

Archivos de Cardiología de México

Volumen **76**
Volume

Número **1**
Number




Enero-Marzo **2006**
January-March

Artículo:




Marcadores eléctricos no invasores en pacientes con síndrome de Brugada

Derechos reservados, Copyright © 2006
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

Marcadores eléctricos no invasores en pacientes con síndrome de Brugada

Juan Antonio Álvarez-Gómez,* Margarita Dorantes Sánchez,** Jeanice Stanley,* Rodolfo Stusser Beltranena,* Jesús Castro Hevia,** Darío Barrera Sarduy,* Eduardo Rivas Estany,* Francisco Dorticós Balea**

Resumen

A trece años de identificado el síndrome de Brugada como una entidad, se han buscado métodos diagnósticos invasivos y no invasivos, que permitan estratificar riesgo de arritmias ventriculares malignas; en especial en los sujetos asintomáticos cuyo debut puede ser la muerte súbita y resulta vital el diagnóstico preclínico para tomar medidas preventivas. El objetivo fue caracterizar y estratificar a estos pacientes, mediante marcadores eléctricos no invasivos. Se estudiaron 20 portadores de síndrome de Brugada (sintomáticos y asintomáticos) y 20 sujetos sanos pareados por sexo y edad (grupo control). Se analizaron: potenciales tardíos, intervalo QT, dispersión del QT y variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se realizó su seguimiento durante dos años. Los potenciales tardíos se observaron en el 80% de los portadores del síndrome de Brugada frente al 5% en el grupo control ($p < 0.0001$) y en todos los que presentaron recidivas clínicas. Se concluye que es el marcador eléctrico no invasivo de mayor valor para el diagnóstico y la estratificación de riesgo, recidivas clínicas e inducibilidad de arritmias durante la estimulación eléctrica. Los métodos diagnósticos y pronósticos, invasivos y no invasivos, deben emplearse de manera integrada, para una mejor aproximación a la realidad.

Summary

NON-INVASIVE ELECTRICAL MARKERS IN PATIENTS WITH THE BRUGADA SYNDROME

Throughout the 13 years of recognizing the Brugada syndrome as a separate entity, there has been a search for invasive and non-invasive markers for detecting risk of life-threatening arrhythmic events, particularly for asymptomatic individuals in whom the first manifestation may be sudden cardiac death. Hence, the preclinical diagnosis is pivotal for adequate and timely preventive measures. The objective of this study was to compare various non-invasive markers to characterize and stratify patients at risk. Late potentials, QT interval, QT dispersion, and heart variability were analyzed over a two-year period, in 20 patients (17 men and 3 women) with the Brugada syndrome (symptomatic and asymptomatic) and compared with 20 normal individuals similar in age and gender (control group). Late potentials were present in 80% of patients versus 5% in the control group ($p < 0.0001$); all of these with recurrent episodes had late potentials. In conclusion, this is the most important non-invasive marker for risk stratification, recurrences and inducibility of malignant arrhythmias during electrophysiological testing. Markers, invasive and non-invasive, should be considered integrally, for a better diagnostic and prognostic approach to reality.

(Arch Cardiol Mex 2006; 76:52-58).

Palabras clave: Síndrome de Brugada. Potenciales tardíos. Marcadores no invasivos. Arritmias malignas.

Key words: Brugada syndrome. Late potentials. Non-invasive markers. Malignant arrhythmias.

* Médico Especialista e Investigador del Servicio de Rehabilitación Cardíaca.

** Médico Especialista e Investigador del Servicio de Electrofisiología y Estimulación Cardíaca.

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Ciudad de La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. Juan Antonio Álvarez-Gómez. 17 Núm. 702. Plaza. Ciudad de La Habana, Cuba. Teléfono: 537 55 26 44. Fax: 537 832 3461. Correo electrónico: jalvarez@infomed.sld.cu

Recibido: 4 de mayo de 2005

Aceptado: 19 de agosto de 2005

Introducción

Es trascendente y muy difícil al mismo tiempo, lograr la estratificación de riesgo en los pacientes sin enfermedad cardíaca estructural demostrable con episodios de muerte súbita (MS) de causa eléctrica, en una subpoblación joven generalmente desconocida, cuyo primer evento puede ser precisamente la catástrofe. La mitad aproximadamente corresponde al síndrome de Brugada (SB), enfermedad eléctrica primaria del corazón y canalopatía. En general no existen datos médicos previos, el número de casos es pequeño y con registros multicéntricos de varios países se obtendrán conclusiones válidas, en el menor tiempo posible. Existe un subregistro, pues sólo un 20% sobrevive al primer evento; a veces se trata de episodios autolimitados y en otras, las alteraciones son mínimas, transitorias o enmascaradas.¹⁻⁴

El SB se caracteriza por morfología de bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V1 a V3 (no relacionada a isquemia ni a enfermedad cardíaca estructural) y arritmias ventriculares malignas (AVM), tales como taquicardia ventricular polimórfica y fibrilación ventricular. Clínicamente se manifiesta por síncope y episodios de MS. También puede cursar sin síntomas.^{1,2,5-7}

El SB (más de 600 casos en el registro internacional), se caracteriza por recurrencia de los eventos arrítmicos; influencia de factores funcionales; desorden de la repolarización y de la función autónoma.^{2,5,7,8}

Desde hace años ha habido gran interés en la búsqueda de técnicas invasivas y no invasivas, que permitan detectar aquellos pacientes propensos a las AVM, cuestión sumamente difícil. Se han empleado: la promediación de señales (detecta potenciales tardíos ventriculares), las variaciones en la frecuencia cardíaca (expresión de fluctuaciones del tono autónomo), los cambios dinámicos del intervalo QT, la dispersión espacial del QT (DQT) y la alternancia de la onda T. Estos marcadores no invasivos de heterogeneidad de la repolarización y de riesgo, cobran vigencia al ser evaluados en conjunto más que en forma aislada.⁹⁻¹⁹

Los potenciales tardíos (PT) son oscilaciones de bajo voltaje, alta frecuencia y duración variable, se registran a continuación del QRS, en el segmento ST; la actividad se origina desde una pequeña masa miocárdica ventricular, no se observa por el ECG convencional y su detec-

ción es posible con un proceso especial. Su sensibilidad y especificidad en eventos arrítmicos, es variable según el grupo que lo aplica y los mecanismos arritmogénicos de base.⁹⁻¹⁴

Existen dos problemas mayores: el bajo valor predictivo positivo de las técnicas diagnósticas invasivas y no invasivas; y la presentación de la MS como primer síntoma.^{3-5,9-12,15-19}

Se discute si los portadores de SB, sintomáticos o no, se comportan de forma similar en cuanto a la presentación de las AVM.

Nuestro servicio es centro nacional de referencia de los pacientes reanimados de MS, sin enfermedad cardíaca estructural demostrable, para su estudio y tratamiento; también recibe casos asintomáticos con sospecha de SB. Por lo que se decidió realizar este estudio. Los objetivos del trabajo fueron: caracterizar pacientes con SB (sintomáticos o no), mediante métodos eléctricos no invasivos: PT, duración del intervalo QT, DQT y variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), para establecer su importancia en la estratificación pronóstica, la posible inducibilidad de AVM en la estimulación eléctrica programada del corazón (EEPC) y la presentación de recidivas clínicas.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo de 20 portadores de SB (grupo A) y 20 sujetos sin SB (grupo B, control), pareados por sexo y edad (17 del masculino y 3 del femenino, edad promedio 44), sin enfermedad cardíaca estructural demostrable, libres de medicación antiarrítmica por cinco vidas medias; en un periodo de 24 meses. El grupo A con SB incluyó sujetos sintomáticos (síncope o reanimados de MS) y asintomáticos o con síntomas no relacionados con la AVM. En este grupo, se reconocieron los subgrupos: A1 (sintomáticos, con síncope o reanimados de MS); A2 (asintomáticos); A3 (con recidivas de su arritmia); y A4 (sin recidivas).

Se consideró recidiva un episodio de AVM en un paciente sintomático, antes o después de implantado un desfibrilador automático.

El diagnóstico de SB (permanente, transitorio, enmascarado), se estableció por la clínica, las secuencias eléctricas, las pruebas farmacológicas y la EEPC (protocolo uniforme y estandarizado). En estos pacientes no existió bloqueo de rama ni otros trastornos de la conducción. Se implantó desfibrilador automático a los pacientes sintomáticos y a los asintomáticos a quienes se provocó una AVM durante la EEPC.

Fueron seguidos por consulta externa cada tres meses o con mayor frecuencia de ser necesario, para precisar recidivas de AVM o su aparición en los asintomáticos.

Para caracterizar a los pacientes y establecer una estratificación pronóstica, se emplearon métodos no invasivos: PT, intervalo QT, DQT y HRV. Los sujetos del grupo control no presentaban bloqueo de rama ni otros trastornos de la conducción y se les realizaron iguales procedimientos.

Los PT se estudiaron en el sistema electrocardiográfico de promediación de señales (equipo Schiller Cardiovit CS 200), con derivaciones ortogonales de Frank (X, Y, Z), en ritmo sinusal. La derivación X se ubicó en las líneas medio-axilares derecha e izquierda, a nivel del cuarto espacio intercostal izquierdo; la Y, en la zona del manubrio esternal y la parte alta de la pierna izquierda o la cresta ilíaca izquierda; la Z, entre el cuarto espacio intercostal (V2) y a la misma altura en la parte posterior del tórax. Los electrodos positivos fueron el izquierdo, el inferior y el anterior. Los registros fueron promediados, digitalizados, amplificados y filtrados. Se conformó un vector de magnitud con tres mediciones por un algoritmo automatizado. Se consideró presencia de PT, si existieron dos de los criterios: QRS-HF (duración del QRS filtrado) mayor de 114 ms; RMS_{40} (raíz cuadrada del voltaje de las fuerzas terminales del QRS filtrado en los últimos 40 ms) menor de 20-25 μV ; LAS (actividad eléctrica de baja amplitud, por debajo de 40 μV) duración mayor de 38-32 ms (según el filtro empleado).

La DQT se registró con un equipo de ECG computarizado (Schiller-Cardiovit CS-200), con un software (MT-100) desarrollado para el análisis del intervalo QT. La DQT fue la diferencia entre el QT máximo y el mínimo, en cualquiera de las 12 derivaciones simultáneas del ECG (positiva si mayor de 50 ms).

La HRV se determinó por registro ambulatorio continuo de 24 horas, con un equipo de Holter (Schiller Cardiovit MT-200), con detección de los intervalos RR, la frecuencia cardíaca instantánea y las mediciones en el dominio del tiempo: SDNN (desviación estándar de los intervalos RR en un registro de 24 horas, en ms), SDANN (desviación estándar del promedio del intervalo RR en segmentos de 5 minutos en un registro de 24 horas, en ms) y rMSSD (raíz cuadrada media de las diferencias al cuadrado de

RR sucesivos), con índice ponderado de los tres parámetros (depresión si valor menor de 33.3). Los sujetos de la investigación dieron su consentimiento informado y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la institución, de acuerdo con la declaración de Helsinki. Los datos se expresaron como promedios (\pm desviación estándar), proporciones y razones de probabilidad. La prueba McNemar de significación de las diferencias de grupos pareados en cuanto a las variables cualitativas y la prueba T de significación de las diferencias de grupos pareados en cuanto a las variables cuantitativas. La prueba exacta de Fisher se utilizó para evaluar los valores predictivos de los cuatro marcadores en los subgrupos independientes, asociando la susceptibilidad con las AVM. El índice de confiabilidad de las AVM se evaluó por métodos estándares.

Resultados

Presentaron PT, 16 pacientes de los 20 del grupo A (80%) vs uno de los 20 sujetos del B (5%) ($p < 0.0001$) (Figs. 1 y 2).

Existió intervalo QT prolongado en 6 pacientes del grupo A vs uno del B ($p > 0.05$). Se observó DQT en 2 pacientes del grupo A vs uno del B ($p > 0.05$).

Hubo depresión de la HRV en 5 del grupo A vs uno del B ($p > 0.05$) (Fig. 2).

Se presenta la caracterización clínica y eléctrica de los pacientes con SB (Tabla I).

Al clasificar los pacientes del grupo A en subgrupos, se encontró presencia de PT en 7 de los 8 del A1 vs 9 de 12 del A2; en 4 de los 4 del A3 vs 3 de 4 del A4. Intervalo QT prolongado en 2 del A1 vs 4 del A2; en uno del A3 vs uno del A4. DQT en 2 del A1 vs ninguno del A2; en uno del A3 vs uno del A4. HRV deprimida en uno del A1 vs 4 del A2; en uno del A3 vs ninguno del A4 (Fig. 3).

Discusión

A lo largo de trece años de la identificación del SB como una entidad con personalidad propia, se han buscado marcadores invasivos y no invasivos que permitan establecer aspectos diagnósticos (casos intermitentes, sospechosos, ocultos); diagnósticos diferenciales (existen entidades que recuerdan su aspecto electrocardiográfico); la estratificación de riesgo de AVM (sobre todo en sujetos asintomáticos en quienes el episodio de MS puede ser su debut); la

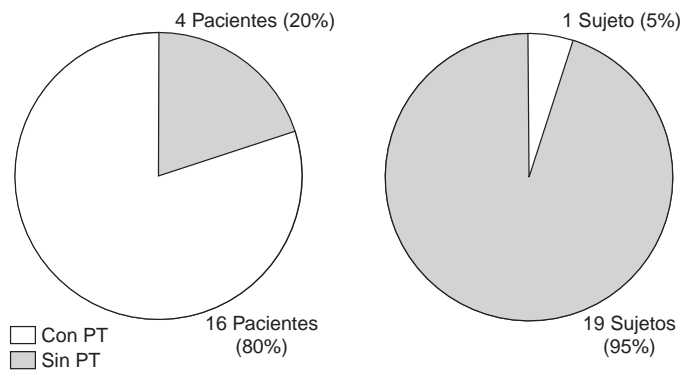


Fig. 1. PT en el SB vs grupo control (PT) potenciales tardíos; (SB) síndrome de Brugada.

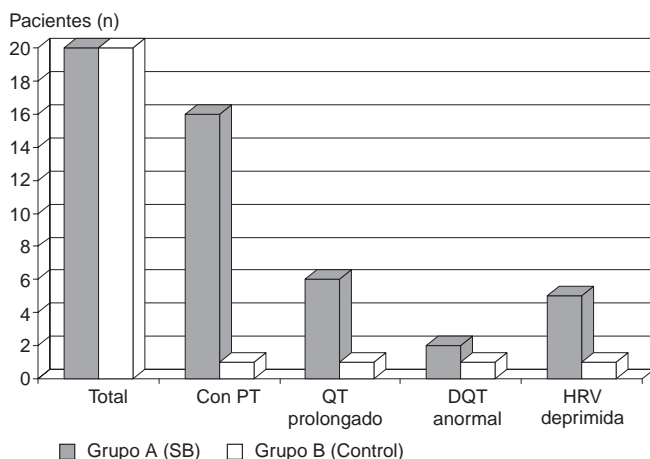


Fig. 2. Marcadores eléctricos no invasivos en el SB vs grupo control (SB) síndrome de Brugada; (PT) potenciales tardíos; (DQT) dispersión del QT; (HRV) variabilidad de la frecuencia cardíaca.

necesidad de realizar EEPC y cómo analizar sus resultados (reproducibilidad o no de la arritmia, medición del intervalo HV); y las medidas terapéuticas a tomar.^{4,5,10-15,18,20-22}

En los pacientes con SB, en especial aquellos asintomáticos, el diagnóstico preclínico y la estratificación de riesgo, son vitales para la prevención de AVM. Son frecuentes los falsos positivos (signos eléctricos inducidos por fármacos o enfermedades que originan anomalías que lo semejan) e igualmente los falsos negativos. Se han empleado, entonces, herramientas adicionales y criterios clínicos estrictos para su diagnóstico. Ningún método no invasivo, aislado, puede establecer la estratificación de riesgo de AVM en pacientes con SB pero aunados y validados por el estudio electrofisiológico, es posible una aproximación a la realidad.^{4-6,10,15,17}

No existen grandes conflictos para decidir la conducta ante un paciente con SB y episodios sincopales o reanimado de MS: se impone la implantación de un desfibrilador automático. No sucede lo mismo en los portadores de SB, asintomáticos

hasta entonces. Más difícil aún, sería el hecho de estudiar grandes poblaciones de sujetos sanos, por métodos no invasivos y/o invasivos para la estratificación de riesgo, con una aproximación al verdadero futuro de estos casos, a la identificación de quienes corren alto riesgo y a la prevención de las AVM y la MS.^{4,5,15-17,20,22,23}

En este trabajo, el marcador eléctrico diagnóstico no invasivo de mayor valor, fue la presencia de PT en los portadores de SB (80% vs 5% en el grupo control). Para (S) sensibilidad 80%, (E) especificidad 95%, (VP+) valor predictivo positivo 94.1%, (VP-) valor predictivo negativo 82.6%, (VGP) valor global de la prueba 87.6%. Resultado semejante al de otros autores.^{10,17}

Hubo PT en 7 de los 8 pacientes sintomáticos aunque también fue frecuente encontrarlos en los asintomáticos (9 de 12), puede tratarse de un dato preclínico de futuras arritmias ventriculares. En los estudios de Ikeda y Eckardt^{10,17} fue menor el número de sujetos asintomáticos con PT, quizás por un mayor período de seguimiento.

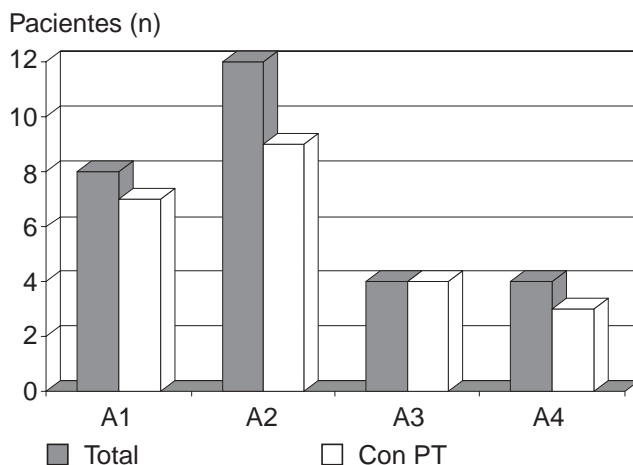


Fig. 3. Presencia de PT en los subgrupos del SB (PT) potenciales tardíos; (SB) síndrome de Brugada; (A1) sintomáticos; (A2) asintomáticos; (A3) sintomáticos con recidivas; (A4) sintomáticos sin recidivas.

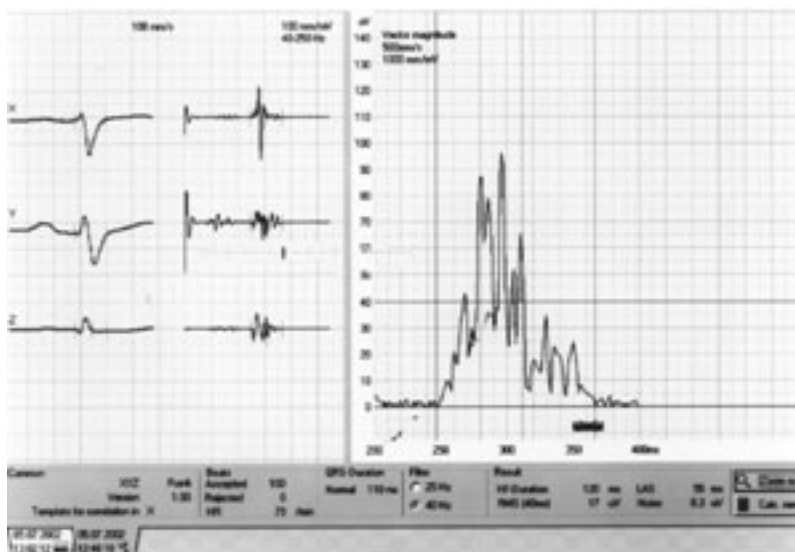


Fig. 4. PT en un portador sintomático de SB (# 9), con magno supradesnivel del segmento ST, varios episodios de AVM y tormenta eléctrica; se le implantó desfibrilador automático, continuó haciendo recidivas, disparadas por extrasístoles muy precoces. Se impuso tratamiento con quinidina. Evolución satisfactoria. Presencia de PT, con anomalía de los tres criterios: QRS-HF 120 ms; LAS 55 ms; RMS_{40} 17 μ V (filtro de 40 Hz). También presentaba depresión de la HRV. (PT) potenciales tardíos; (AVM) arritmias ventriculares malignas; (QRS-HF) duración del QRS filtrado; (LAS) señales de baja amplitud; (RMS_{40}) raíz cuadrada del voltaje de los últimos 40 ms del complejo QRS filtrado; (HRV) variabilidad de la frecuencia cardíaca.

En la *Figura 4*, se presenta el estudio de PT del paciente # 9.

En dos de los pacientes asintomáticos con PT, se indujeron AVM en la EEPC y se implantó desfibrilador automático.

En 4 pacientes de los 8 sintomáticos, hubo recidivas clínicas (PT en todos), es frecuente que se reiteren los episodios arrítmicos malignos. De los otros 4 sintomáticos, sin recidivas, 3 presentaron PT. Ello prueba que la presencia del marcador es de valor para la estratificación de riesgo de AVM y de posibles recidivas. La relación entre recidivas y PT dio los siguientes parámetros: S 100%, E 25%, VP+ 57%, VP- 100% y VGP 62.5%.

En 14 de 16 pacientes con PT, se realizó EEPC y se indujeron AVM en 4 (2 sintomáticos y 2 asintomáticos); en 5 de quienes hubo inducibilidad,

de forma global, en 4 se registraron PT. En otros estudios se estableció una relación entre su presencia y la inducibilidad de AVM en la EEPC.^{10,17} Es difícil evaluar el riesgo, de los 4 casos con recidivas clínicas, sólo en uno se indujo AVM en la EEPC; es decir, los resultados en el laboratorio no siempre coinciden con la realidad, como es de esperarse dada la variabilidad espontánea y artificial (en la EEPC), de cualquier arritmia.²⁴

Se incluyeron los pacientes con SB que al momento de realizar los PT no mostraron sus signos eléctricos. Un paciente puede no tener ECG de SB en un momento dado y sí PT, lo cual tendría valor predictivo de AVM (preclínica). De igual manera, un paciente puede tener ECG de SB al momento del estudio, sin PT. En el pacien-

Tabla I. Pacientes con SB. Caracterización clínica y eléctrica.

Paciente	Sintomático	Recidiva	PT presentes	QT prolongado	DQT anormal	HRV deprimida	AVM inducible por EEPC
1	No		Sí	No	No	No	No
2	No		Sí	Sí	No	No	No
3	No		No	No	No	Sí	No
4	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
5	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí
6	No		Sí	No	No	No	No
7	No		No	Sí	No	No	NR
8	No		Sí	No	No	NR	Sí
9	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	NR
10	No		Sí	No	No	Sí	No
11	Sí	No	Sí	No	No	NR	No
12	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
13	Sí	No	Sí	Sí	No	No	NR
14	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí
15	No		No	No	No	No	No
16	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
17	No		Sí	No	No	No	No
18	No		Sí	No	No	Sí	No
19	No		Sí	Sí	No	Sí	Sí
20	No		Sí	Sí	No	NR	No

(SB) síndrome de Brugada; (PT) potenciales tardíos; (DQT) dispersión QT; (HRV) variabilidad frecuencia cardíaca; (AVM) arritmia ventricular maligna; (EEPC) estimulación eléctrica programada del corazón; (NR) no realizado.

te # 14, sintomático, con FV inducida por EEPC y ECG de SB durante la prueba, no hubo PT.

Se ha encontrado alta reproducibilidad de PT en portadores de SB, sintomáticos y no; incluso casos sin PT (que pueden aparecer en un segundo estudio), con arritmias inducibles en el laboratorio.^{9,17}

Los PT preclínicos podrían reflejar variaciones espontáneas o ser parte de la historia natural de la enfermedad. Faltan muchas cosas por dilucidar en el joven SB, aun con un seguimiento limitado; por ejemplo, precisar la reproducibilidad de los PT en estudios seriados o su aparición o desaparición. Como cualquier predictor eléctrico, pueden tener variaciones en el tiempo y evidenciar fenómenos preclínicos (no ha sucedido la AVM pero puede presentarse en el futuro).

Predominaron los PT en los pacientes sintomáticos (7 de 8) y en aquéllos con recidivas (4 de 4). Otros parámetros eléctricos no invasivos tales como el intervalo QT prolongado, la DQT y la HRV, no ofrecieron diferencias estadísticas significativas entre el grupo de SB y el control. Es posible que si el número de casos fuera mayor, este hecho cambiara pero los grupos son pequeños en las distintas series.^{5,15-17}

De los 6 pacientes con SB e intervalo QT prolongado, 5 presentaron PT; se informa su mayor frecuencia en el síndrome de QT largo, dato útil para la estratificación de riesgo.^{16,17}

Hasta cierto momento se ha considerado el desfibrilador automático implantable como única opción terapéutica en los portadores sintomáticos de SB y el conflicto es determinar mediante ciertos marcadores, en quiénes de los sujetos asintomáticos debe aplicarse esa medida. Se emplean marcadores predictivos no invasivos, como los PT, que en varias series se relacionan bien con los eventos arrítmicos peligrosos para la vida. En general, son complejos de establecer.^{4,5,9-12,15-19,22,25}

Existen incongruencias entre los diversos métodos empleados, incluso en cuanto a la inducibilidad de las arritmias en la EEPC (por la variabilidad espontánea de cualquier marcador eléctrico y los fenómenos preclínicos).

Conclusiones

En el SB, los PT (dentro de los marcadores eléctricos no invasivos) son de valor para el diagnóstico, la estratificación de riesgo de AVM y la difícil toma de decisiones terapéuticas, sobre todo en pacientes asintomáticos. Deben emplearse los métodos diagnósticos invasivos y no invasivos de manera integrada, para un acercamiento a la realidad. Ninguno de ellos, aislado, lo logrará.

Los PT son de valor para predecir eventos arrítmicos, recidivas e inducibilidad en el laboratorio de electrofisiología.

Los otros marcadores eléctricos no invasivos (QT prolongado, DQT y depresión de la HRV), resultan de menor valor.

Referencias

1. 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: 1391-6.
2. WILDE AAM, ANTZELEVITCH C, BORGGREFE M, BRUGADA J, BRUGADA R, BRUGADA P, ET AL: *Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. Consensus report*. Circulation 2002; 106: 2514-24.
3. DORANTES SM, CASTRO HJ, TORNÉS BF, QUIÑONES PMA, ZAYAS MR, DORTICÓS BF: *Muerte súbita por causa eléctrica en sujetos sin enfermedad cardíaca estructural demostrable. Experiencia cubana*. Arch Cardiol Méx 2004; 74: 283-9.
4. DORTICÓS BF, DORANTES SM, ARBAIZA SJL, CASTRO HJ, ZAYAS MR, QUIÑONES PMA, ET AL: *Síndrome de Brugada: experiencia cubana 2001*. Arch Cardiol Méx 2002; 72: 203-8.
5. GUSSAK I, HAMMILL SC: *Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome*. JACC 2001; 37: 635-8.
6. SURAWICZ B: *Síndrome de Brugada: manifiesto, oculto, asintomático, sospechado y simulado*. JACC 2002 (ed. española); 11: 106-9.
7. 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.
8. ANTZELEVITCH C, BRUGADA P, BRUGADA J, BRUGADA R, TOWBIN JA, NADEMANEE K: *Brugada syndrome: 1992-2002: a historical perspective*. JACC 2003; 41: 1665-71.
9. ANTZELEVITCH C: *Late potentials and the Brugada syndrome*. JACC 2002; 39: 1996-9.
10. ECKARDT L, BRUNS HJ, PAUL M, KIRCHHOF P, SCHULZE-BAHR E, WHICHTER T, ET AL: *Body surface area of ST elevation and the presence of late potentials correlate to the inducibility of ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13: 742-9.
11. MASAKI R, WATANABE I, NAKAI T, KONDO K, OSHIKAWA N, SUGIMURA H, ET AL: *Role of signal-averaged electrocardiograms for predicting the inducibility of ventricular fibrillation in the syndrome consisting of right bundle branch block and ST segment elevation in leads V1-V3*. Jpn Heart J 2002; 43: 367-78.
12. ROSENBAUM DS, ALBRECHT P, COHEN RJ: *Predicting sudden cardiac death from T-wave alternans of the surface electrocardiogram: promise and pitfalls*. J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7: 1095-111.
13. Task Force of the European Society and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Heart rate variability, standards of measurements, physiological interpretation and clinical use*. Circulation 1996; 93: 1043-64.
14. BREITHARDT G, CAIN ME, EL SHERIF N, FLOWERS NC, HOMBACH V, JANSE M, ET AL: *Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography: A statement by the Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American College of Cardiology and the American Heart Association*. JACC 1991; 17: 999-1006.
15. IKEDA T: *Brugada syndrome: current clinical aspects and risk stratification*. ANE 2002; 7: 251-62.
16. IKEDA T: *Non-invasive markers to identify patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification*. First Virtual Symposium about the Brugada syndrome 2002.
17. IKEDA T, SAKURADA H, SAKABE K, SAKATA T, TAKAMI M, TEZUKA N, ET AL: *Assessment of non-invasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: inside into risk stratification*. JACC 2001; 37: 1628-34.
18. HUIKURI HV: *Heart rate dynamics and vulnerability to ventricular tachyarrhythmias*. Ann Med 1997; 28: 321-5.
19. KAUTZNER J, YI G, CAMM AJ, MALIK M: *Short and long-term reproducibility of QT, QTc and QT dispersion in healthy subjects*. PACE 1994; 17: 928-37.
20. BRUGADA J, BRUGADA R, BRUGADA P: *Natural history in patients with the Brugada syndrome*. First Virtual Symposium about the Brugada syndrome 2002.
21. BRUGADA J, BRUGADA R, ANTZELEVITCH C, TOWBIN J, NADEMANEE K, BRUGADA P: *Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3*. Circulation 2002; 105: 73-81.
22. BELHASSEN B, VISKIN S, ANTZELEVITCH C: *The Brugada syndrome: is an implantable cardioverter defibrillator the only therapeutic option?* PACE 2002; 25: 1634-40.
23. ECKARDT L, PROBST V, SMITS JP, BAHR ES, WOLPERT C, SCHIMPF R, ET AL: *Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome*. Circulation 2005; 111: 257-63.
24. BRUGADA P, BRUGADA R, MONT L, RIVERO M, GELEN P, BRUGADA J: *Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart*. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 455-7.
25. PACHÓN MJC, PACHÓN MEI, PACHÓN MJC, ALBORNOZ RN, LOBO TJ: *Defibrillator in the Brugada syndrome*. First Virtual Symposium about the Brugada syndrome 2002.