

SÍNDROME DE BRUGADA. ENFOQUE CLÍNICO Y TERAPÉUTICO

BRUGADA SYNDROME. CLINICAL AND THERAPEUTIC APPROACH

FLORENCIA D. QUAINO¹, MARCELO A. ABUD²

RESUMEN

El síndrome de Brugada es una anomalía cardíaca eléctrica primaria que ocurre en ausencia de cardiopatía estructural con una base genética, asociada a mutaciones de los canales iónicos del miocardio, predisponiendo a la presencia de taquiarritmias ventriculares malignas e incremento significativo del riesgo de muerte súbita. El electrocardiograma característico expresa una imagen similar al bloqueo de rama derecha con supradesnivel del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas. Se han descrito tres patrones electrocardiográficos, aunque en el presente solamente el patrón tipo 1 tiene valor diagnóstico; el mismo puede ser permanente o intermitente, esto último debido a variaciones dinámicas del electrocardiograma asociadas a cambios del tono autonómico, de la temperatura corporal o con el uso de diversos fármacos con propiedades bloqueantes de los canales de sodio cardíacos. Si bien existen diversas variables clínicas y electrocardiográficas que identifican un subgrupo de individuos con mayor riesgo de muerte súbita, aún continúa la controversia en relación con el rol del estudio electrofisiológico en la estratificación de riesgo en esta población. Se ha demostrado ampliamente el beneficio del cardiodesfibrilador automático implantable en la prevención secundaria de la muerte súbita, pero en la actualidad la estrategia de estudio y tratamiento de los pacientes asintomáticos continúa siendo un dilema no resuelto. El objetivo de esta monografía es realizar una revisión que abarca los aspectos clínicos, fisiopatológicos y terapéuticos relacionados con este síndrome.

Palabras clave: síndrome de Brugada, muerte súbita, cardiodesfibrilador implantable.

ABSTRACT

Brugada syndrome (BrS) is a primary electrical heart anomaly that occurs in the absence of structural heart disease with a genetic basis, associated with mutations of myocardial ion channels, which predisposes to the presence of malignant ventricular tachyarrhythmias and a significant increase in the risk of sudden cardiac death. The characteristic electrocardiogram in these patients expresses an image similar to right bundle branch with ST-segment elevation in the right precordial leads. Three electrocardiographic patterns have been described, but in the present only the type-1 pattern has diagnostic value; it can be permanent or intermittent, the latter due to dynamic variations of the electrocardiogram associated with changes in autonomic tone, body temperature or with the use of various drugs with blocking properties of cardiac sodium channels. Although several clinical and electrocardiographic variables have been described that identify a subgroup of individuals with a higher risk of sudden death, the controversy regarding the role of the electrophysiology study in risk stratification in this population continues. The benefit of implantable cardioverter-defibrillators in the secondary prevention of sudden cardiac death has been amply demonstrated, but presently the strategy of study and treatment of asymptomatic patients continues to be an unresolved dilemma. The objective of this monograph is to conduct a review that covers the clinical, pathophysiological and therapeutic aspects related to this syndrome.

Keywords: Brugada syndrome, sudden cardiac death, defibrillators, implantable.

REVISTA CONAREC 2019;34(151):207-.218 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2019151/0207-0218](https://doi.org/10.32407/RCON/2019151/0207-0218)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brugada (SB) es una anomalía eléctrica primaria con ausencia de cardiopatía estructural, cuyo diagnóstico se basa en la presencia de alteraciones características de la repolarización ventricular localizadas en las derivaciones precordiales derechas (V1-V3), con predisposición a un riesgo incrementado de muerte súbita (MS) secundaria a taquicardia ventricular polimórfica (TVP) y/o fibrilación ventricular (FV)¹.

Presenta una base genética con penetrancia variable y un patrón de herencia autosómica dominante en alrededor del 50% de los casos, aunque no es infrecuente encontrar casos esporádicos^{2,3}.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial del SB es de 1 cada 2000 individuos, con una marcada variabilidad geográfica y étnica: en Europa se estima del 0,04%, mientras que en el sureste asiático es considerado endémico, con una prevalencia del 0,5% al 1% y se ha reconocido como la misma entidad fenotípica y genética que el síndrome de MS inesperada nocturna en Japón y Tailandia⁴. Sin embargo, la prevalencia real podría estar subestimada, dado que la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico y el patrón electrocardiográfico puede ser manifiesto en forma permanente, intermitente o desaparecer y observarse únicamente ante situaciones específicas como fiebre, intoxicaciones por cocaína y alcohol, alteraciones electrolíticas, bradicardia, estimulación vagal o también inducido por medicamentos bloqueadores de los canales de sodio (Na⁺) y calcio (Ca⁺⁺). Se ha demostrado la presencia de variabilidad espontánea del patrón electrocardiográfico tipo I en el 51% de estos pacientes⁵.

En la población adulta, existe una marcada predisposición por el sexo masculino, representando aproximadamente el 80% de los pacientes con SB⁶. Esta diferencia no se observa en la edad pediátrica, lo que estaría justificado por causas hormonales, así como por la expresión diferente de determinadas corrientes iónicas cardíacas en hombres y mujeres⁷.

1. Residente de Cardiología

2. Cardiólogo especialista en Electrofisiología. Jefe del Servicio de Cardiología.

Sanatorio San Gerónimo. Santa Fe, provincia de Santa Fe, Rep. Argentina

✉ **Correspondencia:** Florencia Daiana Quaino. 1ero de Mayo 3251, Departamento 20 C, S3000FKU Santa Fe, Rep. Argentina. flo_q@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 22/07/2019 | Aceptado: 14/09/2019

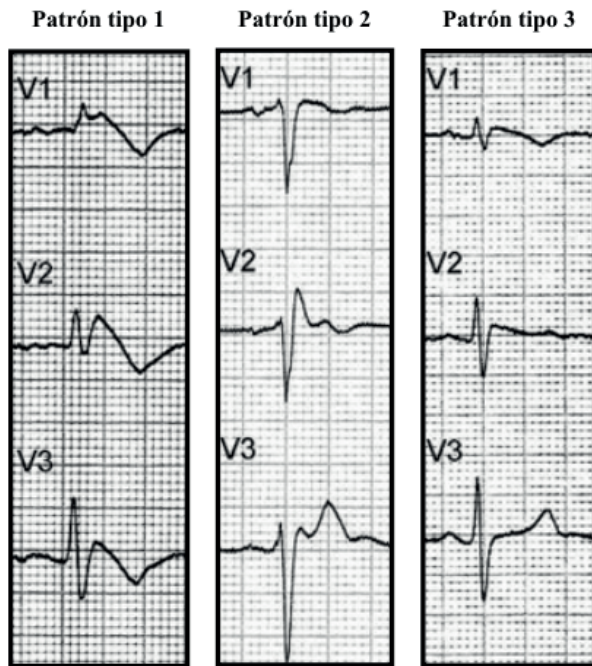


Figura 1. Patrones electrocardiográficos en el síndrome de Brugada.

Esta entidad se incluye entre las canalopatías por mutaciones en el gen *SCN5A* que codifica la subunidad alfa del canal de Na^+ cardíaco, cuyo efecto neto es la reducción de las corrientes despolarizantes mediadas por el ion Na^+ . Sin embargo, las mutaciones de este gen solo son evidentes en el 20-25% de los pacientes con SB. También se han identificado mutaciones en genes relacionados con los canales de potasio (K^+) y Ca^{++8} .

El SB es el responsable del 4 al 12% del total de las MS y alrededor del 20% de las que ocurren en ausencia de cardiopatía estructural⁹. Los eventos arrítmicos pueden aparecer a cualquier edad; sin embargo, se ha observado un pico en la cuarta década de la vida².

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE BRUGADA

El correcto reconocimiento de los criterios en el electrocardiograma (ECG) de los pacientes con SB es esencial, tanto para el diagnóstico como para una adecuada estratificación de riesgo.

Se han descrito tres patrones: a) *Patrón tipo 1*, caracterizado por la elevación descendente del segmento ST ≥ 2 mm en más de una derivación precordial derecha (V1-V3), seguida de ondas T negativas; b) *Patrón tipo 2*, caracterizado por la elevación del segmento ST ≥ 2 mm en precordiales derechas seguida de ondas T positivas o isodifásicas, lo que le confiere un aspecto de "silla de montar", y c) *Patrón tipo 3* definido como cualquiera de las morfologías anteriores si la elevación del segmento ST es ≤ 1 mm ¹⁰ (Figura 1).

Para el diagnóstico definitivo, se requiere la presencia del patrón ECG tipo 1 asociado a uno o más de los siguientes criterios clínicos: a) FV o TVP documentada, b) síncope de etiología arrítmica, c) respiración agónica nocturna, d) inducibilidad de arritmias ventriculares en el estudio electrofisiológico (EEF), e) historia familiar de MS en pacientes menores de 45 años y/o f) patrón ECG tipo 1 en otros miembros de la familia¹⁰.

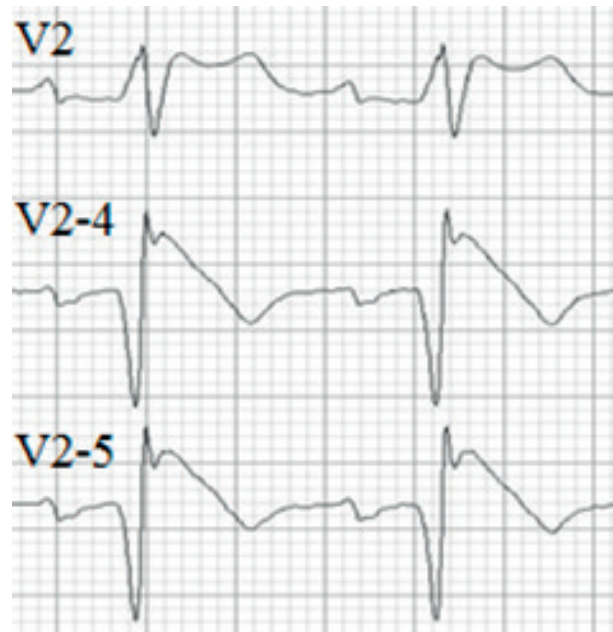


Figura 2. Se observan los diferentes patrones ECG registrados en la derivación V2 estándar y en las derivaciones precordiales bipolares constituidas entre V2-V4 y V2-V5.

Por otra parte, en los pacientes asintomáticos, con un patrón tipo 1 espontáneo o inducido, otros hallazgos en el ECG pueden sustentar el diagnóstico de SB:

- Bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado (reflejando la presencia de un intervalo HV prolongado)¹¹.
- Anormalidades de la onda P (duración prolongada o bifásica)¹¹.
- Bloqueo de rama derecha (BRD)¹¹.
- Desviación del eje eléctrico a la izquierda¹¹.
- Fragmentación del complejo QRS (QRSf)¹².
- Presencia de potenciales tardíos en el ECG de señal promediada¹³.
- Extrasístoles ventriculares (EV) con patrón de bloqueo de rama izquierda (BRI)¹⁴.
- Aleteo auricular (AA) y fibrilación auricular (FA)¹⁵.
- Disfunción del nódulo sinusal, parálisis auricular¹⁵.
- Incremento de la elevación del segmento ST de 0,5 mV en V1-V3 durante el pico de ejercicio o en los primeros 4 minutos de la fase de recuperación¹⁶.
- Retardo de la conducción a nivel del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD)¹⁷.
- Período refractario efectivo ventricular corto (< 200 ms)¹⁸.

En un nuevo consenso se modificó la nomenclatura inicial, considerándose únicamente la existencia de dos patrones ECG: a) el *patrón tipo 1*, similar al descrito previamente y b) *patrón tipo 2* en "silla de montar" que agrupa los anteriormente denominados tipo 2 y 3, debido a que las diferencias entre estos últimos no presentan implicancias en la estratificación de riesgo ni en el pronóstico de estos pacientes¹⁹. Con el objetivo de incrementar la sensibilidad en el diagnóstico del SB, el consenso de expertos del año 2013 omite la totalidad de los criterios clínicos previamente mencionados y exige solamente la presencia de un patrón tipo 1 en al menos una derivación precordial derecha, ya sea espontáneo o inducido por drogas bloquean-

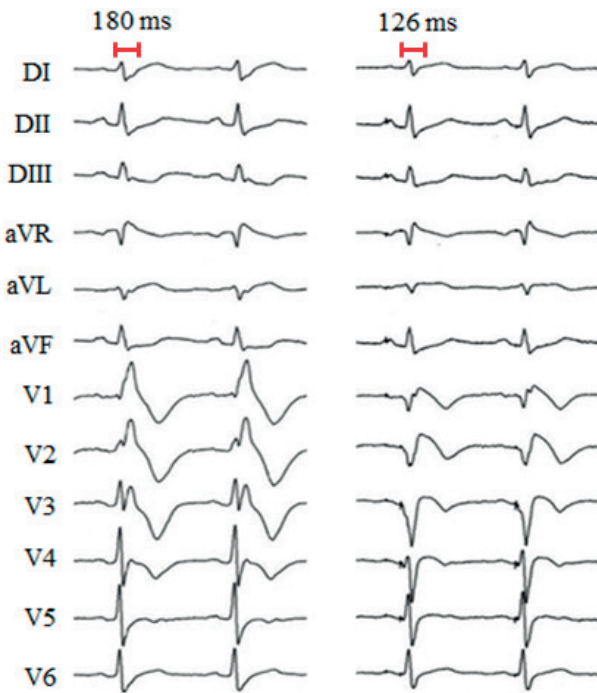


Figura 3. Patrón tipo 1 inducido por la estimulación en el ápex del ventrículo derecho (VD) provocando complejos QRS de fusión (derecha) para minimizar el retardo en la activación del VD presente durante la conducción auriculoventricular espontánea (izquierda). Tomado y modificado de Chiale PA, Garro HA, Fernández, Elizari MV. High-degree right bundle branch block obscuring the diagnosis of Brugada electrocardiographic pattern. *Heart Rhythm*. 2012;9(6):974-6.

tes de los canales de Na^{+20} . Este nuevo criterio diagnóstico ha sido recientemente validado en una serie de casos de pacientes con diagnóstico conocido de SB²¹.

En presencia de un patrón tipo 2, el diagnóstico de SB se confirma solamente luego de la conversión a un patrón tipo 1 en forma espontánea o inducido por drogas bloqueantes de los canales de Na^{+20} .

El patrón tipo 1 se observa con más frecuencia en las derivaciones V1-V2, excepcionalmente en V3 y en algunas oportunidades en las derivaciones inferiores o lateral (patrón Brugada atípico)²².

La colocación del electrodo en las derivaciones precordiales derechas en el 2 y 3 espacio intercostal (derivaciones precordiales altas) incrementa la sensibilidad del ECG del 15% al 36% para la identificación del patrón tipo 1²³.

Otro estudio demostró que el uso de una derivación precordial bipolar es más sensible e igualmente específico que la derivación unipolar V2 para la detección de un patrón Brugada tipo 1²⁴. Las derivaciones precordiales bipolares pueden obtenerse conectando los cables de brazo izquierdo y brazo derecho a los electrodos de V2 y V4, respectivamente. La derivación DI muestra entonces una derivación bipolar conformada por un polo positivo en V2 y un polo negativo en V4 (Figura 2).

Recientemente, Take et al.²⁵ describieron en modelos experimentales un nuevo patrón electrocardiográfico, denominado *patrón Brugada tipo 0*, similar al tipo 1 pero sin onda T negativa y con el mismo significado pronóstico. En este estudio, los autores demostraron que la conversión recíproca entre el patrón tipo 0 y tipo 1 se encuentra asociada a una significativa heterogeneidad en los potenciales de acción monofásicos, lo que es considerado un factor predisponente para el desarrollo de arritmias ventriculares.

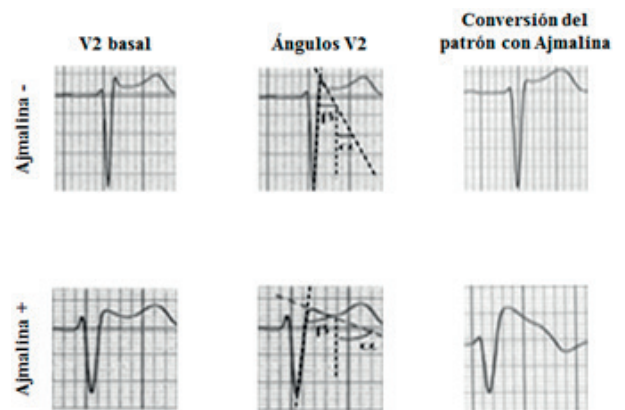


Figura 4. Evaluación de los ángulos alfa y beta en V2 y la conversión del patrón electrocardiográfico en respuesta a bloqueantes de los canales de Na^{+} . Adaptado de Chevallier S, Forclaz A, Tenkorang J, Ahmad Y, Faouzi M, Graf D, et al. New electrocardiographic criteria for discriminating between brugada types 2 and 3 patterns and incomplete right bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(22):2290-8.

Existen múltiples condiciones clínicas que presentan una similitud con el patrón electrocardiográfico indistinguible del “verdadero” SB, pero transcurren en ausencia de disfunción en los canales de Na^{+} cardíacos:

- **Condiciones agudas:** síndrome coronario agudo (SCA), angina de Prinzmetal, miocarditis, pericarditis, tromboembolismo pulmonar, aneurisma disecante de aorta, déficit de tiamina, choque eléctrico, agentes farmacológicos, trastornos electrolíticos, sobrecarga ventricular izquierda, hipotermia, hemorragia subaracnoidea, posoperatorio de cirugía correctiva de esófago e intoxicación por cocaína.

- **Condiciones permanentes:** hipertrofia ventricular izquierda y septal, BRD, repolarización precoz, *pectus excavatum*, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, anomalías del sistema nervioso autónomo, distrofia muscular de Duchenne, ataxia de Friedreich, tumor mediastínico, enfermedad de Chagas, insuficiencia adrenal, parálisis periódica familiar tirotóxica, síndrome de QT prolongado tipo 3, y distrofia miotónica tipo 2.

Estas condiciones han sido descritas con el término de *fenocopias de Brugada* y representan una condición clínica que imita el fenotipo del SB sin una alteración genética demostrable²⁶. Los criterios para definir las podrían resumirse de la siguiente manera:

- Presencia de un patrón electrocardiográfico tipo I-II.
- Presencia de alguna causa subyacente identificable.
- Desaparición del patrón ECG de Brugada una vez corregida la causa.
- Baja “probabilidad pretest” de tener un SB verdadero, determinada por la ausencia de síntomas, de antecedentes clínicos y de antecedentes familiares.
- Resultado negativo de las pruebas farmacológicas realizadas con flecainida, procainamida o ajmalina.
- Resultado negativo del test genético, aunque este no es un criterio obligatorio.
- Ausencia de manipulación quirúrgica del tracto de salida del ventrículo derecho en las últimas 96 horas de obtenido el electrocardiograma.
- Adecuado filtrado de los electrocardiogramas de superficie.

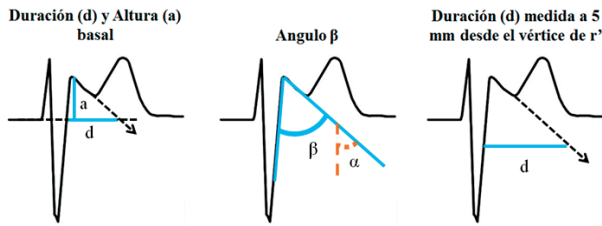


Figura 5. Representación de 3 criterios electrocardiográficos para la diferenciación entre un patrón Brugada tipo II y un bloqueo incompleto de rama derecha.

Debido a que el test genético no fue realizado en la mayoría de los casos y que el mismo es positivo solamente en un 20-30% de los “verdaderos” SB, en el presente, el significado clínico y el valor pronóstico de esta condición son inciertos²⁷.

En el 3,4% de los pacientes con SB, un bloqueo completo de rama derecha (BCRD) puede enmascarar el patrón ECG típico. En estos casos es importante realizar un estudio Holter en la búsqueda de un BCRD intermitente o evaluar en el mismo las variaciones dinámicas de la repolarización ventricular. La preexcitación ventricular derecha inducida en el EEF ha demostrado ser una maniobra útil para desenmascarar el patrón ECG típico del SB en estos casos²⁸ (Figura 3).

A través del análisis de las derivaciones precordiales en V1-V2, se han establecido nuevos criterios ECG para la diferenciación entre un patrón Brugada tipo 2 o 3, con un bloqueo incompleto de rama derecha (BIRD), el cual se observa en el 3% de la población normal (especialmente en atletas).

Chevalier et al.²⁹ evaluaron en esta población dos ángulos (α y β) en las derivaciones precordiales V1-V2 y encontraron que un ángulo $\beta \geq 58^\circ$ presenta un valor predictivo positivo (VPP) de 73% y un valor predictivo negativo (VPN) del 87% para la conversión de un patrón tipo 2 o 3 a un patrón Brugada tipo 1, durante el test de ajmalina.

(Figura 4).

Serra et al.³⁰ evaluaron en atletas sanos las diferencias entre un patrón Brugada tipo II con el BIRD en las derivaciones precordiales V1-V2 utilizando tres criterios ECG, concluyendo que la duración de la base del triángulo ≥ 160 ms, medida a 5 mm desde el vértice de la r' , tiene la mayor sensibilidad (85%) y especificidad (95,6%) y recomiendan su uso en la práctica clínica (Figura 5).

TEST FARMACOLÓGICO PARA EL DIAGNÓSTICO DE SB

El test farmacológico debe ser realizado ante la sospecha clínica, cuando el ECG basal no es concluyente con SB, como ocurre en el 40% de los casos.

La posibilidad de un SB debe ser excluida luego de un episodio de paro cardíaco resucitado en ausencia de cardiopatía estructural o en familiares asintomáticos de pacientes con SB, que presentan un patrón tipo 2.

Los fármacos que se utilizan para este fin son la ajmalina, la flecainida, la procainamida y la pilsicainida (Tabla 1).

Se sugiere realizar la infusión lenta de ajmalina en un lapso de 10 minutos, en lugar de 5 minutos según las recomendaciones de los distintos consensos, debido a que no se observaron diferencias en el

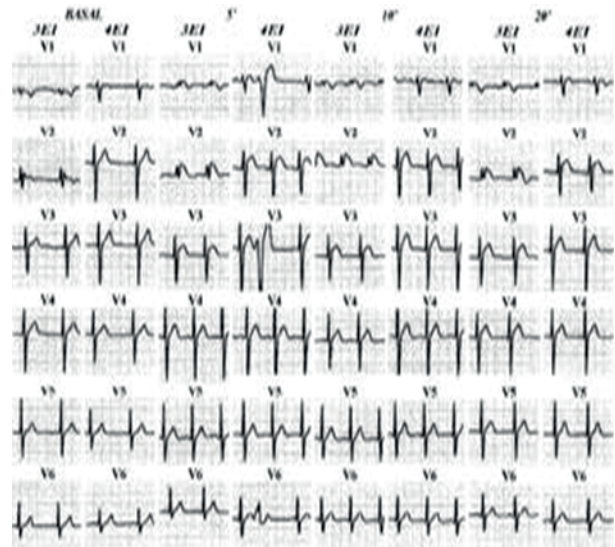


Figura 6. El test de ajmalina demuestra la exacerbación del patrón tipo 1 característico del SB en 3ei V1-V2, mientras que en 4ei V1-V3 presenta un supra desnivel del segmento ST inespecífico en comparación con el ECG basal. Tomado de Abud A, Bagattin D, Lujan O, Birollo O, Lovecchio J. Detección de un síndrome de Brugada en las derivaciones precordiales altas del electrocardiograma de doce derivaciones. *Rev Fed Arg Cardiol* 2003;32:107-9.

rendimiento diagnóstico y el riesgo de aparición de arritmias ventriculares potencialmente letales fue significativamente menor³¹.

En pacientes con un test genético positivo, la ajmalina es superior a la flecainida en cuanto a sensibilidad, especificidad, VPP y fundamentalmente VPN (83% vs. 36%, respectivamente)³². Con el uso de flecainida se han reportado respuestas positivas tardías (2 horas), por lo cual se requiere un tiempo de monitoreo más prolongado³³. Tras la administración de flecainida se han observado arritmias ventriculares complejas en el 15-20% de los casos, principalmente en los pacientes que se encuentran sintomáticos o presentan un test genético positivo³⁴. Por este motivo, sumado a su corta vida media (5 minutos) en relación con la flecainida (20 horas), la ajmalina es el fármaco de elección para el diagnóstico de SB. El test farmacológico se considera positivo cuando se observa un patrón tipo 1 en una de las derivaciones precordiales derechas y debe ser discontinuado ante: a) la aparición del patrón tipo 1, b) de un patrón tipo 2 con una elevación del ST ≥ 5 mm, c) ensanchamiento del complejo QRS $\geq 130\%$ del valor basal, d) desarrollo de arritmias ventriculares o e) si se alcanzaron las dosis máximas permitidas de ajmalina (100 mg) o flecainida (150 mg). Durante el procedimiento, se recomienda realizar un registro de V1 y V2 en 2º y 3º espacio intercostales, ya que esto incrementa la sensibilidad del ECG para diagnosticar un SB²³. Hemos reportado un caso en el cual el patrón ECG tipo I se registró exclusivamente en las derivaciones precordiales derechas altas, aun luego de un test positivo con ajmalina. Por tal razón, consideramos importante realizar un mapeo precordial sistemático durante la obtención de un ECG basal o durante el test farmacológico con el fin de evitar falsos negativos en presencia de esta modalidad de presentación ECG a la cual se denominó “variante precordial alta”³⁵. (Figura 6).

Debe ser realizado bajo un estricto monitoreo ECG, en un ámbito con facilidades para la cardioversión eléctrica y la reanimación cardiopulmonar. Es importante disponer de isoproterenol ante la posibilidad de la aparición de arritmias ventriculares malignas y está con-

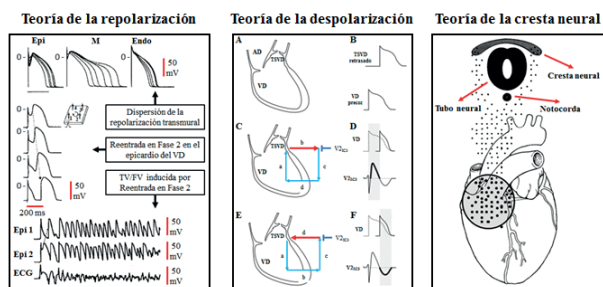


Figura 7. Representación gráfica de las 3 teorías en relación con la fisiopatología del SB. Epi: epicardio. M: miocardio. Endo: endocardio. AD: aurícula derecha. VD: ventrículo derecho. TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho. Tomado de Elizari MV, Levi R, Acunzo RS, Chiale PA, Civetta MM, Ferreiro M, et al. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007;(3):359-65. Y, Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(2):268-72.

traindicado: a) en presencia de un patrón tipo 1 en el ECG basal donde el diagnóstico está establecido y el riesgo de inducir TVP o FV es elevado, b) intervalo PR prolongado o presencia de trastornos de la conducción intraventricular, por el riesgo de inducir un bloqueo A-V completo.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Desde la primera descripción del SB, se han postulado numerosos métodos invasivos y no invasivos para determinar el riesgo de arritmias ventriculares malignas y, de esta manera, establecer cuál es la mejor opción terapéutica. Los pacientes sintomáticos presentan un riesgo elevado de recurrencia de eventos arrítmicos; en los sobrevivientes de un paro cardíaco la tasa de eventos arrítmicos fatales y no fatales a los 48 y 84 meses de seguimiento es del 17 al 62%^{6,7,36} y, por lo tanto, tienen indicación Clase I para el implante de un cardiodesfibrilador implantable (CDI)²⁰. Alrededor del 28% de los pacientes con SB presentan episodios de síncope, el cual se asocia a un riesgo incrementado de MS. Según las recomendaciones del consenso del 2005, todos los pacientes con síncope en quienes no se identifica una “clara causa no cardíaca” deberían ser tratados con un CDI².

En las series de Brugada et al.⁷, Sacher et al.³⁷ y Probst et al.³⁸, los pacientes con síncope presentaron una frecuencia anual de eventos del 8,9%, 3% y 1,9%, respectivamente. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se realizó un análisis de las posibles etiologías del síncope (arrítmicas vs no arrítmicas).

Sacher et al.³⁹ evaluaron las características clínicas del síncope en pacientes con SB y encontraron que la asociación de cuatro variables (la ausencia o corta duración de los pródromos -10 segundos-, la ausencia de gatillos, la pérdida de la conciencia en un lapso menor de un minuto y una rápida recuperación sin secuelas) tienen una sensibilidad del 100%, una especificidad del 67%, un VPP del 26% y un VPN del 100% para la identificación de una causa arrítmica. En un seguimiento a 5 años, la tasa anual de eventos arrítmicos en estos pacientes fue del 5,5%, mientras que en el grupo de pacientes con diagnóstico de síncope neurocardiogénico no se observaron eventos arrítmicos malignos. Sin embargo, siguiendo estos criterios clínicos, en el 30% de los casos no se logró identificar una presunta etiología del síncope. Take et al.⁴⁰ evidenciaron que un síncope precedido de pródromos sugiere una etiología benigna, y observaron que la presencia de QRSf, respiración

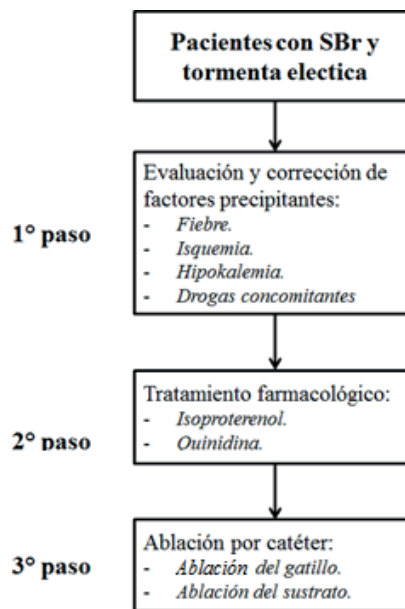


Figura 8. Algoritmo de tratamiento de las tormentas eléctricas en el síndrome de Brugada. Modificado de Veerakul G, Nadeem K. Treatment of electrical storms in Brugada syndrome. *Journal of Arrhythmia* 2013;29 (2)117-124.

anormal y ausencia de pródromos durante los episodios, tiene una sensibilidad y especificidad de 84,4% y 82%, respectivamente, para el diagnóstico de un síncope de etiología arrítmica.

En un estudio reciente se encontró que, a diferencia de los pacientes con síncope neurocardiogénico, los pacientes con antecedentes de paro cardiorrespiratorio (PCR) en general son más añosos (45 vs. 20 años), predomina el sexo masculino (RR=2,1), presentaron incontinencia urinaria (RR=4,6) y no tuvieron pródromos durante el evento. Luego de un seguimiento a 5 años, la mortalidad en el grupo de pacientes con historia de PCR fue del 8,7%/año vs. 0%/año en los pacientes con síncope no arrítmico⁴¹.

En base a estos datos, sumado al rol controvertido del EEF y del *tilt test* en la estratificación de riesgo, es fundamental la realización de una cuidadosa historia clínica con el objetivo de identificar la verdadera etiología del síncope en el SB.

Una estrategia efectiva y segura sería la indicación de un CDI a los pacientes con alta sospecha de síncope de etiología arrítmica (indicación Clase IIa)²⁰, mientras que en aquellos con síncope neurocardiogénico se recomienda un seguimiento periódico y no tratamiento. Cuando la etiología es dudosa (25-30% de los casos), podría considerarse un registrador de eventos implantable para establecer un correcto diagnóstico. Los pacientes asintomáticos presentan baja incidencia de eventos arrítmicos malignos. En un registro de 1029 pacientes con SB, luego con un seguimiento de 14 a 54 meses se observó una tasa anual del 0,5%. Sin embargo, el riesgo acumulativo a 10 años no es negligible (10%)³⁸. Por tal razón, la estratificación de riesgo para la identificación del subgrupo de pacientes asintomáticos con alto riesgo arrítmico y que se beneficiarán con el implante de un CDI continúa siendo un tema de debate.

El patrón ECG tipo 1 espontáneo ha sido identificado como un marcador independiente de arritmias ventriculares en la mayoría de las series, con una tasa anual de riesgo del 0,24% al 1,7%, mientras que el patrón tipo 1 inducido por drogas representa una población de muy bajo riesgo. En ambos se aconseja actualmente una conducta conservadora con seguimiento periódico³⁶⁻⁴².

El rol del EEF en la estratificación de riesgo en los pacientes asintomáticos continúa siendo controversial. En el registro de Brugada et al.⁴³ la inducción de una TVP/FV resultó ser una variable pronóstica independiente, incrementando 8 veces el riesgo de desarrollar eventos arrítmicos. Resultados similares obtuvieron Giusetto et al.⁴⁴ Sin embargo, en dos metaanálisis publicados^{45,46} y posteriormente en los resultados de los registros FINGER³⁸ y PRELUDE⁴⁷, no se encontró una asociación significativa entre la inducibilidad en el EEF y el riesgo de arritmias ventriculares en esta población. Si bien existe un acuerdo general entre los expertos sobre el alto VPN (del 98-99%) del EEF en el subgrupo de pacientes asintomáticos, en el registro PRELUDE⁴⁷ ocurrieron 14 eventos arrítmicos en el seguimiento, 9 de los cuales fueron registrados en pacientes no inducibles. Estos datos cuestionan aún más el verdadero rol del EEF en la identificación de pacientes asintomáticos con SB expuestos a un alto riesgo de MSC. En un metaanálisis conducido por Ghei et al.⁴⁶ las variables que se asociaron con un mal pronóstico fueron: a) la historia de síncope o PCR, b) la presencia de un patrón tipo 1 espontáneo y c) el sexo masculino, mientras que la historia familiar de MSC, la presencia de una mutación *SCN5A* y el EEF no alcanzaron significación estadística. Finalmente en el estudio PRELUDE⁴⁷ la historia de síncope, QRSf, un patrón ECG tipo 1 espontáneo y un PRV menor de 200 ms fueron predictores independientes de riesgo arrítmico, contrariamente a la presencia o ausencia de inducibilidad en el EEF. En una revisión reciente que tuvo como objetivo evaluar el beneficio de CDI en una población de pacientes asintomáticos, se demostró que el ECG con patrón tipo 1 espontáneo y la inducibilidad de taquiarritmias ventriculares durante el EEF identifican a un subgrupo de pacientes que se beneficiarían con el implante del dispositivo, mientras que otras variables, incluido el sexo, los antecedentes familiares de MSC y la presencia de la mutación *SCN5A*, no fueron predictoras de eventos arrítmicos malignos. Además, evidenció que el CDI se asocia con numerosas complicaciones (descargas inapropiadas, mal funcionamiento del dispositivo, infección, problemas de salud mental y dificultades con los reemplazos) con un fuerte impacto negativo en la calidad de vida⁴⁸.

OTROS MARCADORES DE RIESGO NO INVASIVOS

La prevalencia de FA y AA en el SB oscila entre el 20 y 35% según distintas series, se han asociado con una mayor frecuencia de síncope, arritmias ventriculares malignas, y se ha descrito que estos pacientes presentan, frecuentemente, estrechas similitudes con aquellos que desarrollaron episodios de FV⁴⁹.

Bordachar et al.⁵⁰ observaron con mayor frecuencia un patrón tipo I manifiesto, inducibilidad de arritmias malignas en el EEF y criterios de indicación de CDI en pacientes con FA. Por su parte, Pappone et al.⁵¹ hallaron un patrón tipo 1 inducido por fármacos antiarrítmicos en el 3,2% de los pacientes con FA de reciente inicio, y en el 5,8% del subgrupo con FA solitaria. Un tercio de ellos desarrolló un SB y el 9,1% presentó TVP/FV.

En un estudio reciente, se evaluó la relación entre distintas variables clínicas con la presencia de eventos arrítmicos malignos en los pacientes con SB. Luego de un seguimiento de 51 meses, se observó que de todas las variables analizadas (patrón tipo 1 espontáneo, patrón tipo 1 inducido, patrón tipo 1 con variabilidad espontánea, síncope, antecedente de MSC familiar, FA y AA), la FA y el AA fueron las únicas que se asociaron en forma estadísticamente significativa con la presencia de eventos arrítmicos malignos⁵².

A la luz de estos datos, sería muy probable que la FA en el SB se asocie con una alteración genética más severa y constituya un marcador de inestabilidad eléctrica auricular y ventricular, con mayor susceptibilidad al desarrollo de TVP o FV.

Por último, particularmente en pacientes jóvenes que consultan en la sala de emergencias por un episodio de FA en ausencia de cardiopatía estructural, se debe considerar siempre la posibilidad de un SB subyacente y se debe realizar un monitoreo continuo cuando se decide utilizar drogas antiarrítmicas como la flecainida o propafenona para la reversión a ritmo sinusal.

La presencia de QRSf en precordiales derechas, definida por dos o más espículas dentro del complejo QRS, se ha asociado con una elevada tasa de FV¹². Aproximadamente el 10% de los pacientes con SB presentan signos de repolarización precoz en las derivaciones inferolaterales⁵³. Estos pacientes desarrollan un fenotipo más severo, con un incrementado riesgo de FV y una mayor frecuencia de tormentas eléctricas (TE)⁵⁴. Otros hallazgos ECG asociados con un peor pronóstico son:

- La disminución del desvío estándar del intervalo NN en 5 minutos de análisis (SDANN) medida en los registros Holter⁵⁵.
- Onda S ≥ 80 ms en V1. Y elevación del segmento ST $\geq 0,18$ mv en V2⁵⁶.
- Cambios espontáneos en el segmento ST⁵⁷.
- La prolongación del intervalo QT corregido (QTc) exclusivamente en precordiales derechas tras administración de bloqueadores del sodio, especialmente si la duración del intervalo QTc en V2 es ≥ 460 ms⁵⁸.
- La presencia de alternancia de la onda T (dispersión de la repolarización transmural) tras la administración de fármacos bloqueadores del sodio⁵⁹.
- Un intervalo prolongado entre el pico y el fin de la onda T (Tp-e) y una dispersión de dicho intervalo Tp-e⁶⁰.
- El signo "aVR" (una onda R $\geq 0,3$ mV o R/q $\geq 0,75$ en la derivación aVR)⁶¹.
- Duración prolongada del complejo QRS en las derivaciones precordiales (intervalo r-J en V2 ≥ 90 ms y QRS ≥ 90 ms en V6; el punto de corte de QRS ≥ 120 ms predijo efectivamente el riesgo de ser sintomáticos (OR=2,5; IC95%: 1,4-4,6; p=0,003)⁶².
- La presencia de potenciales tardíos en el ECG de señal promediada¹³.
- El incremento de la elevación del segmento ST de 0,5 mV en V1-V3 durante el pico de ejercicio o en la fase de recuperación (1 a 4 minutos post ejercicio) que ocurre en el 37% de los pacientes con SB¹⁶.
- Una historia familiar de MS o la presencia de una mutación *SCN5A* no tienen un impacto en el pronóstico y en la actualidad

no se incluyen en la estratificación de riesgo⁶³. Sin embargo, algunos tipos de mutaciones, tales como las que dan origen a una proteína truncada, podrían tener valor pronóstico⁶⁴.

La utilidad de estos marcadores no invasivos en la estratificación de riesgo arritmico en los pacientes con SB deberá ser demostrada en estudios prospectivos que incluyan un número adecuado de pacientes con un período de seguimiento prolongado.

FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO DE LAS ARRITMIAS EN EL SÍNDROME DE BRUGADA

El TSVD es el sitio de origen de los eventos arritmicos en el SB⁶⁵. En la actualidad se han descrito tres teorías para explicar el mecanismo fisiopatológico y el sustrato electrofisiológico responsable del patrón ECG tipo I y de las arritmias ventriculares en el SB: a) la teoría de la repolarización, b) la teoría de la despolarización y c) la teoría embrionaria o de la cresta neural (**Figura 7**).

La teoría de la repolarización⁶⁶ se basa en la presencia de un desequilibrio de las corrientes iónicas en la fase 1 del potencial de acción (PA) por diversas mutaciones que causan: a) una disminución de las corrientes de entrada de calcio I_{Ca-L} o de las corrientes de entrada de Na^+ y b) un efecto predominante de la corriente de salida I_{to} . Como la densidad de esta última es más prominente en el epicardio del TSVD, la pérdida de la meseta y el acortamiento del potencial de acción ocurre en el epicardio pero no en el endocardio, causando un gradiente transmural y una heterogeneidad de la refractariedad de los PA en el epicardio, responsables del patrón ECG típico (elevación del segmento ST) y de la aparición de EV con morfología de rama izquierda, TVP y FV por un mecanismo de reentrada en fase 2.

La teoría de la despolarización, se basa en la presencia de conducción lenta expresada por la existencia de determinadas áreas de potenciales anormales de bajo voltaje, fraccionados, de duración prolongada y electrogramas tardíos en el epicardio de la cara anterior del TSVD, sustrato de los mecanismos de reentrada, algo que no ocurre ni a nivel endocárdico del TSVD, en otras áreas del ventrículo derecho (VD), ni del ventrículo izquierdo. Sumado a ello, en estudios histológicos de corazones trasplantados y en otros reportes de pacientes con SB y TE, se han observado áreas de fibrosis y apoptosis celular en el TSVD⁶⁷.

La teoría de la cresta neural unifica las dos previamente mencionadas y propone como mecanismo responsable del SB una anormal expresión de la cresta neural durante el desarrollo embriológico del TSVD. En el período embrionario, el TSVD es una estructura con propiedades de conducción lenta, con bajo nivel de expresión de conexinas 40, conexina 43 y de las proteínas que codifican la subunidad alfa de los canales de Na^+ (SCN5A). En este contexto, se produce una disminución de la reserva de la conducción y una susceptibilidad al desarrollo de arritmias. La persistencia del fenotipo embrionario es responsable de la disminución de la reserva de conducción en el TSVD en los pacientes adultos con SB⁶⁸. En una publicación previa, Elizari et al.⁶⁵ demostraron que la cresta neural tiene que ver con el desarrollo de diversas estructuras cardíacas, y una expresión anormal durante el desarrollo embrionario sería responsable de la morfogénesis anormal

del TSVD. Por este mecanismo se explicaría no solamente el mecanismo fisiopatológico del SB, sino también el origen de las EV, las taquicardias ventriculares idiopáticas del TSVD y del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), las taquicardias idiopáticas de las válvulas pulmonar, aórtica y del anillo mitral, el bloqueo regional derecho o pseudobloqueo incompleto de rama derecha, la FA, la taquicardias por reentrada en el nódulo AV y arritmias por vías accesorias, en ciertos casos asociadas con el SB. Esto podría fundamentar los escasos reportes que describen la presencia de taquicardia ventricular monomorfa sostenida (TVMS) en pacientes con SB⁶⁹.

Un estudio multicéntrico y retrospectivo en pacientes con SB portadores de un CDI demostró que el 4,5% de los mismos tuvo una TVMS y en el 40% de los casos las arritmias revirtieron con un tratamiento de marcapaseo antitaquicardia aplicado por el dispositivo. De las arritmias constataadas, 6 fueron taquicardias originadas en el TSVD, 2 taquicardias idiopáticas del VI y 2 taquicardias por reentrada rama-rama. Todas fueron tratadas exitosamente con la ablación por radiofrecuencia endocárdica/epicárdica⁷⁰.

El mecanismo de estas arritmias y su relación con el SB no ha sido claramente definido, pero su presencia conlleva importantes implicaciones clínicas:

- a. La presencia de una TVMS puede ser un factor condicionante para la elección correcta del tipo de CDI y de su modo de programación. Los pacientes con SB constituyen una población para la cual se puede recomendar un CDI subcutáneo debido a que son jóvenes, las bradicardias son infrecuentes y la arritmia predominante es la TVP o la FV, la cual generalmente requiere de una programación con una única zona de detección a frecuencias cardíacas elevadas (200/210 por minuto) y, para su tratamiento, la aplicación de choques eléctricos únicamente. En contrapartida, la programación del CDI que incluye una zona de detección a frecuencias cardíacas más bajas puede ser realizada únicamente con un CDI implantado por vía endovenosa. Esta terapia demostró ser útil para suprimir los episodios de TVMS y disminuir la frecuencia de choques apropiados, pero la programación de una zona de detección de taquicardias a frecuencias cardíacas bajas conlleva un aumento significativo de la frecuencia de choques inapropiados⁷¹.
- b. En presencia de una TVMS idiopática, es importante descartar un SB subyacente, ya que las drogas con efecto bloqueante de los canales de Na^+ (flecainida) son frecuentemente utilizadas por ser muy eficaces en su tratamiento, pero están claramente contraindicadas en los pacientes con SB.

En resumen, es probable que las tres teorías mencionadas tengan un rol en la expresión ECG del SB y también contribuyan a la conformación del sustrato electrofisiológico, que en presencia de factores precipitantes desencadenan los episodios de TVP y FV observadas en el SB.⁽⁷²⁾

La TVP y la FV habitualmente ocurren durante el reposo nocturno⁷³, y raramente con el ejercicio. Aunque la mayoría de estos eventos no tienen un gatillo claramente identificable, los factores causales deben ser investigados e inmediatamente corregidos, como en el caso de la hipopotasemia, el incremento del tono vagal (durante una gastroenteritis, etc.), bronquitis, administración de drogas clase I y fiebre, especialmente en niños⁷⁴. Los reportes en la literatura sugieren que el patrón tipo I es 20 veces más común en pacientes con fiebre y fue el

Tabla 1. Dosis, vía de administración y rendimiento diagnóstico de los fármacos bloqueantes de los canales de Na⁺ recomendados para el diagnóstico del SB.

Droga	Dosis	Vía	S %	E %	VPP %	VPN %
Ajmalina	1 mg/kg en 5 minutos	IV	80	94,4	93,3	82,9
Flecainida	2 mg/kg en 10 minutos 400 mg (única dosis)	IV Oral	77	80	96	36
Procainamida	10 mg/kg en 10 minutos	IV	ND	ND	ND	ND
Pilsicainida	1 mg/kg en 10 minutos	IV	ND	ND	ND	ND

S: sensibilidad. E: especificidad. IV: intravenoso. ND: datos no disponibles.

factor desencadenante de arritmias ventriculares en el 18% de los casos⁷⁵. Por otra parte, se ha reportado un patrón tipo I desenmascarado por un cuadro febril en pacientes con un *test* de flecainida negativo, aunque no se conoce si esto también es verdadero para los casos con un *test* de ajmalina negativo⁷⁶. Por lo tanto, en todo paciente con sospecha de SB se sugiere realizar un ECG durante los episodios febriles cualquiera sea el resultado del *test* farmacológico. Es esencial tratar la fiebre inmediatamente y conocer cuáles drogas incrementan el riesgo arrítmico.

Antes de la administración de fármacos a pacientes con SB es aconsejable consultar el sitio www.brugadadrog.org. Se ha descrito una incidencia de TE (definida como 3 o más episodios de TVM, TVP o FV o la aplicación de 2 o más descargas eléctricas por TV en un lapso igual o menor de 24 horas en pacientes con un CDI) del 5% al 7% en pacientes sintomáticos y del 0% en los asintomáticos⁷². Un patrón tipo 1 espontáneo, una onda J y una elevación del segmento ST horizontal o descendente se ha observado en el 77%, 33% y 38% de los individuos con episodios de TE y en el 28%, 9% y 60%, respectivamente, de quienes no lo presentaron⁵⁴. Por otra parte, un QRSf asociado a la presencia de repolarización precoz en las derivaciones inferolaterales también se ha asociado con un riesgo aumentado de TE⁷⁷. Se han reportado casos de TV del TSVD, así como episodios de FA paroxística recurrente que desencadenaron episodios de FV tratados exitosamente por un CDI⁶⁹. En la **Figura 8** se describe un algoritmo de tratamiento de las TE en el SB⁷².

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las drogas que bloquean la corriente I_{to} y aumentan la corriente I_{Ca-L} han demostrado ser efectivas en la prevención y el tratamiento de las arritmias ventriculares malignas en el SB.

El isoproterenol incrementa las corrientes I_{Ca-L} , normaliza el patrón ECG y es la droga de elección para el tratamiento de las TE en el SB. En dosis de 0,01 a 0,02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ha sido eficaz en prevenir la inducción de FV en el EEF y las EV que gatillan las TE. La infusión de 0,003 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ hasta un incremento del 20% de la frecuencia cardíaca o un bolo IV de 1-2 μg de isoproterenol, seguido de una infusión continua a 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en un período de tres días también resultó eficaz en la supresión de las TE⁷⁸. La orciprenalina IV (agente β -2 agonista) también ha demostrado ser una alternativa eficaz en estos pacientes. En los pacientes pediátricos se aconseja una dosis de isoproterenol 0,05-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Los estudios con quinidina, un agente antiarrítmico de clase IA que inhibe las corrientes I_{to} e I_{Kr} , demostraron en dosis de 1,5 g/día una eficacia del 88% para prevenir la inducibilidad de FV en pacientes con SB en un seguimiento de 56 meses, con una alta incidencia de efectos colaterales. En dosis bajas (600 mg/día) previene la recurrencia de FV en el 85% de los casos, con una excelente to-

lerancia. La dosis aconsejada de quinidina en los pacientes pediátricos es de 15-60 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ distribuida en 4 o 6 tomas por día⁸¹. El cistolozol, inhibidor de la fosfodiesterasa, incrementa la corriente I_{Ca-L} y, por su efecto cronotrópico positivo, bloquea la corriente I_{to} . Mientras que una publicación avala su eficacia en la prevención de la FV,⁽⁸²⁾ en otro estudio no fue efectivo en prevenir las TE. La atropina, tedisamil (bloqueante de la corriente I_{to}), sotalol, mexiletina, disopiramide y la amiodarona se han utilizado para el tratamiento de las TE en el SB, pero los datos en relación con su verdadera eficacia son muy escasos. El Wenxin Keli (un extracto de hierba china) y el dimetil lithospermatato B, un extracto de Dan Shen, también un remedio herbal tradicional chino, ha demostrado su efectividad en la supresión de la arritmogénesis en modelos experimentales de SB. Ante la falta de estudios controlados, prospectivos, con un adecuado número de pacientes y un período de seguimiento suficiente para establecer la verdadera eficacia de estos agentes en la prevención de la TVP o FV en el SB, el CDI es la única terapia segura y efectiva para este subgrupo de pacientes con alto riesgo de MSC y las drogas antiarrítmicas deber ser utilizadas únicamente como terapia coadyuvante, en presencia de descargas apropiadas frecuentes por el dispositivo, TE, o en el caso de la quinidina, para el tratamiento de la FA en SB²⁰.

ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

El último consenso del año 2013 incluye entre sus recomendaciones terapéuticas la ablación por catéter con radiofrecuencia en los pacientes con SB y antecedentes de TE o de choques apropiados frecuentes por el CDI, cuando los tratamientos farmacológicos no fueron efectivos. (Indicación Clase IIb)²⁰. Se han descrito dos estrategias diferentes: a) la ablación por vía endocárdica de las EV que gatillan los episodios de TVP/FV y b) la ablación del sustrato (zonas de conducción lenta) utilizando la vía epicárdica. Haissaguerre et al.⁸³ han reportado el éxito de la ablación por vía endocárdica de las EV desencadenantes de episodios frecuentes de TVP/FV en tres pacientes (2 en la región del TSVD y uno en el tracto de entrada del VD). Tras un seguimiento de 6 meses no se observaron recurrencias clínicas. Esta técnica presenta importantes limitaciones debido a la esporádica frecuencia de las EV durante el EEF, la posible existencia de diferentes morfologías y sitios de origen no relacionados con el mecanismo fisiopatológico. Por lo tanto, una nueva técnica basada en la ablación del sustrato por vía epicárdica ha ganado un creciente interés. En un estudio de 9 pacientes con SB e historia de TVP y frecuentes episodios de TE, Nademanee et al.⁸⁴ identificaron la presencia de electrogramas fraccionados, de baja amplitud y de larga duración en el epicardio del TSVD y en zonas adyacentes de la cara anterior del VD (expresión de los trastornos de la despolarización responsables del sustrato arritmogénico). La eliminación de estos potenciales con la ablación epicárdica en el TSVD normalizó el patrón ECG y no se observaron eventos arrítmicos malignos luego de un período de seguimiento de 20 meses. Brugada et al.⁸⁵ reportaron los resultados de una serie de 14 pacientes a quienes se les realizó ablación del sustrato utilizando un mapeo electroanatómico e infusión de flecainida, con el objetivo de identificar con mayor precisión la extensión del área de conducción lenta en el TSVD. Con esta técni-

ca se observó normalización del ECG, negativización del test con flecaínida y la no inducibilidad de TV/FV posterior al procedimiento. En un seguimiento de 6 meses, el ECG continuó siendo normal y no se evidenciaron nuevos eventos arrítmicos. Si bien estos resultados son alentadores, aún no existen estudios prospectivos y randomizados para establecer definitivamente la eficacia y seguridad de esta estrategia terapéutica. En la **Tabla 2** se describen las recomendaciones del Consenso de expertos del año 2013 en relación al tratamiento del SB²⁰.

MANEJO ANESTÉSICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE BRUGADA

Las alteraciones hemodinámicas y neuroendocrinas que acontecen durante la anestesia y la cirugía pueden servir de gatillo para exacerbar el patrón Brugada o generar arritmias ventriculares malignas. Actualmente, no existen estudios prospectivos en relación con el manejo perioperatorio y la información respecto de la seguridad de las drogas utilizadas durante este período proviene de estudios retrospectivos con escaso número de pacientes.

Sorajja et al. describen una estrategia para la evaluación prequirúrgica que consiste en⁸⁶:

- Evaluación por electrofisiología.
- Screening de medicación: evitar el uso de antiarrítmicos de clase IA y IC, antidepressivos tricíclicos, litio, ergonovina, acetilcolina. También contraindicar el consumo de cocaína, cannabinoides y alcohol.
- Laboratorio: principalmente electrolitos, calcio y magnesio dado que sus alteraciones podrían favorecer el desarrollo de arritmias malignas.
- En pacientes con CDI: desactivar la terapia antiarrítmica del dispositivo.
- En pacientes con requerimientos de MCP: programar el dispositivo en modo VOO o DOO.
- Tener siempre disponible y preparado para su utilización un desfibrilador externo.

Una revisión que incluyó 25 artículos y 43 pacientes con SB intervenidos quirúrgicamente evidenció que en el 65% de los casos el curso anestésico fue normal, mientras que el 7% presentó una elevación del segmento ST, que resolvió tras la suspensión de la medicación. Los efectos colaterales más frecuentes fueron bradicardia e hipotensión y no se observó TVP/FV⁸⁷.

En un análisis unicéntrico retrospectivo, el 50% de los pacientes presentó una exacerbación del patrón Brugada durante la anestesia, pero no se observaron arritmias ventriculares malignas ni óbito⁸⁸.

Los bloqueantes de canales de Na⁺ que pertenecen a la familia de fármacos antiarrítmicos Ib pueden exacerbar las alteraciones del segmento ST en pacientes con SB. Sin embargo, la utilización de estos agentes por vía epidural o por vía intravenosa ha resultado ser segura⁸⁹.

La infusión continua y prolongada de bupivacaína por vía epidural se asoció al desarrollo de un patrón tipo 1, el cual desapareció a las 48 horas de suspendido el fármaco. Si bien este agente se caracteriza

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento del síndrome de Brugada del consenso de expertos del año 2013.

Clase I

1. Las siguientes modificaciones en el estilo de vida se recomiendan en todos los pacientes con diagnóstico de SB:
 - a. Evitar drogas que puedan inducir o agravar la elevación del segmento ST en derivaciones precordiales.
 - b. Evitar el consumo de alcohol excesivo.
 - c. Tratamiento inmediato de la fiebre con fármacos antipiréticos.
2. La implantación de CDI se recomienda en pacientes con SB que:
 - a. Sobreviven a un paro cardíaco.
 - b. Presentan una TV sostenida con o sin síncope.

Clase IIa

3. El CDI puede ser útil en pacientes con patrón ECG tipo 1 espontáneo que tienen el antecedente de síncope cuya etiología más probable son las arritmias ventriculares.
4. La quinidina puede ser útil en pacientes con diagnóstico de SB y antecedentes de tormentas eléctricas definidas como 2 o más episodios de TV/FV en 24 horas.
5. La quinidina puede ser útil en pacientes con SB:
 - a. Que califican para el implante de CDI pero presentan contraindicaciones o rechazan el tratamiento.
 - b. Que tienen el antecedente de arritmias supraventriculares documentadas que requieren tratamiento.
 - c. La infusión de isoproterenol puede ser útil para suprimir la tormenta eléctrica en pacientes con SB.

Clase IIb

6. Se podría considerar el implante de CDI en aquellos pacientes con SB que desarrollan FV durante la estimulación eléctrica programada.
7. La quinidina se podría considerar en pacientes asintomáticos con diagnóstico de SB y patrón ECG tipo 1 espontáneo.
8. La ablación con catéter podría considerarse en pacientes con diagnóstico de SB y antecedentes de tormenta eléctrica o choques apropiados repetitivos por el CDI.

Clase III

9. El implante de CDI no está indicado en pacientes con SB asintomático con patrón ECG tipo 1 inducido por drogas y en aquellos con el antecedente familiar de MSC.

por su larga vida media, aquellos pacientes con la mutación *SCN5A G1743E* serían particularmente susceptibles a su efecto⁹⁰. Las complicaciones relacionadas con estos agentes podrían estar ligadas al genotipo del paciente, así como a la dosis administrada.

No se han observado efectos adversos con el uso de anestésicos volátiles: sevoflurano, isoflurano, halotano y óxido nítrico. El primero de ellos es el más recomendado⁸⁶⁻⁸⁸.

El propofol, una de las drogas más utilizadas para la inducción anestésica, se considera en la actualidad contraindicada en pacientes con SB⁹¹. Sin embargo, en dos estudios que evaluaron la seguridad del propofol durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia no se observaron arritmias ventriculares malignas^{88,89}.

La ketamina provoca un bloqueo tónico de los canales de Na⁺ y Ca⁺⁺ celular y se ha asociado al desarrollo de un patrón Brugada tipo 1⁹², FV⁸⁷ y óbito, por lo que actualmente se aconseja evitar su uso en pacientes con SB⁹¹.

Los bloqueantes neuromusculares se han utilizado con seguridad en la anestesia de pacientes con SB^{89,93}. Para su reversión, la neostigmina (inhibidor reversible de la enzima acetilcolinesterasa) se ha utilizado sin complicaciones según múltiples reportes^{88,93}, aunque en algunos pacientes se ha asociado con la elevación del segmento ST. En estos casos es preferible el uso de sugammadex por no presentar acción colinérgica⁹⁴.

En relación con los fármacos vasoactivos, utilizados para el tratamiento de la hipotensión arterial durante la anestesia, la dopamina se ha asociado al desarrollo de FV⁹⁵, mientras que la fenilefrina y la efedrina demostraron ser seguras pese a su efecto agonista alfa-1⁸⁸.

Por último, aunque no está contemplada en las guías de práctica clínica, la administración profiláctica de quinidina podría ser útil en la prevención de arritmias ventriculares durante las cirugías programadas en pacientes con SB.

CONCLUSIÓN

El SB es una canalopatía resultante de la mutación del gen *SCN5A* de transmisión autosómica dominante que ocurre en ausencia de cardiopatía estructural y predispone a la presencia de taquiarritmias ventriculares malignas con un significativo incremento del riesgo de MS.

Esta revisión resume el conocimiento actual en relación con los aspectos clínicos, fisiopatológicos y terapéuticos provenientes de los principales trabajos clínicos y experimentales publicados en los últimos años.

El diagnóstico se basa actualmente en la presencia del patrón Brugada tipo 1 en las derivaciones precordiales V1 o V2 registrado en el 2°, 3° y 4° espacio intercostal. El mismo puede ser manifiesto o provocado en un test farmacológico con antiarrítmicos de clase IC, asociado a los siguientes hallazgos: FV o TVP documentada, síncope de etiología arrítmica, respiración agónica nocturna, inducibilidad de arritmias ventriculares en el estudio EEF, historia familiar de MSC en pacientes menores de 45 años y/o patrón ECG tipo 1 en otros miembros de la familia. El CDI constituye el tratamiento de elección en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de eventos arrítmicos, sin embargo, la identificación de los pacientes asintomáticos que se beneficiarán con esta terapéutica continúa siendo un tema de debate.

BIBLIOGRAFÍA

- 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;20(6):1391-6.
- Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome. Report of the second consensus conference. *Circulation* 2005;111(5):659-70.
- Priori S, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: a prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000;102(20):2509-15.
- Juang JM, Huang SK. Brugada syndrome an under recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death. *Cardiology* 2004;101(4):157-69.
- Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streiter F, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J* 2006;27(21):2544-52.
- Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural History of Brugada Syndrome: Insights for Risk Stratification and Management. *Circulation* 2002;105(11):1342-7.
- Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P, et al. 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(1):73-8.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8(8):1308-39.
- Berne P, Brugada J. Brugada syndrome 2012. *Circ J* 2012;76:1563-71.
- Wilde A, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome: Consensus Report. *Circulation* 2002;106(2):2514-9.
- Mauri P, Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, Raczká F, Pasquie JL, et al. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2013;112:1384-9.
- Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 2008;118:1697-704.
- Huang Z, Patel C, Li W, Xie Q, Wu R, Zhang L, et al. Role of signal-averaged electrocardiograms in arrhythmic risk stratification of patients with Brugada syndrome: a prospective study. *Heart Rhythm* 2009;6(8):1156-62.
- Morita H, Nagase S, Miura D, Miura A, Hiramatsu S, Tada T, et al. Differential effects of cardiac sodium channel mutations on initiation of ventricular arrhythmias in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2009;6(4):487-92.
- Sarkozy A, Papparello G, Boussy T, Casado-Arroyo R, Yazaki Y, Chierchia GB, et al. The usefulness of the Consensus clinical diagnostic criteria in Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 2013;167:2700-4.
- Amin AS, de Groot EA, Ruijter JM, Wilde AA, Tan HL. Exercise induced ECG changes in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2(5):531-9.
- Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more. *Cardiovasc Res* 2005;67(3):367-78.
- Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, et al. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm* 2012;9:242-8.
- Bayés De Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;45(5):433-42.
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013;15(10):1389-406.
- Savastano S, Rordorf R, Vicentini A, Petracci B, Taravelli E, Castelletti S, et al. A comprehensive electrocardiographic, molecular, and echocardiographic study of Brugada syndrome: validation of the 2013 diagnostic criteria. *Heart Rhythm* 2014;11(7):1176-83.
- Sarkozy A, Chierchia GB, Papparello G, Boussy T, De Asmundis C, Roos M, et al. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2(2):154-61.
- Govindan M, Batchvarov VN, Raju H, Shanmugam N, Bizrah M, Bastiaenen R, et al. Utility of high and standard right precordial leads during ajmaline testing for the diagnosis of Brugada syndrome. *Heart* 2010;96(23):1904-8.
- Batchvarov VN, Govindan M, Macfarlane P, Camm AJ, Behr ER. Diagnostic utility of bipolar precordial leads during ajmaline testing for suspected Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2010;7(2):208-15.
- Take Y, Morita H, Wu J, Nagase S, Morita S, Toh N, et al. Spontaneous electrocardiogram alterations predict ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2011;8(7):1014-21.
- Anselm DD, Baranchuk A. Brugada Phenocopy: redefinition and updated classification. *Am J Cardiol* 2013;111(3):453.
- Junttila M, Gonzalez M, Lizotte E, Benito B, Verrooy K, Sarkozy A, et al. Induced Brugada type electrocardiogram, a sign for imminent malignant arrhythmias. *Circulation* 2008;117(14):1890-3.
- Chiale PA, Garro HA, Fernandez, Elizari MV. High-degree right bundle branch block obscuring the diagnosis of Brugada electrocardiographic pattern. *Heart Rhythm* 2012;9(6):974-6.
- Chevallier S, Forclaz A, Tenkorang J, Ahmad Y, Faouzi M, Graf D, et al. New electrocardiographic criteria for discriminating between Brugada types 2 and 3 patterns and incomplete right bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(22):2290-8.
- Serra G, Baranchuk A, Bayés De Luna A, Brugada J, Goldwasser D, Capulzini L, et al. New electrocardiographic criteria to differentiate the Type-2 Brugada pattern from Electrocardiogram of healthy athletes with r wave in leads V1/V2. *Europace* 2014;16(11):1639-45.

31. Arnalsteen-Dassonville E, Hermida JS, Kubala M, Six I, Quenum S, Leborgne L, et al. Ajmaline challenge for the diagnosis of Brugada syndrome: which protocol? *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103(11-12):570-8.
32. Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, Bezzina CR, Wilde AA, Tan HL. Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(8):857-64.
33. Gray B, McGuire M, Semsarian C, Medi C. Late positive flecainide challenge test for Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2014;11(15):898-900.
34. Gasparini M, Priori SG, Mantica M, Napolitano C, Galimberti P, Ceriotti C, et al. Flecainide test in Brugada syndrome: a reproducible but risky tool. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 P2):338-41.
35. Abud A, Bagattin D, Lujan O, Birolo O, Lovecchio J. Detección de un síndrome de Brugada en las derivaciones precordiales altas del electrocardiograma de doce derivaciones. *Rev Fed Arg Cardiol* 2003;32:107-9.
36. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, et al. Long-Term Prognosis of Individuals With Right Precordial ST-Segment Elevation Brugada Syndrome. *Circulation* 2005;111(3):257-63.
37. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacop P, Laborde J, Mizon-Gérard F, et al. Outcome after implantation of a cardioverter defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2006;114(22):2317-24.
38. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;121:635-43.
39. Sacher F, Arsac F, Wilton SB, Derval N, Denis A, de Guillebon M, et al. Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm* 2012;9(8):1272-9.
40. Take Y, Morita H, Toh N, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, et al. Identification of high-risk syncope related to ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2012;9(5):752-9.
41. Olde Nordkamp L, Vink A, Wilde A, de Lange FJ, de Jong JS, Wieling W, et al. Syncope in Brugada syndrome: prevalence, clinical significance, and clues from history taking to distinguish arrhythmic from non-arrhythmic causes. *Heart Rhythm* 2015;12(2):367-75.
42. Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J* 2011;32(2):169-76.
43. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005;112(2):279-92.
44. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, Dalmaso P, Bianchi F, Masi AS, et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community based prospective study. *Europace* 2009;11(4):507-13.
45. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AA, et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007;28(17):2126-33.
46. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(6):577-83.
47. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk stratification in brugada syndrome: Results of the prelude (programmed electrical stimulation predictive value) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(1):37-45.
48. Mankbadi M, Hassan S, McGee M, Jan B, Mangal S, Altier J, et al. Brugada Syndrome: The Role of Risk Stratification in Selecting Patients for Implantable Cardioverter-defibrillator Placement. *Cureus* 2018;10(6):e2799.
49. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(11):1169-75.
50. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jais P, et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2004;25(10):879-84.
51. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Sala S, Sacco FM, et al. New-onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: Prevalence and clinical significance. *Eur Heart J* 2009;30(24):2985-92.
52. Abud A, Goyeneche R, Carlessi A, Strada B, Becker B. Posible valor pronóstico de la fibrilación y el flutter auricular en el síndrome de Brugada. *Arch Cardiol Mex* 2013;83(1):4.
53. Letsas KP, Sacher F, Probst V, Weber R, Knecht S, Kalusche D, et al. Prevalence of early repolarization pattern in inferolateral leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2008;5(12):1685-9.
54. Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano KF, Takatsuki S, Kurita T, et al. Electrical storm in patients with Brugada syndrome is associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7(6):1122-8.
55. Hermida JS, Leenhardt A, Cauchemez B, Isabelle D, Geneviève J, Frédérique M, et al. Decreased nocturnal standard deviation of averaged NN intervals. An independent marker to identify patients at risk in the Brugada Syndrome. *Eur Heart J* 2003;24(22):2061-2069.
56. Atarashi H, Ogawa S. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J* 2003;67(1):8-10.
57. Ikeda T, Takami M, Sugi K, Mizusawa Y, Sakurada H, Yoshino H. Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no history of cardiac arrest. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10(4):396-403.
58. Pitzalis MV, Anaclerio M, Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Troccoli R, et al. QT-interval prolongation in right precordial leads: an additional electrocardiographic hallmark of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(9):1632-7.
59. Tada T, Kusano KF, Nagase S, Banba K, Miura D. The relationship between the magnitude of T wave alternans and amplitude of the corresponding T wave in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(4):56.
60. Castro HJ, Antzelevitch C, Tormes BF, Dorante S, Dorticos BF, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(9):1828-34.
61. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007;4(8):1009-12.
62. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(12):1244-51.
63. Antzelevitch C. Genetic, molecular and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J* 2012;76(5):1054-65.
64. Meregalli PG, Tan HL, Probst V, Koopmann TT, Tanck MW, Bhuiyan ZA, et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm* 2009;6(3):341-8.
65. Elizari MV, Levi R, Acunzo RS, Chiale PA, Civetta MM, Ferreira M, et al. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007;3(3):359-65.
66. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(2):268-72.
67. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schopman FJ, Verkerk AO, de Groot JR, et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation* 2005;112(18):2769-77.
68. Boukens BJ, Sylva M, de Gier-de Vries C, Remme CA, Bezzina CR, Christoffels VM, et al. Reduced sodium channel function unmasks residual embryonic slow conduction in the adult right ventricular outflow tract. *Circ Res* 2013;113(2):137-41.
69. Akbarzadeh M, Haghjoo M. Monomorphic ventricular tachycardia originating from right ventricular outflow tract as a trigger for the recurrent ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *Res Cardiovasc Med* 2014;3(2):e17113.
70. Rodríguez-Mañero M, Sacher F, Asmundis C, Maury P, Lambiase PD, Sarkozy A, et al. Monomorphic Ventricular Tachycardia in Patients with Brugada Syndrome: A Multicenter Retrospective Study. *Heart Rhythm* 2016;13(3):669-82.
71. Abud A, Carlessi A, Goyeneche R, Strada B, Arceluz M, Fernandez A, et al. Análisis retrospectivo de una población de pacientes con síndrome de Brugada y cardiodesfibrilador automático implantable. *Rev Argent Cardiol* 2014;82(1):21.
72. Veerakul G, Nademanee K. Treatment of electrical storms in Brugada syndrome. *Journal of Arrhythmia* 2013;29(2):117-124.
73. Takigawa M, Noda T, Shimizu W, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, et al. Seasonal and circadian distributions of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2008;5(11):1523-7.
74. Chockalingam P, Rammeloo LA, Postema PG, Hruda J, Clur SA, Blom NA, et al. Fever-induced life threatening arrhythmias in children harboring an SCN5A mutation. *Pediatrics* 2011;117(1):27-33.
75. Adler A, Topaz G, Heller K, Zeltser D, Ohayon T, Rozovski U, et al. Fever-induced Brugada pattern: How common is it and what does it mean? *Heart Rhythm* 2013;10(9):1375-82.
76. Barra S, Providência R, Nascimento J. Fever outperforms flecainide test in the unmasking of type 1 Brugada syndrome electrocardiogram. *Europace* 2013;15(3):394.
77. Tokioka K, Kusano KF, Morita H, Miura D, Nishii N, Nagase S, et al. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(20):2131-8.
78. Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4(6):695-700.
79. Watanabe A, Fukushima KK, Morita H, Miura D, Sumida W, Hiramatsu S, et al. Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2006;27(13):1579-83.
80. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004;110(13):1731-7.
81. Probst V, Evain S, Gourmay V, Marie A, Schott JJ, Boisseau P, et al. Monomorphic ventricular tachycardia due to Brugada syndrome successfully treated by hydroquinidine therapy in a 3-year-old child. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(11):97-100.
82. Agac MT, Erkan H, Korkmaz L. Conversion of Brugada type I to type III and successful control of recurrent ventricular arrhythmia with cilostazol. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107(8-9):476-8.

83. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jaïs P, Cabrera JA, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with Long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*. 2003;108 (8):925-8.
84. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawe L, Ariyachaipanich A, Jirasirirojanakorn K, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011;123(12):1270-9.
85. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, et al. Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8(6):1373-81.
86. Sorajja D, Ramakrishna H, Poterack AK, Shen WK, Mookadam F. Brugada syndrome and its relevance in the perioperative period. *Ann Card Anaesth* 2015;18(3):403-13.
87. Öztürk I, Öztürk S. Brugada syndrome and anesthesia. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2013;21(3):849-57.
88. Kloesel B, Ackerman MJ, Sprung J, Narr BJ, Weingarten TN. Anesthetic management of patients with Brugada Syndrome: a case series and literature review. *Can J Anaesth* 2011;58(9):824-36.
89. Inamura M, Okamoto H, Kuroiwa M, Hoka S. General anesthesia for patients with Brugada syndrome. A report of six cases. *Can J Anesth* 2005;52(4):409-12.
90. Vernooy K, Sicouri S, Dumaine R, Hong K, Oliva A, Burashnikov E, et al. Genetic and biophysical basis for bupivacaine-induced ST segment elevation and VT/VF. Anesthesia unmasked Brugada Syndrome. *Heart Rhythm* 2006;3(9):1074-8.
91. Postema P, Wolpert C, Amin A, Probst V, Borggreffe M, Roden DM, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website. *Heart Rhythm* 2009;6(9):1335-41.
92. Rollin A, Maury P, Guilbeau-Frugier C, Brugada J. Transient ST elevation after Ketamine intoxication: a new cause of acquired Brugada ECG pattern. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22 (1):91-4.
93. Vaccarella A, Vitale P, Presti CA. General anaesthesia in a patient affected by Brugada syndrome. *Minerva Anesthesiol* 2008;74(4):149-52.
94. Conde R, Pereira M. Abordaje anestésico en pacientes con el síndrome de Brugada – Uso del Sugamadex en cirugía mayor abdominal. *Rev Bras Anesthesiol* 2013;63(1):159.
95. Fujiwara Y, Shibata Y, Kurokawa S, Satou Y, Komatsu T. Ventricular tachycardia in a patient with Brugada syndrome during general anesthesia combined with thoracic paravertebral block. *Anesth Analg* 2006;102(5):1590-1