

Muerte súbita (VI)

## El síndrome de Brugada y las miocardiopatías derechas como causa de muerte súbita. Diferencias y similitudes

Josep Brugada\*, Pedro Brugada\*\* y Ramón Brugada\*\*\*

\*Hospital Clínic. Unitat d'Arrítmies. Universitat de Barcelona. España. \*\*Cardiovascular Research and Teaching Institute Aalst. Bélgica. \*\*\*Baylor College of Medicine. Houston. Texas.

En 1992 describimos un nuevo síndrome caracterizado por episodios de síncope y muerte súbita inesperada en pacientes con un corazón estructuralmente normal y un electrocardiograma característico, con un patrón de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales unipolares V1 a V3. La enfermedad está determinada genéticamente. La transmisión es autosómica dominante. Hasta ahora, tres mutaciones distintas y un polimorfismo han sido identificados en el canal de sodio en dos familias y en un paciente esporádico. Como en muchas otras enfermedades cardíacas determinadas genéticamente, la enfermedad es heterogénea, causada por más de un gen. El síndrome se ha encontrado en prácticamente todos los países del mundo. Su incidencia es difícil de evaluar, pero parece causar de 4 a 10 muertes súbitas por año por 10.000 habitantes en áreas como Tailandia y Laos, representando la causa más frecuente de muerte natural en adultos jóvenes en estos países. Hasta el 50% de todas las muertes súbitas anuales en pacientes con un corazón normal son causadas por este síndrome. El diagnóstico puede hacerse fácilmente gracias al electrocardiograma característico. La existencia de formas ocultas y formas intermitentes del síndrome dificulta, sin embargo, su diagnóstico. El electrocardiograma puede ser modulado por cambios autonómicos y la administración de fármacos antiarrítmicos. La estimulación betaadrenérgica normaliza el electrocardiograma, mientras que la administración de ajmalina, flecainida o procainamida intravenosa aumenta la elevación del segmento ST. Estos fármacos permiten desenmascarar los casos ocultos e intermitentes. El pronóstico de los pacientes con este síndrome es malo si no se implanta un desfibrilador, ya que los fármacos antiarrítmicos (amiodarona o betabloqueantes) no protegen contra la muerte súbita recurrente. El mal pronóstico es cierto, tanto para los pacientes que ya sobrevivieron un episodio de muerte súbita, como para los individuos asintomáticos en quienes el electrocardiograma característico del síndrome se registró por casualidad.

**Palabras clave:** *Síndrome de Brugada. Muerte súbita. Displasia ventricular derecha.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 275-285)

Correspondencia: Dr. J. Brugada.  
Unidad de Arritmias. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínic.  
Universidad de Barcelona.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.  
Correo electrónico: jepbrugada@grn.es

### Sudden Death in Brugada Syndrome and Right Ventricular Cardiomyopathies. Similarities and Differences

In 1992 we described a new syndrome characterized by syncopal or sudden death episodes in patients with a structurally normal heart and a characteristic electrocardiogram showing a pattern of right bundle branch block and ST segment elevation in right precordial leads V1 to V3. The disease is genetically determined with an autosomic dominant pattern of transmission. Until now three mutations and one polymorphism in the sodium cardiac channel gene have been identified in two families and one sporadic patient. As in many other genetically determined diseases, the disease is heterogeneous, caused by more than one gene. The syndrome has been identified in almost all countries in the world. Its incidence is difficult to evaluate, but it seems to be responsible for 4 to 10 sudden deaths per year per 10,000 inhabitants in areas like Laos or Thailand, and it represents the most frequent cause of death in young male adults in these countries. Up to 50% of all sudden deaths in patients with structurally normal heart are caused by the disease. The diagnosis can be easily made thanks to the characteristic electrocardiographic pattern. In some patients, the presence of concealed and intermittent forms might make the diagnosis more difficult. The electrocardiogram can be modulated by autonomic changes and administration of antiarrhythmic drugs. Beta-adrenergic stimulation normalizes the electrocardiogram, whereas ajmaline, flecainide or procainamide administration increase ST segment elevation. These drugs allow the unmasking of concealed or intermittent forms of the disease. Prognosis of patients with the syndrome is poor without an implantable defibrillator and antiarrhythmic drugs like amiodarone or betablockers do not protect against sudden death. The poor prognosis is similar in patients with a history of aborted sudden death or syncope and in asymptomatic patients in whom the abnormal electrocardiogram characteristic of the syndrome, was identified during a routine examination.

**Key words:** *Brugada syndrome. Sudden death. Right ventricular dysplasia.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 275-285)

## DEFINICIÓN

El síndrome de bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST en las derivaciones V1 a V3 y muerte súbita<sup>1</sup> es un diagnóstico clínico-electrocardiográfico basado en la presentación de episodios de síncope y/o muerte súbita –resucitada o no– en pacientes con un corazón estructuralmente normal y con el patrón electrocardiográfico que se observa en la figura 1. El electrocardiograma se caracteriza por una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V1 a V3, con una morfología que se parece a un bloqueo de rama derecha. Otros han denominado a este patrón una elevación del punto J<sup>2,3</sup>.

Los episodios de síncope y de muerte súbita (abortada) son causados por crisis de taquicardia ventricular polimórfica rápida como las que se exponen en la figura 2. Estas arritmias aparecen de una manera inesperada y sin pródromos. No hay prolongación del segmento QT. Sólo muy raramente se observan secuencias cortas-largas antes de la taquicardia polimórfica, lo cual es muy frecuente en el síndrome del QT largo. No se observan aceleraciones precedentes en la frecuencia cardíaca como en la taquicardia ventricular polimórfica dependiente de las catecolaminas.

## HISTORIA

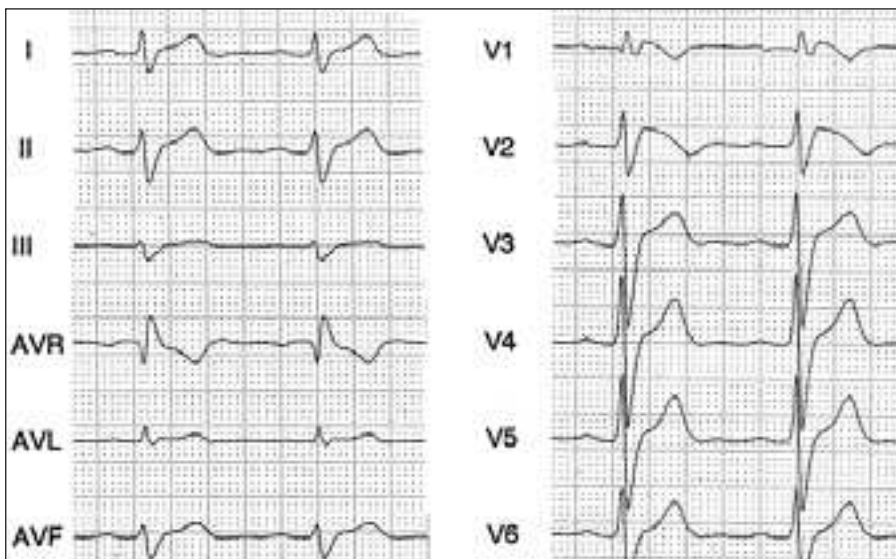
Observamos este síndrome por primera vez en un paciente de tres años de edad, de origen caucasiano y nacionalidad polaca. Este paciente había presentado varios episodios de pérdida de consciencia y había sido resucitado varias veces por su padre. La hermana del paciente murió súbitamente a los dos años y medio de edad después de varios episodios de casi muerte súbita abortada gracias a resucitación por su padre.

Cuando la hermana murió, recibía tratamiento con amiodarona y tenía implantado un marcapasos permanente ventricular a demanda. La identificación de dos pacientes adicionales nos permitió presentar los datos en la reunión anual de NASPE en 1991<sup>4</sup>. Gracias a la cooperación de distintos colegas obtuvimos datos de otros cuatro pacientes, lo cual permitió la primera publicación como artículo<sup>1</sup>. Desde aquel momento, el número de pacientes identificados en el mundo ha crecido de manera exponencial, con más de 250 pacientes comunicados actualmente en nuestra base de datos, y más de 150 otros pacientes publicados en revistas internacionales en distintos estudios. El reciente descubrimiento de las anomalías genéticas responsables por el síndrome significa el primer paso serio para la prevención y tratamiento efectivo de la muerte súbita arrítmica en pacientes con un corazón normal.

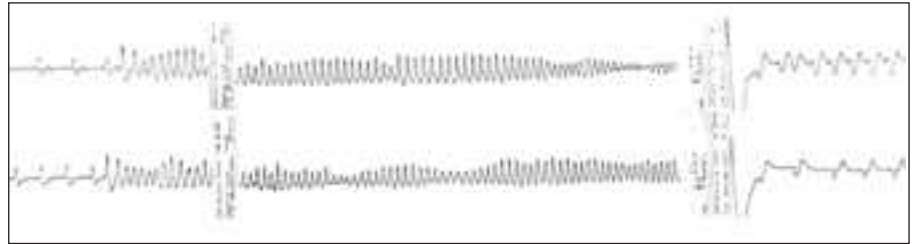
## OBSERVACIONES PREVIAS

Algunos autores informaron con anterioridad de electrocardiogramas los cuales, mirados retrospectivamente, tienen las características del síndrome<sup>5-9</sup>. Estos autores, sin embargo, consideraron aquellos electrocardiogramas como variantes del normal, y no hicieron ninguna relación con una posible muerte súbita. En seis casos de pacientes publicados en 1989<sup>10</sup>, uno tenía el electrocardiograma característico del síndrome y fue considerado como «repolarización precoz».

En los años 80, el Centro para Control de Enfermedades en Atlanta reportó una incidencia anormalmente alta de muerte súbita inesperada en refugiados jóvenes de Asia del Sur en los Estados Unidos de América. Las poblaciones nativas conocían el problema desde hacía décadas. En el nordeste de Tailandia, esta forma de muerte era conocida como *lai tai* (muerte durante el



**Fig. 1.** Electrocardiograma típico del síndrome. Nótese el patrón que se parece a un bloqueo de rama derecha en la derivación V1 con elevación del segmento ST en las derivaciones V1 a V3.



**Fig. 2.** Arritmias ventriculares polimórficas documentadas en un paciente a partir de un desfibrilador implantable.

sueño), en las Filipinas como *bangungut* (lamento seguido de muerte súbita durante el sueño) y como *pok-kuri* (muerte súbita inesperada durante la noche) en Japón. La incidencia de esta muerte súbita fue calculada entre 26 y 38 por 100.000 varones por año. La muerte súbita inesperada es la causa más frecuente de muerte natural entre varones jóvenes tailandeses. Sólo recientemente se ha descubierto que estos pacientes sufren del síndrome de bloqueo de rama derecha, elevación del ST de V1 a V3 y muerte súbita<sup>11</sup>. La mayor prevalencia de este síndrome en algunas áreas geográficas se puede explicar por su transmisión genética. Por su carácter hereditario puede esperarse que en el futuro la incidencia de esta enfermedad crecerá.

## ETIOLOGÍA Y ASPECTOS GENÉTICOS

Este síndrome está determinado genéticamente<sup>12</sup>. En alrededor del 60% de los pacientes resucitados de muerte súbita que presentan el electrocardiograma característico hay una historia familiar de muerte súbita, se encuentran familiares con el mismo electrocardiograma o se han producido nuevas muertes súbitas durante el seguimiento en miembros de la familia que no se dejaron investigar. También existen formas aisladas del síndrome en pacientes que probablemente son los primeros mutantes dentro de una familia. El tipo de transmisión es autosómico dominante. Hay una clara mayor incidencia de casos en varones (8:1 en nuestra serie), y en algunas áreas como en Tailandia, la enfermedad parece ocurrir exclusivamente en varones. Las causas de estas diferencias no son claras, pero podrían encontrarse en algunos factores modificadores genéticos. Si bien hemos encontrado tres mutaciones hasta el momento actual<sup>12</sup>, estas mutaciones no se han encontrado en todas las familias estudiadas, lo cual indica que la enfermedad es heterogénea y que más mutaciones van a ser descubiertas. Las mutaciones exactas en los individuos tailandeses tampoco son conocidas en el momento actual. Los defectos genéticos conocidos se localizan en el cromosoma 3 y afectan el canal de sodio. Hasta ahora se han observado tres mutaciones<sup>12</sup>. Una afecta el exón 28 (error en la lectura o *missense mutations*), una el intrón 7 (introducción de dos bases AA), y la última representa una sustracción de un nucleótido A en el gen SCN5A. Cuando las mutaciones con errores de lectura fueron introducidas en oocitos

de xenopus, se observó que las células genéticamente manipuladas recobran la inactivación de su canal de sodio más rápidamente que las células no mutantes. Estas mutaciones afectan la función del canal de sodio. Con ello se crea la base para trastornos de conducción e inhomogeneidad en períodos refractarios que pueden causar arritmias basadas en cambios en la matriz electrofisiológica normal del corazón.

## INCIDENCIA

Debido al reconocimiento tan reciente de este nuevo síndrome, es difícil dar datos en cuanto a su incidencia y distribución en el mundo. Cuando se analizan los datos de los diferentes estudios publicados, desde 4 a 12% de las muertes súbitas e inesperadas, particularmente en gente joven, son debidas a este síndrome. Si los datos publicados por Nademanee et al<sup>11</sup> son ciertos, el síndrome de Brugada es la causa más frecuente de muerte súbita en pacientes por debajo de 50 años de edad en los que no se conocen enfermedades cardíacas previas. Naturalmente, cuando se discute la incidencia y prevalencia de un síndrome no puede olvidarse la importancia del grado de atención y sospecha por parte del médico observador. Es posible que muchos pacientes que mueren por causa de este síndrome no sean reconocidos. Recientemente, un caso ha sido publicado en la literatura y el electrocardiograma se reportó como normal<sup>13</sup>. El autor ha reconocido su omisión después de una carta al Editor enviada a la revista por observadores independientes<sup>14</sup>. La dificultad para dar una incidencia exacta del síndrome se ve acrecentada por el hecho de que existen formas muy evidentes y en teoría fáciles de diagnosticar, pero existen también formas menos claras, como las intermitentes y las formas ocultas de la enfermedad (véase más adelante). Todos los pacientes con síncope de causa desconocida o fibrilación ventricular considerada como idiopática deben someterse a una prueba de ajmalina, procainamida o flecainida, para excluir la presencia de este síndrome. Por desgracia, estas pruebas no se practican de manera habitual. Sin duda alguna, la incidencia y prevalencia de este síndrome están infraestimadas. Sólo estudios prospectivos podrán dar una respuesta exacta.

Hasta ahora se han encontrado casos de este síndrome en prácticamente todas las áreas del mundo. En Europa se conocen casos en España, Italia, Bélgica,

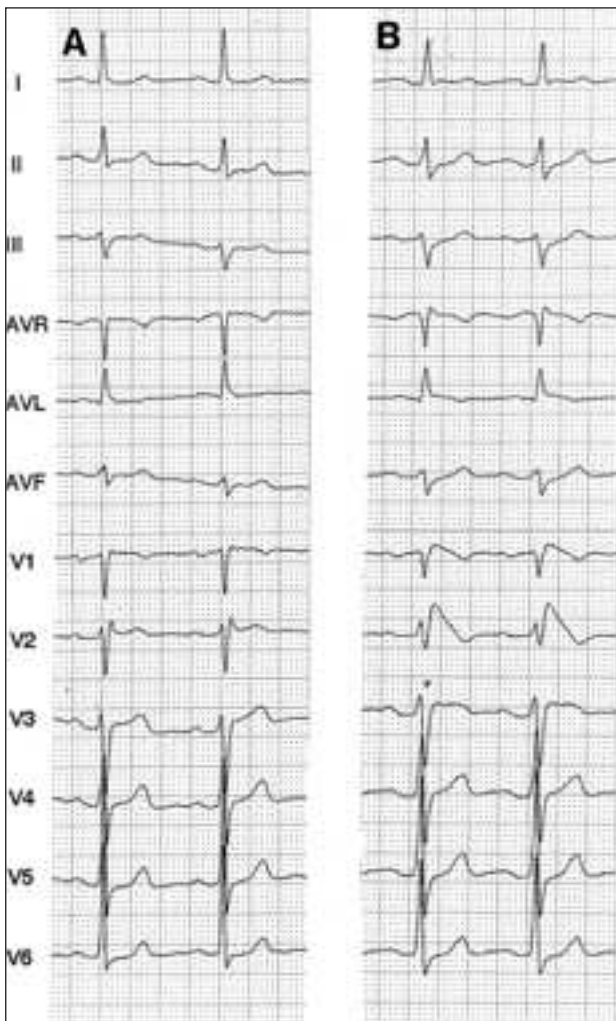


Fig. 3. Efecto de la administración de ajmalina en un hermano de un paciente que murió súbitamente. La administración de ajmalina produce la elevación del segmento ST.

Países Bajos, Grecia, Alemania, Austria, Suiza, Portugal, Ucrania y Francia. En Sudamérica se conocen casos en Uruguay y Brasil, y en Asia en Japón, Tailandia, China, India, Laos, Vietnam, Hong Kong, Singapur y Camboya. También se han publicado casos desde Estados Unidos de América del Norte. La falta de presentación de casos desde ciertos países puede responder más a falta de reconocimiento que a la ausencia de casos. Con los datos actuales, parece que el síndrome está distribuido por casi todo el mundo. Esto no es una sorpresa si se considera la gran movilidad de las poblaciones y el carácter genético de la enfermedad. En los años futuros sólo se puede esperar un crecimiento en el número de pacientes identificados con este síndrome.

Un estudio prospectivo en la población adulta general japonesa (22.027 sujetos)<sup>15</sup> puso de manifiesto una incidencia del 0,05% de electrocardiogramas compatibles con el síndrome (12 casos). Otro estudio en el

área de Awa (Japón) halló una incidencia del 0,6% (66 casos en 10.420 adultos)<sup>16</sup>. Otro estudio prospectivo en niños y adolescentes demostró una incidencia del 0,0006% de electrocardiogramas compatibles con el síndrome (un caso en 163.110 electrocardiogramas)<sup>17</sup>. Estos resultados sugieren que el síndrome se manifiesta fenotípicamente en la edad adulta, lo cual está de acuerdo con la edad media en la que la muerte súbita ocurre (40 años). Sin embargo, no debemos olvidar que el paciente más joven que hemos visto tenía dos años de edad y el más viejo 74. El electrocardiograma es muy variable a lo largo del tiempo, con momentos en los que es totalmente normal. Esto dificulta el análisis de la incidencia exacta del síndrome en la población general.

### PATOGENIA Y PAPEL DEL TONO AUTONÓMICO

Existen todavía muchas lagunas en nuestro conocimiento acerca de la patogenia de este síndrome. Algunas personas aparentemente sanas tienen el electrocardiograma característico, pero no han presentado nunca síntomas de síncope, arritmias o muerte súbita (pacientes asintomáticos). Estos pacientes asintomáticos pueden, sin embargo, desarrollar síntomas de manera abrupta, siendo la primera manifestación de su enfermedad una muerte súbita<sup>18</sup>. De la misma manera, sabemos que los episodios de arritmias ventriculares recurren durante el seguimiento de los pacientes que ya sobrevivieron a uno o varios episodios de casi muerte súbita. Los factores desencadenantes de los episodios de arritmias no están claros. Las arritmias ventriculares son característicamente arritmias rápidas polimórficas. Antes del episodio de arritmia, la mayoría de los pacientes presentan un ritmo sinusal normal, sin cambios en la repolarización ni en el intervalo QT. Sólo en dos casos hemos observado iniciación de la arritmia con un ciclo corto-largo-corto (fig. 3).

En una reciente publicación del Japón se ha sugerido que, en algunos casos, la iniciación de las arritmias es bradicardia-dependiente<sup>19</sup>. Esto podría explicar la incidencia más alta de muerte súbita durante la noche en algunos pacientes con este síndrome. Proclemer et al<sup>20</sup> publicaron un caso de un paciente en quien los episodios de arritmias ventriculares sólo pudieron controlarse cuando la estimulación ventricular se programó relativamente rápida. Sin embargo, ni todos los pacientes mueren durante la noche, ni la estimulación con marcapasos previene siempre la muerte súbita. Probablemente existen pacientes en quienes la estimulación vagal facilita las arritmias, mientras en otros las arritmias ocurren más frecuentemente durante la estimulación adrenérgica, y en otros sin ninguna relación reconocible con cambios en el sistema nervioso autónomo.

Recientemente, otra publicación del Japón ha identificado la existencia de una alteración en la inerva-

ción cardíaca en este síndrome<sup>21</sup>. Los datos definitivos no han sido publicados aún, pero usando I-123-MIBG y tecnología SPECT, Kobayashi et al encontraron un lavado más rápido en pacientes con el síndrome de Brugada que en controles y en pacientes con taquicardia ventricular de otras etiologías. Previamente, Myazaki et al publicaron un estudio sobre 6 pacientes en quienes los resultados no sugerían la existencia de anomalías de inervación<sup>22</sup>. En el momento actual tenemos que concluir que el papel del tono autonómico y de posibles alteraciones en la inervación cardíaca no están claro. Como en otras enfermedades, por ejemplo, el síndrome del QT largo, el tono autonómico y los cambios en la inervación cardíaca desempeñan un papel como moduladores, pero no son la causa de la enfermedad. En el síndrome de Brugada, la verdadera causa (sustrato) es el defecto genético que altera la función del canal de sodio. Los disparadores de la arritmia son extrasístoles y cambios en la frecuencia cardíaca, y el tono autonómico es el modulador que determina si las arritmias son de corta duración y provocan desde ausencia de síntomas hasta un síncope, o son de larga duración y provocan la muerte del paciente.

## HALLAZGOS ANATÓMICOS Y ANATOMOPATOLÓGICOS

En el momento actual disponemos de datos anatomopatológicos en veintidós pacientes con el síndrome. En diecisiete pacientes, los datos obtenidos provienen de biopsias endomiocárdicas<sup>18</sup> y en cinco de análisis patológico del corazón después de la muerte. En ninguno de los pacientes se observaron anomalías estructurales. Muy al contrario de lo que han sugerido otros autores<sup>23,24</sup>, en este síndrome no hemos encontrado hasta ahora ningún dato anatomopatológico que sugiera una displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Otros estudios de tipo anatómico como resonancia magnética nuclear y ecocardiografía (datos disponibles en casi todos los pacientes) han demostrado resultados normales.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome completo se caracteriza por la aparición de episodios de taquicardia ventricular polimórfica rápida (fig. 2) en pacientes con un patrón electrocardiográfico de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones V1 a V3 (fig. 1). Las taquicardias polimórficas rápidas causan episodios de síncope cuando terminan espontáneamente, y la muerte súbita arrítmica cuando persisten y no son terminadas con un choque eléctrico externo. Sin embargo, tal como ocurre con otros síndromes clínico-electrocardiográficos, existen distintas formas de presentación clínica.

Existen *pacientes asintomáticos* en quienes el electrocardiograma típico del síndrome se encuentra por casualidad durante un examen rutinario o un examen por motivos de seguros o licencia para el deporte. El electrocardiograma de estos pacientes no difiere en nada del electrocardiograma de los pacientes sintomáticos. En otros pacientes, también asintomáticos, el electrocardiograma típico se descubre cuando se registra como escrutinio a causa de la muerte súbita de un familiar con el síndrome. Existen también *pacientes sintomáticos* en quienes inicialmente se había hecho un diagnóstico de síncope de causa desconocida o síncope vaso-vagal o un diagnóstico de fibrilación ventricular idiopática, en quienes el síndrome se reconoce sólo después de un largo seguimiento cuando el electrocardiograma cambia de manera espontánea de aparentemente normal a claramente anormal. Lo mismo ocurre con otros pacientes en quienes la administración de fármacos antiarrítmicos desenmascara el síndrome (fig. 3). El orden de los distintos factores no altera el resultado: *el electrocardiograma que se observa en la figura 1 es un marcador de la posible aparición de muerte súbita*. Da igual si el electrocardiograma se reconoce en: *a) un paciente que ya sufrió un episodio de muerte súbita abortada; b) un paciente con episodios de síncope; c) un familiar de un paciente que murió súbita e inesperadamente, o d) una persona asintomática*. Durante los años que siguen al descubrimiento del electrocardiograma más del 40% de estos pacientes y personas asintomáticas desarrollarán un nuevo o su primer episodio de taquicardia ventricular polimórfica rápida que puede resultar en muerte súbita.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome es relativamente fácil cuando se registra un electrocardiograma típico (fig. 1) en un paciente que ha sobrevivido a un episodio de casi muerte súbita causada por una arritmia ventricular rápida polimórfica. Una vez que se ha visto un electrocardiograma como el de la figura 1 es difícil olvidarlo. La elevación del segmento ST en las derivaciones V1 a V3 con el patrón de bloqueo de rama derecha es característico. El patrón es totalmente distinto del observado en la isquemia aguda del septo, en la pericarditis, en el caso de formación de aneurisma ventricular, e incluso en el caso de las así denominadas variantes normales, como la repolarización precoz<sup>25</sup>. Existen, sin embargo, electrocardiogramas menos característicos que sólo son reconocidos por el médico con un gran grado de perspicacia y preocupación acerca del síndrome. También existen pacientes con el síndrome con un electrocardiograma completamente normal y en quienes el síndrome se reconoce *a posteriori*, cuando el electrocardiograma se torna espontáneamente anormal o después de la administración de ajmalina, procainamida o flecainida (fig. 3).

Los pacientes con *síncope de origen desconocido* deben ser sometidos a un test de ajmalina, procainamida o flecainida intravenosa si otras causas son excluidas o no diagnosticables. Fue el estudio de Myazaki et al el que demostró por primera vez la variabilidad del patrón electrocardiográfico en el síndrome de Brugada<sup>22</sup>. Aunque nosotros inicialmente describimos el síndrome como un patrón persistente de elevación del segmento ST<sup>1</sup>, muy rápidamente reconocimos que el patrón electrocardiográfico es variable en el tiempo, dependiente del ambiente autonómico y de la administración de fármacos antiarrítmicos. La estimulación adrenérgica disminuye la elevación del segmento ST. La estimulación vagal aumenta la elevación del segmento ST. La administración de fármacos de la clase Ia, Ic y III aumenta la elevación del ST. El ejercicio disminuye la elevación del segmento ST, o la aumenta (paradójicamente) en algunos pacientes. Los cambios en la frecuencia cardíaca se acompañan también de cambios en la elevación del segmento ST. Cuando la frecuencia cardíaca disminuye, la elevación del segmento ST aumenta, y cuando la frecuencia cardíaca se acelera la elevación del segmento ST disminuye<sup>26</sup>.

La *administración de drogas antiarrítmicas* puede utilizarse como método de diagnóstico del síndrome. Tal como se ha discutido con anterioridad, el electrocardiograma típico puede desaparecer (normalizarse) durante el seguimiento (fig. 3). Cuando esto ocurre, es posible desenmascarar las anomalías electrocardiográficas con la administración de ajmalina, procainamida o flecainida. Con otros fármacos antiarrítmicos como la amiodarona parece también que el patrón electrocardiográfico puede empeorar. Es importante tener en cuenta que el grado de elevación del segmento ST parece estar relacionado con la mayor o menor presentación de arritmias espontáneas, aunque nos faltan muchos datos para asegurar esta hipótesis.

## ORIGEN DEL ELECTROCARDIOGRAMA Y LA CAUSA DE LAS ARRITMIAS VENTRICULARES

Dos de los aspectos más fascinantes del síndrome de bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST y muerte súbita son el origen del electrocardiograma característico y el mecanismo de las arritmias ventriculares. En cuanto al origen del electrocardiograma, los estudios del grupo de Antzelevitch<sup>27-29</sup> son los más relevantes. Este grupo ha demostrado que las células cardíacas tienen propiedades electrofisiológicas distintas a nivel endocárdico, mesocárdico y epicárdico. Especialmente importante es la existencia de células con un potencial de acción monofásico de larga duración en el mesocardio. Estas células son conocidas como células M y se comportan electrofisiológicamente de manera totalmente distinta que las células epicárdicas y endocárdicas. Inicialmente pensamos que estas células M podrían estar relacionadas con una repolariza-

ción anormal y ser causantes del electrocardiograma característico del síndrome. El grupo de Antzelevitch nunca estuvo de acuerdo con esta hipótesis, y con razón. Sus estudios demostraron que las células M no tienen ningún papel aparente en el síndrome, y también que las células endocárdicas y epicárdicas reaccionan de manera distinta frente a intervenciones farmacológicas. El «bloqueo de rama derecha» (el grupo de Antzelevitch lo llama onda J) estaría relacionado con la pérdida del lomo del potencial de acción de las células epicárdicas. Sabemos que la expresión de los distintos genes del canal de potasio es distinta en el endocardio y en el epicardio<sup>30</sup>. En el epicardio ventricular derecho, el gen Kv4.2 se expresa mucho más que en el resto del miocardio. En realidad, el gen Kv4.2 era un buen candidato para explicar el síndrome a través de alteraciones en la Ito (corriente transitoria hacia el exterior de potasio). El descubrimiento de alteraciones en el canal de sodio como responsables del síndrome nos obliga a reconsiderar la causa del bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST y las arritmias polimórficas. El mismo grupo de Antzelevitch ha demostrado que también existe una reacción diferente de las células epicárdicas y endocárdicas al bloqueo del canal de sodio producido por la administración de TTX o flecainida<sup>29</sup>. Estas diferencias podrían estar causadas por una expresión distinta del canal de sodio en el epicardio y endocardio tal como ocurre también con la expresión del canal de potasio. Naturalmente, tampoco hay que olvidar que las interacciones entre los distintos canales y efectos electrofisiológicos son muchas. También resulta muy difícil explicar en el momento actual por qué mutaciones en el gen SCN5A con efectos electrofisiológicos tan distintos resultan en electrocardiogramas similares y en las mismas arritmias ventriculares. La primera mutación acelera la recuperación de inactivación del canal de sodio, mientras que la tercera mutación (deleción de una base A) resulta en fallo total de expresión del canal de sodio<sup>12</sup>.

Se ha discutido frecuentemente si el electrocardiograma pone de manifiesto un verdadero bloqueo de rama derecha o una elevación del punto J. Los datos clínicos y electrofisiológicos sugieren que los dos fenómenos pueden estar presentes. Algunos pacientes muestran claramente un bloqueo de rama derecha en el momento en que la elevación del ST ha sido normalizada con la administración de isoproterenol. La existencia de verdaderos trastornos en la conducción está también apoyada por el hallazgo durante el estudio electrofisiológico de una prolongación del intervalo H-V en la mayoría de estos pacientes. Por otro lado, observamos electrocardiogramas en los cuales no reconocemos un bloqueo de rama derecha cuando se normaliza la elevación del segmento ST, y no todos los pacientes tienen una prolongación del intervalo H-V. Tal como se había discutido, es posible que distintas anomalías genéticas resulten en electrocardiogramas

ligeramente distintos, aunque el resultado final sea el mismo: una arritmia ventricular polimórfica rápida.

Otro problema fascinante son los cambios espontáneos del electrocardiograma. Si bien sabemos que los cambios en el tono autonómico pueden exagerar o hacer desaparecer la elevación del segmento ST, clínicamente se observan marcados cambios en el electrocardiograma en situaciones autonómicas en apariencia idénticas, o al menos sin grandes cambios en la frecuencia cardíaca. Esta gran variabilidad en el electrocardiograma sugiere un trastorno funcional y hace muy difícil aceptar un trastorno causado por un daño estructural permanente. Los moduladores exactos de los cambios electrocardiográficos no son conocidos.

Las arritmias que estos pacientes presentan son arritmias ventriculares polimórficas rápidas (fig. 2). En algunos pacientes, estas arritmias parecen ocurrir más frecuentemente en situaciones de estimulación vagal y en otros durante un aumento en el tono adrenérgico. En la mayoría, sin embargo, no hay factor reconocible. La arritmia ventricular polimórfica es inducible en prácticamente todos los pacientes sintomáticos con la estimulación ventricular programada, sugiriendo un mecanismo por reentrada. En el momento actual no podemos excluir otros mecanismos, como reentrada en fase dos<sup>31</sup>, un mecanismo que parece actuar en los casos de prolongación del QT y que se parece al mecanismo propuesto por nosotros previamente<sup>32</sup> y que denominamos «reexcitación dependiente de una repolarización prolongada». Es posible que alteraciones en la repolarización, sin prolongación en el intervalo QT, resulten en un mecanismo similar en el síndrome de Brugada.

Un 10% de los pacientes con este síndrome presenta también fibrilación auricular paroxística o crónica. Esta fibrilación auricular puede comenzar a una edad muy joven, sugiriendo un origen genético<sup>33</sup>. Es posible que el mismo defecto genético afecte a la electrofisiología ventricular y auricular. También habrá que estudiar con mucho cuidado el posible papel de las conexinas en este síndrome, ya que una publicación reciente<sup>34</sup> ha demostrado que hay efectos distintos a nivel auricular y ventricular cuando hay una expresión deficiente de la conexina 43. La falta de expresión de la conexina 43 carece de efectos a nivel auricular, pero reduce la velocidad de conducción en un 38% a nivel ventricular. En la figura 2 de esta publicación<sup>34</sup> se observa el desarrollo de bloqueo de conducción y elevación del segmento ST ventricular cuando no se expresa la conexina 43. ¿Hay una relación entre trastornos en la expresión de conexinas y el síndrome de Brugada?

## MECANISMOS CELULARES

En las distintas especies hay una gran variabilidad en la intensidad de corrientes celulares. La Ito, por

ejemplo, es muy intensa en el hombre, perro, conejo y rata, y muy baja en otras especies. No sólo hay variaciones entre especies, sino que la expresión de los canales varía de endocardio a epicardio. Así, la Ito se expresa mucho más fuertemente en el epicardio que en el endocardio<sup>30</sup>. Los efectos de fármacos antiarrítmicos son distintos en el epicardio y el endocardio debido a esta heterogeneidad.

Cambios fisiológicos y muchas intervenciones pueden llevar al desarrollo de un patrón electrocardiográfico como el encontrado en el síndrome de Brugada. Así, las ratas tienen una línea isoeléctrica entre el QRS y la onda T en el momento del nacimiento, pero desarrollan elevación del ST progresivamente después de las dos semanas de vida<sup>35</sup>. Esto coincide con el aumento en la intensidad de corriente Ito. En el hombre esto ocurre a los 6 meses de edad. Sin embargo, en los mamíferos grandes no se observa elevación del ST en circunstancias normales<sup>36</sup>. La hipotermia produce elevación del ST<sup>37</sup>. Experimentalmente, la aplicación de frío en el epicardio también produce elevación del ST. Intervenciones farmacológicas del tipo de bloqueo del canal de sodio, bloqueadores de la corriente de calcio o activadores de la corriente de potasio dependiente del ATP abrevian la duración del potencial de acción monofásico de las células con una Ito intensa. Cuando la Ito domina las corrientes de entrada (ICa) se produce una reducción de la duración del potencial de acción de hasta el 70%, resultando en la pérdida del lomo del potencial de acción a nivel epicárdico en algunos lugares y en otros no. Esto causa una gran heterogeneidad de duración de potenciales de acción y períodos refractarios. Células con un potencial de acción de corta duración pueden ser reexcitadas por células adyacentes con un potencial de acción largo debido al gradiente eléctrico que se crea en fase 2 (reentrada en fase 2)<sup>32,38</sup>. Estos mecanismos han sido demostrados en el corazón de perro con flecainida<sup>29</sup>, abridores del canal de potasio<sup>39</sup>, aumento del calcio extracelular<sup>40</sup>, inhibición metabólica e isquemia simulada<sup>41,42</sup>. Si se bloquea la Ito en estas circunstancias se recupera la homogeneidad y desaparece la reentrada en fase 2.

Los mecanismos celulares responsables por la modulación del segmento ST han sido extensamente descritos en una revisión reciente del síndrome de Brugada<sup>43</sup>. La pérdida del lomo del potencial de acción ocurre debido al desequilibrio en fase 1 entre Ito e ICa. Cualquier influencia que venga a alterar este desequilibrio en uno u otro sentido resultará en cambios en el grado de elevación del segmento ST. Así, todas las intervenciones que aumenten la corriente de potasio aumentarán el grado de elevación del ST, mientras que intervenciones que incrementen la corriente de calcio disminuirán el grado de elevación del ST. Al contrario, la disminución de la corriente de potasio

normalizará la elevación del segmento ST, mientras que el bloqueo del canal de calcio debiera aumentar el grado de elevación del ST. Las observaciones de Myazaki et al en pacientes con síndrome de Brugada<sup>22</sup> y las nuestras coinciden en estas predicciones.

## RELACIÓN CON LA «REPOLARIZACIÓN PRECOZ»

Debido a las posibles similitudes y al hecho de que algunos casos del síndrome han sido confundidos o diagnosticados como repolarización precoz, una discusión de la posible relación entre repolarización precoz y síndrome de Brugada está justificada.

La repolarización precoz es un hallazgo frecuente en personas jóvenes, atletas y, en general, varones. El síndrome de Brugada afecta también a varones jóvenes que frecuentemente practican deporte. Las elevaciones del segmento ST se normalizan durante el ejercicio en las dos situaciones. También el isoproterenol normaliza ambos tipos de electrocardiogramas, mientras que el bloqueo adrenérgico beta aumenta la elevación del ST. ¿Cuáles son, pues, las diferencias entre los dos síndromes? La primera diferencia esencial entre repolarización precoz y síndrome de Brugada es que personas con repolarización precoz no desarrollan muerte súbita por arritmias ventriculares. Las otras son diferencias electrocardiográficas sutiles, como el tipo de elevación del segmento ST y su localización en las derivaciones precordiales. Si bien los mecanismos electrofisiológicos que producen el patrón de repolarización precoz son aún poco claros, podrían existir similitudes en los mecanismos celulares<sup>43</sup>. Recientemente, Spodick ha criticado severamente el uso del término repolarización precoz<sup>44</sup>, considerándolo totalmente falto de fundamento científico.

## RELACIÓN CON OTROS SÍNDROMES

Se ha discutido mucho acerca de una posible relación entre el síndrome de Brugada y otros síndromes, especialmente la *displasia ventricular derecha*. Esta discusión ha sido promovida por publicaciones provenientes de Italia<sup>23</sup>, sugiriendo que en casos aislados de pacientes con un electrocardiograma compatible con el síndrome de Brugada los hallazgos anatomopatológicos demuestran una displasia ventricular derecha. El reciente descubrimiento de las anomalías genéticas causantes del síndrome de Brugada, localizadas en el cromosoma 3, una localización totalmente distinta de los lugares cromosómicos descritos en la displasia ventricular derecha, finaliza toda discusión. El diagnóstico de displasia ventricular derecha se basa en el hallazgo de infiltración por células adiposas y cambios fibróticos del miocardio ventricular derecho. Durante muchos años, estos cambios se han considerado

como específicos. La especificidad de estos cambios ha venido apoyada por la asociación de estos hallazgos con dilatación ventricular derecha, formación de aneurismas e imágenes angiográficas como «acumulación de pilas de monedas» por trabeculación exagerada o, por el contrario y paradójicamente, pérdida total de trabeculaciones. Igualmente, la especificidad de la infiltración adiposa ha sido apoyada por estudios realizados con resonancia magnética que, en teoría, también ponen de manifiesto la infiltración grasa del corazón derecho. Un estudio detallado de la bibliografía demuestra que hay muy poca base científica para el reconocimiento de una displasia ventricular derecha. No existe ningún estudio ciego y controlado de biopsias sospechosas y no sospechosas de displasia ventricular derecha. En otras palabras, no tenemos ninguna idea de la sensibilidad y especificidad de los hallazgos anatomopatológicos. Muy al contrario, la reciente publicación por el grupo de Arbustini<sup>45</sup> ha demostrado que en el 15% de los corazones normales se puede encontrar infiltración transmural adiposa en las biopsias de ventrículo derecho. Estos autores han concluido que el hallazgo de infiltración adiposa no es específico para el diagnóstico de displasia ventricular derecha.

El diagnóstico de displasia ventricular derecha basado en datos angiográficos o de resonancia magnética padece de los mismos problemas. No existen estudios controlados que permitan asesorar a cualquier investigador acerca de la sensibilidad y especificidad de estos hallazgos. Si bien se han descrito varios lugares cromosómicos para la displasia ventricular derecha, no se ha encontrado ningún gen específico todavía. Finalmente, jamás se ha aclarado la relación entre la displasia ventricular derecha y la enfermedad de Uhl. ¿Son realmente enfermedades distintas?

Con los datos actuales parece que existe una necesidad imperiosa de repasar nuestro conocimiento acerca de la displasia ventricular derecha. Publicar recomendaciones diagnósticas basadas en aspectos subjetivos no puede considerarse como ciencia. Muy al contrario, sólo sirve para confundir los asuntos y mantener conceptos erróneos. El síndrome de Brugada es un síndrome bien definido, con una causa genética clara. La displasia ventricular derecha es un diagnóstico cuya existencia necesita ser probada urgentemente. Sólo después de tener los datos científicos necesarios que demuestren cómo se diagnostica una displasia ventricular derecha, podrá considerarse una discusión objetiva acerca de la relación entre la displasia y el síndrome de Brugada.

No es impensable, además, que los casos aislados publicados desde Italia sean pacientes que sufren un síndrome de Brugada al mismo tiempo que una displasia ventricular derecha. Sin embargo, primero habrá que aclarar cómo se hace el diagnóstico de displasia ventricular derecha.



## HALLAZGOS ELECTROFISIOLÓGICOS Y HEMODINÁMICOS

Con el número creciente de pacientes identificados con el síndrome de Brugada ha crecido también de manera muy rápida la información acerca de los hallazgos durante los estudios invasivos de estos pacientes.

La función sinusal es, en general, normal. Sólo excepcionalmente se han observado casos de disfunción sinusal que requieren la implantación de un marcapasos. Tal como se discutió previamente, un 10% de los pacientes presenta fibrilación auricular paroxística o crónica. No hay estudios detallados en cuanto a la inducibilidad de esta arritmia durante el estudio electrofisiológico.

Todos los estudios publicados en relación a la inducibilidad de taquicardia ventricular polimórfica coinciden en el alto porcentaje de pacientes inducibles durante la estimulación ventricular programada<sup>1,4,11,19,22,43</sup>. La taquicardia ventricular polimórfica (o fibrilación ventricular) se induce con 1, 2 o 3 extrasístoles ventriculares en más del 80% de los pacientes. Estas arritmias son sostenidas y causan el colapso del paciente. Se podría criticar que la inducción de estas arritmias es un hallazgo no específico, puesto que estas arritmias pueden inducirse también en corazones normales. Las grandes diferencias residen en: *a*) el contexto clínico (estos pacientes han sufrido de fibrilación ventricular o síncope de repetición y tienen un electrocardiograma característico), y *b*) el gran porcentaje de pacientes con síndrome de Brugada inducibles comparado con una inducibilidad de fibrilación ventricular muy excepcional en corazones normales.

Los mismos estudios coinciden en el hallazgo muy frecuente de una prolongación del intervalo H-V. La prolongación del intervalo H-V no es muy marcada, en general mide 60-75 ms, pero es claramente anormal en este grupo de pacientes de edad relativamente joven. Esta prolongación del intervalo H-V explica la ligera prolongación del intervalo P-R en el electrocardiograma de superficie (fig. 1).

Los estudios hemodinámicos han sido normales en todos los pacientes conocidos en nuestra base de datos.

## PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El síndrome de Brugada es una enfermedad extremadamente maligna. En los pacientes que sufren de síncope y en los pacientes recuperados de una casi muerte súbita la incidencia de un nuevo episodio de fibrilación ventricular es muy alta: un tercio de estos pacientes presenta una recurrencia dentro de dos años<sup>18</sup>. Por desgracia, el pronóstico de los pacientes asintomáticos es el mismo. A pesar de no tener ningún síntoma, un tercio de los sujetos en quienes un electrocardiograma típico del síndrome se registró por casualidad desa-

rolla un episodio de fibrilación ventricular dentro de los dos años siguientes al diagnóstico.

Estos datos tienen gran relevancia para el tratamiento de pacientes sintomáticos y asintomáticos, especialmente porque los fármacos antiarrítmicos como la amiodarona y los bloqueadores beta no previenen la recurrencia de las arritmias ventriculares<sup>18</sup>.

El pronóstico de estos pacientes es excelente cuando se les provee de un desfibrilador implantable. El desfibrilador reconoce y termina efectivamente los episodios de fibrilación ventricular. Ya que estos pacientes carecen de patología cardíaca estructural, no fallecen de fallo de bomba u otros problemas. En realidad, toda la mortalidad que hemos observado en nuestros pacientes ha sido mortalidad arrítmica súbita en pacientes sin desfibrilador. En pacientes con desfibrilador implantable la mortalidad ha sido nula. Pacientes con síntomas (síncope o muerte súbita resucitada) deben recibir un desfibrilador implantable.

Por otro lado, es muy difícil en el momento actual dar una recomendación acerca del manejo de sujetos asintomáticos. Los datos que disponemos no permitieron reconocer subgrupos con riesgo de muerte súbita. De los 6 pacientes asintomáticos que devinieron sintomáticos durante el seguimiento, cuatro eran familiares de pacientes conocidos con el síndrome, pero dos eran casos esporádicos<sup>18</sup>. Los datos del estudio electrofisiológico no tuvieron suficiente valor predictivo, pero esto podría corresponder a un error estadístico de tipo II por falta de un número suficiente de pacientes. Nuestra impresión actual es que existen cuatro grupos de pacientes en cuanto a pronóstico: *a*) pacientes sintomáticos en quienes sin duda alguna hay que implantar un desfibrilador; *b*) pacientes asintomáticos con una historia familiar de muerte súbita en quienes también hay que implantar un desfibrilador, especialmente si se puede inducir una taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular durante el estudio electrofisiológico y tienen una prolongación del intervalo H-V; *c*) pacientes asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita, inducibles durante el estudio electrofisiológico, también candidatos al desfibrilador, y *d*) pacientes asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita no inducibles, en quienes probablemente no es necesario ningún tratamiento. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que estas estrategias pueden cambiar en el futuro inmediato dependiendo de los resultados de las investigaciones que se están realizando en el momento actual.

## CONCLUSIONES

El síndrome de bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST en las derivaciones V1 a V3 y muerte súbita es una nueva entidad. El síndrome está determinado genéticamente y es distinto de otros síndromes como el síndrome del QT largo o la displasia ventricu-

lar derecha. Las anomalías genéticas son bien definidas y afectan el canal de sodio. La mortalidad en el síndrome de Brugada es muy alta (al contrario del síndrome del QT largo y de la displasia ventricular derecha). En el momento actual el único tratamiento que podemos ofrecer a estos pacientes es un desfibrilador implantable. Sin ninguna duda, los métodos de la biología molecular ofrecerán en el futuro una curación definitiva para esta enfermedad.

## AGRADECIMIENTO

Este manuscrito no sería completo sin dar reconocimiento a los muchos electrofisiólogos y cardiólogos de allende en el mundo que nos mandaron datos acerca de pacientes con el síndrome de Brugada. Para ellos nuestra mayor gratitud.

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

## BIBLIOGRAFÍA

- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
- Bjerregaard P, Gussak I, Kotar SL, Gessler JG, Janoski D. Recurrent syncope in a patient with prominent J-wave. *Am Heart J* 1994; 127: 1426-1430.
- Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996; 93: 372-379.
- Brugada P, Brugada J. A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: right bundle branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval and sudden cardiac death. *PACE* 1991; 14: 746.
- Osher HL, Wolff L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am J Med Sci* 1953; 226: 541-545.
- Eideken J. Elevation of RS-T segment, apparent or real in right precordial leads as probable normal variant. *Am Heart J* 1954; 48: 331-339.
- Levine HD, Wanzer SH, Merrill JP. Dialyzable currents of injury in potassium intoxication resembling acute myocardial infarction or pericarditis. *Circulation* 1960; 6: 920-928.
- Roesler H. An electrocardiographic study of high take-off of the R(R)-T segment in right precordial leads. *Altered repolarization. Am J Cardiol* 1960; 6: 920-928.
- Calo AA. The triad secondary R wave, RS-T segment elevation and T waves inversion in right precordial leads: a normal electrocardiographic variant. *G Ital Cardiol* 1975; 5: 955-960.
- Martini B, Nava A, Thiene G, Buja G. Ventricular fibrillation without apparent heart disease. Description of six cases. *Am Heart J* 1989; 118: 1203-1209.
- Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Choowakul U, Bhuripanyo K, Likittarasombat K et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96: 2595-2600.
- Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296.
- Marcus F. Idiopathic ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 1075-1083.
- Bjerregaard P, Gussak I, Antzelevitch C. The enigmatic manifestation of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 109-111.
- Tohyou Y, Nakazawa K, Ozawa A. A survey in the incidence of right bundle branch block with ST segment elevation among normal population. *Jpn J Electrocardiol* 1995; 15: 223-226.
- Namiki T, Ogura T, Kuwabara Y. Five-year mortality and clinical characteristics of adult subjects with right bundle branch block and ST elevation (abstract). *Circulation* 1995; 93 (Supl): 334.
- Hata Y, Chiba N, Hotta K. Incidence and clinical significance of right bundle branch block and ST segment elevation in V1-V3 in 6-to 18-year-old school children in Japan (abstract). *Circulation* 1997; 20 (Supl): 2310.
- Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V1-V3: A marker for sudden death in patients with no demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-460.
- Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997; 95: 2277-2285.
- Proclemer A, Facchin D, Fedruglio GA, Nucifora R. Fibrillazione ventricolare recidivante, blocco di branca destra, persistente sopraslivellamento del tratto ST in V1-V3: Una nuova sindrome antiaritmica? Descrizione di un caso clinico. *G Ital Cardiol* 1993; 23: 1211-1218.
- Kobayashi H, Ohonish O, Momose M, Kusakabe K, Okawa T. Characteristic findings of I-123 MIBG scintigraphy in patients with Brugada syndrome (abstract). *Circulation* 1997; 96 (Supl): 152.
- Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061-1070.
- Corrado D, Nava A, Buja G, Martini B, Fasoli G, Oselladore L. Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 443-448.
- Corrado D, Basso C, Nava A, Buja G, Thiene G. Pathologic substrates of right bundle branch block, persistent precordial ST segment elevation and sudden death in young people. *Circulation* 1996; 94: 626.
- Kambara H, Phillips J. Long-term evaluation of early repolarization syndrome (normal variant RS-T segment elevation). *Am J Cardiol* 1976; 38: 157-161.
- Inagaki M, Sugimachi M, Tatewaki L et al. Dynamic response of right precordial ST-elevation to changes in cycle length in patients with idiopathic ventricular fibrillation (abstract). *Circulation* 1997; 96: 245.
- Antzelevitch C, Sicourey S, Litovsky SH et al. Heterogeneity within the ventricular wall. *Circ Res* 1991; 69: 1427-1449.
- Antzelevitch C, Litovsky SH, Lucas A. Epicardium versus endocardium: Electrophysiology and pharmacology. En: Zipes D, Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*. Nueva York: WB Saunders, 1990; 386-395.
- Krishnan SC, Antzelevitch C. Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium: Phase 2 reentry? *Circulation* 1993; 87: 562-572.
- Dixon JE, Mckinnon D. Quantitative analysis of potassium channel mRNA expression in atrial and ventricular muscle of rats. *Circ Res* 1994; 75: 252-260.
- Di Diego JM, Antzelevitch C. Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues: Does activation of ATP-regulated potassium current promote phase 2 reentry? *Circulation* 1993; 88: 1177-1189.
- Brugada P, Wellens HJJ. Early afterdepolarizations: role in conduction block, «prolonged repolarization-dependent reexcitation» and tachyarrhythmias in the human heart. *PACE* 1985; 8: 889-896.
- Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336: 905-911.
- Thomas SA, Schuessler RB, Berul CI, Bardslee MA, Beyer F, Mendelshon ME. Disparate effects of deficient expression of

- connexin 43 on atrial and ventricular conduction. *Circulation* 1998; 97: 686-691.
35. Suzuki J, Tsubone H, Sugano S. Characteristics of ventricular activation and recovery patterns in the rat. *J Vet Med Sci* 1992; 54: 711-716.
  36. Diez U, Schwartz H. Quantitative electrocardiography and vectorcardiography in postnatally developing rats. *Journal of Electrocardiology* 1991; 24: 53-62.
  37. Gussak I. The significance of the electrocardiographic J wave: From hypothermia to Brugada syndrome. *Medicine around the world* 1997; 2: 237-239.
  38. Lucas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. The antiarrhythmic effects of 4-aminopyridine. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 593-603.
  39. Lukas A, Antzelevitch C. The contribution of K<sup>+</sup> currents to electrical heterogeneity across the canine ventricular wall under normal and ischemic conditions. En: Dhalla NS, Pierce GN, Panagia V, editores. *Pathophysiology of heart failure*. Boston: Academic Publishers, 1996; 440-456.
  40. Di Diego JM, Antzelevitch C. High [Ca<sup>++</sup>]-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in isolated canine ventricular epicardium: phase 2 reentry. *Circulation* 1994; 89: 1839-1850.
  41. Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A et al. Clinical implications of electrical heterogeneity in the heart: The electrophysiology and pharmacology of epicardial, M and endocardial cells. En: Podrid PJ, Kowey PR, editores. *Cardiac Arrhythmia: Mechanism, diagnosis and management*. Baltimore: William and Wilkins, 1995; 88-107.
  42. Sun ZQ, Antzelevitch C. Ionic basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996; 94: 669.
  43. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin J, Chaitman B. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiological and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1998. En prensa.
  44. Spodick DH. Early repolarization: an underinvestigated misnomer. *Clin Cardiol* 1997; 20: 913-914.
  45. Burke A, Arbustini E, dal Bello B, Morbini P, Specchia G, Virmani R. Fat infiltrates in endomyocardial biopsies lack specificity for the diagnosis of right ventricular dysplasia (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1998; 68.