

Estimulación eléctrica programada del corazón en el síndrome de Brugada. Parte I: Una visión actual

Programmed electrical pacing of the heart in Brugada Syndrome. Part I: A current view

Dra. Margarita Dorantes Sánchez✉ y Dr. Pham Trung Chinh

Servicio de Arritmias y Estimulación Eléctrica. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave: Estimulación eléctrica, Marcapasos, Síndrome de Brugada
Key words: Electrical pacing, Pacemaker, Brugada Syndrome

UNA INTRODUCCIÓN NECESARIA

A 48 años de establecerse la estimulación eléctrica programada del corazón (EEPC) como procedimiento clínico, varias de sus indicaciones y conceptos han cambiado, y se han precisado algunas de sus limitaciones (si bien sigue siendo una herramienta fundamental de la arritmología). Sus bases fueron la electrofisiología experimental, la clínica y la electrocardiografía; después hubo cambios drásticos: de la arritmología clásica se pasó a la intervencionista, la visión diagnóstica dio paso a la terapéutica. Por otra parte, la EEPC, la cirugía de las arritmias y la fulguración con corriente directa, fueron los cimientos para el desarrollo del nuevo procedimiento curativo: la ablación con radiofrecuencia (ARF). Todo esto se vivió también en Cuba y la función del laboratorio clínico de electro-

fisiología cambió, de lo diagnóstico y artístico a lo terapéutico por excelencia. No obstante, existe una absoluta conexión en ambos sentidos: el entendimiento de los sustratos arrítmicos y su ablación; pues no puede haber divorcio entre la electrofisiología clínica y la electrotecnología, que se enriquecen mutuamente¹⁻³.

En el 2007, Callans dijo: "*Many of us began practicing electrophysiology before its interventional era, when this field was intensely intellectual but less successful at protecting patients from future harm*", así se experimentó en nuestro Servicio^{3,4}.

En una subespecialidad naciente, se produjeron rápidos cambios que la llevaron a convertirse en una gran subespecialidad que también se enfrentó desde entonces y hasta hoy, a grandes retos.

La EEPC practicada en el hombre de manera rutinaria, nació en 1967, simultáneamente en París (Coumel) y en Amsterdam (Durrer). Poco a poco la electrofisiología diagnóstica cedió el paso a la electrofisiología terapéutica con la ARF en 1987, hasta cambiar sus objetivos y establecer su real utilidad al estratificar riesgo, indicar pronóstico (incluidas las canalopatías), predecir muerte súbita (MS) cardíaca y acercarse al riesgo de arritmias ventriculares malignas (AVM)¹⁻³.

✉ M Dorantes Sánchez

ICCCV

17 N° 702, Vedado, CP 10400

Plaza de la Revolución

La Habana, Cuba.

Correo electrónico: dorantes@infomed.sld.cu

Brugada dijo, al principio y con respecto a la EEPC, que el interés creció como una bola de nieve montaña abajo y luego, cambió la función del laboratorio de electrofisiología clínica. Como todo procedimiento novedoso, se fue viendo su gran utilidad pero también sus limitaciones, y si en un primer tiempo representaba la última palabra, se entendió luego que su valor no era absoluto y era necesario saber qué se podía o no esperar. Decía Brugada en los inicios: *“Problemas no en la técnica, sino en el modo de usarla y en las esperanzas a veces infundadas que podemos poner en ellas. Esperanzas deben existir siempre. Yo tengo aun muchas... Mi mayor esperanza es, sin embargo, ver a los médicos que usan esta técnica, darse cuenta de la realidad, de su valor y limitaciones. Esto sólo se conseguirá mirando de una manera muy realista las posibilidades y limitaciones”*⁵. Esto, dicho en otro momento histórico con respecto a la EEPC, puede aplicarse hoy a los nuevos problemas surgidos en cuanto a su verdadero papel en la estratificación de riesgo en los síndromes arritmogénicos hereditarios.

Ninguna otra subespecialidad cardiovascular ha sufrido transformaciones tan radicales como el estudio y el tratamiento de las arritmias.

La utilidad de la EEPC se extendió a tres vertientes fundamentales, a) la diagnóstica: taquicardias con QRS ancho, arritmias no documentadas, síncope de causa desconocida, episodios de MS, evaluación de la reserva del sistema His Purkinje, precisión del inicio y el mantenimiento de las arritmias, casos específicos de disfunción sinoauricular, valoración de la efectividad de algunos fármacos antiarrítmicos (FAA) y proarritmia; b) la pronóstica; y c) la terapéutica.

Dentro de los muchos y esquivos signos premonitorios de MS cardíaca, ninguno es despreciable pero tampoco absoluto, incluida la EEPC (en el laboratorio puede inducirse una arritmia no clínica o no reproducirse la clínica). La estratificación de riesgo y el cálculo pronóstico es muy difícil y a veces resulta imposible. En la actualidad se trata de conceder su verdadero lugar a la EEPC, la que emplea disparadores artificiales que pueden no corresponder con los clínicos y que no controla los elementos moduladores (el sistema nervioso autónomo)⁶⁻¹².

Se profundiza en el triángulo de toda arritmia: el sustrato arrítmico, el elemento disparador y el factor modulador, y se trata de insertar de manera integral en el proceso arritmogénico, sin olvidar la posible variabilidad de un estudio electrofisiológico a otro. Se

designaron nuevas funciones al laboratorio clínico y a la EEPC como marcador para la estratificación de riesgo en varias situaciones como: portadores asintomáticos de vías accesorias, predicción de las recidivas o el debut de AVM en las cardiopatías estructurales; más tarde su utilidad en sujetos con síndromes arritmogénicos hereditarios, según la inducibilidad de AVM en el laboratorio de electrofisiología y su relación con su presentación en el seguimiento clínico¹³⁻¹⁸.

Se intenta precisar su real utilidad en algunas canalopatías, la posibilidad de primeros episodios de AVM (sobre todo en sujetos asintomáticos), y de recidivas o de tormenta eléctrica en los sintomáticos.

El hecho de que durante tantos años se discuta y publique sobre este tema y las muchas opiniones contradictorias entre notables investigadores, indica que es problema aún no resuelto.

Por ejemplo, en la fibrilación ventricular idiopática (FVI) la contradicción es que en algunos sujetos reanimados de episodios de MS cardíaca, no se reproduzca la AVM clínica en el laboratorio, cuando el estudio serviría para predecir futuras recidivas y precisar la necesidad de asociar o no FAA al cardioversor desfibrilador automático implantable (CDAI)^{13,19}. En otras canalopatías ha sido más difícil establecer su utilidad, dado el escaso número de estos pacientes (por ejemplo, síndrome de QT corto). En el síndrome de Brugada (SBr) existe mayor número de sujetos pero puede haber diversidad del cuadro clínico (reanimados de MS, con eventos sincopales o asintomáticos).

Wilde²⁰ ha empleado la EEPC en la estratificación de riesgo y predicción de sucesos futuros, en pacientes con diversas enfermedades cardíacas: la cardiopatía isquémica, la displasia arritmogénica de ventrículo derecho, la cardiomiopatía hipertrófica y las enfermedades eléctricas primarias. Mientras en la enfermedad isquémica, la inducibilidad de AVM en el laboratorio parece identificar pacientes de alto riesgo (aunque sin suficiente valor predictivo negativo), en otras enfermedades no se sostiene su prometedor potencial.

Se planteó que la inducibilidad de una AVM durante la EEPC permitía dividir los pacientes con síndromes arritmogénicos hereditarios en alto y bajo riesgo de presentarlas clínicamente (por primera vez o como recidivas), y se propuso como un estratificador de riesgo²¹. Sin embargo, y a lo largo del tiempo, otros han cuestionado este concepto^{22,23}.

Algunas series y metaanálisis han informado que la inducibilidad en el SBr era significativamente más alta

en los pacientes con paro cardíaco (PC), que en los asintomáticos; lo cual concedía al hallazgo algún valor pronóstico. Surgía entonces la interrogante: ¿el valor de la EEPC es suficientemente grande para tomar una decisión clínica?, la respuesta según algunos, es no. Existen varias razones potenciales para la divergencia de opiniones que impactan el resultado final e incluyen variables en la EEPC: número de extraestímulos, intervalo mínimo de acoplamiento o refractariedad, sitio de estimulación (*ápex* y/o tracto de salida del ventrículo derecho) y amplitud del impulso eléctrico empleado^{21,24-28}.

El papel de la EEPC para estratificar riesgo en los pacientes con síndromes arritmogénicos hereditarios es debatido. La FVI es más común de lo reconocido previamente, aparece en el 1% de los sobrevivientes de PC y más del 8% de la MS cardíaca. Los grandes problemas son que la AVM es el debut de la enfermedad en un paciente joven y saludable en apariencia, y que sólo se recupera el 5% de ellos. Es muy importante encontrar un protocolo para estratificar riesgo e identificar la alta peligrosidad; desafortunadamente, aún hoy no existe el predictor de un final desastroso. Se considera que 5 años después del PC, los pacientes con FVI tienen 30 % de riesgo de recurrencia del episodio, el resto está libre de síntomas en el seguimiento¹².

En los pacientes del Registro Europeo (*Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe*, UCARE por sus siglas en inglés), sólo el 50 % de las AVM fueron inducibles por EEPC: taquicardia ventricular (TV) polimórfica sostenida o fibrilación ventricular (FV), con bajos valores predictivos positivos y negativos¹².

¿Y en el SBr?

Stephenson¹⁸ publicó un compendio de la utilidad de la EEPC en diversos síndromes arritmogénicos hereditarios, lo considera de pobre valor predictivo en el SBr, con algunos casos de ablación exitosa de TV y de focos disparadores de FV.

Existe una gran variabilidad fenotípica del SBr, desde los asintomáticos hasta aquellos con MS²⁹. Por tanto, se impone estratificar el riesgo real, asunto muy controvertido hasta la actualidad. Sobre todo en los asintomáticos, el diagnóstico preclínico y la estratificación de riesgo son vitales para prevenir arritmias fatales³⁰.

Algunos autores consideran que la EEPC no es útil ni resulta precisa para predecir el riesgo de MS en el SBr (registros de Priori y Eckardt)^{22,23}, y no es útil o lo

es poco en los síndromes arritmogénicos hereditarios, en general. Priori²², Stephenson¹⁸ y Ajiro¹⁴, informaron muy baja incidencia de episodios arrítmicos graves, sobre todo en los asintomáticos, con bajo valor predictivo positivo de la EEPC y alto valor predictivo negativo; el estudio estaría indicado si existieran arritmias supraventriculares, pero la decisión de implantar un CDAI, es independiente del resultado de la EEPC.

Schimpf³¹ estableció un vínculo entre la EEPC y la genética en las canalopatías cardíacas; los registros intracardiácos y la estimulación auricular y ventricular han contribuido al entendimiento de la electrofisiología cardíaca; los catéteres vinculan las señales endocárdicas con las estructuras anatómicas, y permiten entender la conducción a través del tejido miocárdico sano y enfermo, los mecanismos arritmogénicos y los tratamientos eléctricos. Si en un primer momento tuvo un papel preponderante para estratificar riesgo y se le concedió la mayor confiabilidad al tomar decisiones terapéuticas, todo ello tomó su nivel; no se niega su contribución pero no es algo absoluto ni siempre dice la última palabra. En todos los procedimientos novedosos, señala Brugada⁵, al principio existen fantasía, euforia, entusiasmo y esperanza; después, desilusión, decepción e incertidumbre a medida que se descubren sus limitaciones. Luego se llega al equilibrio en cuanto a lo que puede esperarse y lo que no debe esperarse, para finalmente lograr un acercamiento a la realidad.

El debate sobre la EEPC (su sensibilidad, su especificidad y los protocolos empleados) en el SBr, es una reencarnación contemporánea de las más tempranas discusiones en cuanto a su empleo después de un infarto miocárdico; en el primero, intenta identificar un sustrato arritmogénico en ausencia de anomalías estructurales o hemodinámicas, definir el riesgo arrítmico específico e incluso guiar una terapia adecuada. Se trata de emplearla para establecer el riesgo de muerte en estos pacientes que han sobrevivido a un PC, pero se sabe que en las arritmias inciden distintos factores (sustrato, disparador y modulador), y que en la EEPC se cuenta con el primero de ellos, con un disparador artificial y se utiliza de manera limitada el modificador. El SBr es un trastorno molecular (no análogo al anatómico), y ello influye sobre la inducibilidad y la predicción de riesgo, más limitadas que en otras situaciones clínicas. El sustrato es constante pero el electrocardiograma y la electrofisiología son variables de modo espontáneo, quizás por efecto de los

modificadores y de los disparadores³².

En algunos SBr, la FV tiene un sustrato regional único sobre la capa epicárdica del tracto de salida anterior del ventrículo derecho. El bajo voltaje y los electrogramas fraccionados parecen contribuir a la heterogeneidad fisiológica (serían posible blanco para su ablación y sitios que pueden identificarse por técnicas de mapeo no invasivo*). Se trata de una región sensible a la activación no uniforme, que puede modular las propiedades de la repolarización y resultar en mecanismos reentrantes. El SBr se asocia a anomalías de la repolarización, de la despolarización, así como de su propagación; las arritmias ventriculares pueden originarse en el tracto de salida, con mayor riesgo si se encuentra un patrón electrocardiográfico espontáneo o antecedentes de síncope^{12,15,22}.

¿Se trata de un efecto modificador en un trastorno primariamente genético que se expresa regionalmente, semejante a lo que sucede en la cardiomiopatía hipertrófica?, ¿de una anomalía adquirida?, ¿de un modificador genético que interactúa con el defecto molecular primario? Es decir, existe una interacción entre lo molecular y lo anatómico, lo cual podría explicar la inconsistencia del valor predictivo de la EEPC, sobre todo si el componente anatómico fuera adquirido.

La evolución de algunos pacientes con SBr puede hacerse impredecible, sería importante conocer el valor real de la EEPC y de otros marcadores que pudieran predecir riesgo. Si se trata de pacientes con síncope o reanimados de episodios de MS, la conducta a seguir es clara y no habría que realizar EEPC para decidir la colocación de un CDAI (medida a adoptar incluso si el estudio se realizara y fuera negativo). Pero ¿qué hacer en los sujetos asintomáticos?, ¿realizar la EEPC y según el resultado colocar un CDAI? Esta decisión es discutible.

Priori²² elaboró un esquema de estratificación de riesgo para cuantificar las posibilidades de MS cardíaca y decidir el empleo del CDAI, con énfasis en la historia natural de la enfermedad, y no encontró asociación entre la inducibilidad de AVM en el laboratorio y su ocurrencia espontánea posterior.

Gussak³⁰, Eckardt³³ y Ajiro¹⁴ les concedieron valor a los potenciales tardíos como marcadores no invasivos para estratificar riesgo en el SBr y los relacionaron con la inducibilidad de AVM durante la EEPC, y con el área de elevación del segmento ST (repolarización no homogénea). Los predictores no siempre son óptimos, se

han tomado en cuenta la historia familiar, las pruebas genéticas y farmacológicas, y la inducibilidad de arritmias en la EEPC³⁰.

En el año 2005 hubo una controversia sobre este asunto, Brugada²¹ de un lado: “*Patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram should undergo pharmacological and electrophysiological testing?*” Del otro, Priori: “*Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing?*”, quien concluyó que: “*Management of patients with Brugada syndrome should not be based on programmed electrical stimulation*”.

Los trabajos de Brugada dan alto valor predictivo positivo a la EEPC (inducibilidad de AVM como marcador pronóstico), en cuanto a futuros episodios clínicos; en tanto Priori le concede bajo valor predictivo y encuentra menos sucesos en el seguimiento de los individuos asintomáticos. Se ha dicho que ante una canalopatía, para tomar decisiones, debe conocerse algo de clínica, de genética y tener mucho sentido común²¹.

Algunos investigadores^{16,24,26,34} encuentran que la EEPC permite pronosticar riesgo en los asintomáticos a quienes se induce TV (una arritmia sostenida la consideran un fuerte marcador de riesgo), en tanto otros no señalan asociación entre la inducibilidad y la recurrencia de TV o FV en los sujetos sintomáticos y asintomáticos^{22,23}.

Nota del Editor

* **Invasivo**, este término viene del inglés *invasive*, cuya traducción directa es “invasivo/a”. Siempre que se refiera a una técnica o procedimiento diagnóstico o terapéutico, es un anglicismo. La RAE acepta este vocablo solamente como adjetivo derivado del verbo invadir. A su vez se refiere a la penetración en el organismo sólo de agentes patógenos, por lo que no parece razonable aplicarlo a procedimientos diagnósticos o técnicas de tratamiento. La traducción más correcta, aunque no perfecta, es **cruento**, que provoca efusión de sangre, también pueden ser **agresivo**, **penetrante**. No obstante, CorSalud ha decidido aceptar *invasivo/a* debido a su alta frecuencia de uso y de que además, creemos no es razonable sustituir por otros términos que quizás no expresen con claridad la complejidad de este tipo de procedimiento diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foreword: Historical Perspectives. En: Josephson

- ME. Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and interpretations. 4ta. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. xi-xv.
- Rankin AC, Quinn FR, Rae AP. Clinical cardiac electrophysiology. En: Macfarlane PW, van Oosterom A, Pahlm O, Kligfield P, Janse M, Camm J, eds. Comprehensive electrocardiology. London: Springer-Verlag; 2011. p. 1134, 1135, 1138, 1146, 1147.
 - Janse MJ, Rosen MR. History of arrhythmias. En: Kass RS, Clancy CE, eds. Basis and treatment of cardiac arrhythmias. Handbook of experimental pharmacology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 1-39.
 - Callans DJ. Patients with hemodynamically tolerated ventricular tachycardia require implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation*. 2007;116:1196-203.
 - Brugada P. Estimulación eléctrica programada del corazón; indicaciones en el año 1986. Realidad y fantasía, incertidumbre y esperanza. *Rev Esp Cardiol*. 1986;39:327-31.
 - Castro J, Antzelevitch C, Tornés F, Dorantes M, Dorticós F, Zayas R, *et al*. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1828-34.
 - Alemán-Fernández A, Dorantes-Sánchez M, Castro J, González L, Coto Y, Rodríguez M. Arritmias ventriculares malignas en pacientes con cardiodesfibrilador implantable: signos eléctricos premonitorios de recidivas. *CorSalud [Internet]*. 2014 [citado 12 May 2014];6:63-9. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2014/v6n1a14/marcadorestv.html>
 - Dorantes M. Signos eléctricos premonitorios de riesgo: ¿Cuál es el mejor? Controversia no terminada, en impetuoso crecimiento. *CorSalud [Internet]*. 2010 [citado 20 May 2014];2:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2010/v2n1a10/signos.htm>
 - Dorantes M, Castro J, Tornés F, Quiñones MA, Zayas R, Dorticós F. Muerte súbita por causa eléctrica en sujetos sin enfermedad cardiaca estructural demostrable. Experiencia cubana. *Arch Cardiol Mex*. 2004;74:283-9.
 - Huikiri HV, Mäkikallio TH, Raatikainen P, Perkiömäki J, Castellanos A, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death. Appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death. *Circulation*. 2003;108:110-5.
 - Nemec J, Shen WK. Invasive electrophysiologic testing: role in sudden death prediction. In: Gussak I, Antzelevitch C, eds. Electrical diseases of the heart. 2da. ed. London: Springer-Verlag; 2013. p. 271-87.
 - Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, *et al*. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22:1374-450.
 - Aizawa Y, Naitoh N, Washizuka T, Takahashi K, Uchiyama H, Shiba M, *et al*. Electrophysiological findings in idiopathic recurrent ventricular fibrillation: special reference to mode of induction, drug testing, and long-term outcomes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19:929-39.
 - Ajiro Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:45-51.
 - Anderson KP. Programmed electrical stimulation for risk assessment in Brugada syndrome. Time to change the guidelines? *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:46-8.
 - Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:1004-7.
 - Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, *et al*. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm* 2013;10:1932-63.
 - Stephenson EA, Berul CI. Electrophysiological interventions for inherited arrhythmia syndromes. *Circulation*. 2007;116:1062-80.
 - López A, Dorantes M. Fibrilación ventricular idiopática. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc [Internet]*. 2013 [citado 20 May 2014];19:5-12. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/download/310/323>
 - Wilde AA, Viskin S. EP testing does not predict cardiac events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2011;8:1598-600.
 - Brugada P, Brugada R, Brugada J. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological

- testing? *Circulation*. 2005;112:279-92.
22. 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;105:1342-7.
23. Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, *et al*. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*. 2005;111:257-63.
24. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, eds. *El Síndrome de Brugada: del laboratorio a la clínica*. Barcelona: J&C Ediciones Médicas, S.L.; 2006.
25. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Rebuttal to EP testing does not predict cardiac events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2011;8:1796.
26. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Electrophysiologic testing predicts events in Brugada syndrome patients. *Heart Rhythm*. 2011;8:1595-7.
27. Brugada R, Roberts R. Brugada syndrome. Why are there multiple answers to a simple question? *Circulation*. 2001;104:3017-9.
28. 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;28:2126-33.
29. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1297-315.
30. Gussak I, Bjerregaard P, Hammill SC. Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1635-8.
31. Schimpf R, Borggrefe M. From ECG to mutation: programmed ventricular stimulation providing a link to genetics of cardiac channelopathies. *Heart Rhythm*. 2011;8:1553-4.
32. Myerburg RJ, Marchlinski FE, Scheinman MM. Controversy on electrophysiology testing in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2011;8:1972-4.
33. Eckardt L, Bruns HJ, Paul M, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wichter T, *et al*. Body surface area of ST elevation and the presence of late potentials correlate to the inducibility of ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:742-9.
34. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr Probl Cardiol*. 2005;30:9-54.