



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN SISTÓLICA GLOBAL Y REGIONAL
DEL
VENTRÍCULO DERECHO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
BRUGADA: ESTUDIO CON SPECKLE TRACKING Y DOPPLER
TISULAR**

TESIS DOCTORAL

Daniela Cristina Mitroi

Madrid, 2017

Memoria de investigación presentada por

Daniela Cristina Mitroi

para optar al grado de

Doctora en Medicina

por la Universidad Autónoma de Madrid

Trabajo dirigido por:

Dr. Ignacio Fernández Lozano

Profesor Asociado, Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Jefe de Sección Arritmias, Servicio de Cardiología

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

y por

Dra. Susana Mingo Santos

Médico adjunto, Unidad de Imagen, Servicio de Cardiología

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

La presente tesis ha sido realizada en la Sección de Imagen Cardíaca y la Unidad de

Arritmias del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Puerta de Hierro

Majadahonda (Madrid, España)



Métodos

Se incluyó en el estudio toda la población de pacientes con síndrome de Brugada en seguimiento en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda que aceptaron participar, en total 73 pacientes. El estudio fue aprobado por el comité ético de la misma institución y se realizó en conformidad con la Declaración de Helsinki. Los pacientes que aceptaron participar firmaron el consentimiento informado por escrito. Se incluyó un grupo de 25 sujetos sanos de la misma edad y sexo identificados entre el personal del hospital o pacientes en los que se había descartado cardiopatía estructural.

Entre 2011 y 2017, los estudios ecocardiográficos se realizaron de forma prospectiva por ecocardiografistas ciegos a las características clínicas o ECG de los pacientes, utilizando ecocardiógrafo IE33 de Philips® y sonda cardiaca sector S5-1 [1 – 5 MHz]. El análisis de los parámetros derivados de *speckle tracking* se realizó offline empleando el programa QLab versión 7.0 de Philips®. Se diseñó una medición dedicada a valorar la contractilidad del tracto de salida del ventrículo derecho, usando *speckle tracking*, colocando 2 zonas de interés a nivel de la pared anterior y posterior del mismo en el plano paraesternal eje corto a nivel de la válvula aortica. El parámetro derivado se denominó acortamiento del tracto de salida VD y es una medida adimensional y negativa, similar al *strain* longitudinal. Después del estudio ecocardiográfico, se realizaron varios electrocardiogramas de 12 derivaciones con las precordiales derechas (V1-V2) situadas en el cuarto, tercero y segundo espacio intercostal con el objetivo de identificar la presencia del patrón ECG tipo 1.

Se analizó el seguimiento de los pacientes desde su diagnóstico inicial en nuestro centro hasta la finalización del estudio. Se recopilaron los datos clínicos, ECG, el

estudio electrofisiológico, el resultado del estudio genético, la implantación de desfibrilador y los seguimientos periódicos de este. Se definió como evento durante el seguimiento la aparición de muerte súbita o las descargas apropiadas, por fibrilación ventricular, del desfibrilador implantable.

Resultados

De los 73 pacientes que aceptaron participar se excluyeron 2 al identificar la presencia de una estenosis aortica severa en un caso, y la estimulación continua por el desfibrilador implantable en otro caso, puesto que estos hallazgos alterarían los resultados ecográficos. La mediana de seguimiento fue de 88 meses (rango intercuartílico 62 a 129 meses). Durante este tiempo hubo eventos arrítmicos en 6 pacientes, todos ellos fueron descargas apropiadas del desfibrilador. No hubo ningún caso de muerte súbita.

Desde el punto de vista del tamaño del ventrículo derecho no se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos. En cuanto a la función contráctil se observó una disminución significativa del *strain* longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho en el grupo de los enfermos ($-26,7 \pm 4,2$ vs $-31,9 \pm 4$, $p < 0,0001$) así como una reducción de la onda S' del ventrículo derecho ($13,8 \pm 2,3$ vs $15,7 \pm 2,8$, $p = 0,005$) y del índice de Tei ($0,45 \pm 0,06$ vs $0,36 \pm 0,05$, $p < 0,0001$) derivados de Doppler tisular. El acortamiento del tracto de salida del ventrículo derecho estaba significativamente reducido en el grupo de los enfermos con síndrome de Brugada, $-20,35 \pm 4,7$ versus $-35,4 \pm 8$ en controles, $p < 0,0001$. Los parámetros de asincronía derivados de *speckle tracking* demuestran un retraso en la contracción de la pared

libre ventrículo derecho, más marcado a nivel de los segmentos basales (asincronía basal $47,9 \pm 48,8$ ms en pacientes versus $-49,3 \pm 77,5$ ms en controles, $p < 0,0001$).

En el grupo de pacientes con síndrome de Brugada se observaron valores disminuidos de acortamiento del tracto de salida del ventrículo derecho en aquellos pacientes que presentaban un patrón ECG tipo 1 durante la realización del ecocardiograma ($-17,5 \pm 4,1$ vs $-21,2 \pm 4,5$, $p = 0,006$) y también en los enfermos que reunían 2 o 3 factores de riesgo clásicos para arritmias versus los que tenían solo uno o ninguno ($-19 \pm 5,2$ vs $-21 \pm 4,1$, $p = 0,05$). Mediante análisis univariante, se identificaron varios parámetros que se asociaban a aparición de eventos durante el seguimiento: antecedentes de síncope o muerte súbita resucitada, el acortamiento del tracto de salida del ventrículo derecho, el índice de Tei y el intervalo PR. Se incluyeron todos ellos en un análisis multivariante mediante la realización de una curva ROC. Los antecedentes de síntomas pierden la significancia estadística mientras el resto de los parámetros lo mantiene (área bajo la curva de 0,905 con $p = 0,003$ para el acortamiento del tracto de salida, 0,943 con $p = 0,001$ para índice de Tei y 0,875 con $p = 0,006$ para el intervalo PR). Valores inferiores a los puntos de corte obtenidos ($-16,15$ para el acortamiento del tracto de salida, 0,5 para índice de Tei y 190 ms para intervalo PR) permiten descartar con sensibilidad y valor predictivo negativo del 100% la aparición de eventos arrítmicos durante el seguimiento. Se empleó el test *Log-Rank* para comparar la evolución libre de eventos al dividir la población de pacientes en 2 subgrupos según el punto de corte obtenido con las curvas ROC para las variables que se asocian a eventos. La diferencia fue estadísticamente significativa para el acortamiento del tracto de salida, el índice de Tei y el intervalo PR. Se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para su representación gráfica.

Conclusiones

En una serie que incluye todas las formas de presentación y gravedad de síndrome de Brugada encontramos una disminución ligera de los parámetros de contractilidad global determinados por *speckle tracking* y Doppler tisular en comparación con sujetos sanos, mientras que el tamaño del ventrículo derecho y los parámetros clásicos de ecografía no mostraron diferencias significativas. Encontramos, utilizando varios parámetros temporales, una asincronía marcada entre los 2 ventrículos con retraso en la contracción del ventrículo derecho, apoyando el mecanismo etiopatogénico de alteración de la conducción postulado en esta enfermedad. Diseñamos una medida novedosa para valorar de forma objetiva la contractilidad del tracto de salida del ventrículo derecho y demostramos una reducción significativa de la contractilidad de esta región en pacientes con síndrome de Brugada. Además, los pacientes que presentaban patrón tipo 1 en el momento de la realización de ecocardiograma y los que acumulaban 2 o más factores de riesgo para sufrir arritmias tenían aún más reducida la contractilidad del tracto de salida del ventrículo derecho. Detectamos una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de eventos arrítmicos durante seguimiento y la reducción del acortamiento del tracto de salida, el aumento del índice de Tei y la prolongación del intervalo PR. Estos parámetros ofrecen valores predictivos negativos altos para descartar eventos durante el seguimiento.

Es preciso validar el acortamiento del tracto de salida del ventrículo derecho en otros laboratorios y en otras patologías puesto que es una medición nueva. Antes de plantear utilizar las variables ecográficas para la estratificación de riesgo en la práctica clínica es necesario validar estos resultados en series más amplias y multicéntricas.

*Un pensador ve sus propias acciones como experimentos y
preguntas; como intentos de descubrir algo.
El éxito y el fracaso son para él respuestas sobre todo.*

Friedrich Nietzsche

Agradecimientos

Después de un largo y sinuoso camino que ha culminado en la finalización de este trabajo, la posibilidad de agradecer a todas las personas que han participado de un modo u otro surge como un remanso de paz.

Antes de todo, me gustaría agradecer a todos los pacientes que han aceptado participado en un estudio más, sin promesas de obtener nada a cambio ofreciendo con generosidad su tiempo libre y su cuerpo para la investigación.

El pilar fundamental en el desarrollo de este proyecto ha sido el Dr. Ignacio Fernández Lozano y mi primer agradecimiento va dirigido a él. Sin su visión de futuro y su constancia en alentarme a continuar, este trabajo no hubiera visto la luz. Su gran capacidad creativa y la originalidad de sus ideas han erigido la base de esta investigación. Su pasión por el campo de las arritmias, el rigor científico, la enorme capacidad de trabajo y de organización son valores que me han guiado desde hace muchos años en el ámbito de cardiología. Y no en último lugar, su paciencia en resolver los múltiples obstáculos encontrados a lo largo del camino es una de sus principales cualidades.

Agradezco de forma muy especial a la Dra. Susana Mingo que durante muchos años ha sido un apoyo incondicional para mí en este y en muchos otros proyectos de investigación. Su rigor científico, su constancia, su entusiasmo y pasión por la investigación han sido fundamentales para poder culminar este proyecto. Durante la época de mi formación como cardiólogo y también posteriormente ha representado un ejemplo a seguir en lo profesional y también en lo personal. Su cercanía y su constante accesibilidad son inestimables

Me complace agradecer con mucho cariño a Vanessa Moñivas e Inés García Lunar, compañeras y amigas que han participado asiduamente y con entusiasmo en muchas de las tareas de este proyecto. Su aportación tanto en ideas originales como en horas de trabajo es incalculable. Sin ellas todo hubiera sido mucho más difícil y agotador.

Mis agradecimientos van dirigidos también a los compañeros de la Unidad de Imagen (Jesús Mirelis, Miguel Ángel Caveró) y de la Unidad de Arritmias (Victor Castro y Jorge Toquero) que me han apoyado y han participado siempre que ha sido necesario.

Agradezco el apoyo anímico como compañera de camino y amiga a Isabel Zegrí. El personal trabajando en el servicio de cardiología de nuestro hospital, médicos, enfermeras, personal auxiliar y secretarías, me han brindado con generosidad su ayuda en todo momento. Me siento parte de una gran familia y para mí es un gran orgullo haber trabajado y compartido tantas experiencias con todos ellos. No por último, me gustaría agradecerle al Dr Luis Pulpón su confianza en mí, sus palabras de aliento y sostén que durante todos estos años me han ayudado a progresar. Su inagotable dedicación, humanidad y calidad en la atención a los pacientes serán siempre un ejemplo para mí.

Un agradecimiento especial para el grupo de trabajo del profesor Ramón Brugada del Instituto de Investigación Biomédica de Girona IDIBGI por su inestimable colaboración con el estudio genético.

Finalmente, mis agradecimientos más profundos van dirigidos a mi familia. Aunque a gran distancia, su apoyo incondicional ha sido un elemento esencial para mí durante todo este tiempo. Siempre me han transmitido que a través de trabajo asiduo todo se puede conseguir, aunque sea a miles de kilómetros y en otro idioma. Por ello y para compensar la distancia física entre nosotros, les dedico este trabajo.

Comunicaciones a congresos derivados de este trabajo

1. *Echocardiographic evidence of diminished contractility and delayed activation of right ventricle wall in patients with Brugada syndrome.* **C. Mitroi**, I. Fernandez Lozano, I. Garcia Lunar, V. Monivas Palomero, S. Mingo Santos, V. Castro Urda, J. Toquero Ramos, E. Perez Pereira, M. Sanchez Garcia, L. Alonso-Pulpon, University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. ESC Congress, Munich, Germany. Agosto 2012 (poster moderado).
2. *Alteraciones en la función regional del ventrículo derecho en pacientes con síndrome de Brugada* **Daniela Cristina Mitroi**, Víctor Castro Urda, Inés García Lunar, Vanessa Moñivas Palomero, Susana Mingo Santos, Jorge Toquero Ramos, Manuel Sánchez García e Ignacio Fernández Lozano del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. **Finalista en el concurso de las mejores comunicaciones** con el trabajo: Congreso de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Maspalomas, Octubre 2011 (comunicación oral)
3. *Alteration of regional right ventricle function in Brugada patients: a speckle tracking and Doppler tissue imaging study.* **C. Mitroi**, V. Castro Urda, V. Monivas Palomero, I. Garcia Lunar, S. Mingo Santos, J. Toquero Ramos, L. Ruiz Bautista, I. Fernandez Lozano. University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Department of Cardiology, Madrid, Spain Congreso de la European Society of Cardiology (ESC). Paris, Agosto 2011. (poster)

ÍNDICE GENERAL

Introducción.....	14
Parte 1. Síndrome de Brugada	14
Preámbulo	14
Descripción inicial	14
Criterios diagnósticos	15
Características clínicas	17
Prevalencia	18
Pruebas de provocación	19
Criterios electrocardiográficos	26
Fenocopias	32
Base genética del síndrome de Brugada	33
Mecanismos celulares e iónicos implicados en la etiopatogenia	38
Anomalías estructurales de ventrículo derecho en síndrome de Brugada	47
Estudios con resonancia magnética nuclear en síndrome de Brugada	49
Estudios con ecocardiografía en síndrome de Brugada	52
Moduladores del patrón ECG y de los eventos arrítmicos	54
Estratificación de riesgo en síndrome de Brugada	58
Alternativas terapéuticas en síndrome de Brugada	75
Conclusión	82
Parte II. Estudio ecocardiográfico	83
Ecocardiografía con técnicas de caracterización tisular. <i>Speckle tracking</i>	83
Estudio de ventrículo derecho con ecocardiografía convencional	93
Estudio ventrículo derecho empleando <i>speckle tracking</i>	99
Objetivos del estudio	103
Objetivo principal	103
Objetivos concretos	103
Hipótesis	104
Hipótesis conceptuales	104
Hipótesis operativas	104
Pacientes y métodos	105
Pacientes	105
Protocolo de realización de ecocardiogramas	109
Obtención de parámetros derivados de <i>speckle tracking</i>	112
Protocolo realización de electrocardiograma basal	116

Análisis estadístico	116
Resultados	119
Características clínicas basales y de evolución de los pacientes con SB	119
Características ecocardiográficas de pacientes con SB versus sujetos controles	124
Parámetros clásicos de ECG y ecocardiografía 2D	124
Parámetros derivados de Doppler tisular	126
Parámetros derivados de <i>speckle tracking</i>	126
Parámetros ecocardiográficos asociados a aparición de eventos durante seguimiento ...	128
Viabilidad y reproducibilidad	135
Discusión	138
Comparación entre controles y pacientes con SB	139
Alteración de la contractilidad regional a nivel de TSVD	145
Asociación entre eventos arrítmicos y hallazgos ecográficos	148
Limitaciones	150
Conclusiones	152
RESUMEN	154
Apéndice	160
Bibliografía	169

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aspecto ECG de los patrones tipo 1, 2 y 3 en las derivaciones precordiales derechas	16
Figura 2 Ejemplo de transformación de un patrón tipo 3 en un patrón tipo 1 bajo infusión de flecainida.....	21
Figura 3. Ejemplo de utilización de las derivaciones precordiales ‘altas’	24
Figura 4. Relación espacial entre la localización TSVD determinada por angiografía y la posición de las derivaciones precordiales.....	25
Figura 5. Principales características del patrón ECG tipo 1.....	27
Figura 6. Características ECG que diferencian patrón tipo 1 de BRD.....	28
Figura 7. Características ECG que diferencian patrón SB tipo 1 de ECG del atleta.....	29
Figura 8. Ejemplo de cómo calcular ángulo β y base del triángulo.....	30
Figura 9. Proteínas implicadas en patogenia SB.....	37
Figura 10. Principales fases del potencial de acción y las corrientes iónicas que lo producen.....	39
Figura 11. Morfología potencial de acción a nivel epicárdico y endocárdico.....	40
Figura 12. Mecanismo aparición alteraciones ECG en SB.....	41
Figura 13. Mecanismo de arritmogénesis en SB.....	42
Figura 14. Electrogramas bipolares de epi y endocardio (A) e inicio de arritmia ventricular por reentrada de fase 2 (B) en un modelo experimental de SB.....	43
Figura 15. Teoría de la despolarización: la conducción lenta a nivel de TSVD produce el patrón ECG típico de SB.....	43
Figura 16. Imagen durante procedimiento de ablación epicárdica de TSVD.....	45
Figura 17. Esquema embriogénesis TSVD a partir de células migradas de la cresta neural.....	46
Figura 18. Portada página web www.brugadadrugs.org	55
Figura 19. Incidencia de terapia apropiadas por DAI según presentación clínica.....	59
Figura 20. Episodio de FV autolimitada registrada por DAI que produce síncope.....	60
Figura 21. Fragmentación ECG	65
Figura 22. Variabilidad en la amplitud de la onda T.....	69
Figura 23. Modalidad de medición $T_{peak}-T_{end}$ e intervalo QT.....	70
Figura 24. Estudios de inducibilidad arritmias en pacientes asintomáticos con SB.....	71
Figura 25. Estudios de inducibilidad arritmias en pacientes con SB y antecedentes de síncope.....	73
Figura 26. Estratificación de riesgo con combinaciones de factores predictores.....	74
Figura 27. Principales predictores de eventos arrítmicos durante el seguimiento en pacientes con síndrome de Brugada.....	75
Figura 28. Recomendaciones para implante DAI en pacientes con SB.....	78
Figura 29. Representación esquemática del riesgo de sufrir MS y la consecuente decisión sobre implante DAI.....	79
Figura 30. Marcadores acústicos miocárdicos.....	84
Figura 31. Modalidad de cálculo strain rate y strain.....	85

Figura 32. Disposición de fibras miocárdicas y su relación con los tipos de strain aplicables a VI.	86
Figura 33. Dependencia de ángulo de los parámetros de deformación miocárdica	88
Figura 34. Modo de cálculo strain longitudinal.....	89
Figura 35. Definición de varias medidas de pico de strain que se pueden emplear.....	91
Figura 36. Principales aplicaciones clínicas y fuentes de variabilidad de los parámetros de deformación miocárdica.....	92
Figura 37. Plano recomendado para realizar mediciones de VD	94
Figura 38. Principales medidas anatómicas recomendadas para la valoración VD por eco 2D.....	95
Figura 39. Ventrículo derecho por ecografía 3D	96
Figura 40. Principales parámetros para valoración función sistólica VD usados en práctica clínica.	99
Figura 41. Ejemplo de una curva de strain con un índice de asincronía intraventricular marcada.....	102
Figura 42. Modo de cálculo parámetros de asincronía derivados de Doppler tisular .	111
Figura 43. Modo de cálculo parámetros de strain longitudinal de ventrículo derecho	113
Figura 44. Modo de cálculo acortamiento TSVD empleando speckle tracking.....	115
Figura 45. Distribución número de factores de riesgo clásicos en la población con SB.	122
Figura 46. Comparación de la variable acortamiento del TSVD entre los grupos control, SB con y sin eventos.	130
Figura 47. Comparación de la variable índice Tei entre los grupos control, SB con y sin eventos	131
Figura 48. Comparación de la variable intervalo PR entre los grupos control, SB con y sin eventos.....	132
Figura 49. Curvas ROC de las principales variables asociadas a aparición de eventos durante seguimiento	133
Figura 50. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos trazados empleando los puntos de corte de las variables que se asocian a eventos obtenidas con la curva ROC.	135
Figura 51. Grafico Bland-Altman que demuestra variabilidad intra e interobservador para acortamiento TSVD.	136
Figura 52. Grafico Bland-Altman que demuestra variabilidad intra e interobservador para strain longitudinal segmento basal VD	137
Figura 53. Grafico Bland-Altman que demuestra variabilidad intra e interobservador para strain longitudinal global medio de la pared libre del VD.....	137

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fármacos y dosis utilizadas para para la provocación farmacológica en SB	20
Tabla 2. Características del patrón ECG tipo 1 y diagnóstico diferencial	27
Tabla 3: Características principales y diagnóstico diferencial del patrón ECG tipo 2	29
Tabla 4. Otras características ECG que apoyan diagnóstico de SB.....	31
Tabla 5. Características ECG de los principales diagnósticos diferenciales con SB.....	31
Tabla 6. Condiciones que pueden provocar fenocopias SB	33
Tabla 7. Genes asociados a variantes patogénicas en SB.....	36
Tabla 8 Fármacos y sustancias que pueden modular SB ^{138,139,140}	56
Tabla 9. Historia familiar MS y presencia de mutación SCN5A como predictores de eventos en SB	63
Tabla 10. Fragmentación QRS como predictor de eventos en SB.....	66
Tabla 11. Opciones terapéuticas en SB	77
Tabla 12. Valores normales de los principales parámetros de tamaño VD	97
Tabla 13. Valores normales parámetros de función sistólica VD ²⁴¹	99
Tabla 14. Principales características clínicas de los pacientes con SB	121
Tabla 15. Características clínicas de los pacientes que sufren eventos durante el seguimiento	124
Tabla 16 Características clínicas, por ecografía convencional y ECG en pacientes con SB versus controles.....	125
Tabla 17. Parámetros derivados de Doppler tisular en pacientes con SB versus controles.....	126
Tabla 18. Parámetros derivados de speckle tracking en pacientes con SB versus controles.....	127
Tabla 19. Análisis univariante de las variables que se asocian a aparición de eventos durante el seguimiento	129
Tabla 20. Estimación riesgo para variables que se asocian a eventos en análisis univariante.....	129
Tabla 21. Variables asociadas a aparición de eventos arrítmicos, áreas bajo la curva e intervalos de confianza.....	133
Tabla 22. Puntos de corte y características de los principales parámetros que se asocian a eventos clínicos.....	134
Tabla 23. Coeficiente de correlación intraclase inter e intraobservador para medidas por speckle tracking.....	136
Tabla 24. Principales series de la literatura y características de riesgo de los pacientes.	149

Lista de abreviaturas

AF.....	antecedentes familiares
AP.....	arteria pulmonar
ATP.....	<i>antitachycardia pacing</i>
BAV.....	bloqueo aurículoventricular
BIRD.....	bloqueo incompleto de la rama derecha
BRD.....	bloqueo de la rama derecha
DAI.....	desfibrilador automático implantable
DAVD.....	displasia arritmogénica de ventrículo derecho
DTI.....	Doppler tisular
dx.....	diagnostico
ECG.....	electrocardiograma
EEF.....	estudio electrofisiológico
EHRA.....	<i>European Heart Rhythm Association</i>
Esp.....	Especificidad
ExV.....	extrasístole ventricular
FA.....	fibrilación auricular
FAC.....	<i>fractional area change</i>
FE.....	fracción de eyección
f-QRS.....	fragmentación QRS
FV.....	fibrilación ventricular
HR.....	<i>hazard ratio</i>
HRS.....	<i>Heart Rhythm Society</i>
HTA.....	hipertensión arterial
HTP.....	hipertensión arterial pulmonar
IAIV.....	índice de asincronía intraventricular
IC.....	intervalo de confianza
ICC.....	coeficiente de correlación intraclase
JACC.....	<i>Journal of American College of Cardiology</i>
MSC.....	muerte súbita cardiaca

PNS.....polimorfismo de nucleótido simple
RMN.....resonancia magnética nuclear
ROC.....*receiver-operating characteristic*
ROI.....*region of interest*
SB.....Síndrome de Brugada
Sb.....sensibilidad
SIV.....septo interventricular
ST.....speckle tracking
SUDS.....*Sudden unexplained death síndrome*
TC.....tomografía computarizada
TA.....tormenta arrítmica
 $T_{peak}-T_{end}$intervalo desde pico de onda T hasta final de onda T
TSVD.....tracto de salida del ventrículo derecho
TTM..... diferencia entre intervalo de tiempo desde inicio onda R a inicio de onda S por DTI en el anillo tricúspide y su equivalente en el anillo mitral medial
TTL.....diferencia entre intervalo de tiempo desde inicio onda R a inicio de onda S por DTI en el anillo tricúspide y su equivalente en el anillo mitral lateral
TV.....taquicardia ventricular
TVNS.....taquicardia ventricular no sostenida
VAT.....variabilidad de la amplitud de la onda T
VD.....ventrículo derecho
VI.....ventrículo izquierdo
VPN.....valor predictivo negativo
VPP.....valor predictivo positivo

Introducción

Parte 1. Síndrome de Brugada

Preámbulo

Pocos descubrimientos en el ámbito de la medicina han suscitado tanto interés entre investigadores del mundo entero, han generado tantos experimentos e hipótesis y provocado controversias y consensos. Es fascinante observar cómo, durante 25 años después de la primera descripción, se han ido despejando muchas áreas de desconocimiento sólo para descubrir unas cuantas más por aclarar. La revelación de esta enfermedad, no tan infrecuente y desde luego nada desdeñable en gravedad, nos hace reflexionar sobre la profundidad de nuestros conocimientos actuales sobre la biología humana.

Descripción inicial

El trabajo inicial publicado en JACC en 1992 hace referencia a una serie de 8 pacientes que presentan bloqueo de rama derecha (BRD), elevación de ST en precordiales derechas y muerte súbita cardíaca (MSC) con un corazón estructuralmente normal¹. De los 8 pacientes iniciales 3 eran niños y 2 de ellos hermanos lo que sugería una forma de transmisión hereditaria. El mecanismo de la muerte súbita era una taquicardia ventricular (TV) polimórfica sostenida sin claros desencadenantes (cambios ECG, prolongación QT) salvo extrasístoles ventriculares aislados (ExV) en algunos casos. No había alteraciones en el ecocardiograma en ninguno de los pacientes y tampoco

histológicas en la autopsia de 4 pacientes. Sin embargo, se identificaron alteraciones en el estudio electrofisiológico (EEF) en la mayoría de los pacientes: inducibilidad de arritmias ventriculares sostenidas o no, fibrilación auricular (FA), prolongación de intervalo HV o datos sugestivos de enfermedad de seno.

Hasta 1996 esta entidad fue conocida como *'bloqueo de rama derecha, elevación de ST persistente y síndrome de muerte súbita'* pero posteriormente investigadores japoneses empezaron a llamarlo **síndrome de Brugada (SB)**². Fue 2 años más tarde cuando, al publicarse el descubrimiento de la primera mutación genética (en el gen SCN5A que codifica el canal de sodio) que provoca este síndrome³, se confirmaba su existencia como una enfermedad independiente. En ese mismo año se dio a conocer una serie de 63 pacientes, la mayoría varones, presentando el patrón ECG típico, sin cardiopatía estructural y una alta tasa de fibrilación ventricular (FV) que no respondía a tratamiento farmacológico⁴. Posteriormente se desató un entusiasmo general en describir nuevos casos, mecanismos, evolución y tratamiento.

Criterios diagnósticos

La característica principal desde el punto de vista electrocardiográfico es la elevación de segmento ST cóncava en relación a la línea isoeletrica (*'coved type'*) y mayor de 2mm en al menos 2 derivaciones precordiales derechas con onda T negativa, lo que se denomina patrón tipo 1. Los tipos 2 y 3 consisten en una elevación del segmento ST en silla de montar (*"saddleback type"*) mayor a 2 mm para el tipo 2 y menos de 2 mm para el tipo 3 también en precordiales derechas^{5,6} (ver figura1).

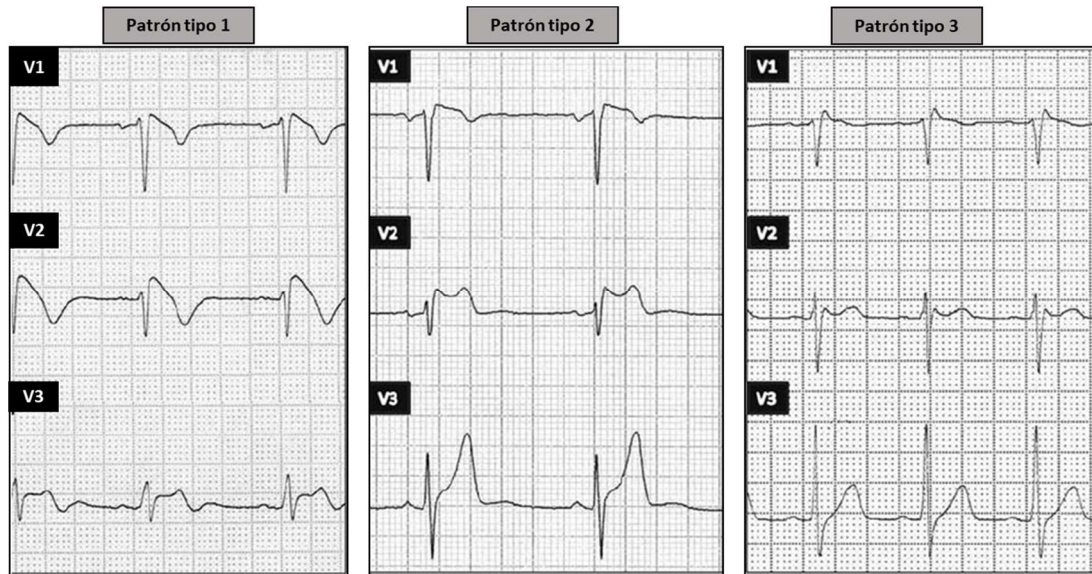


Figura 1. Aspecto ECG de los patrones tipo 1, 2 y 3 en las derivaciones precordiales derechas

El diagnóstico de síndrome de Brugada, según el consenso inicial^{5,6}, requería de la presencia del patrón tipo 1 inducido por fármacos o espontáneo junto con al menos una de las siguientes: episodio de TV polimórfica o FV documentadas, MSC en familiares con edad inferior a 45 años, patrón ECG tipo 1 en familiares, inducibilidad arritmias ventriculares en estudio electrofisiológico, síncope o respiración agónica nocturna. Posteriormente, en la revisión de los criterios diagnósticos⁷, se prescinde de los síntomas clínicos y de los antecedentes familiares.

Actualmente para el diagnóstico de SB solamente es necesaria la documentación del patrón tipo 1 espontáneo o inducido por fármacos en una sola derivación de las precordiales derechas (V1-V3) situadas en el segundo o tercero o cuarto espacio intercostal^{7,8}. Sin embargo hay autores que siguen abogando por la inclusión de características clínicas o familiares sobre todo cuando el patrón tipo 1 no es

espontáneo. Se ha propuesto la utilización del score de Shanghai para el diagnóstico de SB aunque esta estrategia no ha sido validada ni reconocida universalmente⁹.

Características clínicas

La enfermedad afecta sobre todo a varones donde es 8 a 10 veces más frecuente que en mujeres⁶. Los síntomas suelen aparecer en la tercera o cuarta década de vida aunque se han descritos casos en todas las edades¹⁰. Los síntomas más frecuentes son el síncope, la respiración agónica nocturna, la muerte súbita o las palpitaciones. Las primeras 2 pueden tener como sustrato una arritmia ventricular autolimitada (TV polimórfica o FV) y exigen un estudio exhaustivo y posiblemente la implantación de un DAI (clase indicación IIa)^{7,8}. También es frecuente encontrar pacientes con síncope neuromediado en cuyo caso es crucial realizar una historia clínica cuidadosa que pueda orientar el manejo clínico.

En ocasiones el diagnóstico se realiza tras un episodio de muerte súbita recuperada cuando está indicada la implantación de un desfibrilador automático implantable (DAI)(Indicación clase I)^{7,8}. Actualmente se considera que SB es responsable de 4-12% de todos los casos de MSC¹¹ y de hasta un 20% de MSC en pacientes con corazón estructuralmente normal¹². Los eventos arrítmicos se producen generalmente en reposo, durante el sueño, entre medianoche y las 06:00 de la madrugada¹³.

Las palpitaciones se deben generalmente a episodios de FA paroxística aunque también pueden aparecer el flutter auricular¹⁴, la taquicardia por reentrada nodal¹⁵ o el síndrome Wolff-Parkinson-White¹⁶, con un total de hasta 20% de los pacientes

presentando algún tipo de arritmia supraventricular. Aunque menos frecuentes están descritas la enfermedad de seno con tiempo de recuperación del nodo sinusal aumentado^{17,18}, 'parálisis' auricular (*standstill*)¹⁹, enlentecimiento de la conducción sino-auricular e intraauricular.

La mayoría de los pacientes con SB están asintomáticos, las manifestaciones ECG se suelen descubrir de forma accidental en revisiones médicas o cuando se realiza despistaje familiar. EL patrón ECG es lábil, el mismo paciente puede presentar patrones tipo 1, 2 o 3 a lo largo de su vida. La fiebre y ciertas medicaciones pueden revelar un patrón tipo 1 en un sujeto con trazado ECG basal inespecífico⁶. El ecocardiograma basal no muestra hallazgos anómalos, en caso contrario es necesario descartar que se trate de una fenocopia (ver más adelante).

Prevalencia

La prevalencia de SB varía ampliamente según el continente implicado. Los estudios actuales indican una mayor prevalencia en el suroeste asiático donde el número de casos registrados es 5 de cada 10.000 habitantes^{10,20,21} y el más alto registrado en Japón, 12 casos/10.000 habitantes^{22,23}. Hasta 10 veces más frecuentes son los patrones tipo 2 y 3 aunque no sabemos qué porcentaje de ello son verdaderos SB²². Dado el carácter cambiante del patrón ECG es posible que la prevalencia sea mucho más alta. De hecho, un estudio prospectivo más reciente reporta una prevalencia de hasta 27 casos/10.000 habitantes en Japón²⁴. Igualmente, si en EE.UU. la prevalencia descrita inicialmente era de 3/10.000^{25,26}, en estudios prospectivos recientes parece mucho

más alta²⁷. En Europa se ha estimado una prevalencia de 0,1-2/10.000^{28,29,30,31,32}, en Irán 5,4/10.000³³, 2/10.000 en Filipinas³⁴. Se han descrito casos aislados en sujetos de etnia africana aunque no hay estudios de prevalencia³⁵. Un metaanálisis reciente calcula una prevalencia media de 0,4% en todo el mundo³⁶.

De la prevalencia alta en el suroeste asiático habla la existencia de un síndrome descrito casi al mismo tiempo que SB, SUDS (*Sudden Unexpected Death Syndrome*)¹⁰. Es tan frecuente en este área geográfica que ha recibido varias denominaciones 'populares': *Lai Tai* ("fallecido en el sueño") en Tailandia de noroeste, *Bangungut* ("gemir y morir durante el sueño") en Filipinas y *Pokkuri* ("muerte brusca inesperada nocturna") en Japón³⁷. Afecta a varones jóvenes sin cardiopatía de base, el fallecimiento produciéndose durante la noche por FV. La primera serie que recoge estos casos pone de manifiesto el patrón ECG particular con aspecto de bloqueo de rama derecha y elevación de ST convexa en precordiales derechas³⁷. Posteriormente, una revisión exhaustiva de todos los casos de SB en el mundo entero demuestra que un 58% de los pacientes con SB tiene origen asiático³⁸. Finalmente, el consenso de expertos en 2005 establece que SUDS y SB son la misma entidad^{6,39}.

Pruebas de provocación

SB se diagnostica en presencia de patrón ECG tipo 1 (elevación ST cóncava hacia la línea isoeletrica, de más de 2mm con pendiente descendente y onda T negativa) en al menos una derivación de las precordiales derechas (V1-V2), espontánea o provocada por fármacos, en el cuarto espacio intercostal o en los espacios intercostales segundo

o tercero⁷. El patrón electrocardiográfico en SB es altamente variable, pacientes con formas agresivas de la enfermedad y confirmación genética pueden no presentar un patrón tipo 1 basalmente^{40,41,42}. Los fármacos antiarrítmicos que bloquean el canal de sodio (grupo 1C de la clasificación Vaughn Williams) ponen de manifiesto en el patrón tipo 1 cuando se sospecha SB y se usan para aumentar el rendimiento diagnóstico del ECG⁷. Las alternativas son ajmalina, flecainida, psilcainida o procainamida. El test se realiza con monitorización ECG continua y la infusión de fármaco debe interrumpirse cuando se objetiva el típico patrón tipo 1, cuando se produce elevación ST de más de 2mm, si aparecen arritmias supra o ventriculares o si la duración del QRS aumenta más de un 30%⁵. Este último criterio ha sido contestado por Batchvarov *et al*⁴³ al demostrar que la interrupción de la prueba de provocación con el ensanchamiento QRS puede aumentar los falsos negativos. Hay que tener especial precaución cuando se realiza un test de provocación en pacientes con alteraciones ECG basales como alteración de la conducción auriculo-ventricular, intraventricular o intraauricular. Se recomienda que el test se realice en un entorno donde existe equipamiento para reanimación cardiopulmonar disponible y, en casos de alto riesgo de sufrir bloqueo avanzado, en sala de electrofisiología con un marcapasos transitorio *in situ*. La monitorización se debe mantener hasta que desaparezcan las alteraciones ECG inducidas por el fármaco.

Tabla 1. Fármacos utilizados para test de provocación SB⁶	
Ajmalina	1mg/kg/5min vía intravenosa
Flecainida	2mg/kg/10min vía intravenosa, 400mg vía oral
Psilcainida	1mg/kg/10 min vía intravenosa
Procainamida	10mg/kg/10 min vía intravenosa

Tabla 1. Fármacos y dosis utilizadas para para la provocación farmacológica en SB

El test de provocación se considera positivo cuando se induce un patrón tipo 1 en al menos una derivación de las precordiales derechas (V1-V2), tanto en su localización clásica (cuarto espacio intercostal) o en localización 'alta' en segundo o tercero espacio intercostal (ver figura 2). La transición de patrón tipo 3 a patrón tipo 2 se considera no concluyente. La ausencia de inducción de un patrón tipo 1 se asocia a buen pronóstico con EEF sin inducibilidad y ausencia de arritmias ventriculares en el seguimiento⁴⁴.

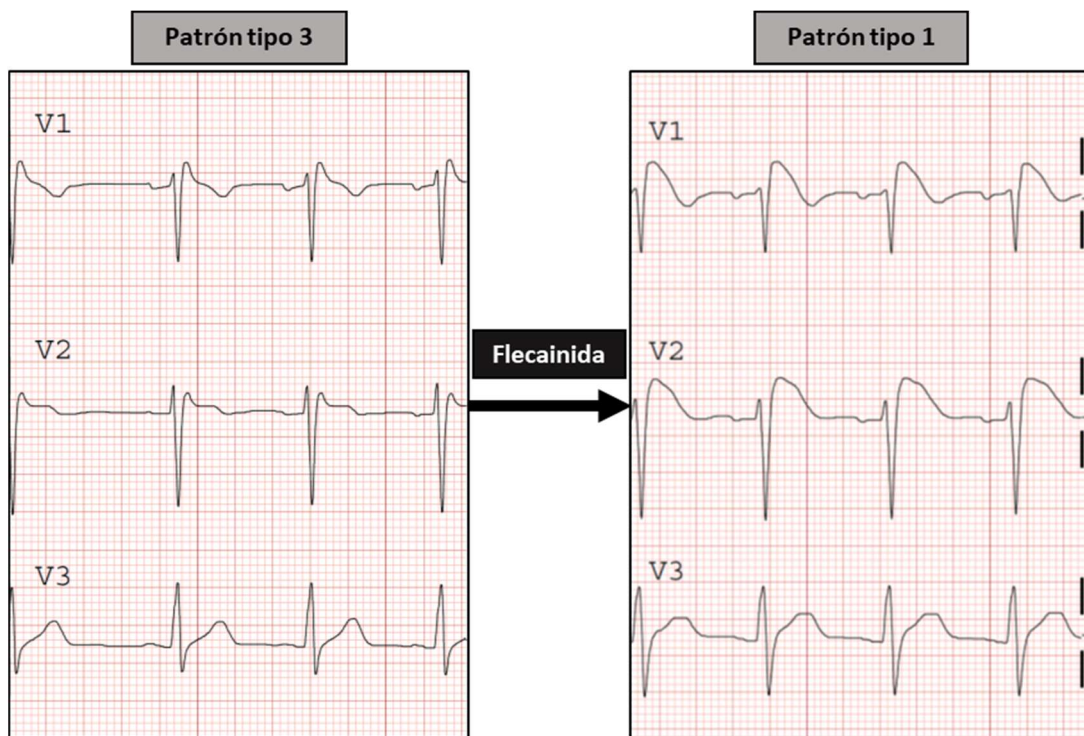


Figura 2 Ejemplo de transformación de un patrón tipo 3 en un patrón tipo 1 bajo infusión de flecainida.

No se debería emplear la provocación con bloqueantes del canal de sodio en pacientes que han presentado en algún momento patrón tipo 1 puesto que no aporta información pronóstica adicional. Batchvarov *et al*⁴⁵ describen que en un 10,3% de los test de ajmalina positivos se objetiva el patrón típico de SB también en las derivaciones

periféricas. Parece que se asocia a intervalos QRS y QT prolongados y se produce generalmente en sujetos sintomáticos con antecedentes familiares de MSC.

Se han descrito casos de disociación electromecánica y arritmias ventriculares graves durante la prueba^{6,46,47,48}. La aparición de arritmias parece favorecida cuando se mantiene la infusión de fármaco a pesar de la aparición de un patrón tipo 1. Hay autores que recomiendan la administración fraccionada de fármaco (por ejemplo ajmalina de 10 en 10mg) hasta cumplir criterios de finalizar el test o hasta alcanzar dosis objetivo⁴⁸. La infusión de isoproterenol puede revertir los efectos de los bloqueantes de sodio si aparecen complicaciones arrítmicas⁶.

De todos los fármacos bloqueantes del canal de sodio disponibles la preferida es la ajmalina porque tiene vida media corta y demostró alta eficacia⁴⁹. Usar las derivaciones precordiales 'altas'⁵⁰ o derivaciones precordiales bipolares (polo positivo en V2 y negativo en V4-V5)⁵¹ pueden aumentar el rendimiento diagnóstico. Sin embargo, ajmalina no está disponible en muchos países y la alternativa más usada en Europa es la flecainida. Esta última tiene varias limitaciones: puede conducir a hasta un 32% de falsos negativos al provocar mayor inhibición de la corriente I_{to} (SB inducible con ajmalina pero no con flecainida)⁵² y precisa una monitorización ECG más prolongada al tener una vida media más larga con posibilidad de aparición tardía (90 min de la infusión) del patrón tipo 1⁵³.

Se ha descrito la posibilidad registrar ECG postprandial después de una comida copiosa como test de provocación⁵⁴ aunque es difícil de estandarizar. Parece evidente que este *trigger* favorece la aparición del patrón tipo 1 sobre todo en horario nocturno y en

pacientes sintomáticos y por tanto de alto riesgo^{54,55,56} y podría estar ligado a eventos arrítmicos en esas condiciones.

Otro desencadenante reconocido del patrón tipo 1 es la fiebre^{57,58}. No solo pone de manifiesto el patrón ECG si no que es un desencadenante de arritmias ventriculares malignas^{59,60} sobre todo en niños donde las infecciones virales febriles son frecuentes⁶¹. Queda demostrado en estudios experimentales que las alteraciones iónicas responsables de la aparición del patrón tipo 1 son dependientes de la temperatura^{62,63}. Los pacientes con SB desencadenado por fiebre suelen tener un test de provocación farmacológica positivo y están predispuestos a sufrir eventos arrítmicos durante el seguimiento⁶⁴. Las recomendaciones actuales enfatizan la necesidad de tratamiento antipirético precoz en sujetos con SB diagnosticado previamente para prevenir arritmias ventriculares⁸. En pacientes con patrón tipo 1 provocado por fiebre no se considera indicado realizar test de ajmalina ya que no aporta información adicional⁹.

La colocación de las derivaciones precordiales derechas en segundo o tercero espacio intercostal en lugar del cuarto espacio intercostal aumenta el rendimiento diagnóstico del ECG tanto en condiciones basales como durante las pruebas de provocación farmacológica^{50,65,66} (ver figura 3). La probabilidad de sufrir eventos no difiere según la localización de las derivaciones V1-V2 si demuestran patrón tipo 1⁶⁷ y las guías actuales aceptan que el diagnóstico se realice tanto en la disposición 'clásica' como en las derivaciones precordiales 'altas'^{7,8}.

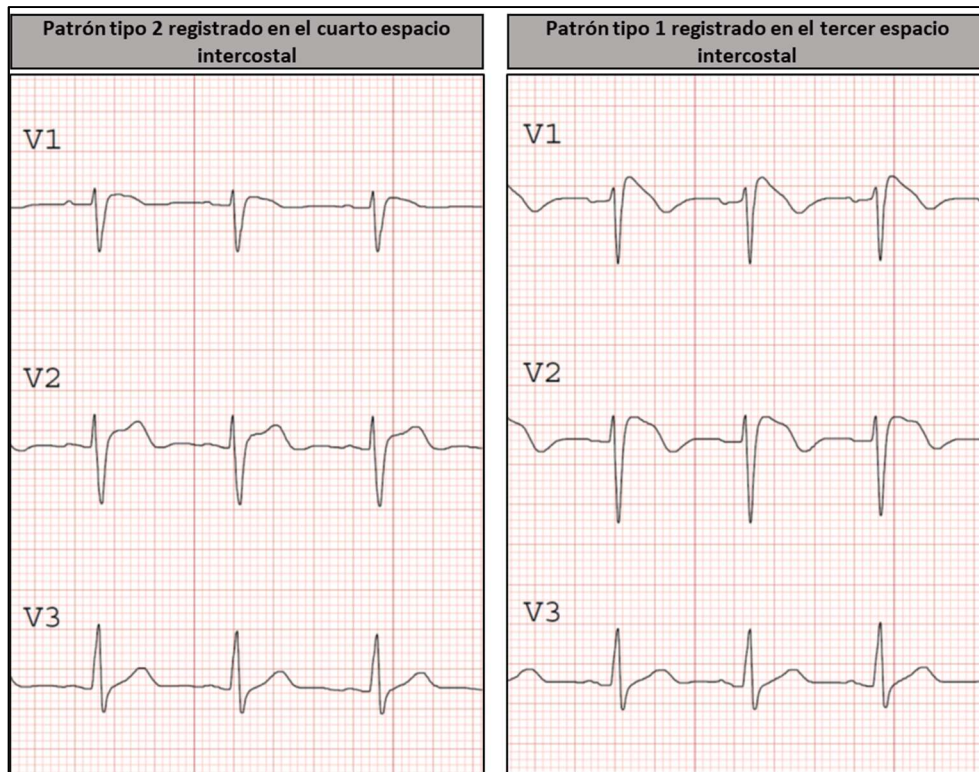


Figura 3. Ejemplo de utilización de las derivaciones precordiales 'altas'.

En el mismo paciente y en el mismo momento, en el cuarto espacio intercostal se registran un patrón tipo 2, no diagnóstico mientras que las derivaciones precordiales altas colocadas en el tercer espacio intercostal permiten identificar un patrón tipo 1 espontáneo.

La explicación de este hallazgo es que el tracto del salida del ventrículo derecho (TSVD), considerado como origen de las alteraciones ECG características del patrón tipo 1, está localizado en muchos pacientes más cerca del segundo o tercer espacio intercostal que del cuarto. Este hecho ha sido demostrado a través de estudios angiográficos⁶⁸ y con resonancia magnética nuclear (RMN)⁶⁹ (figura 4).

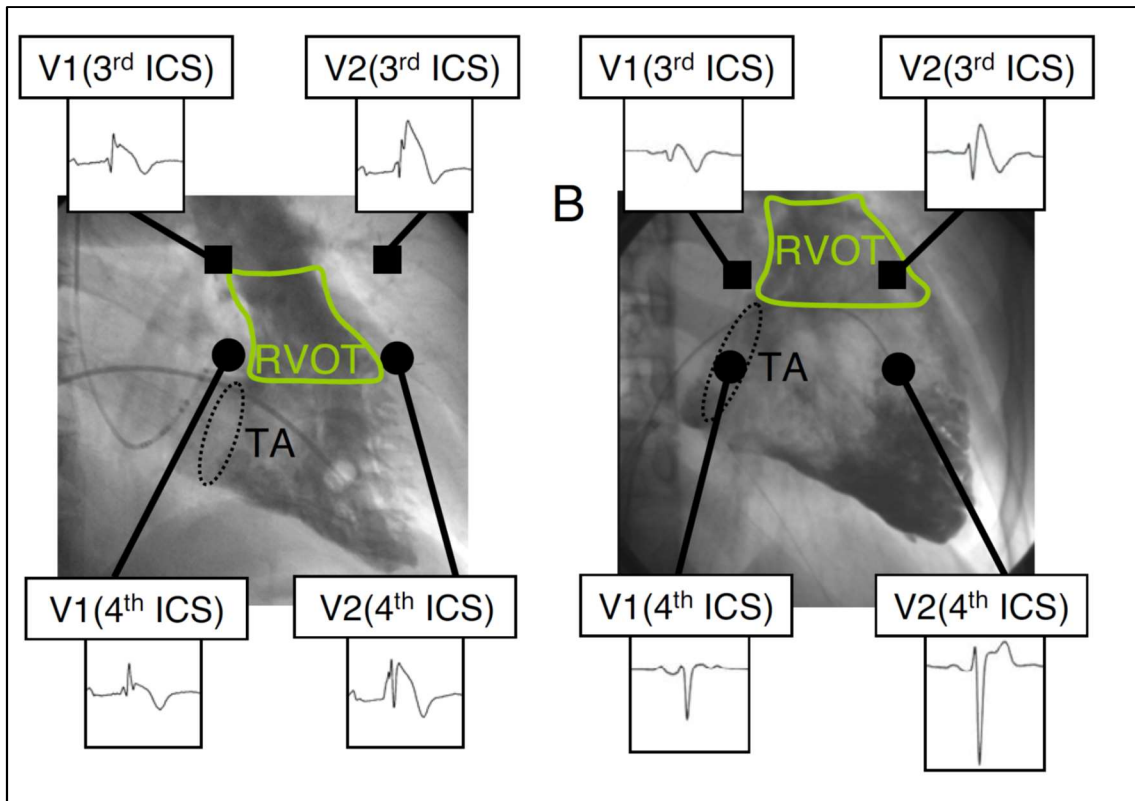


Figura 4. Relación espacial entre la localización TSVD determinada por angiografía y la posición de las derivaciones precordiales.

Tomada de Nagase *et al.* *Electroanatomical Correlation of Repolarization Abnormalities in Brugada Syndrome Detection of Type 1 Electrocardiogram in the Right Ventricular Outflow Tract*⁶⁸

Otra modalidad de aumentar la probabilidad de objetivar el patrón tipo 1 es usando Holter ECG de 12 derivaciones con la opción adicional de registrar derivaciones precordiales 'altas'. Podría ser una alternativa para pacientes con ECG *borderline* para evitar un test de provocación o en pacientes con SB farmacológico donde la demostración de un patrón tipo 1 espontáneo modifica el perfil de riesgo^{70,71}. Este tipo de registros demuestran la marcada variabilidad del patrón tipo 1 a lo largo del día con más elevación ST en el periodo postprandial y en momentos de activación vagal^{55,72}.

Los pacientes con antecedentes de eventos arrítmicos parecen más predispuestos a este tipo de variaciones del patrón ECG^{55,72}.

Criterios electrocardiográficos

Tras la publicación inicial en 2003 y 2005 del primer y segundo documento de consenso sobre los criterios diagnósticos del SB, dada la importancia de patrón ECG, ha quedado patente la necesidad de definir mejor las características ECG sobre todo para poder realizar un diagnóstico diferencial con patrones muy frecuentes en la población general (bloqueo de rama derecha completo o incompleto (BIRD), ECG en atletas, pectus excavatum). En 2012 se publicó un consenso sobre las alteraciones ECG típicas en el SB y como poder diferenciarlas de otros patrones comunes en sujetos sanos⁷³. Quizás el cambio más importante es la propuesta de fusión entre los patrones inicialmente descritos como 2 y 3 ya que la diferencia entre ellos no es clara y no tiene valor ni en establecer diagnóstico ni para predecir pronóstico. Por lo tanto, solo deberían usarse la denominación de patrón SB tipo 1 y patrón SB tipo 2. Las características definitorias de los 2 patrones ECG y los diagnósticos diferenciales están descritos en las tablas 2-5 y figuras 5-7.

Tabla 2. Características del patrón ECG tipo 1 y diagnóstico diferencial	
Características patrón tipo 1	Diagnóstico diferencial
Elevación del punto de unión QRS-segmento ST a más de 2mm en relación a línea isoeletrica. Si la elevación de ese punto es inferior a 2 mm el patrón no es diagnóstico y son necesarias pruebas de provocación (Figura 5A)	
El segmento ST tiene un aspecto cóncavo en relación a línea isoeletrica o puede ser rectilíneo. Le sigue una onda T negativa y simétrica (Figura 5B y 5C)	
El descenso del segmento ST es progresivo, el punto de unión QRS-ST es siempre el punto más elevado en comparación con la elevación ST a 40 ms y este más que a los 80ms (Figura 5D)	En BRD no hay elevación mantenida del segmento ST, el segmento ST suele estar más bien descendido por debajo de línea isoeletrica
El descenso del segmento ST es lento, menos de 0,04mV desde el punto más alto del segmento ST a 40ms (Figura 6)	El descenso ST es rápido en el bloqueo de rama derecha, > 0,04mV a los 40ms (Figura 6)
El cociente entre la elevación a nivel del punto más alto/ elevación a los 80ms es siempre superior a 1 (Figura 7B)	El cociente entre la elevación a nivel del punto más alto/ elevación a los 80ms es inferior a 1 en patrón ECG del atleta (Figura 7A)
La duración del complejo QRS es mayor en V1-V2 en comparación con precordiales izquierdas. El punto J se define con dificultad en precordiales derechas y generalmente, en las precordiales izquierdas donde se visualiza mejor, suele ocurrir antes que el punto de unión QRS-ST en V1-V2	
El patrón tipo 1 suele visualizarse en V1 o V2 o ambas pero nunca de forma aislada en V3.	
No hay onda S terminal en precordiales izquierdas a diferencia de BRD.	En el BRD la duración del QRS esta aumentada a más de 120ms en todas las derivaciones con la presencia de una onda S marcada y ancha en derivaciones izquierdas

Tabla 2. Características del patrón ECG tipo 1 y diagnóstico diferencial

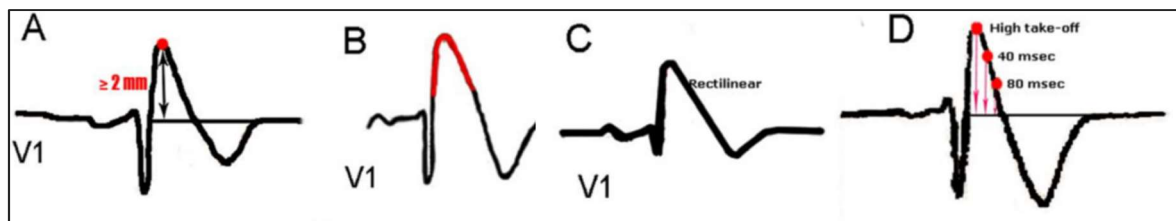


Figura 5. Principales características del patrón ECG tipo 1.

5A Elevación del punto de unión QRS-segmento ST a más de 2mm en relación a línea isoeletrica. 5B El segmento ST tiene un aspecto cóncavo en relación a línea isoeletrica seguido de onda T negativa. 5C El segmento ST puede ser rectilíneo. 5D El

descenso del segmento ST es progresivo. Tomada de Bayés de Luna *et al. New Electrocardiographic Features in Brugada Syndrome* ⁷⁴

En 2010 Nishizaki *et al*⁷⁵ usaron un algoritmo automático, computarizado para diagnosticar el patrón tipo 1 y 2 en una extensa población demostrando buena correlación con el diagnóstico visual por expertos. De este trabajo se han adoptado sobre todo los criterios para diagnosticar el patrón tipo 1 y diferenciarlo del BRD completo o incompleto.

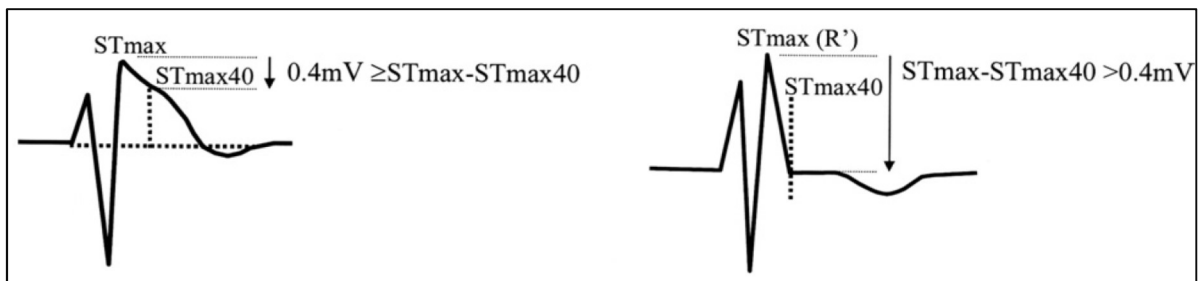


Figura 6. Características ECG que diferencian patrón tipo 1 de BRD.

A la izquierda se representa el patrón SB tipo 1 y a la derecha el complejo QRS en bloqueo de rama derecha. Tomada de Nishizaki *et al. Classification and assessment of computerized diagnostic criteria for Brugada-type electrocardiograms*⁷⁵

Posteriormente Zorzi *et al*⁷⁶ estudiaron estos criterios en el diagnóstico diferencial entre el patrón tipo 1 y la repolarización precoz presente en derivaciones precordiales derechas de atletas. En SB el cociente elevación ST a nivel de punto J/elevación ST a 80ms es siempre > 1 mientras que en la repolarización precoz es < 1 con una precisión diagnóstica de 98,7%.

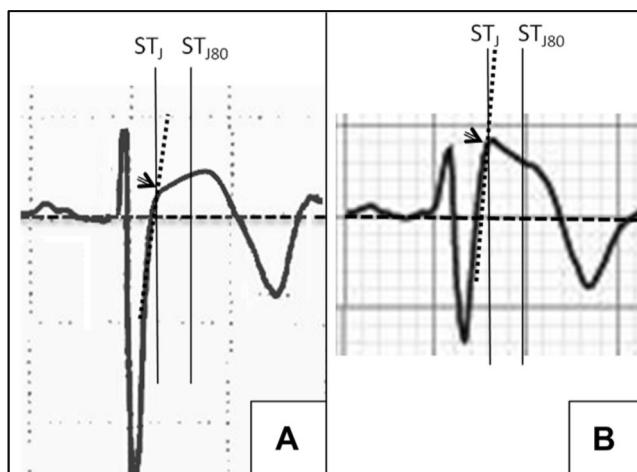


Figura 7. Características ECG que diferencian patrón SB tipo 1 de ECG del atleta.

7A. Patrón ECG en derivaciones derechas típico de un atleta. 7B. Patrón SB tipo 1. Tomada de Zorzi *et al. Differential diagnosis between early repolarization of athlete's heart and coved-type Brugada electrocardiogram*⁷⁶

Tabla 3. Características principales y diagnóstico diferencial patrón ECG tipo 2	
Características patrón tipo 2	Diagnóstico diferencial
Onda r' en V1-V2 de una amplitud de al menos 2 mm seguida de un segmento ST convexo hacia la línea isoeletrica y con elevación de al menos 0,5mm. Aspecto en 'silla de montar'. Seguida de onda T positiva en V2, variable en V1. La amplitud máxima de la ondas T es superior a la elevación mínima del segmento ST	
La onda r' en redondeada, ancha con un descenso lento	En BIRD y en ECG de atletas la onda r' es puntiaguda y rápidamente descendiente.
Duración QRS prolongada en V1-V2 en comparación con el resto de las derivaciones	Duración QRS igual en todas las derivaciones en BIRD y ECG del atleta
El ángulo β , entre la parte ascendente y la parte descendente de la onda r' es superior a 58° (Figura 8)	El ángulo β es < a 58° en BIRD
La base del triángulo formado por la onda r' a 5mm de su punto más alto es mayor a 4mm (Figura 8)	La base del triángulo formado por la onda r' es inferior a 4mm en BIRD

Tabla 3: Características principales y diagnóstico diferencial del patrón ECG tipo 2

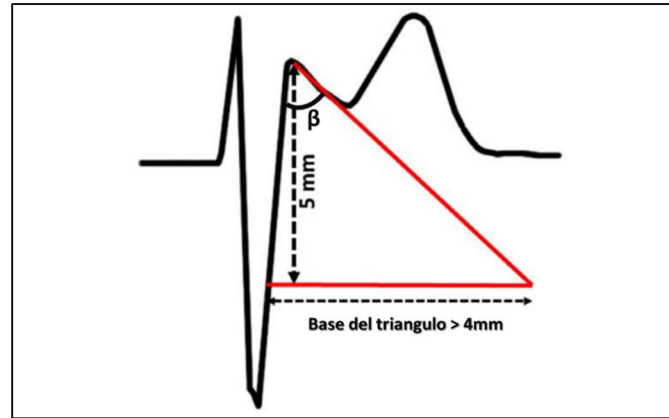


Figura 8. Ejemplo de cómo calcular ángulo β y base del triángulo.

Tomada de Bayés de Luna *et al.* *New Electrocardiographic Features in Brugada Syndrome*⁷⁴.

Chevallier *et al*⁷⁷ describieron por primera vez la posibilidad de medir el ángulo β entre las ramas ascendente y descendente de la onda r' característica del patrón 2 así como el punto corte de 58° que permitía diferenciarlo del patrón benigno del BIRD. El valor predictivo negativo de presentar un valor inferior a 58° era del 87% cuando se comparaba con los resultados del test de ajmalina. Serra *et al*⁷⁸ estudian una población de atletas con patrón rSr' en precordiales derechas versus pacientes con SB con patrón tipo 2. Concluyen que el punto de corte de $36,8^\circ$ para el ángulo β ofrece un valor predictivo negativo del 88,5% y proponen calcular la base del triángulo a la altura de 5mm por debajo del punto J. Valores inferiores a 4 mm (160ms) tienen un valor predictivo negativo del 87,9% para excluir SB. Probablemente tenga más aplicabilidad en la práctica clínica la medición de la base del triángulo ya que la medición de un ángulo es siempre más complicada. Hay otras series más reducidas que proponen un valor de corte de 23° para el ángulo β ⁷⁹.

Sobre todo en atletas, la colocación de las precordiales derechas en segundo o tercer espacio intercostal conlleva a encontrar un alto porcentaje de patrón rSr⁸⁰.

Especialmente en este grupo la medición del ángulo β y de las base del triángulo es útil para descartar SB⁸¹.

Tabla 4. Otras características ECG que apoyan diagnóstico de SB⁷⁴
Prolongación ligera del intervalo QT en precordiales derechas
Prolongación PR y ligero aumento de duración QRS
Presencia arritmias supraventriculares, más frecuentemente FA
Patrón de repolarización precoz en cara inferior
Fragmentación QRS
Ondas T de amplitud alternante especialmente después de provocación con bloqueantes canal de sodio

Tabla 4. Otras características ECG que apoyan diagnóstico de SB

Tabla 5. Características ECG de los principales diagnósticos diferenciales con SB⁷⁴	
BRD	La onda R' es seguida de un descenso del segmento ST por debajo de la línea isoeletrica y la onda R' es estrecha
Atletas	Onda r' estrecha, segmento ST isoeletrico en V1. El cociente entre la elevación ST a nivel del punto J/ elevación ST a los 80ms es inferior a 1
Pectus excavatum	Onda P negativa en V1 a pesar de correcta colocación de los electrodos. Onda r' estrecha. Elevación ST muy discreta con onda T positiva o bifásica, positiva/negativa
Displasia arritmogénica VD	BRD atípico, ST generalmente isoeletrico, aparición de onda epsilon. Ondas T negativas V1-V4
Repolarización precoz	Elevación de punto J y del segmento ST convexo hacia la línea isoeletrica. Aparecen sobre todo en cara inferior y V4-V6

Tabla 5. Características ECG de los principales diagnósticos diferenciales con SB

La descripción inicial de SB incluye en su definición la presencia de BRD¹. Sin embargo, tras la clarificación fisiopatológica de los mecanismos que producen su firma electrocardiográfica se dedujo que poco tenía que ver con un bloqueo de rama 'clásico'. Inicialmente Kandori *et al*⁸² con el uso de magnetocardiografía y posteriormente Pérez-Riera *et al*⁸³ empleando vectorcardiografía demuestran un patrón de despolarización y repolarización completamente diferente entre sujetos con

SB y BRD y ambos diferentes de sanos. Ambos estudios demostraron que las anomalías en SB se deben a una activación tardía y lenta a nivel TSVD y es distinta al BRD.

Además, hay evidencia que el patrón SB y BRD pueden coexistir^{84,85}. La presencia del BRD puede enmascarar por completo el patrón típico del SB. La estimulación por marcapasos a nivel de VD que 'revierte' el BRD o el uso de provocación farmacológica puede poner de manifiesto el patrón ECG típico. Por lo tanto la presencia de BRD no excluye SB y se debe profundizar el estudio en aquellos casos donde persisten sospechas clínicas.

Fenocopias

La terminología de fenocopia SB fue introducida en 2012 por Baranchuk *et al*⁸⁶ para definir aquellos casos donde aparece un patrón tipo 1 o 2 en contexto de una situación intercurrente. Tras la desaparición del factor inductor el aspecto ECG se normaliza y no hay datos clínicos, antecedentes familiares, test de provocación farmacológica o test genético (este último no es obligatorio) que apoyen un diagnóstico de SB. Las condiciones que pueden provocar una fenocopia de SB han sido clasificadas en varias categorías según los casos publicados en la literatura a lo largo del tiempo⁸⁷ (tabla 6). Existe una página web dedicada a realizar un registro de estos casos⁸⁸. Tanto la aplicación de los criterios ECG de diagnóstico como la opinión de expertos internacionales en SB fracasan a la hora de diferenciar las fenocopias de los casos reales^{89,90}. En consecuencia, antes de realizar un diagnóstico definitivo de SB hay que

identificar y corregir aquellas circunstancias que puedan explicar las manifestaciones ECG.

Tabla 6. Condiciones que pueden provocar fenocopias SB	
Categoría	Factores individuales
Metabólicas	Hiperpotasemia. Hipopotasemia. Hiponatremia. Hipercalcemia. Acidosis. Déficit de tiamina. Insuficiencia corticosuprarrenal. Hipotermia
Compresión mecánica	Pectus excavatum, tumor mediastínico, hemopericardio, cirugía reconstrucción esofágica
Isquemia miocárdica	Infarto miocardio ventrículo derecho, infarto miocárdico inferior, angina vasoespástica, embolismo pulmonar, disección aorta ascendente
Miocarditis / enfermedades del miocardio	Miocarditis aguda viral, amiloidosis cardíaca, afectación miocárdica por enfermedad Chagas, pericarditis, distrofia miotónica Steinert. Distrofia muscular Duchenne. Displasia arritmogénica de VD
Filtros ECG	Filtros de alta banda, no lineares >0,5Hz ⁹¹
Miscelánea	Enfermedad Ebstein. Electrocuación. Cardioversión

Tabla 6. Condiciones que pueden provocar fenocopias SB

Hay autores que discrepan del término *fenocopia* puesto que en la mayoría de los casos descritos no se han detallado los mecanismos iónicos y celulares que dan lugar al patrón ECG, se desconoce la predisposición a SB y el riesgo arrítmico¹⁰.

Base genética del síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada entra en la categoría de canalopatías y tiene un patrón de transmisión genética autosómica dominante en la inmensa mayoría de los casos salvo en mutaciones relacionadas al gen KCNE5 donde la transmisión está ligada al cromosoma X (ver más adelante). Hasta la fecha se han descrito 450 variantes patogénicas en 24 genes que codifican canales de sodio, potasio, calcio o proteínas reguladoras de estos canales (ver tabla 7)⁹². Generalmente las mutaciones producen disminución las corrientes de entrada de sodio y calcio dentro de la célula y aumento

de las corrientes de salida de potasio. A pesar del alto número de mutaciones potencialmente causantes de SB, un máximo de 35% de los pacientes con SB tienen una causa genética demostrable. La mayoría de ellos, 20-25% de todos los pacientes con SB tienen una mutación en el gen SCN5A mientras solo 5% tienen mutación en los otros genes^{93,94}. Hasta en 65% de los pacientes no se detecta una variante patogénica conocida.

El gen SCN5A codifica el subunidad α del canal de sodio voltaje-dependiente ($Na_v1.5$) y a día de hoy se han descrito hasta 300 mutaciones relacionadas con SB. Es el gen más frecuentemente relacionado con SB (11-28% de todos los pacientes) y muchas mutaciones han sido funcionalmente estudiadas demostrando disminución de la corriente de sodio¹⁰.

Más recientemente se ha demostrado que mutaciones en el gen SCN10A que codifica en canal de sodio $Na_v1.8$, previamente localizado a nivel neuronal, modulan la expresión del gen SCN5A y se asocian a SB en hasta un 16% de los pacientes⁹⁵.

Además, los portadores de estas mutaciones parecen tener un perfil clínico de alto riesgo con incidencia relativamente alta de arritmias ventriculares, alteraciones ECG como prolongación de intervalo PR y duración QRS y presencia de síntomas clínicos.

Sin embargo, en poblaciones no caucásicas su prevalencia podría ser sustancialmente más baja⁹⁶.

Hay que tener en cuenta que, con la excepción de SCN5A y GPD1-L la mayoría de las variantes patogénicas descritas han sido identificadas en casos aislados o familias poco numerosas con lo cual su participación en la etiopatogenia SB queda por demostrar.

Este aspecto es crucial a la hora de ofrecer consejo genético. Las recomendaciones

internacionales abogan solamente por el estudio del gen SCN5A y CACNA1C^{8,92}. La figura 9 es una representación gráfica de las principales proteínas derivadas de los genes asociadas a SB.

Tabla 7. Genes asociados a variantes patogénicas en SB					
Canal	Gen	Proteína	Acción	Locus	%
Sodio	SCN5A	Canal sodio Nav1.5 subunidad α	Cambio de las propiedades dependientes de voltaje de Nav1.5, entra en un estado de inactivación incompleta que produce lentitud en la activación	3p21	11-28%
	SCN10A	Canal sodio Nav1.8 subunidad α	Disminución I_{Na}	3p22.2	2,5-16%
	GPD1-L	Glicerol-3-fosfato dehidrogenasa 1-like	Disminución de la fosforilación GPD1-L dependiente del canal de sodio Nav1.5, produce disminución I_{Na}	3p24	rara
	SCN1B	Subunidad $\beta 1$ Nav1.5	Disminución del pico de I_{Na}	19q13.1	1,1%
	SCN2B	Subunidad $\beta 2$ Nav1.5	Disminución expresión en la membrana celular del canal de sodio	11q23.3	rara
	SCN3B	Subunidad $\beta 3$ Nav1.5	Disminución del pico de I_{Na} , inactivación acelerada, retraso en reactivación canal Na. Alteración del transporte intracelular y de la expresión en la superficie membrana celular canal sodio	11q24.1	rara
Estructuras asociadas canal sodio	RANGRF	MOG1	Trasporte canal sodio a la superficie celular	17p13.1	rara
	SLMAP	Proteína asociada a la membrana sarcolemal	Proteína implicada en el acoplamiento excitación-contracción, disminuye la presencia de Nav1.5 en la superficie celular	3p14.3	rara
	PKP	Plakofilina 2	Implicada en la estructura de los desmosomas, asociada a la displasia arritmogénica de VD. La disrupción de los desmosomas produce disminución de la actividad del canal de sodio	12p11	rara
	FGF12	Factor homólogo 1 del factor de crecimiento fibroblastos	Disminución I_{Na}	3q28	rara
	HEY2	Factor transcripcional HEY 2	Disminución I_{Na}	6q	rara
Potasio	KCND3	Subunidad α del canal de potasio Kv4.3	Aumenta la corriente I_{TO} lo que produce pérdida de la cúpula del potencial de acción en los miocitos epicárdicos	1p13.2	rara
	KCNE3	Proteína MiRP2, subunidad β de varios canales de potasio	Afecta a varios corrientes, I_{TO} e I_{KS} . Aumenta el pico de I_{TO} y la carga total de potasio transportada por I_{TO}	11q13.4	rara
	KCNJ8	Kir6.1, canal de potasio sensible a ATP	Aumenta I_{K-ATP} lo que produce aumento de la mella del potencial de acción y una disminución del <i>plateau</i> . Puede producir también síndrome de QT corto	12p12.1	2%
	KCNH2 *	Subunidad α hERG1 (I_{Kr})	Aumento I_{Kr} . Produce pérdida de la cúpula del potencial de acción en los miocitos epicárdicos. Gen modulador	7q35	1-2%
	KCND2	Subunidad formadora de poro Kv4.3	Aumenta la corriente I_{TO}	7q31.31	rara
	HCN4 *	Proteína canal 4 activado por hiperpolarización responsable de I_f	Disminución de I_f , bradicardia	15q24.1	rara
	KCNE5 *	Proteína MiRP4-Subunidad β reguladora de I_{TO} e I_{KS}	Aumenta I_{TO} . La única mutación que tiene transmisión ligada al cromosoma X. Síntomas más marcados en varones	Xq22.3	rara
	ABCC9	Proteína SUR2A con actividad de ATPasa	Aumenta I_{K-ATP}	12p12.1	rara
	SEMA3A	Semaforina, proteína que inhibe Kv4.3	Aumenta I_{TO}	7p12.1	rara
Calcio	CACNA1C	Subunidad $\alpha 1c$ del canal de calcio voltaje-dependiente tipo L Cav1.2	<i>Loss-of-function</i> . Disminución de I_{Ca-L}	12p13.33	6,6%
	CACNB2B	Subunidad $\beta 2$ de Cav1.2	Inactivación acelerada de I_{Ca-L} , disminución marcada de la corriente despolarizante en la fase <i>plateau</i> del potencial de acción	10p12.33 -p12.31	4,8%
	CACNA2D1	Subunidad $\alpha 2/\delta 1$ de Cav1.2	Disminución de I_{Ca-L}	7q21.11	1,8%
	TRPM4 *	Proteína melastatina 4 del canal <i>transient receptor potential</i>	Canal activado por calcio para intercambiar cationes a través de la membrana celular. Mutaciones tanto <i>loss</i> como <i>gain-of-function</i> pueden producir SB	19q13.33	rara

Tabla 7. Genes asociados a variantes patogénicas en SB

Leyenda. * genes con casualidad por demostrar, tienen más bien efecto modulador¹⁰

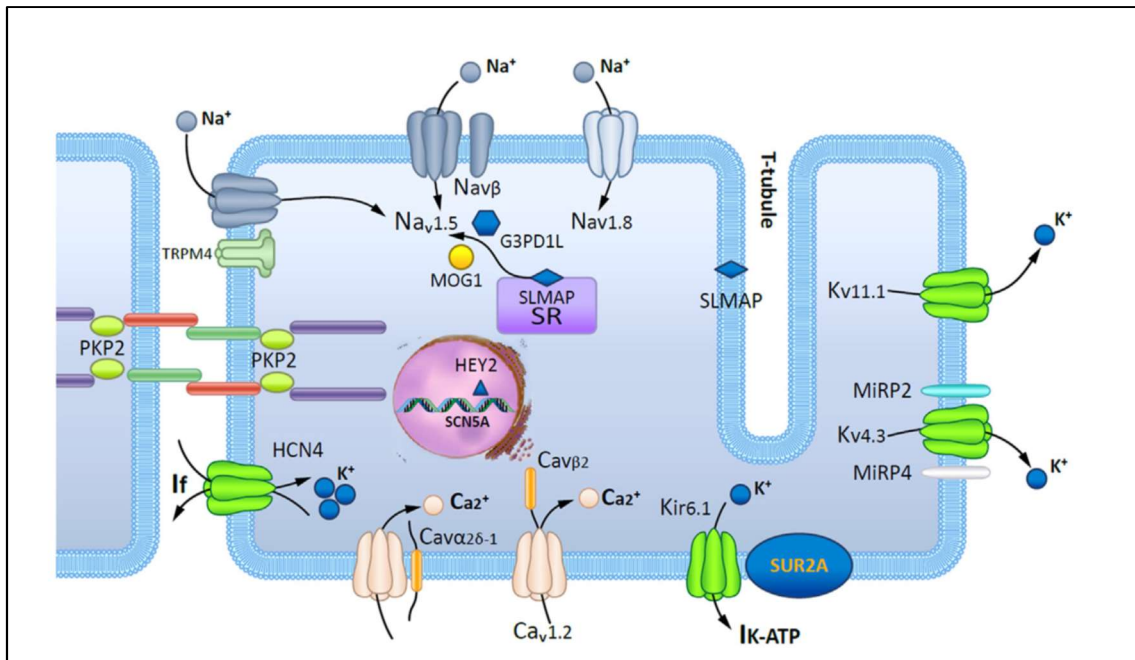


Figura 9. Proteínas implicadas en patología SB.

Tomado de Juang JMJ, Horie M. *Genetics of Brugada syndrome*⁹⁶

A pesar de estudios exhaustivos la base genética en SB está lejos de esclarecerse. La base genética es heterogénea y la transmisión familiar compleja. La penetrancia de las alteraciones genéticas es relativamente reducida en SB cuando se compara con otras canalopatías. *Priori et al.* describieron una penetrancia del 16% en familias con mutación en el gen *SCN5A*⁹⁷. Al contrario, en familias con SB y mutación en *SCN5A* puede haber individuos que presenten el fenotipo en ausencia de la mutación genética según demostraron *Probst et al*⁹⁸. Este hallazgo pone en duda la causalidad de las mutaciones clásicas y llama la atención sobre la complejidad etiopatogénica de esta entidad. Se ha postulado que variantes genéticas comunes (frecuencia del alelo menos común >1%) pueden jugar el papel de moduladores del fenotipo. El polimorfismo de nucleótido simple (PNS) p.H558R presente en el gen *SCN5A* puede parcialmente restaurar la corriente de sodio disminuida en relación a otras variantes patogénicas del

mismo gen⁹⁹. Además, otros PNS localizados en la región promotor del gen SCN5A han sido identificados y funcionalmente asociados a una disminución de I_{Na} en la población japonesa¹⁰⁰. Además, modificadores genéticos a nivel epigenético¹⁰¹ y posttraslacional¹⁰² parecen influir de forma significativa en los acontecimientos iónicos y por tanto cambiar el fenotipo.

El estudio genético en SB está indicado sobre todo para identificación de familiares que están en riesgo de desarrollar la enfermedad y para apoyar el diagnóstico clínico. Con fines de investigación el estudio genético se usa para definir mejor la relación entre genotipo y fenotipo. Los documentos de consenso internacional no ofrecen recomendaciones uniformes, HRS y EHRA lo recomiendan firmemente solo para los familiares de sujetos que tienen SB y una mutación demostrada¹⁰³ mientras que otras sociedades científicas lo consideran para todos pacientes con patrón tipo 1 espontáneo o inducible¹⁰⁴. La no indicación de testar individuos con patrón tipo 2 o 3 es unánime. Otros autores postulan que la identificación de mutaciones *gain-of-function* afectando I_{K-ATP} o I_{Kr} podría ofrecer alternativas terapéuticas con fármacos bloqueantes de estos canales aunque esta estrategia no ha sido estudiada¹⁰.

Mecanismos celulares e iónicos implicados en la etiopatogenia

Los mecanismos celulares e iónicos que inducen el patrón típico ECG y las arritmias ventriculares malignas en SB han provocado debates intensos a lo largo de décadas, prácticamente desde la descripción de la entidad. Existen 2 teorías conceptualmente

enfrentadas aunque cada vez con más frecuencia numerosos investigadores reconocen que podrían ser complementarias.

La teoría de la repolarización postula que se produce un desbalance a favor de las corrientes iónicas de salida en las fases 1 y 2 del potencial de acción (figura 10). Este desbalance se debe a una disminución de las corrientes de entrada (I_{Na} e I_{Ca}) y/o a un aumento de las corrientes de salida (I_{Kr} e I_{K-ATP}) lo que amplía aún más el efecto de I_{TO} en la fase 1 (*notch*).

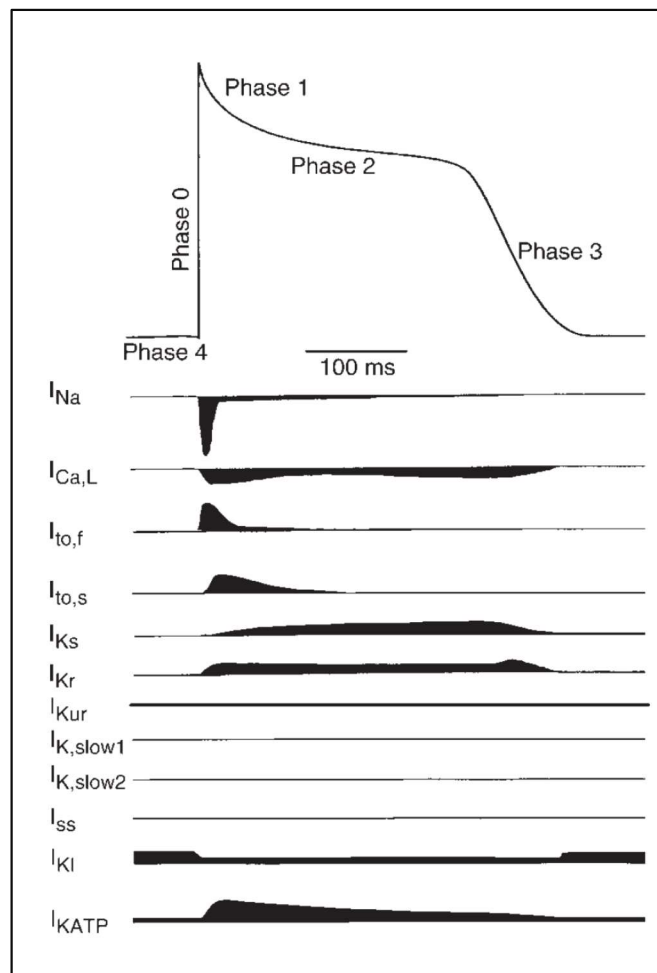


Figura 10. Principales fases del potencial de acción y las corrientes iónicas que lo producen.

Tomada de Nerbonne *et al.* *Molecular physiology of cardiac repolarization*. *Sci STKE*. 2005¹⁰⁵

El *notch* está fisiológicamente más marcado a nivel epicárdico debido a mayor presencia de I_{T0} a este nivel (figura 11).

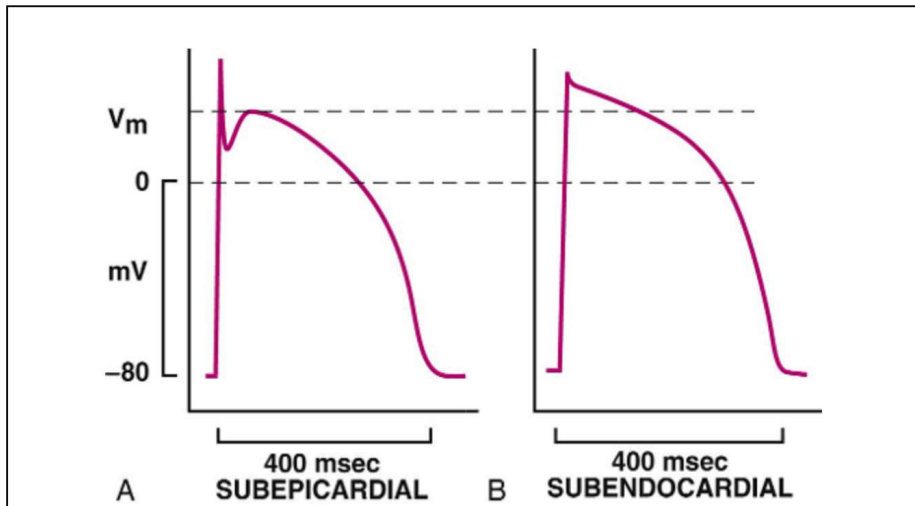


Figura 11. Morfología potencial de acción a nivel epicárdico y endocárdico.

Tomada de *Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular disease 10th edition*

Cuando en la fase 1 la membrana está fuertemente repolarizada es posible que el voltaje que se alcanza no llegue a producir apertura de los canales de calcio tipo L y por tanto células epicárdicas pierden la fase *plateau* mientras que esta se mantiene en las células endocárdicas. De esta forma se produce un gradiente de voltaje transmural entre epi y endocardio lo que da lugar a elevación ST típica en patrón ECG tipo 1 (figura 12).

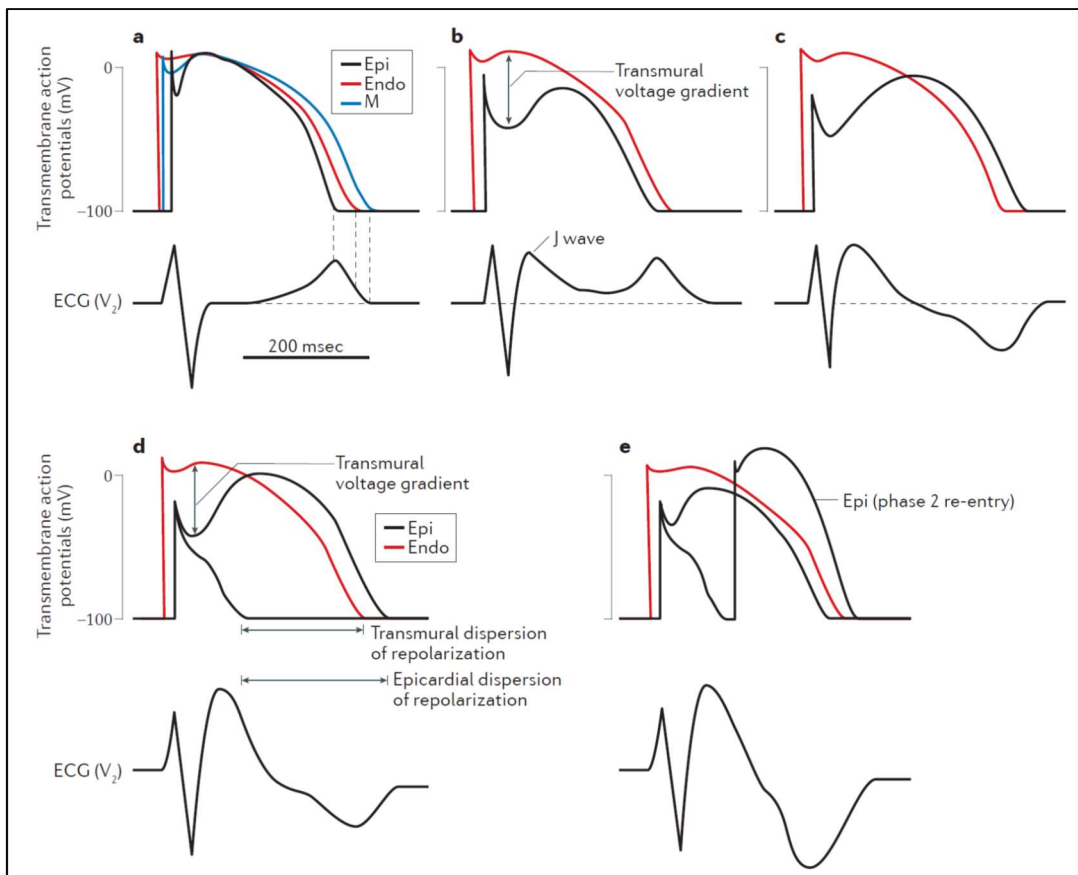


Figura 12. Mecanismo aparición alteraciones ECG en SB.

Leyenda: a individuo normal, b y c mecanismo de aparición patrón ECG de repolarización precoz y patrón Brugada tipo2, d y e mecanismos responsables de patrón tipo 1 y aparición de reentrada de fase 2 oculta. Tomada de *Sieira et al. Pathogenesis and management of Brugada síndrome*¹⁰⁶.

Además, en el epicardio existirán células que han sido repolarizadas por completo perdiendo su fase *plateau* y otras que aún lo mantienen produciendo dispersión de la repolarización a este nivel. Se postula que por este mecanismo se produce reentrada de fase 2 y extrasistolia con tiempo de acoplamiento corto como fase incipiente de arritmias ventriculares malignas (figura 13).

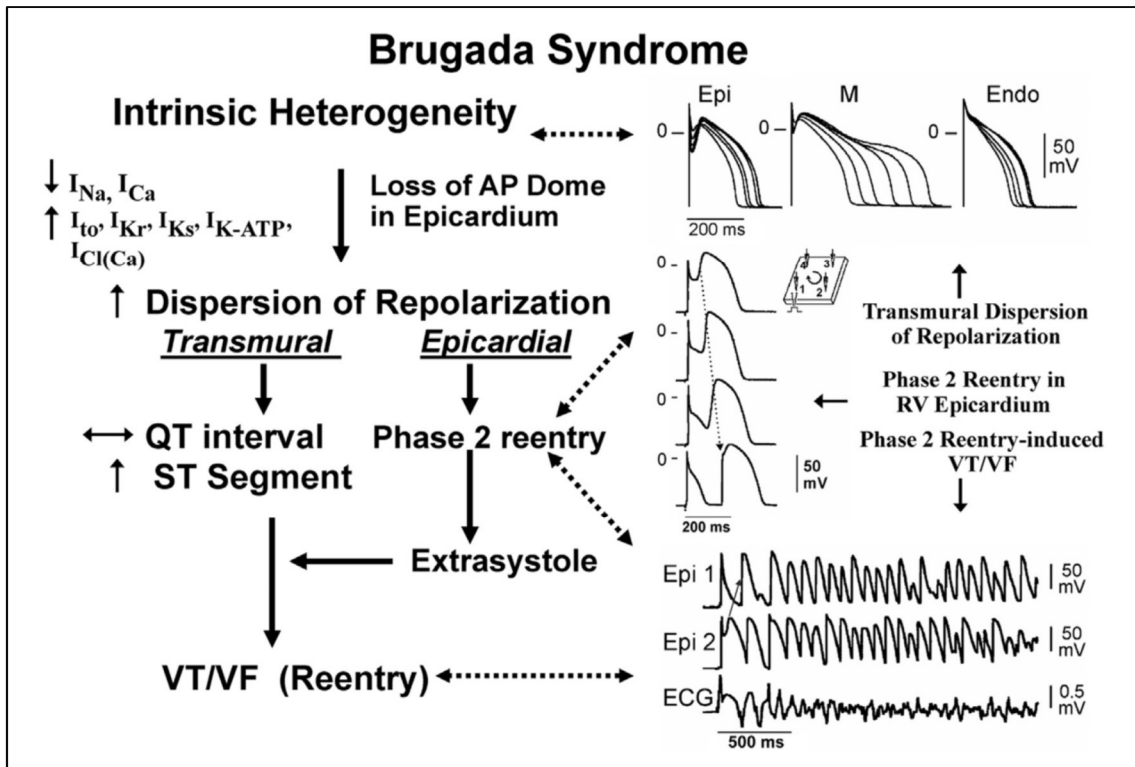


Figura 13. Mecanismo de arritmogénesis en SB.

Tomada de Antzelevitch *et al.* *Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Molecular, Cellular, and Ionic Aspects*¹⁰

En la teoría de la repolarización juega un papel muy importante la dispersión de la repolarización en el propio epicardio con despolarización tardía de células donde, por el *notch* muy marcado, se ha perdido la fase *plateau*. Se produce reentrada de fase 2 y extrasístoles que son ocultos porque están rodeados por tejido en fase refractaria. Se cree que este mecanismo podría ser responsable de aparición de potenciales tardíos de alta frecuencia y fraccionamiento de los electrogramas bipolares epicárdicos¹⁰⁷ (figura 14).

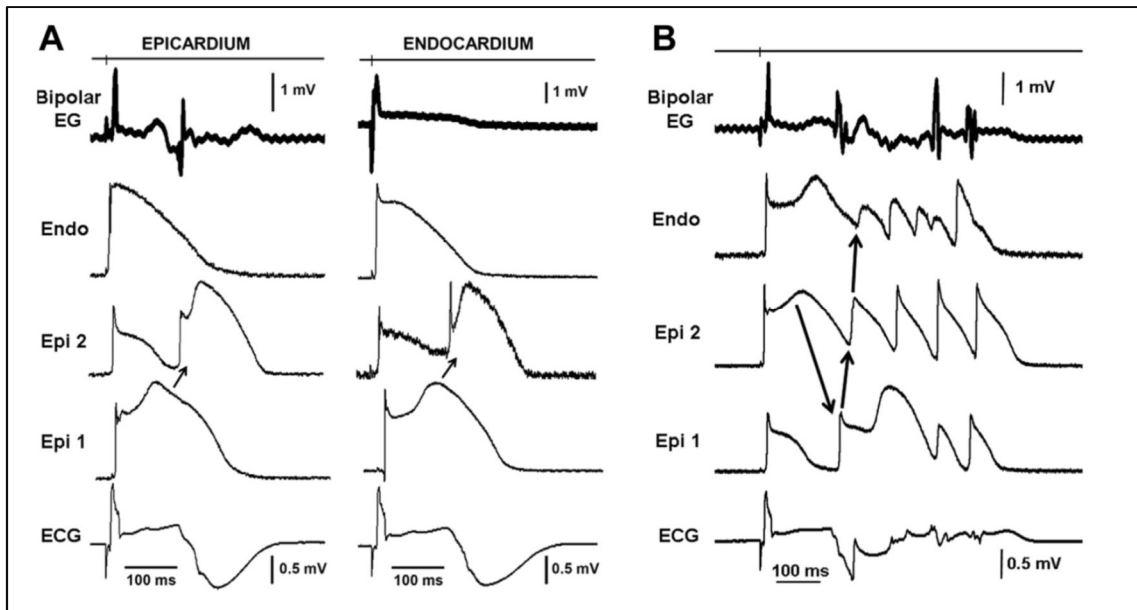


Figura 14. Electrogramas bipolares de epi y endocardio (A) e inicio de arritmia ventricular por reentrada de fase 2 (B) en un modelo experimental de SB

Tomada de Szel *et al.* *Abnormal Repolarization as the Basis for Late Potentials and Fractionated Electrograms Recorded From Epicardium in Experimental Models of Brugada Syndrome*¹⁰⁷

La teoría de la despolarización sostiene que la causa principal de las manifestaciones ECG y las arritmias asociadas a SB es una alteración de la conducción a nivel de TSVD. La despolarización tardía del TSVD en comparación con otras regiones de VD crea una diferencia de potencial eléctrico que es la base de la arritmogénesis (figura 15).

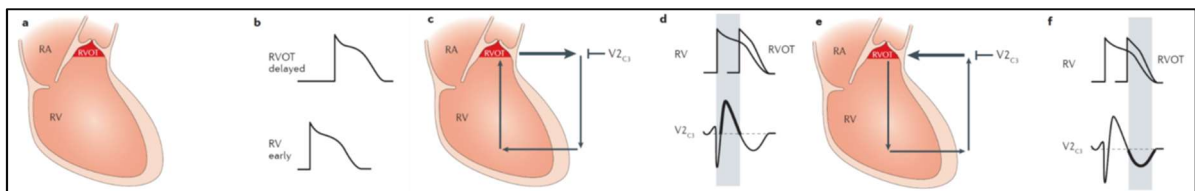


Figura 15. Teoría de la despolarización: la conducción lenta a nivel de TSVD produce el patrón ECG típico de SB.

Tomada de Sieira *et al.* *Pathogenesis and management of Brugada síndrome*¹⁰⁶

Esta teoría se basa en hallazgos encontrados en pacientes con SB sometidos a estudio electrofisiológico y a *mapping* de TSVD que objetiva importantes alteraciones de la conducción a este nivel^{108,109}. La evidencia científica que apoya fuertemente esta teoría es la demostración por Nademanee *et al*¹¹⁰ y Brugada J. *et al*¹¹¹ que la ablación por catéter de estas zonas de conducción lenta produce la normalización del electrocardiograma y la disminución de arritmias ventriculares malignas (figura 16). Después de las series iniciales relativamente reducidas en cuanto al tamaño, el grupo de Brugada J. publica muy recientemente la serie más grande que incluye 135 pacientes a los que se les aplica ablación epicárdica del TSVD con excelentes resultados¹¹².

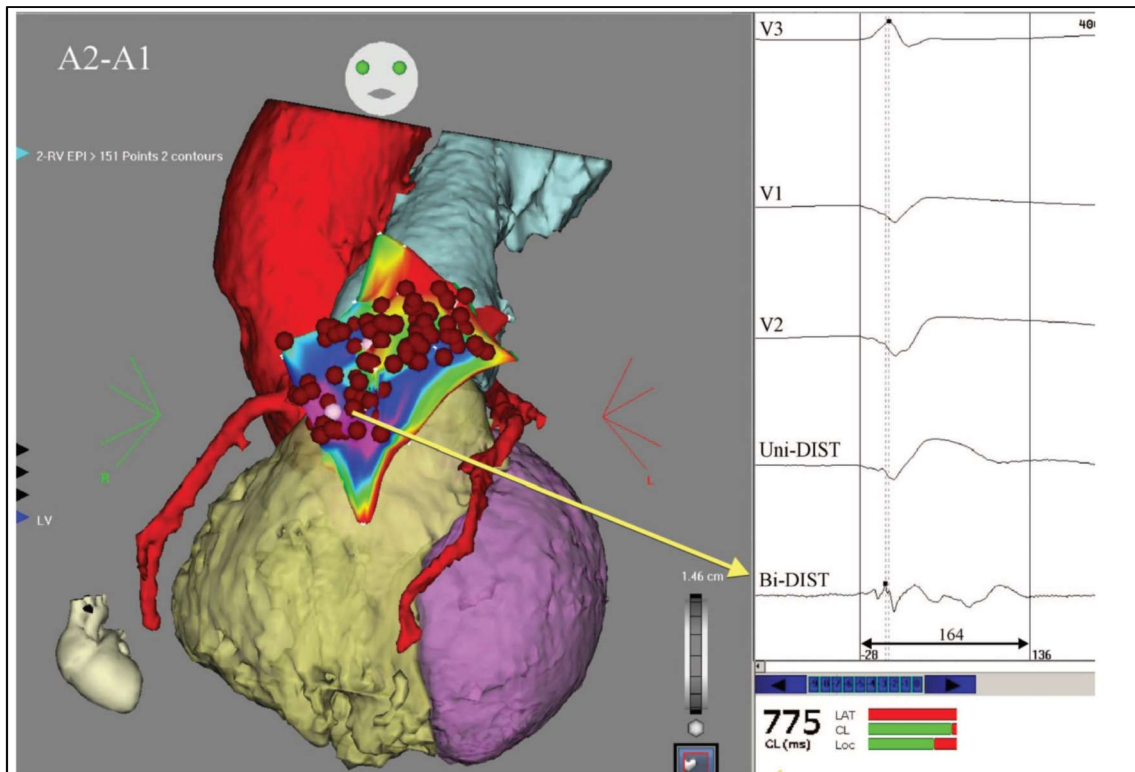


Figura 16. Imagen obtenida durante procedimiento de ablación epicárdica de TSVD

Imagen compuesta a la izquierda por tomografía computarizada VD combinada con mapa electroanatómica de VD obtenida con CARTO y a la derecha por electrogramas obtenidos a este nivel. El color morado a nivel de TSVD significa presencia de electrogramas de duración prolongada y amplitud baja. Los puntos rojos significan zonas donde se ha aplicado ablación epicárdica. Tomado de Nademanee *et al* *Prevention of ventricular fibrillation episodes in brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium*¹¹⁰

Aun así, el debate no finaliza puesto que los defensores de la teoría de la repolarización sostienen que la ablación epicárdica del TSVD es eficaz porque reduce de forma significativa el número de células eléctricamente 'dañadas' que son las que muestran un *notch* muy marcado y son responsables de la reentrada de fase 2 y las arritmias ventriculares.

En un intento de unificar las dos teorías. Elizari *et al*¹¹³ proponen un modelo basado en anomalías de migración de las células cardíacas de cresta neural en la embriogénesis del corazón (figura 17). TSVD es una zona estructuralmente compleja puesto que

parece tener un origen embriológico diferente del resto del corazón lo que le confiere propiedades anatómicas, electrofisiológicas y clínicas distintas.

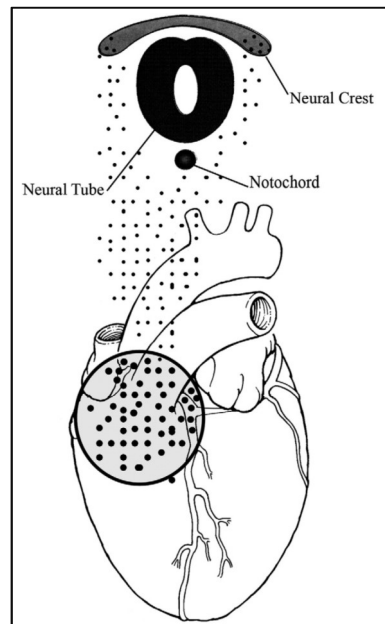


Figura 17. Esquema embriogénesis TSVD a partir de células migradas de la cresta neural.

Tomada de Elizari *et al.* *Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: A different hypothesis for the etiopathogenesis of Brugada syndrome*¹¹³

Según esta teoría, anomalías de migración de células cardíacas de la cresta neural están provocadas por una expresión aberrante de conexinas, particularmente Cx43, lo que explicaría también el retraso de la despolarización y repolarización heterogénea demostradas en SB. Las conexinas y particularmente Cx 43 están implicadas en la velocidad de migración de células de la cresta neural, la velocidad de propagación del impulso eléctrico en el tejido cardíaco y en los defectos anatómicos de VD^{114,115}.

Posteriormente, en modelos animales, se vinculó la presencia de mutaciones *loss-of-function* en el gen SCN5A con fibrosis miocárdica y expresión reducida de Cx43¹¹⁶. Se postula que el canal de sodio Nav1.5 y Cx43 están conjuntamente involucrados en la

formación y funcionamiento de *gap junctions* con la consecuente trascendencia en la excitabilidad y el acoplamiento eléctrico de las células cardíacas. Nademanee *et al*¹¹⁷ aportaron pruebas definitivas de la importancia de Cx43 demostrando disminución de la expresión de esta proteína, fibrosis epicárdica e intersticial y disminución de *gap junctions* en TSVD de pacientes con SB.

Después de décadas de investigación en la etiopatogenia de SB queda patente la complejidad y la multitud de factores implicados que hace imposible adoptar en una sola teoría simplista sino probablemente una interacción de varias hipótesis.

Anomalías estructurales de ventrículo derecho en síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada se considera una canalopatía, concepto que implica una anomalía puramente eléctrica capaz de determinar las manifestaciones ECG y clínicas. La ausencia de cardiopatía estructural evidente apoya el diagnóstico de SB⁷ mientras que, ante un patrón ECG sugestivo, primero hay que descartar situaciones intercurrentes que lo puedan explicar (ver subcapítulo sobre fenocopias).

No obstante, en trabajos publicados los hallazgos de anatomía patológica no siempre han encajado en esta definición. En 2005 Coronel *et al*¹¹⁸ describen el caso de un paciente con SB y mutación en el gen SCN5A que recibió trasplante cardíaco por arritmias ventriculares intratables. Histológicamente presentaba hipertrofia VD, infiltración adiposa y fibrosis sobre todo a nivel de TSVD y pared libre VD. Un estudio posterior de Frustaci *et al*¹¹⁹ descubre hallazgos aún más desconcertantes. La mayoría de los pacientes diagnosticados con SB (14 de 18) presentaban hallazgos sugestivos de

miocarditis linfocitaria, 1/18 presentaba infiltración fibroadiposa de VD sugestiva de displasia arritmogénica de VD (DAVD) y 3/18 hipertrofia y vacuolización difusa con degeneración citoplasmática más marcada en VD. Los últimos 4 pacientes eran portadores de mutación en el gen SCN5A. El hallazgo de los infiltrados inflamatorios en SB no fue confirmado en estudios posteriores. Con este trabajo queda recalcada la necesidad de descartar entidades que puedan mimetizar el patrón ECG.

Zumhagen *et al*¹²⁰ describen alteraciones morfológicas 'moderadas', no específicas, en 18/21 pacientes con SB, la mayoría con hipertrofia (52%), fibrosis (24%), infiltración fibroadiposa (47%) y ninguno con infiltrado inflamatorio. No se encontró relación significativa entre los hallazgos en la biopsia cardiaca y la presencia de mutación en el gen SCN5A. Otro trabajo por Ohkubo *et al*¹²¹ encuentra alteraciones histológicas en 13/25 pacientes con SB, concretamente hipertrofia, degeneración, desestructuración miocárdica e infiltración adiposa. Infiltrados linfocitarios leves se encontraron en 4/25 sujetos. Más recientemente, Nademanee *et al*¹¹⁷ realizan estudio histológico en 6 sujetos fallecidos por MS que fue atribuida a SB a través de diagnóstico familiar y 6 sujetos vivos con SB sometidos a ablación epicárdica del TSVD como tratamiento para recurrencia de arritmias ventriculares. Hubo significativamente más fibrosis y más colágeno sobre todo a nivel del TSVD tanto en el epicardio como en el intersticio en pacientes con SB, mientras que la infiltración por grasa no era mayor en comparación con controles. Además, como ya hemos mencionado, también se halló una disminución significativa de conexina Cx43 y *gap junctions*. Las alteraciones histológicas se encontraron tanto en paciente con mutaciones SCN5A como en su ausencia. Esto es compatible con los estudios en animales que encuentran fibrosis

asociada a mutaciones SCN5A¹¹⁶ y también fibrosis inducida por una disminución de I_{Na} , una característica común en SB¹²².

En definitiva, parecen existir anomalías histológicas discretas, no específicas para SB, sobre todo implicando existencia de fibrosis que parece íntimamente ligada a los mecanismos electrofisiológicos que producen SB. Las descripciones iniciales de infiltrados inflamatorios hacen hincapié la importancia de descartar entidades que mimetizan el patrón ECG.

Estudios con resonancia magnética nuclear en síndrome de Brugada

Según mencionamos previamente, el valor de las pruebas de imagen en SB es descartar anomalías estructurales que podrían imitar el patrón ECG. Sin embargo, hay varios trabajos que identifican alteraciones discretas por tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN) o ecografía. En 2001, Takagi *et al*¹²³ identifican en 81% de pacientes con SB versus 9% de controles alteraciones morfológicas de VD, concretamente hipo o aquinesia a nivel de TSVD (17 de 26 pacientes) y menos frecuentes a nivel de cara inferior del VD (4/26). Las zonas de alteración contráctil coincidían con zonas de origen de ExV. La mitad de los pacientes fueron estudiados con biopsia endomiocárdica encontrando fibrosis en 3/13 e infiltración adiposa en 1/13 pero la zona biopsiada fue el septo interventricular y no la pared libre VD o TSVD. Los autores de este trabajo no proporcionan una hipótesis sobre el origen de estos hallazgos

Los trabajos con RMN son más numerosos aunque no concordantes entre ellos. Papavasiliu *et al*¹²⁴ encuentran, en 20 pacientes con SB en comparación con controles, dilatación del TSVD mientras los volúmenes y la fracción de eyección VD no son significativamente diferentes. Estudios más amplios siguen encontrando alteraciones discretas aunque no coincidentes en todos los trabajos. Catalano *et al*¹²⁵ identifican en 30 pacientes con SB dilatación leve sobre todo de la cámara de entrada VD, disminución de FE del TSVD, anomalías de contractilidad regional en 50% de los pacientes así como ligera dilatación del volumen telesistólico del VD. No había diferencias en el área TSVD o el volumen telediástolico del VD o parámetros del VI. Al contrario, Papavasiliu *et al*¹²⁶, en un trabajo más amplio con 69 pacientes, hallan dilatación TSVD solo en pacientes con patrón tipo 1 espontáneo en comparación con sujetos con patrón inducido o controles, sin encontrar diferencias en otros parámetros. Los pacientes con patrón ECG tipo 1 espontáneo tienen ligera disminución FE tanto de VI como de VD y leve dilatación volumen telesistólico VD. Ninguno de los últimos 3 estudios mencionados usan gadolinio para detectar realce tardío. En ambos estudios por Papavasiliu *et al* se identifica presencia de grasa a nivel VD en 15-20% de los sujetos.

Tessa *et al*¹²⁷ no encuentran alteraciones morfológicas significativas por RMN en 29 pacientes con SB y patrón ECG tipo 1 aunque si se identifican ligeras alteraciones de la contractilidad segmentaria en 65% de los pacientes y 75% de los controles. Estas pequeñas alteraciones se interpretan como variantes de normalidad en la pared libre y fina de VD que parece tener un patrón de contracción diferente del VI como se había observado con anterioridad¹²⁸.

En 2012 van Hoorn *et al*¹²⁹ identifican dilatación tanto de VD, TSVD como de VI y disminución FE VD y VI en sujetos con SB y mutación SCN5A en comparación con pacientes sin mutación y sujetos sanos. Una minoría de pacientes (<5%) presentan realce tardío sin correlación con presencia de mutaciones. Otro estudio por Rudic *et al*¹³⁰ confirma mayor afectación de los parámetros VD (volúmenes, TSVD y FE) en portadores de mutación SCN5A en comparación con sujetos con SB y no portadores de mutación, sin embargo los parámetros por imagen no son predictores de riesgo.

Finalmente, Bastiaenen *et al*¹³¹ identifican presencia de realce tardío en 8% de una serie de 78 pacientes con SB. Un total de 4/78 pacientes (5%) presentan realce tardío a nivel medioventricular VI y el resto (2/78) a nivel de los puntos de inserción VD.

Ningún paciente presenta realce tardío a nivel VD y tampoco se relaciona con mutaciones SCN5A. Uno de los pacientes con realce tardío presenta en la evolución cambios eléctricos en todas las precordiales y se identifica una mutación en la desmoplakina, todo ello muy sugestivo de DAVD. También en este trabajo se identifica ligera dilatación VD en comparación con controles y ligera dilatación VD e VI en los que tienen mutación SCN5A versus sin mutación. Los autores sugieren que existe un componente de miocardiopatía que afecta también VI en SB aunque no ofrecen una hipótesis en cuanto al mecanismo.

En conclusión, los hallazgos encontrados en estudios con RMN son dispersos y poco concordantes. Casi todos identifican ligera dilatación cavidades derechas aunque sin sobrepasar los límites de la normalidad. Las ligeras alteraciones de la contractilidad regional VD encontradas se documentan también en sujetos sanos. La infiltración por grasa de la pared libre VD como único parámetro es un hallazgo poco fiable¹³² y los

últimos estudios han renunciado a valorarla. Existe mayor coincidencia en describir ligera dilatación biventricular y depresión de la contractilidad en portadores de mutación SCN5A aunque los valores descritos siguen dentro de la normalidad. En cuanto al realce tardío con gadolinio como marcador de fibrosis y en consecuencia de miocardiopatía, su descubrimiento en SB es testimonial, poco constante y los casos puntuales donde fue encontrado podrían corresponder a secuelas de miocarditis o a casos de DAVD que imitan el patrón ECG típico de SB. Ciertamente es dificultoso diagnosticar fibrosis u alteraciones de contractilidad en la pared tan fina de VD con pruebas no invasivas de imagen.

Estudios con ecocardiografía en síndrome de Brugada

Aunque la resolución espacial de la ecografía no se acerca siquiera a la de RMN, la primera tiene la ventaja de una mayor resolución temporal, identifica mejor alteraciones funcionales y es más accesible. Además, las técnicas de caracterización miocárdica como Doppler tisular (DTI) y *speckle tracking* (serán tratados con más detalle en un subcapítulo posterior) aumentan la probabilidad de detectar cambios sutiles.

Tukkie *et al*¹³³ demuestran, usando DTI, en 16 pacientes con SB vs 13 controles, un retraso en el inicio de la sístole VD y un acortamiento del tiempo de eyección VD durante la provocación con flecainida. Estos hallazgos también estaban presentes en los 6 pacientes con patrón tipo 1 en los cuales no se administró flecainida. Asimismo Murata *et al*¹³⁴ identifican contractilidad disminuida a nivel de pared libre VD usando

speckle tracking (ST) en pacientes sometidos a test de provocación con psilcainida (18 non-inducible, non SB y 13 inducibles, diagnosticados con SB). La disminución de la contractilidad a nivel de pared libre VD fue más marcada en los pacientes con SB. Asimismo, el índice de Tei medido por DTI, otro marcador de la eficiencia contráctil, estaba alterado en ambos ventrículos en pacientes con SB durante la infusión de psilcainida.

Babae Bigi *et al*¹³⁵ calculan usando DTI el tiempo de retraso en el inicio de la sístole VD en comparación con VI. Observan un tiempo de retraso superior a 40ms en pacientes con patrón tipo 1 y sobre todo aumentado en pacientes con antecedentes arrítmicos malignos. Sin embargo, realizan la medición inmediatamente después del test de provocación con flecainida en un porcentaje no mencionado de pacientes con SB que no tienen patrón espontáneo. Parecidas son las conclusiones en un estudio más amplio por Van Malderen *et al*¹³⁶ que identifican tiempos más alargados hasta el inicio de la sístole VD en comparación controles. Dentro de la población con SB estos intervalos están especialmente alargados en pacientes con antecedentes de síncope y arritmia ventricular y en varones versus mujeres.

Solamente un estudio muy reducido con ST en 25 pacientes con SB versus 15 pacientes con DAVD y 25 controles identifican cambios muy sutiles de *strain* y *strain rate* en la pared libre VD media y basal de los sujetos con SB a diferencia de la disminución más marcada objetivada en los pacientes con DAVD¹³⁷. No hay información reportada sobre los parámetros que reflejan retraso en la contracción VD presentes en los previos estudios.

En definitiva, el ecocardiograma 'clásico' aporta poco en la caracterización de SB y su uso se limita a descartar otras cardiopatías. Parece que los métodos más sensibles a parámetros temporales y contractilidad regional identifican cambios muy sutiles. Estos parámetros se alteran más en presencia de bloqueantes de los canales de sodio, lo que parece lógico puesto que estos fármacos se caracterizan por disminuir la velocidad de conducción y la contractilidad. Queda por demostrar si tienen valor pronóstico.

Moduladores del patrón ECG y de los eventos arrítmicos

La elevación del segmento ST en SB es dinámica en muchos casos. El patrón ECG típico puede estar enmascarado basalmente. Hay múltiples factores que pueden revelarlo, desde fármacos que se usan expresamente para ello como bloqueantes de los canales de sodio hasta situaciones fisiológicas como el aumento de tono vagal, la fiebre, intoxicación con alcohol o cocaína y alteraciones iónicas o fármacos que nada tienen que ver con el sistema cardiovascular¹⁰. Todos estos factores deben ser evitados dentro de lo posible en pacientes diagnosticados con SB ya que pueden provocar eventos arrítmicos.

Postema *et al*¹³⁸ realizan una búsqueda bibliográfica de todos los fármacos reportados que pueden inducir SB e inician una plataforma online www.brugadadrugs.org que se ha convertido en referente para médicos y pacientes con SB (figura 18).

BrugadaDrugs.org
Safe drug use and the Brugada syndrome

Home Emergencies Drug lists Update me Donate About / contact Advisory Board Disclaimer

Introduction

BrugadaDrugs.org is a non-profit initiative developed by physicians from the University of Amsterdam Academic Medical Center, department of Cardiology, in collaboration with a panel of world-renowned experts on Brugada syndrome as an aid to physicians who treat patients with Brugada syndrome and as an aid to patients with Brugada syndrome and their families with the goal to provide free, worldwide accessible and up-to-date information on safe drug use in Brugada syndrome.

Please read our [request for donations](#) to support this initiative.

This website is up to date through February 26th, 2017. The last drug update has been communicated on January 24, 2015, there are currently no new drugs under consideration.

Worldwide, the Brugada syndrome has been recognized as an important cause of sudden cardiac death at a relatively young age. However, many or most patients with Brugada syndrome are asymptomatic and will also not experience malignant arrhythmias. This knowledge base can result in a challenge for both physicians and patients. Brugada syndrome is diagnosed in the presence of specific electrocardiographic abnormalities (known as the type-1 Brugada syndrome ECG) combined with an absence of gross structural abnormalities and several other criteria. Furthermore, Brugada syndrome often shows familial aggregation. The presence of this type-1 ECG in particular has been linked to an increased risk for ventricular tachyarrhythmias, cardiac arrest and sudden death in Brugada syndrome patients. Importantly, many drugs have been reported to induce the type-1 ECG and/or (sometimes fatal) arrhythmias in Brugada syndrome patients. Therefore, it is necessary to advise patients with Brugada syndrome not to use these drugs, or to do so only in controlled conditions so that its potential pro-arrhythmic effect or the lack thereof can be documented and treated if necessary. This advice is also acknowledged in the latest (2013) guidelines for the treatment of inheritable arrhythmia syndromes (here).

In addition, we also advise to avoid these drugs in patients with a 'loss-of-function' sodium channel mutation who do not display a Brugada ECG pattern but who might also be at risk for untoward events when these drugs would be used.

You can find lists of the drugs that are (preferably) avoided by Brugada syndrome patients below. Just click on the bar and you will be taken to the appropriate page. Also you can choose to see potential anti-arrhythmic drugs, diagnostic drugs including ECG examples and a page with summary letters in many different languages which list all the drugs that need to be (preferably) avoided. A translation tool is also provided, and you can find frequently asked questions [here](#).

Drugs to be avoided

Drugs preferably avoided

Potential anti-arrhythmic drugs

Diagnostic drugs

Patient letter

Many drugs have been associated with the type-1 ECG and/or with arrhythmias in Brugada syndrome patients. We have divided these drugs into four lists (together with the available evidence in the literature and a recommendation from the BrugadaDrugs.org Advisory Board):

Quick links

- Emergencies (arrhythmia/anesthesia)
- Drugs to avoid
- Drugs to preferably avoid
- Diagnostic drugs
- Potential antiarrhythmic drugs
- Drugs not to be avoided
- Patient letter (advised for all patients!)
- Genetic vs brand names
- Frequently asked questions
- Other websites

[Follow @Brugadadrugs](#)

Please cite as

Postema et al. Heart Rhythm 2009;6:1325-41 (PubMed ID 19716069) and/or Postema et al. Europace 2013;15:1042-9 (PubMed ID 2353266)

Recommended

Patients and medical professionals: to stay up to date, please sign up for the [update service](#) here.

Physicians: in the case of asymptomatic patients, please submit your patients to the Quinidine vs. controls registry on [www.BrugadaSyndrome.info](#).

Long QT syndrome

For drugs to avoid in Long QT syndrome, please go to [www.QTdrugs.org](#) (handled by CredibleMeds)

Google Translator

Seleccionar idioma ▼

Please acknowledge that the Google translator will not be 100% accurate.

Tweets on Brugada syndrome

FUCKYOUALL 15 hours ago
Ayyyy apparently the average life expectancy of people with brugada syndrome is 40... ill be counting down till then lmfao

Richard Collins 1 day ago
ECG traces. One is from an afro-caribbean athlete, the

Figura 18. Portada página web www.brugadadrugs.org

Los fármacos se clasifican en 4 categorías: fármacos para evitar, fármacos preferiblemente evitables, fármacos antiarrítmicos (ver subcapítulo sobre tratamiento) y fármacos con uso diagnóstico. La tabla 8 contiene un resumen sobre fármacos y sustancias que pueden modular SB^{138,139,140}.

Tabla 8. Fármacos y sustancias que pueden modular SB ^{138,139,140}		
Categoría	Fármaco	Observación
Antiarrítmicos	Ajmalina, Flecainida, Psilcainida, Procainamida	Se usan para provocación
	Amiodarona, Propafenona, Disopiramida, Lidocaína, Propranolol, Verapamilo, Vernakalant	Mecanismos múltiples que disminuyen las corrientes de entrada de sodio y/o calcio
Psicotrópicos	Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Litio, Loxapina, Nortriptilina, Trifluoperazina, Oxycarbazepina	Más tóxicos. Especialmente peligrosos en sobredosis. Nortriptilina aumenta 5 veces el riesgo de MSC. Litio inhibe I _{Na} en dosis terapéuticas
	Carbamazepina, Doxepina, Fluoxetina, Imipramina, Maprotilina, Fenitoina, Tioridazina, Bupropion, Fluvoxamina, Lamotrigina	Menos tóxicos Inhiben I _{Na} . Sobre todo inducen patrón ECG, los síncope/arritmias menos frecuentes
Anestésicos Analgésicos	Bupivacaina, Procaína, Propofol	Especialmente tóxicos. Bupivacaina produce arritmias tras perfusión epidural Propofol implicado en casos de SB con tormenta arrítmica y fallecimiento, posiblemente favorecido por acidosis, hiperpotasemia
	Ketamina, Tramadol	
Antihistamínicos	Difenhidramina, Dimenhidrinato, Terfenadina, Fexofenadina	No se han registrado arritmias
Tóxicos	Alcohol, cocaína, Cannabis	Cocaína tiene un efecto parecido a la flecainida. Efecto alcohol dudoso, aumenta tono vagal, inhibe I _{Ca-L}
Miscelánea	Acetilcolina, edrofonio, metoclopramida, indapamida, ergonovina	
Antianginosos	Diltiazem, nifedipina, nitroglicerina, isosorbida, nicorandil	Menos demostrados, las recomendaciones se basan en el mecanismo de acción de los fármacos

Tabla 8 Fármacos y sustancias que pueden modular SB^{138,139,140}

Konigstein *et al*¹⁴¹ revisaron exhaustivamente los casos de SB inducido por fármacos de uso no cardíaco y llegan a la conclusión que la toxicidad de este tipo aparece sobre todo en varones, tiene una tasa de mortalidad no desdeñable de 13% (teniendo en cuenta el sesgo de selección) y puede surgir hasta semanas tras inicio del fármaco en cuestión (en caso de administración oral). Los fármacos más frecuentemente implicados fueron el propofol, el litio y la amitriptilina. Los autores sugieren que es un

tema muy parecido a síndrome de QT largo inducido por drogas en sujetos predispuestos y que debería recibir una atención parecida desde la comunidad médica.

Aunque no es un modulador modificable, el sexo masculino favorece la aparición de SB que es 8-10 veces más frecuente en varones a pesar de que la transmisión genética es autosómica dominante, lo que no justificaría este desbalance entre los sexos⁵. Este hallazgo se ha atribuido a que I_{TO} es más prominente en el epicardio del VD en hombres mientras que en mujeres la inactivación de I_{TO} es más rápida¹⁴². Se han descrito casos donde la castración quirúrgica indicada como tratamiento por cáncer de próstata ha producido desaparición del patrón ECG tipo 1 persistente con anterioridad¹⁴³ sugiriendo que la testosterona juega un papel fundamental. Otros estudios posteriores llegan a una conclusión parecida¹⁴⁴. Es unánimemente reconocido que los varones tienen un cuadro clínico más agresivo con probabilidad más elevada de sufrir eventos arrítmicos^{7,145,146}.

El papel que juega la fiebre como modulador en SB fue expuesto en el subcapítulo

Pruebas de provocación.

EL ritmo circadiano influye en la aparición de eventos en SB con una predominancia nocturna y favorecida por bradicardia, posiblemente resultado de un desbalance simpato-vagal⁷². Además, el delicado equilibrio entre activación simpática y vagal podría verse afectado por la existencia de una alteración de la inervación autonómica cardíaca demostrada a raíz de defectos de captación de ¹²³I-metayodobenzilguanidina, un análogo de la norepinefrina, según demostraron Wichter *et al*¹⁴⁷ en 47% pacientes con SB versus 0% en controles. En la misma línea Kies *et al*¹⁴⁸ ponen de manifiesto un reciclaje presináptico aumentado de la norepinefrina con β -receptores postsinápticos

no modificados usando ^{11}C -Hidroxiefedrina en un estudio con PET. Este hallazgo confirma una depleción de transmisores simpáticos en la sinapsis no acompañada por un aumento regulatorio de los receptores β adrenérgicos lo que podría ser efecto del desbalance simpato-vagal. El papel de estas anomalías en la arritmogénesis cardíaca está por demostrar.

La hipopotasemia es otro factor que podría favorecer la aparición del fenotipo SB. En el noreste de Tailandia, SUDS es excepcionalmente frecuente lo que coincide con una zona de deficiencia de potasio endémica¹⁰. En al menos un caso reportado la hipopotasemia se asocia a episodios de FV en un paciente con SB asintomático previamente con intervalo QT normal durante los episodios¹⁴⁹.

Estratificación de riesgo en síndrome de Brugada

La estratificación de riesgo en SB es crucial y a la vez muy problemática. En muchas ocasiones el primer síntoma en SB es una arritmia maligna^{145,150}. Aunque el pronóstico vital es mejor que el inicialmente descrito^{151,152}, hay que tener en cuenta que la implantación de DAI, el único tratamiento eficaz, se traduce en una alta tasa de complicaciones y choques inapropiados a largo plazo^{153,154}.

Parámetros clínicos

Antecedente de MSC. El marcador de riesgo más potente es la presencia de antecedentes de MSC recuperada. A los 7 años 44% de estos pacientes repite MSC o

descarga apropiada del DAI¹⁵⁵ y a los 10 años la proporción es de 48%¹⁵³ (figura 19). En estos casos la indicación de implante DAI es clase I⁸.

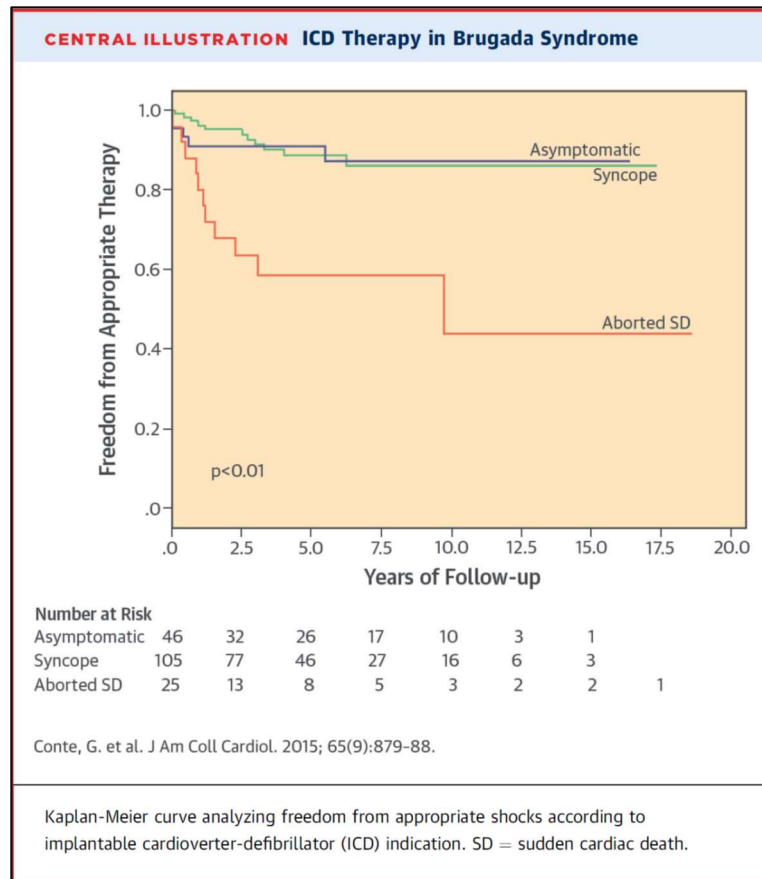


Figura 19. Incidencia de terapia apropiadas por DAI según presentación clínica.

Tomada de Conte et al. *Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: A 20-year single-center experience*¹⁵⁵

Síncope. El riesgo de sufrir eventos arrítmicos en pacientes con SB que sufren síncope es significativamente más bajo que los individuos que han presentado MSC pero más alto que en asintomáticos¹⁵⁶. Los pacientes con síncope forman un grupo heterogéneo puesto que incluyen pacientes con etiología benigna, vasovagal, pero también sujetos con arritmias ventriculares no sostenidas¹⁵⁷ (figura 20).

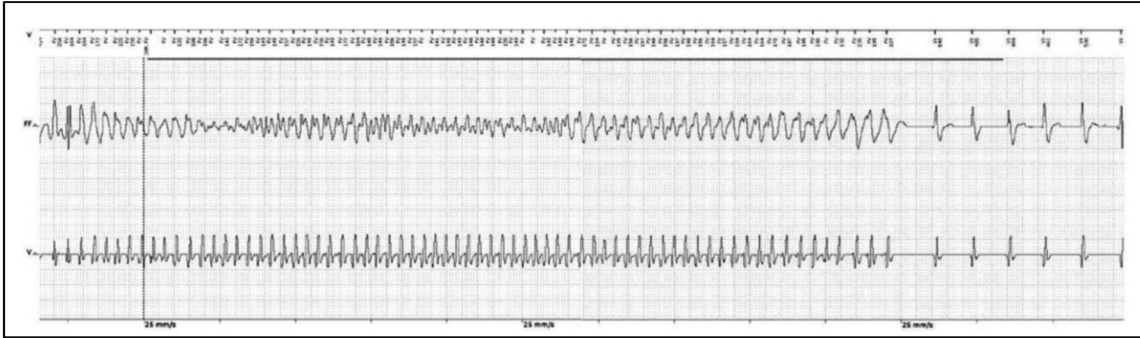


Figura 20. Episodio de FV autolimitada registrada por DAI que produce síncope.

Tomada de *Sacher et al. Syncope in Brugada syndrome patients: Prevalence, characteristics, and outcome*¹⁵⁷

El grupo de *Sacher et al*¹⁵⁷ clasifica los pacientes con síncope según sus características clínicas en 3 grupos: síncope de origen probablemente arrítmico, síncope no arrítmico y síncope de origen dudoso. La tasa de eventos arrítmicos ventriculares durante el seguimiento fue de 5,5% por año de seguimiento y surgió solo en el grupo de síncope arrítmico mientras que en los 2 otros grupos no hubo eventos. Ninguna otra investigación como el EEF o Tilt test aportaron información útil. La ausencia de pródromos previo al síncope tampoco es un predictor fiable puesto que un 21% de los pacientes con síncope arrítmicos presentaron pródromos de corta duración. Estos hallazgos fueron reproducidos por el grupo de *Olde Nordkamp et al*¹⁵⁸ que describieron ausencia de eventos arrítmicos en el grupo definido como síncope no arrítmico. El grupo de síncope no arrítmico incluía más frecuentemente mujeres, sujetos jóvenes, con síncope con pródromos y presencia de desencadenantes típicos (como ortostatismo prolongado, dolor, calor y aglomeración excesiva) así como ausencia de incontinencia urinaria. *Take et al*¹⁵⁹ encontraron que la presencia de pródromos como visión borrosa es sugestivo de síncope no arrítmico mientras que la

respiración anómala (agónica) se relaciona a arritmias ventriculares. Por lo tanto, una historia clínica atenta y exhaustiva es crucial para la valoración de estos pacientes. Las guías clínicas ofrecen una indicación clase IIa en pacientes con SB y síncope que se juzga como secundario a arritmias ventriculares⁷ mientras que la Sociedad Europea de Cardiología elimina la mención a arritmias ventriculares manteniendo la indicación clase IIa⁸.

Pacientes asintomáticos. Representan más de la mitad de los pacientes incluidos en estudios^{156,160} y probablemente aún más en la vida real. La estratificación de riesgo tiene un papel fundamental en esta categoría por su número y el riesgo que supone la implantación y las posibles complicaciones posteriores del DAI.

Sexo. A pesar de que la probabilidad de tener una mutación causante es igual entre los 2 sexos, hay 8-10 veces más varones afectados por SB que mujeres. En registros amplios entre 64% y hasta 94% de los que han presentado MSC recuperada son varones^{153,155} y el sexo masculino magnifica 3 veces el riesgo de presentar un patrón tipo 1 o inducibilidad de arritmias ventriculares en el EEF y hasta 7 veces el riesgo de sufrir arritmias ventriculares clínicas¹⁴⁵. Sin embargo, puesto que los que no sufren eventos son en su mayoría también varones, el sexo masculino no se ha identificado como un predictor independiente de riesgo^{145,156} salvo en un solo estudio donde se aplica sólo análisis univariante¹⁸. Aunque las mujeres parecen pertenecer a un grupo menos expuesto, la estratificación de riesgo en este grupo es más difícil y un porcentaje más bajo presentan patrón ECG tipo 1¹⁶¹.

Edad. La mayoría de los eventos arrítmicos surgen en la ventana de edad entre 35 y 54 años^{156,160}. La información sobre edades más avanzadas es limitada. Conte *et al*¹⁶²

reportan un grupo de 437 pacientes con SB de los cuales 25 que tenían edad superior a 70 años. En el grupo de mayores de edad no hubo eventos arrítmicos durante 4,5 años de seguimiento aunque s aparición de FA y necesidad de implante de marcapasos por bloqueo aurículo-ventricular (BAV). Kamakura *et al*¹⁶³ diseñan un estudio prospectivo incluyendo 120 pacientes con SB. No hubo arritmias ventriculares después de los 70 años excepto en 2 casos que se atribuyeron a cardiopatía isquémica concomitante. En los pacientes de mayor edad fueron más frecuentes las descargas inapropiadas por arritmias supraventriculares y mal funcionamiento de cable DAI. Los autores postulan evitar implante de DAI o no recambio a partir de los 70 años en sujetos que no han sufrido arritmias ventriculares

Niños. Aunque la descripción inicial de SB incluía 3 niños¹, posteriormente se demostró que la prevalencia en esta categoría de edad es muy reducida¹⁶⁴. La dificultad de encontrar predictores de riesgo se debe en parte a series con número reducido de pacientes¹⁶⁵. Los antecedentes de arritmias ventriculares y la presencia de patrón tipo 1 espontáneo son predictores de riesgo y la fiebre es un desencadenante de eventos¹⁶⁵. No hay predominancia masculina en la infancia. Una serie por Conte *et al*¹⁶⁶ identifica alto riesgo de sufrir arritmias durante el test de ajmalina así como predisposición a arritmias supraventriculares y enfermedad de seno en pacientes diagnosticados. El tratamiento con DAI tiene tasas altas de complicaciones en esta categoría de edad. El manejo terapéutico debe ser individualizado.

Antecedentes familiares de MSC y mutación SCN5A. En muchas enfermedades de transmisión genética es común observar patrones de evolución parecidos en los miembros de la misma familia que comparten las mismas alteraciones genéticas. Sin

embargo, esta valoración de sentido común no es cierta en SB. La mayoría de los estudios no identifican como predictor independiente de riesgo los antecedentes familiares o las mutaciones SCN5A. La tabla 9 ilustra la información derivada de las series más amplias.

Tabla 9. Historia familiar MS y presencia de mutación SCN5A como predictores de eventos en SB			
Estudio	Número pacientes	Año publicación	Observaciones
Priori ¹⁶⁷	200	2002	No se calcula <i>odds ratio</i> pero sensibilidad de 22-32% y especificidad de 57-65% para historia familiar de MS y presencia de mutación SCN5A
Kamakura ¹⁶⁰	330	2009	Historia familiar MS fue predictor independiente de eventos con HR de 3,28 (1,42-7,6, p<0,005)
Probst ¹⁵⁶	1029	2010	Historia familiar y mutación SCN5A no predicen eventos
de Asmundis ¹⁶⁸	289	2017	Historia familiar OR 1,19 y mutación SCN5A OR 1,54, ambas p NS

Tabla 9. Historia familiar MS y presencia de mutación SCN5A como predictores de eventos en SB

No solo la simple presencia o ausencia de mutación en SCN5A es trascendente.

Meregalli *et al*¹⁶⁹ demuestran que la presencia de mutaciones que producen truncamiento de la proteína disminuyen de forma significativa I_{Na} y se asocian a más síncope y más alteraciones de la conducción. Más complejidad resulta de la interacción entra la mutación propiamente dicha y los polimorfismos genéticos frecuentes¹⁷⁰. Sommariva *et al*¹⁷¹ elaboran un modelo predictivo de riesgo usando mutaciones SCN5A y polimorfismos que parecen a predisponer a arritmias, aunque hasta ahora no ha sido validado externamente. Tampoco se ha valorado el poder predictivo de mutaciones no localizadas en el gen SCN5A.

Fibrilación y flutter auricular. En sujetos con SB es más frecuente la FA en comparación con la población de la misma edad, la prevalencia descrita se encuentra entre 9 y 13%^{14,168,172}. Existen también alteraciones en la conducción intra-auricular, lo

que podría explicar la mayor vulnerabilidad para inducir FA en pacientes con SB¹⁷³. Sin embargo, después de tener en cuenta otras variables, la presencia de FA resulta no ser predictor independiente de eventos durante la evolución^{18,174} en la mayoría de los trabajos aunque Calò *et al* reportan lo contrario¹⁷⁵.

Parámetros electrocardiográficos

Patrón tipo 1 espontáneo. Es uno de los hallazgos ECG que ha sido reportado de forma constante como predictor de riesgo independiente, aumenta al menos 2 veces el riesgo tanto en pacientes asintomáticos como en pacientes que han presentado síncope previamente^{156,176,177}. En los estudios que aportan análisis multivariante, el *hazard ratio* varía entre 1,8 y 6,2. En el mayor estudio multicéntrico (FINGER), la incidencia de eventos arrítmicos en pacientes inicialmente asintomáticos fue de 0,8%/año en los que presentaban patrón tipo 1 espontáneo y de 0,4%/año cuando este patrón era inducido por fármacos¹⁵⁶.

Okamura *et al*¹⁷⁸ demuestran que la identificación del patrón tipo 1 en el segundo o tercer espacio intercostal mantiene su poder predictivo en cuanto a eventos.

Asimismo, usando ergometría convencional, el aumento de la elevación de ST en los primeros minutos de la recuperación parece asociarse a más eventos arrítmicos aunque este hallazgo no fue reportado por más estudios¹⁷⁹.

Fragmentación QRS (f-QRS). Este patrón ECG, inicialmente asociado a eventos arrítmicos en cardiopatía isquémica fue estudiado por Morita *et al*¹⁸⁰ en SB. Se definió como presencia de más de 4 picos en una sola derivación o más de 8 picos en derivaciones V1 a V3 (ver figura 21) y se encontró en 43% de los pacientes con SB y en 2,5% de los controles. Se interpretan como una alteración de la conducción en TSVD.

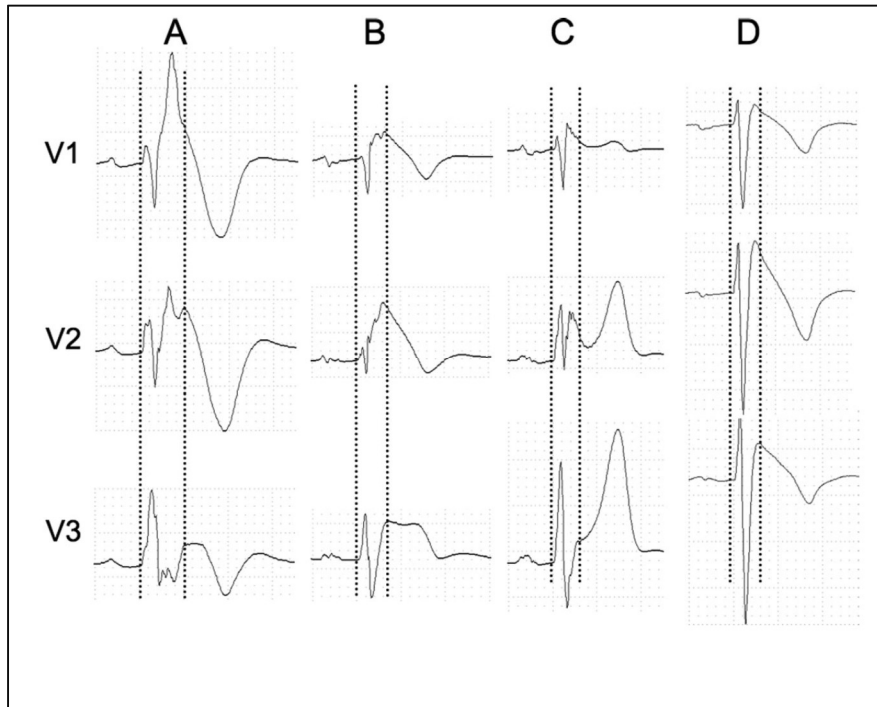


Figura 21. Fragmentación ECG

Imágenes A hasta C representan ejemplos de fragmentación en precordiales derechas, ondas f presentes desde inicio de onda r hasta la parte inicial del segmento ST. Imagen D representa QRS sin datos de fragmentación. Tomada de Morita H *et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome*¹⁸⁰.

Posteriormente múltiples estudios asocian este marcador con peor evolución clínica (están resumidos en la tabla 10).

Tabla 10. Fragmentación QRS como predictor de eventos en SB				
Estudio	Población	Definición f-QRS	Año publicación	Asociación con eventos
Morita ¹⁸⁰	115 pacientes, 80 controles	>4 picos en una derivación, > 8 picos en V1-V3	2008	43% de los pacientes tienen f-QRS versus 2,5% de los controles 58% de los pacientes con f-QRS sufrieron eventos arrítmicos versus 6% sin F-QRS
Take ¹⁵⁹	81 pacientes con síncope y patrón 1	Media de 7±2 picos de V1-V3	2012	HR 2,39 (1,1–5,6) en análisis multivariante
Priori ¹⁷⁶ PRELUDE	308	>2 picos durante QRS de V1-V3	2012	HR 4,94 (1,15 -15,9) en análisis multivariante
Maury ¹⁸¹	325	No precisado	2013	f-QRS más frecuente en pacientes con antecedentes de MSC. No se asocia a alteraciones de la conducción
Tokioka ¹⁷⁴	246	Igual que Morita	2014	HR 5,2 (1,689–16,129) en análisis multivariante
Sakamoto ¹⁸²	129 pacientes y 11 controles	Igual que Morita	2016	f-QRS no es un predictor de eventos
De Asmundis ¹⁶⁸	289	Igual que Morita	2017	HR 6,33 (2,35-17,10) en análisis multivariante

Tabla 10. Fragmentación QRS como predictor de eventos en SB

Las limitaciones principales de f-QRS son dos: se han utilizado criterios diferentes en varios estudios y queda por definir mejor como influyen los ajustes de los filtros de baja banda (tendrían que ser inferiores a 150Hz) en su detección. Las guías internacionales no tienen en consideración la presencia de f-QRS a la hora de decidir sobre indicación implante DAI⁸.

Alteración de la conducción intraventricular. En 2 estudios, por Tokioka *et al*¹⁷⁴ y por Juntilla *et al*¹⁸³, se ha detectado que una duración del QRS superior a 120ms podría tener relación con eventos o síntomas en seguimiento. Sin embargo, ni estudios más

amplios^{168,181} ni los registros FINGER¹⁵⁶ o PRELUDE¹⁷⁶ encuentran relación entre duración QRS y eventos.

Una serie relativamente amplia (347 sujetos), prospectiva, que incluía solo pacientes con SB espontáneo pero sin eventos previos encuentra que la presencia de una onda S amplia (duración > 40ms, amplitud > a 0,1mV) es predictor independiente de eventos arrítmicos en análisis multivariante (HR 39,1; 5,34–287,1). Atribuyen la aparición de la onda S a un retraso de activación u alteración de la conducción en la región anterolateral del TSVD demostrado por mapeo electroanatomico¹⁷⁵.

El 'signo de aVR' fue definido como una amplitud de onda R superior a 3mm o cociente R/q mayor a 0,75 en la derivación aVR y fue interpretado como alteración de conducción en VD¹⁸⁴ con aparente asociación con arritmias en el seguimiento. No se confirmó en estudios posteriores^{181,183}.

Patrón Brugada tipo1 en derivaciones frontales. Batchvarov *et al*¹⁴⁵ detectaron que un 10,3% de los pacientes con test de ajmalina positivo presentan elevación ST típica de patrón Brugada en derivaciones frontales. Rollin *et al*¹⁸⁵ describen, en una serie retrospectiva, que un 9% de los pacientes con SB presentan patrón tipo 1 en derivaciones frontales, sea espontáneo o durante provocación farmacológica. Este hallazgo se asocia a eventos durante el seguimiento siendo un predictor independiente para eventos arrítmicos en análisis multivariante (OR 4,58; 1,70–12,32).

Repolarización precoz en derivaciones frontales. Hoy en día la presencia de repolarización precoz es una causa reconocida de FV idiopática¹⁸⁶. Sarkozy *et al*¹⁸⁷ describieron que la repolarización precoz se puede encontrar en 11% de los pacientes con SB. Kamakura *et al*¹⁶⁰ confirman una prevalencia del 11% del patrón de

repolarización precoz y, cuando coincide con patrón tipo 1, se asocia a eventos arrítmicos en el seguimiento con un *hazard ratio* de 2,66 (1,06–6,71). Otros autores atribuyen alto riesgo cuando la elevación de ST es horizontal¹⁸⁸ o cuando es persistente en ECG repetidos¹⁸⁹. Kaneka *et al*¹⁹⁰ encuentran mayor frecuencia de repolarización precoz en pacientes con SB y tormentas arrítmicas (definidas como >3 episodios de FV en 24 horas) versus SB sin tormenta arrítmica.

Potenciales tardíos y onda T alternante. El ECG de señal promediada se usó para detectar potenciales tardíos que reflejarían alteración de la conducción en el ámbito de la cardiopatía isquémica. Hay trabajos relativamente reducidos que encuentran mayor frecuencia de potenciales tardíos en pacientes con SUDS que sufren FV¹⁹¹. Ikeda *et al*¹⁹² describen que la presencia de potenciales tardíos se asocia a eventos arrítmicos en SB aunque este marcador es significativo solo en análisis univariante mientras que en análisis multivariante pierde su valor. Parecido a los potenciales tardíos, la variabilidad de la amplitud de la onda T (en microvoltios) (VAT) en el análisis espectral se asoció a MSC en cardiopatía isquémica. Yoshioka *et al*¹⁹³ realizan un análisis de 24 h de los potenciales tardíos y VAT en pacientes con SB. Los potenciales tardíos parecen tener variabilidad circadiana mientras que la VAT no presenta. Una combinación de estas 2 variables identifica a los pacientes que sufrieron eventos (estudio retrospectivo). Uchimura-Makita *et al*¹⁹⁴ encuentran valor predictivo solo en presencia de VAT (OR 2,5; 1,19-5,67) pero no para potenciales tardíos Sin embargo, Sakamoto *et al*¹⁸², en un estudio prospectivo identifican un patrón circadiano en VAT que es un predictor independiente de arritmias ventriculares en su serie (OR 9; 1,1–232) junto con los antecedentes de FV (figura 22).

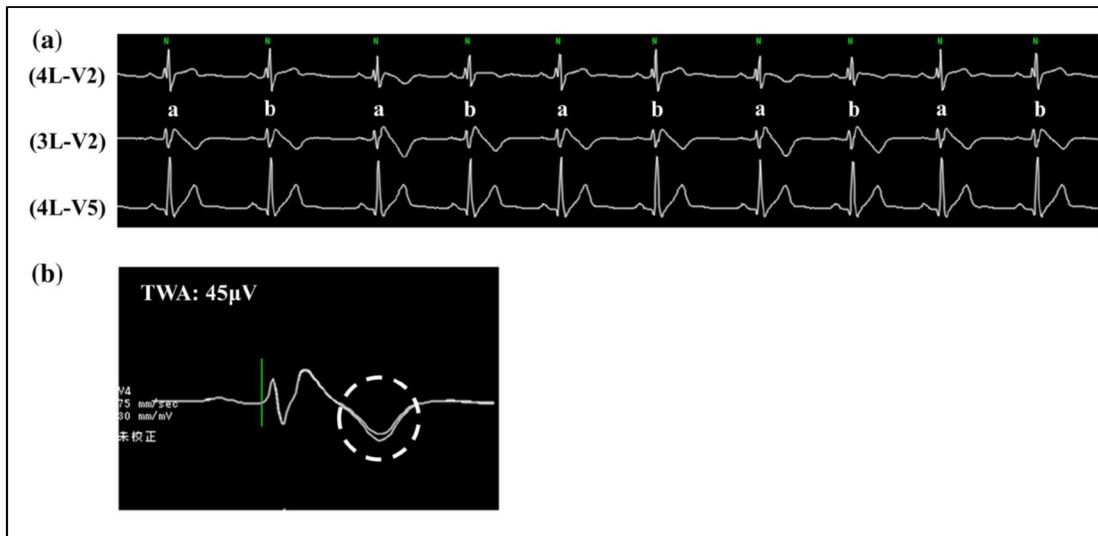


Figura 22. Variabilidad en la amplitud de la onda T

Ejemplo de onda T alternante. (a). Trazado Holter ECG mostrando como el algoritmo automático separa ondas T según su amplitud y (b) calculo VAT en microvoltios. Tomada de Sakamoto *et al. Utility of T-wave alternans during night time as a predictor for ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome*¹⁸².

Otros parámetros derivados de onda T. En 2006 Castro-Hevia *et al*¹⁹⁵ aplican a SB parámetros ECG que tienen valor predictivo en el síndrome de QT largo. El intervalo desde pico de onda T hasta final de onda T ($T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$) y la dispersión de $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ junto con un intervalo QT de 460ms en V2 predicen eventos arrítmicos en una población de 29 pacientes con SB. Otro estudio encuentra datos parecidos aunque en una población muy reducida¹⁹⁶. Zumhagen *et al*¹⁹⁷ también detectan que los pacientes con antecedentes arrítmicos tienen $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ en V1 y el cociente $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ prolongados en comparación con SB sin eventos. De momento no hay evidencia robusta para el uso de $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ de forma rutinaria y su medición es laboriosa con alta variabilidad inter e intraobservador (figura 23 demuestra modo de cálculo $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$).

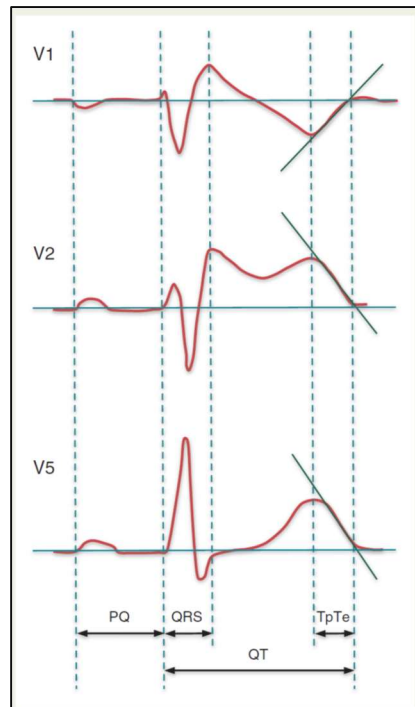


Figura 23. Modalidad de medición $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ e intervalo QT.

Tomada de *Zumhagen et al. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio in patients with Brugada syndrome*¹⁹⁷

Parámetros derivados del estudio electrofisiológico

Estudio electrofisiológico para inducción arritmias. Es uno de los aspectos más debatidos en lo que concierne la estratificación de riesgo en SB. Estudios iniciales afirman un buen poder predictivo^{155,177,198,199} mientras que registros amplios y recientes lo ponen en duda^{156,160,168,176}. La probabilidad de inducir FV en el EEF es la más alta en pacientes con antecedentes de MSC, intermedia en los que solo han tenido síncope y baja en los asintomáticos²⁰⁰. La dificultad reside en determinar si el poder predictivo del EEF es suficientemente potente para tomar decisiones terapéuticas en pacientes asintomáticos que son una gran mayoría. La figura 24 refleja

resumidamente el resultado de los principales estudios con EEF en pacientes asintomáticos.

La diferencia global entre tasa de eventos en pacientes asintomáticos con FV inducible versus no inducible tras 4-6 años de seguimiento es 4,5% versus 1,5% respectivamente. Además, la tasa de eventos es muy variable entre las series descritas, siendo la más baja en el grupo japonés¹⁶⁰ mientras que Sieira *et al*¹⁸ describen una tasa del 20% de eventos arrítmicos (la mayoría descarga apropiada de DAI, tan solo una MSC resucitada) a los 10 - 15 años de seguimiento.

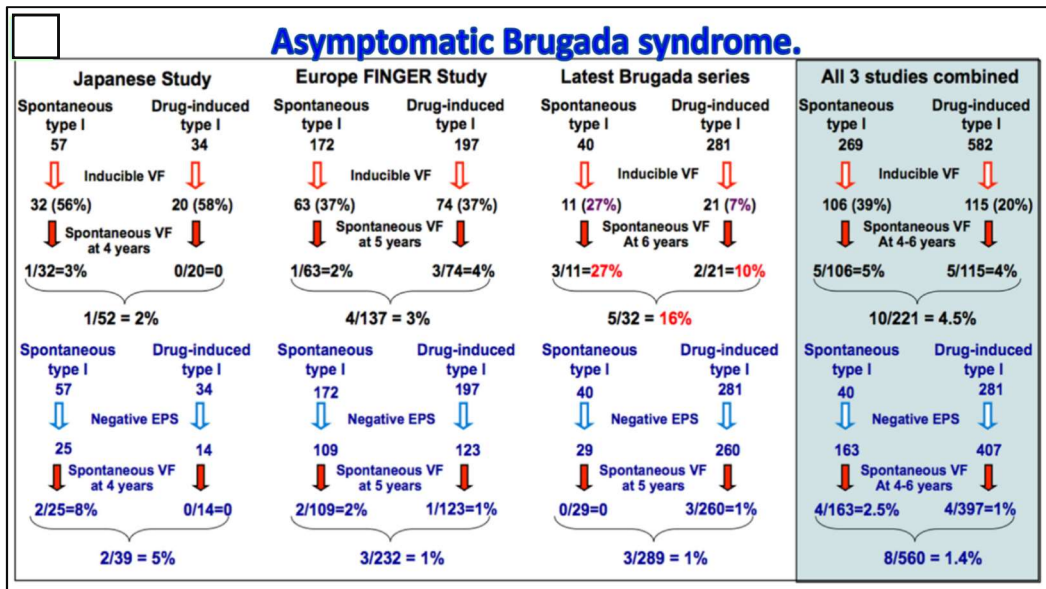


Figura 24. Estudios de inducibilidad arritmias en pacientes asintomáticos con SB.

Estudio japonés se refiere a Kamakura *et al*¹⁶⁰, FINGER study a Probst *et al*¹⁵⁶ y Brugada series a Sieira *et al*¹⁹⁹. Tomada de Adler *et al. Clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing*²⁰¹.

Un aspecto interesante es el protocolo de estimulación ventricular. Sieira *et al*¹⁸ usan un proceso con estimulación solo en una localización (ápex VD) y obtienen un porcentaje del 16% de inducibilidad mientras que en los registros PRELUDE¹⁷⁶ y FINGER¹⁵⁶ se usó un protocolo con estimulación desde ápex y tracto salida VD

obteniendo un porcentaje de inducibilidad del 40%. La probabilidad de inducir FV depende del sitio de estimulación, siendo TSVD la localización que más porcentaje de inducibilidad presenta²⁰² y también del número de extraestímulos, cuando más extraestímulos más probabilidad de obtener FV²⁰³. Por lo tanto, los resultados tan dispares entre estos grupos se podrían explicar por el uso de un protocolo más específico y que curiosamente evita estimulación en TSVD. El trabajo que más aporta a este tema es el de Sroubek *et al*²⁰⁴ que incluye 8 estudios prospectivos observacionales en 1312 pacientes con SB sin antecedentes de MS. Concluye que el EEF para inducir FV es predictivo si se usan 1 o 2 extraestímulos (sin precisar localización) (HR 3,34; 1,58–7,03) pero que un estudio negativo en un paciente asintomático con patrón 1 espontáneo no excluye eventos especialmente a largo plazo. El EEF no aporta beneficio en sujetos que tienen patrón tipo 1 inducido por fármacos.

Las recomendaciones en las guías europeas reflejan la poca consistencia de los estudios. Se considera clase de indicación IIb con nivel de evidencia C la implantación de DAI en pacientes asintomáticos con inducibilidad de FV con un protocolo de estimulación que incluye 2-3 extraestímulos en 2 localizaciones⁸.

En el grupo de pacientes con SB y síncope la tasa de eventos es más alta y el EEF ofrece resultados dispares (figura 25). Una tasa de eventos arrítmicos del 12% a 3-5 años en el grupo de no inducibilidad es muy alta y este grupo de pacientes precisa estratificación adicional.

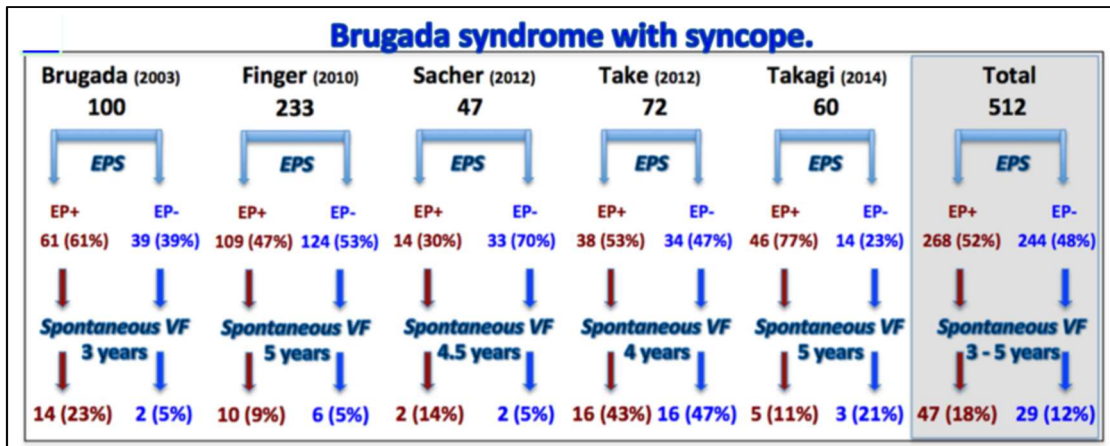


Figura 25. Estudios de inducibilidad arritmias en pacientes con SB y antecedentes de síncope.

Los trabajos referidos son Brugada *et al*¹⁹⁸, Probst *et al*¹⁵⁶, Sacher *et al*¹⁵⁷, Take *et al*¹⁵⁹, Takagi *et al*²⁰⁵. Tomada de Adler *et al*. *Clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing*²⁰¹.

Otro parámetro obtenido en EEF, el periodo refractario ventricular menor de 200ms, se asoció a eventos durante el seguimiento en el registro PRELUDE¹⁷⁶ con una *hazard ratio* de 5,66 (1,57-20,34).

Combinación de múltiples parámetros

Múltiples estudios sugieren mayor valor pronóstico cuando se combinan varios factores de riesgo reconocidos. Los pacientes con uno o ningún factor tendrían bajo riesgo y los con 2 o 3 factores alto riesgo (figura 26).

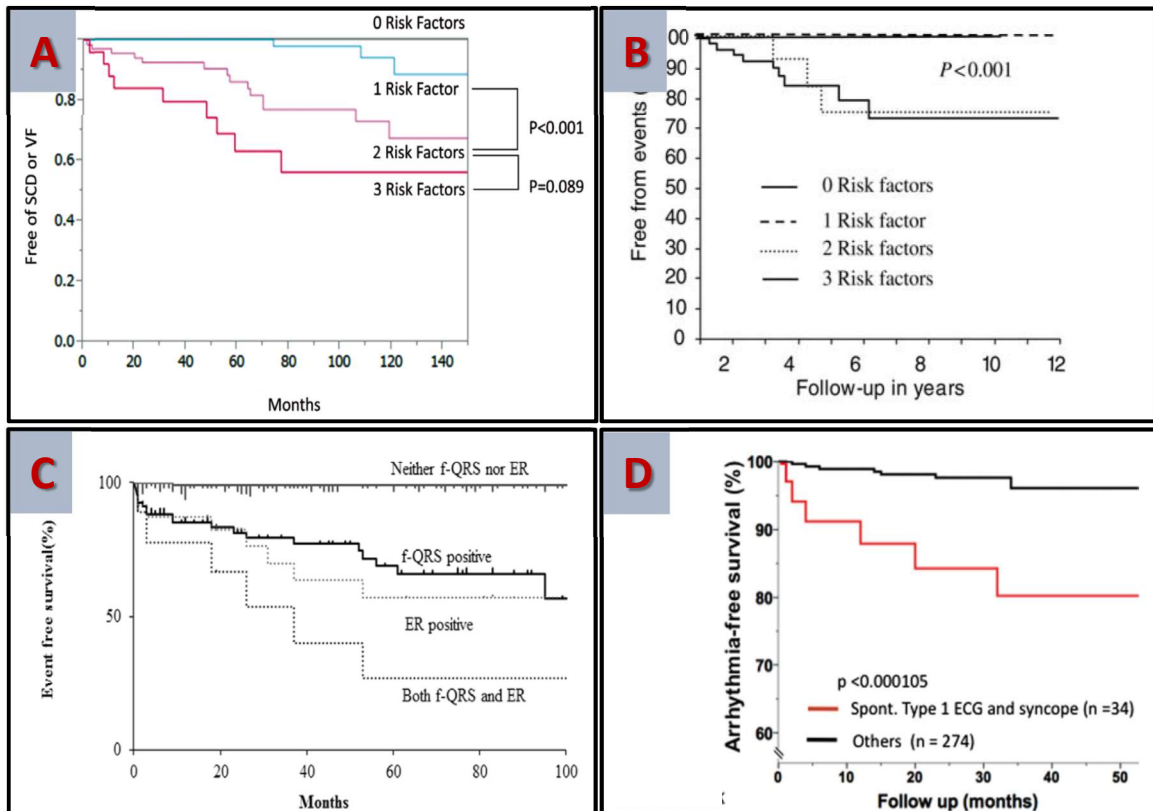


Figura 26. Estratificación de riesgo con combinaciones de factores predictores

Ejemplificación de como estratificar el riesgo usando combinación de factores predictores. A. Okamura *et al*¹⁷⁸ usan síncope, inducibilidad en EEF y patrón tipo 1 espontáneo. B. Delise *et al* usan¹⁷⁷ síncope, antecedentes familiares de MSC, inducibilidad en EEF. C. Tokioka *et al*¹⁷⁴ usan f-QRS y presencia de repolarización precoz. D. Registro PRELUDE¹⁷⁶, combinación síncope y patrón tipo 1 espontáneo.

La aportación más recientes es de Sieira *et al*²⁰⁶ que desarrollan un modelo predictor de riesgo en una cohorte de 400 pacientes con SB de un solo centro. El modelo incluye patrón tipo 1 espontáneo, MSC en familiares < 35 años (1 punto cada uno), inducibilidad de arritmias ventriculares en EEF, síncope (2 puntos cada uno), presencia de enfermedad de nodo sinusal (3 puntos) o muerte súbita resucitada (5 puntos). Los sujetos que reunían 2 o más puntos tienen un riesgo de sufrir arritmias ventriculares de 9,2% a los 5 años. El rendimiento predictivo del score propuesto fue de 0,82.

La estratificación de riesgo sigue siendo un asunto complicado sobre todo cuando el paciente es asintomático y joven, con bajo riesgo global y cuando el tratamiento propuesto tiene alta tasa de complicaciones y supone un cambio significativo del estilo de vida. La figura 27 resume los principales factores de riesgo identificados.

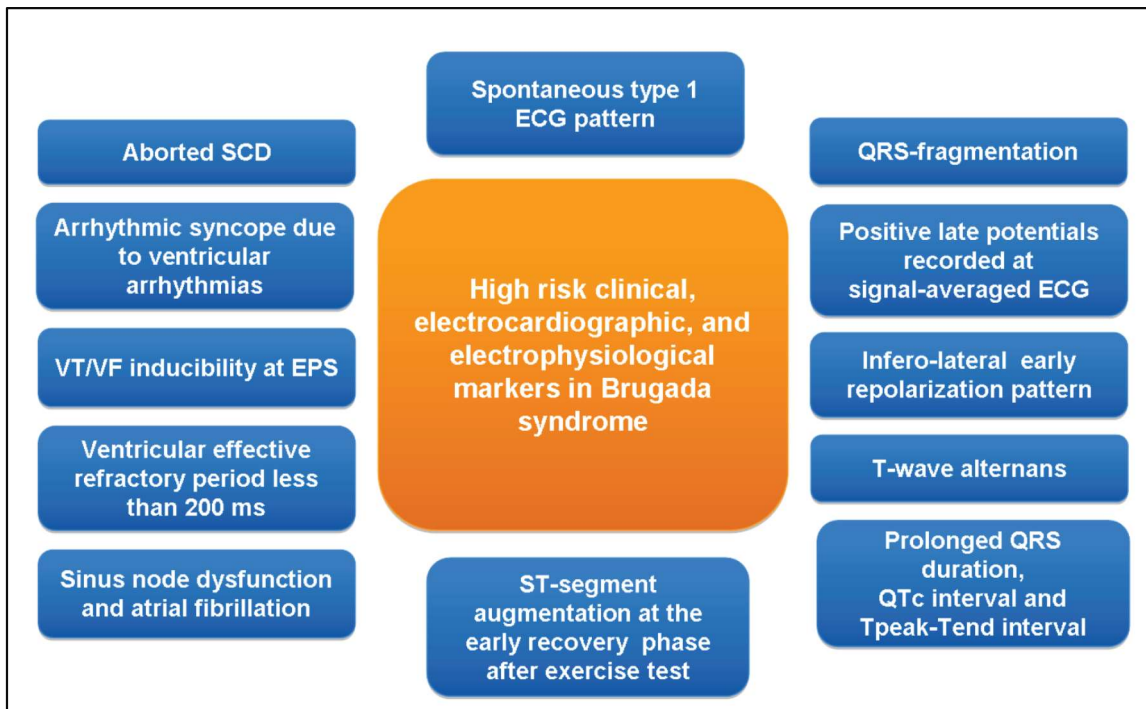


Figura 27. Principales predictores de eventos arrítmicos durante el seguimiento en pacientes con síndrome de Brugada.

Tomada de Letsas *et al.* *Brugada Syndrome: Risk Stratification And Management. J Atr Fibrillation*²⁰⁷

Alternativas terapéuticas en síndrome de Brugada

Las recomendaciones higiénico dietéticas son la base del tratamiento. Todos los pacientes con SB deben conocer la importancia del tratamiento precoz de la fiebre, evitar consumo excesivo de alcohol así como de cualquier otro toxico. Es trascendente conocer y dar a conocer a sus médicos las limitaciones que tienen en relación con el

uso de múltiples fármacos, no todos ellos ligados al ámbito de la cardiología. Desde este punto de vista la página web www.brugadadrugs.org es una herramienta fundamental¹³⁸. Una vez diagnosticado es importante extender el estudio a la familia para poder identificar precozmente sujetos predispuestos a MS. Aunque no mencionada en las recomendaciones internacionales, tendría sentido realizar revisiones periódicas de ECG basal en pacientes con SB inducido por fármacos para poder identificar si aparece patrón tipo 1 espontáneo ya que el paciente entraría en otra categoría de riesgo.

No hay recomendaciones específicas en cuanto a la práctica deportiva⁸. Sabemos que la activación vagal nocturna y la fiebre son desencadenantes claros⁶ y que en teoría el deporte no. Amin *et al*²⁰⁸ estudian con ergometría pacientes con SB con mutación SCN5A (eligen mutaciones *missense* o que producen truncamiento precoz del canal de sodio) y reportan que, en comparación con controles, existe un ensanchamiento del QRS con el ejercicio, menos acortamiento del PR y menos acortamiento del QT junto con aparición de elevación de ST inducida por ejercicio. Las manifestaciones del ECG son más marcadas en los sujetos con mutación SCN5A presente y en pacientes con SB versus controles. El estudio es puramente descriptivo, no hay asociación con la evolución. Makimoto *et al* ponen en evidencia que, el aumento de elevación de ST (> a 0,05mV) en el minuto 1-4 de recuperación en ergometría convencional se asocia a eventos arrítmicos en el seguimiento como predictor independiente¹⁷⁹. Se postula que el mecanismo es mediado por activación vagal precoz en los primeros minutos después del cese del ejercicio. Casos aislados publicados describen síncope en el post ejercicio inmediato y arritmias ventriculares durante la ergometría²⁰⁹. Por lo tanto, no se debería realizar una recomendación muy permisiva solo en base a que los eventos

suelen aparecer por la noche. Hay que tener en cuenta el grado de hipertermia que podría inducir el ejercicio, así como si se realiza en medio ambiente con alta temperatura. Se podría plantear realizar ergometría en deportistas no protegidos con DAI o en deportes de alto riesgo. Una orientación sobre qué tipo de deporte es más arriesgado lo ofrecen Maron *et al*²¹⁰ en un documento de consenso de la *American Heart Association*.

Las principales alternativas terapéuticas están resumidas en la tabla 11.

Tabla 11. Opciones terapéuticas en SB		
Clase	Agente implicado	Observaciones
Dispositivos	DAI	Indicación clase I con antecedentes de MS, clase IIa en síncope
	Marcapasos	Casos reportados de disminución de descargas apropiadas
Ablación	Endocárdica	Ablación focos generadores de extrasístoles ventriculares monomórficos
	Epicárdica	Eficaz, en pleno desarrollo
Fármacos tratamiento tormenta arrítmica	Agonistas β adrenérgicos: isoproterenol, orciprenalina	Uso intravenoso
	Inhibidores de la fosfodiesterasa III: cilostazol, milrinona	Aumentan I_{Ca-L} y disminuyen I_{TO}
Fármacos uso general	Quinidina	Reduce tasa de descargas eléctrica, probabilidad de TA. También podría ser útil en asintomáticos con EEF positivo.
	Bepridil	Bloquea múltiples canales iónicos
	Bepridil combinado con cilostazol	La combinación disminuye taquicardia sinusal producida por cilostazol
Remedios naturales	Wenxin Keli	Disminuye I_{TO} , se usa para disminuir FA

Tabla 11. Opciones terapéuticas en SB

La implantación de DAI es la opción terapéutica principal sobre todo en pacientes sintomáticos. Es indicación clase I en pacientes que han sufrido MS resucitada o cuando se han registrado episodios de FV/TV, clase IIa en pacientes con patrón tipo 1 espontáneo y síncope (se retiró la mención al origen del síncope presente en las

recomendaciones de 2013⁷) y clase IIb en pacientes con patrón tipo 1 y estudio EEF con inducción de arritmias ventriculares con protocolo de 2 o 3 extraestimulos en 2 localizaciones⁸ (figura 28 y 29). No se recomienda implante DAI (clase de indicación III) en pacientes asintomáticos.

ICD implantation is recommended in patients with a diagnosis of Brugada syndrome who (a) Are survivors of an aborted cardiac arrest and/or (b) Have documented spontaneous sustained VT.	I	C	451
ICD implantation should be considered in patients with a spontaneous diagnostic type I ECG pattern and history of syncope.	IIa	C	451
ICD implantation may be considered in patients with a diagnosis of Brugada syndrome who develop VF during PVS with two or three extrastimuli at two sites.	IIb	C	120

Figura 28. Recomendaciones para implante DAI en pacientes con SB.

Tomada de Silvia G. Priori *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death⁸

Takagi *et al*²⁰⁵ plantean un estudio que compara la evolución de los pacientes con indicación de DAI clase IIa versus IIb según los criterios de 2013. A los 5 años la tasa de eventos arrítmicos fue 2,2% anualmente vs 0,5% entre los 2 grupos, con significancia estadística. Así pues se confirma la validez de las recomendaciones actuales.

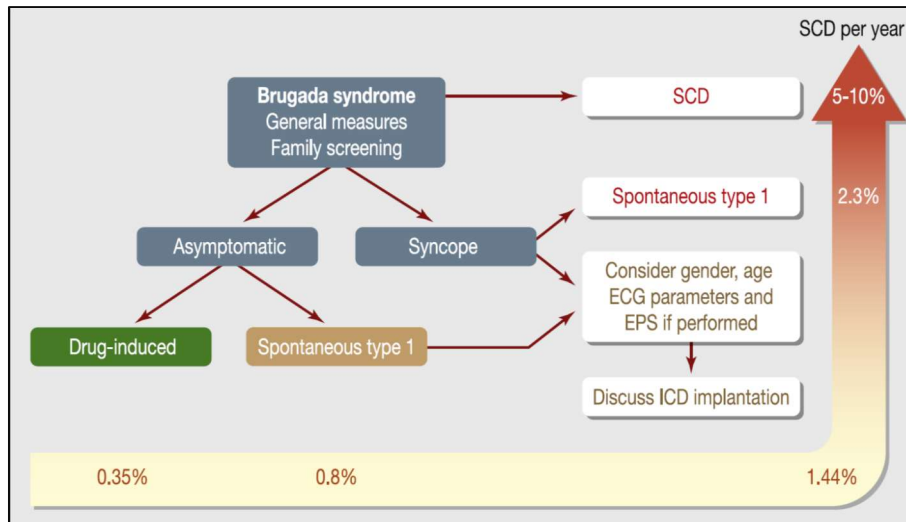


Figura 29. Representación esquemática del riesgo de sufrir MS y la consecuente decisión sobre implante DAI

Tomada de Gourraud *et al.* *Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management*²¹¹.

La posible utilidad de implantar un marcapasos fue sugerida por casos aislados que demostraron que la estimulación VD prevenía descargas apropiadas del DAI^{212,213} pero no fue estudiada más ampliamente. Independientemente de este aspecto se ha demostrado que la mutación en el gen SCN5A predispone a alteraciones de la conducción y enfermedad de seno que haría candidatos a implante de marcapasos a muchos sujetos con SB²¹⁴.

Las técnicas de ablación, inicialmente endocárdicas, se aplicaron con éxito a series reducidas de pacientes y fueron dirigidas a erradicar extrasístoles ventriculares que inducían FV^{215,216}. Posteriormente Nademanee *et al*¹¹⁰ y Brugada J *et al*¹¹¹ realizaron aportaciones muy significativas al tratamiento en SB. La ablación epicárdica a nivel de TSVD en la región que muestra potenciales tardíos y electrogramas locales fraccionados es capaz de reducir recurrencias, eliminar la inducibilidad de FV y

normalizar el patrón ECG. El tamaño de las series iniciales es limitado, con 9 y 14 pacientes respectivamente. Otros autores describen experiencias parecidas pero siguen registrando recurrencias de FV en un 27% de los pacientes²¹⁷. Nademanee *et al* amplían la serie inicial a 50 pacientes y modifican al protocolo inicial de ablación tras observar que, la administración de ajmalina durante el procedimiento pone de manifiesto una superficie más grande con electrogramas fragmentados y que solo después de ablacionar todas estas zonas (TSVD pero con extensión a pared anterior y en algunos casos a cara inferior) se obtenía normalización completa del ECG y ausencia de recurrencias de FV²¹⁸. Brugada J. *et al*¹¹¹ emplean infusión de flecainida en el protocolo de ablación desde el principio. Muy recientemente se ha publicado la serie más amplia de ablación epicárdica de TSVD que incluye 135 pacientes y fue desarrollada por el grupo de Brugada J¹¹². Se empieza a aplicar esta técnica no solo en pacientes con múltiples descargas apropiadas de DAI, sino también en pacientes sintomáticos (incluyendo síntomas tipo palpitaciones o presincope), portadores de DAI y con inducibilidad de arritmias en EEF. El patrón ECG se normaliza en 98% de los pacientes y solamente los 2 individuos con persistencia del patrón ECG tuvieron recurrencia de FV. Las guías de práctica clínica dan una indicación clase IIb nivel de evidencia C para ablación por catéter en pacientes con episodios de tormenta arrítmica o descargas apropiadas repetidas del DAI⁸.

En cuanto a tratamiento farmacológico la quinidina es el único fármaco disponible con efecto bloqueante sobre I_{To} ¹⁰. Se ha usado en estudios clínicos en varios escenarios. Bouzemanet *et al*²¹⁹ la administran a pacientes asintomáticos con inducibilidad de FV en el EEF, solo reciben DAI los pacientes que siguen teniendo inducibilidad bajo quinidina o cuando no se tolera. La tasa de eventos arrítmicos fue baja (1%

anualmente) sin diferencias entre los 2 grupos. Belhassen *et al*²²⁰ incluyen en un estudio prospectivo tanto pacientes con SB con antecedentes de FV o síncope como asintomáticos. Tratan con quinidina a los pacientes que normalizan respuesta a EEF (inicialmente inducible, bajo tratamiento no inducible). Después de casi 10 años de seguimiento medio solo hubo 2 eventos arrítmicos en pacientes con SB y antecedentes de MS que no tomaban quinidina. Se están enrolando pacientes asintomáticos con SB en el primer estudio randomizado doble ciego diseñado hasta la actualidad (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789165?term_brugada&rank_2).

Otro escenario clínico para el uso de quinidina es en los pacientes con SB y múltiples descargas DAI. Se ha demostrado que durante 4 años de seguimiento, el tratamiento con quinidina a dosis bajas suprime las descargas apropiadas o la aparición de tormenta arrítmica en el 85% de los pacientes^{221,222}. Los pacientes que suspendieron tratamiento tuvieron recurrencia de FV que remitió al reintroducir la medicación. La dosis recomendada en pacientes asintomáticos es de 600-800mg/día aunque dosis inferiores a 600mg suelen ser útiles para los sujetos con múltiples descargas DAI. Hasta un tercio desarrollan diarrea u otras reacciones adversas digestivas, la mayoría leves¹⁰. Las guías de práctica clínica recomiendan quinidina para tratamiento de tormenta arrítmica (clase IIa), como tratamiento crónico en paciente que rechazan o no pueden recibir DAI por motivos económicos o para tratamiento de arritmias supraventriculares en SB (IIa)⁸

Otra opción terapéutica es el isoproterenol u otros β agonistas como la orciprenalina que, al contrarrestar la acción parasimpática y aumentar I_{Ca-L} , han demostrado utilidad en el tratamiento de la tormenta arrítmica con o sin uso concomitante de

quinidina^{223,224,225,226}. Las guías dan una clase de indicación IIa para isoproterenol en la tormenta arrítmica⁸.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa III, el cilostazol siendo uno de los representantes, pueden tener utilidad en SB al aumentar I_{Ca-L} y disminuir I_{TO} . Cilostazol se ha demostrado eficaz para prevención de episodios de FV y descargas apropiadas^{227,228}. La combinación cilostazol con bepridil (inhibidor de canales de calcio que disminuye la taquicardia sinusal inducida por cilostazol) ha demostrado ser eficaz en prevenir descargas del DAI en pacientes con SB y/o repolarización precoz²²⁹. La suspensión temporal de cilostazol produce recurrencia de FV.

Bepridil es otro fármaco candidato a ser útil en SB. Bloquea múltiples canales iónicos, sobre todo de calcio (tipo L y tipo T), múltiples canales de potasio y aumenta I_{Na} a través de *upregulation* de los canales de sodio. Varias publicaciones apoyan su eficiencia tanto solo como en combinación con cilostazol^{229,230,231}.

Wenxin Keli, un extracto de hierbas medicinales chinas, con efectos de prevenir FA se ha usado en uno modelos experimental animal de SB donde ha demostrado utilidad para inhibir arritmogénesis²³². Con la excepción de la quinidina los demás fármacos están poco estudiados en SB y su papel queda por definir.

Conclusión

Los avances recientes en diagnóstico, genética y opciones terapéuticas no restan importancia al desconocimiento aun significativo en cuanto a estratificación de riesgo y manejo. Si las opciones terapéuticas son claras para el paciente de alto riesgo y se

han ampliado a ablación del TSVD y tratamiento con fármacos para los sujetos que tienen arritmias ventriculares recurrentes, poco se le ha aportado al paciente de riesgo intermedio. Sin tener en cuenta los obstáculos financieros, la implantación de DAI a pacientes de riesgo relativamente bajo está condicionada por una alta tasa de complicaciones sobre todo en personas jóvenes y activas. No menos importante es el vacío de conocimiento de las alteraciones morfológicas y su participación en la fisiopatogenia de esta enfermedad.

Parte II. Estudio ecocardiográfico

Ecocardiografía con técnicas de caracterización tisular. *Speckle tracking*

La ecocardiografía convencional tiene poco rendimiento en SB, básicamente se usa para descartar otras cardiopatías que pueden mimetizarlo. Las técnicas de caracterización miocárdica son más sensibles y pueden detectar alteraciones que pasan desapercibidas con la ecocardiografía convencional.

Speckle tracking es una técnica de postprocesado de las imágenes clásicas en dos dimensiones de la ecografía convencional que, como su nombre sugiere, realiza un seguimiento fotograma a fotograma de los marcadores acústicos miocárdicos naturales (en inglés *speckle*). Este patrón moteado nace de la interacción del haz de ultrasonidos con las estructuras miocárdicas (fibras contráctiles, colágeno intersticial). Cada marcador acústico es único, parecido a una huella dactilar, y es posible identificarlo en cada uno de los fotogramas de un video realizado en ecografía 2D y

posteriormente calcular la distancia (deformación) y velocidad de desplazamiento de estos marcadores^{233,234} (figura 30).

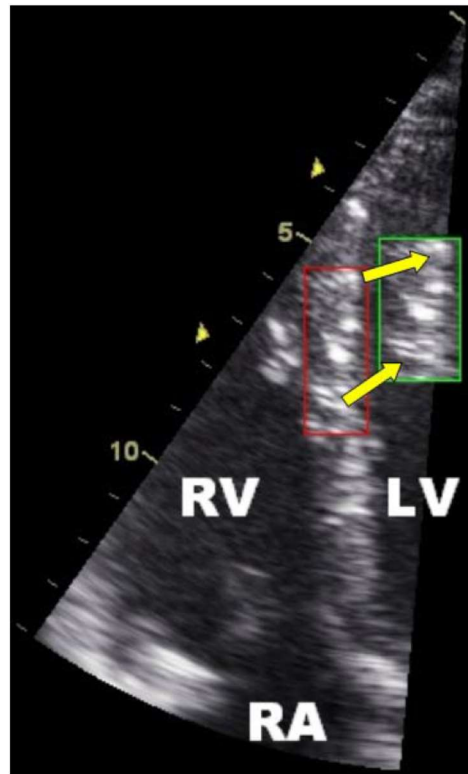


Figura 30. Marcadores acústicos miocárdicos.

Ejemplo de marcador acústico miocárdico. En el cuadrado rojo se visualiza la posición inicial de este marcador que es seguido en su desplazamiento hasta la posición del cuadro de color verde. Tomada de *Teske et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. Cardiovasc Ultrasound*²³⁴

El usuario define su región de interés (en inglés *region of interest* o ROI) y el software identifica en bloques de 20-40 píxeles marcadores acústicos miocárdicos. El seguimiento de estos patrones permite calcular la deformación individual de cada segmento miocárdico que deseemos. Permite calcular 2 nuevos parámetros: *strain* y *strain rate*. *Strain* se define como un índice adimensional de cambio de longitud

miocárdica a lo largo del ciclo cardiaco y se expresa en porcentaje (%). Para su cálculo se usa la fórmula de Lagrange ($\epsilon=L-L_0/L_0$) donde ϵ es el *Strain*, L_0 la longitud original y L es la longitud instantánea en el momento de la medición. Cuando un objeto se alarga o estira su deformación se expresa como positiva y cuando se acorta como negativa. El *strain rate* es la velocidad con la que se produce dicha deformación y se calcula como v_1-v_2/d donde v_1 es velocidad en punto 1, v_2 es velocidad en punto 2 y d la distancia entre los 2 puntos²³⁵. Se expresa como sg^{-1} (figura 31).

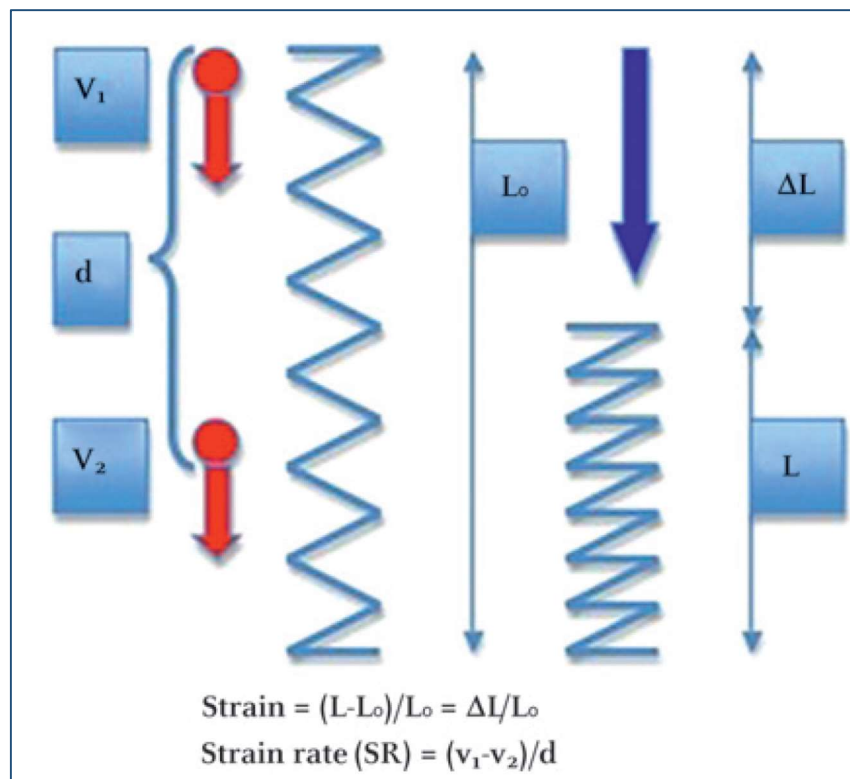


Figura 31. Modalidad de cálculo *strain rate* y *strain*

Representación esquemática de *strain rate* a la izquierda y *strain* a la derecha y la forma de calcularlos. Tomada de Blessberger *et al. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. Heart*²³⁵

Puesto que la contracción miocárdica, según la disposición de las fibras miocárdicas, no solo produce desplazamiento en sentido longitudinal sino también en sentido radial y circunferencial se pueden calcular varios tipos de *strain*: longitudinal (negativo) en planos apicales, radial (positivo) y circunferencial (negativo) en planos paraesternales. También permite calcular el movimiento de torsión del VI sumando la rotación basal antihoraria y la apical en sentido de las agujas del reloj (figura 32).

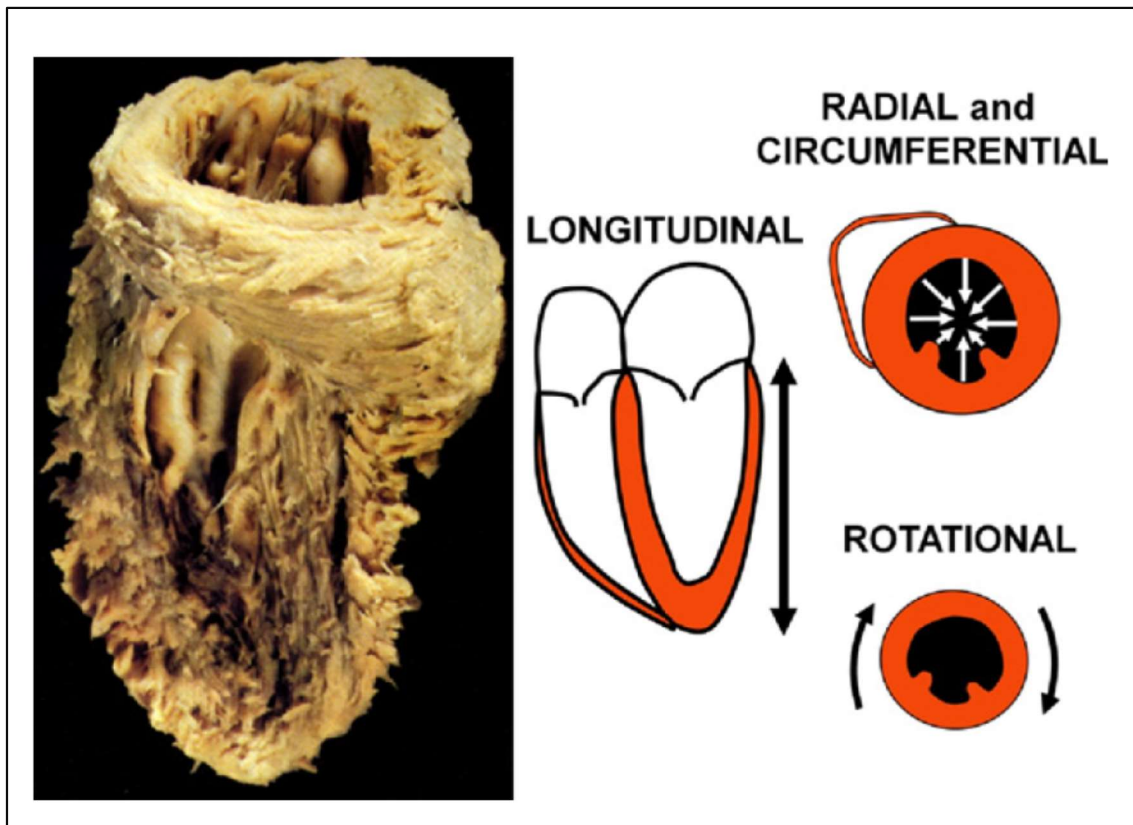


Figura 32. Disposición de fibras miocárdicas y su relación con los tipos de *strain* aplicables a VI.

Tomada de Gorcsan *et al* *Echocardiographic assessment of myocardial strain. J Am Coll Cardiol* ²³⁶

De todos los parámetros que se pueden derivar de esta técnica el más empleado en la práctica clínica es el *strain* longitudinal. El *strain* radial o circunferencial tienen variabilidad más alta y su uso es limitado en la práctica diaria²³⁷. Las principales ventajas del *strain* es que mide de forma directa la contractilidad regional, segmento por segmento miocárdico. Permite diferenciar entre la contracción activa de un segmento miocárdico y el desplazamiento pasivo por tracción y es independiente del movimiento global de traslación cardiaca²³⁷. La tecnología inicial que permitió medir el *strain* se basaba en Doppler tisular y calculaba *strain* y *strain rate* a partir de la velocidad de desplazamiento del tejido miocárdico. Por este motivo el desplazamiento global del corazón y la tracción de un segmento cicatricial por un segmento miocárdico sano no se podían diferenciar con tanta precisión de la contracción activa. Asimismo, la determinación del *strain* era dependiente de ángulo (solo aplicable en planos apicales), de interferencias sonoras, de un *frame rate* muy alto y tenía reproducibilidad modesta (figura 33). Aunque con mejor resolución temporal y menos dependiente de la calidad de la ventana acústica que su equivalente en *speckle tracking*, los parámetros de deformación miocárdica derivados de DTI precisan mucha experiencia para interpretarlos correctamente y son más laboriosos. Muchos estudios antiguos emplearon esta técnica pero actualmente está en desuso.

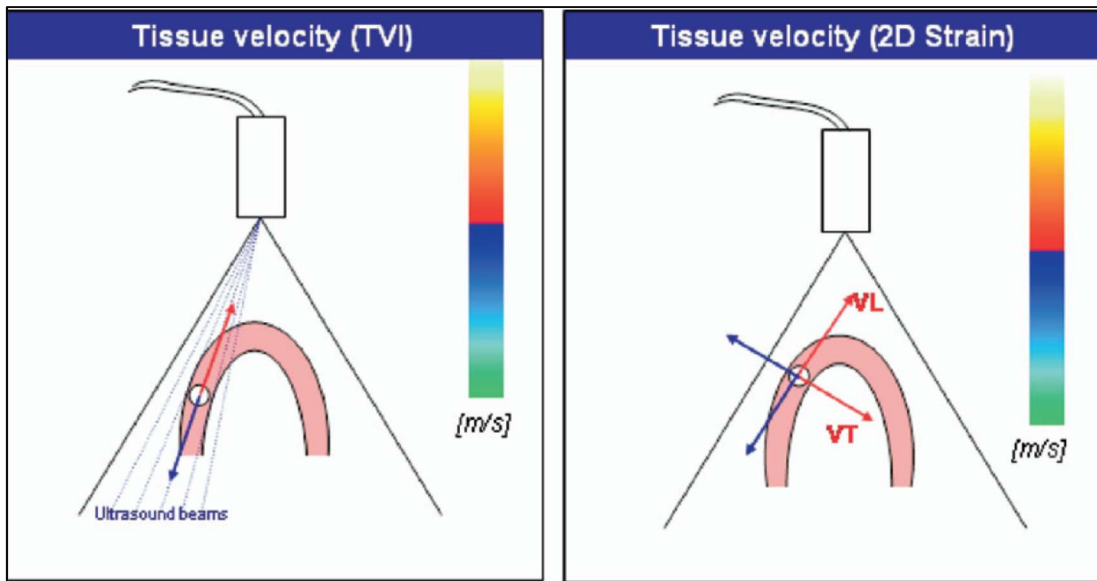


Figura 33. Dependencia de ángulo de los parámetros de deformación miocárdica según la técnica usada para su determinación

La medición de los parámetros de deformación miocárdica es dependiente del ángulo del haz de ultrasonidos con la técnica DTI mientras que con *speckle tracking* no. Tomada de *Perk et al. Non-Doppler Two-dimensional Strain Imaging by Echocardiography-From Technical Considerations to Clinical Applications*²³³

La medición de *strain* se obtiene a través de un postprocesado que se realiza *offline* a partir de videos 2D con un *frame rate* alto, una señal ECG estable y en al menos 2 ciclos cardiacos. El usuario tiene que especificar el plano ecográfico que está empleando (2, 3 o 4 cámaras) y posteriormente el software va a trazar de forma semi-automática el borde endocárdico. El modelo más utilizado para el cálculo del *strain* global es el de 16 segmentos (6 segmentos basales, medios y apicales en plano de 4 y 2 cámaras y los 4 segmentos basales y medios del plano de 3 cámaras). A continuación se produce el cálculo propiamente dicho de los valores de *strain*. Durante este proceso el ecocardiografista debe cerciorarse que el seguimiento de los marcadores acústicos miocárdicos es adecuado y finalmente validar los valores obtenidos. Si se observa que el seguimiento de las estructuras miocárdicas no es correcta y se obtienen curvas de

strain incorrectas es posible recolocar las zonas de interés siempre usando el primer fotograma y el software volverá a realizar los cálculos. Es importante introducir en la curva obtenida el momento del cierre de la válvula aortica ya que este momento nos va a ayudar determinar el valor del pico sistólico de *strain* y diferenciarlo de los picos postsistólicos (figura 34).

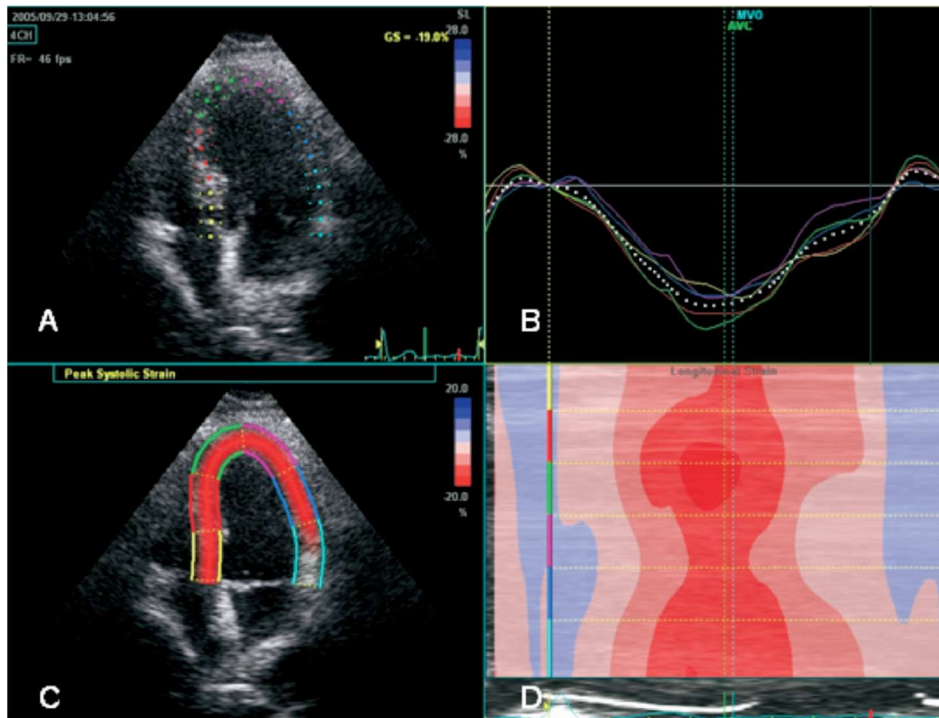


Figura 34. Modo de cálculo *strain* longitudinal

Demuestra un ejemplo de cómo se calcula el *strain* longitudinal. A. Las paredes cardiacas de un plano de 4 cámaras están divididas en 6 segmentos cada uno representado por un color. B. Las curvas de *strain* obtenidas para cada segmento conservando el color inicial y la relación con el cierre de la válvula aortica y la apertura de la válvula mitral. C y D representación color de los valores de *strain* obtenidos según escala, -20 que es un valor de *strain* normal se representa en rojo. Tomada de *Perk et al. Non-Doppler Two-dimensional Strain Imaging by Echocardiography-From Technical Considerations to Clinical Applications*²³³

La aplicación práctica de los parámetros de deformación miocárdica del VI es extensa.

Sobre todo se usan actualmente para detectar disfunción sistólica subclínica en valvulopatías, cardiopatía isquémica, cuando se emplean cardiotóxicos, para

caracterizar adecuadamente hipertrofia ventricular de causa desconocida o diferenciar entre cardiopatía hipertensiva y enfermedades infiltrativas. Para todas estas indicaciones se usa el valor del pico de *strain* longitudinal global (calculado como la media de los picos de strain sistólicos de los 16 segmentos) o por segmentos²³⁷. El tiempo hasta pico de *strain* es una medida de asincronía intraventricular que tiene implicaciones prácticas en la terapia de resincronización cardiaca para decidir la localización idónea de la estimulación en VI. Se usa el tiempo hasta pico de *strain* tanto para *strain* longitudinal como radial y se comparan los 2 valores obtenidos en los segmentos opuestos²³⁸.

La principal limitación de las medidas de deformación miocárdica es su variabilidad. Este problema ha ido mejorando a lo largo del tiempo y, con la implementación de nuevo *software* de post-procesado, la variabilidad inter e intraobservador reportada es menos de 10% que es la variabilidad que generalmente se obtiene para muchas mediciones ecocardiográficas como por ejemplo la fracción de eyección por método de Simpson²³⁷. Hay múltiples motivos que influyen en la medición de *strain*. Una inadecuada ventana acústica es uno de los principales factores limitantes. La irregularidad de la frecuencia cardiaca (por ejemplo en FA) hace imposible obtener promedios del valor de *strain*. Una región de interés demasiado ancha puede llegar a incluir hasta el pericardio y disminuir el valor de *strain* calculado. También si la región de interés incluye el anillo mitral o el tracto de salida del VI el *strain* está falsamente disminuido. Es crucial comprobar que el seguimiento de las huellas miocárdicas es correcto, si no es así, es necesario volver modificar manualmente las regiones de interés. Voigt *et al*²³⁹ resumen en un documento de consenso los detalles técnicos para

procesar correctamente las imágenes 2D y definen las medidas más empleadas en práctica clínica en un intento de estandarizar su uso.

En cuanto a su temporalidad, el pico de *strain* se puede definir de varios modos lo que puede influenciar en los resultados. El pico de *strain* sistólico es el que se produce antes del cierre de la válvula aortica, el pico telesistólico es el valor que registra la curva de *strain* en el momento del cierre válvula aortica y el pico de *strain*, la tercera definición, mide el pico situado en cualquier fase del ciclo cardiaco y puede incluir posibles picos postsistólicos (figura 35). La mayoría de las publicaciones se refieren a pico de *strain* sistólico.

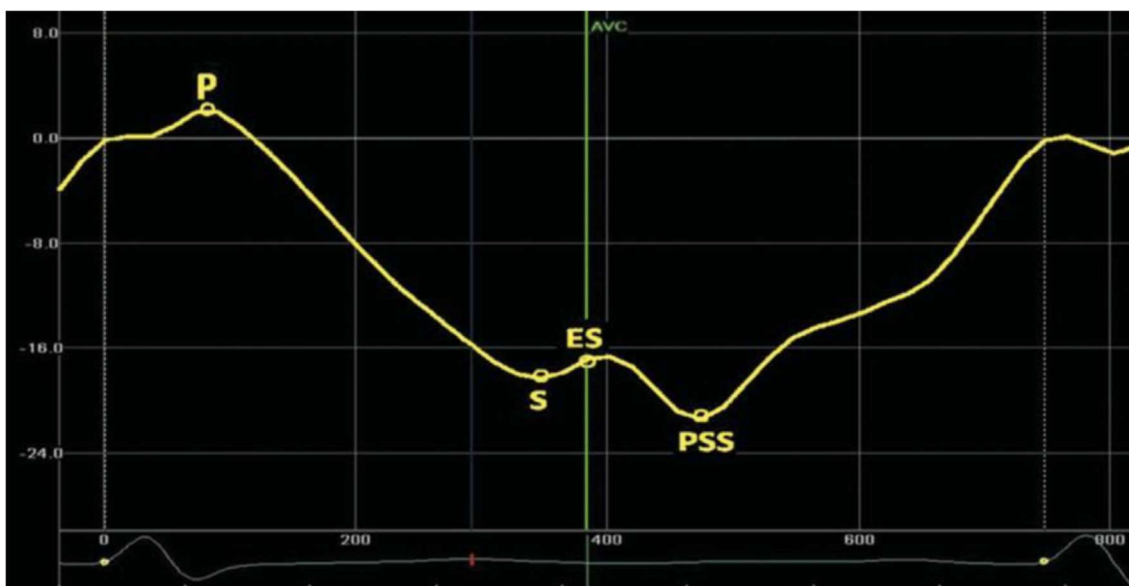


Figura 35. Definición de varias medidas de pico de *strain* que se pueden emplear

Leyenda: P es pico positivo de *strain*, puede aparecer en segmentos disquinéticos. S es pico de *strain* durante la sístole, ES es el pico telesistólico, en el momento de cierre válvula aortica y PSS es pico de *strain*, puede surgir después del cierre de v aortica en cuyo caso se denomina también pico postsistólico. Tomada de Voigt et al. *Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging*²³⁹

No menos importante es la variabilidad que reside en la propia casa comercial que ofrece el programa informático. Está demostrado que General Electric (Chicago, Illinois) calcula valores *strain* longitudinal constantemente más altos que Philips (Andover, Massachusetts)²³⁷. Las características basales de los pacientes también influyen, el *strain* disminuye con la edad, es más alto en mujeres que en hombres, es menor en hipertensos, diabéticos, obesos, pacientes con diálisis renal y mayor en atletas. La figura 36 demuestra principales usos y fuentes de variabilidad de los valores de *strain*.

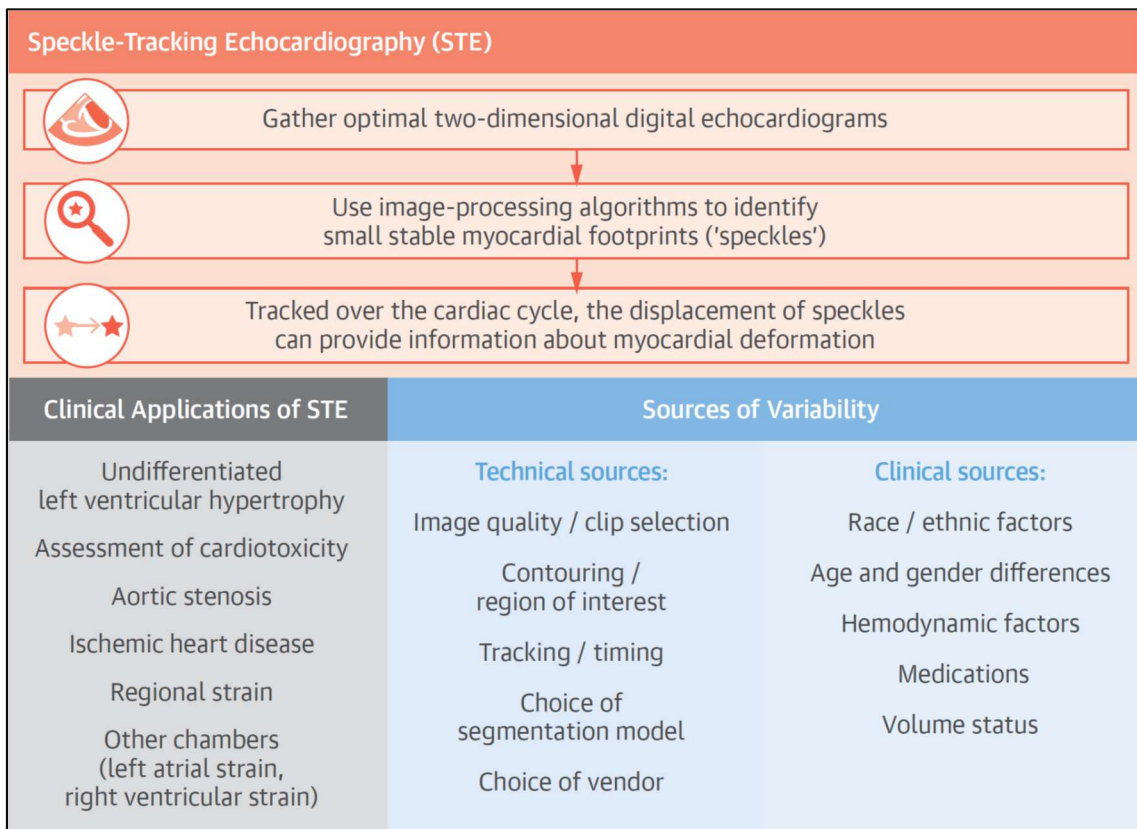


Figura 36. Principales aplicaciones clínicas y fuentes de variabilidad de los parámetros de deformación miocárdica.

Tomada de Collier et al. *THE PRESENT AND FUTURE A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography*²³⁷.

Los parámetros de deformación miocárdica se emplearon mayoritariamente para VI. Posteriormente su uso se ha extendido a otras cámaras cardiacas como aurículas o VD (ver más adelante).

La técnica de *speckle tracking* en 2D sigue el movimiento del patrón moteado solo en un plano lo que tiene limitaciones evidentes si pensamos en la realidad tridimensional de la contracción miocárdica. Últimamente se ha desarrollado la posibilidad de usar *speckle tracking* en 3 dimensiones lo que permitiría seguir el movimiento de los patrones moteados en todo el volumen miocárdico. Es una opción esperanzadora para poder cuantificar tanto deformación como volumen y fue validada en comparación con RMN. Puede ofrecer simultáneamente valores *strain* longitudinal, radial, circunferencial así como una combinación de ellos con rotación y torsión. Sin embargo tiene resolución espacial y temporal aún muy limitada, el *software* es muy sensible a artefactos por reverberación e interferencias y tiene gran variabilidad entre diferentes casas comerciales ²⁴⁰.

Estudio de ventrículo derecho con ecocardiografía convencional

El ventrículo derecho tiene una anatomía y una mecánica de contracción complejas y su correcta caracterización por ecografía es un reto. La disposición de las fibras miocárdicas, la localización muy anterior en la caja torácica y la ausencia de referencias anatómicas claras complican su valoración. Las guías internacionales recomiendan usar un plano apical enfocado a VD con el fin de obtener diámetros basales máximos (figura

37) sabiendo que una mínima angulación del transductor cambiara de forma significativa los valores obtenidos.

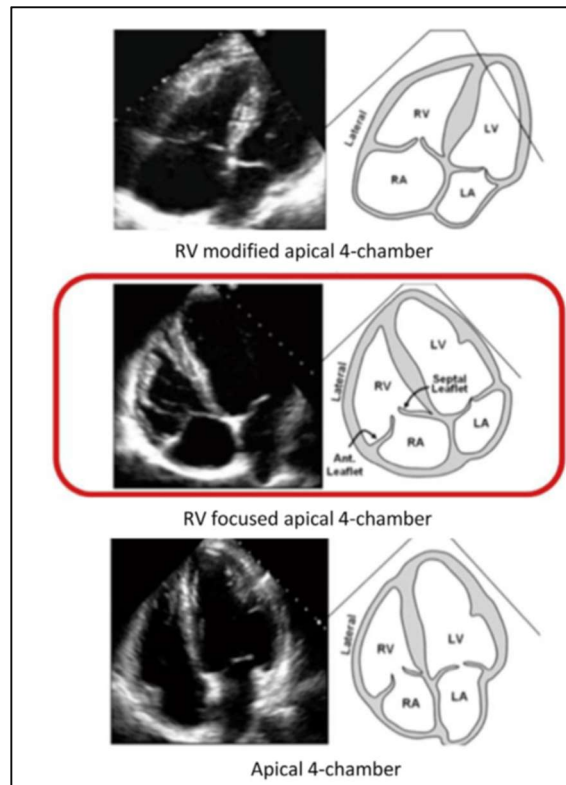


Figura 37. Plano recomendado para realizar mediciones de VD

El plano apical enfocado a VD es el plano más recomendable para obtener medidas del diámetro basal y medio VD. Tomada de *Lang et al. Guidelines and Standards. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*²⁴¹

Las principales medidas de tamaño VD están reflejadas en figura 38 e incluyen el diámetro basal y medio desde el plano apical, el diámetro del tracto de salida VD a nivel proximal y distal y el área telediastólica desde el plano apical. La más reproducible de todas las mediciones es el diámetro del tracto de salida VD distal

mientras que las otras dependen mucho de la oblicuidad del plano valorado y de la presencia de trabéculas y banda moderadora.

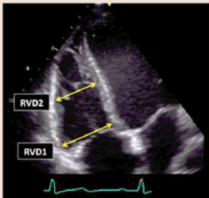

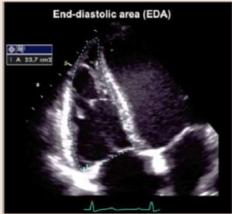
Table 7 Recommendations for the echocardiographic assessment of RV size			
Echocardiographic imaging	Recommended methods	Advantages	Limitations
<p>RV linear dimensions (inflow)*</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Basal RV linear dimension (RVD1) = maximal transversal dimension in the basal one third of RV inflow at end-diastole in the <i>RV-focused view</i> Mid-cavity RV linear dimension (RVD2) = transversal RV diameter in the middle third of RV inflow, approximately halfway between the maximal basal diameter and the apex, at the level of papillary muscles at end-diastole. 	<ul style="list-style-type: none"> Easily obtainable Simple Fast Wealth of published data 	<ul style="list-style-type: none"> RV size may be underestimated due to the crescent RV shape RV linear dimensions are dependent on probe rotation and different RV views; in order to permit inter-study comparison, the echocardiography report should state the window from which the measurement was performed.
<p>RV linear dimensions (outflow)*</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Proximal RV outflow diameter (RVOT prox) = linear dimension measured from the anterior RV wall to the inter-ventricular septal-aortic junction (in parasternal long-axis view) or to the aortic valve (in parasternal short-axis) at end-diastole Distal RV outflow diameter (RVOT distal) = linear transversal dimension measured just proximal to the pulmonary valve at end-diastole 	<ul style="list-style-type: none"> Easily obtainable Simple Fast 	<ul style="list-style-type: none"> RVOT prox is dependent on imaging plane position and less reproducible than RVOT distal Risk of underestimation or overestimation if the RV view is obliquely oriented with respect to RV outflow tract RV outflow dimensions can be inaccurate in case of chest and spine deformities Endocardial definition of the RV anterior wall is often sub-optimal Limited normative data is available Regional measure; may not reflect global RV size (underestimation or overestimation)
<p>RV areas (inflow)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Manual tracing of RV endocardial border from the lateral tricuspid annulus along the free wall to the apex and back to medial tricuspid annulus, along the interventricular septum at end-diastole and at end-systole Trabeculations, papillary muscles and moderator band are included in the cavity area 	<ul style="list-style-type: none"> Relatively easy to measure 	<ul style="list-style-type: none"> Challenging in case of sub-optimal image quality of RV free wall Challenging in the presence of trabeculation RV size underestimation if RV cavity is foreshortened Due to the LV twisting motion and the crescent RV shape, the end-diastolic RV image may not be in the same tomographic plane as the end-systolic one May not accurately reflect global RV size (underestimation or overestimation)

Figura 38. Principales medidas anatómicas recomendadas para la valoración VD por eco 2D.

Tomada de Lang et al. *Guidelines and Standards. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*²⁴¹

La ecografía 3D permite medir el volumen completo del VD incluyendo tracto de entrada, salida y el ápex sin usar modelos geométricos y fue validada con mediciones realizadas por RM. Aun así, se usa poco en la práctica clínica puesto que precisa una excelente ventana acústica, ritmo cardiaco regular, colaboración por parte del paciente, *software* dedicado y entrenamiento específico en interpretar los resultados (figura 39).

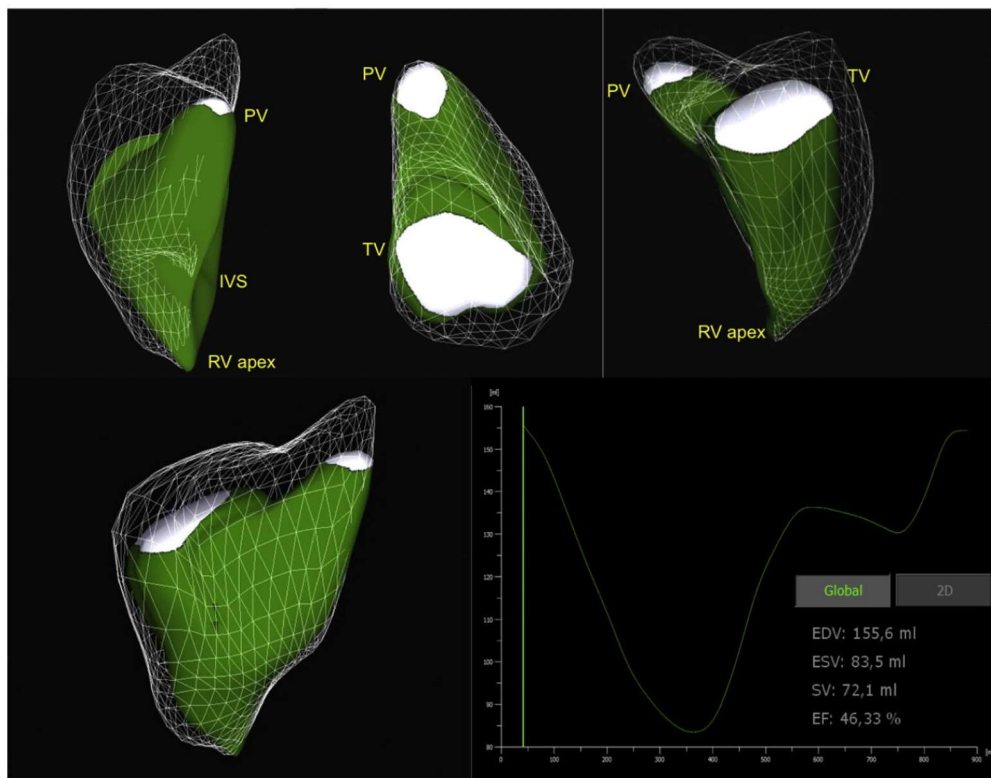


Figura 39. Ventrículo derecho por ecografía 3D

Ejemplo imagen VD obtenida con ecocardiografía 3D. Las marcas blancas representan el volumen telediastólico y las verdes el volumen telesistólico. PV es válvula pulmonar, TV es válvula tricúspide, IVS es septo interventricular. *Tomada de Surkova et al. The use of multimodality cardiovascular imaging to assess right ventricular size and function*²⁴².

Tabla 12. Valores normales de las mediciones relativas a VD en eco 2 y 3D ²⁴¹		
Parámetro	Media ± desviación standard	Rango de normalidad
Diámetro basal VD (mm)	33 ± 4	25-41
Diámetro medio VD (mm)	27 ± 4	19-35
Diámetro longitudinal VD (mm)	71 ± 6	59-83
Diámetro TSVD en eje largo (mm)	25 ± 2,5	20-30
Diámetro TSVD proximal en eje corto (mm)	28 ± 3,5	21-35
Diámetro TSVD distal en eje corto (mm)	22 ± 2,5	17-27
Grosor pared libre VD (mm)	3 ± 1	1-5
Área telediastólica VD (cm ²)		
Varones	17 ± 3,5	10-24
Mujeres	14 ± 3	8-20
Área telesistólica VD (cm ²)		
Varones	9 ± 3	3-15
Mujeres	7 ± 2	3-11
Volumen telediastólico VS indexado a superficie corporal (ml/m ²) por eco3D		
Varones	61 ± 13	35-87
Mujeres	53 ± 10,5	32-74
Volumen telesistólico VS indexado a superficie corporal (ml/m ²) por eco3D		
Varones	27 ± 8,5	10-44
Mujeres	22 ± 7	8-36

Tabla 12. Valores normales de los principales parámetros de tamaño VD

Adaptada de Lang *et al.* *Guidelines and Standards. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*²⁴¹.

Para la valoración de la función sistólica del VD se han empleado múltiples parámetros, aunque es difícil especificar cuál es el más útil^{241,242}. El TAPSE es uno de los más antiguos y estudiados, se obtiene usando modo M y refleja la contracción en sentido longitudinal de la pared libre VD. Su valor pronóstico está avalado por múltiples estudios, pero es dependiente de ángulo y no valora TSVD ni la contracción radial. La FAC (en inglés *fractional area change*) se calcula a partir de las áreas telediastólica y telesistólica de VD en plano apical 4C y es un parámetro que valora la contracción longitudinal y radial del VD. Se correlaciona bien con la fracción de eyección VD medida por RMN y tiene valor pronóstico. Sin embargo, puede tener bastante

variabilidad y no tiene en cuenta la participación del tracto de salida VD a la contracción. El índice de Tei, derivado de Doppler pulsado o Doppler tisular se calcula a partir de tiempo de contracción isovolumétrica + tiempo de relajación isovolumétrica entre tiempo de eyección. Es un parámetro fácil de calcular, reproducible, con valor pronóstico aunque solo refleja la contractilidad de la pared libre VD, es dependiente de ángulo y no es valorable cuando la presión AD esta aumentada. Otro parámetro derivado de Doppler tisular es la onda sistólica S' , muy fácil de medir, reproducible, con valor pronostico demostrado pero dependiente de ángulo y de condiciones de llenado y que solamente refleja contracción longitudinal. La fracción de eyección VD obtenida por eco3D es un parámetro prometedor que incluye la contracción TSVD, pero su uso se limita a los casos con excelente ventana acústica, precisa procesado offline con un ecocardiografista entrenado, depende de las presiones de llenado y su valor pronostico no está aún demostrado. Se recomienda que las mediciones relativas de VD tanto de tamaño como de función sistólica se realicen desde una ventana apical 4C enfocada al VD²⁴¹. La figura 40 refleja los principales parámetros que valoran la función sistólica VD y la tabla 13 sus límites de normalidad

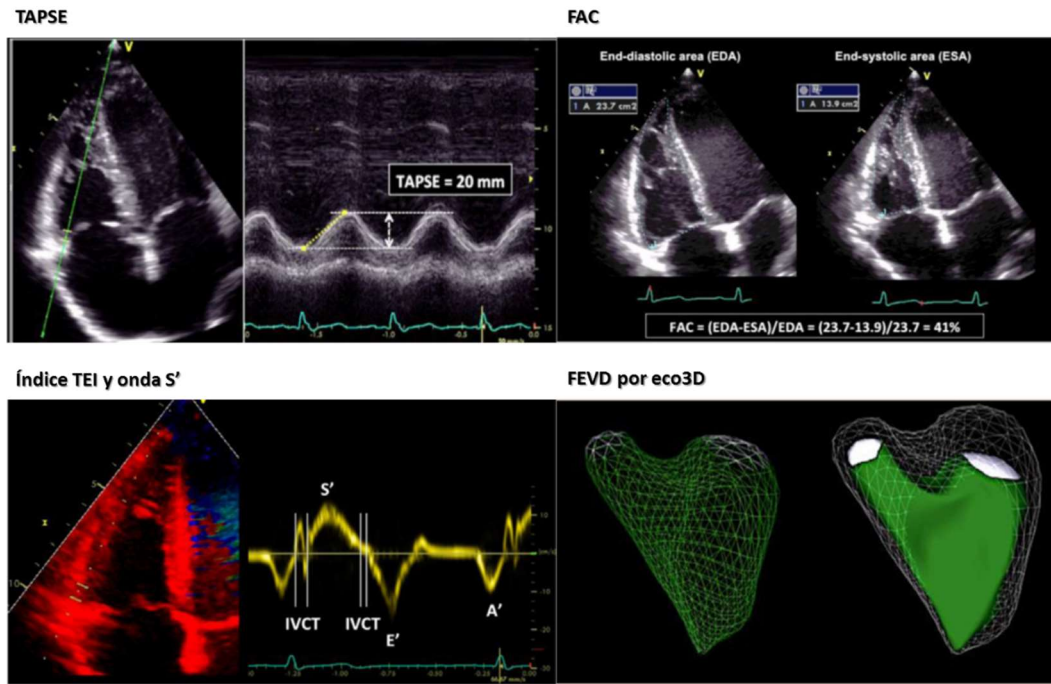


Figura 40. Principales parámetros para valoración función sistólica VD usados en práctica clínica.

Adaptada de *Lang et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging*²⁴¹

Tabla 13. Valores normales parámetros de función sistólica VD		
Parámetro	Media ± desviación standard	Umbral de anormalidad
TAPSE (mm)	24 ± 3,5	<17
FAC (%)	49 ± 7	<35
Índice Tei por Doppler tisular	0,38 ± 0,08	>0.54
Onda S' por Doppler pulsado	14,1 ± 2,3	<9,5
FEVD por eco 3D	58 ± 6.5	<45

Tabla 13. Valores normales parámetros de función sistólica VD²⁴¹

Estudio ventrículo derecho empleando *speckle tracking*

Los parámetros de deformación miocárdica derivados de *speckle tracking* se han empleado extensamente para estudiar VI aunque últimamente su aplicación a VD está

en pleno auge. La medición de *strain* VD tiene sentido solamente en el plano apical 4C donde mide la contracción longitudinal de la pared libre. Es una medida que valora toda la cara lateral del VD y es independiente de ángulo en contraste con el índice de Tei o la ondas S'. Asimismo parece menos afectado por condiciones de precarga en comparación con los demás parámetros. La contractilidad de las fibras longitudinales parece ser la primera afectada en situaciones de sobrecarga VD manteniendo inicialmente la contracción radial lo cual sugiere que la medición del *strain* longitudinal podría detectar afectación precoz²⁴³. La contractilidad radial del VD es difícilmente valorable en adultos pero en niños, según un estudio reciente que usa *strain* circunferencial desde plano subcostal parece factible²⁴⁴.

Las valores de referencia de normalidad referidas en las guías internacionales para *strain* solo de pared libre VD son $-29 \pm 2,5$ con el umbral de anormalidad para valores inferiores a -20 ²⁴¹. Coincide con estudios publicados posteriormente: metaanálisis por Fine *et al*²⁴⁵ encuentra valores medios de -27 ± 2 o estudio por Muraru *et al*²⁴⁶ quienes describen valores de normalidad de $-30,5 \pm 3,9$ en 276 voluntarios sanos. Este último trabajo detecta una media de $-25,8 \pm 3,0$ en el *strain* longitudinal global de VD en un modelo de 6 segmentos que incluye el septo interventricular y concluye que esta última es una medida más factible y más reproducible en comparación con la medición aislada solo en pared libre VD.

Aparte de la calidad de la ventana acústica, las principales limitaciones para el empleo del *speckle tracking* en VD son la pérdida de los marcadores acústicos por la movilidad muy marcada de la pared libre ventricular y la delgadez de esta pared que muchas veces no tiene una definición muy clara del epi o endocardio. La colocación de la zona

de interés muy cerca del pericardio disminuye falsamente los valores de *strain* obtenidos. Las principales casas comerciales no ofrecen *software* especialmente dedicado a VD y las mediciones se tienen que realizar empleando el modelo para VI. También la variabilidad de medición entre los diferentes *software* se mantiene para VD. Además, la estandarización de los parámetros de VD en la literatura en general se halla en una fase precoz en comparación con VI²⁴².

A pesar de todas las limitaciones, el *strain* VD ha demostrado su valor predictivo en múltiples estudios dedicados a pacientes con hipertensión pulmonar (HTP). Es capaz de detectar precozmente la disfunción VD cuando otros parámetros VD aún no se encuentran alterados. Un mejoría del 5% de la contractilidad por *strain* se traduce en una ventaja en supervivencia a los 4 años²⁴⁷. En embolismo pulmonar el *strain* global VD es un predictor independiente de mortalidad y puede identificar casos con evolución potencialmente desfavorable²⁴⁸. En insuficiencia cardiaca crónica el *strain* longitudinal global o solo de pared libre VD son predictores independientes de mortalidad²⁴⁹. Hay múltiples campos donde se investiga el valor de los parámetros de deformación miocárdica del VD: infarto agudo de miocardio, predecir respuesta a terapia de resincronización cardiaca, predecir disfunción VD tras implante de asistencias ventriculares, detección precoz de displasia arritmogénica de VD, pronóstico en tetralogía de Fallot u otras cardiopatías congénitas²⁴³.

Recientemente, un nuevo parámetro derivado de *speckle tracking* ha llamado la atención de los investigadores. Fue denominado índice de asincronía intraventricular derecha y se calcula a partir de la desviación estándar del tiempo hasta pico de *strain* registrado en los 6 segmentos de VD. Se aplican una corrección con la frecuencia

cardiaca utilizando la fórmula de Bazett²⁴³ (figura 41). Hay controversia sobre si incluir o no los 2 segmentos apicales ya que aumentan de forma significativa la variabilidad incluso en sujetos sanos²⁵⁰. Este parámetro parece relacionarse directamente con la respuesta a vasodilatadores pulmonares en enfermos con HTP tanto en el momento agudo como a largo plazo y como predictor independiente de eventos²⁵¹.

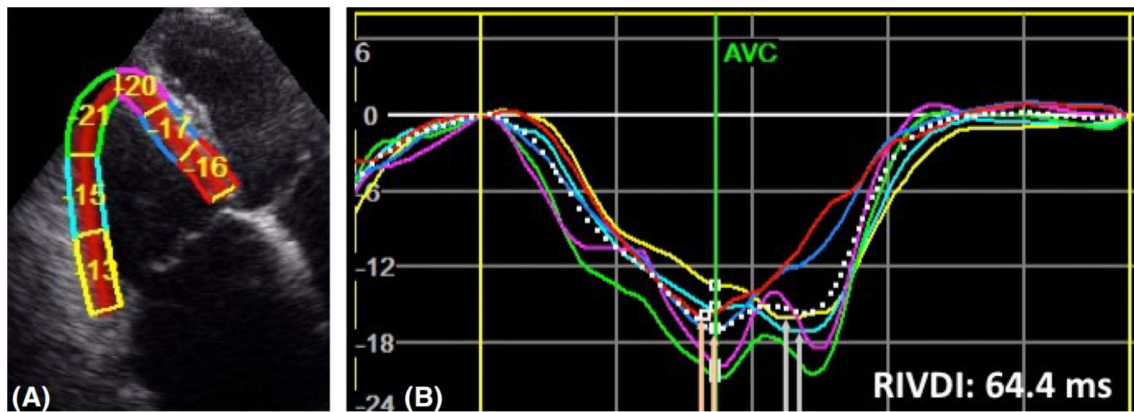


Figura 41. Ejemplo de una curva de *strain* con un índice de asincronía intraventricular alto.

Tomada de Sokalskis et al. *Added clinical value of applying myocardial deformation imaging to assess right ventricular function*²⁴³

Objetivos del estudio

Objetivo principal

El objetivo principal de este trabajo es la valoración de la función y morfología del ventrículo derecho en los pacientes con síndrome de Brugada a través de las técnicas ecográficas de *speckle tracking* y Doppler tisular y su comparación con sujetos sanos.

Objetivos concretos

1. Determinar si hay anomalías estructurales o de funcionamiento en el ventrículo derecho de los pacientes con SB en comparación con sujetos sanos.
2. Valorar si hay correlación entre el patrón ECG y los parámetros ecográficos
3. Valorar si existen parámetros ecocardiográficos que se puedan relacionar con la aparición de eventos arrítmicos durante el seguimiento de los pacientes con SB.

Hipótesis

Hipótesis conceptuales

Los pacientes con SB presentan alteraciones eléctricas a nivel de ventrículo derecho que son responsables del patrón ECG y de la aparición de arritmias ventriculares graves. Aunque en líneas generales no hay grandes alteraciones morfológicas del VD, el estudio con técnicas ecográficas como *speckle tracking* podría identificar cambios sutiles en su funcionamiento regional o global.

Hipótesis operativas

El estudio con ecocardiografía avanzada empleando la técnica de *speckle tracking* en una serie de pacientes con SB y un grupo de controles sanos permitirá establecer si existen alteraciones ecocardiográficas del VD en los pacientes con SB.

El análisis de los datos clínicos y electrocardiográficos permitirá establecer si existe correlación entre los factores de riesgo conocidos y los parámetros de ecografía.

El seguimiento de los pacientes con SB permitirá identificar a los sujetos que sufran eventos arrítmicos con el intento de determinar parámetros clínicos, ECG o ecocardiográficos que se asocien a acontecimientos adversos.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con síndrome de Brugada que realizan seguimiento en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda y que estuvieron de acuerdo en participar en nuestro estudio. Los estudios ecocardiográficos se realizaron de forma prospectiva entre Febrero 2011 y Marzo 2017. Se analizaron las características y el curso clínico de los pacientes desde su diagnóstico inicial en nuestro centro. El estudio fue aprobado por el comité ético de la misma institución y se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron consentimiento informado por escrito aceptando su participación.

En total 73 pacientes aceptaron participar. Todos cumplían los criterios diagnósticos de SB según su descripción en el consenso de expertos publicado en 2013⁷ y las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2015⁸ concretamente elevación ST cóncava hacia la línea isoeléctrica, de al menos 2 mm en al menos una derivación precordial derecha (V1-V2) colocadas en el segundo, tercero o cuarto espacio intercostal presente de forma espontánea o tras provocación farmacológica. Finalmente 2 de los pacientes fueron excluidos al detectar estenosis aortica severa en 1 caso y estimulación continua del VD por BAV completo en otro.

Se recopilaron datos demográficos y clínicos de todos los pacientes: fecha de nacimiento, peso, talla, síntomas al diagnóstico, patrón ECG basal, test de provocación farmacológica, antecedentes personales, antecedentes familiares de MSC o SB, analítica general, enfermedades crónicas coincidentes, ecocardiograma convencional

para descartar cardiopatía estructural, resultados del estudio genético y EEF indicados por el médico responsable de cada paciente.

Asimismo, se recopiló información sobre la fecha del implante del DAI y la aparición de eventos durante el seguimiento. Los pacientes portadores de DAI se revisaron anualmente mientras que los no portadores se revisaron cada 1-2 años. Todo ello se recopiló a través de la historia clínica digitalizada consultando el programa informático dedicado Selene[®] Siemens.

Se define como evento durante el seguimiento la aparición de muerte súbita o descargas del DAI por FV. Se excluyeron del análisis otro tipo de eventos DAI como la taquicardia ventricular no sostenida. Al finalizar el estudio todos los pacientes fueron interrogados sobre la aparición de nuevos eventos clínicos. Cuando no se pudo contactar con los pacientes se consideró como fecha de final de seguimiento la fecha de la última consulta cardiológica.

Se incluyeron un grupo de 25 controles sanos con edad y sexo equivalentes al grupo de enfermos seleccionados entre voluntarios del personal del hospital o pacientes en los que se había descartado cardiopatía estructural. Se les realizó ecocardiograma y ECG basal siguiendo el mismo protocolo que en los pacientes con SB. No se excluyeron los sujetos con hipertensión arterial, diabetes mellitus o FA paroxística ya que estas eran situaciones presentes en el grupo de los enfermos con SB.

El test de provocación farmacológica se realizó a indicación del médico responsable en pacientes que no presentaron en ningún momento patrón ECG tipo 1. En presencia de un médico y una enfermera entrenada se infunden flecainida 2mg/kilo de peso en 10 min monitorizando de forma continua ECG teniendo siempre disponible material para

reanimación cardiopulmonar. El test se interrumpe cuando se cumplen criterios de positividad (inducción patrón tipo 1 con elevación ST de al menos 2mm en al menos una derivación de las precordiales derechas (V1-V2), tanto en su localización clásica (cuarto espacio intercostal) como en localización 'alta' en segundo o tercero espacio intercostal), si aparecen arritmias supra o ventriculares o ensanchamiento QRS con más del 30% del valor basal. Tras una prueba positiva el paciente se queda monitorizado hasta resolución de los cambios ECG. En casos con test de flecainida negativo, pero con alta sospecha clínica de SB se realizó test de ajmalina administrando una dosis de 1mg/kilo peso durante 5 min y siguiendo el mismo protocolo para flecainida.

El estudio electrofisiológico se indicó a criterio del médico responsable de cada paciente. En nuestro centro se realizan en la sala de electrofisiología en condiciones de asepsia y bajo anestesia local. Se canalizan 2 venas femorales derechas posicionándose catéteres tetrapolares en aurícula derecha alta, His, ápex y tracto de salida VD de manera secuencial. A todos los pacientes se les realizó estimulación eléctrica programada mediante tres trenes de 600, 500 y 400 ms y 3 extraestímulos hasta periodo refractario o 200 ms, desde ápex de ventrículo derecho y desde el TSVD. Se definieron pacientes inducibles como aquellos en los que la estimulación programada indujo fibrilación ventricular, taquicardia ventricular polimórfica sostenida (más de 30 segundos) o taquicardia ventricular polimórfica sincopal que requirió choque eléctrico.

El implante de DAI se realizó entre 1998 y 2015 según indicaciones en vigor del consenso internacional de expertos celebrado en 2005, posteriormente en 2013^{6,7} y de las guías europeas de práctica clínica desde su publicación en 2015⁸ vigentes en el

momento de la decisión. El implante DAI se indicó a pacientes con SB espontáneo o farmacológico que habían sobrevivido a un episodio de MS resucitada, habían sufrido un síncope de características cardiogénicas o tenían un EEF con inducibilidad de arritmias ventriculares. Se implanto DAI mono o bicameral a indicación del médico responsable dependiendo de la presencia de disfunción del nodo sinusal o de arritmias supraventriculares. Los dispositivos se programaron con una zona de TV a una frecuencia de corte de 188 latidos/min con dos ráfagas de ATP seguidas de choques de máxima energía. La zona de FV se programó a 220 latidos/min con choques de máxima energía.

El estudio genético se realizó en pacientes según indicación del médico responsable en colaboración con el profesor Ramon Brugada, director del centro de genética cardiovascular en el Instituto de Investigación Biomédica de Girona IDIBGI. El ADN se obtuvo a partir de muestras de sangre extraídas a los probandos y almacenadas a -70°C. Se utilizó una técnica de secuenciación masiva con tecnología “SureSelectxt Target Enrichment Custom 0.5-2.9Mb” para secuenciación de genoteca “Illumina Paired-End” de Agilent Technologies. Esta tecnología de procesamiento de muestras permite la captura de las regiones de interés a secuenciar. Las muestras corrieron en la plataforma de secuenciación “Miseq System” de Illumina. Para el análisis genético se seleccionaron 5 genes asociados a SB de “*Sudd InCode*” de Ferrer *InCode* (CACNA1C, CACNB2, GPD1L, HCN4, SCN5A). Las variantes detectadas se compararon con las bases de datos genéticas internacionales *Ensembl Genome Browser*, *1000 Genomes Browser*, *EVS*, *ExAc Browser*, *HGMD* y *dbSNP (NCBI)* así como una base de datos propia. Se tuvieron en cuenta para el análisis las regiones exónicas y las flanqueantes que estaban en un rango de 10 pb. Por la susceptibilidad de ser potencialmente

patogénicas, se reportaron las variantes cuya frecuencia alélica era menor al 1% en la población general. El análisis de patogenicidad se estableció a partir de las recomendaciones en las guías clínicas del *Colegio Americano para la Medicina Genética y Genómica* en consorcio con la *Asociación de Patologías Moleculares*. Se definieron como variantes patogénicas aquellas variantes previamente asociadas y reportadas de ser causales de enfermedad.

Protocolo de realización de ecocardiogramas

El estudio ecocardiográfico se realizó por ecocardiografistas ciegos a las características clínicas del paciente. Los estudios se realizaron con ecocardiografo IE33 de Philips® usando una sonda cardiaca sector S5-1 [1 – 5 MHz]. Durante la prueba se realizó monitorización ECG utilizando la derivación I. El estudio se llevó a cabo con el paciente en decúbito lateral izquierdo manteniendo apnea en los segundos de grabación de imágenes, de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular²⁴¹. Se obtuvieron imágenes de cine estándar en los planos apicales (4 y 2 cámaras) y las vistas paraesternales (eje largo, eje corto) utilizando la imagen armónica. Las imágenes dedicadas a VD se obtuvieron desde un plano apical enfocado a VD, siendo fundamental mantener el ápex de VD en el centro del sector donde se despliega la parte más amplia del diámetro basal de VD y evitando la angulación del transductor. Los cines dedicados a análisis por *speckle tracking* se grabaron con especial precaución para eliminar artefactos acústicos o de movimiento y para visualizar adecuadamente el borde endocárdico. Se obtuvieron cines de 3 ciclos

cardiacos, con opción X-Res apagada, usando zoom para obtener un *frame rate* entre 60 y 90 *frames* por segundo.

Los parámetros de eco 2D para VD se obtuvieron según las recomendaciones de las guías internacionales ya descritas en introducción²⁴¹. Desde plano el paraesternal eje corto se obtuvieron los diámetros TSVD proximal y distal y desde el plano apical diámetro basal VD, diámetro medio ventricular VD y diámetro longitudinal así como área telediástolica, telesistólica y FAC. A la hora de trazar el área del VD se tomó la precaución de introducir trabéculas y banda moderadora VD dentro de la cavidad. Con modo M se determinó el TAPSE alineando el cursor con el anillo tricúspide en plano apical 4C enfocado a VD. El grosor de la pared del VD se midió desde plano subcostal. Se empleó Doppler color para valorar flujos valvulares, Doppler continuo para obtener velocidad máxima de la regurgitación tricúspide cuando estaba presente y Doppler pulsado del flujo en TSVD de donde se derivaron medidas de tiempo desde inicio de onda R hasta apertura y cierre de la válvula pulmonar. Se graduó la insuficiencia tricúspide en ausente, leve, moderada o severa según anchura de vena contracta y la impresión visual del jet de regurgitación según recomendaciones europeas²⁵². Se estimó la presión sistólica pulmonar sumando la presión venosa central calculada según el tamaño y el colapso inspiratorio de la vena cava inferior a la presión derivada de la velocidad máxima de regurgitación tricúspide. Con DTI y empleando una muestra de Doppler pulsado a nivel de anillo tricúspide e intentando alineación cuando más paralela, se obtuvieron onda S', índice de Tei (según subcapítulo dedicado en la introducción) y tiempo desde inicio de onda R en la señal ECG hasta inicio onda S' (tiempo de contracción isovolumétrica VD).

El VI fue estudiado desde el plano paraesternal eje largo y eje corto. Las mediciones de grosor del septo interventricular, pared posterior y diámetro telediastólico se realizaron desde modo 2D. En el plano apical 4 y 2 cámaras se obtuvieron los volúmenes telediastólico, telesistólico y fracción de eyección determinada por método de Simpson. Se empleó Doppler color para valorar flujos valvulares, Doppler continuo para determinar velocidad pico a nivel de flujo aórtico, Doppler pulsado para valorar patrón diastólico del VI. Se usó Doppler tisular colocando una muestra de Doppler pulsado a nivel del anillo mitral medial y lateral manteniendo alineación cuanto más paralela. Se determinó en ambas localizaciones tiempo desde inicio de onda R hasta inicio de onda sistólica S. A partir de estas mediciones se calcularon 2 parámetros temporales: TTM como diferencia entre el tiempo desde inicio onda R en la señal ECG hasta inicio de la onda S' en anillo tricúspide restando su equivalente en el anillo mitral medial y TTL de la misma manera empleando anillo tricúspide y anillo mitral lateral (figura 42).

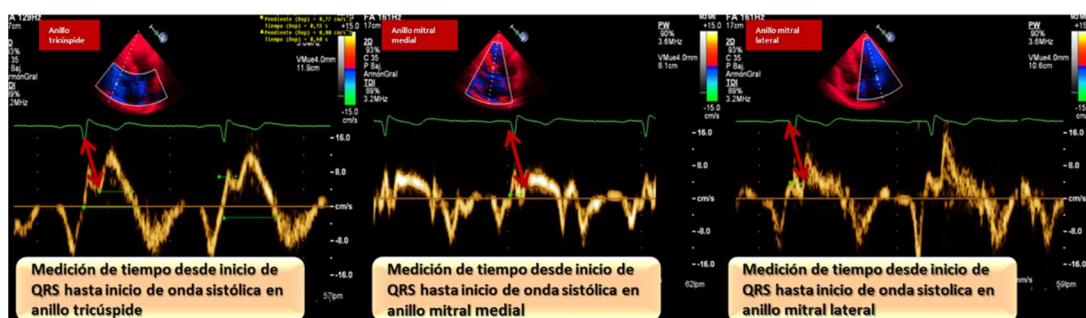


Figura 42. Modo de cálculo parámetros de asincronía derivados de Doppler tisular

Modo de cálculo TTM restando del intervalo de tiempo desde inicio onda R a inicio de onda S en anillo tricúspide, su equivalente en el anillo mitral medial y TTL empleando anillo mitral lateral.

Obtención de parámetros derivados de *speckle tracking*

El análisis se realizó offline a partir de secuencias de cine grabadas expresamente con un *frame rate* alto y al menos 3 ciclos cardiacos según se mencionó anteriormente. Se utilizó el *software* Qlab versión 7.0 proporcionado por Philips®. Los tiempos de cierre de válvula pulmonar y el intervalo RR se determinaron desde el trazado de Doppler pulsado registrado en TSVD. El análisis se realizó por ecocardiografistas experimentados en la técnica y ciegos a las características clínicas del paciente.

Para calcular los valores de *strain* longitudinal VD se empleó un modelo dedicado al plano de 4C del VI, ya que el *software* mencionado no ofrece posibilidad de cálculo para VD. Para ello se colocan manualmente 3 zonas de interés a nivel de SIV basal, anillo tricúspide y ápex VD. Posteriormente de manera semiautomática el *software* traza el borde subendocárdico de 3 segmentos (basal, medio y apical) de la pared libre VD y sus correspondientes a nivel SIV. Durante el cálculo de los parámetros de *strain*, el ecocardiografista debe confirmar que el patrón moteado ventricular es seguido adecuadamente por el *software*. De no ser así se pueden corregir manualmente las regiones de interés siempre empleando el primer *frame* telediastólico y el programa vuelve a calcular automáticamente los valores deseados. Dada la delgadez de la pared libre del VD se utilizó una sola línea de *tracking*. Los segmentos en los que el seguimiento no fue correcto fueron excluidos. Si el seguimiento no fue correcto en 4 de 6 segmentos por vista ecocardiográfica, la evaluación del *strain* se consideró subóptima y esa vista de VD fue excluida del análisis.

Se calculó el pico de *strain* definido como el pico más negativo registrado en la curva de *strain* independientemente si surgía después del cierre de válvula pulmonar. Se calculó el *strain* medio de la pared libre VD como la media de los valores de *strain* de los 3 segmentos, basal, medio y apical y su equivalente del SIV y finalmente *strain* medio global de VD incluyendo pared libre y SIV (figura 43).

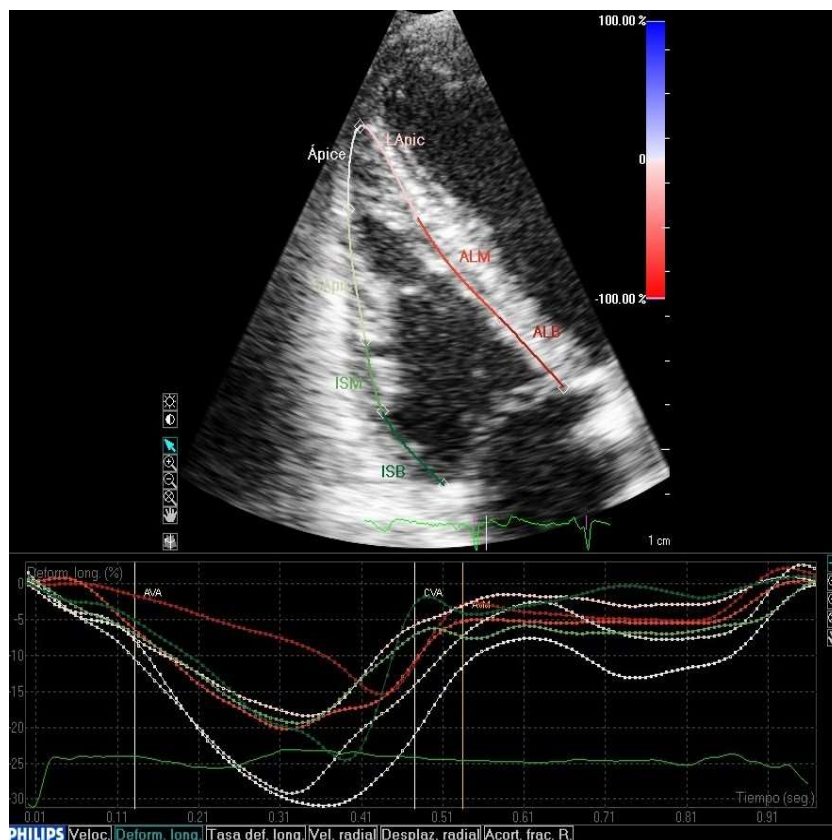


Figura 43. Modo de cálculo parámetros de strain longitudinal de ventrículo derecho

Ejemplo de curvas de *strain* obtenidas para VD usando un modelo de 4C para VI. Los segmentos marcados como inferoseptal basal, medio y apical corresponden a segmentos basal, medio y apical cara lateral VD y los segmentos marcados como anterolateral basal, medio y apical corresponden a septo interventricular basal, medio y apical. AVA corresponde a apertura válvula pulmonar y CVA a cierre válvula pulmonar.

El programa también ofrece automáticamente tiempo hasta pico de *strain* en milisegundos. Hemos calculado un índice de asincronía a nivel basal restando del tiempo hasta pico de *strain* en segmento basal VD el tiempo hasta pico de *strain* en el segmento basal SIV. Este índice se calculó también para segmentos medios y apicales.

De acuerdo con literatura reciente²⁵¹ determinamos el índice de asincronía intraventricular global de VD (IAIV) que se calcula con la desviación estándar de los tiempos hasta pico de *strain* de los 4 segmentos basales pared libre ventricular y SIV entre la raíz cuadrada del intervalo RR en segundos. Se excluyen los segmentos apicales al tener mucha variabilidad incluso en controles sanos²⁵¹.

Para completar el estudio de contractilidad a nivel del TSVD determinamos un parámetro nuevo que denominamos acortamiento del TSVD. Se obtuvo en el plano paraesternal eje corto a nivel de la válvula aórtica, utilizando zoom para enfocar el TSVD a nivel proximal. El *software* Qlab versión 7 permite realizar cálculos de deformación 'definidos por usuario'. Para ello colocamos una zona de interés en la pared anterior del TSVD y otra en la pared posterior, cerca del anillo aórtico. El *software* realiza el seguimiento de estas muestras *frame a frame* y nos ofrece un porcentaje de acortamiento TSVD. La dificultad reside en colocar la muestra a nivel de la delgada pared miocárdica y no en el pericardio (en este caso el movimiento es muy reducido) y que la medición se realice de forma perpendicular al TSVD y no oblicua (figura 44). La curva de acortamiento obtenida permite obtener también el tiempo hasta pico del acortamiento TSVD.

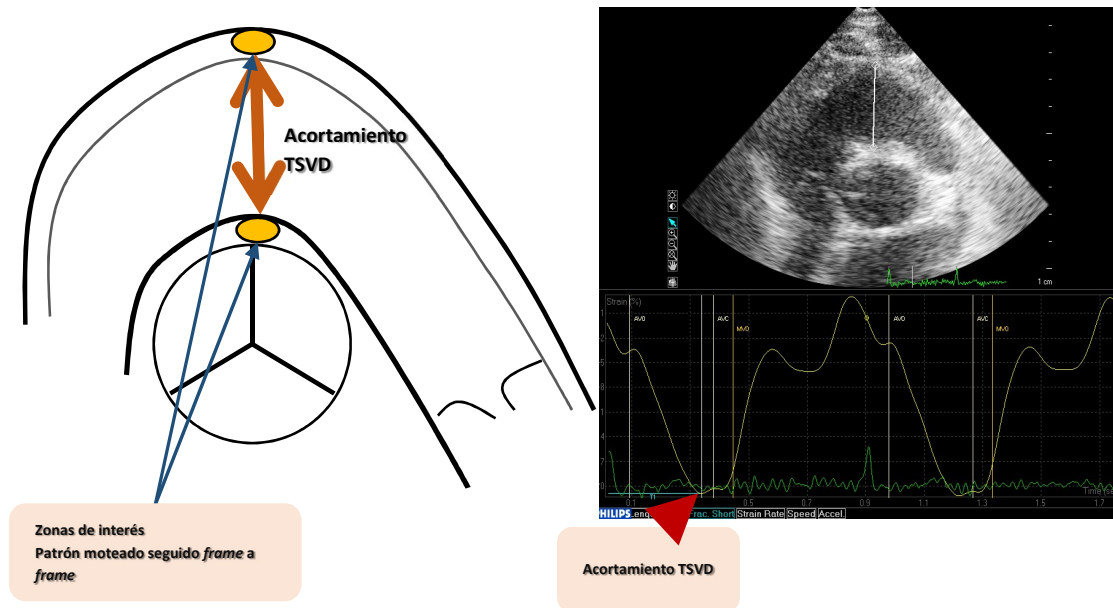


Figura 44. Modo de cálculo acortamiento TSVD empleando speckle tracking

A la izquierda esquema ejemplificando modo de cálculo del acortamiento TSVD y a la derecha imagen con la curva de acortamiento obtenida.

Se evaluó la variabilidad intraobservador realizando, por el mismo ecocardiografista, el análisis de *speckle tracking* a nivel del plano apical VD y a nivel de TSVD en un grupo de 5 controles y 10 pacientes a 3 meses de distancia en tiempo desde el primer análisis. La variabilidad interobservador se valoró mediante la realización del análisis de *speckle tracking* a nivel del plano apical VD y a nivel de TSVD en el mismo grupo de pacientes y controles por un ecocardiografista distinto al que había obtenido la primera medición y que estaba ciego a los resultados obtenidos con anterioridad.

Protocolo realización de electrocardiograma basal

Después de la realización del ecocardiograma se procedió a la realización varios ECG de 12 derivaciones para valorar la presencia de patrón tipo 1 espontáneo en el momento del ecocardiograma. Se obtuvieron trazados con derivaciones V1-V2 colocadas en el cuarto, tercero y segundo espacio intercostal. Para valorar la presencia de fragmentación ECG se aplicaron los criterios utilizados en el registro PRELUDE¹⁷⁶, la presencia de al menos 2 espículas en derivaciones V1-V3. Los trazados fueron valorados de forma independiente y cegada por 2 electrofisiólogos y solo se tuvieron en consideración aquellos casos donde ambos coincidieron en la presencia de f-QRS. Los intervalos PR, QTc, la duración QRS fueron registrados según la medición automática realizada por el software TraceMasterView (Philips®). En caso de sospecha de cálculo erróneo a la inspección visual, la medición se volvía a realizar de forma manual. La presencia de repolarización precoz fue definida como la presencia de un empastamiento en la parte final del complejo QRS o una elevación del punto J de al menos 1 mm en 2 derivaciones contiguas presente en cara inferior o en precordiales izquierdas o en ambas.

Análisis estadístico

Todas las variables del estudio fueron testadas para valorar su distribución normal según el test de Kolmogorov-Smirnov. Se rechazó el supuesto de la normalidad cuando la significación alcanzada en la prueba fuera inferior a 0,05. Las variables continuas se

representan con media \pm desviación estándar (o mediana y rango intercuartílico en las que no se ajustan a la distribución normal) y las variables categóricas como porcentaje.

Para estudiar diferencias entre grupos se utilizó el test de Chi cuadrado o el test de Fisher para comparar variables categóricas. Para las variables numéricas se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes. El test de ANOVA se utilizó para comparación entre 3 grupos.

Se seleccionó el mejor punto de corte de los parámetros individuales mediante curvas ROC (en inglés *Receiver Operating Characteristic*), con el objetivo de diferenciar entre los grupos que presentaban o no eventos arrítmicos durante el seguimiento. Se eligió como punto de corte el valor de la curva ROC que se asocia a la sensibilidad y especificidad óptimas de cada variable para excluir eventos arrítmicos (el punto más cercano a la esquina superior izquierda de la curva). Como análisis multivariante, se incluyeron en una sola curva ROC las variables que mostraban asociación significativa con la aparición de eventos en el análisis univariante.

Se empleó el test *log-rank* para contrastar la evolución libre de eventos arrítmicos dividiendo la población de pacientes con SB en 2 según el punto de corte obtenido con las curvas ROC para cada variable que se asociaba a aparición de eventos. Se utilizaron curvas Kaplan-Meier para la representación gráfica de los resultados.

La reproducibilidad inter e intra-observador se evaluó mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclase y los gráficos de Bland-Altman.

El análisis estadístico fue realizado empleando el programa SPSS versión 16.0 (SPSS INC; Chicago, Illinois, Estados Unidos). Las curvas ROC y los gráficos de Bland-Altman se

obtuvieron con el programa Stata versión 14.2 desarrollado por StataCorp. Un valor de la $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados

Características clínicas basales y de evolución de los pacientes con SB

Se identificaron un total de 82 pacientes con SB que actualmente están en seguimiento en nuestro centro que tiene un área sanitaria con una población de 550.000 habitantes lo que permite calcular una prevalencia de 1,5 casos por cada 10.000 habitantes. De los 82 pacientes identificados 73 accedieron a participar en el estudio. La mayoría de los que denegaron su participación fue como consecuencia de cambio de domicilio con la consiguiente dificultad de acceso. De los 73 pacientes que aceptaron participar, 2 fueron excluidos del análisis final al detectar la presencia de estenosis aortica severa con indicación para cirugía en un caso y BAV completo con necesidad de estimulación ventricular permanente en otro caso. De los 71 pacientes finalmente incluidos en el estudio 2 se perdieron del seguimiento. En estos 2 casos, para el análisis posterior, se tomó en cuenta la última fecha de consulta en cardiología como fecha final de seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 88 meses (rango intercuartílico 62 a 129 meses). El seguimiento mínimo fue de 10 y el máximo de 231 meses.

La edad media de los pacientes fue de $51,3 \pm 11,3$ años y 16/71 (22,3%) fueron mujeres. En total 39 pacientes (54,9%) presentaron patrón tipo 1 espontáneo, mientras que 32 pacientes (45,1%) presentaron patrón tipo 1 solo después de provocación farmacológica. En el momento del diagnóstico 53 (74,6%) pacientes estaban asintomáticos, 14 (19,7%) habían tenido síncope de características cardiogénicas y solo 4 (5,6%) habían sufrido MSC recuperada.

En cuanto a las características del ECG, 16 (22,5%) de los pacientes presentaban un patrón tipo 1 en el momento de realizar el estudio ecocardiográfico, 10 (14,1%) cumplían criterios de fragmentación ECG y 5 (7,2%) de repolarización precoz. En cuanto a antecedentes personales hubo 13 (18,3%) pacientes con HTA, 2 (2,8%) con diabetes mellitus, 9 (12,6%) pacientes con FA, 6 (8%) con síncope de características neuromediadas. Los pacientes con síncope de características neuromediadas fueron estudiados de la siguiente manera: 4 con EEF que fue negativo, 4 con Holter insertable que no registró arritmias ventriculares durante su vida útil y posteriormente se explantó (2 pacientes fueron estudiados con los 2 métodos, EEF y Holter insertable). Ninguno los individuos con síncope neuromediado tuvo eventos arrítmicos durante el seguimiento. Hubo 3 (4,2%) pacientes con diagnóstico previo de cardiopatía isquémica: 2 de ellos con antecedentes de infarto miocardio sin onda Q, ambos con enfermedad aislada de arteria coronaria derecha revascularizada con stent y ecocardiograma sin alteraciones de la contractilidad segmentaria y otro con angina de esfuerzo con árbol coronario normal. Un paciente tenía prolapso mitral con insuficiencia mitral moderada en el momento de realización del ecograma de estudio, pero 2 años después de su inclusión tuvo que ser intervenido con reparación mitral por empeoramiento de la regurgitación. Otro paciente fue diagnosticado de insuficiencia tricúspide moderada en probable relación con la presencia de cable del DAI. Un tercer paciente tenía dilatación moderada de la aorta ascendente en relación a válvula aortica bicúspide pero normofuncionante.

Tabla 14. Principales características clínicas de los pacientes con SB		
Característica	Numero pacientes (n=71)	Observaciones
Edad (años)	51,3±11,3	
Sexo (mujeres)	16 (22,3%)	
Síncope cardiogénico (en el momento del dx inicial)	14 (19,7%)	Un caso con respiración agónica nocturna
MS resucitada	4 (5,6%)	
Patrón tipo 1 espontáneo	39 (54,9%)	
Fragmentación ECG	10 (14,1%)	
Repolarización precoz	5 (7,2%)	
AF de MS	20 (28,2%)	
EEF no realizado	36 (50,7%)	
EEF realizado con inducción arritmias ventriculares	13 (18,3%)	
Implante DAI	26 (36,6%)	
Descargas apropiadas DAI	6 (8,4%)	
Estudio genético realizado	48 (67,6%)	
Mutación genética detectada	11/48 (22,9%)	10 mutaciones en gen SCN5A, 1 en gen CACNA1C
Pacientes con ningún FR presente	16 (22,5%)	Se consideraron FR patrón espontáneo, síncope cardiogénico o MSC, EEF positivo, AF de MSC
FA	9 (12,6%)	Todos FA paroxística, un caso con ablación venas pulmonares
HTA	13(18,3%)	
Síncope neuromediado	6 (8%)	Sin eventos arrítmicos en el seguimiento
Cardiopatía isquémica	3 (4,2%)	Ninguno con disminución FEVI o necrosis por ECG o eco
Valvulopatía	2 (2,8%)	Insuficiencia mitral moderada por prolapso mitral, IT moderada por cable DAI.

Tabla 14. Principales características clínicas de los pacientes con SB

En cuanto a los antecedentes familiares, 20 (28,2%) pacientes reportaron antecedentes familiares de MSC a edades inferiores a 55 años y 18 (25%) de ellos tenían familiares diagnosticados con SB.

Se realiza estudio electrofisiológico en 35 pacientes (49,3%) que resultó positivo (inducibilidad de arritmias ventriculares) en 13 pacientes (37,1% de los casos en los cuales se realizó) y negativo en 22 pacientes (62,8% de los casos de EEF realizado).

En cuanto a la valoración global del riesgo arrítmico tuvimos en cuenta los FR clásicos reconocidos en la mayoría de las series: presencia de patrón tipo 1 espontáneo,

síntomas (síncope o MSC resucitada), EEF con inducibilidad de arritmias ventriculares y antecedentes familiares de MS precoz. De esta forma solo 16 (22,5%) pacientes no tenían ningún FR presente, 26 (36,6%) tenían solamente un FR presente, 21 (29,6%) tenían 2 FR presentes y 8 (11,3%) tenían 3 FR presentes (representación gráfica en la figura 45).

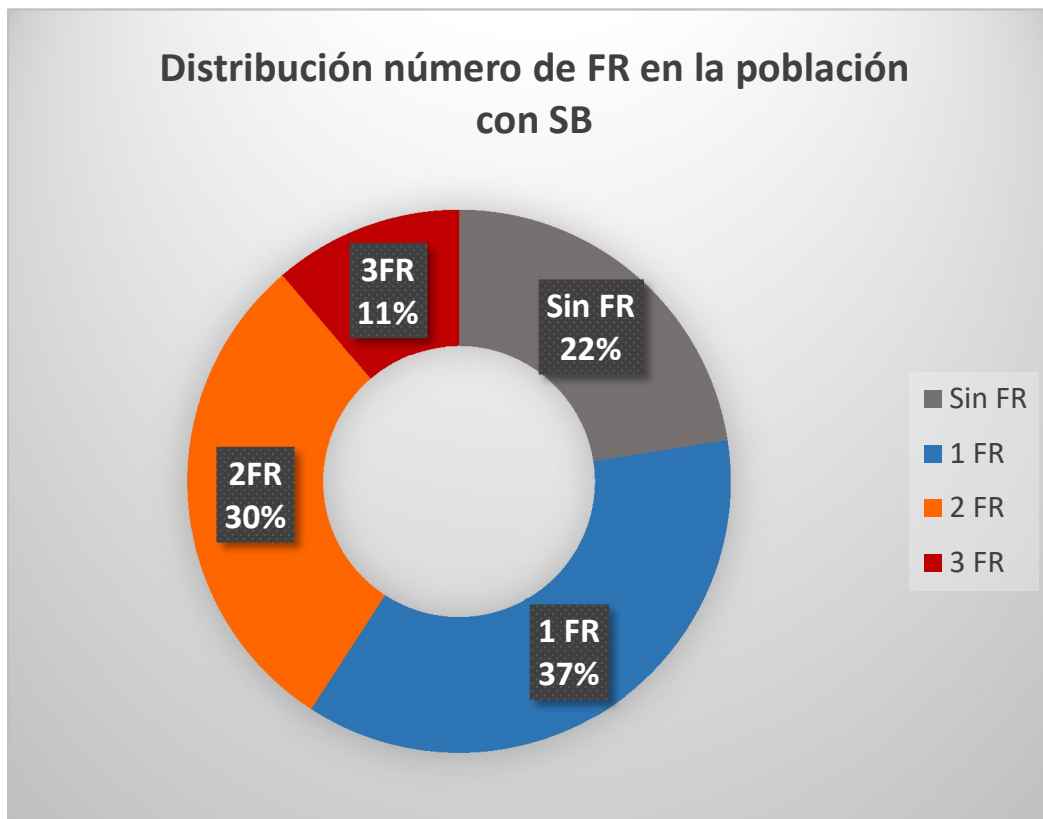


Figura 45. Distribución número de factores de riesgo clásicos en la población con SB.

Se realizó estudio genético en 48 (67,6%) pacientes, que resultó positivo en 11 casos (22,9%) de los cuales 10 tenían mutación en el gen SCN5A y un paciente tenía mutación en el gen CACNA1C.

Finalmente se decidió implante de DAI en 26 pacientes (36,6% de toda la población) en base a presencia de síntomas, EEF positivo o una combinación de los 2 factores. Un paciente asintomático pero con inducibilidad en EEF denegó la implantación de DAI.

No hubo eventos arrítmicos clínicos durante su seguimiento. La mediana de seguimiento de los pacientes portadores de DAI fue de 129 meses (rango intercuartílico 80-169 meses) con un mínimo de 26 y un máximo de 231 meses.

Durante el seguimiento 6 pacientes sufrieron eventos arrítmicos, todos ellos fueron descargas de DAI apropiadas por FV. No hubo síncope de perfil cardiogénico ni MS en la población sin DAI. La tasa de eventos arrítmicos sería de 1,15% eventos/año de seguimiento. De los 6 pacientes que sufrieron eventos 5 (83,3%) fueron hombres, solo 2 (33,3%) presentaron patrón tipo 1 espontáneo, 4 (66,7%) habían tenido previamente síncope de perfil cardiogénico o MSC resucitada. Se había realizado EEF en 4 (66,7%) de los 6 pacientes y fue positivo solo en 2 de ellos. De los 6 pacientes (16,7% de los que recibieron DAI) que sufrieron descargas del DAI por FV durante el seguimiento, 4 de ellos sufrieron tormentas arrítmicas (más de 3 descargas apropiadas en 24 horas). Los 4 pacientes que sufrieron tormenta arrítmica están recibiendo tratamiento crónico oral con quinidina y uno de ellos fue sometido a ablación epicárdica del TSVD con éxito parcial (mejoró el patrón ECG pero al retirar quinidina volvió a tener descargas apropiadas y se volvió a pautar de forma crónica). Las características clínicas que los pacientes que sufrieron descargas DAI se describen en la tabla 15.

Tabla 15. Características clínicas de los pacientes que sufren eventos durante el seguimiento							
Px	Edad	Sexo	Patrón ECG	Síntomas al diagnóstico	AF de MSC	EEF	Numero FR
1	48	V	1	MSC resucitada	Sí	Negativo	3
2*	55	M	2	Inespecíficos	Sí	Negativo	1
3*	52	V	2	No	Sí	Inducible	2
4	35	V	2	MSC resucitada	No	No realizado	1
5	54	V	2	Síncope cardiogénico	No	No realizado	1
6	52	V	1	Respiración agónica	No	Inducible	3

Tabla 15. Características clínicas de los pacientes que sufren eventos durante el seguimiento

Legenda. Px= paciente, V= varón, M=mujer, MSC=muerte súbita cardiaca, AF= antecedentes familiares, EEF=estudio electrofisiológico, FR=factores de riesgo, * los pacientes 2 y 3 son hermanos.

Características ecocardiográficas de pacientes con SB versus sujetos controles

Parámetros clásicos de ECG y ecocardiografía 2D

Las características demográficas, las mediciones por ecocardiograma convencional y las características ECG de los pacientes con SB versus controles están resumidos en la tabla 16

Tabla 16. Características clínicas, por ecografía convencional y ECG en pacientes con SB versus controles			
Parámetro	Pacientes con SB n=71	Controles n=25	p
Edad (años)	51,3±11,3	51,5±10,7	NS
Sexo (% mujeres)	22,3%	28%	NS
HTA (% individuos afectados)	18,3%	16%	NS
FA (%)	12,6%	12%	NS
Diámetro proximal TSVD (mm)	33,5±4,4	32,1±4,8	NS
Diámetro distal TSVD (mm)	25±3,6	23,1±4,3	NS
Grosor pared libre VD	4±0,7	3,9±0,8	NS
Diámetro basal VD (mm)	36±5,1	34,7±4,9	NS
Diámetro medio VD (mm)	27,85±4,9	29,1±4,7	NS
Diámetro longitudinal VD (mm)	65,2±11,2	68±11,4	NS
Área telediastólica VD (cm ²)	13,9±4,4	13,9±5,7	NS
Área telesistólica VD (cm ²)	10,9±5,3	11,6±6,5	NS
FAC (%)	48±10	50±10	NS
TAPSE (mm)	23,4±3,6	23,9±4,1	NS
Insuficiencia tricúspide leve o moderada	19,7%	38,1%	NS
Presión sistólica AP (mmHg)	23,5±3,6	23,5±4,1	NS
Volumen telediastólico VI (ml)	77,2±17,3	80,5±23,8	NS
Volumen telesistólico VI (ml)	29,7±9,1	30,2±10,1	NS
FEVI %	62±7,3	62,2±7,3	NS
Intervalo PR (ms)	176,8±25	169,8±20	NS
Duración QRS (ms)	105,1±15,3	91,3±8,3	<0,0001
Intervalo QTc (ms)	410±20,4	409,8±16,6	NS
Repolarización precoz	7,2%	18,2%	NS

Tabla 16 Características clínicas, por ecografía convencional y ECG en pacientes con SB versus controles

Leyenda. HTA=hipertensión arterial, FA=fibrilación auricular, TSVD= tracto salida ventrículo derecho, VD= ventrículo derecho, FAC=fractional area change, AP=arteria pulmonar, VI=ventrículo izquierdo, FEVI=fracción eyección ventrículo izquierdo.

En definitiva, no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto los parámetros ecocardiográficos clásicos por ecografía 2D en pacientes con SB versus controles. Encontramos una diferencia muy significativa de la anchura QRS en ECG de superficie (105,1±15,3ms en pacientes con SB vs 91,3±8,3 ms en controles con p<0,0001). También parece más frecuente el patrón de repolarización precoz en sujetos sanos en comparación con pacientes SB (18,2% vs 7,2%) aunque no alcanza significación estadística.

Parámetros derivados de Doppler tisular

La tabla 17 resume los parámetros derivados de Doppler tisular en pacientes con SB versus controles.

Tabla 17. Parámetros derivados de Doppler tisular en pacientes con SB versus controles			
Parámetro	Pacientes con SB n=71	Controles n=25	P
Onda S' anillo tricúspide(cm/s)	13,8±2,3	15,7±2,8	0,005
TTM (ms)	31,5±13,9	11,1±7,1	<0,0001
TTL (ms)	34,5±14,7	11,3±12,1	<0,0001
Índice de Tei	0,45±0,06	0,36±0,05	<0,0001

Tabla 17. Parámetros derivados de Doppler tisular en pacientes con SB versus controles

Leyenda: TTM se define como tiempo desde inicio onda R en ECG hasta inicio onda S anillo tricúspide – tiempo desde inicio Onda R en ECG hasta inicio onda S anillo mitral medial. TTL tiene el mismo significado reemplazando el anillo mitral medial con el lateral

En cuanto a los parámetros derivados del Doppler tisular, observamos que la onda S', que valora la contractilidad nivel de la pared libre VD, es significativamente menor en pacientes con SB versus controles. Asimismo, los índices que denominamos TTM y TTL demuestran que el inicio de la contracción sistólica marcada por la onda S está retrasada de forma significativa a nivel de pared libre VD en comparación con el anillo mitral medial y lateral en pacientes con SB versus controles.

Parámetros derivados de *speckle tracking*

La tabla 18 resume los parámetros derivados del análisis por *speckle tracking*.

Tabla 18. Parámetros derivados de speckle tracking en pacientes con SB versus controles			
Parámetro	Pacientes con SB n=71	Controles n=25	P
Acortamiento TSVD	-20,35±4,7	-35,4±8,2	<0,0001
Tiempo hasta pico de acortamiento TSVD (ms)	381,7±49,9	380,3±45,2	NS
Strain long. segmento basal pared libre de VD	-23,8±6,9	-29,1±7	0,003
Tiempo hasta pico S. segmento basal VD (ms)	410,9±54,5	347,9±70,2	<0,0001
Strain long. segmento medio pared libre de VD	-25,7±6,3	-30,9±6,8	0,001
Tiempo hasta pico S. segmento basal VD (ms)	374,6±49,3	349,4±40,2	0,03
Strain long. segmento apical pared libre de VD	-30,7±6,1	-35,9±7,2	0,002
Tiempo hasta pico S. segmento basal VD (ms)	355,5±48,7	336±51,3	NS
Strain long. segmento basal SIV	-14,1±4,2	-18,4±5,3	<0,0001
Tiempo hasta pico S. segmento basal SIV (ms)	359,5±62,8	393,8±71,3	0,033
Strain long. segmento medio SIV	-17,4±3,1	-18,1±3,9	NS
Tiempo hasta pico S. segmento medio SIV (ms)	324,1±43,4	353,3±56,8	0,014
Strain long. segmento apical SIV	-18,9±5,1	-19,1±4,6	NS
Tiempo hasta pico S. segmento apical SIV (ms)	351,3±42,9	353,9±43,6	NS
Strain long. medio pared libre VD	-26,7±4,2	-31,9±4,6	<0,0001
Strain long. medio SIV	-16,8±3	-18,7±3,3	0,014
Strain long. medio global VD	-21,56±3,1	-25,30±3,0	<0,001
Asincronía segmentos basales (ms)	47,9±48,8	-49,3±77,5	<0,0001
Asincronía segmentos medio (ms)	51,8±50,9	-5,9±34,4	<0,0001
Asincronía segmentos apicales (ms)	3,3±49,9	-19,6±70,9	NS
IAIV modelo 4 segmentos	54,2±20,7	46,9±24,8	NS

Tabla 18. Parámetros derivados de *speckle tracking* en pacientes con SB versus controles

Leyenda: Asincronía de los segmentos basales se calcula restando desde el tiempo hasta pico de strain pared libre VD a nivel de segmento basal el tiempo correspondiente del segmento basal SIV. IAIV= índice de asincronía intraventricular se calcula con la desviación estándar de los tiempos hasta pico de strain a nivel de los 4 segmentos medios y basales de la pared libre VD y SIV entre la raíz cuadrada del intervalo RR en segundos.

Existe una disminución significativa del acortamiento del TSVD en pacientes con SB versus controles (-20,35±4,7 vs -35,4±8,2, p<0,0001). Asimismo, los valores de *strain* longitudinal a nivel de segmento basal, medio y apical de la pared libre del VD y el segmento basal del SIV están significativamente reducidos en pacientes con SB versus controles. El *strain* longitudinal global de VD se encuentra asimismo reducido en los pacientes con SB, principalmente a expensas de la pared libre de VD. Las medidas de asincronía sugieren un retraso significativo en la contracción a nivel del segmento

basal y medio del VD en comparación con sus homónimos del SIV. IAIV no es diferente de forma significativa entre los 2 grupos.

Parámetros ecocardiográficos asociados a aparición de eventos durante seguimiento

Los pacientes que en el momento del ecocardiograma presentan un patrón tipo 1 tienen un acortamiento del TSVD significativamente menor que el resto de los pacientes ($-17,5\pm 4,1$ vs $-21,2\pm 4,5$, $p=0,006$). Esto también sucede en los pacientes que reúnen 2 o más FR para aparición de arritmias, tienen un acortamiento del TSVD más reducido, aunque en el límite de la significación estadística ($-19\pm 5,2$ versus $-21\pm 4,1$, $p=0,05$).

Para identificar predictores de aparición de eventos durante el seguimiento, llevamos a cabo un análisis univariante. Se excluyó la variable portador de DAI puesto que los 6 eventos que surgieron durante el seguimiento fueron descargas apropiadas DAI en cuyo caso podría ser un factor de confusión. La aparición de eventos arrítmicos fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes que habían tenido síntomas con anterioridad (síncope o MSC recuperada) versus los pacientes asintomáticos (22,8% versus 3,8%, $p=0,033$). También los pacientes que sufrieron eventos arrítmicos tuvieron un acortamiento del TSVD significativamente reducido en comparación con los pacientes sin eventos ($-14,6\pm 1,4$ versus $-20,9\pm 4,5$, $p< 0,0001$) así como un intervalo PR significativamente más alargado ($209,6\pm 30,8$ ms versus $174,3\pm 22,9$ ms, $p=0,002$) y un índice TEI más alto ($0,54\pm 0,02$ vs $0,44\pm 0,06$, $p<0,0001$) (Tabla 19).

Tabla 19. Análisis univariante			
Parámetro	Pacientes SB con eventos durante seguimiento n=6	Pacientes SB sin eventos durante seguimiento n=65	p
Presencia de síntomas (síncope o MSC)	66,7%	21,5%	0,033
Acortamiento TSVD	-14,6±1,4	-20,9±4,5	<0,0001
Índice de Tei	0,54±0,02	0,44±0,06	<0,0001
Intervalo PR (ms)	209,6±30,8	174,3±22,9	0,002

Tabla 19. Análisis univariante de las variables que se asocian a aparición de eventos durante el seguimiento

El riesgo relativo de cada una de estas variables en relación con la aparición de eventos en el análisis univariante se muestra en la tabla 20.

Tabla 20. Estimación riesgo para variables que se asocian a eventos en análisis univariante		
Parámetro	Riesgo relativo	Intervalo de confianza
Síncope o MSC recuperada	1,24	0,96 - 1,6
Acortamiento TSVD	1,75	1,112 - 2,755
Índice Tei	1,5	1,082 - 2,079
Intervalo PR (ms)	1,417	1,042 - 1,925

Tabla 20. Estimación riesgo para variables que se asocian a eventos en análisis univariante

Las figuras 46-48 demuestran la comparación de las principales variables asociadas a eventos entre los grupos de controles, pacientes con SB sin y con eventos arrítmicos durante el seguimiento. En cuanto al acortamiento de TSVD, el grupo control mostró una media de -35,4±8,2 versus -20,9±4,5 en el grupo de pacientes con SB sin eventos y -14,6±1,4 en el grupo de pacientes con SB y eventos durante seguimiento, con $p < 0,0001$ entre grupo control y los 2 grupos con SB y $p=0,031$ para la comparación entre los 2 grupos con SB con y sin eventos.

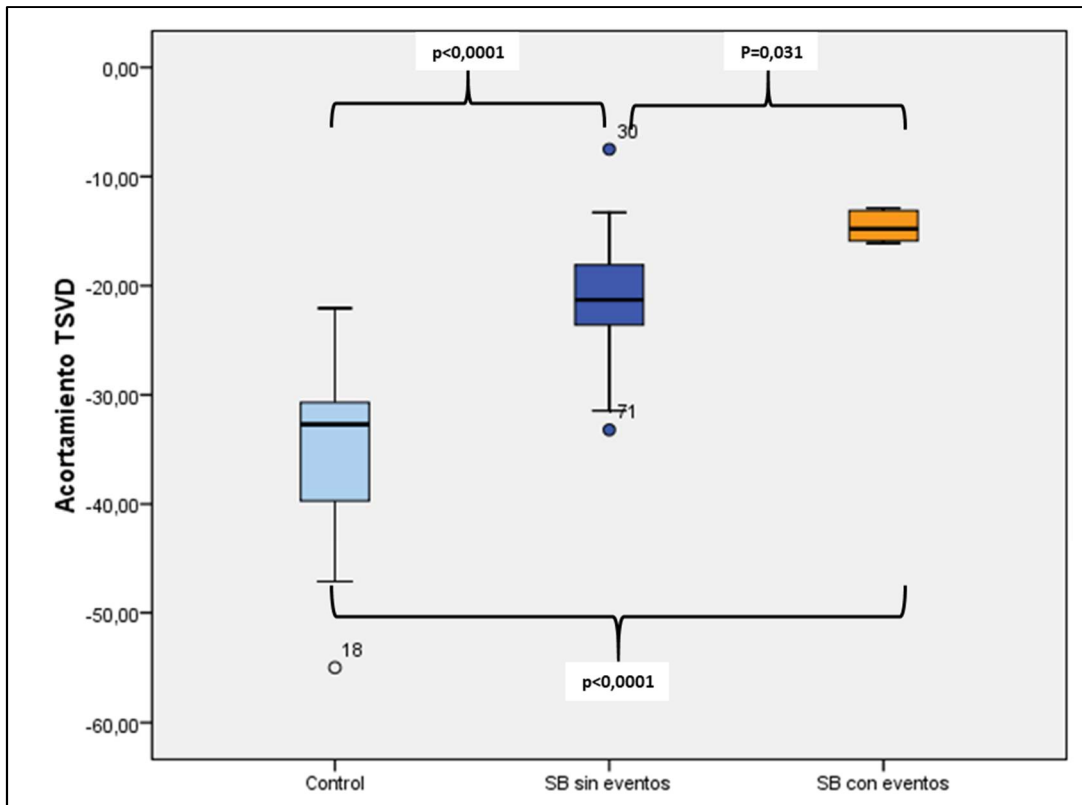


Figura 46. Comparación de la variable acortamiento del TSVD entre los grupos control, SB con y sin eventos.

En cuanto al índice de Tei, el grupo control mostro una media de $0,36 \pm 0,05$, el grupo con SB sin eventos $0,44 \pm 0,06$ versus el grupo con SB y eventos en seguimiento $0,54 \pm 0,02$ con una $p < 0,001$ para todas las comparaciones.

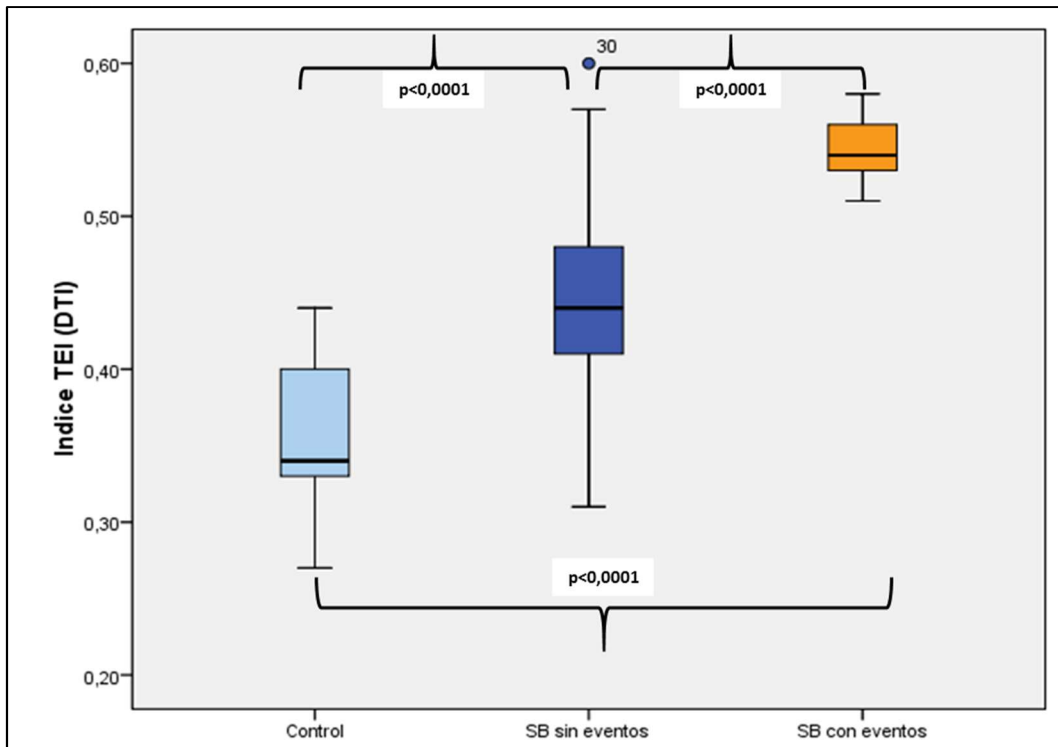


Figura 47. Comparación de la variable índice Tei entre los grupos control, SB con y sin eventos

Para el intervalo PR se calculó una media de $168,8 \pm 20,9$ ms en el grupo control, $174,3 \pm 22,9$ ms en el grupo con SB pero sin eventos versus $209,6 \pm 30,8$ ms en el grupo de SB con eventos durante el seguimiento. No hubo diferencia significativa entre el grupo control y el grupo con SB sin eventos pero sí entre los 2 grupos con SB ($p=0,004$) y también entre controles y pacientes con SB y eventos ($p=0,002$).

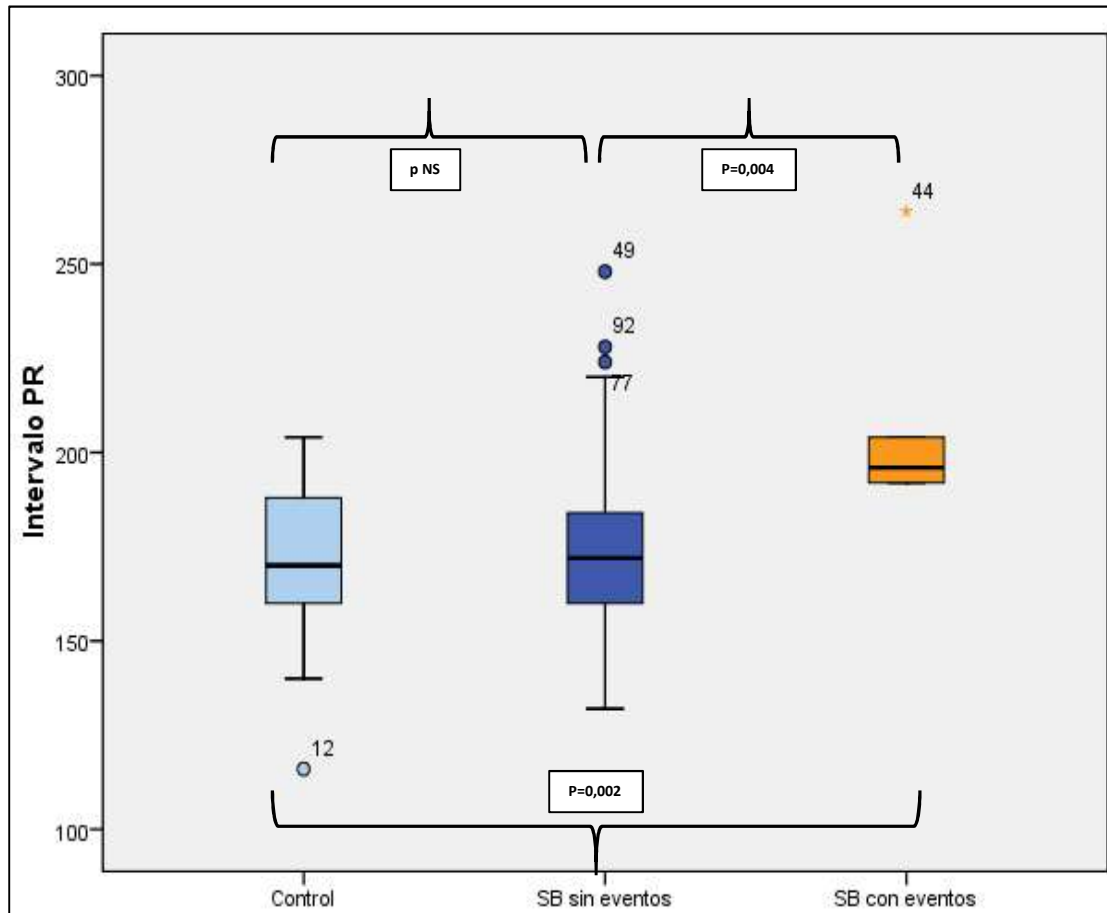


Figura 48. Comparación de la variable intervalo PR entre los grupos control, SB con y sin eventos

Se incluyeron todas las variables que mostraron asociación con los eventos según el análisis univariante en un análisis multivariante mediante la realización de una curva ROC. Se obtuvo una asociación significativa de las variables acortamiento TSVD, índice Tei y el intervalo PR con la aparición de arritmias durante el seguimiento, mientras que la presencia de síntomas deja de tener significación estadística (área bajo curva 0,697, con IC 0,436-0,958 y $p=0,145$). En la figura 49 se muestra la curva ROC incluyendo estas 3 variables. Las áreas bajo la curva y sus respectivos intervalos de confianza se describen en la tabla 21.

Tabla 21. Variables asociadas a aparición de eventos arrítmicos, áreas bajo la curva e IC			
Parámetro	Área bajo curva	p	Intervalo de confianza
Acortamiento TSVD	0,905	0,003	0,830 - 0,979
Índice Tei	0,943	0,001	0,884 - 1,000
Intervalo PR	0,875	0,006	0,783 - 0,966

Tabla 21. Variables asociadas a aparición de eventos arrítmicos, áreas bajo la curva e intervalos de confianza

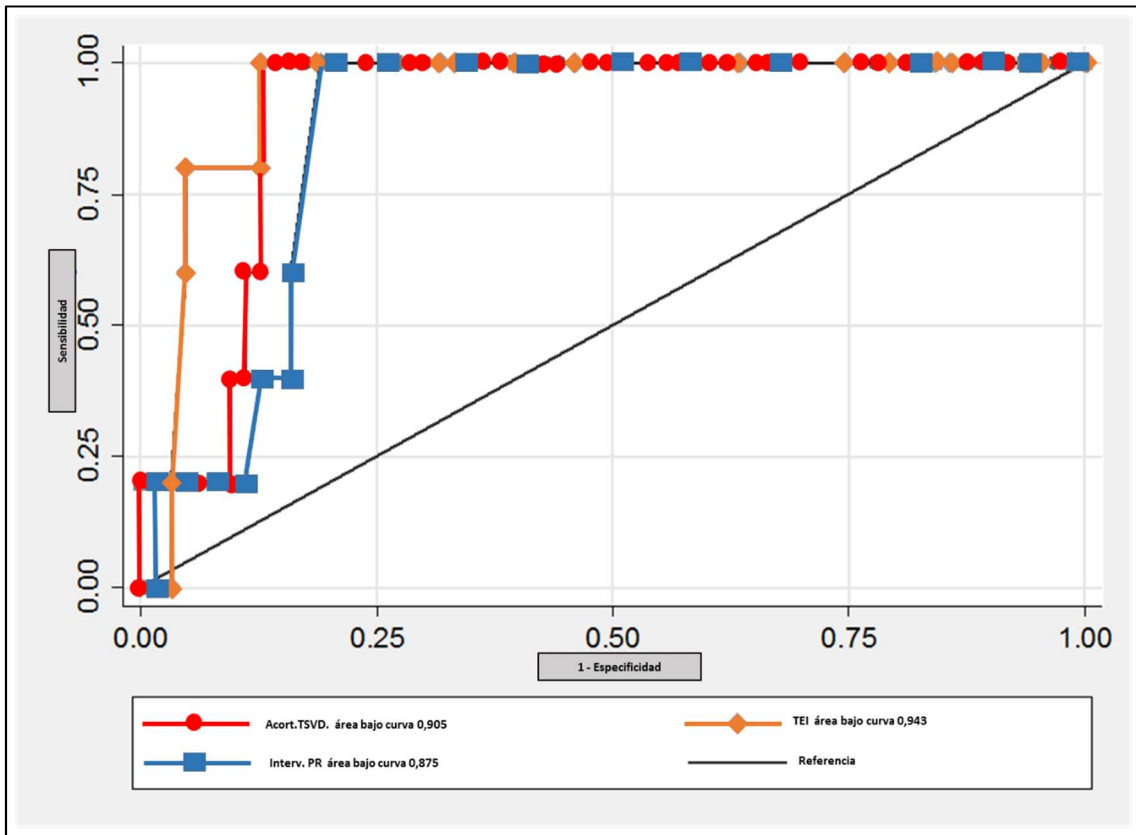


Figura 49. Curvas ROC de las principales variables asociadas a aparición de eventos durante seguimiento

La tabla 22 muestra puntos de corte, sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo, para las principales variables que se asocian a aparición de eventos arrítmicos durante seguimiento. La utilidad más importante de estas tres variables se encuentra en su elevado VPN lo que hace altamente improbable la aparición de eventos en pacientes con un acortamiento del TSVD por encima de 16,15 (en valor absoluto), un índice de Tei por debajo de 0,5 o un PR por debajo de 190 ms.

Tabla 22. Puntos de corte y características de los principales parámetros que se asocian a eventos clínicos						
Parámetro	Punto de corte	Sb	Esp	VPP	VPN	Validez dx
Acortamiento TSVD	-16,15	100%	87,3%	42,8%	100%	88,7%
Índice TEI	0,5	100%	87,3%	33,3%	100%	82,9%
Intervalo PR	190	100%	81%	29,4%	100%	82,6%

Tabla 22. Puntos de corte y características de los principales parámetros que se asocian a eventos clínicos

Leyenda. Sb=sensibilidad, Esp=especificidad, VPP=valor predictivo positivo, VPN= valor predictivo negativo, dx= diagnostico.

Finalmente, se empleó el test *Log-Rank* para comparar la evolución libre de eventos al dividir la población de pacientes con SB en 2 según el punto de corte obtenido con las curvas ROC para las variables que se asocian a eventos. En la representación gráfica de los resultados se utilizaron las curvas Kaplan-Meier. El acortamiento del TSVD, el índice de Tei y el intervalo PR obtuvieron valores *log-rank* estadísticamente significativas mientras que la presencia de síntomas en antecedentes no (figura 50).

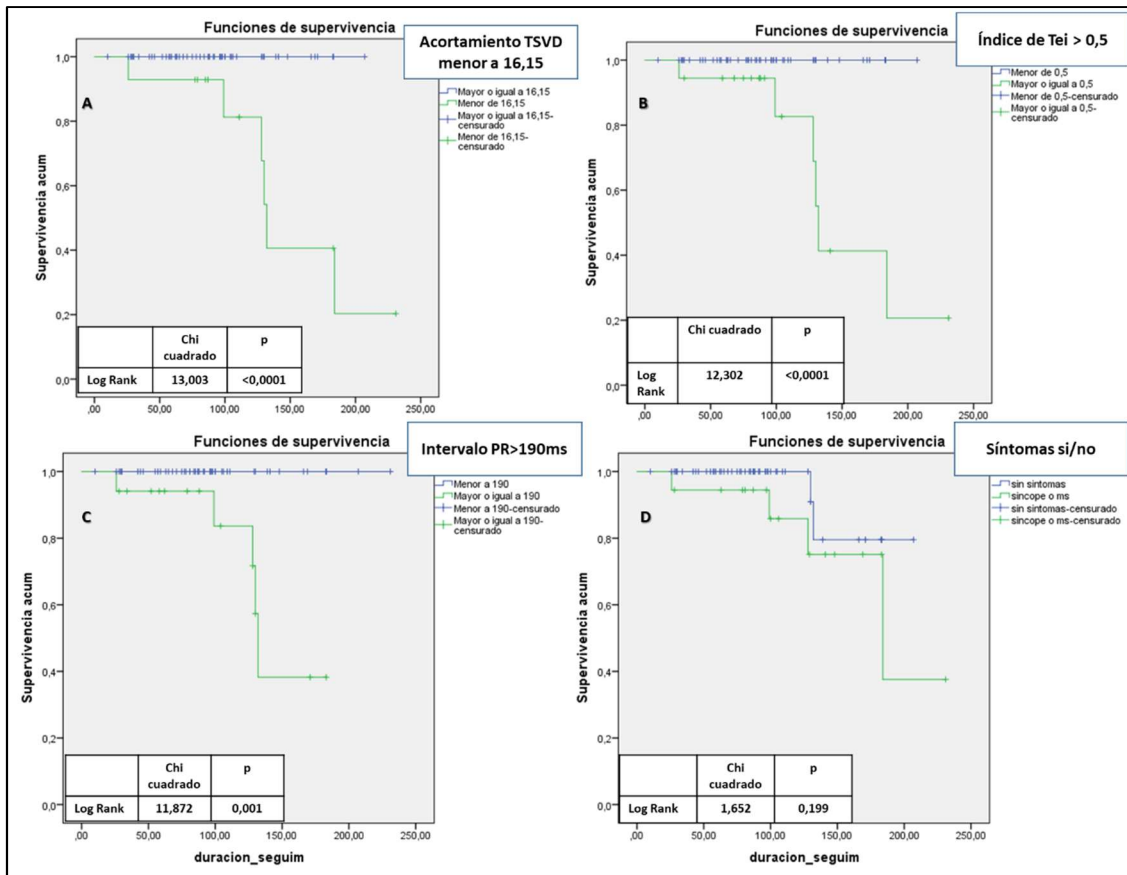


Figura 50. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos trazados empleando los puntos de corte de las variables que se asocian a eventos obtenidas con la curva ROC.

Viabilidad y reproducibilidad

Fue posible emplear *speckle tracking* para determinar el acortamiento del TSVD en el 100% de los individuos incluidos en el estudio, tanto controles como enfermos. El análisis de *speckle tracking* de VD desde plano apical se pudo realizar en un 85% de los pacientes (en un 15% se excluyó completamente la vista apical del análisis) mientras que en 9,8% de los paciente se excluyeron solamente 1, 2 o 3 segmentos del análisis. Esto se debió a la presencia de una ventana acústica subóptima.

La reproducibilidad intra e interobservador de las medidas obtenidas por *speckle tracking* fue valorada a través del coeficiente de correlación intraclase (ICC). Los resultados se muestran en la tabla 23.

Tabla 23. Coeficiente de correlación intraclase inter e intraobservador para medidas por <i>speckle tracking</i>				
Parámetro	Tipo	ICC	Intervalo confianza	p
Acortamiento TSVD	Intraobservador	0,991	0,974 – 0,997	<0,0001
	Interobservador	0,961	0,888 – 0,987	<0,0001
Strain segm. basal VD	Intraobservador	0,947	0,850 – 0,982	<0,0001
	Interobservador	0,922	0,775 - 0,974	<0,0001
Strain segm. medio VD	Intraobservador	0,898	0,724 – 0,964	<0,0001
	Interobservador	0,891	0,695 – 0,964	<0,0001
Strain segm. apical VD	Intraobservador	0,890	0,705 – 0,962	<0,0001
	Interobservador	0,970	0,910 – 0,990	<0,0001

Tabla 23. Coeficiente de correlación intraclase inter e intraobservador para medidas por *speckle tracking*

Los gráficos Bland-Altman para acortamiento TSVD están presentados en figura 51 y para *strain* longitudinal segmento basal VD en figura 52 y para el *strain* global medio de la pared libre del VD en la figura 53.

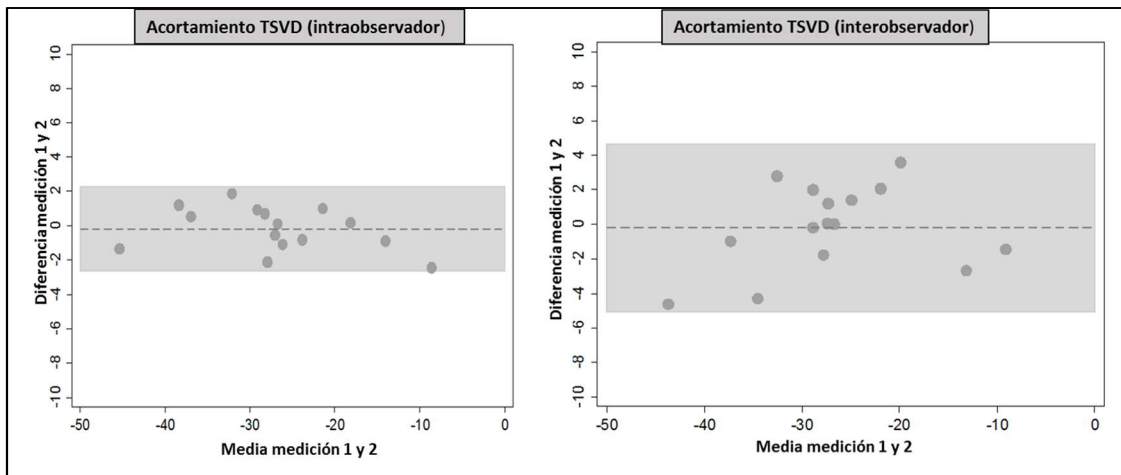


Figura 51. Grafico Bland-Altman que demuestra variabilidad intra e interobservador para acortamiento TSVD.

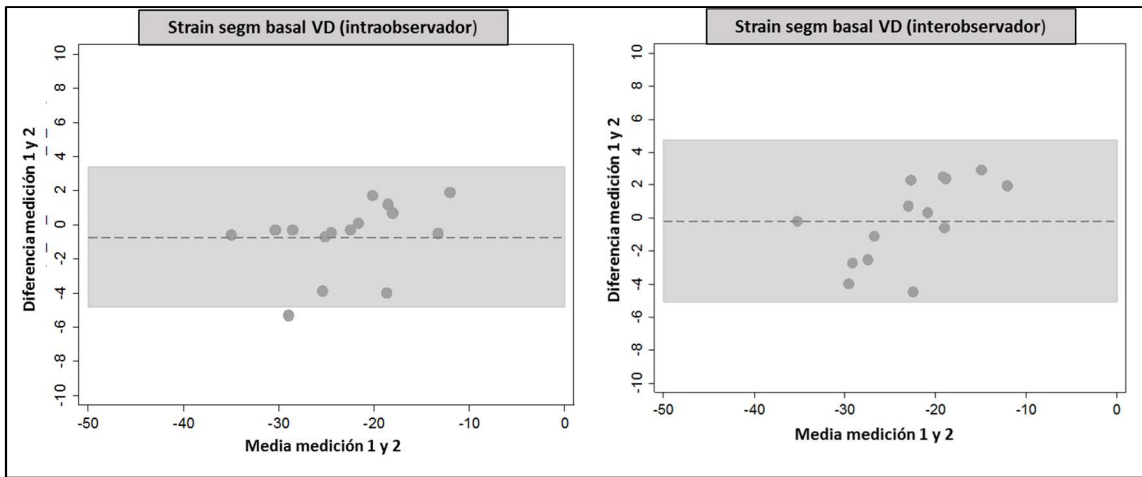


Figura 52. Grafico Bland-Altman que demuestra variabilidad intra e interobservador para *strain* longitudinal segmento basal VD

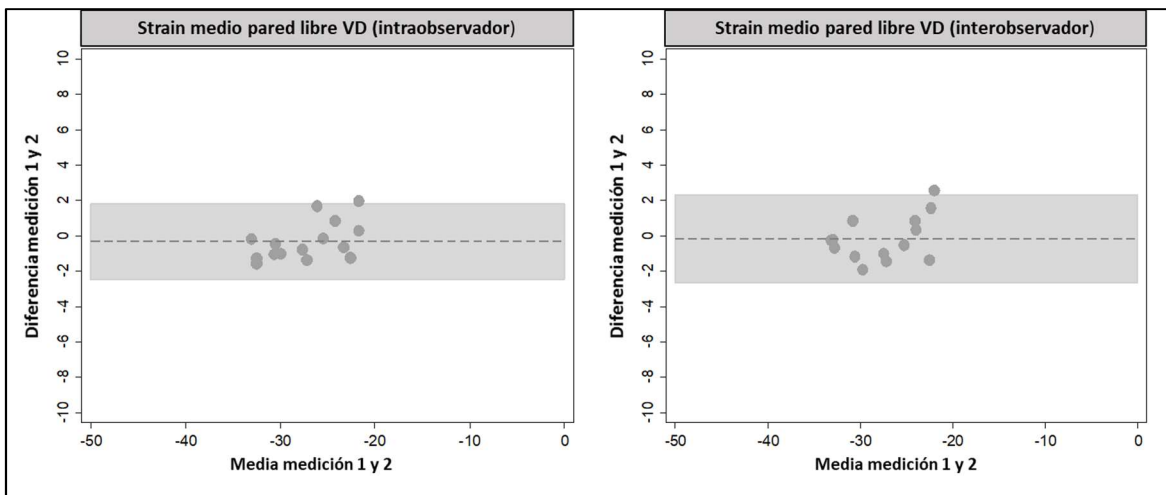


Figura 53. Grafico Bland-Altman que demuestra variabilidad intra e interobservador para *strain* longitudinal global medio de la pared libre del VD.

Discusión

Los resultados más significativos de nuestro estudio entran en 3 categorías.

- Existen alteraciones ecocardiográficas en pacientes con SB en comparación con controles, son alteraciones tanto de la contractilidad como de asincronía entre los dos ventrículos. La disminución de la contractilidad de la pared libre del VD no sale del rango de normalidad establecido.
- Hemos diseñado una forma fácil y reproducible de medir la contractilidad a nivel del TSVD, que implica usar la técnica de *speckle tracking* sin ser una medición de deformación regional sino una fracción de acortamiento. Este parámetro se demuestra claramente disminuido en SB en comparación con controles. Dentro de la población con SB el acortamiento del TSVD se encuentra más disminuido cuando el paciente tiene un patrón ECG tipo 1 en el momento del estudio ecográfico y también en pacientes que tienen múltiples FR para presentar arritmias en comparación con los que tienen pocos.
- Hay 2 parámetros ecográficos, uno es el acortamiento TSVD y el otro el índice de Tei que se relacionan de forma significativa con la aparición de arritmias en el grupo con SB. Muy pocos trabajos en la literatura asocian hallazgos ecocardiográficos a eventos arrítmicos con SB. El intervalo PR superior a 190ms también se asocia a aparición de eventos durante el seguimiento.

Comparación entre controles y pacientes con SB

En nuestro estudio hemos encontrado 2 tipos de alteraciones en pacientes con SB.

Existe una leve disminución de la contractilidad global objetivada con los valores de *strain*, onda *S'* e índice de Tei que son significativamente inferiores en el grupo de enfermos, aunque estos valores no salen del rango de normalidad. Otro tipo de alteración es la presencia de una marcada asincronía con retraso en el inicio de la contracción y en el tiempo hasta pico de *strain* en VD.

Como medida de la contractilidad intrínseca del miocardio, la utilización del *strain* longitudinal por *speckle tracking* ha sido validada por sonomicrometría²⁵³ y resonancia magnética (modalidad armónica con uso de *tagging*)²⁵⁴. Aunque ampliamente empleado en casi todo tipo de enfermedades del corazón izquierdo, su uso a nivel de VD es menor, y hasta ahora ha sido enfocado casi exclusivamente a hipertensión pulmonar²⁴³. Iacoviello *et al*¹³⁷ reportan un estudio donde comparan los valores de *strain* longitudinal de la pared libre VD en 25 pacientes con SB, 25 controles y 15 pacientes con DAVD. Obtienen valores de *strain* longitudinal, *strain rate* sistólico, *strain rate* diastólico a nivel de segmentos basal y medio pared libre del VD significativamente más reducidos en SB en comparación con controles, aunque más altos que en pacientes con DAVD. El *strain* longitudinal medio de la pared libre VD fue de $-31,4 \pm 3,5$ en controles y $-28,5 \pm 2,3$ en SB en la serie de Iacoviello y de $-31,9 \pm 4,6$ versus $-26,7 \pm 4,2$ en la nuestra, lo que apoya la reproducibilidad de este parámetro a pesar de haber utilizado *software* de diferentes casas comerciales. A diferencia de nuestro trabajo no detectan diferencias en cuanto a onda *S'* anillo tricúspide y no reportan el índice de Tei.

Murata *et al*¹³⁴ también utilizan *speckle tracking* para estudiar una población de pacientes sometidos a test de provocación con psilcainida (13 enfermos versus 18 controles). Los individuos con inducibilidad de patrón Brugada con psilcainida tienen *strain* longitudinal disminuido a nivel del segmento basal del VD ($-27,3 \pm 5,4$ vs $-22,1 \pm 3,6$) y aumento de índice de Tei tanto para VD como para VI. Los valores de *strain* obtenidos son inferiores a los de nuestra serie posiblemente como consecuencia directa de la infusión de psilcainida, un fármaco con efecto inotrópico negativo. Los valores de índice de Tei obtenidos no son comparables con los de nuestra serie ya que son derivados de Doppler pulsado y no de DTI como en nuestro caso.

La resonancia magnética es el estándar de oro para medir volúmenes cardiacos y también función contráctil. En SB los resultados han sido contradictorios. Tessa *et al*¹²⁷ no encuentran alteraciones en VD por RMN, en contraste con Catalano *et al*¹²⁵ que detectan disminución de la contractilidad del TSVD, dilatación del tracto de entrada y Papavassiliu *et al*¹²⁶ que describen dilatación del TSVD, disminución FE tanto en VI como en VD pero solamente en pacientes con patrón tipo 1 espontáneo. Bastienen *et al*¹³¹ coinciden en una ligera dilatación y ligera disfunción del VD pero sin sobrepasar los límites de la normalidad. En nuestra serie no hubo diferencias en tamaño del VD ni de la cámara de entrada ni del TSVD, aunque obviamente la resolución espacial de la ecografía no es comparable con la de la RMN. Las alteraciones sutiles de los parámetros de contractilidad que encontramos en nuestra serie están en la misma línea de los hallazgos descritos por RMN aunque no sean directamente comparables. Estudios con RMN más recientes coinciden en que los pacientes con mutación SCN5A son los que demuestran más dilatación, tanto de VD como de VI, así como peor

función ventricular de VD^{129,130}. Todo ello apoya la teoría que el canal de sodio Na_v1.5 es parte de un complejo macromolecular que se relaciona con las proteínas del citoesqueleto celular y su incorrecto funcionamiento podría favorecer la aparición de miocardiopatía dilatada²⁵⁵ y/o de fibrosis miocárdica que fue demostrada en modelos animales¹¹⁶. En nuestra serie los 10 pacientes identificados como portadores de mutación en SCN5A no demostraron hallazgos diferentes en comparación con el resto de la población con SB.

En cuanto a los estudios de asincronía interventricular, esta fue descrita inicialmente por Tukkie *et al*¹³³ en una serie que incluía pacientes SB con patrón 1 basal, pacientes con SB inducido por flecainida y controles con test de provocación con flecainida negativo. La asincronía interventricular se midió como diferencia en el tiempo hasta el inicio de la contracción ventricular valorada con la curva de *strain* longitudinal obtenida por DTI. Este intervalo sería un equivalente del tiempo de contracción isovolúmica VD. También identificaron un acortamiento del tiempo de eyección del VD y una disminución del *strain* longitudinal como medidas de disminución de la función sistólica VD. La asincronía interventricular medida por este método fue de aproximadamente 40ms en pacientes con SB versus un valor inferior a 5ms en controles. En nuestra serie calculamos un parámetro parecido, tiempo hasta inicio de contracción sistólica en el anillo tricúspide restando su equivalente mitral medial y lateral, pero determinado por Doppler pulsado sobre imágenes en DTI. Cabe remarcar que obtuvimos unos valores de similares, una asincronía interventricular de $34,5 \pm 14,7$ ms para el anillo mitral lateral en SB versus $11,3 \pm 12,1$ ms en controles. No encontramos que la asincronía interventricular fuera más marcada en pacientes con patrón tipo 1 versus el resto y tampoco lo medimos durante infusión de flecainida.

Tukkie *et al* interpretan los hallazgos encontrados como una prueba a favor de la teoría que explica la etiopatogenia del SB por un retraso en la activación y alteración de la conducción VD (teoría de la despolarización). Babae Bigi *et al*¹³⁵ utilizan la misma metodología y reportan un tiempo de asincronía interventricular de $39,2\pm 3,2$ ms en sujetos con SB espontáneo o tras provocación con flecainida. En análisis univariante, un retraso interventricular superior a 40ms se asoció con eventos arrítmicos en antecedentes.

Finalmente Van Malderen *et al*¹³⁶ aplican la misma metodología a 124 pacientes con SB y 62 controles y encuentran resultados parecidos: asincronía marcada en pared libre del VD, sobre todo cuando existe patrón tipo 1 espontáneo con un tiempo de asincronía de $41,1\pm 16,1$ ms. Este intervalo está alargado sobre todo en varones con antecedentes de arritmias ventriculares.

Hay bastante concordancia entre estudios previos que describen un retraso en el inicio de la contracción del VD medido a través de las curvas de *strain* derivadas de DTI. En nuestra serie no hemos empleado esta técnica por sus múltiples limitaciones ya descritas en la parte de introducción y porque preferimos utilizar una técnica más robusta que es *speckle tracking*. Sin embargo, calculamos el mismo coeficiente por Doppler pulsado obteniendo resultados similares en cuanto a duración en el tiempo aunque no encontramos relación con eventos clínicos.

Como un método alternativo para valorar asincronía empleamos la diferencia entre tiempo hasta pico de *strain* en segmentos opuestos de VD y SIV. A diferencia de lo anterior, mide el tiempo hasta pico de contracción y no el tiempo de contracción isovolumétrica. Es un método que se utiliza en la práctica clínica habitual entre

paredes opuestas del VI para predecir respuesta a terapia de resincronización cardiaca²³⁸. A nivel de VD se utilizó un parámetro parecido (tiempo hasta pico de *strain* circunferencial determinado por RMN) para demostrar retraso en la contracción VD en pacientes con HTP²⁵⁶. El valor que obtienen es de 94 ± 41 ms de diferencia entre pico de contracción VI y VD que está más retrasado. Estudios posteriores emplean resincronización del VD para corregir este retraso con aumento del volumen latido VD en pacientes con HTP de origen tromboembólico²⁵⁷.

En nuestra serie detectamos un amplia asincronía entre los segmentos basales de la pared libre de VD y SIV en comparación con controles ($47,9\pm 48,8$ ms vs $-49,3\pm 77,5$ ms, $p<0,0001$). En sujetos con SB la contracción máxima de pared libre SB surge después de la del SIV mientras que en normales es al revés. Por este motivo los parámetros de asincronía que encontramos en los pacientes tienen todos signo positivo mientras que en los controles son de signo negativo. Esta diferencia es menos marcada en segmentos medios ($51,8\pm 50,9$ ms en SB versus $-5,9\pm 34,4$ en controles, $p<0,001$) y no significativa en segmentos apicales ($3,3\pm 49,9$ ms en SB versus $-19,6\pm 70,9$ ms en controles, p NS). Sin embargo, el índice de asincronía intraventricular derecha calculado para los 4 segmentos basales de VD y SIV no fue significativamente distinto entre enfermos y sanos ($54,2\pm 20,7$ ms en SB vs $46,9\pm 24,8$ ms en controles) en nuestro estudio. Este parámetro demostró valor pronóstico en HTP^{250,251}. Probablemente ello se deba a que la disfunción del VD que surge en la hipertensión pulmonar es directamente producida por un aumento de la postcarga mientras que en SB su mecanismo es menos evidente y parece relacionado a una alteración intrínseca del miocardio del VD.

Podemos afirmar que existen en la literatura un volumen suficientemente amplio de estudios que apoyan, por diferentes métodos de imagen, la existencia de una alteración de la conducción o un retraso en la contracción VD y una disminución sutil de la contractilidad global. Nuestro trabajo se incluye en esta categoría. La causa directa del retraso de la conducción no está claramente definida pero se postula que es el efecto de un déficit de la despolarización y de la presencia de alteraciones estructurales como la fibrosis^{118,258,259}. La despolarización depende directamente del correcto funcionamiento del canal de sodio Nav1.5 y de la comunicación intercelular por *gap junctions* que a su vez dependen de la integridad de la conexina Cx43¹¹⁵. En modelos animales una disminución de la Cx43 se asocia a disminución de la corriente de sodio, conducción lenta y heterogénea y predisposición a arritmias²⁶⁰. Esta hipótesis recibe apoyo por el trabajo realizado por Nademanee *et al*¹¹⁷ que detectan en estudio histológico en enfermos con SB una disminución marcada de *gap junctions*, Cx43 así como aumento de fibrosis especialmente en TSVD y región epicárdica. Parece que este tipo de alteraciones se limita a VD y no afecta a VI porque a este nivel hay una expresión algo más reducida de Nav1.5 que condiciona una reserva de despolarización limitada y por lo tanto más predisposición a inhibidores de canal de sodio y conducción heterogénea²⁶¹. La existencia de una alteración de la función sistólica podría explicarse por la propia heterogeneidad de conducción equivalente a la reconocida disfunción del VI asociada a bloqueo de rama izquierda. La pérdida de sincronía a nivel intraventricular derecho así como la existencia de una ligera fibrosis miocárdica podrían, por lo tanto participar en la discreta disminución de la función sistólica del VD.

Alteración de la contractilidad regional a nivel de TSVD

Según se explicó en el apartado dedicado a métodos, diseñamos una modalidad de cuantificar la contractilidad a nivel de TSVD aprovechando la técnica de *speckle tracking*. La colocación de 2 muestras de interés a nivel de la pared anterior y posterior del TSVD en el plano paraesternal eje corto a nivel de válvula aórtica permite obtener el porcentaje de acortamiento de esta región. Al ser una disminución de longitud en sístole, similar al *strain* longitudinal, tiene valores negativos que representan porcentaje de acortamiento. Al medir la fracción de acortamiento tenemos que comprobar que la medición se realiza de forma perpendicular al TSVD para no falsificar la medición con movimientos oblicuos. No hemos encontrado en la literatura estudios que utilicen *speckle tracking* para determinar acortamiento de este modo.

El acortamiento del TSVD determinado por este método es significativamente menor en pacientes con SB versus controles ($-20,35 \pm 4,7$ vs $-35,4 \pm 8,2$, $p < 0,0001$). Además, los pacientes que presentan un patrón ECG tipo 1 en el momento del estudio ecocardiográfico tienen un acortamiento del TSVD más reducido que los pacientes que tienen patrón tipo 2 o 3 ($-17,5 \pm 4,1$ vs $-21,2 \pm 4,5$, $p = 0,006$). Asimismo, los individuos que acumulan más de 2 FR para arritmias tienen peor contractilidad de TSVD que los que tienen solo uno o ningún FR ($-19 \pm 5,2$ versus $-21 \pm 4,1$, $p = 0,05$).

Takagi *et al*¹²³ también describieron alteraciones segmentarias de la contractilidad del VD por TC en 81% de la población de 26 pacientes con SB incluidos. En la mayoría de los casos (65%) las alteraciones estaban presentes a nivel de TSVD, pero también los había a nivel de cara inferior VD y detectaron además 2 aneurismas de VD. En el grupo

de control 2 de 23 (9%) presentaba también zonas de hipoquinesia a nivel de VD. No hubo correlación con eventos clínicos, aunque sí coincidencia entre el origen de la extrasistolia ventricular con las zonas de alteración de contractilidad. A diferencia de nuestro trabajo, Takagi *et al* no cuantifican, salvo por impresión visual, la contracción TSVD lo que hace difícil de valorar el grado de afectación en general.

Con RMN, solo el estudio por Catalano *et al*¹²⁵ cuantifica la contractilidad a nivel de TSVD y encuentran una FE a este nivel del 49% en SB versus 55% en controles con $p=0,032$. Es el único estudio con RMN que apoya los resultados que hemos obtenido en este trabajo. Papavassiliu *et al*¹²⁶ describen solamente dilatación TSVD sin valorar la contractilidad de esta zona.

En otro estudio, por Rouzet *et al*²⁶², emplean la ventriculografía isotópica de equilibrio con hematíes marcados con ^{99m}Tc y encuentran un retraso en la contracción del TSVD así como heterogeneidad de la contracción a nivel de VD. Esta última fue más marcada en los pacientes que presentaban patrón tipo 1 durante la exploración. También encontraron volúmenes del VD ligeramente superiores pero no disminución de la función sistólica. En definitiva, Rouzet *et al* no detectan alteración de la contractilidad TSVD sino un retraso en su activación al contrario que nuestro trabajo donde la fracción de acortamiento está disminuida pero el tiempo hasta pico de acortamiento no mostró diferencia con los controles.

El tracto de salida del VD siempre ha sido considerado el punto clave en la etiopatogenia y posteriormente en el posible tratamiento en el SB. Los adeptos de la teoría de la repolarización postulan que a este nivel aparecen potenciales tardíos de alta frecuencia y fraccionamiento de los electrogramas bipolares epicárdicos como

consecuencia de una intensa heterogeneidad de la repolarización, con células que pierden la fase *plateau* mientras que otras no, creándose de esta manera condiciones propicias de aparición de reentrada de fase 2¹⁰. Al contrario, en la teoría de despolarización se cree que la clave es el descubrimiento en el *mapping* epicárdico de la cara anterior de TSVD de zonas con electrogramas con voltaje muy reducido, duración prolongada y postpotenciales tardíos y fraccionados^{108,109,263} como consecuencia de un retraso en la conducción. La ablación por catéter de estas zonas de conducción lenta produce normalización del electrocardiograma y disminución de la incidencia de arritmias ventriculares malignas^{110,111,112}.

Nuestro trabajo es el primero que detecta por ecocardiografía alteraciones compatibles con las descritas en electrofisiología, también porque es el primero que estudia esta zona de VD. Es más, hay individuos más afectados que otros lo que sugiere un paralelismo entre gravedad SB y contractilidad TSVD.

Sabemos que la presencia del patrón tipo 1 en SB es lábil y depende de la influencia de los factores ambientales sobre las diversas corrientes iónicas¹⁰. Parece que la contractilidad del TSVD está influida por este factor, aunque no podemos asegurarlo puesto que la presencia del patrón tipo 1 espontáneo es un marcador por sí de alto riesgo. Una opción sería la realización de mediciones en momentos variados de la vida de un sujeto para buscar cambios de patrón ECG y ecográfico lo que sobrepasa los objetivos de este estudio.

Aunque es difícil decantarse por una teoría u otra, la presencia de un retraso en la activación y contracción de la pared libre de VD y la alteración regional de contractilidad en el TSVD inclinan la balanza más hacia la teoría de la despolarización.

Aun así no es posible descartar que alteraciones iónicas como la magnificación del *notch* del potencial de acción y la pérdida de la fase *plateau* en miocitos de la región epicárdica del TSVD puedan participar en la disminución de contractilidad a este nivel. Lo más probable es que las 2 teorías estén implicadas en la compleja etiopatogenia de esta enfermedad.

Asociación entre eventos arrítmicos y hallazgos ecográficos

Durante el seguimiento de nuestra cohorte de pacientes con SB hubo un número reducido de eventos arrítmicos y solamente surgieron en pacientes ya portadores de DAI. Solo hemos tomado en consideración la aparición de FV que precisa descarga DAI eliminando los eventos tipo TVNS puesto que su significado es dudoso. Encontramos una tasa global anual de eventos arrítmicos de 1,15%, ligeramente inferior que en otras series donde fue de 1,5% anualmente en registro PRELUDE¹⁷⁶, 1,6% en el registro FINGER¹⁵⁶, 1,4% en la serie de Sieira *et al*²⁰⁶, 1,6% en la serie de Delise *et al*¹⁷⁷, 1,86% en la serie de Okamura *et al*¹⁷⁸ (excluyeron pacientes con SB y antecedentes de MS) pero 2,6% anualmente en la serie de Tokioka *et al*¹⁷⁴. En la tabla 24 presentamos las principales características de los pacientes de forma comparativa.

Tabla 24. Características de los pacientes incluidos en las principales series publicadas en SB						
	PRELUDE	FINGER	Delise	Sieira	Tokioka	Mitroi
Duración seguimiento (meses)	36	31,5	40	80	45	88
Número pacientes	308	1029	320	400	246	71
% p. sintomáticos	21%*	36%	34%	32,8%	21,5%	25,4%
% p. con patrón espontáneo	56%	45%	54%	19,5%	63,4%	54,9%
%p. con inducibilidad en EEF	41%	25,5%	39%	19,7%	45,8%	37,1%
Tasa anual eventos	1,5%	1,6%	1,6%	1,4%	2,6%	1,15%
Predictores identificados	Síntomas, patrón 1 espontáneo, fragmentación, PRVE<200ms	Síntomas y patrón 1 espontáneo	Patrón tipo 1 + 2 FR§	Se calculó score†	Síntomas, repolarización precoz, fragmentación	Acort. TSVD Í. Tei Int. PR

Tabla 24. Principales series de la literatura y características de riesgo de los pacientes.

Leyenda: *Se excluyeron pacientes con MS. PRVE periodo refractario ventricular efectivo. § Los predictores identificados fueron la presencia del patrón tipo 1 espontáneo y al menos 2 otros FR adicionales entre síncope, AF de MSC o inducibilidad en EEF. † El score incluye: patrón tipo 1 espontáneo, MSC en familiares < 35 años (1 punto cada uno), inducibilidad arritmias en EEF, síncope (2 puntos cada uno), enfermedad de nodo sinusal (3 puntos) o MS (5 puntos), con > 2 puntos se hay riesgo anual de eventos de 9,2%. ‡. Se realizó solo análisis univariante encontrando acortamiento TSVD, índice de Tei e duración intervalos PR como variables asociadas a eventos.

En comparación con otras series observamos una tasa aproximadamente equivalente de los principales FR para sufrir arritmias.

Como factores asociados a aparición de eventos, en análisis univariante, encontramos la presencia de síntomas en los antecedentes, el acortamiento del TSVD, el índice de TEI y el intervalo PR. Hay que tener en cuenta que las series descritas no incluyen parámetros ecográficos en su análisis, solamente variables clínicas y ECG. El acortamiento TSVD tiene una asociación potente con la aparición de arritmias con un

área bajo la curva de 0,905 y un riesgo relativo de 1,75. Un valor absoluto superior a 16,15 tiene una sensibilidad de 100% y un valor predictivo negativo de 100% para descartar aparición de arritmias. El índice de Tei es un parámetro que valora globalmente la función sistólica del VD y está validado en múltiples patologías de VD. Solamente está falsamente disminuido cuando aumenta la presión en aurícula derecha, una situación hemodinámica que no se da en SB. Un índice de Tei inferior a 0,5 tiene un valor predictivo negativo de 100% para descartar aparición de eventos arrítmicos. El área debajo la curva es de 0,934 y riesgo relativo de 1,5. Por último, el intervalo PR también permitiría distinguir los entre pacientes predispuestos a eventos arrítmicos aunque con menor fuerza, área bajo la curva de 0,875 y riesgo relativo de 1,417 con un punto de corte de 190ms. Al introducir todas estas variables en un análisis multivariante mediante la combinación de las curvas ROC de todas ellas se mantiene la asociación significativa con la aparición de eventos en el seguimiento. No hay estudios previos que asocien acortamiento del TSVD o índice de Tei con la aparición de eventos arrítmicos. Miyamoto *et al*²⁶⁴ describen, en una serie retrospectiva de pacientes con SB y patrón tipo 1 espontáneo, que un intervalo PQ superior a 170mseg y una amplitud de la onda T negativa en V1 mayor a 105 μ V se asocian a aparición de eventos arrítmicos.

Limitaciones

Las limitaciones de nuestro estudio derivan principalmente del tamaño de la serie y de su carácter unicéntrico. También la existencia de un número reducido de eventos

arrítmicos durante seguimiento impide la realización de un análisis de regresión con significado estadístico.

Otra clase de limitaciones se deben al uso de la ecocardiografía. Aunque la mayoría de las mediciones en modo 2D o Doppler tisular son realizables casi en cualquier condición, las derivadas de *speckle tracking* requieren una buena ventana acústica. La variabilidad inter e intraobservador fue muy aceptable en nuestro estudio pero hay muchas más fuentes de variabilidad que no podemos controlar: características basales del paciente, ventana acústica, versión *software* dentro de la misma y entre diferentes casas comerciales.

En nuestro estudio empleamos una medición que fue diseñada por nosotros. Aunque con buena reproducibilidad inter e intraobservador este tipo de medición necesita ser validada en otros centros y también en otras patologías y posteriormente empleada quizás en estudios más amplios.

Por último, muchas de las mediciones fueron realizadas por el mismo ecocardiografista, ciego a las características clínicas del paciente aunque no a la condición de paciente versus control. Las mediciones se han realizado de la forma más objetiva posible sobre todo teniendo en cuenta que las mediciones derivadas de *speckle tracking* se obtienen semiautomáticamente con poco margen para interpretación.

Conclusiones

1. En una serie que incluye todas las formas de presentación y gravedad de síndrome de Brugada observamos una disminución ligera de los parámetros de contractilidad global determinados por *speckle tracking* y Doppler tisular en comparación con controles sanos. Dicha disminución de contractilidad no sale del rango de la normalidad establecida.
2. No se observa diferencia en cuanto al tamaño ventrículo derecho u otros parámetros de ecografía convencional en pacientes con síndrome de Brugada en comparación con individuos sanos.
3. Se estudió la asincronía entre pared libre del VD y el VI utilizando varios parámetros temporales. Se observó un retraso significativo de la contracción de la pared libre del VD en pacientes con síndrome de Brugada en comparación con sujetos sanos. Dicha asincronía es compatible con los mecanismos etiopatogénicos postulados en SB.
4. Utilizando *speckle tracking*, diseñamos una medida para valorar la contractilidad regional a nivel del tracto de salida del VD que denominamos acortamiento TSVD. Observamos un acortamiento del TSVD significativamente reducido en pacientes con síndrome de Brugada en comparación con controles. Dentro del grupo de pacientes con SB, el acortamiento del TSVD está más disminuido en los sujetos con más factores de riesgo o con patrón tipo 1 en el momento de la realización del ecocardiograma.
5. Detectamos una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de eventos arrítmicos durante seguimiento y el acortamiento reducido del TSVD,

el aumento del índice de Tei y la prolongación del intervalo PR. Usando los puntos de corte calculados, las 3 variables ofrecen valores predictivos altamente negativos para descartar eventos durante el seguimiento.

6. Es preciso validar el acortamiento del TSVD por *speckle tracking* en otros laboratorios y en otras patologías puesto que es una medición nueva. Antes de plantear la utilización rutinaria del acortamiento del TSVD e índice Tei en la práctica clínica en pacientes con síndrome de Brugada para estratificar el riesgo es necesario validar estos resultados en series más amplias y multicéntricas.

RESUMEN

Antecedentes

En su descripción inicial en el año 1992, el síndrome de Brugada asociaba aparición de muerte súbita por fibrilación ventricular en pacientes sin cardiopatía estructural demostrable, pero con un patrón ECG similar al bloqueo de rama derecha clásico aunque con presencia de una elevación del segmento ST en precordiales derechas. Años más tarde, se demostró que una mutación *loss-of-function* en el gen SCN5A que codifica el canal de sodio era capaz de inducir la enfermedad. Desde ese momento el síndrome de Brugada fue incluido en la categoría de canalopatías, enfermedades puramente eléctricas sin afectación cardíaca estructural.

La expresión clínica más temida del síndrome de Brugada es la muerte súbita por fibrilación ventricular que surge generalmente en reposo y en horario nocturno. Otras manifestaciones clínicas son el síncope y las arritmias supraventriculares aunque, la mayoría de los enfermos están asintomáticos y desconocen su enfermedad. Afecta 8 a 10 veces más a los hombres que a las mujeres y la edad de aparición de la muerte súbita suele ser entre 34 y 54 años. El diagnóstico se basa en el patrón ECG típico, aunque éste tiene un carácter muy lábil y puede no estar siempre visible. En casos con sospecha clínica o en familiares de enfermos se utiliza la provocación con fármacos bloqueantes del canal de sodio que ayuda a poner de manifiesto el patrón ECG diagnóstico.

La etiopatogenia no está del todo elucidada puesto que hay estudios de imagen que demuestran existencia de alteraciones estructurales (discreta dilatación o disminución de la función contráctil del ventrículo derecho) así como de anatomía patológica con

aumento de fibrosis y disminución de los *gap junctions*, lo que es contradictorio en una canalopatía pura. Estudios recientes señalan el tracto de salida del ventrículo derecho como la sede principal de las anomalías en síndrome de Brugada. Es una región con electrogramas de duración prolongada y amplitud baja en los estudios con *mapping*, sugestivo de retraso en la conducción. La ablación epicárdica de estas zonas ha demostrado reducir el número de recurrencias de fibrilación ventricular y normalizar el patrón ECG. Es una opción terapéutica prometedora sobre todo en sujetos muy sintomáticos.

Quizás la mayor dificultad en el síndrome de Brugada es la identificación de aquellos sujetos con riesgo suficientemente alto para justificar la implantación de un desfibrilador automático, teniendo en cuenta la alta tasa de complicaciones a largo plazo que deriva de ello. La concordancia entre los parámetros definidos como predictores de riesgo es modesta en las series descritas en la literatura.

Los estudios con ecocardiografía se limitan a series de pequeño tamaño, muchos se realizan durante la provocación farmacológica con bloqueantes del canal de sodio y pocos emplean técnicas avanzadas como el *speckle tracking*.

Los objetivos de este estudio son la valoración de la función y morfología del ventrículo derecho en los pacientes con síndrome de Brugada a través de la técnica ecográfica de *speckle tracking* y Doppler tisular en comparación con sujetos sanos así como la posible identificación de parámetros ecocardiográficos asociados a la aparición de eventos arrítmicos durante seguimiento.

Métodos

Se incluyó en el estudio toda la población de pacientes con síndrome de Brugada en seguimiento en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda que aceptaron participar, en total 73 pacientes. El estudio fue aprobado por el comité ético de la misma institución y se realizó en conformidad con la Declaración de Helsinki. Los pacientes que aceptaron participar firmaron el consentimiento informado por escrito. Se incluyó un grupo de 25 sujetos sanos de la misma edad y sexo identificados entre el personal del hospital o pacientes en los que se había descartado cardiopatía estructural.

Entre 2011 y 2017, los estudios ecocardiográficos se realizaron de forma prospectiva por ecocardiografistas ciegos a las características clínicas o ECG de los pacientes, utilizando ecocardiógrafo IE33 de Philips® y sonda cardiaca sector S5-1 [1 – 5 MHz]. El análisis de los parámetros derivados de *speckle tracking* se realizó offline empleando el programa QLab versión 7.0 de Philips®. Se diseñó una medición dedicada a valorar la contractilidad del tracto de salida del ventrículo derecho, usando *speckle tracking*, colocando 2 zonas de interés a nivel de la pared anterior y posterior del mismo en el plano paraesternal eje corto a nivel de la válvula aortica. El parámetro derivado se denominó acortamiento del tracto de salida VD y es una medida adimensional y negativa, similar al *strain* longitudinal. Después del estudio ecocardiográfico, se realizaron varios electrocardiogramas de 12 derivaciones con las precordiales derechas (V1-V2) situadas en el cuarto, tercero y segundo espacio intercostal con el objetivo de identificar la presencia del patrón ECG tipo 1.

Se analizó el seguimiento de los pacientes desde su diagnóstico inicial en nuestro centro hasta la finalización del estudio. Se recopilaron los datos clínicos, ECG, el

estudio electrofisiológico, el resultado del estudio genético, la implantación de desfibrilador y los seguimientos periódicos de este. Se definió como evento durante el seguimiento la aparición de muerte súbita o las descargas apropiadas, por fibrilación ventricular, del desfibrilador implantable.

Resultados

De los 73 pacientes que aceptaron participar se excluyeron 2 al identificar la presencia de una estenosis aortica severa en un caso, y la estimulación continua por el desfibrilador implantable en otro caso, puesto que estos hallazgos alterarían los resultados ecográficos. La mediana de seguimiento fue de 88 meses (rango intercuartílico 62 a 129 meses). Durante este tiempo hubo eventos arrítmicos en 6 pacientes, todos ellos fueron descargas apropiadas del desfibrilador. No hubo ningún caso de muerte súbita.

Desde el punto de vista del tamaño del ventrículo derecho no se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos. En cuanto a la función contráctil se observó una disminución significativa del *strain* longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho en el grupo de los enfermos ($-26,7 \pm 4,2$ vs $-31,9 \pm 4$, $p < 0,0001$) así como una reducción de la onda S' del ventrículo derecho ($13,8 \pm 2,3$ vs $15,7 \pm 2,8$, $p = 0,005$) y del índice de Tei ($0,45 \pm 0,06$ vs $0,36 \pm 0,05$, $p < 0,0001$) derivados de Doppler tisular. El acortamiento del tracto de salida del ventrículo derecho estaba significativamente reducido en el grupo de los enfermos con síndrome de Brugada, $-20,35 \pm 4,7$ versus $-35,4 \pm 8$ en controles, $p < 0,0001$. Los parámetros de asincronía derivados de *speckle tracking* demuestran un retraso en la contracción de la pared

libre ventrículo derecho, más marcado a nivel de los segmentos basales (asincronía basal $47,9 \pm 48,8$ ms en pacientes versus $-49,3 \pm 77,5$ ms en controles, $p < 0,0001$).

En el grupo de pacientes con síndrome de Brugada se observaron valores disminuidos de acortamiento del tracto de salida del ventrículo derecho en aquellos pacientes que presentaban un patrón ECG tipo 1 durante la realización del ecocardiograma ($-17,5 \pm 4,1$ vs $-21,2 \pm 4,5$, $p = 0,006$) y también en los enfermos que reunían 2 o 3 factores de riesgo clásicos para arritmias versus los que tenían solo uno o ninguno ($-19 \pm 5,2$ vs $-21 \pm 4,1$, $p = 0,05$). Mediante análisis univariante, se identificaron varios parámetros que se asociaban a aparición de eventos durante el seguimiento: antecedentes de síncope o muerte súbita resucitada, el acortamiento del tracto de salida del ventrículo derecho, el índice de Tei y el intervalo PR. Se incluyeron todos ellos en un análisis multivariante mediante la realización de una curva ROC. Los antecedentes de síntomas pierden la significancia estadística mientras el resto de los parámetros lo mantiene (área bajo la curva de 0,905 con $p = 0,003$ para el acortamiento del tracto de salida, 0,943 con $p = 0,001$ para índice de Tei y 0,875 con $p = 0,006$ para el intervalo PR). Valores inferiores a los puntos de corte obtenidos ($-16,15$ para el acortamiento del tracto de salida, 0,5 para índice de Tei y 190 ms para intervalo PR) permiten descartar con sensibilidad y valor predictivo negativo del 100% la aparición de eventos arrítmicos durante el seguimiento. Se empleó el test *Log-Rank* para comparar la evolución libre de eventos al dividir la población de pacientes en 2 subgrupos según el punto de corte obtenido con las curvas ROC para las variables que se asocian a eventos. La diferencia fue estadísticamente significativa para el acortamiento del tracto de salida, el índice de Tei y el intervalo PR. Se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para su representación gráfica.

Conclusiones

En una serie que incluye todas las formas de presentación y gravedad de síndrome de Brugada encontramos una disminución ligera de los parámetros de contractilidad global determinados por *speckle tracking* y Doppler tisular en comparación con sujetos sanos, mientras que el tamaño del ventrículo derecho y los parámetros clásicos de ecografía no mostraron diferencias significativas. Encontramos, utilizando varios parámetros temporales, una asincronía marcada entre los 2 ventrículos con retraso en la contracción del ventrículo derecho, apoyando el mecanismo etiopatogénico de alteración de la conducción postulado en esta enfermedad. Diseñamos una medida novedosa para valorar de forma objetiva la contractilidad del tracto de salida del ventrículo derecho y demostramos una reducción significativa de la contractilidad de esta región en pacientes con síndrome de Brugada. Además, los pacientes que presentaban patrón tipo 1 en el momento de la realización de ecocardiograma y los que acumulaban 2 o más factores de riesgo para sufrir arritmias tenían aún más reducida la contractilidad del tracto de salida del ventrículo derecho. Detectamos una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de eventos arrítmicos durante seguimiento y la reducción del acortamiento del tracto de salida, el aumento del índice de Tei y la prolongación del intervalo PR. Estos parámetros ofrecen valores predictivos negativos altos para descartar eventos durante el seguimiento.

Es preciso validar el acortamiento del tracto de salida del ventrículo derecho en otros laboratorios y en otras patologías puesto que es una medición nueva. Antes de plantear utilizar las variables ecográficas para la estratificación de riesgo en la práctica clínica es necesario validar estos resultados en series más amplias y multicéntricas.

Apéndice

Hoja de recogida información en el ecocardiograma

PROTOCOLO S. BRUGADA

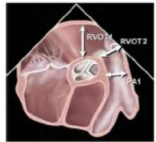

1. Datos:

- Nombre y apellidos: _____
- NHC: _____
- Edad: _____
- Sexo: _____
- Peso : _____
- Talla: _____
- Superficie corporal: _____

2. Ritmo cardiaco: _____ y FC: _____

3. VENTANA PARAESTERNAL EJE LARGO:

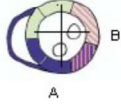
- Cine de VI con y sin color
- Diámetro TSVI: _____

4. VENTANA PARAESTERNAL EJE CORTO A NIVEL DE V. AÓRTICA:

- Diámetro del anillo Pulmonar: _____
- Diámetro VD por encima de la válvula aórtica (RVOT1): _____
- Diámetro VD en el TSVD (RVOT2): _____
- Grosor pared del VD en diástole: _____

Speckle: Zoom sobre pared TSVD (que se vea la parte de por encima de válvula aórtica y la parte lateral), quitar Xres, cambiar secuencia a 3 latidos, ajustar ganancia y adquirir.



- **COLOR:** Zoom sobre IP en movimiento. Grado IP (1-4): _____
- **CW:** Estimación de presión media: _____ y diastólica pulmonar: _____ (si existe RP).
- **PW (velocidad a 100 cm/seg):**
VTI del TSVD

Tiempos: RR: _____ R-inicio de eyección: _____ R-final de eyección: _____

Tiempo de eyección pulmonar: _____

Tiempo de aceleración (desde el inicio del flujo hasta el pico): _____

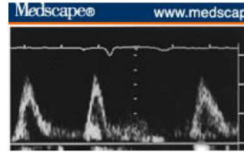
5. VENTANA APICAL 4 C OPTIMIZADA PARA VD:

- Diámetro transversal basal del VD: _____
- Diámetro transversal medio del VD: _____
- Diámetro longitudinal del VD: _____
- Área sistólica del VD: _____
- Área diastólica del VD: _____
- Área fraccional (Dias-Sis/Dias): _____

Speckle: Zoom sobre VD, quitar Xres, cambiar secuencia a 3 latidos, ajustar ganancia y adquirir.

Válvula tricúspide:

- **COLOR:**
Zoom sobre IT en movimiento. Grado IT (1-4): _____
- **CW:** Estimación de PSAP: _____ **PW (velocidad a 100 cm/seg):**
VTI del flujo de llenado tricúspide. Tiempos: R-inicio de onda E: _____



- **DTI:**
Índice de Tei del VD en el anillo lateral tricúspide: _____
- **MODO M:** TAPSE: _____

Válvula mitral:

- **PW (velocidad a 100 cm/seg):** VTI del flujo de entrada mitral.
- **DTI a nivel de anillo mitral medial**
- **DTI a nivel de anillo mitral lateral**

Válvula aórtica:

- **PW (velocidad a 100 cm/seg):** VTI del flujo de salida aórtico.

- FEVI VI por Simpson: _____ %.
- Acortamiento TSVD _____ Tiempo desde inicio de QRS hasta pico de acortamiento _____ ms
- Asíncrona interventricular por Doppler tisular: TTM _____ TTL _____
- Strain por speckle tracking en plano apical 4 C

	Pared Libre VD	SIV
Strain segmento basal		
Tiempo hasta pico de strain basal		
Strain segmento medio		
Tiempo hasta pico de strain medio		
Strain segmento apical		
Tiempo hasta pico de strain apical		

Recomendaciones generales para obtención de ecocardiograma en el protocolo de Síndrome de Brugada

INSTRUCCIONES GENERALES para la adquisición de las imágenes:

Utilización de armónico.

Centrar el foco en la región de interés. Ajustar para FR en torno a 50.

Utilizar una profundidad suficiente para que se vean las estructuras de interés y evitar zonas que no aportan información.

Para las imágenes de cine (modo 2D y doppler color): adquisición de tres ciclos consecutivos con buena señal del ECG, evitar latidos extrasistólicos.

Adquisición de Speckle tracking: tres ciclos consecutivos con zoom en ventrículo derecho y tracto de salida ventrículo derecho. Aumentar la ganancia y desactivar el modo Xres, FR entre 55 y 75 frames/sg.

Modo M y Doppler tisular: velocidad de 75 mm/seg y 100mm/seg respectivamente y vol. muestral 3-5 mm.

PLANOS ECOCARDIOGRÁFICOS:

PARAESTERNAL EJE LARGO:

- Modo 2D para medición de VI (cine-3 latidos)
- Doppler color para valoración de insuficiencia mitral y aortica (cine-3 latidos).

PARAESTERNAL EJE CORTO:

- Modo 2D a nivel de la válvula aortica para incluir el tracto de salida del ventrículo derecho y si es posible la válvula pulmonar intentando visualizar correctamente la externa del ventrículo derecho
- Modo 2D con zoom con adquisición dirigida a análisis speckle tracking
- Modo 2D a nivel de ventrículo izquierdo para valorar contractilidad regional
- Doppler color para valoración flujos valvulares tricúspide, pulmonar, aórtico
- Doppler pulsado a nivel de tracto de salida ventrículo derecho para calcular intervalo RR y las fases de contracción ventrículo derecho

PLANO APICAL 4 cámaras:

- Zoom del VI para medir: volumen telediastólico y telesistólico VI y FEVI
- Doppler color para valoración del flujo aórtico y mitral
- Doppler pulsado del patrón de llenado mitral (Volumen de muestra a la altura del borde de contacto de las valvas en diástole). Medición de onda E, onda A y TDE.
- Doppler tisular en anillo medial y lateral de ventrículo izquierdo para medición de la onda e' y el tiempo hasta inicio de onda e'.

PLANO APICAL 2 cámaras:

- Zoom de VI para medir volumen telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo para calcular FEVI biplano.
- Doppler color para valoración de flujo aórtico y mitral. (cine-3 latidos).

PLANO APICAL 3 cámaras:

- Zoom de VI para valorar contractilidad regional VO
- Doppler color para valoración de la IM e IAO. (cine-3 latidos).

PLANO APICAL 5 cámaras:

- Doppler color para valoración de la válvula aórtica
- Doppler continuo a nivel de la válvula aortica

VENTRÍCULO DERECHO, PLANO APICAL 4 CÁMARAS centrado en VD:

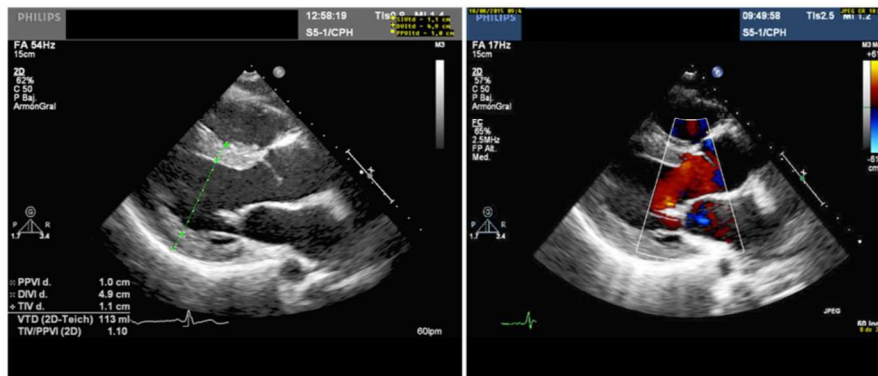
- Zoom en el VD para medir diámetro basal, medio y apical y la FAC (medición del área telediastólica y telesistólica ventrículo derecho)
- Modo 2D con zoom con adquisición dirigida a análisis speckle tracking con la precaución de incluir el ventrículo derecho en su totalidad
- Modo M en el anillo lateral tricúspide para medición del TAPSE.
- Doppler tisular en el anillo lateral tricúspide para medición de la onda sistólica S', el índice de Tei y el tiempo hasta inicio de onda S'.
- Doppler Color en la válvula tricúspide para valorar la presencia de la insuficiencia tricúspide
- Doppler continuo en flujo de insuficiencia tricúspide con la medición de la presión sistólica ventrículo derecho

PLANO SUBCOSTAL

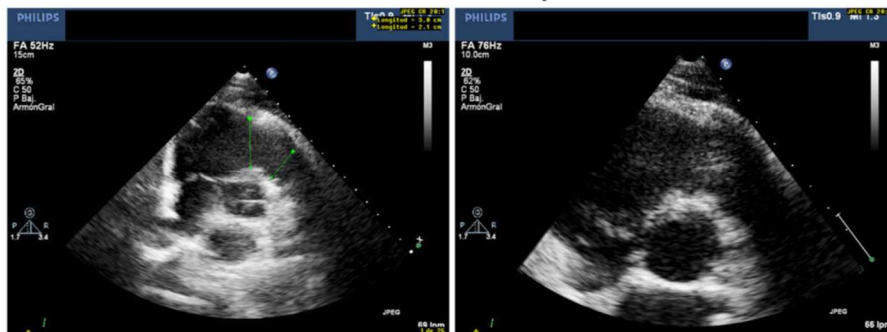
- Modo 2D que incluya las 4 cavidades para valoración del grosor de VD
- Modo 2D para valorar la vena cava inferior y sus cambios inspiratorios

LISTA DE VISTAS Y ADQUISICIONES CON EJEMPLOS

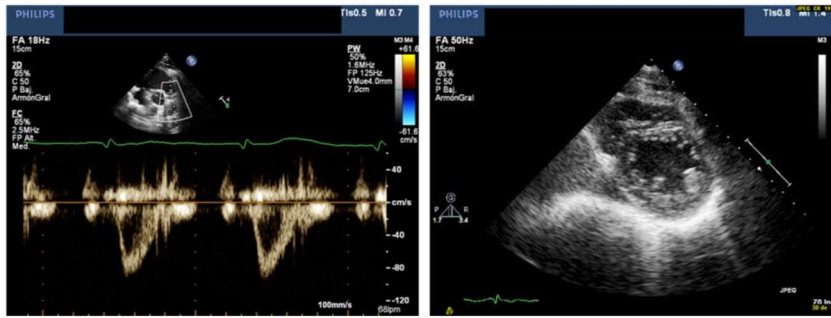
1. Eje largo VI con mediciones en 2D y Doppler color



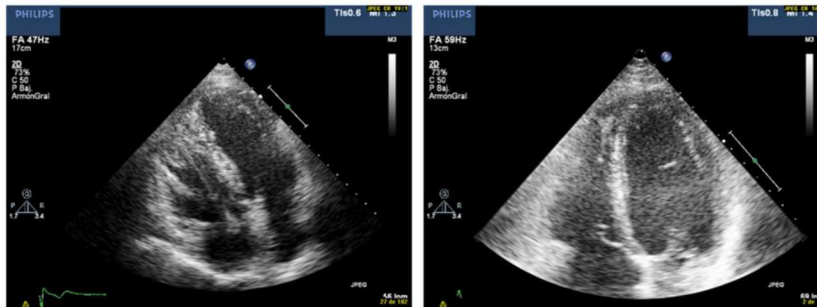
2. Eje corto VD con medición del tracto de salida proximal y distal y zoom a nivel del tracto de salida proximal



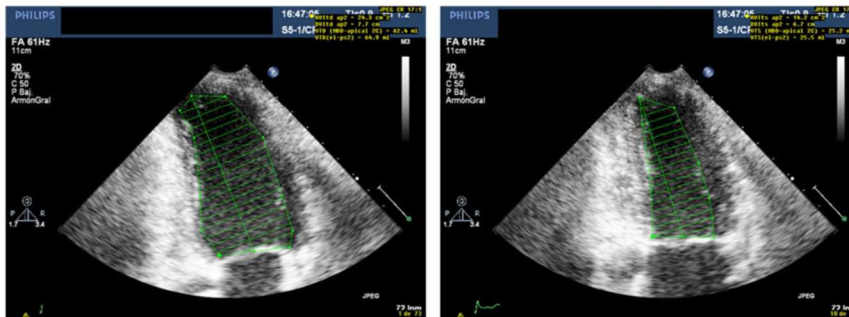
3. Doppler pulsado a nivel TSVD y eje corto VI



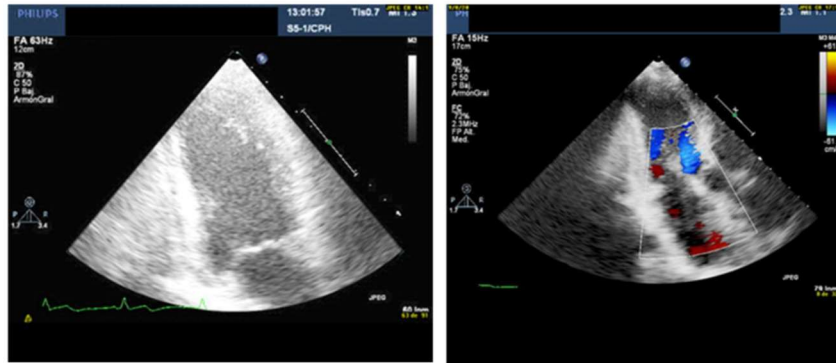
4. Plano apical 4C con visión global y enfocado a VI para calculo FEVI



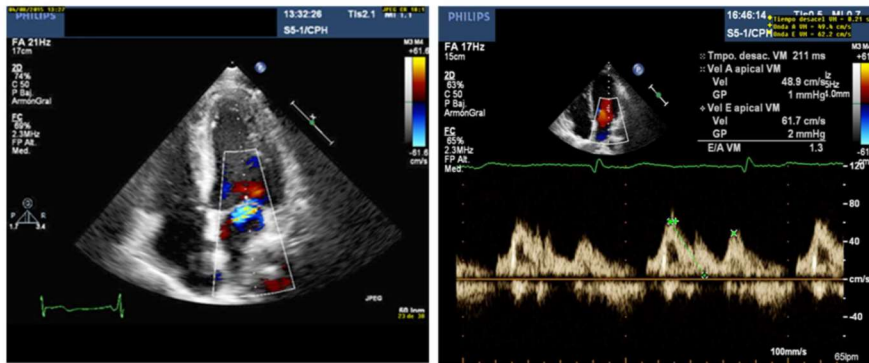
5. Plano apical 2C para calcular FEVI por método Simpson biplano



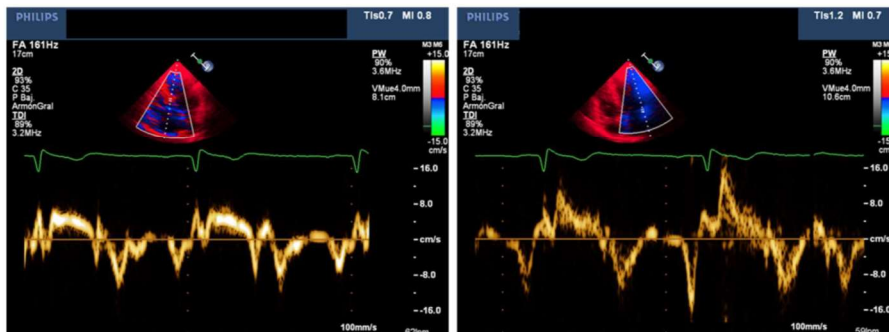
6. Plano apical 3C en 2 D y con Doppler color



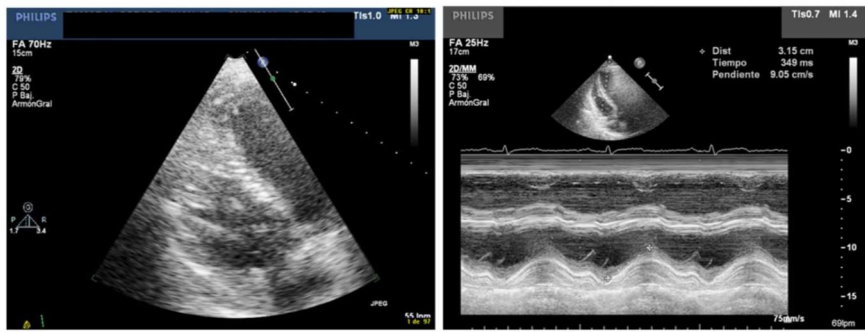
7. Plano apical 4C con Doppler color y Doppler pulsado mitral



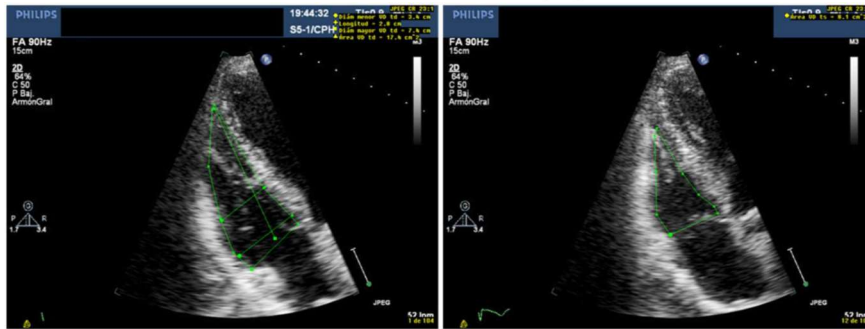
8. Modalidad Doppler pulsado sobre DTI a nivel de anillo mitral medial y lateral



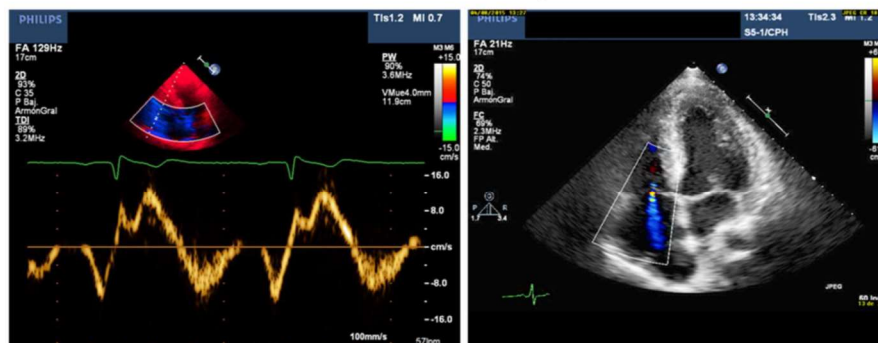
9. Plano apical 4C enfocado a VD dirigido a análisis sepckle y TAPSE anillo tricúspide



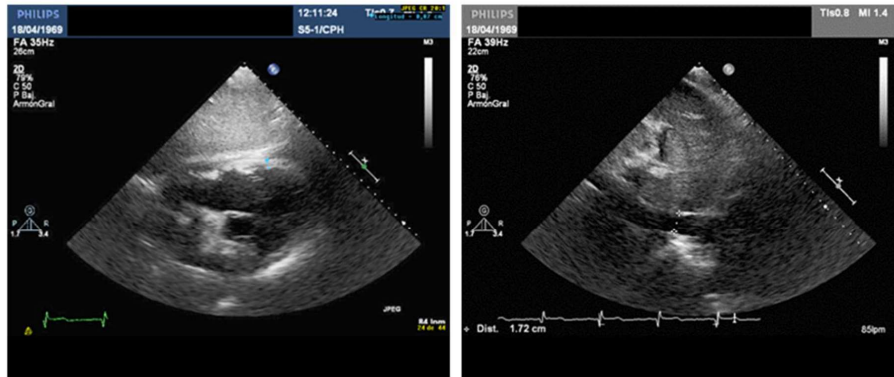
10. Plano apical VD: calculo área telediastólica y telesistólica VD y los diámetros basal, medio y apical VD



11. DTI a nivel del anillo tricúspide y Doppler color a nivel de válvula tricúspide



12. Plano subcostal para medición grosor pared libre VD y valoración vena cava inferior



Bibliografía

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(6):1391–6.
2. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1061–70.
3. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 1998 Mar 19;392(6673):293–6.
4. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right Bundle-Branch Block and ST-Segment Elevation in Leads V 1 Through V 3 A Marker for Sudden Death in Patients Without Demonstrable Structural Heart Disease. *Circulation.* 1998;97(5):457–60.
5. Wilde AAM, 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.
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.
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: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):1932–63.
8. 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. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–867.
9. Antzelevitch C, Yan G-X, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge *Electrophysiology (Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología [SOLAECE]) Europace Advance Access*. Finnish Acad Sci Sigrid Juselius Found. 2016;32(5):26–40.
 10. Antzelevitch C, Patocskai B. Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Molecular, Cellular, and Ionic Aspects. *Curr Probl Cardiol*. 2016;41(1):7–57.
 11. Juang JM, Huang SKS. Brugada Syndrome - An Under-Recognized Electrical Disease in Patients with Sudden Cardiac Death. *Cardiology*. 2004;101(4):157–69.
 12. Papadakis M, Raju H, Behr ER, De Noronha S V., Spath N, Kouloubinis A, et al. Sudden cardiac death with autopsy findings of uncertain significance: Potential for erroneous interpretation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2013;6(3):588–96.
 13. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 1999;20(6):465–70.
 14. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, Scrocco C, Castagno D, Richiardi E, et al. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: Prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(2):259–65.
 15. Hasdemir C, Payzin S, Kocabas U, Sahin H, Yildirim N, Alp A, et al. High prevalence of concealed Brugada syndrome in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1584–94.
 16. Eckardt L, Kirchhof P, Johna R, Haverkamp W, Breithardt G, Borggrefe M. Wolff-Parkinson-White syndrome associated with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(9 Pt 1):1423–4.

17. Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, Miyaji K, Hiramatsu S, Banba K, et al. Sinus node function in patients with Brugada-type ECG. *Circ J*. 2004;68(5):473–6.
18. Sieira J, Conte G, Ciconte G, De Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, et al. Prognostic Value of Programmed Electrical Stimulation in Brugada Syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015;8(4):777–84.
19. Takehara N, Makita N, Kawabe J, Sato N, Kawamura Y, Kitabatake A, et al. A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill. *J Intern Med*. 2004;255(1):137–42.
20. Uhm JS, Hwang IU, Oh YS, Choi MS, Jang SW, Shin WS, et al. Prevalence of electrocardiographic findings suggestive of sudden cardiac death risk in 10,867 apparently healthy young Korean men. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(6):717–23.
21. Jimmy Juang JM, Phan WL, Chen PC, Lai LP, Tsai MH, Lin JW, et al. Brugada-type electrocardiogram in the Taiwanese population-Is it a risk factor for sudden death? *J Formos Med Assoc*. 2011;110(4):230–8.
22. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):771–4.
23. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: A population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):765–70.
24. Tsuji H, Sato T, Morisaki K, Iwasaka T. Prognosis of Subjects With Brugada-Type Electrocardiogram in a Population of Middle-Aged Japanese Diagnosed During a Health Examination. *Am J Cardiol*. 2008;102(5):584–7.
25. Greer RW, Glancy DL. Prevalence of the Brugada electrocardiographic pattern at the Medical Center of Louisiana in New Orleans. *J La State Med Soc*. 2003;155(5):242-6

26. Patel SS, Anees SS, Ferrick KJ. Prevalence of a brugada pattern electrocardiogram in an Urban population in the United States. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(6):704–8.
27. Monroe MH, Littmann L. Two-year case collection of the Brugada syndrome electrocardiogram pattern at a large teaching hospital. *Clin Cardiol.* 2000;23(11):849–51.
28. Junttila MJ, Raatikainen MJP, Karjalainen J, Kauma H, Kesäniemi YA, Huikuri H V. Prevalence and prognosis of subjects with Brugada-type ECG pattern in a young and middle-aged Finnish population. *Eur Heart J.* 2004;25(10):874–8.
29. Gallagher MM, Forleo GB, Behr ER, Magliano G, De Luca L, Morgia V, et al. Prevalence and significance of Brugada-type ECG in 12,012 apparently healthy European subjects. *Int J Cardiol.* 2008;130(1):44–8.
30. Pecini R, Cedergreen P, Theilade S, Haunsø S, Theilade J, Jensen GB. The prevalence and relevance of the Brugada-type electrocardiogram in the Danish general population: Data from the Copenhagen City Heart Study. *Europace.* 2010;12(7):982–6.
31. Schukro C, Berger T, Stix G, Pezawas T, Kastner J, Hintringer F, et al. Regional prevalence and clinical benefit of implantable cardioverter defibrillators in Brugada syndrome. *Int J Cardiol.* 2010;144(2):191–4.
32. Holst AG, Jensen HK, Eschen O, Henriksen FL, Kanters J, Bundgaard H, et al. Low disease prevalence and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shock rate in brugada syndrome: A nationwide study. *Europace.* 2012;14(7):1025–9.
33. Bigi MAB, Aslani A, Shahrzad S. Prevalence of Brugada sign in patients presenting with palpitation in southern Iran. *Europace.* 2007;9(4):252–5.
34. Gervacio-Domingo G, Isidro J, Tirona J, Gabriel E, David G, Amarillo ML, et al. The Brugada type 1 electrocardiographic pattern is common among Filipinos. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(10):1067–72.

35. Bonny A, Tonet J, Fontaine G, Lacotte J, Coignard E, Duthoit G, et al. Brugada syndrome in pure black Africans. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(4):421–6.
36. Quan X-Q, Li S, Liu R, Zheng K, Wu X-F, Tang Q. A meta-analytic review of prevalence for Brugada ECG patterns and the risk for death. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(50):e5643.
37. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation*. 1997;96(8):2595–600.
38. Alings M, Wilde A. “Brugada” Syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*. 1999;99(5):666-73
39. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard T a, Shimizu W, Aihara N, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*. 2002;11(3):337–45.
40. Brugada J, Brugada P, Brugada R. The ajmaline challenge in Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2003;24(12):1085–1086.
41. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner 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.
42. Richter S, Sarkozy A, Veltmann C, Chierchia GB, Boussy T, Wolpert C, et al. Variability of the diagnostic ECG pattern in an ICD patient population with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(1):69–75.
43. Batchvarov VN, Govindan M, Camm AJ, Behr ER. Significance of QRS prolongation during diagnostic ajmaline test in patients with suspected Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):625–31.
44. Evain S, Briec F, Kyndt F, Schott JJ, Lande G, Albuissou J, et al. Sodium channel blocker tests allow a clear distinction of electrophysiological characteristics and

- prognosis in patients with a type 2 or 3 Brugada electrocardiogram pattern. *Heart Rhythm*. 2008;5(11):1561–4.
45. Batchvarov BN, Govindan M, Camm AJ, Behr ER. Brugada-like changes in the peripheral leads during diagnostic ajmaline test in patients with suspected brugada syndrome. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(6):695–703.
 46. 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 Pt 2):338–41.
 47. Morita H, Morita ST, Nagase S, Banba K, Nishii N, Tani Y, et al. Ventricular Arrhythmia Induced by Sodium Channel Blocker in Patients with Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(9):1624–31.
 48. Rolf S, Bruns HJ, Wichter T, Kirchhof P, Ribbing M, Wasmer K, et al. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: Diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *Eur Heart J*. 2003;24(12):1104–12.
 49. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin J a, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*. 2000;101(5):510–5.
 50. 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.
 51. 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.
 52. Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, Antzelevitch C, Thomas GP, Spehl S, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2005;2(3):254–60.
 53. Calvo D, Ruben JM, Perez D, Gomez J, Florez JP, Avanzas P, et al. Time-

- dependent responses to provocative testing with flecainide in the diagnosis of Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2015;12(2):350–7.
54. Ikeda T, Abe A, Yusu S, Nakamura K, Ishiguro H, Mera H, et al. The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(6):602–7.
 55. Mizumaki K, Fujiki A, Nishida K, Iwamoto J, Sakamoto T, Sakabe M, et al. Postprandial augmentation of bradycardia-dependent ST elevation in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(8):839–44.
 56. Nishizaki M, Sakurada H, Mizusawa Y, Niki S, Hayashi T, Tanaka Y, et al. Influence of meals on variations of ST segment elevation in patients with Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(1):62–8.
 57. Kum LCC, Fung JWH, Sanderson JE. Brugada syndrome unmasked by febrile illness. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(11):1660–1.
 58. Mok NS, Priori SG, Napolitano C, Chan NY, Chahine M, Baroudi G. A newly characterized SCN5A mutation underlying Brugada syndrome unmasked by hyperthermia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(4):407–11.
 59. Porres JM, Brugada J, Urbistondo V, García F, Reviejo K, Marco P. Fever unmasking the Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(11):1646–8.
 60. Samani K, Wu G, Ai T, Shuraih M, Mathuria NS, Li Z, et al. A novel SCN5A mutation V1340I in Brugada syndrome augmenting arrhythmias during febrile illness. *Heart Rhythm*. 2009;6(9):1318–26.
 61. Chockalingam P, Rammeloo LA, Postema PG, Hruda J, Clur S-AB, Blom NA, et al. Fever-Induced Life-Threatening Arrhythmias in Children Harboring an SCN5A Mutation. *Pediatrics*. 2011;127(1):e239–44.
 62. Dumaine R, Towbin J, Brugada P, Vatta M, Nesterenko D V, Nesterenko V V, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res*. 1999;85(9):803–9.

63. Chung F-P, Raharjo SB, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, et al. A novel method to enhance phenotype, epicardial functional substrates, and ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2017;14(4):508-17
64. Mizusawa Y, Morita H, Adler A, Havakuk O, Thollet A, Maury P, et al. Prognostic significance of fever-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1515–20.
65. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungsanga K. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur Heart J*. 2001;22(24):2290–6.
66. Hunuk B, Kepez A, Erdogan O. Prevalence of Brugada-type electrocardiogram pattern by recording right precordial leads at higher intercostal spaces. *Europace*. 2013;15(4):590–4.
67. Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K, Nagai T, Okamura H, Noda T, et al. Diagnostic and Prognostic Value of a Type 1 Brugada Electrocardiogram at Higher (Third or Second) V1 to V2 Recording in Men With Brugada Syndrome. *Am J Cardiol*. 2007;99(1):53–7.
68. Nagase S, Hiramatsu S, Morita H, Nishii N, Murakami M, Nakamura K, et al. Electroanatomical correlation of repolarization abnormalities in brugada syndrome: Detection of type 1 electrocardiogram in the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):2143–5.
69. Veltmann C, Papavassiliu T, Konrad T, Doesch C, Kuschyk J, Streitner F, et al. Insights into the location of type i ECG in patients with Brugada syndrome: Correlation of ECG and cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm*. 2012;9(3):414–21.
70. Shimeno K, Takagi M, Maeda K, Tatsumi H, Doi A, Yoshiyama M. Usefulness of multichannel holter ECG recording in the third intercostal space for detecting type 1 brugada ECG: Comparison with repeated 12-lead ECGs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(9):1026–31.

71. Cerrato N, Giustetto C, Gribaudo E, Richiardi E, Barbonaglia L, Scrocco C, et al. Prevalence of type 1 Brugada electrocardiographic pattern evaluated by twelve-lead twenty-four-hour holter monitoring. *Am J Cardiol.* 2015;115(1):52–6.
72. Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T, Sakabe M, Nishida K, Sugao M, et al. Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(6):667–73.
73. 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.
74. De Luna AB, García-Niebla J, Baranchuk A. New Electrocardiographic Features in Brugada Syndrome. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10:175–80.
75. Nishizaki M, Sugi K, Izumida N, Kamakura S, Aihara N, Aonuma K, et al. Classification and assessment of computerized diagnostic criteria for Brugada-type electrocardiograms. *Heart Rhythm.* 2010;7(11):1660–6.
76. Zorzi A, Leoni L, Di Paolo FM, Rigato I, Migliore F, Bauce B, et al. Differential diagnosis between early repolarization of athlete's heart and coved-type Brugada electrocardiogram. *Am J Cardiol.* 2015;115(4):529–32.
77. 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.
78. 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.
79. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Ashino S, Kofune M, Nagashima K, et al. A new criteria differentiating type 2 and 3 Brugada patterns from ordinary incomplete right bundle branch block. *Int Heart J.* 2011;52(3):159–63.

80. Chung EH, McNeely DE, Gehi AK, Brickner T, Evans S, Pryskei E, et al. Brugada-type patterns are easily observed in high precordial lead ECGs in collegiate athletes. *J Electrocardiol.* 2014;47(1):1–6.
81. Peritz DC, Chung EH. Criteria for evaluating rSr' patterns due to high precordial ECG lead placement accurately confirm absence of a Brugada ECG pattern. *J Electrocardiol.* 2016;49(2):182–6.
82. Kandori A, Miyashita T, Ogata K, Shimizu W, Yokokawa M, Kamakura S, et al. Electrical space-time abnormalities of ventricular depolarization in patients with Brugada syndrome and patients with complete right-bundle branch blocks studied by magnetocardiography. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(1):15–20.
83. Perz-Riera AR, Ferreira Filho C, De Abreu LC, Ferreira C, Yanowitz FG, Femenia F, et al. Do patients with electrocardiographic Brugada type 1 pattern have associated right bundle branch block? A comparative vectorcardiographic study. *Europace.* 2012;14(6):889–97.
84. Aizawa Y, Takatsuki S, Sano M, Kimura T, Nishiyama N, Fukumoto K, et al. Brugada syndrome behind complete right bundle-branch block. *Circulation.* 2013;128(10):1048–54.
85. Wada T, Nagase S, Morita H, Nakagawa K, Nishii N, Nakamura K, et al. Incidence and Clinical Significance of Brugada Syndrome Masked by Complete Right Bundle-Branch Block. *Circ J.* 2015;79(12):2568–75.
86. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AAM, et al. Brugada phenocopy: New terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012;17(4):299–314.
87. Anselm DD, Baranchuk A. Brugada phenocopy: Redefinition and updated classification. *Am J Cardiol.* 2013;111(3):453.
88. Dendramis G. Brugada syndrome and Brugada phenocopy. The importance of a differential diagnosis. *Int J Cardiol.* 2016;210(2016):25–7.

89. Gottschalk BH, Garcia-Niebla J, Anselm DD, Jaidka A, De Luna AB, Baranchuk A. New methodologies for measuring Brugada ECG patterns cannot differentiate the ECG pattern of Brugada syndrome from Brugada phenocopy. *J Electrocardiol.* 2016;49(2):187–91.
90. Gottschalk BH, Anselm DD, Brugada J, Brugada P, Wilde AA, Chiale PA, et al. Expert cardiologists cannot distinguish between Brugada phenocopy and Brugada syndrome electrocardiogram patterns. *Europace.* 2016;18(7):1095–100.
91. García-Niebla J, Serra-Autonell G, Bayés De Luna A. Brugada syndrome electrocardiographic pattern as a result of improper application of a high pass filter. *Am J Cardiol.* 2012;110(2):318–20.
92. Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. *Biology (Basel).* 2017;6(1):7.
93. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2010;7(1):33–46.
94. Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P. Brugada Syndrome. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2014;10(1):25–8.
95. Hu D, Barajas-Martinez H, Pfeiffer R, Dezi F, Pfeiffer J, Buch T, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):66–79.
96. Juang JMJ, Horie M. Genetics of Brugada syndrome. *J Arrhythmia.* 2016;32(5):418–25.
97. Priori S, Napolitano C, Gasparini M. 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

98. Probst V, Wilde AAM, Barc J, Sacher F, Babuty D, Mabo P, et al. SCN5A Mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of brugada syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(6):552–7.
99. Lizotte E, Junttila MJ, Dube MP, Hong K, Benito B, De Zutter M, et al. Genetic modulation of brugada syndrome by a common polymorphism. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(10):1137–41.
100. Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MWT, Miyamoto Y, et al. Common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation*. 2006;113(3):338–44.
101. Park JK, Martin LJ, Zhang X, Jegga AG, Benson DW. Genetic variants in SCN5A promoter are associated with arrhythmia phenotype severity in patients with heterozygous loss-of-function mutation. *Heart Rhythm*. 2012;9(7):1090–6.
102. Beltran-Alvarez P, Pagans S, Brugada R. The cardiac sodium channel is post-translationally modified by arginine methylation. *Proteome Res*. 2011;10:3712–9.
103. 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. *Europace*. 2011;13(8):1077–109.
104. Gollob MH, Blier L, Brugada R, Champagne J, Chauhan V, Connors S, et al. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian cardiovascular society/Canadian heart rhythm society joint position paper. *Can J Cardiol*. 2011;27(2):232–45.
105. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Sci STKE*. 2005;85(4):1205.
106. Sieira J, Dendramis G, Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(12):744–56.
107. Szél T, Antzelevitch C. Abnormal repolarization as the basis for late potentials

- and fractionated electrograms recorded from epicardium in experimental models of brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):2037–45.
108. Nagase S, Kusano KF, Morita H, Fujimoto Y, Kakishita M, Nakamura K, et al. Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: Using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1992–5.
 109. Postema PG, van Dessel PF, de Bakker JM, Dekker LR, Linnenbank AC, Hoogendijk MG, et al. Slow and discontinuous conduction conspire in Brugada syndrome: a right ventricular mapping and stimulation study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(5):379–86.
 110. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamatta P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn 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.
 111. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, et al. Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2015;8(6):1373–81.
 112. Pappone C, Brugada J, Vicedomini G, Vitale R, Cuko A, Giannelli L, et al. Electrical Substrate Elimination in 135 Consecutive Patients With Brugada Syndrome. 2017;1–13.
 113. 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;4(3):359–65.
 114. Waldo KL, Lo CW, Kirby ML. Connexin 43 expression reflects neural crest patterns during cardiovascular development. *Dev Biol.* 1999;208(2):307–23.
 115. Söhl G, Willecke K. Gap junctions and the connexin protein family. *Cardiovasc Res.* 2004;62(2):228–32.

116. Royer A, Van Veen TAB, Le Bouter S, Marionneau C, Griol-Charhbili V, Léoni AL, et al. Mouse model of SCN5A-linked hereditary Lenègre's: Disease age-related conduction slowing and myocardial fibrosis. *Circulation*. 2005;111(14):1738–46.
117. Nademanee K, Raju H, De Noronha S V., Papadakis M, Robinson L, Rothery S, et al. Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(18):1976–86.
118. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schopman FJG, 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.
119. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, Chimenti C, Napolitano C, Rivolta I, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation*. 2005;112(24):3680–7.
120. Zumhagen S, Spieker T, Rolinck J, Baba HA, Breithardt G, Böcker W, et al. Absence of pathognomonic or inflammatory patterns in cardiac biopsies from patients with brugada syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2(1):16–23.
121. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Takagi Y, Ashino S, Kofune M, et al. Right ventricular histological substrate and conduction delay in patients with Brugada syndrome. *Int Heart J*. 2010;51:17–23.
122. Hao X, Zhang Y, Zhang X, Nirmalan M, Davies L, Konstantinou D, et al. TGF- β 1-mediated fibrosis and ion channel remodeling are key mechanisms in producing the sinus node dysfunction associated with SCN5A deficiency and aging. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2011;4(3):397–406.
123. Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, Taguchi A, Shimizu W, Kurita T, et al. Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with the Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2001;22(12):1032–41.
124. Papavassiliu T, Wolpert C, Fluchter S, Schimpf R, Neff W, Haase KK, et al.

- Magnetic resonance imaging findings in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(10):1133–8.
125. Catalano O, Antonaci S, Moro G, Mussida M, Frascaroli M, Baldi M, et al. Magnetic resonance investigations in Brugada syndrome reveal unexpectedly high rate of structural abnormalities. *Eur Heart J.* 2009;30(18):2241–8.
 126. Papavassiliu T, Veltmann C, Doesch C, Haghi D, Germans T, Schoenberg SO, et al. Spontaneous type 1 electrocardiographic pattern is associated with cardiovascular magnetic resonance imaging changes in Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2010;7(12):1790–6.
 127. Tessa C, Del Meglio J, Ghidini Ottonelli A, Diciotti S, Salvatori L, Magnacca M, et al. Evaluation of Brugada syndrome by cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(8):1961–70.
 128. Sievers B, Addo M, Franken U, Trappe HJ. Right Ventricular Wall Motion Abnormalities Found in Healthy Subjects by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging and Characterized with a New Segmental Model. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2004;6(3):601–8.
 129. van Hoorn F, Campian ME, Spijkerboer A, Blom MT, Planken RN, van Rossum AC, et al. Scn5a mutations in brugada syndrome are associated with increased cardiac dimensions and reduced contractility. *PLoS One.* 2012;7(8):e42037.
 130. Rudic B, Schimpf R, Veltmann C, Doesch C, Tulumen E, Schoenberg SO, et al. Brugada syndrome: Clinical presentation and genotype-correlation with magnetic resonance imaging parameters. *Europace.* 2016;18(9):1411–9.
 131. Bastiaenen R, Cox A, Castelletti S, Wijeyeratne Y, Colbeck N, Pakroo N, et al. Late gadolinium enhancement in Brugada syndrome: a marker for subtle underlying cardiomyopathy? *Heart Rhythm.* 2017;14(4):583-9.
 132. Jain A, Tandri H, Calkins H, Bluemke D a. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:32.

133. Tukkie R, Sogaard P, Vleugels J, De Groot IKLM, Wilde AAM, Tan HL. Delay in Right Ventricular Activation Contributes to Brugada Syndrome. *Circulation*. 2004;109(10):1272–7.
134. Murata K, Ueyama T, Tanaka T, Nose Y, Wada Y, Matsuzaki M. Right ventricular dysfunction in patients with Brugada-like electrocardiography: a two dimensional strain imaging study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9(1):30.
135. Babaei Bigi MA, Moaref AR, Aslani A. Interventricular mechanical dyssynchrony: A novel marker of cardiac events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2008;5(1):79–82.
136. Van Malderen SCH, Kerkhove D, Theuns DAMJ, Weytjens C, Droogmans S, Tanaka K, et al. Prolonged right ventricular ejection delay identifies high risk patients and gender differences in Brugada syndrome. *Int J Cardiol*. 2015;191:90–6.
137. Iacoviello M, Forleo C, Puzzovivo A, Nalin I, Guida P, Anaclerio M, et al. Altered two-dimensional strain measures of the right ventricle in patients with Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(10):773–81.
138. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggrefe M, Roden DM, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: Review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm*. 2009;6(9):1335–41.
139. Yap YG, Behr ER, Camm AJ. Drug-induced brugada syndrome. *Europace*. 2009;11(8):989–94.
140. Letsas KP, Kavvouras C, Kollias G, Tsirikas S, Korantzopoulos P, Efremidis M, et al. Drug-induced brugada syndrome by noncardiac agents. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(12):1570–7.
141. Konigstein M, Rosso R, Topaz G, Postema PG, Friedensohn L, Heller K, et al. Drug-induced Brugada syndrome: Clinical characteristics and risk factors. *Heart Rhythm*. 2016;13(5):1083–7.

142. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Pérez GJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*. 2002;106(15):2004–11.
143. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(July):1551–3.
144. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, et al. Sex hormone and gender difference - Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(4):415–21.
145. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D, et al. Gender Differences in Clinical Manifestations of Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1567–73.
146. Sieira J, Conte G, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia G-B, Baltogiannis G, et al. Clinical characterisation and long-term prognosis of women with Brugada syndrome. *Heart*. 2016;102(6):452-8
147. Wichter T, Matheja P, Eckardt L, Kies P, Schäfers K, Schulze-Bahr E, et al. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation*. 2002;105(6):702–6.
148. Kies P, Wichter T, Schäfers M, Paul M, Schäfers KP, Eckardt L, et al. Abnormal myocardial presynaptic norepinephrine recycling in patients with Brugada syndrome. *Circulation*. 2004;110(19):3017–22.
149. Araki T, Konno T, Itoh H, Ino H, Shimizu M. Brugada syndrome with ventricular tachycardia and fibrillation related to hypokalemia. *Circ J*. 2003;67(1):93-5.
150. Viskin S, Rogowski O. Asymptomatic Brugada syndrome: A cardiac ticking time-bomb? *Europace*. 2007;9(9):707–10.
151. Viskin S, Rosso R. Risk of sudden death in asymptomatic brugada syndrome: Not as high as we thought and not as low as we wished ... but the contrary. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(19):1585–8.

152. Casado-Arroyo R, Berne P, Rao JY, Rodriguez-Ma??ero M, Levinstein M, Conte G, et al. Long-Term Trends in Newly Diagnosed Brugada Syndrome: Implications for Risk Stratification. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(6):614–23.
153. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: A multicenter study-part 2. *Circulation*. 2013;128(16):1739–47.
154. Miyazaki S, Uchiyama T, Komatsu Y, Taniguchi H, Kusa S, Nakamura H, et al. Long-term complications of implantable defibrillator therapy in brugada syndrome. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1448–51.
155. Conte G, Sieira J, Ciconte G, De Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: A 20-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(9):879–88.
156. 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(5):635–43.
157. 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.
158. Olde Nordkamp LRA, Vink AS, Wilde AAM, De Lange FJ, De Jong JSSG, Wieling W, et al. Syncope in Brugada syndrome: Prevalence, clinical significance, and clues from history taking to distinguish arrhythmic from nonarrhythmic causes. *Heart Rhythm*. 2015;12(2):367–75.
159. 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.
160. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, et al. Long-term prognosis of probands with brugada-pattern ST-elevation in leads V 1-V 3. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2(5):495–503.

161. Sacher F, Meregalli P, Veltmann C, Field ME, Solnon A, Bru P, et al. Are women with severely symptomatic Brugada syndrome different from men? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(11):1181–5.
162. Conte G, De Asmundis C, Sieira J, Levinstein M, Chierchia GB, Di Giovanni G, et al. Clinical characteristics, management, and prognosis of elderly patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(5):514–9.
163. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, et al. Evaluation of the Necessity for Cardioverter-Defibrillator Implantation in Elderly Patients with Brugada Syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2015;8(4):785–91.
164. Yamakawa Y, Ishikawa T, Uchino K, Mochida Y, Ebina T, Sumita S, et al. Prevalence of Right Bundle-Branch Block and Right Precordial ST-Segment Elevation (Brugada-Type Electrocardiogram) in Japanese Children. *Circ J.* 2004;68(4):275–9.
165. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, Amirault JC, Sacher F, Mansourati J, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation.* 2007;115(15):2042–8.
166. Conte G, Dewals W, Sieira J, De Asmundis C, Ciconte G, Chierchia GB, et al. Drug-induced Brugada syndrome in children: Clinical features, device-based management, and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(21):2272–9.
167. 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.
168. de Asmundis C, Mugnai G, Chierchia G-B, Sieira J, Conte G, Rodriguez-Mañero M, et al. Long-Term Follow-Up of Proband With Brugada Syndrome. *Am J Cardiol.* 2017;119(9):1392-400
169. 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.
170. Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud J-B, Simonet F, et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet.* 2013;45(9):1044–9.
171. Sommariva E, Pappone C, Martinelli Boneschi F, Di Resta C, Rosaria Carbone M, Salvi E, et al. Genetics can contribute to the prognosis of Brugada syndrome: a pilot model for risk stratification. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(9):911–7.
172. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, et al. Atrial Fibrillation in Patients With Brugada Syndrome. Relationships of Gene Mutation, Electrophysiology, and Clinical Backgrounds. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(12):1169–75.
173. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1437–44.
174. 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.
175. Calò L, Giustetto C, Martino A, Sciarra L, Cerrato N, Marziali M, et al. A New Electrocardiographic Marker of Sudden Death in Brugada Syndrome: The S-Wave in Lead i. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(12):1427–40.
176. 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.
177. 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.
178. 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. *Circ J*. 2015;79(2):310-7
 179. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, et al. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(19):1576–84.
 180. 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(17):1697–704.
 181. Maury P, Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, Raczka F, Pasquié JL, et al. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the brugada syndrome. *Am J Cardiol*. 2013;112(9):1384–9.
 182. Sakamoto S, Takagi M, Tatsumi H, Doi A, Sugioka K, Hanatani A, et al. Utility of T-wave alternans during night time as a predictor for ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Vessels*. 2016;31(6):947–56.
 183. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, Lizotte E, De Zutter M, Sarkozy A, et al. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(4):380–3.
 184. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Hear Rhythm*. 2007;4(8):1009–12.
 185. Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, Pasquié JL, Raczka F, Duparc A, et al. Prevalence, characteristics, and prognosis role of type 1 ST elevation in the peripheral ECG leads in patients with Brugada syndrome. *Hear Rhythm*. 2013;10(7):1012–8.
 186. Adler A, Rosso R, Viskin D, Halkin A, Viskin S. What do we know about the

- “malignant form” of early repolarization? *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(10):863–8.
187. Sarkozy A, Chierchia GB, Paparella 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.
188. Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M. The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: Multicenter study in Japan. *Heart Rhythm.* 2013;10(4):533–9.
189. Kawata H, Morita H, Yamada Y, Noda T, Satomi K, Aiba T, et al. Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: A novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(8):1161–8.
190. 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 Arrhythmia Electrophysiol.* 2014;7(6):1122–8.
191. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, et al. Arrhythmogenic Marker for the Sudden Unexplained Death Syndrome in Thai Men. *Circulation.* 1997;96(8):2595–600
192. 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.
193. Yoshioka K, Amino M, Zareba W, Shima M, Matsuzaki A, Fujii T, et al. Identification of high-risk Brugada syndrome patients by combined analysis of late potential and T-wave amplitude variability on ambulatory electrocardiograms. *Circ J.* 2013;77(3):610–8.
194. Uchimura-Makita Y, Nakano Y, Tokuyama T, Fujiwara M, Watanabe Y, Sairaku A, et al. Time-domain T-wave alternans is strongly associated with a history of ventricular fibrillation in patients with brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(9):1021–7.

195. 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.
196. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-T end/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace*. 2010;12(2):271–4.
197. Zumhagen S, Zeidler EM, Stallmeyer B, Ernsting M, Eckardt L, Schulze-Bahr E. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio in patients with Brugada syndrome. *Europace*. 2016;18(12), 1866–72
198. 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.
199. Sieira J, Ciconte G, Conte G, Chierchia G-B, Asmundis C de, Baltogiannis G, et al. Asymptomatic Brugada Syndrome Clinical Characterization and Long-Term Prognosis. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015;8(5):1144–50.
200. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AAM, 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.
201. 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.
202. Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, Takenaka-Morita S, Nishii N, Kakishita M, et al. Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(4):373–9.
203. Fauchier L, Isorni MA, Clementy N, Pierre B, Simeon E, Babuty D. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: An updated meta-analysis of worldwide published data. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):3027–9.

204. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: A pooled analysis. *Circulation*. 2016;133(7):622–30.
205. Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, Aonuma K. Long-term prognosis in patients with Brugada syndrome based on Class II indication for implantable cardioverter-defibrillator in the HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement: Multicenter study in Japan. *Heart Rhythm*. 2014;11(10):1716–20.
206. Sieira J, Conte G, Ciconte G, Chierchia G-B, Casado-Arroyo R, Baltogiannis G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J*. 2017;32:1–9.
207. Letsas KP, Georgopoulos S, Vlachos K, karamichalakis N, Liatakis I, Korantzopoulos P, et al. Brugada Syndrome: Risk Stratification And Management. *J Atr Fibrillation*. 2016 Aug 31;9(2):1413.
208. Amin AS, De Groot EAA, Ruijter JM, Wilde, Arthur A M Tan HL. Exercise-induced ECG changes in brugada syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2(5):531–9.
209. Stroker E, De Asmundis C, Chierchia GB, Brugada P. Exercise-related Brugada pattern and monomorphic ventricular tachycardia in a patient with Brugada syndrome: Interplay between body temperature, haemodynamics and vagal activity. *Eur Heart J*. 2016;37(7):655.
210. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, De Luna AB, Corrado D, Crosson JE, et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation*. 2004;109(22):2807–16.
211. Gourraud J-B, Barc J, Thollet A, Le Marec H, Probst V. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017; 110(3):188-195
212. Lee KL, Lau CP, Tse HF, Wan SH, Fan K. Prevention of ventricular fibrillation by pacing in a man with Brugada syndrome. *J Cardiovasc*. 2000;11(8):935-7.

213. van den Berg MP, Wilde a a, Viersma TJW, Brouwer J, Haaksma J, van der Hout a H, et al. Possible bradycardic mode of death and successful pacemaker treatment in a large family with features of long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(6):630–6.
214. Probst V, Allouis M, Sacher F, Pattier S, Babuty D, Mabo P, et al. Progressive cardiac conduction defect is the prevailing phenotype in carriers of a Brugada syndrome SCN5A mutation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(3):270–5.
215. Haïssaguerre 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.
216. Shah AJ, Hocini M, Lamaison D, Sacher F, Derval N, Haïssaguerre M. Regional substrate ablation abolishes Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(11):1290–1.
217. Zhang P, Tung R, Zhang Z, Sheng X, Liu Q, Jiang R, et al. Characterization of the epicardial substrate for catheter ablation of Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2016;13(11):2151–8.
218. Nademanee K, Hocini M, Haïssaguerre M. Epicardial substrate ablation for Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2016;14(3):457–61.
219. Bouzeman A, Traulle S, Messali A, Extramiana F, Denjoy I, Narayanan K, et al. Long-term follow-up of asymptomatic Brugada patients with inducible ventricular fibrillation under hydroquinidine. *Europace*. 2014;16(4):572–7.
220. Belhassen B, Rahkovich M, Michowitz Y, Glick A, Viskin S. Management of Brugada Syndrome: Thirty-Three-Year Experience Using Electrophysiologically Guided Therapy with Class 1A Antiarrhythmic Drugs. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015;8(6):1393–402.
221. Márquez MF, Bonny A, Hernández-Castillo E, De Sisti A, Gómez-Flores J, Nava S, et al. Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: A case series and literature review. *Heart Rhythm*. 2012;9(12):1995–2000.

222. Anguera I, García-Alberola A, Dallaglio P, Toquero J, Pérez L, Martínez JG, et al. Shock Reduction With Long-Term Quinidine in Patients With Brugada Syndrome and Malignant Ventricular Arrhythmia Episodes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1653–4.
223. Maury P, Hocini M, Haïssaguerre M. Electrical storms in Brugada syndrome: Review of pharmacologic and ablative therapeutic options. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2005;5(1):25–34.
224. Kyriazis K, Bahlmann E, Van Der Schalk H, Kuck KH. Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated with orciprenaline; Effect of low-dose quinidine on the electrocardiogram. *Europace*. 2009;11(5):665–6.
225. Jongman JK, Jepkes-Bruin N, Ramdat Misier a R, Beukema WP, Delnoy PPHM, Oude Luttikhuis H, et al. Electrical storms in Brugada syndrome successfully treated with isoproterenol infusion and quinidine orally. *Neth Heart J*. 2007;15(4):151–5.
226. Schweizer PA, Becker R, Katus HA, Thomas D. Successful acute and long-term management of electrical storm in Brugada syndrome using orciprenaline and quinine/quinidine. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(7):467–70.
227. Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, Arita M. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(7):698–701.
228. Ağaç 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.
229. Shinohara T, Ebata Y, Ayabe R, Fukui A, Okada N, Yufu K, et al. Combination therapy of cilostazol and bepridil suppresses recurrent ventricular fibrillation related to J-wave syndromes. *Heart Rhythm*. 2014;11(8):1441–5.
230. Murakami M, Nakamura K, Kusano KF, Morita H, Nakagawa K, Tanaka M, et al. Efficacy of low-dose bepridil for prevention of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome with and without SCN5A mutation. *J Cardiovasc*

- Pharmacol. 2010;56(4):389–95.
231. Aizawa Y, Yamakawa H, Takatsuki S, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, et al. Efficacy and safety of bepridil for prevention of ICD shocks in patients with Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):5083–5.
232. Minoura Y, Panama BK, Nesterenko V V., Betzenhauser M, Barajas-Martínez H, Hu D, et al. Effect of Wenxin Keli and quinidine to suppress arrhythmogenesis in an experimental model of Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2013;10(7):1054–62.
233. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler Two-dimensional Strain Imaging by Echocardiography-From Technical Considerations to Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(3):234–43.
234. Teske AJ, De Boeck BWL, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans P a, Cramer MJM. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007;5:27.
235. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart.* 2010;96(9):716–22.
236. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(14):1401–13.
237. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(8):1043-56
238. Marechaux S, Menet A, Guyomar Y, Ennezat P-V, Guerbaai RA, Graux P, et al. Role of echocardiography before cardiac resynchronization therapy: new advances and current developments. *Echocardiography.* 2016;33(11):1745-52
239. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize

- deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1–11.
240. Opdahl A, Helle-Valle T, Skulstad H, Smiseth OA. Strain, strain rate, torsion, and twist: echocardiographic evaluation. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(3):568.
241. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Guidelines and Standards. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1–39.
242. Surkova E, Muraru D, Iliceto S, Badano LP. The use of multimodality cardiovascular imaging to assess right ventricular size and function. *Int J Cardiol*. 2016;214:54–69.
243. Sokalskis V, Peluso D, Jagodzinski A, Sinning C. Added clinical value of applying myocardial deformation imaging to assess right ventricular function. *Echocardiography*. 2017; Mar 19. [Epub ahead of print]
244. Hayabuchi Y, Sakata M, Kagami S. Right ventricular myocardial deformation patterns in children with congenital heart disease associated with right ventricular pressure overload. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(8):890–9.
245. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, et al. Reference values for right ventricular strain in patients without cardiopulmonary disease: A prospective evaluation and meta-analysis. *Echocardiography*. 2015;32(5):787–96.
246. Muraru D, Onciul S, Peluso D, Soriani N, Cucchini U, Aruta P, et al. Sex- and method-specific reference values for right ventricular strain by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):1–9.
247. Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Kushwaha SS, et al. Role of Serial Quantitative Assessment of Right Ventricular Function by Strain in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;111(1):143–8.

248. Dahhan T, Siddiqui I, Tapson VF, Velazquez EJ, Sun S, Davenport CA, et al. Clinical and echocardiographic predictors of mortality in acute pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;14(1):44.
249. Iacoviello M, Citarelli G, Antoncicchi V, Romito R, Monitillo F, Leone M, et al. Right Ventricular Longitudinal Strain Measures Independently Predict Chronic Heart Failure Mortality. *Echocardiography*. 2016;33(7):992–1000.
250. Badagliacca R, Reali M, Poscia R, Pezzuto B, Papa S, Mezzapesa M, et al. Right intraventricular dyssynchrony in idiopathic, heritable, and anorexigen-induced pulmonary arterial hypertension: Clinical impact and reversibility. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(6):642–52.
251. Gabrielli L, Ocaranza MP, Sitges M, Kanacri A, Saavedra R, Sepulveda P, et al. Acute effect of iloprost inhalation on right atrial function and ventricular dyssynchrony in patients with pulmonary artery hypertension. *Echocardiography*. 2017; 34(1): 53–60
252. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611–44.
253. Korinek J, Kjaergaard J, Sengupta PP, Yoshifuku S, McMahon EM, Cha SS, et al. High Spatial Resolution Speckle Tracking Improves Accuracy of 2-Dimensional Strain Measurements: An Update on a New Method in Functional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(2):165–70.
254. Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of Two-Dimensional Speckle and Tissue Velocity Based Strain and Validation With Harmonic Phase Magnetic Resonance Imaging. *Am J Cardiol*. 2006;97(11):1661–6.
255. Olson TM, Michels V V, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *Jama*. 2005;293(4):447–54.

256. Marcus JT, Gan CTJ, Zwanenburg JJM, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, et al. Interventricular Mechanical Asynchrony in Pulmonary Arterial Hypertension. Left-to-Right Delay in Peak Shortening Is Related to Right Ventricular Overload and Left Ventricular Underfilling. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):750–7.
257. Hardziyenka M, Surie S, De Groot JR, De Bruin-Bon HACMR, Knops RE, Remmelink M, et al. Right ventricular pacing improves haemodynamics in right ventricular failure from pressure overload: An open observational proof-of-principle study in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Europace*. 2011;13(12):1753–9.
258. Hoogendijk MG, Potse M, Linnenbank AC, Verkerk AO, den Ruijter HM, van Amersfoorth SCM, et al. Mechanism of right precordial ST-segment elevation in structural heart disease: Excitation failure by current-to-load mismatch. *Heart Rhythm*. 2010;7(2):238–48.
259. Van Veen TAB, Stein M, Royer A, Le Quang K, Charpentier F, Colledge WH, et al. Impaired impulse propagation in Scn5a-knockout mice: Combined contribution of excitability, connexin expression, and tissue architecture in relation to aging. *Circulation*. 2005;112(13):1927–35.
260. Jansen JA, Noorman M, Musa H, Stein M, De Jong S, Van Der Nagel R, et al. Reduced heterogeneous expression of Cx43 results in decreased Nav1.5 expression and reduced sodium current that accounts for arrhythmia vulnerability in conditional Cx43 knockout mice. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):600–7.
261. Veeraraghavan R, Poelzing S. Mechanisms underlying increased right ventricular conduction sensitivity to flecainide challenge. *Cardiovasc Res*. 2008;77(4):749–56.
262. Rouzet F, Algalarrondo V, Burg S, Nassar P, Sarda-Mantel L, Aouate P, et al. Contraction delay of the RV outflow tract in patients with Brugada syndrome is dependent on the spontaneous ST-segment elevation pattern. *Heart Rhythm*. 2011;8(12):1905–12.

263. Ten Sande JN, Coronel R, Conrath CE, Driessen AHG, De Groot JR, Tan HL, et al. ST-Segment Elevation and Fractionated Electrograms in Brugada Syndrome Patients Arise from the Same Structurally Abnormal Subepicardial RVOT Area but Have a Different Mechanism. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2015;8(6):1382–92.
264. Miyamoto A, Hayashi H, Makiyama T, Yoshino T, Mizusawa Y, Sugimoto Y, et al. Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG. *Circ J.* 2011;75(4):844–51.