

Alternancia del ST inducido por propafenona. Fenómeno uso-dependencia de frecuencia demostrado en la práctica clínica

MSc. Dr. Ginner O. Rizo Rivera*✉

Servicio de Medicina Interna. Hospital Departamental Clínico-Quirúrgico "Victoria Motta". Jinotega, Nicaragua.

* Graduado de Especialista en Cardiología en la Escuela Latinoamericana de Medicina en Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 02 de abril de 2014

Aceptado: 08 de mayo de 2014

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

FA: fibrilación auricular

RESUMEN

La alternancia del ST refleja alteraciones en la duración del potencial de acción con aumento de la heterogeneidad eléctrica proporcional al grado de alternancia. A pesar de que los mecanismos de la alternancia del ST y la T son aún desconocidos en gran parte, se han planteado 4 mecanismos: a) una sobrecarga de calcio, b) efecto de productos químicos derivados de isquemia mantenida, c) estimulación del receptor 5-HT y d) bloqueo no homogéneo de los canales de sodio. La propafenona es un bloqueador de canales de sodio Clase IC, usado frecuentemente en la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular, y presenta un fenómeno uso-dependencia de frecuencia, que puede inducir a un patrón de Brugada y alternancia eléctrica. En este artículo se presenta un caso clínico demostrativo de estos dos fenómenos.

Palabras clave: Alternancia eléctrica, Alternancia del ST, Propafenona, Patrón Brugada

ST alternans induced by propafenone. Use-dependence of heart rate phenomenon demonstrated in clinical practice

ABSTRACT

ST alternans reflects changes in action potential duration with increased electrical heterogeneity proportional to the alternation intensity. Although the mechanisms of ST and T alternans are still largely unknown, four mechanisms have been proposed: a) calcium overload, b) effect of chemicals from sustained ischemia, c) stimulation of the 5-HT receptor and d) inhomogeneous blockade of sodium channels. Propafenone is a class IC sodium channel blocker, frequently used in the pharmacological cardioversion of atrial fibrillation, and has a use-dependence of heart rate phenomenon that can induce a Brugada pattern and electrical alternans. In this article, a clinical case demonstrating these two phenomena is presented.

Key words: Electrical alternans, ST alternans, Propafenone, Brugada pattern

Versiones On-Line:

[Español](#) - [Inglés](#)

✉ [GO Rizo Rivera](#)

Casilla Postal N° 67.

Jinotega, Jinotega. Nicaragua.

Correo electrónico:

cardiorizo@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La alternancia eléctrica de las ondas electrocardiográficas fue descrita por primera vez por Hering¹, hace más de un siglo, y aun en el día de hoy es tema

intrigante en cuanto a su mecanismo y su repercusión electrofisiológica. Esta situación refleja alteraciones en la duración del potencial de acción con aumento de la heterogeneidad eléctrica proporcional al grado de alternancia².

Se presenta un caso clínico de alternancia eléctrica y patrón de Brugada, ambos inducidos por propafenona.

CASO CLÍNICO

Mujer de 59 años de edad, con antecedentes personales de salud, que acude a los servicios de emergencias médicas por presentar un episodio de “palpitaciones intensas” de 3 horas de evolución. Al examen físico se encuentra una paciente ansiosa, con ruidos cardíacos arritmicos y taquicárdicos, primer ruido variable y soplo sistólico mitral II/VI. No presenta estertores, ni signos de hipoperfusión periférica; presión arterial 130/80 mmHg y frecuencia cardíaca de 121 latidos por minuto.

Se realiza un electrocardiograma donde se observa fibrilación auricular (FA) con respuesta ventricular rápida, que alterna con *flutter* auricular 2:1 (Figura 1).

Se realiza ecocardiograma que demuestra diámetros normales de las cavidades, buena función sistólica, sin trastornos de la motilidad regional en reposo, e insuficiencia mitral leve.

La paciente se niega a cardioversión eléctrica y se decide cardioversión farmacológica con propafenona (600 mg, vía oral), además de profilaxis con heparina y

50 mg de atenolol, para evitar la conversión a un *flutter* con conducción aurículo-ventricular acelerada (con conducción 1:1). A los 25 minutos de administrada la propafenona se observa conversión a *flutter* auricular 2:1, y llama la atención la aparición de un patrón de Brugada con alternancia del segmento ST, más evidente en V₂ (Figura 2). Posteriormente, se observa regresión a ritmo sinusal y desaparición progresiva del patrón de Brugada y de la alternancia del ST (Figura 3).

No presentó recurrencia de FA, ni otro tipo de arritmia. A los tres meses del episodio la paciente se mantiene asintomática y sin recurrencia de la FA.

COMENTARIO

A pesar de que los mecanismos de la alternancia del ST y la T son aún desconocidos en gran parte, se han planteado 4 mecanismos:

- Una sobrecarga de calcio: hipótesis apoyada por el hecho de que los antagonistas del calcio disminuyen la alternancia³. Las corrientes transitorias de calcio son un importante mecanismo de alternancia eléctrica durante la isquemia debido a las propiedades intracelulares del calcio para regular las corrientes transmembranales y las variaciones en la duración del potencial de acción latido a latido^{4,5}.
- Efecto de productos químicos derivados de isquemia mantenida: se ha demostrado que la administración de una perfusión ácida incrementa la alternancia del ST⁶.
- Estimulación del receptor 5-HT: el nexopamil, un bloqueador de canales de calcio y del 5-HT₂ atenúa, más que el diltiazem, la alternancia de la onda T durante y después de una oclusión coronaria⁷.
- Bloqueo no homogéneo de los canales de sodio. Tachibana *et al.*⁸, demostraron que la flecainida (bloqueador de los canales de sodio) induce supradesnivel del ST con alternancia y puede desencadenar fibrilación ventricular en el corazón canino sano. Demostraron también que el verapamilo no suprime la alternancia, pero la 4-aminopiridina (bloqueador de I_{to}) sí lo logró, y concluyeron que, en sus casos, las corrientes de sodio y potasio son más

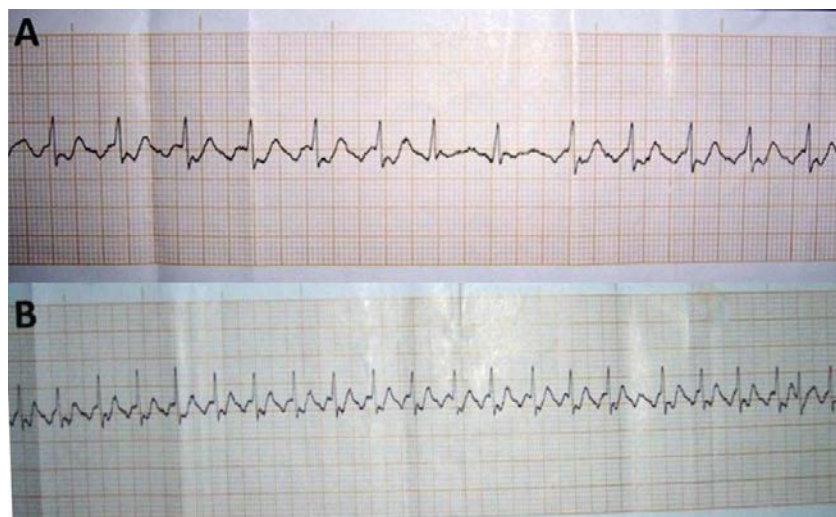


Figura 1. Electrocardiograma donde se observa FA con respuesta ventricular rápida (A) que alterna con *flutter* auricular 2:1 (B).

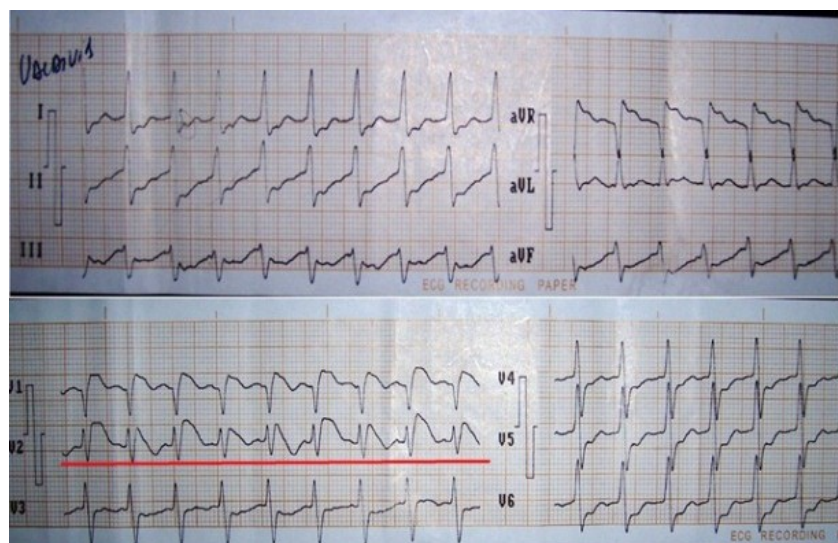


Figura 2. Patrón de Brugada con alternancia del segmento ST más evidente en V2 (línea).

importantes en la alternancia del ST. Resultados que refuerzan otros autores⁹.

El bloqueo de los canales de sodio, ya sea por una canalopatía como en el Síndrome de Brugada o inducido por fármacos, puede exacerbar las corrientes I_{to} , lo que llevaría a una pérdida del domo del potencial de acción. Cuando este fenómeno no es homogéneo en el miocardio (generalmente es más intensa en el epicardio de ventrículo derecho), produce una exacerbación de la heterogeneidad eléctrica existente y crea el sustrato para el desarrollo de arritmias ventriculares por reentrada funcional (reentrada en fase 2)¹⁰⁻¹⁴. Esta exacerbación de la heterogeneidad se expresa como una elevación del ST en el electrocardiograma.

La propafenona es un bloqueador de canales de sodio clase IC, que presenta fenómeno uso-dependencia de frecuencia¹⁵. Como se plantea en otros casos¹⁶, el grado de bloqueo de los canales de sodio du-

rante un latido es determinado por el intervalo diastólico precedente; y, a frecuencias específicas, el bloqueo, que lleva a pérdida del domo del potencial de acción en el epicardio del ventrículo derecho, puede provocar una prolongación del intervalo diastólico suficiente para reducir el bloqueo de canales de sodio en el siguiente latido en algunos sitios del epicardio del ventrículo derecho, por lo que provocará un supradesnivel menos prominente. Posteriormente, el intervalo diastólico más corto, provocado en estos sitios, puede generar un bloqueo más potente de los canales de sodio que se expresará como un supradesnivel más marcado¹⁶. Así se puede explicar la alternancia del ST y el patrón de Brugada inducido por

propafenona.

El diagnóstico de Síndrome de Brugada viene determinado por lo establecido en el registro de la Segunda Conferencia de Consenso¹⁷, que se basa en la presencia de un electrocardiograma tipo 1 espontáneo o inducido por uno de los bloqueadores del canal de sodio, sugeridos para este fin, más la presencia de uno de los siguientes hechos clínicos¹⁴:

- Fibrilación ventricular demostrada
- Taquicardia ventricular polimórfica
- Historia familiar de muerte cardíaca súbita en personas menores de 45 años
- Electrocardiograma tipo 1 en miembros de la fami-

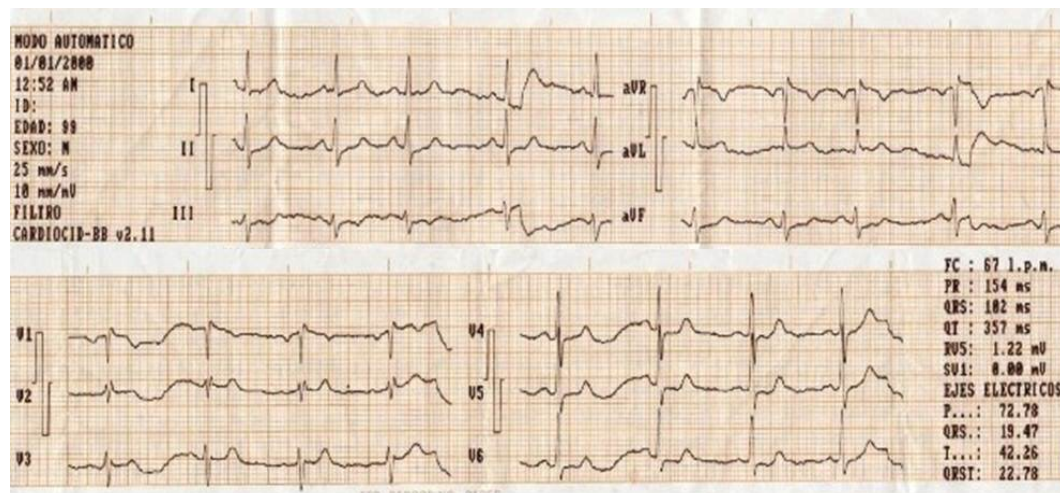


Figura 3. Desaparición del patrón de Brugada y de la alternancia del ST.

lia

- e) Taquicardia ventricular inducida por estimulación eléctrica programada
- f) Síncope
- g) Respiración agónica nocturna

Nuestra paciente no presentaba características clínicas de este síndrome, y su regresión del patrón tipo 1 asociado a un seguimiento sin nueva evidencia del patrón sugiere una variante normal, que implica que la paciente es portadora de una variante genética (posiblemente polimorfismo H558R), que se encuentra presente en la población general y no causaría la enfermedad. Es probable que este polimorfismo, en combinación con otras variantes genéticas, drogas o determinados trastornos patológicos, puedan predisponer al desarrollo de la enfermedad^{18,19}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hering HE. Experimentelle Studien an Säugethieren über das Elektrokardiogramm. *Z Exp Pathol Ther.* 1909;7(2):363-78.
2. Tachibana H, Kubota I, Yamaki M, Watanabe T, Tomoike H. Discordant S-T alternans contributes to formation of reentry: a possible mechanism of reperfusion arrhythmia. *Am J Physiol.* 1998;275(1 Pt 2):H116-21.
3. Hashimoto H, Suzuki K, Miyake S, Nakashima M. Effects of calcium antagonists on the electrical alternans of the ST segment and on associated mechanical alternans during acute coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 1983;68(3):667-72.
4. Tani M, Neely J. Role of intracellular Na^+ in Ca^{2+} overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. Possible involvement of H^+ - Na^+ and Na^+ - Ca^{2+} exchange. *Circ Res.* 1989;65(4):1045-56.
5. Nakashima M, Hashimoto H, Kanamura M, Nagaya T, Hashizume M, Oishi H. Experimental studies and clinical report on the electrical alternans of ST segment during myocardial ischemia. *Jpn Heart J.* 1978;19(3):396-408.
6. Hirata Y, Toyama J, Yamada K. Effects of hypoxia or low pH on the alternation of canine ventricular action potentials following an abrupt increase in driving rate. *Cardiovasc Res.* 1980;14(2):108-15.
7. Nearing B, Hutter J, Verrier R. Potent antifibrillatory effect of combined blockade of calcium channels and 5-HT₂ receptors with nexopamil during myocardial ischemia and reperfusion in dogs: comparison to diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;27(6):777-87.
8. Tachibana H, Yamaki M, Kubota I, Watanabe T, Yamauchi S, Tomoike H. Intracoronary flecainide induces ST alternans and reentrant arrhythmia on intact canine heart. A role of 4-aminopyridine-sensitive current. *Circulation.* 1999;99(12):1637-43.
9. Krishnan SC, Antzelevitch C. Sodium channel block produces opposite electrophysiological effects in canine ventricular epicardium and endocardium. *Circ Res.* 1991;69(2):277-91.
10. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation.* 1996;93(2):372-9.
11. Antzelevitch C. The Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9(5):513-6.
12. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(1):5-15.
13. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation.* 1999;100(15):1660-6.
14. Carmona R. Síndrome de Brugada: Desde los genes hasta la terapéutica. *CorSalud [Internet].* 2010 [citado 2014 feb 12];2(2):145-61. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/cors/pdf/2010/v2n2a10/sindromebrugada.pdf>
15. Labadet CD, Peralta A, González J. Uso-dependencia con propafenona. Demostración clínica de la hipótesis de los receptores modulados. *Medicina (B. Aires).* 1995;55(1):33-8.
16. Castro Hevia J, Dorticos Balea F, Dorantes Sánchez M, Zayas Molina R, Quiñones Pérez MA. Unusual response to the ajmaline test in a patient with Brugada syndrome. *Europace.* 2003;5(4):371-3.
17. 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.
18. Lanzotti ME, Diangelo S, Citta NI, Lanzotti R, Locatelli H, Piskorz DL, et al. Electrocardiographic changes consistent with Brugada Syndrome induced with propafenone in patients treated for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2007;28(Suppl 1):403 [Resumen].
19. Lanzotti ME, Diangelo S, Salerno-Uriarte JA, Marazzi

R, De Ponti R, Citta N, *et al.* Patrón electrocardiográfico tipo Brugada luego de la administración oral de propafenona para el tratamiento de paroxismos

de fibrilación auricular. Rev Fed Arg Cardiol. 2008; 37(1):61-9.

ST alternans induced by propafenone. Use-dependence of heart rate phenomenon demonstrated in clinical practice

Ginner O. Rizo Rivera*, MD, MSc

Internal Medicine Service. Victoria Motta Clinical-Surgical Departmental Hospital. Jinotega, Nicaragua.

* Cardiology Graduated from the Latin American School of Medicine in Villa Clara, Cuba

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: April 2, 2014

Accepted: May 8, 2014

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

AF: atrial fibrillation

ABSTRACT

ST alternans reflects changes in action potential duration with increased electrical heterogeneity proportional to the alternation intensity. Although the mechanisms of ST and T alternans are still largely unknown, four mechanisms have been proposed: a) calcium overload, b) effect of chemicals from sustained ischemia, c) stimulation of the 5-HT receptor and d) inhomogeneous blockade of sodium channels. Propafenone is a class IC sodium channel blocker, frequently used in the pharmacological cardioversion of atrial fibrillation, and has a use-dependence of heart rate phenomenon that can induce a Brugada pattern and electrical alternans. In this article, a clinical case demonstrating these two phenomena is presented.

Key words: Electrical alternans, ST alternans, Propafenone, Brugada pattern

Alternancia del ST inducido por propafenona. Fenómeno uso-dependencia de frecuencia demostrado en la práctica clínica

RESUMEN

La alternancia del ST refleja alteraciones en la duración del potencial de acción con aumento de la heterogeneidad eléctrica proporcional al grado de alternancia. A pesar de que los mecanismos de la alternancia del ST y la T son aún desconocidos en gran parte, se han planteado 4 mecanismos: a) una sobrecarga de calcio, b) efecto de productos químicos derivados de isquemia mantenida, c) estimulación del receptor 5-HT y d) bloqueo no homogéneo de los canales de sodio. La propafenona es un bloqueador de canales de sodio Clase IC, usado frecuentemente en la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular, y presenta un fenómeno uso-dependencia de frecuencia, que puede inducir a un patrón de Brugada y alternancia eléctrica. En este artículo se presenta un caso clínico demostrativo de estos dos fenómenos.

Palabras clave: Alternancia eléctrica, Alternancia del ST, Propafenona, Patrón Brugada

On-Line Versions:

[Spanish](#) - [English](#)

 GO Rizo Rivera

Casilla Postal N° 67.

Jinotega, Jinotega. Nicaragua.

E-mail address: cardiorizo@yahoo.es

INTRODUCTION

Electrical alternans of electrocardiographic waves was first described by Hering¹, more than a century ago, and even today it is an intriguing issue as to

its mechanism and electrophysiological impact. This situation reflects changes in the action potential duration with increased electrical heterogeneity proportional to the degree of alternans².

A case of electrical alternans and Brugada pattern is presented, both induced by propafenone.

CASE REPORT

A 59-year-old female patient with a history of good health comes to the emergency medical services because of an episode of "intense palpitations" of 3 hours duration. Physical examination shows an anxious patient with arrhythmic and tachycardic heart sounds, variable first sound and II/VI mitral systolic murmur. She presents neither rales nor signs of peripheral hypoperfusion; blood pressure 130/80 mm Hg and heart rate of 121 beats per minute.

An electrocardiogram is performed where atrial fibrillation (AF) is observed with rapid ventricular response alternating with 2:1 atrial flutter (**Figure 1**). Echocardiogram is performed which shows normal diameters of the cavities, good systolic function, without disruption of regional wall motion at rest, and mild mitral insufficiency.

The patient refuses to undergo electrical cardioversion and pharmacological cardioversion with propafenone (600 mg, orally) is administered, plus pro-

phylaxis with heparin and 50 mg of atenolol to prevent conversion to a flutter with rapid atrioventricular conduction (with 1:1 conduction). After 25 minutes of propafenone administration, conversion at 2:1 atrial flutter is observed, and the emergence of a Brugada pattern with ST segment alternans, more obvious in V₂ (**Figure 2**) is noteworthy.

Subsequently, return to sinus rhythm and progressive disappearance of Brugada pattern and ST alternans (**Figure 3**) are observed.

The patient did not present recurrence of AF or other arrhythmias. Within three months after the episode, she remains asymptomatic without recurrence of AF.

COMMENT

Although the mechanisms of ST and T alternans are still largely unknown, four mechanisms have been proposed:

- Calcium overload: hypothesis supported by the fact that calcium antagonists reduce alternans³. Transient calcium currents are an important mechanism of electrical alternans during ischemia due to intracellular properties of calcium for regulating transmembrane currents and the changes on the beat-to-beat action potential duration^{4,5}.
- Effect of chemicals from sustained ischemia: it has been demonstrated that administration of an acid perfusion increases ST alternans⁶.
- Stimulation of 5-HT receptor: the nexopamil, a calcium and 5-HT₂ channel blocker attenuates T-wave alternans, more than diltiazem, during and after coronary occlusion⁷.
- Inhomogeneous blockade of sodium channels. Tachibana *et al.*⁸ showed that flecainide (sodium channel blocker) induces ST elevation with alternans and can trigger ventricular fibrillation in the canine healthy heart. They also demonstrated that verapamil did not suppress the alternans, but 4-aminopyridine (I_{to} blocker) did it, and concluded that, in their cases, the sodium and po-

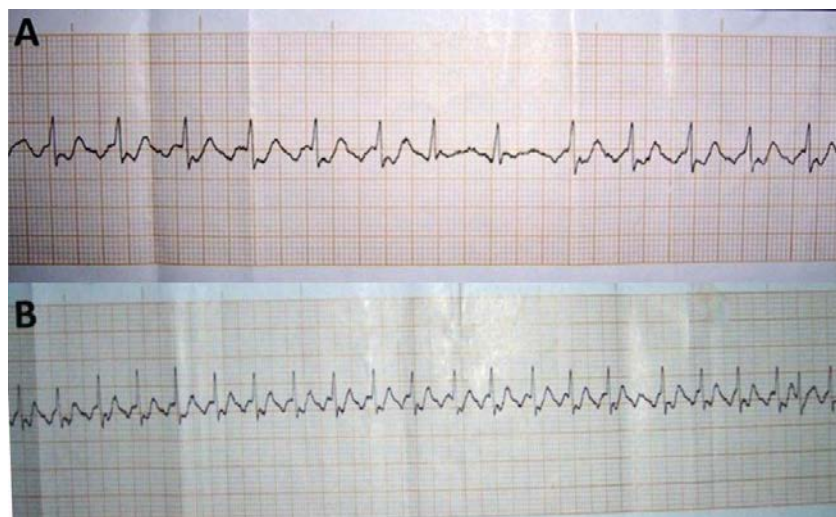


Figure 1. Electrocardiogram where AF is observed with rapid ventricular response (**A**) alternating with 2:1 atrial flutter (**B**).

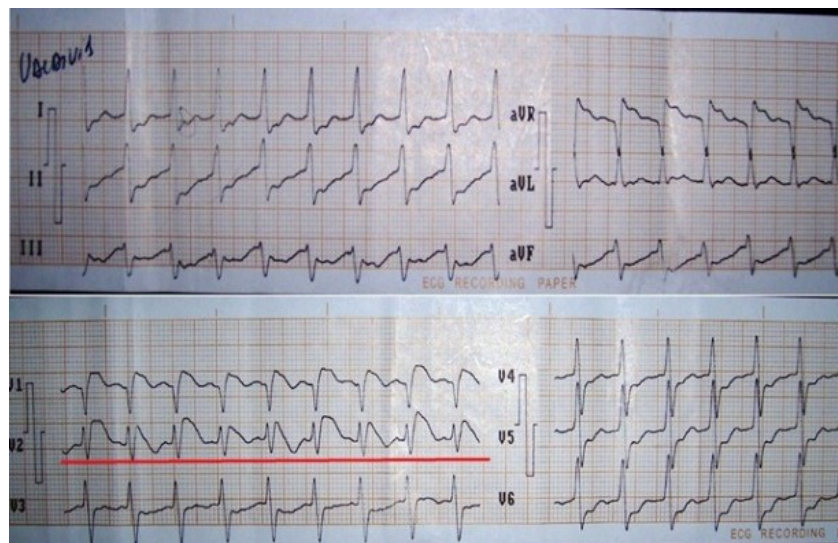


Figure 2. Brugada pattern with ST segment alternans more obvious in V2 (line).

tassium currents are more important in the ST alternans. These results are supported by other authors⁹.

Blockade of sodium channels, either by a channelopathy as in the Brugada Syndrome or drug-induced, may exacerbate I_{to} currents, which lead to a loss of the action potential dome. When this phenomenon is not homogeneous in the myocardium (it is generally more intense in the right ventricular epicardium) it produces an exacerbation of existing electrical heterogeneity and creates the substrate for the development of ventricular arrhythmias by functional reentry (phase 2 reentry)¹⁰⁻¹⁴. This exacerbation of heterogeneity is expressed as a ST elevation in electrocardiogram.

Propafenone is a class IC sodium channel blocker that presents the use-dependence of heart rate phenomenon¹⁵. As discussed in other cases¹⁶, the degree of blockade of sodium channels du-

ring a heartbeat is determined by the preceding diastolic interval; and in specific frequencies, the blockage leading to a loss of action potential dome in the epicardium of the right ventricle may cause prolongation of the diastolic interval which is sufficient to reduce blockade of sodium channels in the next heartbeat, in some sites of the epicardium of the right ventricle, so it will cause a less prominent elevation. Subsequently, the shortest diastolic interval, resulted in these sites, can generate a more potent blockade of sodium channels that will be expressed as a more noticeable elevation¹⁶. So, ST alternans and Brugada pattern induced by propafenone can be explained this way.

The diagnosis of Brugada syndrome is determined by what is stated in the report of the Second Consensus Conference¹⁷, which is based on the presence of a type 1 spontaneous (or induced by one of the sodium channel blockers) electrocardiogram suggested for this purpose, plus the presence of one of the following clinical findings¹⁴:

- Demonstrated ventricular fibrillation
- Polymorphic ventricular tachycardia
- Family history of sudden cardiac death in persons <45 years
- Type 1 electrocardiogram in family members
- Ventricular tachycardia induced by programmed

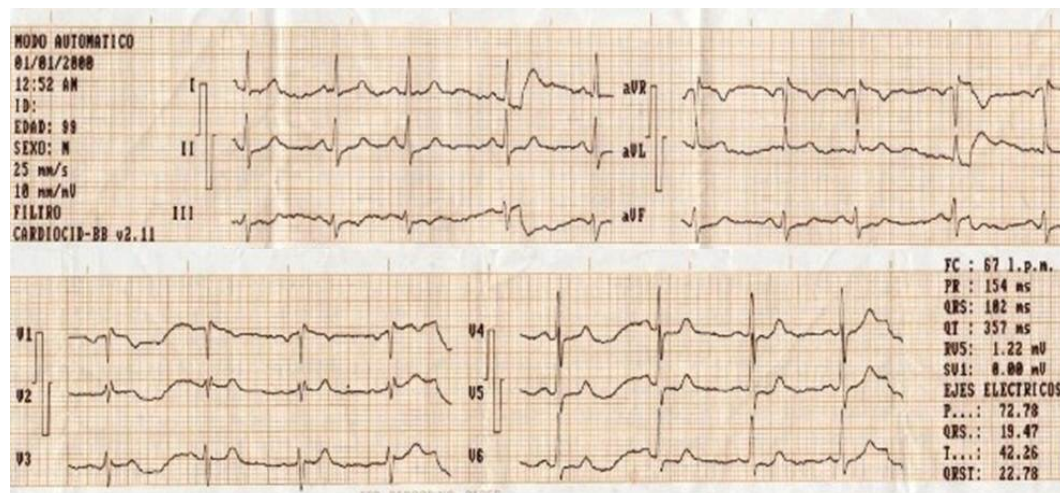


Figure 3. Disappearance of Brugada pattern and ST segment alternans.

electrical stimulation

- f) Syncope
- g) Nocturnal agonal respiration

Our patient had no clinical features of this syndrome, and her return from type 1 pattern associated to a follow-up without new evidence of the pattern suggests a normal variant, which means that the patient is a carrier of a genetic variant (possibly H558R polymorphism) which is found in the general population and would not cause the disease. It is likely that this polymorphism, combined with other genetic variants, drugs, or certain pathologic disorders, may predispose to the development of the disease^{18,19}.

REFERENCES

1. Hering HE. Experimentelle Studien an Säugethieren über das Elektrokardiogramm. *Z Exp Pathol Ther.* 1909;7(2):363-78.
2. Tachibana H, Kubota I, Yamaki M, Watanabe T, Tomoike H. Discordant S-T alternans contributes to formation of reentry: a possible mechanism of reperfusion arrhythmia. *Am J Physiol.* 1998;275(1 Pt 2):H116-21.
3. Hashimoto H, Suzuki K, Miyake S, Nakashima M. Effects of calcium antagonists on the electrical alternans of the ST segment and on associated mechanical alternans during acute coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 1983;68(3):667-72.
4. Tani M, Neely J. Role of intracellular Na⁺ in Ca²⁺ overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. Possible involvement of H⁺-Na⁺ and Na⁺-Ca²⁺ exchange. *Circ Res.* 1989;65(4):1045-56.
5. Nakashima M, Hashimoto H, Kanamura M, Nagaya T, Hashizume M, Oishi H. Experimental studies and clinical report on the electrical alternans of ST segment during myocardial ischemia. *Jpn Heart J.* 1978;19(3):396-408.
6. Hirata Y, Toyama J, Yamada K. Effects of hypoxia or low pH on the alternation of canine ventricular action potentials following an abrupt increase in driving rate. *Cardiovasc Res.* 1980;14(2):108-15.
7. Nearing B, Hutter J, Verrier R. Potent antifibrillatory effect of combined blockade of calcium channels and 5-HT₂ receptors with nexopamil during myocardial ischemia and reperfusion in dogs: comparison to diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;27(6):777-87.
8. Tachibana H, Yamaki M, Kubota I, Watanabe T, Yamauchi S, Tomoike H. Intracoronary flecainide induces ST alternans and reentrant arrhythmia on intact canine heart. A role of 4-aminopyridine-sensitive current. *Circulation.* 1999;99(12):1637-43.
9. Krishnan SC, Antzelevitch C. Sodium channel block produces opposite electrophysiological effects in canine ventricular epicardium and endocardium. *Circ Res.* 1991;69(2):277-91.
10. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation.* 1996;93(2):372-9.
11. Antzelevitch C. The Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9(5):513-6.
12. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(1):5-15.
13. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation.* 1999;100(15):1660-6.
14. Carmona R. Síndrome de Brugada: Desde los genes hasta la terapéutica. *CorSalud [Internet].* 2010 [citado 2014 feb 12];2(2):145-61. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/cors/pdf/2010/v2n2a10/sindromebrugada.pdf>
15. Labadet CD, Peralta A, González J. Uso-dependencia con propafenona. Demostración clínica de la hipótesis de los receptores modulados. *Medicina (B. Aires).* 1995;55(1):33-8.
16. Castro Hevia J, Dorticos Balea F, Dorantes Sánchez M, Zayas Molina R, Quiñones Pérez MA. Unusual response to the ajmaline test in a patient with Brugada syndrome. *Europace.* 2003;5(4):371-3.
17. 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.
18. Lanzotti ME, Diangelo S, Citta NI, Lanzotti R, Locatelli H, Piskorz DL, et al. Electrocardiographic changes consistent with Brugada Syndrome induced with propafenone in patients treated for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2007;28(Suppl 1):403 [Resumen].
19. Lanzotti ME, Diangelo S, Salerno-Uriarte JA, Marazzi

R, De Ponti R, Citta N, *et al.* Patrón electrocardiográfico tipo Brugada luego de la administración oral de propafenona para el tratamiento de paroxismos

de fibrilación auricular. Rev Fed Arg Cardiol. 2008; 37(1):61-9.