértice de la onda T corresponde al período refractario absoluto del potencial de acción monofásico.

La rampa final descendente de la onda T de inscripción más rápida que la ascendente inicial corresponde al período refractario relativo o vulnerable del potencial de acción monofásico.

El intervalo transcurrido desde el vértice hasta el final de la onda T del ECG (T_{peak}/T_{end} interval or Tpe), corresponde a la normal dispersión transmural de la repolarización ventricular entre el epicardio, miocardio medio y endocardio. La amplificación de este intervalo (mayor heterogeneidad) es un factor arritmogénico funcional por reentrada en fase 2 y puede asociarse con mayor tendencia a arritmias graves.

Este intervalo Tpe, inferido en V₅, tiene un valor normal de 94 ms en el hombre y 92 ms en

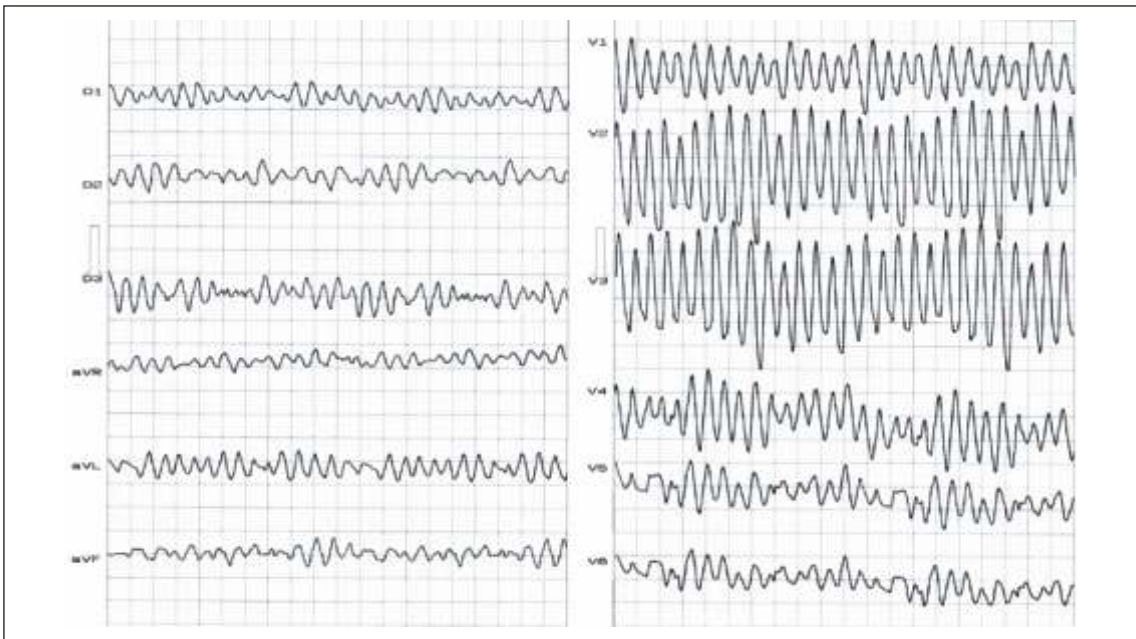


FIGURA 12. ECG de 12 derivaciones en un paciente con la mutación SCN5A presente durante un evento de FV.

TABLA 3. PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE LA TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMORFA ENCONTRADA EN EL SÍNDROME DE BRUGADA Y LA TORSADE DE POINTES.

	<i>TdP</i>	<i>TVP</i>
Eventos precedidos de pausas	Sí	No
Frecuencia cardíaca	200-250 l/min	260-352 l/min
Alteraciones electrolíticas	Frecuentemente	Nunca
Intervalo de acoplamiento de la EV de inicio	Largo	Corto
Intervalo QTc	Prolongado	Normal, corto o selectivamente prolongado en precordiales derechas
Onda U	Presente y de gran voltaje	Normal
Prevalencia	Frecuente	Infrecuente

la mujer. La prolongación del Tpe para valores 120 ms se asocia con mayor probabilidad de evento arrítmico en pacientes con SBr ⁽⁶⁰⁾.

La principal ventaja de este parámetro Tpe obedece a que no está influenciado por la edad, el sexo o la frecuencia cardíaca ⁽⁶¹⁾.

En individuos sanos, la relación $T_{peak}-T_{end}/QT$ tiene un valor medio de 21 ms en las derivaciones precordiales y permanece relativamente constante entre frecuencias cardíacas de 60 a 100 l/min.

La relación del intervalo pico de T / $T_{peak}-T_{end}/QT$ o $T_{peak}-T_{end}/QT$ es significativamente mayor en los pacientes con riesgo de eventos

arrítmicos, como los portadores del síndrome de QT prolongado, SBr, síndrome de QT corto, y en pacientes con enfermedad coronaria. La reentrada funcional es el mecanismo subyacente de la arritmogénesis asociada con un aumento cociente $T_{peak}-T_{end}/QT$ y a la vez es un marcador de inductibilidad en portadores de SBr ⁽⁶²⁾.

ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

El SBr se acompaña, con relativa frecuencia (20 a 30% de los casos), de arritmias aurícula-

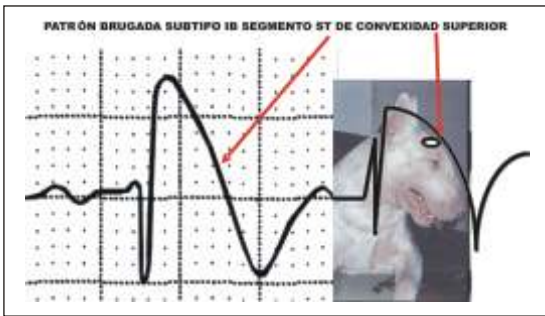


FIGURA 13. Patrón electrocardiográfico Brugada subtipo 1A, caracterizado por elevación del punto J y segmento ST 2mm de convexidad superior, patrón tipo "Bull Terrier", seguido de onda T negativa en precordiales derechas y/o precordiales derechas altas.

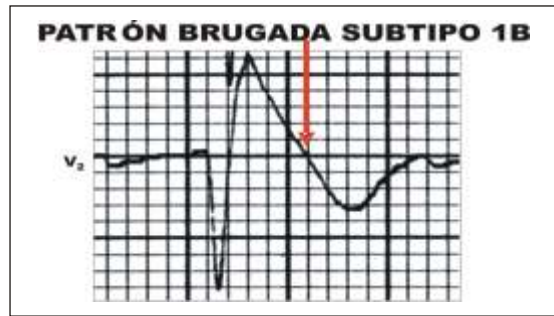


FIGURA 14. Patrón electrocardiográfico Brugada subtipo 1B, caracterizado por elevación del punto J y segmento ST 2mm rectilíneo oblicuo descendente (no convexo hacia arriba) seguido de onda T negativa en precordiales derechas y/o precordiales derechas altas.

res siendo la fibrilación auricular (FA), la más frecuente.

Amin y colaboradores ⁽⁶³⁾ observaron que los pacientes con SBr presentan una mayor predisposición para el desarrollo de FA, ya que la afectación del canal de sodio facilita la aparición de la arritmia, al ocasionar enlentecimiento en la conducción intraauricular, favoreciendo la aparición evolutiva de cambios estructurales. Además demostraron que la duración basal de la onda P es mayor en los pacientes con SBr y mutación demostrada que en aquellos sin la mutación.

Kofune y colaboradores ⁽⁶⁴⁾ estudiaron la vulnerabilidad auricular en pacientes con SBr. Los autores compararon 18 pacientes afectados con 11 individuos normales de edad semejante y sin FA. Los autores observaron un mayor tiempo de conducción interauricular con mayor vulnerabilidad (inducción de FA) en el grupo con SBr, confirmando también un enlentecimiento de la repolarización auricular.

ARRITMIAS VENTRICULARES

La arritmia ventricular característica en el SBr es una TV de tipo polimórfica, extremadamente rápida e iniciada por una extrasístole ventricular de similar morfología y con un intervalo de acoplamiento muy corto; la que eventualmente degenera en FV y MS ⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾. La figura 12 muestra un ECG de 12 derivaciones en un paciente con la mutación SCN5A durante un evento de FV.

Existen claras diferencias entre este tipo de TV polimórfica y la descrita como torsión de puntas (TdP) en el contexto de síndrome de QT prolongado congénito o adquirido, las que se muestran en la tabla 3.

Las TV de tipo monomórficas (TVM) son raras en el SBr. Estos casos han sido descriptos asociados a cardiopatía estructural del ventrículo derecho y con presencia de una mutación homocigota en el gen SCN5A mediante la utilización de distintos fármacos, por ejemplo, durante la prueba de ajmalina ⁽⁷⁰⁻⁷⁷⁾.

Nuestro grupo recientemente reportó el caso de un paciente con SBr, en quien el aumento de la temperatura corporal desencadenó episodios de TVM sostenida y repetitiva. La arritmia recién pudo controlarse con el descenso de la temperatura ⁽⁷⁸⁾.

La mayoría de las arritmias ventriculares en el SBr acontecen típicamente durante el reposo o el sueño nocturno; demostrándose un significativo aumento en la elevación del segmento ST previo al inicio de TVP/FV, habiéndose establecido una relación directamente proporcional entre el grado de elevación del segmento ST y el número de episodios arrítmicos ⁽⁷⁹⁾.

En condiciones normales existe una discreta heterogeneidad entre el epicardio y el endocardio que se encuentra claramente aumentada en el SBr, lo que conduce a anomalías de la repolarización en el ECG que favorecen el mecanismo por reentrada funcional en fase 2, responsable de la mayoría de las TV de la mayoría de las canalopatías ⁽⁸⁰⁾.

FENOTIPOS ATÍPICOS O VARIANTES DEL SBR

También denominados: fenotipo electrocardiográfico de Brugada atípico y fibrilación ventricular idiopática asociada a patrón de repolarización precoz, y síndrome de Haissaguerre ⁽⁸¹⁾. Estas variantes se presentan en pacientes sintomáticos por síncope o MS

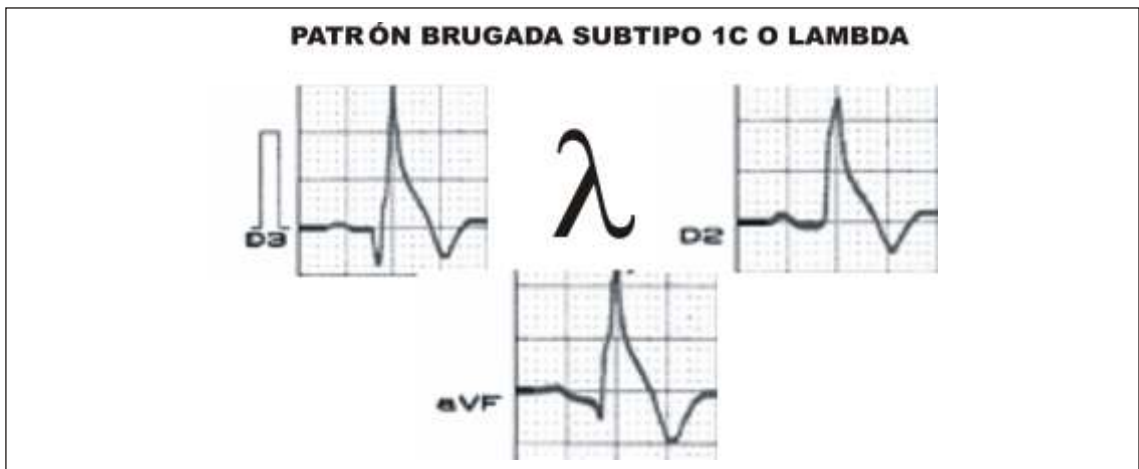


FIGURA 15. Patrón electrocardiográfico Brugada subtipo 1C, caracterizado por el segmento ST elevado 2 mm (0,2 mV), triangular o de convexidad superior seguido por onda T negativa en pared inferior y/ o lateral. Denominado "onda lambda" por su semejanza con la letra griega.

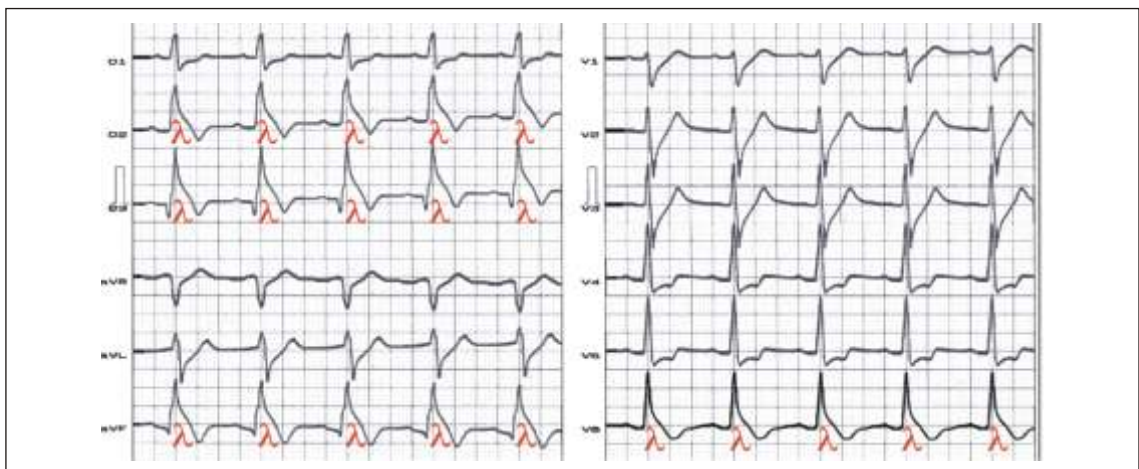


FIGURA 16. ECG de un paciente masculino de origen asiático con episodios sincopales y antecedentes familiares de muerte súbita. Se observa la onda lambda, caracterizada por una elevación del segmento ST de perfil triangular o de convexidad superior 2 mm (0,2 mV), seguido de onda T negativa en pared inferior y apical (V6) en ausencia de hipotermia, desequilibrios electrolíticos o isquemia. Se evidencia imagen recíproca o en espejo de V₁ a V₃.

abortada y manifiestan un fenotipo electrocardiográfico similar al patrón de Brugada tipo 1 pero localizado en cara lateral, inferior o inferolateral y eventualmente asociado con antecedentes familiares de MS, ausencia de cardiopatía estructural, desequilibrio electrolítico, fármacos, hipotermia o enfermedad coronaria ⁽⁸²⁾.

A nuestro entender el patrón electrocardiográfico tipo 1 presenta tres subtipos electrocardiográficos que denominamos subtipos 1A, 1B y 1C:

- Subtipo 1A: elevación del punto J y segmento ST 2 mm de convexidad superior seguido de onda T negativa (figura 13).

- Subtipo 1B: elevación del punto J y segmento ST 2 mm rectilíneo oblicuo descendente seguido de onda T negativa (figura 14).
- Subtipo 1C: elevación del punto J y segmento ST 2 mm en pared inferior, lateral o inferolateral con un aspecto semejante a la letra griega lambda. Pérez Riera y colaboradores ⁽⁸²⁾ reportaron el primer caso con el subtipo 1C en América del Sur. El patrón electrocardiográfico fue denominado onda lambda por Gussak y colaboradores ⁽⁸⁴⁾ (figura 15).

El trazado presentaba elevación persistente del segmento ST en las derivaciones in-

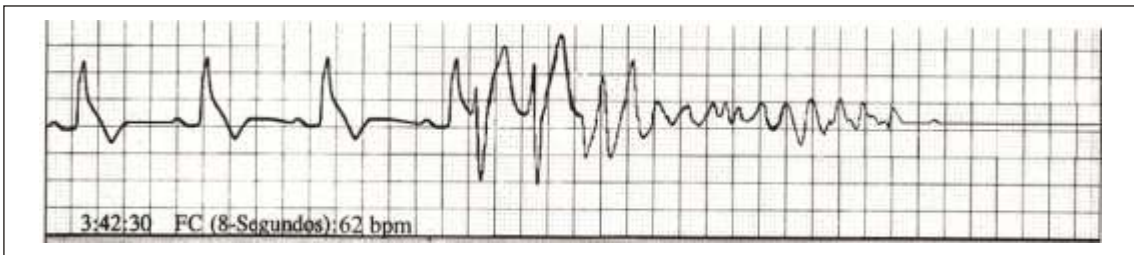


FIGURA 17. Registro Holter de 24 h del mismo paciente. Durante la etapa de sueño nocturno se evidencia espontáneamente un episodio de taquicardia ventricular polimórfica que degenera en fibrilación ventricular y asistolia. Obsérvese cómo la extrasístole que precipita el evento presenta un intervalo de acoplamiento extremadamente corto.

feriores con imagen recíproca o especular en la cara anterior y que no se modificó con la utilización de nitrito sublingual (figura 16).

Se logró registrar mediante un Holter de 24 h un episodio de TVP iniciada por una extrasístole con un intervalo de acoplamiento muy corto con fenómeno de R/T, y que degeneró en FV y luego asistolia (figura 17).

El patrón 1C de repolarización ha sido observado en el infarto agudo de miocardio por Kukla y colaboradores⁽⁸⁵⁾. Estos autores postulan que el patrón Lambda-like ST puede ser un nuevo marcador de riesgo en infarto agudo con elevación del segmento ST. El patrón de repolarización precoz es un hallazgo común entre atletas jóvenes el cual se asocia con frecuencia a criterios de voltaje de hipertrofia ventricular izquierda observado predominantemente en el sexo masculino y con prevalencia mayor entre atletas afrodescendientes⁽⁸⁶⁾. Tanto el SBr como el patrón de repolarización precoz son mucho más frecuentes en el sexo masculino, sugiriéndose un importante rol de la testosterona en la repolarización ventricular en ambos⁽⁸⁷⁾.

Estudios previos señalan que el patrón de repolarización precoz caracterizado por elevación del punto J y segmento ST $\geq 0,1$ mV en por lo menos dos derivaciones contiguas asociado a muescas en la rampa descendente de la R y elevación del segmento ST en la pared lateral (V_4 a V_6) y/o inferior (II, III, aVF), no siempre es benigno⁽⁸⁸⁾. Recientemente, Haruta y colaboradores⁽⁸⁹⁾ observaron que este patrón se asocia a elevado riesgo de MS e inesperada en la población asiática.

Tikkanen y colaboradores⁽⁹⁰⁾ observan que los patrones fenotípicos electrocardiográficos de repolarización precoz son útiles para clasificar a individuos de mediana edad con y sin riesgo de MS arritmica. De esta forma, la presencia de un rápido ascenso del segmento ST después del punto J parece ser una varian-

te benigna de repolarización precoz observada con frecuencia en atletas sanos. Contrariamente, los sujetos con patrón de repolarización precoz con segmento ST horizontal y descendente presentan un mayor riesgo de MS. Además, cuando este patrón de repolarización precoz presenta elevación del segmento ST ($\geq 0,2$ mV) el riesgo relativo de muerte por arritmia aumentó significativamente.

El patrón de repolarización precoz muestra alguna evidencia de base hereditaria en la población general, lo que justificaría la realización de estudios genéticos⁽⁹¹⁾. Esta aseveración debe ser tomada con cautela hasta que estudios de cohorte mayores estén disponibles.

El canal de calcio cardíaco tipo L (LTCC) juega un papel importante en el funcionamiento eléctrico y mecánico del corazón. Las mutaciones en los genes CACNA1C (subunidad alfa del canal de calcio tipo-L conocido como CaV1.2) y CACNB2 (subunidad beta-2 voltaje dependiente del canal de calcio tipo-L), constituyen uno de los varios canales que transportan calcio dentro de las células y están asociadas a una serie de síndromes arrítmicos cardíacos hereditarios, entre ellos el síndrome de Timothy, los tipos 3 y 4 del SBr, y la repolarización precoz. La identificación genética de estos síndromes ha conducido a una mejor comprensión de los mecanismos moleculares y celulares, lo que permitirá el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos de las manifestaciones arrítmicas de estas entidades⁽⁹²⁾.

Reinhard y colaboradores⁽⁹³⁾ han demostrado que el fenotipo electrocardiográfico de repolarización precoz puede ser hereditario. Hijos de padres con este patrón tienen 2,5 veces más chances de presentarlo en sus respectivos ECG.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO MEDIANTE EL USO DEL ELECTROCARDIOGRAMA

Para identificar a los pacientes de alto riesgo, Atarashi y Ogawa ⁽⁹⁴⁾ examinaron 60 ECG de pacientes con SBr procedentes del registro japonés. Los parámetros analizados fueron la duración de la onda S en V₁, medida desde el nadir al vértice de la siguiente r o r' y la elevación del segmento ST en V₂ medido a 80 ms del punto J. Los autores verificaron que en los pacientes que presentaron FV (n=17), la duración de la onda S fue significativamente mayor en V₁ así como la elevación del segmento ST en V₂. Una duración de la onda S > 80 ms en V₁, presentó un valor predictivo positivo de 40,5% y valor predictivo negativo de 100% para la aparición de FV, con 100% de sensibilidad.

La elevación del segmento ST > 0,18 mV presentó un valor predictivo positivo de 37,8% y un valor predictivo negativo de 100% para FV, con 100% de sensibilidad. Ambos parámetros fueron indicadores altamente específicos de alto riesgo para el desarrollo de FV.

Makimoto y colaboradores ⁽⁹⁵⁾ observaron, en pacientes con SBr, que durante la etapa de recuperación en la prueba de esfuerzo, la elevación del ST-T fue un factor predictor significativo para el desarrollo de eventos cardíacos graves, especialmente cuando el paciente era sintomático (presente en más de 50% de los casos).

CONCLUSIONES

El electrocardiograma de 12 derivaciones asociado a las derivaciones accesorias paraesternales altas es un recurso que aporta fundamental información diagnóstica y pronóstica en los pacientes con SBr. Con este método simple, económico, reproducible y operador independiente pueden ser estudiadas alteraciones de la despolarización y repolarización, como la prolongación de la onda P, de los intervalos PR o PQ, QRS, QT/QTc, la eventual presencia de fQRS y del signo de aVR, los disturbios de conducción de la rama derecha así como el grado de elevación del punto J, segmento ST, polaridad de la onda T, la rara presencia de macro y microalternancia de la onda T, el intervalo transcurrido desde el ápice hasta el fin de la onda T, así como la relación del intervalo ápice de T-Tfin/QT. El ECG permite además diagnosticar los frecuentes episodios de fibrilación auricular y otras arritmias supraventriculares así como caracterizar las diversas taquiarritmias ventriculares.

El conocimiento de las distintas manifestaciones eléctricas en el SBr como así también los diagnósticos diferenciales que deben plantearse, contribuirán sin dudas a un mejor y más rápido manejo de nuestros pacientes. El aprendizaje de estos patrones infrecuentes debe ser estimulado en todos aquellos que intervengan en el cuidado de pacientes.

REFERENCIAS

1. Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51: 1-22.
2. Juang JM, Huang SK. Brugada syndrome: an under recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death. *Cardiology* 2004; 101: 157-69.
3. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruero A, Tamborero D, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1567-73.
4. Oreto G, Corrado D, Delise P, Fedele F, Gaita F, Gentile F, et al. Doubts of the cardiologist regarding an electrocardiogram presenting QRS V1-V2 complexes with positive terminal wave and ST segment elevation. Consensus Conference promoted by the Italian Cardiology Society. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010; 11(Suppl 2): 3S-22S.
5. Smits JP, Koopmann TT, Wilders R, Veldkamp MW, Opthof T, Bhuiyan ZA, et al. A mutation in the human cardiac sodium channel (E161K) contributes to sick sinus syndrome, conduction disease and Brugada syndrome in two families. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38: 969-81.
6. Sumiyoshi M, Nakazato Y, Tokano T, Yasuda M, Mineda Y, Nakata Y, et al. Sinus node dysfunction concomitant with Brugada syndrome. *Circ J* 2005; 69: 946-50.
7. Fazelifar AF, Haghjoo M, Emkanjoo Z, Alizadeh A, Alasti M, Peighambari M, et al. Brugada-type ECG association with unexpected sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 204-6.
8. Wilde AA, Brugada R. Phenotypical manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac sodium channel. *Circ Res* 2011; 108: 884-97.
9. Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, Postma AV, Rook MB, Viersma JW, et al. A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res*; 85: 1206-13.
10. Neu A, Eiselt M, Paul M, Sauter K, Stallmeyer B, Isbrandt D, et al. A homozygous SCN5A mutation in a severe, recessive type of cardiac conduction disease. *Hum Mutat* 2010; 1609-21.
11. Hayashi H, Sumiyoshi M, Yasuda M, Komatsu K, Sekita G, Kawano Y, et al. Prevalence of the Brugada-type electrocardiogram and incidence of

- Brugada syndrome in patients with sick sinus syndrome. *Circ J* 2010; 74: 271-7.
12. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Mihos CC, Stockinger J, Blum T, et al. Predictors of atrial tachyarrhythmias in subjects with type 1 ECG pattern of Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 500-5.
 13. Furukawa Y, Yamada T, Okuyama Y, Morita T, Tanaka K, Iwasaki Y, et al. Increased Intraatrial Conduction Abnormality Assessed by P-Wave Signal-Averaged Electrocardiogram in Patients with Brugada Syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011 (In Press).
 14. Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, Bezzina CR, Wilde AA, Tan HL. Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17: 857-64.
 15. Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Temme CA, et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 350-6.
 16. Miyamoto A, Hayashi H, Makiyama T, Yoshino T, Mizusawa Y, Sugimoto Y, et al. Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG. *Circ J* 2011; 75: 844-51.
 17. Pastore CA, Moffa PJ, Spiritus MO, Tobias NM, de Moraes AP, Del Nero Junior E, et al. Fascicular blocks of the right branch. Standardization of vectorelectrocardiographic findings. *Arq Bras Cardiol* 1983; 41: 161-6.
 18. Pérez Riera AR, Ferreira C, Schapachnik E. Value of 12 leads electrocardiogram and derived methodologies in the diagnosis of Brugada disease. In: Antzelevitch Ch, Brugada P, Brugada J, Brugada R. *The Brugada Syndrome From Bench to Bedside*. Oxford: Blackwell Science;2005:87-110
 19. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schopman FJ, Verkerk AO, de Groot JR, et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation* 2005; 112: 2769-77.
 20. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, Lizotte E, De Zutter M, Sarkozy A, et al. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 19: 380-3.
 21. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Ashino S, Kofine M, Nagashima K, et al. Prolonged QRS duration in lead V2 and risk of life-threatening ventricular Arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Int Heart J* 2011; 52: 98-102.
 22. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M; for the Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1244-51.
 23. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 5-15.
 24. Rolf S, Haverkamp W, Eckardt L. True Right Bundle Branch Block Masking the Typical ECG in Brugada Syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 258-9.
 25. Pérez Riera AR, Ferreira M, Hopman WM, McIntyre WF, Baranchuk A. Electrovectorcardiographic characterization of the type-1 Brugada ECG pattern [Abstract]. *Europace*. In press 2011
 26. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113: 2495-501.
 27. Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M, et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2010; 7: 74-80.
 28. Saumarez RC, Chojnowska L, Derksen R, Pytkowski M, Sterlinski M, Huang CL, et al. Sudden death in noncoronary heart disease is associated with delayed paced ventricular activation. *Circulation* 2003; 107: 2595-600.
 29. Baranchuk A, Femenía F, López Diez JC, Muratore C, Valentino M, Retyk E, et al. Fragmented ECG in Chagas' Cardiomyopathy (FECHA Study) [Abstract]. *Cardiol J*. In Press 2011.
 30. Peters S, Trümmel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1417-21.
 31. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 2008; 118: 1697-704.
 32. Morita H, Zipes DP, Wu J. Brugada syndrome: insights of ST elevation, arrhythmogenicity, and risk stratification from experimental observations. *Heart Rhythm* 2009; 6: S34-43.
 33. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1009-12.
 34. Riera AR, Ferreira C, Ferreira Filho C, Dubner S, Barbosa Barros R, Femenía F, et al. Clinical value of lead aVR. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16: 295-302.
 35. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology Proposed diagnostic cri-

- teria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; 106: 2514-9.
36. Take Y, Morita H, Wu J, Nagase S, Morita S, Toh N, et al. Spontaneous electrocardiogram alterations predict ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. In Press 2011.
 37. Farre J. The Brugada syndrome: Do we need more than the 12-lead ECG? *Eur Heart J* 2000; 21: 264-5.
 38. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tunsanga K. Right ventricular electrocardiographic leads for detection of Brugada syndrome in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Clin Cardiol* 2001; 24: 776-81.
 39. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tunsanga K. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur Heart J* 2001; 22: 2290-6.
 40. Nagatomo T, Abe H, Oginosawa Y, Araki M, Nakashima Y. Reproduction of typical electrocardiographic findings of the Brugada syndrome using modified precordial leads. *J UOEH* 2002; 24: 383-9.
 41. Nagase S, Kusano KF, Morita H, Fujimoto Y, Kakishita M, Nakamura K, et al. Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the brugada syndrome. Using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1992-5.
 42. Takagi M, Toda I, Takeuchi K, Yoshikawa J. Utility of right precordial leads at higher intercostal space positions to diagnose Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 241-2.
 43. Cabezon Ruiz S, Errazquin Saenz De Tejada F, Pedrote Martínez A, Morán Risco JE, Marín Morgado J, et al. Normal Conventional Electrocardiogram with Negative Pharmacological Stress Test does Not Rule out Brugada Syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 107-10.
 44. Butz T, Vogt J, Vielhauer C, Welzel U, Langer C, Horstkotte D. Detection of a type 1 Brugada ECG by ECG recording at a higher intercostal space of leads V(1) and V (2). *Herz* 2010; 35: 112.
 45. Vatasescu RG, Dan M, Dorobantu M. Deep inspiration unmasks Brugada syndrome. *Heart* 2011; 97: 167.
 46. Govindan M, Batchvarov VN, Raju H, Shanmugam N, Bizrah M, Bastiaenen R, et al. Utility of high and standard right precordial leads during ajmaline testing for the diagnosis of Brugada syndrome. *Heart* 2010; 96: 1904-8.
 47. Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 2005; 38: 22-5.
 48. Strimel WJ, Woodruff A, Cheung P, Kirmani BF, Stephen Huang SK. Brugada-like electrocardiographic pattern induced by lamotrigine toxicity. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 265-7.
 49. Nguyen T, Smythe J, Baranchuk A. Rhabdomyoma of the interventricular septum presenting as a Brugada phenocopy. *Cardiol Young* 2011; 4: 1-4.
 50. Riera AR, Uchida AH, Schapachnik E, Dubner S, Filho CF, Ferreira C. Propofol infusion syndrome and Brugada syndrome electrocardiographic phenocopy. *Cardiol J* 2010; 17: 130-5.
 51. Arce M, Riera AR, Femenía F, Baranchuk A. Brugada electrocardiographic phenocopy in a patient with chronic Chagasic cardiomyopathy. *Cardiol J* 2010; 17: 525-7.
 52. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; 101: 510-5.
 53. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659-70.
 54. Hong K, Brugada J, Oliva A, Berruezo-Sánchez A, Potenza D, Pollevick GD, et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by *SCN5A* mutations. *Circulation* 2004; 110: 3023-7.
 55. Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, Bezzina CR, Wilde AA, Tan HL. Diagnostic value of flecainide testing in unmasking *SCN5A*-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 857-64.
 56. Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, Antzelevitch C, Thomas GP, Spehl S, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2005; 2: 254-60.
 57. Pitzalis MV, Anaclerio M, Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Troccoli R, et al. QT-interval prolongation in right precordial leads: an additional electrocardiographic hallmark of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1632-7.
 58. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bárzaga F, Dorantes Sánchez M, Dorticos Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1828-34.
 59. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanquinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007; 115: 442-9.
 60. Haarmark C, Graff C, Andersen MP, Hardahl T, Struijk JJ, Toft E, et al. Reference values of

- electrocardiogram repolarization variables in a healthy population. *J Electrocardiol* 2010; 43: 31-9.
61. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008; 41: 567-74.
 62. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace* 2010; 12: 271-4.
 63. Amin AS, Boink GJ, Atrafi F, Spanjaar AM, Asghari-Roodsari A, Molenaar RJ, et al. Source Facilitatory and inhibitory effects of SCN5A mutations on atrial fibrillation in Brugada syndrome. *Europace* 2011; 13: 968-75.
 64. Kofune M, Watanabe I, Ohkubo K, Ashino S, Okumura Y, Nagashima K, et al. Abnormal atrial repolarization and depolarization contribute to the inducibility of atrial fibrillation in Brugada syndrome. *Int Heart J* 2010; 51:159-65.
 65. Kakishita M, Kurita T, Matsuo K, Taguchi A, Suyama K, Shimizu W, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1646-55.
 66. Gang ES, Priori SS, Chen PS. Short coupled premature ventricular contraction initiating ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 837.
 67. Chinushi M, Furushima H, Hosaka Y, Izumi D, Aizawa Y. Ventricular fibrillation and ventricular tachycardia triggered by late-coupled ventricular extrasystoles in a Brugada syndrome patient. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; 34: e1-5.
 68. Leenhardt A, Glaser E, Burguera M. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1994; 89: 206-15.
 69. Van den Branden B, Wever E, Boersma L. Torsade de pointes with short coupling interval. *Acta Cardiol* 2010; 65: 345-6.
 70. Allocca G, Proclemer A, Nucifora G. Monomorphic ventricular tachycardia in Brugada syndrome: clinical case and literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9: 842-6.
 71. Sastry BK, Narasimhan C, Soma Raju B. Brugada syndrome with monomorphic ventricular tachycardia in a one-year-old child. *Indian Heart J* 2001; 53: 203-5.
 72. Frigo G, Rampazzo A, Bauce B. Homozygous SCN5A mutation in Brugada syndrome with monomorphic ventricular tachycardia and structural heart abnormalities. *Europace* 2007; 9: 391-7.
 73. Bertomeu-González V, Ruiz-Granell R, García-Civera R, Morell-Cabedo S, Ferrero A. Syncopal monomorphic ventricular tachycardia with pleomorphism, sensitive to antitachycardia pacing in a patient with Brugada syndrome. *Europace* 2006; 8: 1048-50.
 74. Probst V, Evain S, Gournay V, Marie A, Schott JJ, Boisseau P, et al. Monomorphic ventricular tachycardia due to Brugada syndrome successfully treated by hydroquinidine therapy in a 3-year-old child. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 97-100.
 75. Dinckal MH, Davutoglu V, Akdemir I. Incessant monomorphic ventricular tachycardia during febrile illness in a patient with Brugada syndrome: fatal electrical storm. *Europace* 2003; 5: 257-61.
 76. Karaca M, Dinckal MH. Monomorphic and propafenone-induced polymorphic ventricular tachycardia in Brugada syndrome: a case report. *Acta Cardiol* 2006; 61: 481-4.
 77. Pinar Bermúdez E, García-Alberola A, Martínez Sánchez J, Sánchez Muñoz JJ, Valdés Chávarri M. Spontaneous sustained monomorphic ventricular tachycardia after administration of ajmaline in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 407-9.
 78. McIntyre WF, Femenía F, Arce M, Trucco E, Palazzolo J, Pérez-Riera AR, et al. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia triggered by fever in a patient with Brugada syndrome. *Cardiol J* 2011 (in press).
 79. Nishii N, Ogawa M, Morita H. SCN5A mutation is associated with early and frequent recurrence of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Circ J* 2010; 74: 2572-8.
 80. Femenía F, Pérez Riera AR. Estratificación del riesgo en las canalopatías congénitas. *Revista Iberoamericana de Arritmología [serie en Internet]*. 2011 Feb; 1(2):[19p]. Disponible en: http://www.ria-online.com/webapp/uploads/119_layouted_francisco_id-119_20110223.pdf. Consultado (2/9/2011).
 81. Viskin S. Idiopathic ventricular fibrillation "Le Syndrome d'Haïssaguerre" and the fear of J waves. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 620-2.
 82. Sarkozy A, Chierchia GB, Paparella G, Boussy T, De Asmundis C, Roos M, et al. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009; 2: 154-61.
 83. Riera AR, Ferreira C, Schapachnik E, Sanches PC, Moffa PJ. Brugada syndrome with atypical ECG: downsloping ST-segment elevation in inferior leads. *J Electrocardiol* 2004; 37: 101-4.
 84. Gussak I, Bjerregaard P, Kostis J. Electrocardiographic "lambda" wave and primary idiopathic cardiac asystole: a new clinical syndrome? *J Electrocardiol* 2004; 37: 105-7.
 85. Kukla P, Jastrzebski M, Sacha J, Bryniarski L. Lambda-like ST segment elevation in acute myocardial infarction: a new risk marker for ventricular fibrillation? Three case reports. *Kardiol Pol* 2008; 66: 873-7.

86. Junttila MJ, Sager SJ, Freiser M, McGonagle S, Castellanos A, Myerburg RJ. Inferolateral early repolarization in athletes. *J Interv Card Electrophysiol* 2011; 31: 33-8.
87. Ezaki K, Nakagawa M, Taniguchi Y. Gender differences in the ST segment: effect of androgen-deprivation therapy and possible role of testosterone. *Circ J* 2010; 74: 2448-54.
88. Rosso R, Adler A, Halkin A. Risk of sudden death among young individuals with J waves and early repolarization: Putting the evidence into perspective. *Heart Rhythm* 2011; 8: 923-9.
89. Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A. Incidence and Prognostic Value of Early Repolarization Pattern in the 12-Lead Electrocardiogram. *Circulation* 2011 (In Press).
90. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttine S, Kerola T, et al. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation* 2011; 123: 2666-73.
91. Noseworthy PA, Tikkanen JT, Porthan K, Oikarinen L, Pietila A, Harald K, et al. The early repolarization pattern in the general population: clinical correlates and heritability. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2284-9.
92. Napolitano C, Antzelevitch C. Phenotypical manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac voltage-dependent L-type calcium channel. *Circ Res* 2011; 108: 607-18.
93. Reinhard W, Kaess BM, Debiec R, Nelson CP, Stark K, Tobin MD, et al. Heritability of early repolarization: a population-based study. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 134-8.
94. Atarashi H, Ogawa S, Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J* 2003; 67: 8-10.
95. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, et al. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1576-84.