

## Estudio electrofisiológico como método de estratificación de riesgo de muerte súbita en el Síndrome de Brugada

### Electrophysiological study as a method for risk stratification of sudden death in Brugada syndrome

Clarisa Isabel Calderón Centeno<sup>1</sup>[0000-0002-8997-7808], María Daniela Carpio Toro<sup>1</sup>[0000-0002-4709-5778]

<sup>1</sup> Universidad Católica de Cuenca. Medicina. Av. de las Américas y Humboldt, 10106, Azuay. Ecuador.

<sup>1</sup>clarisa0814@gmail.com, <sup>2</sup>Cardio@danielacarpio.com

#### CITA EN APA:

Calderón Centeno, C. I., & Carpio Toro, M. D. (2023). Estudio electrofisiológico como método de estratificación de riesgo de muerte súbita en el Síndrome de Brugada. *Tesla Revista Científica*, 3(1), e168. <https://doi.org/10.55204/trc.v3i1.e168>

**Recibido:** 2023-04-04

**Revisado:** 2023-04-11 al 2023-05-02

**Corregido:** 2023-05-12

**Aceptado:** 2023-05-19

**Publicado:** 2023-05-24

#### TESLA

Revista Científica

ISSN: 2796-9320



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

#### Resumen

**Introducción:** el estudio electrofisiológico ha sido usado como método diagnóstico y predictor de muerte súbita cardíaca en pacientes con Síndrome de Brugada permitiendo estratificar el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares malignas. Sin embargo, en los últimos años, su utilidad se ha puesto en tela de duda. **Objetivo:** describir el estudio electrofisiológico como método de estratificación de riesgo de muerte súbita en el síndrome de Brugada. **Métodos:** se realizó una búsqueda electrónica en bases de datos como: Pubmed, ScienceDirect y Scielo en un periodo comprendido entre enero de 2018 a febrero de 2023, se utilizó además palabras clave como; Arritmias Cardíacas, Brugada Syndrome, Electrophysiologic Techniques, Muerte Súbita, según descriptores bibliográficos DeCS y MeSH además de operadores booleanos como "AND, OR y NOT". **Resultados:** se identificó un total de 14 estudios, la mayoría reportaron al estudio electrofisiológico como buen predictor de riesgo de muerte súbita cardíaca, los principales hallazgos fueron; bloqueo de rama derecha y desviación del segmento ST en derivación V1, prolongación de QT, patrón ECG tipo 1, presencia de un intervalo Tpeak-Tend prolongado QRS con periodo refractario efectivo ventricular <200, y otros eventos arrítmicos que en pacientes con Síndrome de Brugada pueden incrementar el riesgo de muerte súbita. **Conclusión:** el estudio electrofisiológico en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Brugada resulta un buen marcador de eventos cardiacos a largo plazo y puede ser útil incluso para predecir mayor asociación a riesgo de muerte súbita. **Palabras clave:** Arritmias Cardíacas, Electrophysiologic Techniques, Muerte Súbita, Síndrome de Brugada

#### Abstract

**Introduction:** electrophysiological study has been used as a diagnostic method and predictor of sudden cardiac death in patients with Brugada syndrome, allowing stratification of the risk of developing malignant ventricular arrhythmias. However, in recent years, its usefulness has been questioned. **Objective:** to describe the electrophysiological study as a method for stratifying the risk of sudden death in Brugada syndrome. **Methods:** an electronic search was performed in databases such as: Pubmed, ScienceDirect and Scielo in a period from January 2018 to February 2023, keywords such as; Cardiac Arrhythmias, Brugada Syndrome, Electrophysiologic Techniques, Sudden Death were also used, according to bibliographic descriptors DeCS and MeSH in addition to boolean operators such as "AND, OR and NOT". **Results:** a total of 14 studies were identified, most of them reported the electrophysiological study as a good predictor of risk of sudden cardiac death, the main findings were: right bundle branch block and ST segment deviation in lead V1, QT prolongation, type 1 ECG pattern, presence of a prolonged Tpeak-Tend QRS interval with ventricular effective refractory period <200, and other arrhythmic events that in patients with Brugada Syndrome may increase the risk of sudden death. **Conclusion:** electrophysiological study in patients diagnosed with Brugada syndrome is a good marker of long-term cardiac events and may even be useful for predicting a greater association with risk of sudden death.

**Keywords:** Arrhythmias, Cardiac, Brugada Syndrome, Death, Sudden, Electrophysiologic Techniques

## 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brugada (SBr) es una canalopatía cardíaca hereditaria, se manifiesta con una prevalencia mundial que oscila entre valores del 0,05 %, tiene una preponderancia masculina y se ha reportado mayores cifras en regiones del sudeste asiático, región heterogénea poblada por muchos grupos étnicos diferentes (1).

El electrocardiograma (ECG), es usado como un método diagnóstico en la práctica clínica y en esta patología es común encontrar una elevación del segmento ST cóncavo de 2 mm en las derivaciones V1 o V2, seguida de una onda T negativa, este patrón puede ocurrir espontáneamente o puede ser provocado por bloqueadores de canales de sodio como la flecainida y procainamida, sin embargo, en corazones estructuralmente normales, puede estar asociado con arritmias ventriculares malignas (AV) y muerte súbita cardíaca (MSC) (2).

Existen variables clínicas que predicen un peor resultado en pacientes con síndrome de Brugada, algunos ejemplos incluyen; presencia de síncope previo o paro cardíaco y un patrón electrocardiográfico (ECG) tipo 1 espontáneo (3). Los pacientes asintomáticos tienen riesgo de muerte súbita, estudios han demostrado una incidencia de fibrilación ventricular (FV) del 0,5 %, en este tipo de pacientes las alteraciones principales son un complejo QRS fragmentado (fQRS), intervalo Tpeak-Tend (Tpe) largo, además de inducibilidad de fibrilación ventricular (FV) con un intervalo de acoplamiento mínimo de 180 ms o hasta dos extraestímulos se asociaron con futuros eventos de FV (4).

Ante este problema, en la actualidad para pacientes asintomáticos con ECG tipo 1 existe la estimulación ventricular programada (EVP), sin embargo no se ha demostrado con exactitud su eficacia (5) además, la EVP es invasiva y se requiere una selección adecuada de pacientes, y su práctica debe tener una vigilancia estricta especialmente asintomáticos (6). El estudio electrofisiológico de rutina como herramienta para la estratificación del riesgo en pacientes asintomáticos sigue siendo un tema desafiante, debido a que no existe un protocolo de inducción establecido y el nivel de precisión del pronóstico no es alto (7).

El valor pronóstico del estudio electrofisiológico es aún más limitado para los pacientes que son diagnosticados en la actualidad. Los pacientes con SBr, diagnosticados en los últimos años tienen un perfil más benigno que los diagnosticados hace décadas. Inevitablemente, un perfil de riesgo más bajo se traduce en un valor predictivo positivo más bajo para las pruebas de pronóstico (7,8).

La realización de un estudio electrofisiológico (EFF), ha sido sugerido como un valioso predictor de muerte súbita cardíaca, en pacientes que presentan solo el patrón electrocardiográfico tipo 1 espontáneo o inducido, sin antecedentes de síncope o AV (8,9). Sin embargo, existen vertientes a favor y en contra de esta herramienta, debido a que no existe hasta el momento ensayos clínicos randomizados sobre el tema, solo estudios observacionales (9).

Como parte del estudio electrofisiológico, en el electrocardiograma existen dos tipos de patrones comunes, el primero corresponde al patrón de Brugada Tipo 1, la tasa aproximada de eventos cardíacos/año

en pacientes con ECG tipo 1 de Brugada es del 1,9 % en pacientes con síncope, del 7,7 % en pacientes con muerte súbita cardiaca abortada y del 0,5 % en pacientes asintomáticos (7).

La morfología de tipo 2, también conocida como "tipo de silla de montar", solo sugiere SBr y se caracteriza por una elevación del segmento ST convexo de 0,5 mm (generalmente 2 mm) en 1 o más derivaciones de marcación precordiales derechas (V1-V3) seguida de una onda T positiva (10). Estudios han demostrado una asociación directa con alteraciones como; bloqueo de rama derecha, hipertrofia de ventrículo izquierdo, pectus excavatum, atletas y miocardiopatía arritmogénica, por lo tanto, se considera solo al patrón tipo 1 como diagnóstico de SBr (10,11).

El objetivo de esta investigación es describir el estudio electrofisiológico como método de estratificación de riesgo de muerte súbita en el síndrome de Brugada.

## 2. DESARROLLO

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa, mediante una búsqueda electrónica en las bases de datos Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) y Scielo (<https://scielo.org/es/>) con el objetivo de describir el estudio electrofisiológico como método de estratificación de riesgo de muerte súbita en el síndrome de Brugada.

Se incluyó estudios en idioma inglés y español desde enero del año 2018 hasta febrero de 2023, cuyas revistas estuvieron registradas en Scimago Journal & Country Rank. Se excluyó cartas al editor, tesis de grado, y estudios publicados en revistas no indexadas. Se utilizó palabras clave como; Arritmias Cardíacas, Brugada Syndrome, Electrophysiologic Techniques, Muerte Súbita, según descriptores bibliográficos DeCS y MeSH, además de operadores booleanos como "AND, OR y NOT". La búsqueda después de aplicar filtros resultó de 94 artículos, de los cuales 24 estuvieron duplicados, 37 con otras temáticas, 19 estuvieron incompletos según la revisión de resumen, objetivo y resultados, incluyendo 14 artículos para el análisis de los resultados.

Estudio electrofisiológico como método de estratificación de riesgo de muerte súbita en el Síndrome de Brugada

	Autor	Año	Tipo de estudio	Muestra	Estudio electrofisiológico	%
1	Russo V et al (12).	2018	Estudio retrospectivo observacional	195	Incremento en el riesgo de muerte súbita por incidencia de fibrilación auricular	0,5
2	Giustetto C et al (13).	2018	Revisión	142	El hallazgo de un complejo QRS fragmentado y un intervalo QT prolongado y una onda T picuda puede estratificar mayor riesgo para fibrilación ventricular, eventos arrítmicos y muerte súbita en pacientes sintomáticos y asintomáticos	2
3	Hosseini K et al (14).	2018	Revisión	-	En pacientes asintomáticos con Síndrome de Brugada, un complejo QRS fragmentado y un intervalo Tpeak-Tend	-

prolongado con un acoplamiento de 180 ms se asoció como marcador de fibrilación auricular y muerte súbita a largo plazo

4	<i>Shinohara T et al</i> (15).	2019	Revisión	111	En pacientes con antecedentes de síncope en el estudio electrofisiológico el ECG demostró bloqueo de rama derecha y desviación del segmento ST en silla de montar en la derivación V1 y se asoció a probables eventos arrítmicos y mayor riesgo de muerte súbita	3,2
5	<i>Romero J et al</i> (10).	2019	Ensayo clínico	86	Se realizó el estudio en 47 pacientes con Síndrome de Brugada, se indujo a arritmias ventriculares, se evidenció mayor riesgo de síncope ( $p=0,012$ ), muerte súbita cardíaca ( $p=0,001$ ), QRS fragmentado ( $p=0,004$ )	53
6	<i>Darar C et al</i> (16).	2022	Revisión	-	Los antecedentes de arritmias ventriculares graves como; taquicardia ventricular o fibrilación ventricular graves recuperadas se asocian altamente con riesgo de muerte súbita cardíaca por eventos arrítmicos	48
7	<i>Al-Khatib SM et al</i> (17).	2018	Revisión	75	La existencia de síncope en Síndrome de Brugada se presenta hasta en un 30%, sin embargo episodios recurrentes se asocian con mayor riesgo de muerte súbita cardíaca	2
8	<i>Nagase S</i> (18).	2020	Revisión	116	El patrón espontáneo de tipo 1 de Brugada en pacientes sintomáticos se asocia con un riesgo de tres veces más de muerte súbita cardíaca	-
9	<i>Eckardt L</i> (19).	2020	Revisión	-	El estudio electrofisiológico podría tener un papel fundamental en pacientes asintomáticos de la patología para predecir eventos arrítmicos, además destaca su utilidad en pronóstico de muerte súbita cardíaca o tratamiento posterior	1,2
10	<i>Rodriguez et al</i> (20).	2019	Revisión	-	La fibrilación ventricular inducible resulta un buen marcador de riesgo, un antecedente de un paro cardíaco aumenta el riesgo en tres veces más de muerte súbita	42
11	<i>Aziz HM et al</i> (21).	2022	Revisión sistemática	234	El estudio electrofisiológico en combinación con extraestímulos simples y dobles puede resultar beneficioso en pacientes con Síndrome de Brugada asintomáticos	20
12	<i>Lacopino S et al</i> (22).	2021	Estudio observacional	461	El patrón de ECG espontáneo tipo 1 y antecedentes de episodios de síncope más hallazgos electrocardiográficos como; QRS fragmentado, periodo refractario efectivo ventricular <200 milisegundos se asociado a eventos arrítmicos y mayor riesgo de muerte súbita	-
13	<i>Popa IP et al</i> (23).	2023	Metaanálisis	765	Los eventos arrítmicos (arritmias ventriculares sostenidas, taquicardia supraventricular y fibrilación auricular) más episodios sincopales aumentan el riesgo de muerte súbita cardíaca	13
14	<i>London B</i> (24).	2019	Revisión	560	La fibrilación auricular incrementa cuatro veces más que la población de la misma edad, además la presencia de aleteo auricular y fibrilación ventricular se asocia estrechamente con mayor riesgo de muerte súbita.	-

**Fuente:** Elaborado por los autores

El uso del estudio electrofisiológico como método de estratificación de riesgo de muerte súbita en el Síndrome de Brugada varió según los diferentes estudios seleccionados, los autores reportaron distintos hallazgos en sus resultados, en este estudio se propuso realizar agrupaciones con la finalidad de alcanzar una mejor interpretación.

El SBr osciló con una prevalencia del 0,005% a nivel global, en la actualidad se ha propuesto al estudio electrofisiológico como método de estratificación de riesgo de muerte súbita cardíaca, este estudio consiste en una prueba clínica cuya función primordial es verificar el funcionamiento eléctrico del corazón o detectar la presencia de posibles arritmias, de forma invasiva (12).

El diagnóstico de SBr es clínico-electrocardiográfico. La presentación clínica puede ser muy variable, desde completamente asintomática hasta episodios de síncope y muerte súbita cardíaca, el SBr se diagnostica en pacientes con elevación del segmento ST con morfología tipo 1  $\geq 2$  mm en  $\geq 1$  derivación entre las derivaciones precordiales derechas V1, V2, ubicadas en el segundo, tercer o cuarto espacio intercostal, ya sea de forma espontánea o después de una prueba de drogas provocativas por vía intravenosa, administración de fármacos antiarrítmicos de clase I (10).

De igual manera también se diagnostica en pacientes con elevación del segmento ST tipo 2 o tipo 3 en  $\geq 1$  derivación entre las derivaciones precordiales derechas V1, V2 ubicadas en el segundo, tercer o cuarto espacio intercostal cuando se realiza una prueba de drogas provocativas con administración intravenosa de fármacos antiarrítmicos de clase I, que induce una morfología de ECG de tipo I (10).

En nuestros resultados los diferentes estudios reportaron que el estudio electrofisiológico puede ayudar a estadificar o predecir riesgo de muerte súbita por presencia de alteraciones o antecedentes de los pacientes como; síncope ( $p=0,012$ ), muerte súbita cardíaca ( $p=0,001$ ), QRS fragmentado ( $p=0,004$ ) hasta en un 53% de los pacientes sometidos a la prueba de función cardíaca, además los pacientes que demuestren en el momento del estudio presencia de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular o que se recuperaron de episodios graves tiene asociación significativa ( $p=0,003$ ) de riesgo de muerte súbita cardíaca por eventos arrítmicos (10,16).

Por otra parte la inducción de fibrilación auricular con extraestímulos simples o dobles, o con la administración de fármacos, resulta un buen marcador de riesgo de muerte súbita además los pacientes con antecedentes de paro cardíaco aumentan su riesgo de muerte súbita secundario a eventos cardíacos en tres veces más incluso siendo asintomáticos entre el 20% al 42% de los casos (10,20,21). Además la presencia de eventos arrítmicos como; arritmias ventriculares sostenidas, taquicardia supraventricular y fibrilación auricular concomitante con episodios sincopales puede predecir riesgo de muerte súbita hasta en un 13% (23).

En el estudio electrofisiológico ha reportado también alteraciones como; bloqueo de rama derecha y desviación del segmento ST en silla de montar en la derivación V1, fragmentación del complejo QRS, prolongación del intervalo QT, patrón ECG tipo 1, presencia de un intervalo Tpeak-Tend prolongado con un acoplamiento de 180 milisegundos, QRS con periodo refractario efectivo ventricular  $< 200$ , que aunque no se detalló porcentajes exactos se ha informado relación con diversos eventos cardíacos y mayor incidencia de muerte súbita cardíaca (12–15,22,23).

En contraste a lo mencionado anteriormente, en el Piedmont Brugada Registry, hasta el año 2009, se recomendaba el estudio electrofisiológico a todos los pacientes con patrón de ECG de Brugada espontáneo tipo 1 o inducido por fármacos; a partir de entonces, ya no se indica en pacientes asintomáticos pero otros estudios continúan proponiendo a todos los sujetos con ECG tipo 1, por tal motivo sigue siendo un tema desafiante fibrilación auricular hasta en un 0,5% de los casos (25). Así mismo aún existe evidencia contradictoria con respecto al valor pronóstico y en la actualidad, sigue siendo una indicación no específica,

así como su capacidad predictiva parece depender del tiempo, y podría argumentarse que el EEF debería reevaluarse en ciertos intervalos de tiempo (26).

Por último, el estudio electrofisiológico tiene un valor limitado para pacientes de alto riesgo con SBr que presentan síncope independientemente de la inducibilidad de la FV, en el análisis de Li KHC et al. (27) informaron que el estudio combinado de la FV inducible infirió un mayor riesgo. Sin embargo, incluso con un estudio electrofisiológico negativo, el riesgo es cercana al 2,55 % por año.

### 3. CONCLUSIONES

El estudio electrofisiológico como método de estratificación de riesgo de muerte súbita en el Síndrome de Brugada varió según los diferentes estudios analizados, sin embargo, sigue siendo una herramienta muy útil en la práctica clínica. El Síndrome de Brugada osciló con una prevalencia mundial del 0,005%, por lo que es considerado aún como una enfermedad rara.

Los principales hallazgos en el estudio electrofisiológico que pueden predecir o estratificar mayor riesgo de muerte súbita cardíaca fueron; antecedentes de síncope, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, además de alteraciones electrocardiográficas como; bloqueo de rama derecha y desviación del segmento ST en silla de montar en la derivación V1, prolongación del intervalo QT, patrón ECG tipo 1, presencia de un intervalo Tpeak-Tend prolongado con un acoplamiento de 180 milisegundos, QRS con periodo refractario efectivo ventricular <200, así también el estudio electrofisiológico puede ser un buen marcador de eventos cardíacos de tipo arrítmicos a largo plazo y demostrar o predecir mayor asociación a riesgo de muerte súbita.

#### AGRADECIMIENTOS

A los investigadores, por permitir difundir el artículo y aportar un valor científico en el ámbito de la medicina

#### FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

#### CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

En concordancia con la taxonomía establecida internacionalmente para la asignación de créditos a autores de artículos científicos (<https://credit.niso.org/>). Los autores declaran sus contribuciones en la siguiente matriz:

	Calderón, C.I.	Carpio, M.D.
<b>Participar activamente en:</b>		
Conceptualización	X	X
Análisis formal	X	X
Adquisición de fondos	X	
Investigación	X	X
Metodología	X	
Administración del proyecto	X	
Recursos	X	
Redacción –borrador original	X	X
Redacción –revisión y edición	X	X
<b>La discusión de los resultados</b>	X	X
<b>Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.</b>	X	X

## RECONOCIMIENTO A REVISORES:

La revista reconoce el tiempo y esfuerzo del editor de sección Jacinto Pérez, y de revisores anónimos que dedicaron su tiempo y esfuerzo en la evaluación y mejoramiento del presente artículo.

## REFERENCIAS

1. Pappone C, Ciconte G, Manguso F, Vicedomini G, Mecerocci V, Conti M, et al. Assessing the Malignant Ventricular Arrhythmic Substrate in Patients With Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 17 de abril de 2018;71(15):1631-46.
2. Honarbakhsh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J, Martin CA, Hunter RJ, Lim WY, et al. A Primary Prevention Clinical Risk Score Model for Patients With Brugada Syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin Electrophysiol*. febrero de 2021;7(2):210-22.
3. Patel N, Kalra R, Doshi R, Bajaj NS, Arora G, Arora P. Trends and Cost of Heart Transplantation and Left Ventricular Assist Devices: Impact of Proposed Federal Cuts. *JACC Heart Fail*. mayo de 2018;6(5):424-32.
4. Wald R, Dorian P, Harel Z. Benefits and Risks of Anticoagulation in Dialysis Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Navigating Through Darkness. *J Am Coll Cardiol*. 28 de enero de 2020;75(3):286-8.
5. Delise P. Risk stratification in Brugada syndrome: the challenge of the grey zone. *Eur Heart J*. 1 de mayo de 2021;42(17):1696-7.
6. Rodríguez-Mañero M, Baluja A, Hernández J, Muñoz C, Calvo D, Fernández-Armenta J, et al. Validación de escalas multiparamétricas de predicción de riesgo de muerte súbita en pacientes con síndrome de Brugada y estudio electrofisiológico. *Revista Española de Cardiología*. 1 de julio de 2022;75(7):559-67.
7. Asada S, Morita H, Watanabe A, Nakagawa K, Nagase S, Miyamoto M, et al. Indication and prognostic significance of programmed ventricular stimulation in asymptomatic patients with Brugada syndrome. *EP Europace*. 1 de junio de 2020;22(6):972-9.
8. Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Jorda P, Borrás R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, et al. The role of clinical assessment and electrophysiology study in Brugada syndrome patients with syncope. *Am Heart J*. febrero de 2020;220:213-23.
9. Lee S, Li KHC, Zhou J, Leung KSK, Lai RWC, Li G, et al. Outcomes in Brugada Syndrome Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators: Insights From the SGLT2 Registry. *Front Physiol*. 10 de marzo de 2020;11:204.
10. Romero J, Li DL, Avendano R, Diaz JC, Tung R, Di Biase L. Brugada Syndrome: Progress in Genetics, Risk Stratification and Management. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. marzo de 2019;8(1):19-27.
11. Asvestas D, Tse G, Baranchuk A, Bazoukis G, Liu T, Saplaouras A, et al. High risk electrocardiographic markers in Brugada syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc*. marzo de 2018;18:58-64.

12. Russo V, Pafundi PC, Caturano A, Dendramis G, Ghidini AO, Santobuono VE, et al. Electrophysiological Study Prognostic Value and Long-Term Outcome in Drug-Induced Type 1 Brugada Syndrome. *JACC: Clinical Electrophysiology*. octubre de 2021;7(10):1264-73.
13. Giustetto C, Cerrato N, Ruffino E, Gribaudo E, Scrocco C, Barbonaglia L, et al. Etiological diagnosis, prognostic significance and role of electrophysiological study in patients with Brugada ECG and syncope. *Int J Cardiol*. 15 de agosto de 2017;241:188-93.
14. Hosseini K, Jahangiri M, Vasheghani Farahani A. Performance of electrophysiologic study in an asymptomatic patient with type 2 intermittent Brugada syndrome: To do or not to do. *Caspian J Intern Med*. 2018;9(1):92-5.
15. Shinohara T, Takagi M, Kamakura T, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, et al. Risk stratification in asymptomatic patients with Brugada syndrome: Utility of multiple risk factor combination rather than programmed electrical stimulation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. febrero de 2021;32(2):507-14.
16. Darar C, Mohammed EA, Mohammed B, Noha EO, Zakaria B. Risk stratification of sudden cardiac death in Brugada syndrome: an updated review of literature. *The Egyptian Heart Journal*. 11 de abril de 2022;74(1):25.
17. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2 de octubre de 2018;72(14):1677-749.
18. Nagase S. Risk stratification in Brugada syndrome - Significance of ECG and depolarization abnormality. *Int J Cardiol*. 15 de marzo de 2020;303:56-7.
19. Eckardt L. [Brugada syndrome: Risk stratification and prevention of sudden cardiac death]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. marzo de 2020;31(1):39-47.
20. Rodriguez, Lopez, Navia, Mora, Dueñas. Síndrome de Brugada. Aspectos fisiopatológicos, clínicos y su asociación con enfermedades infecciosas. 2019;32(034-95):3.
21. Aziz HM, Zarzecki MP, Garcia-Zamora S, Kim MS, Bijak P, Tse G, et al. Pathogenesis and Management of Brugada Syndrome: Recent Advances and Protocol for Umbrella Reviews of Meta-Analyses in Major Arrhythmic Events Risk Stratification. *Journal of Clinical Medicine*. enero de 2022;11(7):1912.
22. Iacopino S, Chierchia GB, Sorrenti P, Pesce F, Colella J, Fabiano G, et al. dST-Tiso Interval, a Novel Electrocardiographic Marker of Ventricular Arrhythmia Inducibility in Individuals With Ajmaline-Induced Brugada Type I Pattern. *Am J Cardiol*. 15 de noviembre de 2021;159:94-9.
23. Popa IP, Șerban DN, Mărănducă MA, Șerban IL, Tamba BI, Tudorancea I. Brugada Syndrome: From Molecular Mechanisms and Genetics to Risk Stratification. *International Journal of Molecular Sciences*. enero de 2023;24(4):3328.

24. London B. Letter by London Regarding Article, “Reappraisal of Reported Genes for Sudden Arrhythmic Death: Evidence-Based Evaluation of Gene Validity for Brugada Syndrome”. *Circulation*. 2 de abril de 2019;139(14):1758-9.
25. Long-term prognosis of patients with Brugada syndrome and an implanted cardioverter-defibrillator | *Revista Portuguesa de Cardiologia (English edition)* [Internet]. [citado 12 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.revportcardiol.org/en-long-term-prognosis-patients-with-brugada-syndrome-an-implanted-articulo-S0870255115001237>
26. Pérez-Riera AR, Mendes JET, Silva FF da, Yanowitz F, Abreu LC de, Figueiredo JL, et al. Brugada syndrome: current concepts and genetic background. *Journal of Human Growth and Development*. 28 de abril de 2021;31(1):152-76.
27. Li KHC, Lee S, Yin C, Liu T, Ngarmukos T, Conte G, et al. Brugada syndrome: A comprehensive review of pathophysiological mechanisms and risk stratification strategies. *Int J Cardiol Heart Vasc*. febrero de 2020;26:100468.