

Variación de la despolarización y repolarización ventriculares en el seguimiento clínico de una paciente con síndrome de Brugada

Dr. Marcelo V. Puga Bravo¹✉, Dr. C. Jesús A. Castro Hevia² y Dra. Yisel Gallardo Medina¹

¹ Servicio de Cardiología, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

² Servicio de Arritmias y Estimulación Cardíaca, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 11 de febrero de 2018

Aceptado: 30 de marzo de 2018

Conflictos de intereses

El autor declara que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

AVM: arritmias ventriculares malignas

DAI: desfibrilador automático implantable

ECG: electrocardiograma

FV: fibrilación ventricular

MSC: muerte súbita cardíaca

SB: síndrome de Brugada

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 55 años, con cuadros sincopales y diagnóstico de síndrome de Brugada, al presentar el patrón convexo de manera espontánea. Se implantó un desfibrilador automático y en el seguimiento clínico (106 meses) presentó un episodio de fibrilación ventricular. Durante este tiempo se le realizaron 13 electrocardiogramas y presentó el patrón convexo en todos ellos, además se observó una significativa variabilidad morfológica y en las mediciones electrocardiográficas que reflejan la despolarización y repolarización ventriculares.

Palabras clave: Síndrome de Brugada, Muerte súbita cardíaca, Síncope, Fibrilación ventricular

Changes in ventricular depolarization and repolarization in the clinical follow-up of a patient with Brugada syndrome

ABSTRACT

We present the case of a 55-year-old woman with syncopal episodes and a diagnosis of Brugada syndrome, who spontaneously presented the convex pattern. She received an implantable cardioverter-defibrillator and had a ventricular fibrillation event in the clinical follow-up (106 months). Over this time, 13 electrocardiograms were performed, all of them showing the convex pattern. Moreover, significant variability was observed in wave morphology and electrocardiographic measurements related to depolarization and ventricular repolarization.

Keywords: Brugada syndrome, Sudden cardiac death, Syncope, Ventricular fibrillation

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brugada (SB) es una canalopatía que forma parte del llamado síndrome de la onda J¹, asociado a episodios de síncope o muerte súbita cardíaca (MSC) debido a arritmias ventriculares malignas (AVM). Se diagnostica (recomendación clase I, nivel de evidencia C)² mediante la aparición del patrón electrocardiográfico convexo de manera espontánea, o posterior a una prueba farmacológica mediante la administración intravenosa de bloqueadores de canales de sodio, en una o más derivaciones precordiales derechas, con V₁ y V₂, o ambas, posicionadas en el segundo,

✉ MV Puga Bravo

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 N° 702, Vedado, CP 10400. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: marcelopuga@hotmail.es

tercer o cuarto espacio intercostal³.

La conducta terapéutica preventiva en estos pacientes incluye modificaciones del estilo de vida, evitar el uso de fármacos que inducen la elevación del segmento ST en derivaciones precordiales derechas, el consumo excesivo de alcohol y la ingesta abundante de comida; así como tratar, de manera temprana, cualquier episodio febril con antipiréticos.²

La prevención de MSC se basa en la colocación de un desfibrilador automático implantable (DAI) en pacientes sintomáticos. Los asintomáticos generan los mayores retos para el personal médico a la hora de decidir entre tratamiento conservador, farmacológico con quinidina o implante de DAI^{2,4,5}.

La prolongación de las medidas de algunos parámetros electrocardiográficos que reflejan la despolarización y la repolarización ventriculares, como el intervalo QT o el intervalo $T_{PICO}-T_{FINAL}$ ($T_{P,F}$), han sido asociadas a un mayor riesgo de presentar AVM en el seguimiento en pacientes con SB^{6,7}. Sin embargo, se desconoce cuán variables pueden ser estas mediciones entre un electrocardiograma (ECG) y otro, en estos pacientes.

CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años de edad, sin antecedentes familiares de muerte súbita, que en 1993 sufrió un episodio sincopal matutino, en 1994 presentó 4 episodios similares, uno de ellos con relajación de esfínteres, todos en vigilia, algunos precedidos de palpitaciones y otros de debilidad y malestar general. Por estos antecedentes fue valorada por Neurología e inició tratamiento con anticonvulsivantes por diagnóstico de epilepsia. En 1999 se le realizó histerectomía y, en el postoperatorio mediato, presentó otro síncope. En 2003 y 2004 presentó cuadros sincopales de similares características a los del comienzo. A pesar de no presentar síntomas en los últimos 4 años, fue remitida en el año 2008 al Servicio de Arritmias y Electrofisiología por el hallazgo en el ECG del patrón convexo. Se realizó ecocardiograma y se descartó la presencia de enfermedad estructural, se estudió mediante estimulación eléctrica programada con el protocolo del consenso de expertos^{2,3,8,9}, sin que se indujeran arritmias ventriculares. No obstante, por la historia clínica reflejada se le implantó DAI en mayo de ese año.

El 20 de junio de 2011 a las 4:30 am presentó un episodio sincopal con relajación de esfínteres pre-

cedido de palpitaciones, el equipo detectó una fibrilación ventricular (FV) y la rescató con choque eléctrico.

Esa madrugada presentó otros dos episodios sincopales similares; sin embargo, el dispositivo no registró eventos, lo que demuestra una etiología diversa de estos cuadros.

Desde ese último episodio hasta marzo de 2017, se ha mantenido asintomática y no se han registrado eventos de arritmias ventriculares en el dispositivo.

Durante el seguimiento de 106 meses, se le han realizado 13 ECG y en todos ha presentado el patrón convexo (**Figura 1**). Además se observa una variación morfológica del patrón electrocardiográfico, así como cuantitativa de algunas mediciones que reflejan la despolarización y repolarización ventriculares asociadas a eventos de AVM en el seguimiento de pacientes con SB¹⁰⁻¹³. Las variaciones estuvieron entre 80-140 ms para el $T_{P,F}$, entre 20-80 ms para su dispersión ($dT_{P,F}$), de 400-480 ms para el intervalo QT y de 426 a 523 ms para el intervalo QT corregido (QTc).

COMENTARIO

Sin lugar a dudas, la estratificación de riesgo para decidir la colocación de un DAI es la piedra angular en el tratamiento del SB. En esta paciente se implantó un DAI por presentar el patrón convexo espontáneo además de episodios sincopales, recomendación clase IIa, nivel de evidencia C². Esta recomendación se basa en que la presencia del patrón convexo de manera espontánea aumenta el riesgo de presentar AVM, el cual no varía en relación al número de derivaciones donde aparece el patrón o al mayor aumento de la elevación del punto J, ni al registro en el segundo, tercer o cuarto espacio intercostal⁶.

Nakano *et al*⁴ demostraron que la presencia del patrón convexo espontáneo en la derivación V_2 está asociada a un mayor riesgo de presentar episodios de AVM. Okamura *et al*⁵, por su parte, determinaron que este patrón aumenta significativamente el riesgo de MSC o FV (HR 4,81; IC 95% (1,43-29,92); $p=0,0079$). El porcentaje de tiempo en que un paciente presenta el patrón convexo en un registro Holter se ha encontrado como predictor de AVM en el seguimiento¹; sin embargo, no existe literatura que indique que un mayor número de ECG con este patrón en el seguimiento se asocie a eventos futuros. Esta paciente lo presentó en todos los que se le realizaron (**Figura 1**), un dato interesante a señalar.

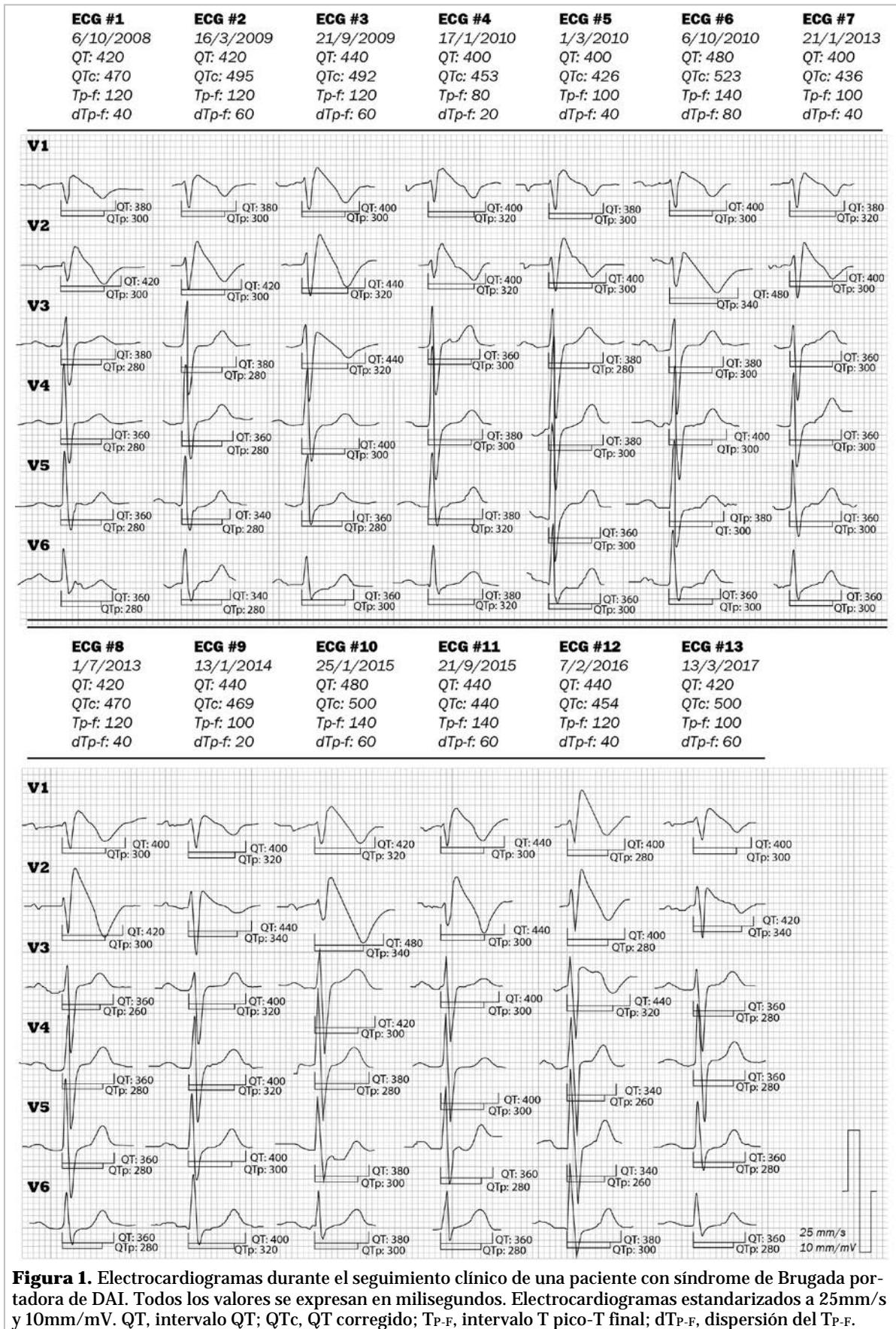


Figura 1. Electrocardiogramas durante el seguimiento clínico de una paciente con síndrome de Brugada portadora de DAI. Todos los valores se expresan en milisegundos. Electrocardiogramas estandarizados a 25mm/s y 10mm/mV. QT, intervalo QT; QTc, QT corregido; Tp-f, intervalo T pico-T final; dTp-f, dispersión del Tp-f.

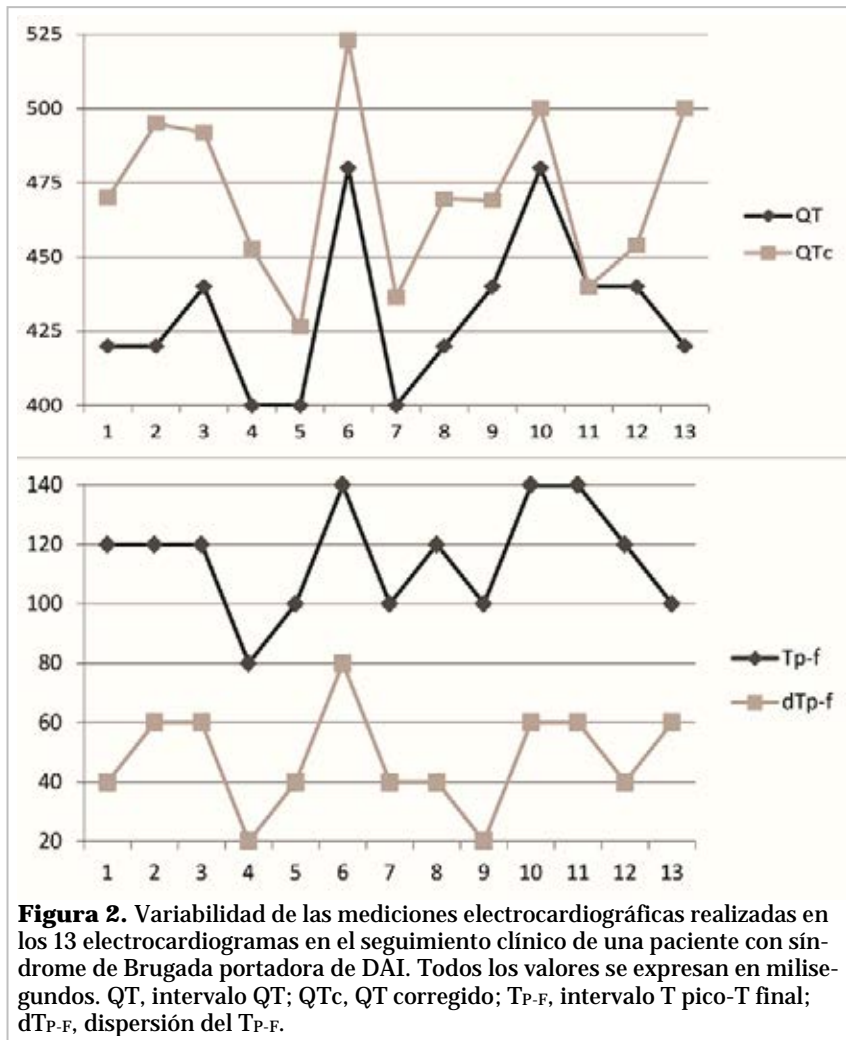


Figura 2. Variabilidad de las mediciones electrocardiográficas realizadas en los 13 electrocardiogramas en el seguimiento clínico de una paciente con síndrome de Brugada portadora de DAI. Todos los valores se expresan en milisegundos. QT, intervalo QT; QTc, QT corregido; Tp-f, intervalo T pico-T final; dTp-f, dispersión del Tp-f.

prevención secundaria; sin embargo, estos valores se han reconocido como predictores de AVM y han sido relacionados con la estratificación de riesgo en pacientes asintomáticos. Algunos de estos predictores son los intervalos QT^{10,11} y T_{P-F}, así como la dispersión del T_{P-F}^{11,12}.

Las medidas realizadas en este caso fueron el QT, QTc, T_{P-F} y dT_{P-F}. Como se observa en la (Figura 2), hubo una amplia variabilidad de estas mediciones en el tiempo, sin existir una tendencia a aumentar o a disminuir, sino una verdadera alternancia entre valores altos y bajos. La prolongación de estas medidas reflejan una inestabilidad del miocardio ventricular que predispone a la aparición de AVM; lo que confiere la utilidad de estas mediciones para predecir episodios arrítmicos. No se dispone de literatura que exprese esta variabilidad en pacientes con SB, por ello los autores consideramos que deben realizarse estudios futuros para precisar el valor de la variación en estas mediciones electrocardiográficas.

La importancia del caso que se presenta es que demuestra que con el análisis de un solo ECG

puede subestimarse el riesgo de presentar AVM en un paciente determinado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antzelevitch C, Yan GX. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm*. 2015;12(8):1852-66.
2. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-2867.

Además, el síncope en estos pacientes aumenta el riesgo de presentar AVM, ya que en este grupo la frecuencia anual de episodios de taquicardias ventriculares sostenidas o FV es relativamente alta, entre 1,9-8,8%. Se estima que el riesgo es 4 veces mayor que el que presentan los pacientes asintomáticos y 4 veces menor que los pacientes con parada cardíaca abortada. La principal dificultad radica en la diferenciación clínica del síncope de causa cardíaca y no cardíaca^{6,7,15}.

Se ha demostrado que la presencia de síncope clínicamente asociado a arritmias ventriculares aumenta significativamente el riesgo de MSC o FV (HR 6,87; IC 95% (2,80-20,59); p<0,001)¹⁵.

La prolongación de las diferentes mediciones electrocardiográficas que reflejan la despolarización y repolarización ventriculares no cambian la conducta a seguir en un paciente en el que se plantea

3. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2013;15(10):1389-406.
4. 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.
5. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003;108(25):3092-6.
6. Naseef A, Behr ER, Batchvarov VN. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. *J Saudi Heart Assoc*. 2015;27(2):96-108.
7. Adler A, Rosso R, Chorin E, Havakuk O, Antzelevitch C, Viskin S. Risk stratification in Brugada syndrome: Clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):299-310.
8. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002;106(19):2514-9.
9. Antzelevich 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.
10. 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.
11. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1828-34.
12. Maury P, Sacher F, Gourraud JB, Pasquié JL, Raczka F, Bongard V, et al. Increased Tpeak-Tend interval is highly and independently related to arrhythmic events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2015;12(12):2469-76.
13. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace*. 2010;12(2):271-4.
14. Nakano Y, Shimizu W, Ogi H, Suenari K, Oda N, Makita Y, et al. A spontaneous Type 1 electrocardiogram pattern in lead V2 is an independent predictor of ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Europace*. 2010;12(3):410-6.
15. Okamura H, Kamakura T, Morita H, Tokioka K, Nakajima I, Wada M, et al. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest – prognostic value of combined risk factors. *Circ J*. 2015;79(2):310-7.

Changes in ventricular depolarization and repolarization in the clinical follow-up of a patient with Brugada syndrome

Marcelo V. Puga Bravo¹✉, MD; Jesús A. Castro Hevia², PhD; and Yisel Gallardo Medina¹, MD

¹Department of Cardiology, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Havana, Cuba.

²Department of Arrhythmia and Cardiac Pacing, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: February 11, 2018

Accepted: March 30, 2018

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

BS: Brugada syndrome

ECG: electrocardiogram

ICD: implantable cardioverter-defibrillator

MVA: malignant ventricular arrhythmias

SCD: sudden cardiac death

VF: ventricular fibrillation

ABSTRACT

We present the case of a 55-year-old woman with syncopal episodes and a diagnosis of Brugada syndrome, who spontaneously presented the convex pattern. She received an implantable cardioverter-defibrillator and had a ventricular fibrillation event in the clinical follow-up (106 months). Over this time, 13 electrocardiograms were performed, all of them showing the convex pattern. Moreover, significant variability was observed in wave morphology and electrocardiographic measurements related to depolarization and ventricular repolarization.

Keywords: Brugada syndrome, Sudden cardiac death, Syncope, Ventricular fibrillation

Variación de la despolarización y repolarización ventriculares en el seguimiento clínico de una paciente con síndrome de Brugada

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 55 años, con cuadros sincopales y diagnóstico de síndrome de Brugada, al presentar el patrón convexo de manera espontánea. Se implantó un desfibrilador automático y en el seguimiento clínico (106 meses) presentó un episodio de fibrilación ventricular. Durante este tiempo se le realizaron 13 electrocardiogramas y presentó el patrón convexo en todos ellos, además se observó una significativa variabilidad morfológica y en las mediciones electrocardiográficas que reflejan la despolarización y repolarización ventriculares.

Palabras clave: Síndrome de Brugada, Muerte súbita cardíaca, Síncope, Fibrilación ventricular

INTRODUCTION

Brugada syndrome (BS) is a channelopathy that is part of the so-called J wave syndrome¹, associated with syncopal episodes or sudden cardiac death (SCD) due to malignant ventricular arrhythmias (MVA). It is diagnosed (class I recommendation, level of evidence C)² by the spontaneous appearance of the convex electrocardiographic pattern, or after a drug test with intravenous administration of sodium channel blockers, in one or more right precordial leads, with V₁ and V₂, or both, positioned in the sec-

✉ MV Puga Bravo
Instituto de Cardiología y Cirugía
Cardiovascular. Calle 17 N° 702,
Vedado, CP 10400. La Habana, Cuba.
E-mail address:
marcelopuga@hotmail.es

ond, third or fourth intercostal space³.

Preventive therapeutic procedure in these patients includes lifestyle modifications, avoiding the use of drugs that induce ST-segment elevation in right precordial leads, alcohol abuse and excessive food intake; as well as early treatment of any febrile episode with antipyretics².

Sudden cardiac death prevention is based on the placement of an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) in symptomatic patients. Asymptomatic patients are particularly challenging for medical personnel when deciding between conservative, drug treatment with quinidine or ICD implantation^{2,4,5}.

Measurements prolongation in some electrocardiographic patterns that reflect ventricular depolarization and repolarization, such as the QT interval or $T_{PEAK}-T_{END}$ (T_{PE}), have been associated with an increased risk of developing MVA at follow-up in patients with BS^{6,7}. However, it is unknown to what extent these measurements may change from one electrocardiogram (ECG) to another, in these patients.

CASE REPORT

A 55-year-old woman with no family history of sudden death, who suffered a morning syncopal episode in 1993, presented 4 similar episodes in 1994, one of them with sphincter relaxation, all of them awake, some preceded by palpitations and others with weakness and general malaise. Because of this, she was assessed by Neurology and was commenced on a treatment of anticonvulsants for the diagnosis of epilepsy. In 1999 she underwent hysterectomy and in the postoperative period she had another syncope. In 2003 and 2004 she presented syncopal episodes with similar characteristics to those of the beginning. Despite having no symptoms over the last 4 years, she was referred in 2008 to the Department of Arrhythmia and Electrophysiology due to the convex pattern found in the ECG. An echocardiogram was performed and the presence of structural disease was ruled out. She was studied by programmed electrical stimulation according to the expert consensus statement^{2,3,8,9}, without inducing ventricular arrhythmias. However, due to her clinical symptoms, she received an ICD on May of that year.

On June 20, 2011 at 4:30 a.m. she had a syncopal episode with sphincter relaxation preceded by pal-

pitations. The device detected a ventricular fibrillation (VF) and rescued her with electric shock.

That morning she presented two other similar syncopal episodes; however, the device did not record them, evidencing that these episodes had a different etiology.

From that last episode until March 2017, she has remained asymptomatic and there have been no ICD-recorded events of ventricular arrhythmias.

Thirteen ECGs have been performed during the 106-month follow-up, all of them showing the convex pattern (**Figure 1**). Moreover, a morphological variability of the electrocardiographic pattern is observed, as well as a quantitative change in some measurements that reflect ventricular depolarization and repolarization associated with MVA events in the follow-up of patients with BS¹⁰⁻¹³. The changes were between 80-140 ms for the T_{PE} , between 20-80 ms for its dispersion (T_{PEd}), from 400-480 ms for the QT interval and from 426 to 523 ms for the corrected QT interval (QTc).

COMMENT

Undoubtedly, risk stratification for ICD implantation is the cornerstone in the treatment of BS. In this patient, an ICD was implanted because of the spontaneous convex pattern as well as syncopal episodes, class IIa recommendation, level of evidence C². This recommendation is based on the fact that the presence of the convex pattern spontaneously increases the risk of MVA, which does not change in relation to the number of derivations where the pattern appears or to the greatest increase in the J point elevation, nor to the record in the second, third or fourth intercostal space⁶.

Nakano *et al*⁴ demonstrated that the presence of the spontaneous convex pattern in the V₂ lead is associated with an increased risk of MVA episodes. On the other hand, Okamura *et al*¹⁵, determined that this pattern significantly increases the risk of SCD or VF (HR 4.81, CI 95% [1.43-29.92], p=0.0079). The percentage of time in which a patient presents the convex pattern in a Holter registry has been found to be a predictor for MVA at follow-up¹. However, there is no literature that indicates that a greater number of ECGs with this pattern in follow-up is associated with future events. This patient presented the convex pattern in all those that were performed (**Figure 1**), an interesting fact to point out.

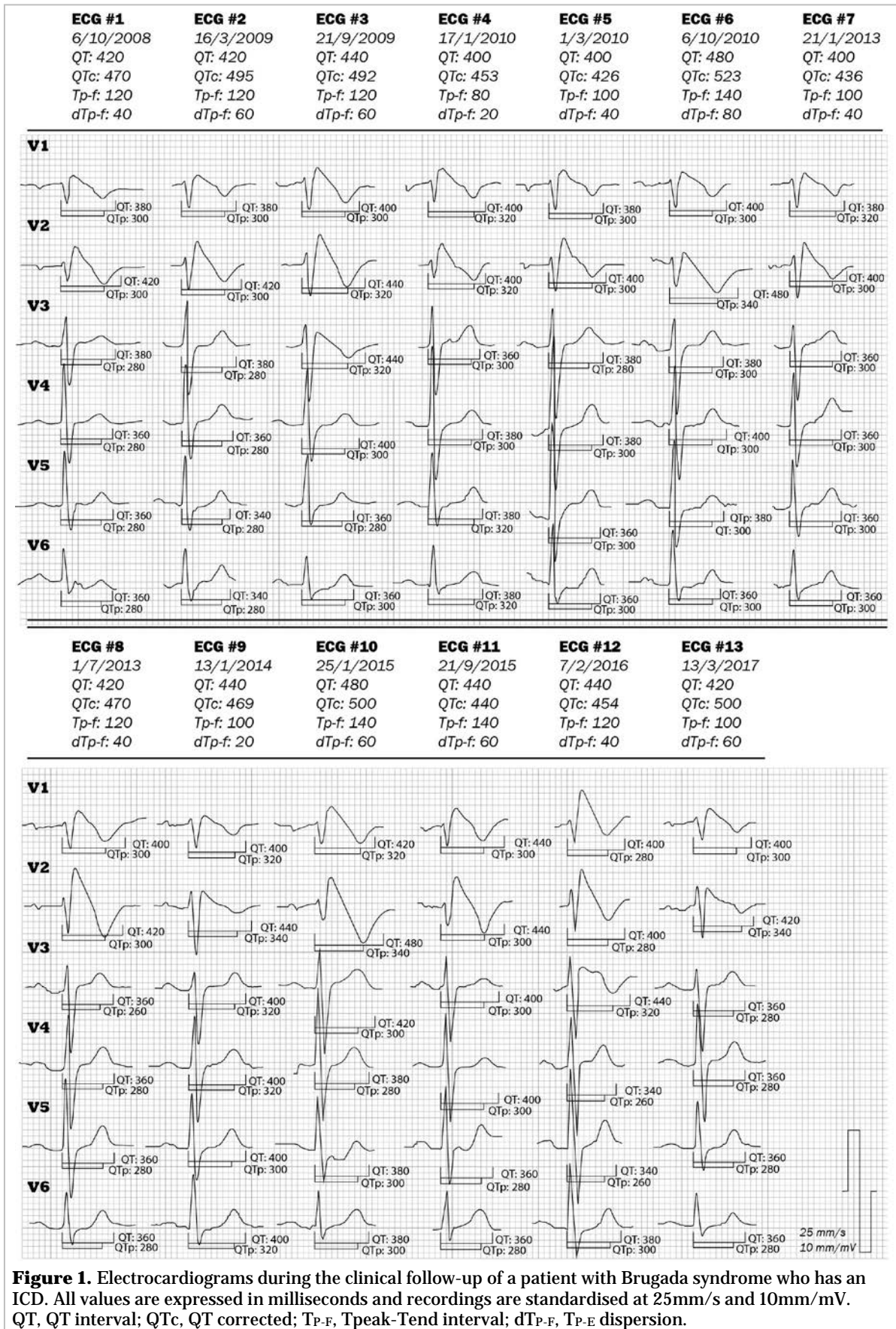


Figure 1. Electrocardiograms during the clinical follow-up of a patient with Brugada syndrome who has an ICD. All values are expressed in milliseconds and recordings are standardized at 25mm/s and 10mm/mV. QT, QT interval; QTc, QT corrected; TP-F, Tpeak-Tend interval; dTP-F, TP-E dispersion.

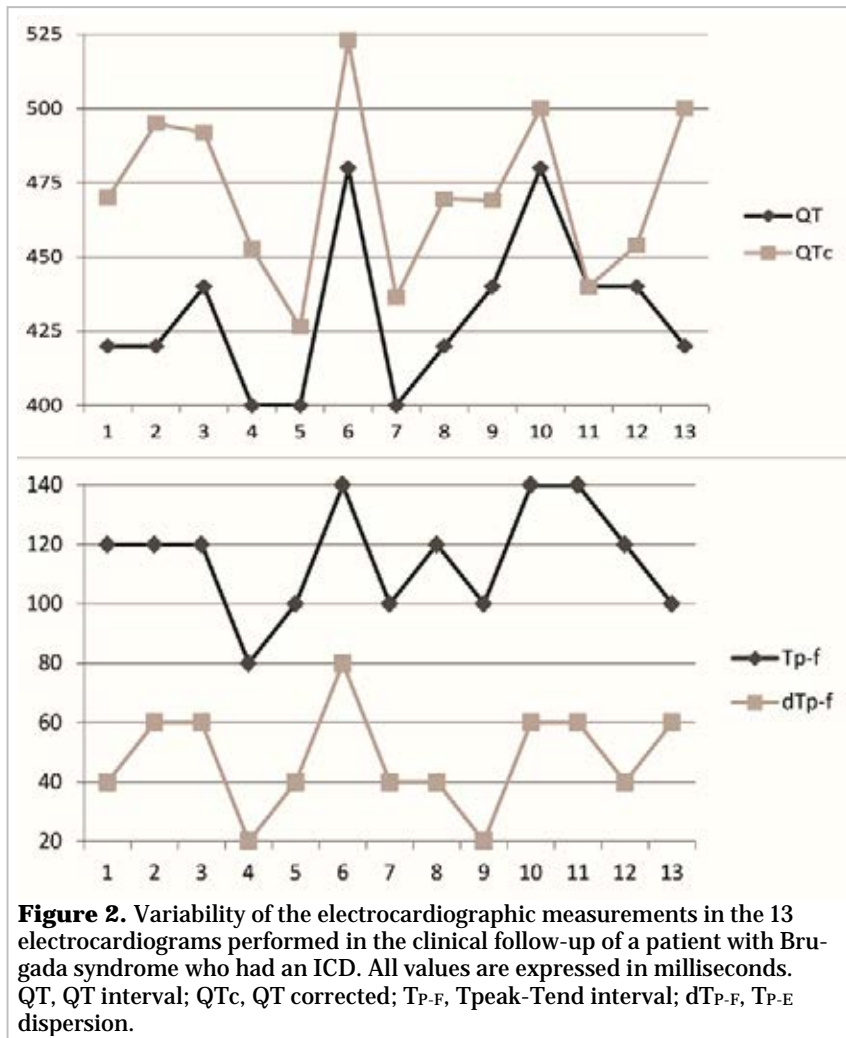


Figure 2. Variability of the electrocardiographic measurements in the 13 electrocardiograms performed in the clinical follow-up of a patient with Brugada syndrome who had an ICD. All values are expressed in milliseconds. QT, QT interval; QTc, QT corrected; Tp-f, Tpeak-Tend interval; dTp-f, Tp-E dispersion.

tion is considered; however, these values have been recognized as MVA predictors and have been related to risk stratification in asymptomatic patients. Some of these predictors are the QT^{10,11} and T_{P-E} intervals, as well as T_{P-E} dispersion^{11,12}.

The measurements made in this case were QT, QTc, T_{P-E} and T_{P-E}d. As shown in (Figure 2), there was a wide variability of these measurements over time, without a tendency to increase or decrease, but a true alternation between high and low values. This prolongation reflects an instability of the ventricular myocardium, predisposing the appearance of MVA; which evidences that these measurements are useful to predict arrhythmic episodes. There is no literature on this variability in patients with BS. Therefore, we believe that future studies should be carried out to determine the value of such electrocardiographic changes.

This case report clearly demonstrates that, by analyzing only a single ECG, we may underestimate the risk of MVA in a given patient.

In addition, syncope in these patients increases the risk of developing MVA, since in this group the annual frequency of sustained ventricular tachycardia or VF episodes is relatively high, between 1.9-8.8%. It is estimated that the risk is 4 times higher than that presented by asymptomatic patients and 4 times lower than patients with aborted cardiac arrest. The main difficulty lies in the clinical differentiation of syncope from cardiac and non-cardiac causes^{6,7,15}.

It has been shown that the presence of syncope clinically associated with ventricular arrhythmias significantly increases the risk of SCD or VF (HR 6.87, CI 95% [2.80-20.59], p<0.001)¹⁵.

Prolongation of the different electrocardiographic measurements that reflect ventricular depolarization and repolarization do not change the procedure to be followed in a patient in whom secondary preven-

REFERENCES

1. Antzelevitch C, Yan GX. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm*. 2015;12(8):1852-66.
2. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, *et al*. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-2867.
3. 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.
4. 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.
 5. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003;108(25):3092-6.
 6. Naseef A, Behr ER, Batchvarov VN. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. *J Saudi Heart Assoc*. 2015;27(2):96-108.
 7. Adler A, Rosso R, Chorin E, Havakuk O, Antzelevitch C, Viskin S. Risk stratification in Brugada syndrome: Clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):299-310.
 8. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, *et al*. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002;106(19):2514-9.
 9. Antzelevich 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.
 10. 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.
 11. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, *et al*. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1828-34.
 12. Maury P, Sacher F, Gourraud JB, Pasquié JL, Raczka F, Bongard V, *et al*. Increased Tpeak-Tend interval is highly and independently related to arrhythmic events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2015;12(12):2469-76.
 13. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace*. 2010;12(2):271-4.
 14. Nakano Y, Shimizu W, Ogi H, Suenari K, Oda N, Makita Y, *et al*. A spontaneous Type 1 electrocardiogram pattern in lead V2 is an independent predictor of ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Europace*. 2010;12(3):410-6.
 15. Okamura H, Kamakura T, Morita H, Tokioka K, Nakajima I, Wada M, *et al*. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest – prognostic value of combined risk factors. *Circ J*. 2015;79(2):310-7.