



El síndrome de Brugada como principal causa de muerte súbita en la actualidad

Brugada syndrome as the leading cause of sudden death today

Yoelquis Navarro Arcia¹, Evan Alejandro Legrá Pita², Ileana Isabel Machado Rodríguez³, Raimé Maresma Méndez⁴, José Asdrubal Arias Espalter⁵

¹ Estudiante de quinto año de medicina, ayudantía: medicina interna, Filial Ciencias Médicas Baracoa, correo electrónico: yoelquisna@infomed.sld.cu.

² Estudiante de quinto año de medicina, Filial Ciencias Médicas Baracoa, correo electrónico: evanalejandrolegrapita@gmail.com)

³ Estudiante de quinto año de medicina, Filial Ciencias Médicas Baracoa, correo: ileanamachado2001@gmail.com)

⁴ Estudiante de quinto año de medicina, Filial Ciencias Médicas Baracoa, correo: raimem2001m@gmail.com)

⁵ Estudiante de quinto año de medicina, Filial Ciencias Médicas Baracoa, correo: joseasdrubal.arias@gmail.com)

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Brugada es un trastorno hereditario de la electrofisiología cardíaca que aumenta el riesgo de desarrollar síncope y muerte súbita, el cual se caracteriza por una mutación de los canales de sodio cardíaco y provocar un latido cardíaco más rápido del normal en las cámaras inferiores del corazón, lo que impide que la sangre circule con eficiencia. **Objetivo:** Caracterizar clínicamente el síndrome de Brugada como la principal causa de muerte súbita en la actualidad. **Método:** Mediante la técnica de revisión bibliográfica, se realizó un exhaustivo análisis de 25 artículos seleccionados con la calidad científica requerida, publicados de 1992 a 2021, los cuales se obtuvieron a partir de una búsqueda de información en las bases de datos de Infomed, Scopus, Medline, SciELO y Pudmed. Se emplearon los métodos de análisis, síntesis y sistematización, que posibilitaron la interpretación de la bibliografía encontrada y la organización del conocimiento. **Resultado:** El síndrome de Brugada frecuentemente no se asocia a ningún síntoma y se suele diagnosticar mayoritariamente mediante la realización de un electrocardiograma. **Conclusiones:** El manejo de este trastorno se basa en identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte súbita y que pueden beneficiarse de un desfibrilador automático implantable como tratamiento para prevenir este trastorno cardíaco.

Palabras claves: Arritmias; Muerte Súbita; Síndrome de Brugada, Trastorno Cardíaco.

ABSTRACT

Introduction: Brugada syndrome is a hereditary disorder of cardiac electrophysiology that increases the risk of developing syncope and sudden death, which is characterized by a mutation of the cardiac sodium channels and cause a heartbeat faster than normal in the chambers lower parts of the heart, preventing blood from circulating efficiently. **Objective:** Clinically characterize Brugada syndrome as the main cause of sudden death today. **Method:** Using the literature review technique, an exhaustive analysis of 25 selected articles with the required scientific quality was carried out, published from 1992 to 2021, which were obtained from a search for information in the databases of Infomed, Scopus , Medline, SciELO and Pudmed. Analysis, synthesis and systematization methods were used, which made possible the interpretation of the bibliography found and the organization of knowledge. **Result:** Brugada syndrome is not associated with any symptoms and is usually diagnosed mostly by performing an electrocardiogram. **Conclusions:** The management of this disorder is based on identifying patients with a higher risk of sudden death and who may benefit from an implantable cardioverter-defibrillator as a treatment to prevent this cardiac disorder.

Keywords: Arrhythmias; Sudden death; Brugada Syndrome; Heart Disorder.

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brugada es un trastorno hereditario de la electrofisiología cardíaca que aumenta el riesgo de desarrollar síncope y muerte súbita, el cual se caracteriza por una mutación de los canales de sodio cardíaco y provocar un latido cardíaco más rápido del normal en las cámaras inferiores del corazón, lo que impide que la sangre circule con eficiencia.¹

Fue descrito por primera vez en 1992 por los hermanos Pere Brugada y Josep Brugada; los cuales observaron el mismo patrón electrográfico en un niño polaco de tres años y en su hermana fallecida de muerte súbita, que recibía tratamiento con amiodarona y tenía implantado un marcapasos. La reconocieron como una entidad clínica distinta, causante de muerte súbita por fibrilación ventricular (una arritmia cardíaca letal).^{2,3,4}

Desde su descripción y hasta la actualidad ha sido motivo de investigación en los principales laboratorios a nivel mundial. Este padecimiento afecta a 5 de cada 10 000 personas en el mundo, aunque gran parte de la población no está diagnosticada debido a la asintomaticidad que presenta. La prevalencia del síndrome de Brugada es más alta en Asia que en Europa y Estados Unidos, siendo más frecuente en varones . En nuestro país el síndrome de Brugada es causa del 4-12 % de todas las muertes súbitas de origen cardíaco y del 20 % de aquellos con "corazón sano".^{5,6}

Problema científico: ¿Por qué el síndrome de Brugada es la principal causa de muerte súbita en la actualidad?

Justificación del problema científico: Se realizó la presente revisión bibliográfica debido a que el síndrome de Brugada es un trastorno poco conocido, pero puede llegar a ser fatal para las personas que lo padecen, que en su mayoría no lo saben hasta que no alcanzan una determinada edad; por lo que es importante estar informado, para ayudar a prevenirlo.

Objetivo: Caracterizar clínicamente el síndrome de Brugada como la principal causa de muerte súbita en la actualidad.

II. MÉTODO

Mediante la técnica de revisión bibliográfica, se realizó un exhaustivo análisis de 25 artículos seleccionados con la calidad científica requerida, publicados de 1992 a 2021, los cuales se obtuvieron a partir de una búsqueda de información en las bases de datos de Infomed, Scopus, Medline, SciELO y Pudmed. Se emplearon los métodos de análisis, síntesis y sistematización, que posibilitaron la interpretación de la bibliografía encontrada y la organización del conocimiento.

Se emplearon como palabras claves: síndrome de Brugada, arritmias, muerte súbita, trastorno cardíaco para la búsqueda de la información; y se obtuvieron un total de 120 artículos seleccionándose solo 25 por su importancia para el trabajo.

III. DESARROLLO

En cuestiones del corazón, como del cerebro, la medicina anda en constante descubrimiento, pues muchos son los misterios de estos dos órganos tan vitales para el ser humano. El síndrome de Brugada es una patología de sujetos jóvenes y de carácter hereditario. Reconocer el síndrome es fundamental, dado el riesgo inherente de aparición de arritmias graves y de muerte súbita.^{7,8}

Definición de la enfermedad:

El síndrome de Brugada es un trastorno del sistema eléctrico del corazón que se caracteriza por elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas (V1 a V3), bloqueo completo o incompleto de la rama derecha, y susceptibilidad a una taquicardia ventricular y a una muerte súbita, sin que existan anomalías cardíacas aparentes.^{9,10}

Genética y fisiopatología:

Alrededor del 20 % de los casos de síndrome de Brugada están asociados con la mutación en el gen que codifica los canales de sodio en las membranas de los miocitos (células musculares del corazón); se dice que es una canalopatía del sodio. El gen, denominado SCN5A (Sodium Channel, Voltage-Gated, Type V, Alpha Subunit), está localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p21). Hasta ahora se han observado ocho mutaciones: Tres de ellas han sido estudiadas con detalle. Una afecta el exón 28 (error en la lectura "missense mutations"), una el intrón 7 (inserción de dos bases AA), y la última representa una delección de un nucleótido A en el gen SCN5A.^{11,12}

El 60% de los pacientes resucitados de muerte súbita que presentan un electrocardiograma característico del síndrome Brugada tienen otros familiares afectados. Es decir, en más de la mitad de los pacientes existe una historia familiar de muerte súbita, se encuentran parientes con el mismo electrocardiograma o se han producido nuevas muertes en miembros de la familia que no quisieron ser estudiados.¹³

Debido a esto consideramos que se deben examinar a todos los miembros de una familia con algún miembro afectado por muerte súbita, ya que existen formas aisladas del síndrome en pacientes que probablemente son los primeros mutantes dentro de la familia.

Electrocardiografía

Al electrocardiograma típico de un paciente con síndrome de Brugada se le conoce como aleta de tiburón. En algunos casos, la enfermedad puede ser detectada por la aparición de algunos patrones electrocardiográficos característicos, que pueden estar presentes de forma continua, o pueden ser provocados por la administración de fármacos (por ejemplo fármacos antiarrítmicos que bloquean los

canales de sodio y causan las anormalidades del ECG como ajmalina o flecainida) o aparecer de forma espontánea debido a algún estímulo.^{11,14}

El síndrome de Brugada tiene 3 patrones ECG (electrocardiográficos):

- Tipo 1. Tiene un elevación curva del tipo ST de al menos una elevación de 2 mm (0.2 mV) del punto J y un segmento ST descendente gradualmente y seguido por una onda T negativa.
- Tipo 2. Tiene un patrón de silla de montar con al menos una elevación de 2 mm del punto J y una elevación del segmento ST de al menos 1 mm con una onda T positiva o bifásica. Este tipo se puede ver ocasionalmente en sujetos sanos.
- Tipo 3. Tiene un patrón curvo (como el Tipo 1) o de silla de montar (Tipo 2) con menos de 2 mm de elevación del punto J y menos de 1 mm de elevación del segmento ST. Este tipo no es raro en los sujetos sanos.¹⁴

De estos 3 tipos, solo hay evidencias de su potencial arritmogénico en los casos del tipo 1. En los tipos 2 y 3 se requieren pruebas farmacológicas (bloqueantes de los canales de sodio) para desenmascarar el patrón típico o descartar el cuadro. La prueba farmacológica, con bloqueantes de los canales de sodio, es útil para confirmar los casos donde se manifiestan en forma incompleta o presentan un ECG normal ^{11,15}.

Así, es imposible tener un signo de Brugada, o patrón, en el ECG sin tener síndrome de Brugada. Sin embargo, existen otros tipos de síntomas que pueden indicar que padeces este síndrome como son mareos, desmayos, jadeos, palpitaciones o latidos caóticos y extremadamente rápidos.¹⁶

Cuando un paciente presenta el patrón típico tipo 1 de Brugada y episodios de síncope, tiene 6 veces más riesgo de presentar muerte súbita que los pacientes cuyo patrón es demostrado mediante un test farmacológico.¹⁶

Síntomas:

El síndrome de Brugada frecuentemente no se asocia a ningún síntoma y se suele diagnosticar al realizar un electrocardiograma por cualquier causa. Muchas personas con este síndrome no saben que tienen la afección debido a que no provoca ningún síntoma notable.¹⁷

Generalmente, este síndrome se caracteriza por una alta incidencia de síncope y muerte súbita en personas con un corazón estructuralmente sano, como consecuencia de arritmias ventriculares complejas. Además, se suele desarrollar más en varones.¹⁷

La mayoría de personas que padecen esta patología no presentan síntomas pero, cuando aparecen, los principales son: desmayos, mareos, arritmias o palpitaciones, paro cardíaco súbito, convulsiones, latidos irregulares, latido del corazón extremadamente rápido y caótico así como jadeos y respiración dificultosa particularmente de noche. Otro signo importante del síndrome de Brugada es un resultado anormal en un electrocardiograma (ECG), una prueba que mide la actividad eléctrica del corazón.^{18,19}

Las arritmias del síndrome de Brugada frecuentemente ocurren en reposo, después de una comida copiosa, o durante el sueño. Estas situaciones están ligadas a períodos en los que el nervio vago está activado.¹⁹

Coincidimos con el criterio de otros autores de que las arritmias también ocurren cuando se tiene fiebre o después de una excesiva ingesta de alcohol. Ciertos medicamentos también empeoran la tendencia a las arritmias en pacientes con el síndrome de Brugada y deben ser evitados.

Causas:

El síndrome de Brugada es un trastorno del ritmo cardíaco. Cada latido del corazón es provocado por un impulso eléctrico que generan unas células especiales de la cavidad superior derecha del corazón. Unos poros diminutos de cada una de estas células, llamados canales, dirigen esta actividad eléctrica, que hace que el corazón lata.²⁰

En el síndrome de Brugada, un defecto de estos canales hace que el corazón lata anormalmente rápido, creando un peligroso ritmo cardíaco (fibrilación ventricular). Como resultado el corazón no bombea suficiente sangre al resto del cuerpo, pudiendo ocurrir desmayos si el ritmo anormal dura poco tiempo, o una muerte cardíaca repentina si el latido anormal del corazón no se detiene.^{15,17,20}

El síndrome de Brugada puede ser causado por:

- Una anomalía estructural del corazón, que puede ser difícil de detectar.
- Un desequilibrio en las sustancias químicas que ayudan a enviar señales eléctricas a través del cuerpo (electrolitos).
- El uso de ciertos medicamentos recetados o cocaína.²⁰

Factores de riesgo asociados a este trastorno:

Entre los factores de riesgo del síndrome de Brugada se incluyen los siguientes:

- Antecedentes familiares de síndrome de Brugada, debido a que este síndrome es heredado.
- Ser hombre, debido a que el diagnóstico de síndrome de Brugada es más frecuente en los hombres que en las mujeres.
- La raza, debido a que el síndrome de Brugada se presenta con mayor frecuencia en asiáticos que en otras razas.
- La fiebre, la cual no causa el síndrome de Brugada pero puede irritar el corazón y provocar desmayos o un paro cardíaco repentino si la persona padece este síndrome, sobre todo si es un niño.^{21,22}

Complicaciones:

Las complicaciones del síndrome de Brugada requieren atención médica de emergencia. Por ejemplo:

- Paro cardíaco repentino. Si no se trata de inmediato, esta repentina pérdida de la función cardíaca, la respiración y la consciencia, que suele ocurrir durante el sueño, es mortal. Con una atención médica adecuada y rápida, se puede sobrevivir.
- Desmayo. Si un paciente tiene síndrome de Brugada y se desmaya, debe buscar atención médica de emergencia.²²

Diagnóstico:

El diagnóstico del síndrome de Brugada es un desafío para cualquier médico, debido a que hay que contar con la persistencia suficiente para detectarlo fehacientemente en una prueba.²³

El diagnóstico de la enfermedad se basa en el electrocardiograma, en el que aparecen unas alteraciones características. Además es importante evaluar si se han producido episodios de síncope o si se ha producido una muerte súbita en algún familiar.²³

Concordamos con otros autores que aunque el corazón normalmente es estructuralmente normal, es importante realizar una ecocardiografía para detectar posibles alteraciones asociadas; y que en algunos casos en que el electrocardiograma es dudoso, pueden realizarse unas pruebas especiales que consisten en la inyección de ciertos medicamentos que ayudan a confirmar o descartar el diagnóstico.

Actualmente también hay disponibles test genéticos que permiten identificar la alteración genética y confirmar la enfermedad. En este tipo de test resultan positivos un tercio de los pacientes con la enfermedad y en este caso de que se detecte el gen causal, puede realizarse el test genético a los familiares para ver si son portadores de la enfermedad.^{21,23}

Otro estudio que puede indicarse es el electrofisiológico, donde se requiere de un quirófano para insertar un catéter en el cuerpo, el cual se lleva hasta el corazón para registrar la actividad del órgano desde adentro.²³

Consideramos que una vez detectado el trastorno es menester el seguimiento por parte de cardiólogos especializados que revisen las variables para alertar sobre los cambios, del mismo modo el paciente deberá aprender a controlar los factores que pudiesen incrementar el riesgo de padecer un paro cardíaco.

Tratamiento y prevención:

Actualmente no existe tratamiento curativo. El único tratamiento posible es la implantación de un desfibrilador cardioversor, que consiste en un aparato que monitoriza el ritmo cardíaco, aunque se realiza solo si el médico lo considera imprescindible, siendo la única alternativa para poder evitar que el paciente fallezca si el corazón entra en fibrilación ventricular.²⁴

De hecho estamos de acuerdo con muchos especialistas que consideran que se puede llevar una vida normal con el síndrome de Brugada, aunque es importante ir haciéndose chequeos médicos para controlar la enfermedad.

Los tratamientos del síndrome de Brugada incluyen medidas preventivas como evitar el agravamiento de los medicamentos y reducir la fiebre. Se recomienda evitar drogas antiarrítmicas, drogas sicotrópicas, algunos anestésicos, cocaína y la fiebre, ya que dispara sucesos cardíacos en el síndrome de Brugada. Teniendo en cuenta que el ejercicio físico y el consecuente aumento del tono vagal pueden ser arritmogénicos, también se aconseja no practicar deporte competitivo.^{23,24}

Efecto del COVID-19 en pacientes con síndrome de Brugada:

Cualquier infección, también la causada por la COVID-19 produce una sobrecarga para el corazón. La pandemia tiene relación con arritmias que ocurren a través de efectos directos en el miocardio o de efectos indirectos por los tratamientos que podrían ser útiles para detener el virus.²⁵

Los medicamentos que se usan con más frecuencia para pacientes contagiados con la COVID-19 no están en la lista de medicamentos para evitar con pacientes con síndrome de Brugada. Sin embargo la atención al tratamiento del paciente con síndrome de Brugada es relevante en el contexto del brote de la pandemia, ya que la fiebre está asociada inequívocamente con eventos arrítmicos potencialmente mortales en estos pacientes.²⁵

En el síndrome de Brugada se han descrito casos de cambios electrocardiográficos diagnósticos (patrón tipo 1) en pacientes con COVID-19. Se ha descrito que la fiebre puede hacer evidente los cambios electrocardiográficos de síndrome de Brugada y desarrollo de arritmias ventriculares.²⁵

Los pacientes de alto riesgo (mutaciones en canales de sodio, menores de 26 años o mayores de 70 años, cambios electrocardiográficos espontáneos de síndrome de Brugada o síncope de origen cardíaco) se deben hospitalizar para monitorización electrocardiográfica y observar hasta que haya mejoría de la fiebre y de los cambios electrocardiográficos. Los pacientes que no son de alto riesgo pueden manejarse en casa.²⁵

IV. CONCLUSIONES

- El síndrome de Brugada es la causa eléctrica más frecuente de muerte súbita en las personas sin enfermedad cardíaca estructural demostrable.
- La historia clínica y el análisis de los electrocardiogramas, son el pilar diagnóstico del síndrome de Brugada; aunque resultan muy útiles las pruebas farmacológicas y la estimulación eléctrica programada.
- El manejo de este trastorno se basa en identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte súbita y que pueden beneficiarse de un desfibrilador automático implantable como tratamiento para prevenir este trastorno cardíaco.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992 [citado 17 abr 2021]; 20:1391-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309182>
2. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Bella PD, Umberto G, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2018;105:1342-7.
3. 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 [citado 17 abr 2021]; 111:659-70. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/111/5/659.long>
4. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol.* 2019 [citado 17 abr 2021]; 38:771-4. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1127384>
5. 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. *Circulation*. 2002 [citado 18 abr 2021]; 1(3): 73-8. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/105/1/73.long>

6. Benito B, Sarkosy A, Mont L, Henkens S, Berrueso A, Tamborero D, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020 [citado 18 abr 2021];52:1567-73. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109708027630>
7. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, et al. A prospective study of spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J*. 2019[citado 18 abr 2021]; 27:2544-52. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/27/21/2544.long>
8. Chandra PA; Chandra AB (2021). «Brugada syndrome unmasked by lithium.». *South Med J*102 (12). 1263-5, PMID 20016437.
9. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*. 2002;106:2004-11.
10. Cordeiro JM, Barajas-Martinez H, Hong K, Burashnikov E, Pfeiffer R, Orsino AM, et al. Compound heterozygous mutations P336L and I1660V in the human cardiac sodium channel associated with the Brugada syndrome. *Circulation*, 114 (2018), pp. 2026-33
11. Gaborit N, Varro A, Le Bouter S, Szuts V, Escande D, Nattel S, et al. Gender-related differences in ion-channel and transporter sub-unit expression in nondiseased human hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;49:639-46.
12. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol*. 2018 [citado 18 abr 2021]; 51:1169-75. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109708000648>
13. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003;108:3092-6.
14. Tada T, Kusano KF, Negase S, Banba K, Miura D, Nishii N, et al. The relationship between the magnitude of T wave alternans and amplitude of the corresponding T wave in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 [citado 18 abr 2021]; 19(1):56-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17916151>
15. Martini B, Nava A, Thiene G, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Dalla Volta S. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 2017 Dec;118(6):1203-9 PMID 2589161
16. Polovina, Marija M.; Vukicevic, Milica; Banko, Bojan; Lip, Gregory Y. H.; Potpara, Tatjana S. (2017). «Brugada syndrome: A general cardiologist's perspective». *European Journal of Internal Medicine*. pp. 19-27. PMID 28645806. doi:10.1016/j.ejim.2017.06.019.

17. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, et al. Longterm prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*. 2018;111:257-63.
18. Priori S, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ghidini Ottonelli A, Sassone B, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valUE) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2021;59:37-45.
19. Fish JM, Antzelevitch C. Cellular and ionic basis for the sex-related difference in the manifestation of the Brugada syndrome and progressive conduction disease phenotypes. *J Electrocardiol*. 2017;36:173-9.
20. Sacher F, Meregalli P, Veltmann C, Field M, Solnon A, Bru P, et al. Are women with severely symptomatic Brugada syndrome different from men?. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;19:1181-5.
21. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bárzaga F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia /ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2019 [citado 18 abr 2021]; 47:1828-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1474075/>
22. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2017 [citado 18 abr 2021]; 4(8):1009-12. Disponible en: <http://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271%2807%2900506-1/abstract>
23. Wilde AM, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2019;23:1648-54.
24. Benito B, Campuzano O, Ishac R, Iglesias A, Junttila MJ, Michaud J, et al. Role of genetic testing in risk stratification of Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 6 (2019), pp. S102.
25. Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, Antzelevitch C, Thomas GP, Spehl S, et. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2 (2017), pp. 254-60