

El valor del electrocardiograma en el diagnóstico de las enfermedades eléctricas primarias o canalopatías sin cardiopatía estructural aparente.

Primera parte: el síndrome de Brugada

ANDRES RICARDO PEREZ RIERA*, EDGARDO SCHAPACHNIK†, SERGIO DUBNER‡, ADRIAN BARANCHUK§

El grupo de entidades denominadas enfermedades eléctricas primarias del corazón, de los canales iónicos de membrana o canalopatías, o enfermedades responsables de muerte súbita *sine materia*, incluye un grupo heterogéneo de entidades genético-hereditarias caracterizadas por una mayor tendencia a síncope y muerte súbita por taquicardia ventricular/fibrilación ventricular y por mutación genética de los canales iónicos sarcolémicos o intracelulares (reticulosarcoplasma). Son causadas por un disturbio funcional de las subunidades de los canales iónicos o de las proteínas que los regulan. Pueden ser resultado de mutaciones en los genes que las codifican o ser adquiridas. Sus principales representantes son el síndrome de Brugada, el síndrome heredofamiliar del QT largo, el síndrome congénito del QT corto, y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. Existen formas mixtas con un fenotipo intermedio. El síndrome de la muerte súbita nocturna inesperada, de elevada prevalencia entre hombres en edad productiva del sudeste asiático, es en realidad la misma enfermedad que el síndrome de Brugada. Muchas muertes súbitas infantiles, inesperadas e inexplicadas, en bebés menores de 6 meses tienen como causa el síndrome del QT largo o el de Brugada. En todas estas entidades, el electrocardiograma es un método de gran valor para la sospecha diagnóstica y el pronóstico. Esta revisión tiene por objetivo describir las claves electrocardiográficas diagnósticas para este grupo de entidades. No serán objeto de la presentación las entidades eléctricas como el síndrome de Wolff-Parkinson-White, la *torsade de pointe* de acoplamiento corto, la fibrilación ventricular idiopática ni la fibrilación auricular familiar.

Palabras clave: Canalopatías. Electrocardiograma. Enfermedades eléctricas primarias.

* Sector de Electro-Vectocardiología. Disciplina de Cardiología, Facultad de Medicina del ABC (FMABC), Fundación del ABC (FUABC). Santo André, São Paulo, Brasil.

† Sección Enfermedad de Chagas. División Cardiología. Hospital Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina.

‡ Clínica y Maternidad Suizo Argentina. Buenos Aires, Argentina.

§ Kingston General Hospital. Queen's University. Kingston, Ontario, Canadá.

Domicilio postal: Andrés Ricardo Pérez Riera. Rua Sebastião Afonso, 885 - Jd. Miriam. 04417-100 São Paulo. Brazil

e-mail: riera@uol.com.br

Los autores de este trabajo declaran al mismo no afectado por conflictos de intereses.

Recepción del artículo: 21-ENE-2010

Recepción de las correcciones: 28-ENE-2010

Aceptación: 02-FEB-2010

La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar

El síndrome de Brugada (SBr) es una entidad arritmogénica causada por una actividad electrofisiológica anormal en el epicardio de la vía de salida del ventrículo derecho (VSVD) que afecta al sarcolema de los cardiomiocitos, caracterizada por un típico patrón electrocardiográfico¹ y el aumento en el riesgo de eventos sincopales o parada cardíaca como consecuencia de crisis de TVP/FV en personas generalmente de sexo masculino, en edad productiva y sin cardiopatía estructural aparente.

Prevalencia. Baja y desconocida, con excepción de ciertas áreas endémicas, como Tailandia, Filipinas y Japón.

Género. Gran predominancia del masculino (8:1 en no asiáticos y 10:1 en asiáticos)².

Edad. La media en que se realiza el diagnóstico es 41 ± 15 años; no obstante, el más joven tenía 2 días y el mayor 85 años³.

Grupo étnico. El 65% de los casos se presenta en asiáticos.

Modo de transmisión. Esporádico en aproximadamente el 63% de los casos, o por mutaciones (aproximadamente 37%) con transmisión autosómica dominante y grados variables de penetrancia⁴. Las mutaciones pueden ocurrir en los genes SCN5A (SBr tipo 1), GPD1L (SBr tipo 2), CACNA1C.Ca_v1.2 (SBr tipo 3) o en el gen CACNB2b.CAv β 2b (SBr tipo 4). Los dos últimos son raros y tienen intervalo QT discretamente más corto.

Se describen formas adquiridas⁵ con o sin base genética inducidas por drogas, alteraciones electrolíticas, isquemia aguda, hipotermia, fiebre y compresión mecánica de la vía de salida del ventrículo derecho (VSVD).

MANIFESTACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS

Alteraciones, tanto en la despolarización como en la repolarización se observan principalmente en la VSVD, y constituyen el sello característico del SBr, en especial en los pacientes con arritmias⁶. Si comparamos la VSVD con la vía de entrada del ventrículo derecho en el modelo Brugada canino, la primera posee mayor heterogeneidad electrofisiológica⁷.

Un gradiente mayor en el epicardio, pero no en el endocardio, es responsable de la puesta en marcha del mecanismo conocido como reentrada en fase 2, base de la aparición de las extrasístoles de acoplamiento corto y de las crisis de taquicardia ventricular polimórfica consecuencia de alteraciones en la despolarización y repolarización⁸.

1) Ritmo

El sinusal es la regla, pero en aproximadamente el 20% de los casos es sustituido por fibrilación auricular

paroxística (FAP), en ausencia de cardiopatía estructural y en un paciente relativamente joven y sin causa extracardiaca detectable⁹.

2) Frecuencia cardíaca

Puede estar asociada enfermedad del nódulo sinusal con bradiarritmias¹⁰.

3) Onda P

Puede observarse eventual prolongación en la duración, la cual, junto con la prolongación del QRS, son alteraciones de la despolarización. Es más frecuente en los pacientes con una mutación demostrable¹¹. Cuando se realiza la prueba de ajmalina, la duración de P aumenta (Figura 1). Tanto la dispersión de P cuanto la dimensión de la aurícula izquierda no son significativamente diferentes en aquellos pacientes con SBr tipos 1, 2 o 3, y no hay diferencias con los controles en relación con la predicción de FAP¹².

4) Intervalo PR o PQ

Se observa bloqueo AV de primer grado en aproximadamente el 50% de los casos, principalmente en aquellos con mutación en el gen SCN5A¹³. La Figura 2 muestra un típico ejemplo de bloqueo AV de primer grado en un paciente con el patrón Brugada tipo 1.

En el grupo con mutación positiva se observa PR en DII, QRS en DII y en V₂ de mayor duración, y un eje del QRS más desviado a la izquierda, comparados con los de mutación negativa. La alteración dromótropa es más marcada y progresiva en los portadores de mutación porque el canal de sodio es condicionante de la velocidad de conducción¹¹.

Smits y colaboradores¹⁴ observaron un significativo tiempo de conducción mayor en el ECG en pacientes con mutación. Además, el intervalo PR del ECG y el HV

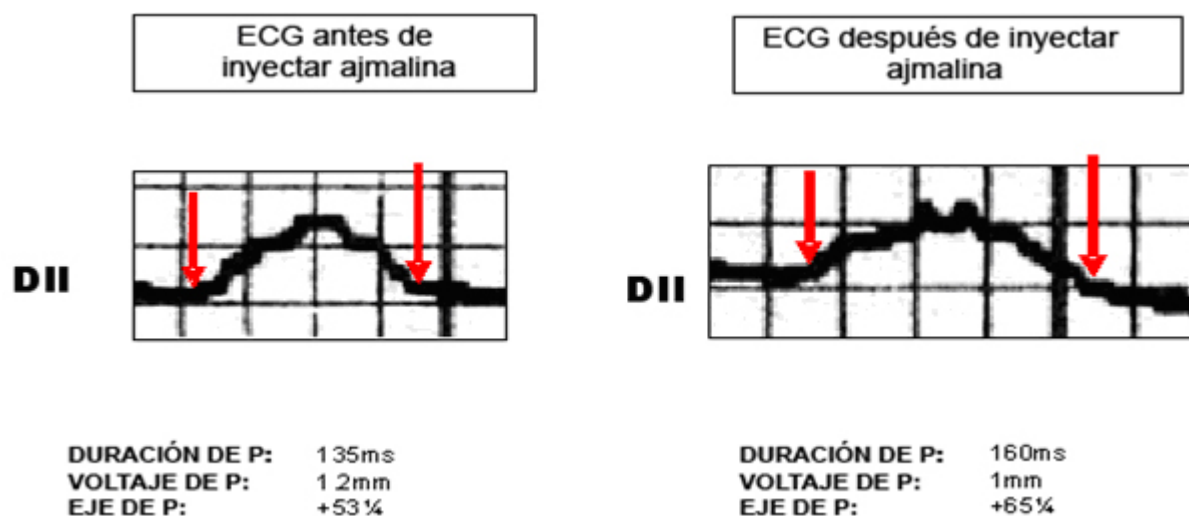


Figura 1. Onda P antes y después de la prueba endovenosa con ajmalina.

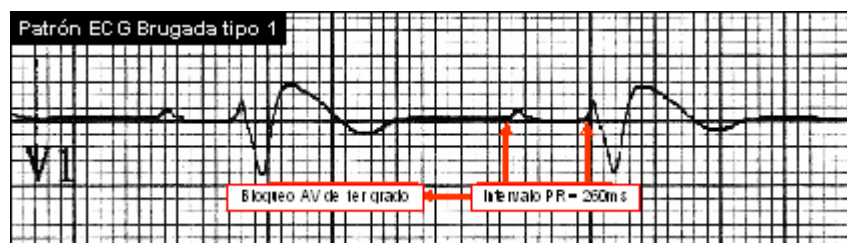


Figura 2. Bloqueo AV de primer grado asociado con el patrón Brugada tipo 1.

del electrograma se prolongan más con la inyección de drogas clase I, lo cual muestra diferencias fenotípicas entre los grupos con y sin mutación.

El intervalo HV suele estar prolongado o existen dos espículas hisianas (H1-H2) conocida como *split* His.

5) Complejo QRS

El eje eléctrico del QRS en el plano frontal puede mostrar extremo desvío a la izquierda $\geq -30^\circ$. Este se observó en el 9,5% de los casos de SBr en trabajadores de Tokio¹⁵. El extremo desvío es sugestivo de bloqueo fascicular anterior izquierdo (BFASI) y se observa preferencialmente en los portadores de mutación. Empleando el VCG¹⁶ nuestro grupo demostró que el extremo desvío del eje puede ser consecuencia del bloqueo periférico divisional de la rama derecha (BPRD) dentro de la VSVD. La diferenciación entre ambos disturbios dromótopos es importante, porque el BPRD tiene un significado más benigno por no afectar el sistema hisiano intraventricular. Los elementos ECG/VCG de diferenciación entre ambos son:

— $SII > SIII$ = BPRD. $SII < SIII$ = BFASI.

— Patrón Rs o R en DI y aVL = BPRD. Patrón qR en DI y aVL = BFASI.

— Vector de los 10 a 20 ms iniciales dirigidos para abajo y a la izquierda = BPRD. Vector de los 10 a 20 ms iniciales para abajo y a la derecha = BFASI.

— Atraso final de conducción localizado en el cuadrante superior derecho = BPRD. Atraso final de conducción localizado en el cuadrante superior izquierdo = BFASI.

La Figura 3 muestra una correlación ECG/VCG en el plano PF que permite diferenciar el BPRD del BFASI.

La rama derecha del haz de His en la base del músculo papilar de la válvula tricúspide se divide en abanico en el espesor de la pared libre del VD. No existen pruebas anatómicas de que se divida en tres fascículos, pero el contingente de fibras que llega a la VSVD se ve afectado en el SBr, ocasionando BPRD superior o subpulmonar.

Duración del QRS (QRSd). En el SBr la duración media del QRSd es de 90 a 130 ms (110 ± 2 ms)¹⁷. Una duración de QRS ≥ 90 ms en V_6 puede distinguir entre pacientes de alto y bajo riesgo¹⁸.

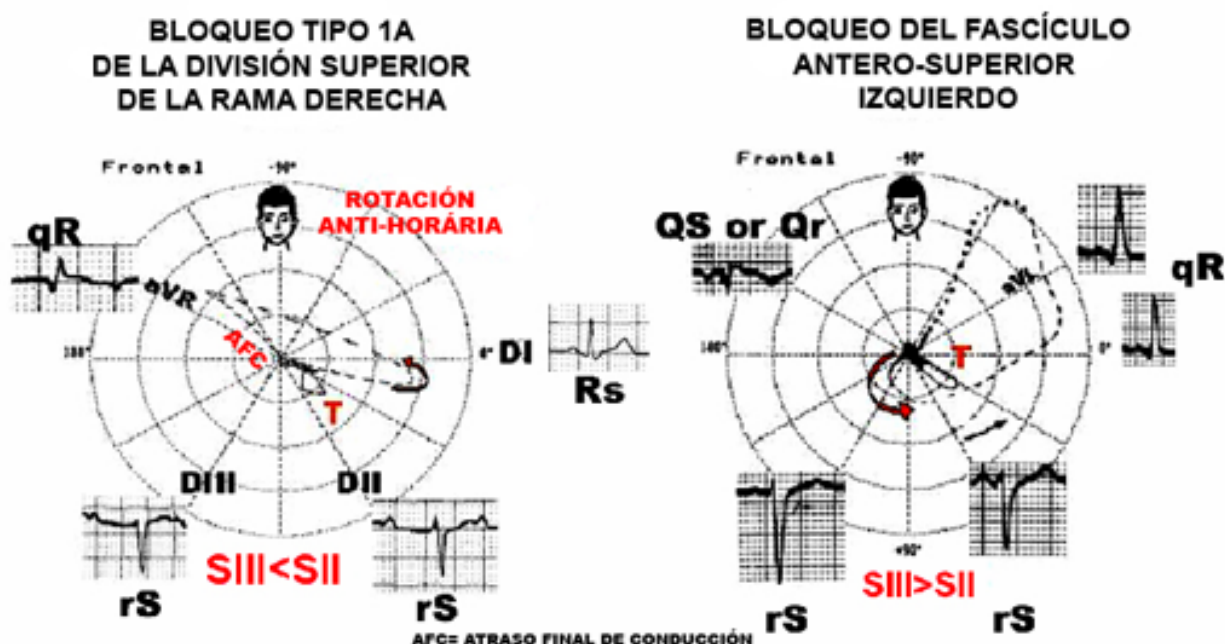


Figura 3. Correlación ECG/VCG en el plano frontal para diferenciar el BPRD del BFASI.

En un gran estudio de cohorte que incluyó 200 pacientes portadores del SBr, el único elemento significativo que fue diferente entre pacientes sintomáticos y asintomáticos fue la duración del QRS medida en II y V₂: entre los sintomáticos, la duración del QRS fue mayor (115 ± 26 ms) que entre los asintomáticos (104 ± 19 ms). La duración del QRS es un simple marcador de riesgo, no invasivo¹⁹.

La duración de la onda S en V₁ ≥ 80 ms asociada con elevación del segmento ST $\geq 1,8$ mm en V₂ son marcadores altamente específicos del riesgo para la aparición de FV, con valor predictivo positivo y sensibilidad del 100%²⁰.

En el SBr se observa eventualmente un patrón de bloqueo incompleto (BIRD) o completo (BCRD) de la rama derecha, los cuales con frecuencia son atípicos, por carecer de ondas S anchas en las derivaciones izquierdas (DI, aVL, V₅ y V₆) además de faltar la R final prominente en aVR. Este patrón atípico ha suscitado las confusas denominaciones de pseudoBRD ("pseudo RBBB") y patrón semejante a BRD ("RBBB like")²¹. Un verdadero BRD tiene siempre ondas S anchas finales en las derivaciones izquierdas y ondas R terminales prominentes en aVR. Existe referencia en la literatura de que un verdadero BRD puede ocultar el típico patrón electrocardiográfico Brugada²².

Patrón del QRS en aVR. Hay correlación significativa entre la presencia de onda R prominente en aVR (signo de aVR) y el riesgo de eventos. Una onda R final prominente en aVR es un marcador de riesgo no invasivo, y puede significar una mayor demora en la conducción en la VSVD²³.

6) Componentes de repolarización ventricular

Incluyen punto J, segmento ST, onda T y onda U.

6.1 Punto J y segmento ST

"J" es el punto de unión entre el fin del complejo QRS y el comienzo del segmento ST. En el SBr durante la vagotonía nocturna se acentúa el supradesnivel del punto J y el segmento ST. El típico patrón ECG está caracterizado por supradesnivel del punto J y segmento ST de convexidad superior en V₁-V₂ o de V₁-V₃ seguido de onda T negativa en las derivaciones que exploran la VSVD²⁴.

Un intervalo r-J en V₂ ≥ 90 ms es un posible predictor de recurrencias de eventos en pacientes sintomáticos¹⁸.

Cualquier deflexión de inscripción lenta entre el fin del complejo QRS y el comienzo del segmento ST corresponde a la llamada onda J, deflexión J, o potencial de lesión (*injury potential*) o a la onda epsilon. Esta última es característica de la displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD), pero no es patognomónica, porque ha sido encontrada en el infarto del ventrículo derecho y en el propio SBr²⁵. Se identifica en aproximadamente el 30% de los casos de DAVD, correspondiendo a un potencial tardío detectable con mayor sensibilidad mediante el ECG de señales promediadas.

La onda J encontrada en el SBr puede ser registrada también en la hipotermia²⁶, la hipocalcemia²⁷, la hipercalcemia²⁸, las lesiones agudas del sistema nervioso central y la hemorragia subaracnoidea²⁹, raramente en la variante de repolarización precoz³⁰, en la angina variante de Prinzmetal³¹ y en la fibrilación ventricular idiopática³².

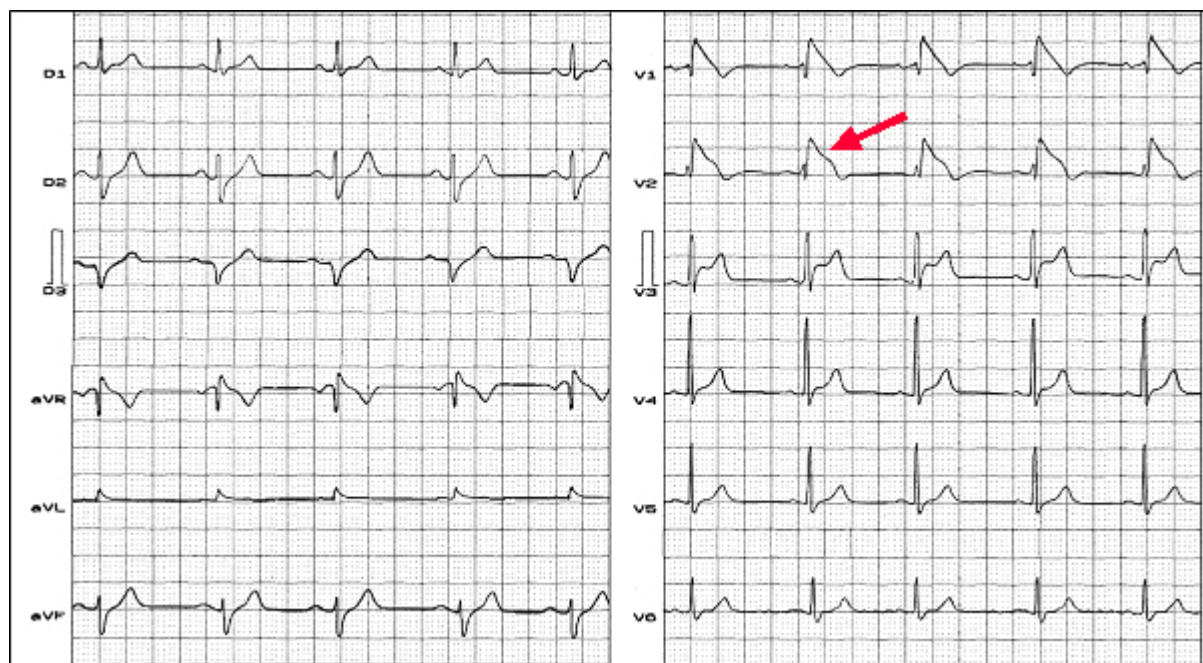


Figura 4. Electrocardiograma con el típico patrón tipo 1.

Los tres patrones electrocardiográficos

Desde el primer consenso^{33,34} se han descrito tres patrones electrocardiográficos de repolarización, conocidos como tipos 1, 2 y 3. Sólo el tipo 1 (mucho más raro) es diagnóstico y característico, pero no patognomónico. Consiste en el supradesnivel del punto J y segmento ST ≥ 2 mm en V_1 y V_2 o en la pared anteroseptal (V_1 - V_3) de convexidad superior o descendente oblicuo rectilíneo seguido de onda T negativa. La Figura 4 muestra el típico patrón electrocardiográfico tipo 1.

El tipo 2 muestra, en V_1 y V_2 o de V_1 a V_3 , una elevación del punto J y de la porción inicial del segmento ST ≥ 2 mm con la terminal ≥ 1 mm y contorno en silla de montar (*saddleback appearance*) seguido de onda T positiva o bifásica.

El tipo 3 presenta un aspecto en silla de montar o de convexidad superior con elevación del punto J e inicio del segmento ST ≥ 2 mm con la porción terminal ≤ 1 mm seguido de una onda T positiva. Los tipos 2 y 3 con elevada frecuencia son encontrados como variantes normales e incluyen los llamados atrasos finales de conducción por las divisiones de la rama derecha del haz de His en la pared libre del VD (denominación clásica de BIRD)³⁶.

En la literatura se pueden encontrar varias referencias de pacientes que presentan elevación del punto J y segmento ST de convexidad superior en las derivacio-

nes inferiores y/o en la pared lateral³⁷ en ausencia de hipotermia, isquemia o disturbio electrolítico, que han sido denominados patrón Brugada atípico (*atypical Brugada pattern*), variante del SBr, o fibrilación ventricular idiopática³⁰. Nosotros publicamos (Figura 5) el primer caso en América Latina de esta variedad atípica³⁸, en un paciente de 26 años, con 64 kg de peso y 1,68 m de altura, de sexo masculino y etnia amarilla.

La pilsicadina puede inducir crisis de TVP/FV en pacientes con esta forma atípica, mientras que el isoproterenol disminuye la elevación del segmento ST³⁹.

En estos casos atípicos, Potet y colaboradores⁴⁰ demostraron una mutación en el gen SCN5A que ocasiona elevación del segmento ST en la pared inferior.

6.2. Onda T

La macroalternancia de la onda T se caracteriza por una alteración de la amplitud, polaridad y/o morfología de la onda T, latido a latido. Ha sido asociada con un aumento en la ocurrencia de arritmias ventriculares. En el SBr su mecanismo es todavía motivo de investigación⁴¹.

La alternancia de T después de la administración de pilsicadina se asocia con alto riesgo de FV en pacientes con SBr⁴².

Se han observado ondas T alternantes espontáneas y después de la inyección de antiarrítmicos de clase I.

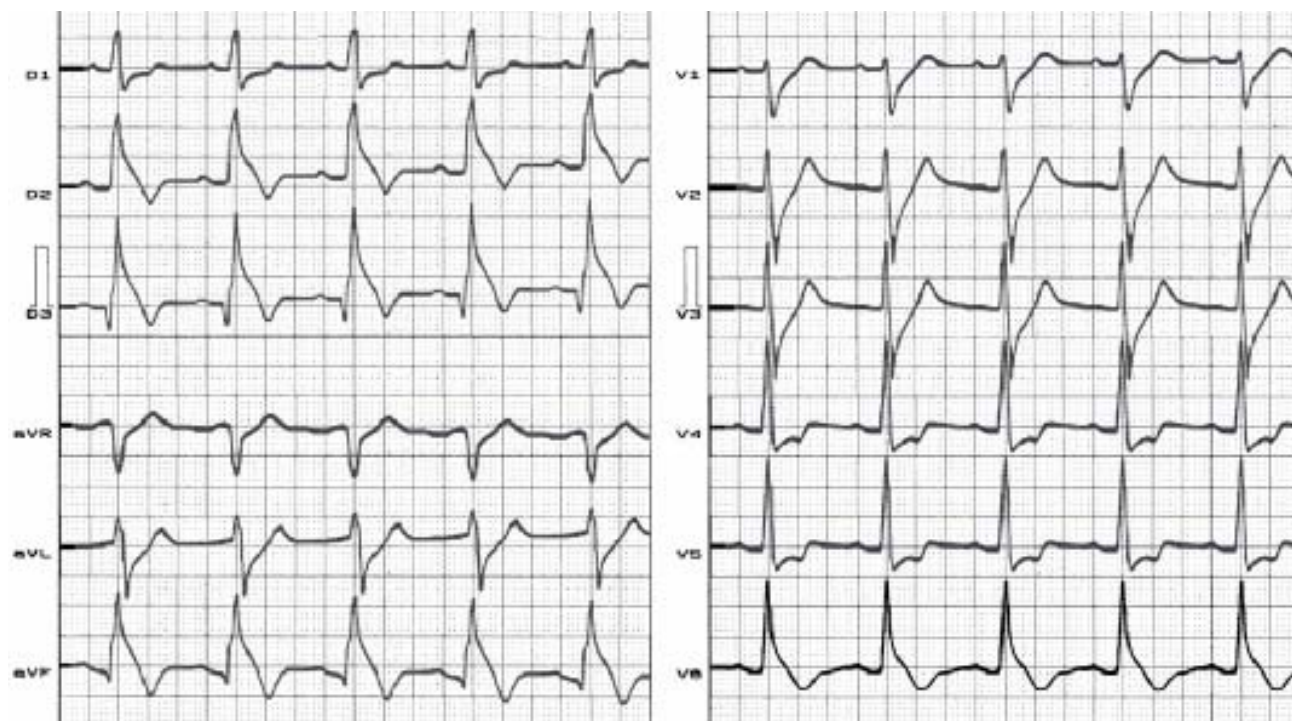


Figura 5. Síndrome de Brugada con ECG atípico. Se observa supradesnivel del segmento ST en las derivaciones inferiores y en V6 (pared lateral baja o apical). Hay imagen recíproca o en espejo en la pared anterior. Este trazado pertenece a un hombre joven, tailandés, con antecedentes de muerte súbita en parientes jóvenes (< 40 años) de primer grado. No refería dolor precordial ni disturbios electrolíticos, enfermedad coronaria o hipotermia ("onda de Osborn idiopática"). El uso de dinitrato de isosorbide sublingual no modificó el presente patrón electrocardiográfico.

El test de tolerancia a la glucosa y el marcapaseo disminuyen la alternancia de T en el SBr⁴³.

7) Intervalo QT

En el SBr, la regla es un QTc normal o con mínima prolongación⁴⁴. Ocasionalmente, esta mínima prolongación coincide con elevación del segmento ST⁴⁵.

Una inhibición en la prolongación del intervalo QT durante la bradicardia es característica de los pacientes sintomáticos. El fenómeno se produce a la noche, durante el aumento del tono vagal, y se asocia con aumento en la elevación del segmento ST⁴⁶.

Un aumento considerable del intervalo QT sectorialmente en las derivaciones precordiales derechas y no en las izquierdas, es un sello del SBr⁴⁷. Esta es otra coincidencia con la DAVD.

Antzelevitch y colaboradores⁴⁸ describieron una entidad clínica caracterizada por historia de muerte súbita, elevación del segmento ST en las precordiales derechas asociada con intervalo QT discretamente más corto que lo normal (≤ 360 ms), ocasionada por una mutación que codifica el canal lento de Ca^{2+} (*the cardiac L-type calcium channel*) en la cual el fenotipo Brugada se combina con un intervalo QT algo más corto que lo normal.

8) Arritmias supraventriculares

Son referidas en el 20% de los pacientes. La FAP se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes con ECG tipo 1 espontáneo. Ningún paciente con los patrones 2 y 3 desarrolla FAP. La FAP ha sido mencionada en la descripción inicial de los hermanos Brugada⁴⁹, por investigadores brasileños⁵⁰ y japoneses⁵¹. Estos últimos refieren que la FAP se observa en el 30% de los casos. La incidencia de FAP es significativamente mayor en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos. Todos los pacientes que presentaron FAP desarrollaron previamente eventos. El más importante predictor de FAP en el SBr es la ocurrencia previa de eventos. Contrariamente, la FAP no se produce en los pacientes con patrón tipo 1 sin eventos previos. En un análisis de regresión múltiple, sólo la ocurrencia de eventos previos se constituye en predictor de FAP¹². El antecedente de FAP es significativamente más alto en pacientes con SBr con síncope que en el grupo de asintomáticos¹⁸. La presencia de FAP puede reflejar un estado avanzado de la enfermedad. Los cardiólogos clínicos deberían pensar en síndrome de Brugada en todo paciente joven con FAP asociada a síncope sin causa aparente⁵².

Eckardt y colaboradores⁵³ encontraron arritmias supraventriculares en el 29% de los casos, describiendo casos con ritmos atrioventriculares y síndrome de Wolff-Parkinson-White⁵⁴.

9) Arritmias ventriculares

Ambas alteraciones en la despolarización y repolarización, principalmente en la VSVD, constituyen el sello diagnóstico del SBr, en especial en los pacientes con arritmias ventriculares⁶.

El riesgo de eventos arrítmicos es mayor en pacientes previamente sintomáticos y en aquellos que espontáneamente muestran el patrón ECG tipo 1.

Aproximadamente el 30% de los pacientes que sufrieron eventos sincopales o fueron resucitados de muerte súbita desarrollan un nuevo episodio de TVP/VF en el lapso de dos años⁵⁵.

Se ha demostrado que la fibrilación ventricular idiopática es causada, con frecuencia, por extrasístoles prematuras procedentes de la VSVD o del sistema de Purkinje. Algunos de estos casos están asociados con desequilibrio simpático en la innervación cardíaca⁵⁶. Actualmente se cree que algunos otros casos son variantes del SBr. Todo episodio de TV/FV está asociado con elevación del segmento ST y es iniciado por una extrasístole de acoplamiento corto.

La llamada "tormenta eléctrica" es un fenómeno raro y ominoso, definido como tres o más episodios de FV por día, que pueden ser grabados en la memoria del cardiodesfibrilador. No se han reconocido características electrofisiológicas, electrocardiográficas propias de estos eventos⁵⁷. Sólo en casos excepcionales pueden producirse crisis de TV monomórficas espontáneas⁵⁸; sin embargo, estas crisis monomórficas son observadas en casos inducidos por fármacos como la ajmalina, porque la droga aumenta la heterogeneidad en el espesor de la pared ventricular⁵⁹. Un estudio reciente reveló que la mutación R814Q en el gen SCN5A, tanto en el caso testigo como en los hermanos, puede inducir crisis de TV monomórficas con patrón de bloqueo de rama izquierda y eje eléctrico superior, señalando la posibilidad de la existencia de un sustrato orgánico subyacente⁶⁰.

Pacientes con SBr sobrevivientes de un paro cardíaco tienen elevada probabilidad de desarrollar nuevas crisis de TV/FV en el seguimiento.

Un mecanismo automático mediado por el receptor beta parece jugar un papel en las crisis de TV monomórficas sostenidas originadas de la VSVD. El foco de origen del evento podría estar muy cercano a la lesión que causa elevación del segmento ST. En los casos de TV monomórfica inducibles por drogas, se ha postulado un mecanismo gatillo tardío con foco en la VSVD⁶¹.

SUMMARY

THE ELECTROCARDIOGRAM: A VALUABLE METHOD FOR THE DIAGNOSIS OF PRIMARY ELECTRICAL HEART DISORDERS

Electrical heart diseases, primary electrical heart diseases, ion channel diseases, channelopathies or "sine material" sudden death diseases, are a group of heart diseases that include

an heterogeneous group of genetic-hereditary entities characterized by a high prevalence of syncope and sudden death, as a consequence of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation. They presented with genetic molecular alterations of the sarcolemic or intracellular channels (reticulosarcoplasmic channels). Their physiopathology is characterized by disturbed subunits of the ionic channels or the proteins that regulate them, as a consequence of gene mutation or acquired mutations.

The most common presentations are: Brugada syndrome, long QT syndrome, the recently described hereditary or congenital short QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Overlapping forms exist and usually presented with an intermediate phenotype.

Sudden unexpected death syndrome (SUDS) or sudden unexpected nocturnal death syndrome (SUNDS) is an entity with high prevalence among men in the productive age of their life, coming from Southeast Asia. It is considered being the same disease as the Brugada syndrome. Many sudden infant death syndromes (SIDS) observed in neonates up to 6 months, may presented with long QT syndrome or Brugada syndrome.

The electrocardiogram is a valuable method for establishing the diagnosis and prognosis of this group of diseases.

This review aims to describe the electrocardiographic diagnostic key to these disorders.

Key words: Channelopathies. Electrocardiogram. Primary electrical heart diseases.

BIBLIOGRAFIA

1. Sovari AA, Prasun MA, Kocheril AG: ST segment elevation on electrocardiogram: the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome. *Med Gen Med* **2007**; 9: 59.
2. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, et al: Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* **1997**; 96: 2595-2600.
3. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al: Brugada syndrome: report of the Second Consensus Conference. *Heart Rhythm* **2005**; 2: 429-440.
4. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G, et al: Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease. *Hum Mutat* **2003**; 21: 651-652.
5. Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. *J Electrocardiol* **2005**; 38: 22-25.
6. Hisamatsu K, Kusano KF, Morita H, et al: Relationships between depolarization abnormality and repolarization abnormality in patients with Brugada syndrome: using body surface signal-averaged electrocardiography and body surface maps. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2004**; 15: 870-876.
7. Morita H, Zipes DP, Morita ST, et al: Differences in arrhythmogenicity between the canine right ventricular outflow tract and anteroinferior right ventricle in a model of Brugada syndrome. *Heart Rhythm* **2007**; 4: 66-74.
8. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, et al: Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model. High-resolution optical mapping study. *JACC* **2006**; 47: 2074-2085.
9. Torres PI, Nava S, Gómez-Flores J, et al: Association of congenital, diffuse electrical disease in children with normal heart: sick sinus syndrome, intraventricular conduction block, and monomorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2008**; 19: 550-555.
10. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al: Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation* **2007**; 115: 2042-2048.
11. Yokokawa M, Noda T, Okamura H, et al: Comparison of long-term follow-up of electrocardiographic features in Brugada syndrome between the SCN5A-positive probands and the SCN5A-negative probands. *Am J Cardiol* **2007**; 100: 649-655.
12. Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S: Clinical predictors of atrial fibrillation in Brugada syndrome. *Europace* **2007**; 9: 947-950.
13. Nakano Y, Tashiro S, Kinoshita E, et al: Non-SCN5A related Brugada syndromes: verification of normal splicing and trafficking of SCN5A without exonic mutations. *Ann Hum Genet* **2007**; 71: 8-17.
14. Smits JP, Eckardt L, Probst V, et al: Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *JACC* **2002**; 40: 350-356.
15. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al, for the Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators: Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *JACC* **2001**; 37: 1916-1920.
16. Pérez Riera A, Ferreira C, Schapachnik E: Value of 12 lead ECG and derived methodologies in the diagnosis of Brugada disease. Chapter 7. *En: Antzelevitch C (ed): The Brugada syndrome, from bench to bedside. Blackwell Publishing* **2005**.
17. Bianco M, Bria S, Gianfelici A, et al: Does early repolarization in the athlete have analogies with the Brugada syndrome? *Eur Heart J* **2001**; 22: 504-510.
18. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, et al, 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. *Cardiovasc Electrophysiol* **2007**; 18: 1244-1251.
19. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, et al: Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2008**; 19: 380-383.
20. Atarashi H, Ogawa S: Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Jpn Circ J* **2003**; 67: 8-10.
21. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, et al: The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *JACC* **1999**; 33: 5-15.
22. Rolf S, Haverkamp W, Eckardt L: True right bundle branch block masking the typical ECG in Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* **2005**; 28: 258-259.
23. Babai Bigi MA, Salani A, Shahrzad S: aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* **2007**; 4: 1009-1012.
24. Morita H, Zipes DP, Lopshire J, et al: T wave alternans in an in vitro canine tissue model of Brugada syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2007**; 4: 66-74.
25. Ozeke O, Cavus UY, Atar I, et al: Epsilon-like electrocardiographic pattern in a patient with Brugada syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* **2009**; 14: 305-308.
26. Kurisu S, Inoue I: Prominent J wave in accidental hypothermia. *Mayo Clin Proc* **2007**; 82: 1449.
27. Burali A, Porciello PI: Osborn wave in normothermic patients? *G Ital Cardiol* **1991**; 21: 1005-1009.
28. Topsakal R, Saglam H, Arinç H, et al: Electrocardiographic J wave as a result of hypercalcemia aggravated by thiazide diuretics in a case of primary hyperparathyroidism. *Jpn Heart J* **2003**; 44: 1033-1037.

29. Carrillo-Esper R, Limon-Camacho L, Vallejo-Mora HL, et al: Non-hypothermic J wave in subarachnoid hemorrhage. *Circulation* **2004**; 72: 125-129.
30. Letsas KP, Efremidis M, Pappas LK, et al: Early repolarization syndrome: is it always benign? *Int J Cardiol* **2007**; 114: 390-392.
31. Rituparna S, Suresh S, Chandrashekar M, et al: Occurrence of "J waves" in 12-lead ECG as a marker of acute ischemia and their cellular basis. *Pacing Clin Electrophysiol* **2007**; 30: 817-819.
32. Shinohara T, Takahashi N, Saikawa T, et al: Characterization of J wave in a patient with idiopathic ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* **2006**; 3: 1082-1084.
33. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al: Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J* **2002**; 23: 1648-1654.
34. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al: Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus Report. *Circulation* **2002**; 106: 2514-2519.
35. Cau C: The Brugada syndrome. A predicted sudden juvenile death. *Minerva Med* **1999**; 90: 359-364.
36. Pérez Riera AR, Schapachnik E, Dubner S, Zhang L: The characteristic vectorcardiographic changes in patients with Brugada syndrome. *JACC* **2007**; 49 (Suppl A): 31A. Presented at American College of Cardiology 56th Annual Scientific Session: www.onlinejacc.org.
37. Lombardi F, Potenza S, Beltrami A, et al: Simultaneous ST-segment elevation in the right precordial and inferior leads in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* **2007**; 8: 201-204.
38. Riera ARP, Ferreira C, Schapachnik E, et al: Brugada syndrome with atypical ECG: downsloping ST-segment elevation in inferior leads. *J Electrocardiol* **2004**; 37: 101-104.
39. Chinushi M, Izumi D, Furushima H, et al: Multiple premature beats triggered ventricular arrhythmias during pilsicainide infusion in a patient with inferior ST-segment elevation. *Pacing Clin Electrophysiol* **2006**; 29: 1445-1448.
40. Potet F, Mabo P, Le Coq G, et al: Novel Brugada SCN5A mutation leading to ST segment elevation in the inferior or the right precordial leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2003**; 14: 2000-2003.
41. Fish JM, Antzelevitch C: Cellular mechanism and arrhythmogenic potential of T-wave alternans in the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2008**; 19: 301-308.
42. Tada T, Kusano KF, Nagase S, et al: Clinical significance of macroscopic T-wave alternans after sodium channel blocker administration in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2008**; 19: 56-61.
43. Nishizaki M, Fujii H, Sakurada H, et al: Spontaneous T wave alternans in a patient with Brugada syndrome-responses to intravenous administration of class I antiarrhythmic drug, glucose tolerance test, and atrial pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2005**; 16: 217-220.
44. Alings M, Wilde A: Brugada syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* **1999**; 99: 666-673.
45. Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, et al: A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* **1999**; 85: 1206-1213.
46. Mizumaki K, Fujiki A, Nishida K, et al: Bradycardia-dependent ECG changes in Brugada syndrome. *Jpn Circ J* **2006**; 70: 896-901.
47. Pitzalis MV, Anaclerio M, Iacoviello M, et al: QT-interval prolongation in right precordial leads: an additional electrocardiographic hallmark of Brugada syndrome. *JACC* **2003**; 42: 1632-1637.
48. Antzelevich C, Pollevick GD, Cordeiro JM, 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: 442-449.
49. Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *JACC* **1992**; 20: 1391-1396.
50. Villacorta H, Faig Torres RA, Simões de Castro IR, et al: Morte súbita em paciente com bloqueio de ramo direito e elevação persistente do segmento ST. *Arq Brás Cardiol* **1996**; 66: 229-231.
51. Itoh H, Shimizu M, Ino H, et al: Hokuriku Brugada Study Group. Arrhythmias in patients with Brugada-type electrocardiograph findings. *Jpn Circ J* **2001**; 65: 483-486.
52. Letsas KP, Sideris A, Efremidis M, et al: Prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in Brugada syndrome: a case series and a review of the literature. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* **2007**; 8: 803-806.
53. Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, et al: Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol* **2001**; 12: 680-685.
54. Eckardt L, Kirchhof P, Johna R, et al: Wolff-Parkinson-White syndrome associated with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* **2001**; 24: 1423-1424.
55. Martini A, Signorini S, Jannone V, et al: Brugada syndrome and work place: two case report. *G Ital Med Lav Ergon* **2007**; 29: 170-173.
56. Tilz RR, Fedele L, Satomi K, Kuck KH, Antz M: Idiopathic ventricular fibrillation. *Herz* **2007**; 32: 233-239.
57. Ohgo T, Okamura H, Noda T, et al: Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* **2007**; 4: 695-700.
58. Sastry BK, Narasimhan C, Soma Raju B: Brugada syndrome with monomorphic ventricular tachycardia in a one-year-old child. *Indian Heart J* **2001**; 53: 203-205.
59. Pinar Bermúdez E, García-Alberola A, Martínez Sánchez J, et al: Spontaneous sustained monomorphic ventricular tachycardia after administration of ajmaline in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* **2000**; 23: 407-409.
60. Frigo GM, Rampazzo AM, Baucé B, et al: Homozygous SCN5A mutation in Brugada syndrome with monomorphic ventricular tachycardia and structural heart abnormalities. *Europace* **2007**; 9: 391-397.
61. Ogawa M, Kumagai K, Saku K: Spontaneous right ventricular outflow tract tachycardia in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2001**; 12: 838-840.

De una gota de agua un lógico podría predecir un Atlántico o un Niágara.

ARTHUR CONAN DOYLE