

¿Hay pacientes de bajo riesgo en el síndrome de Brugada?

Andrea Sarkozy MD y Pedro Brugada MD, PhD

Cardiovascular Research and Teaching Institute, Aalst, Bélgica

Datos de contacto:

**Andrea Sarkozy, MD,
Cardiovascular Center
OLV Hospital
Moorselbaan 164, 9300 Aalst, Belgium
Fax: 32-53-72-4185; Tel: 32-53-72-4439
E-mail: andreasarkozy@yahoo.ca**

Estratificación de riesgo en el síndrome de Brugada

En los últimos años, la estratificación de riesgo en el síndrome de Brugada se ha vuelto el centro de atención por diversas razones. En primer lugar, porque el cardiodesfibrilador implantable (CDI) ha probado ser un tratamiento muy efectivo para la enfermedad. Segundo, porque el tratamiento efectivo con CDI es costoso, tiene efectos secundarios y no está enteramente libre de riesgos. Finalmente, porque la identificación precisa y el tratamiento de los pacientes con un riesgo futuro aumentado de muerte súbita puede salvar muchos años de vida de individuos jóvenes y saludables en todo lo demás.

La investigación activa en el área por varios grupos de estudio reveló que la estratificación de riesgo en el síndrome de Brugada es problemática y llevó a la consideración de diversos temas polémicos. El objetivo principal de la estratificación de riesgo es la predicción de episodios futuros de fibrilación ventricular en cualquier momento de la vida. Esto resulta especialmente difícil en los pacientes de edad mediana que nunca han presentado síntomas y cuyo diagnóstico es incidental. Algunos de estos pacientes permanecerán asintomáticos durante toda su vida, pero una minoría de tales pacientes morirá súbitamente sin previo aviso, tal vez en 1 semana o 20 años luego del diagnóstico. La identificación de estos últimos individuos es muy difícil por varias razones. Primero, la enfermedad es rara y la información significativa sólo puede derivarse de grandes registros internacionales, donde los criterios de inclusión y las estrategias de tratamiento difieren entre diferentes centros. En segundo lugar, las tasas de eventos en los estudios de seguimiento son bajas, y de este modo resulta muy difícil identificar predictores estadísticamente significativos. Por último, la enfermedad sólo fue descrita hace 14 años y hasta ahora, incluso los estudios de seguimiento más prolongados ofrecen información solamente por un promedio de los primeros 5 años luego del diagnóstico.

La búsqueda de los predictores de riesgo ideales continúa. El factor de riesgo ideal debería ser fácil de emplear, económico, reproducible, poco invasivo, aplicable en todos los pacientes y disponible en todas las partes del mundo. Lo que es aun más importante, debería ser lo suficientemente sensible para evitar la pérdida de adultos jóvenes saludables por muerte súbita,

y lo suficientemente específico para evitar implantes innecesarios de CDI. Sin embargo, al juzgar la utilidad de un factor de riesgo debería recordarse que una baja sensibilidad y un valor predictivo positivo (ausencia de FV en pacientes con resultados positivos de la prueba) en un seguimiento de 5 años, no significa que tal predictor no sea útil, puesto que probablemente la enfermedad implica un riesgo de muerte súbita de por vida. Creemos que dadas las consecuencias devastadoras de un falso resultado negativo (muerte súbita en pacientes con prueba negativa), la especificidad y el valor predictivo negativo de un parámetro son aun más importantes.

Existe un consenso general en relación con los sobrevivientes de paro cardíaco, que presentan un alto riesgo de eventos arrítmicos recurrentes peligrosos para la vida (17 a 62% en los 4-7 años siguientes) y en consecuencia, deben recibir CDI (1-5). Este trabajo se enfocará en las ventajas y desventajas de los factores de riesgo actualmente disponibles en pacientes sin muerte súbita abortada previa.

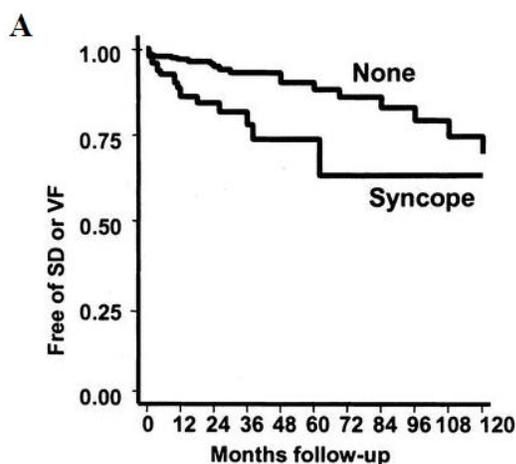
Síncope en portadores de síndrome de Brugada

Los tres registros más extensos que incluyen pacientes con síndrome de Brugada e historia de síncope, informaron que durante seguimiento de 24 a 39 meses, 6 a 19% de los pacientes sufrió un evento arrítmico (fibrilación ventricular o MS documentados) (2-5). En nuestro registro internacional que consiste en una gran cantidad de pacientes sin paro cardíaco previo (547 pacientes, 124 pacientes con síncope), la presencia de síncope en análisis univariado y multivariado, fue un predictor significativo de eventos arrítmicos futuros; razón de riesgo 2,79 (95% IC: 1,5-5,1), $p=0,002$ y 2,5 (95% IC: 1,2-5,3), $p=0,017$, respectivamente (Figura 1/a) (5). En el segundo registro europeo más importante, con 212 pacientes con o sin paro cardíaco (incluyendo 65 pacientes con síncope), en presencia de bajo poder estadístico por la baja tasa de eventos, en análisis univariado, la presencia de síncope aun fue un predictor significativo de eventos arrítmicos futuros ($p=0,0028$) (el resultado del análisis multivariado no se informó en este estudio) (Figura 1/b) (3). Finalmente, el tercer registro italiano más importante, con 200 pacientes con ECG tipo silla de montar (saddleback) o *coved*, con o sin paro cardíaco (incluyendo

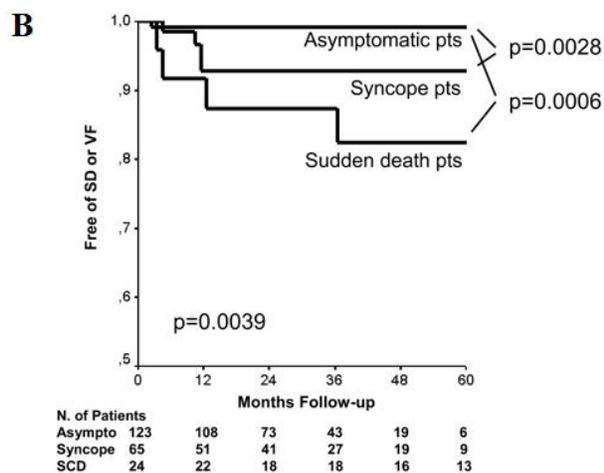
34 pacientes con síncope), informó que en análisis multivariado, el síncope por sí mismo no fue predictor de futuros eventos arrítmicos. Sin embargo, el síncope en combinación con presencia de supradesnivel espontáneo del segmento ST fue un predictor significativo ($p < 0,002$) (Figura 3/b) (2). Por lo tanto, existe un consenso general de que la presencia de historia de síncope es un predictor útil de eventos cardíacos futuros en pacientes con síndrome de Brugada pero sin paro cardíaco previo. Sin embargo, en base a los datos de los dos registros mencionados en primer lugar, los dos primeros grupos recomiendan implante de CDI en todos los pacientes con historia de síncope de origen desconocido (3,5); mientras que el grupo de estudio italiano sólo si el síncope está acoplado a presencia de supradesnivel ST espontáneo (en silla de montar o *coved*) (2). Existe un consenso general sobre la ausencia de historia de síncope (y muerte súbita abortada), que identifica un grupo de pacientes con riesgo menor de futuros eventos arrítmicos.

No obstante, hay varios aspectos problemáticos con la presencia de síncope como factor de riesgo. Primero, el diagnóstico de etiología exacta del síncope no siempre es claro. En una población joven de síndrome de Brugada, también es probable que el síncope vasovagal ocurra con frecuencia. En algunos pacientes identificados incidentalmente, una historia detallada con frecuencia revela episodio de síncope que ocurre en circunstancias poco claras 10-20 años antes de la presentación actual. Por ejemplo, en nuestra población primaria con CDI profiláctico de 47 pacientes, 4 tuvieron síncope recurrente, probablemente vagal durante el seguimiento, lo que indica que los episodios sincopales de estos pacientes antes del implante de CDI probablemente también fueran de origen vasovagal. En estos pacientes, la presencia de historia de síncope probablemente sugiera falsamente riesgo aumentado de muerte súbita. Sin embargo, en nuestra opinión, el riesgo asociado a diagnóstico y tratamiento erróneas (no implantar CDI) es demasiado alto, siendo muerte súbita a una edad muy precoz.

Figura 1.



Kaplan-Meier analysis of arrhythmic events (sudden cardiac death [SD] or documented ventricular fibrillation [VF]) during follow-up depending on presence or absence of a history of syncope (A).
From: Brugada et al: *Circulation* 2003;108:3092-3096



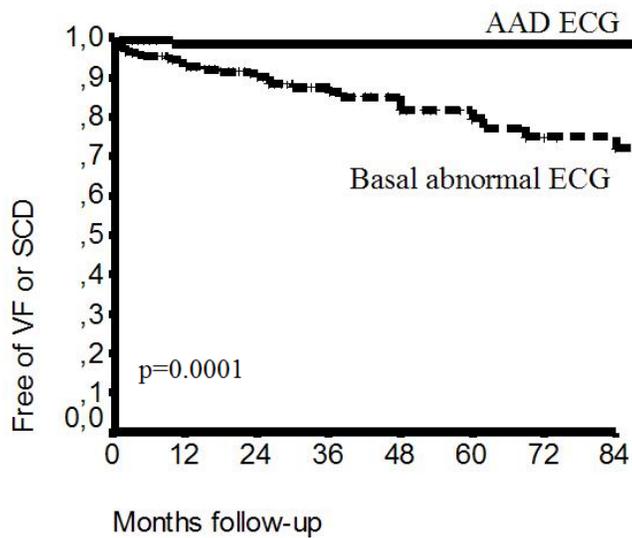
Kaplan-Meier analysis of arrhythmic events (sudden cardiac death or documented ventricular fibrillation) during follow-up depending on clinical presentation when abnormal ECG was identified. P=0.0039 represents overall comparison.
From Eckardt et al: *Circulation* 2005;111:257-63

ECG en síndrome de Brugada

El valor predictivo de la presencia de anormalidad ECG espontánea también se ha investigado en los tres grupos de estudio de los registros. En nuestro registro de 547 pacientes con o sin síncope pero sin paro cardíaco previo, el análisis univariado demostró que el ECG espontáneamente anormal era un predictor significativo de ocurrencia de arritmia; razón de riesgo: 7,69 (95% IC: 1,9-33,3), $p=0,0001$ (Figura 2) (5). En análisis multivariado la presencia de ECG anormal espontáneo ya no fue un predictor independiente; razón de riesgo: 2,86 (95% IC 0,7-12,3), $p=0,103$. Sin embargo, en combinación con presencia o ausencia de síncope e inducibilidad o no inducibilidad durante el estudio electrofisiológico (EEF) resultó útil para diferenciar los pacientes de bajo y alto riesgo. En el análisis de regresión logística, en presencia de anormalidad ECG espontánea (dependiendo de presencia de síncope e inducibilidad) la probabilidad en 2 años de eventos arrítmicos varió entre 1,8 a 27%, mientras que en ausencia de anormalidad espontánea entre 0,5 a 9,7% (5). El segundo registro europeo más extenso, con 212

pacientes con a sin paro cardíaco, en presencia de bajo poder estadístico por tasas bajas de eventos, en análisis univariado la presencia de ECG tipo I espontáneo tendió a ser un predictor de eventos arrítmicos futuros ($p=0,046$) (el resultado del análisis multivariado no se informó en este estudio) (Figura 3/a) (3). Finalmente, en el registro italiano con 200 pacientes con ECG tipo silla de montar o *coved*, con o sin paro cardíaco, en análisis de método de tabla de vida (que considera la edad de los pacientes en vez de la extensión del seguimiento), el supradesnivel espontáneo del segmento ST basal (en silla de montar o *coved*) fue un predictor significativo de eventos futuros ($p<0,001$). En el análisis multivariado la presencia espontánea de supradesnivel ST no fue un predictor significativo de eventos arrítmicos futuros (razón de riesgo 2,1 (95% IC: 0,7-6,9) $p>0,05$). Sin embargo, como mencionamos previamente, la presencia de supradesnivel espontáneo del segmento ST en combinación con síncope, fue un predictor significativo ($p<0,002$) (Figura 3/b) (2). En base a estos hallazgos, existe un consenso general de que la presencia de anomalía ECG espontánea probablemente identifica a un grupo de pacientes con riesgo mayor de eventos arrítmicos futuros.

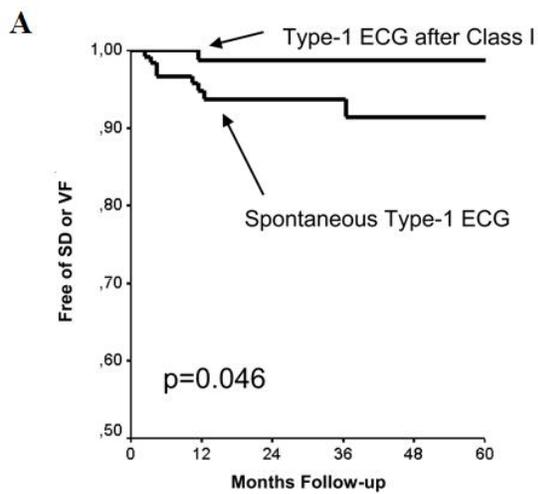
Figura 2.



Kaplan-Meier analysis of arrhythmic events (sudden cardiac death [SD] or documented ventricular fibrillation [VF]) during follow-up depending on the presence of basal spontaneously abnormal abnormal ECG. AAD ECG = abnormal ECG after antiarrhythmic drug challenge
 Data is based on Brugada et al: Circulation 2003;108:3092-3096

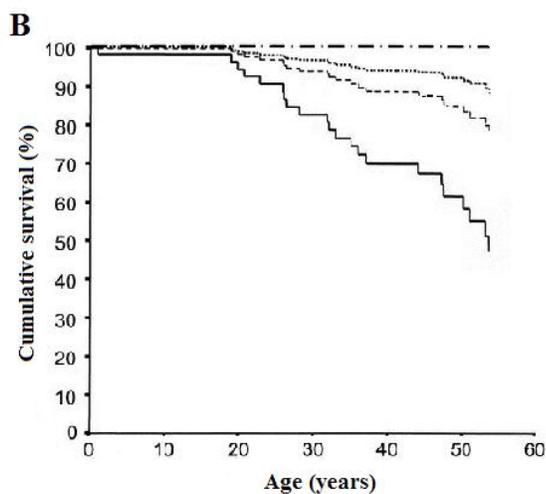
No obstante aun quedan varios aspectos sin resolver sobre la presencia de anormalidad ECG espontánea como factor de riesgo. En primer lugar, como mencionamos antes, algunos estudios consideran la presencia espontánea de anomalías ECG tipo silla de montar o *coved*, mientras que otros sólo consideran la presencia de ECG tipo I *coved*. Segundo, se sabe bien que la presencia de ECG tipo I espontáneo es variable. Nuestro análisis reciente de centro único de población con CDI profiláctico primario, en la que hay una gran cantidad de ECGs disponibles por cada paciente, indica que el patrón ECG tipo I es intermitente en todos los pacientes si se registra la cantidad suficiente de ECGs. Además nuestros datos sugieren que en pacientes que han presentado al menos un ECG tipo I espontáneo documentado, si se analizan todos ECGs disponibles del paciente, sólo alrededor del 25% de los mismos muestran el patrón diagnóstico tipo I *coved* (datos a ser presentados en el Congreso Mundial de Cardiología, Barcelona, 2006).

Figura 3.



N. of Pat. with Type I ECG						
Class I	87	80	58	43	24	13
Spont	125	104	78	49	34	19

Kaplan-Meier analysis of arrhythmic events (sudden cardiac death or documented ventricular fibrillation) during follow-up depending on ECG pattern (spontaneous type 1 ECG vs transient type 1 ECG) From Eckardt et al: *Circulation* 2005;111:257-63



Cox regression analysis of cumulative survival from cardiac arrest according to the presence of positive ECG at baseline plus history of syncope (continuous line), positive ECG at baseline only (hatched line), history of syncope (dotted line), and history of syncope with negative ECG pattern at baseline (dotted-hatched line).
From: Priori et al: *Circulation* 2002;105:1342-1347

Estudio EF

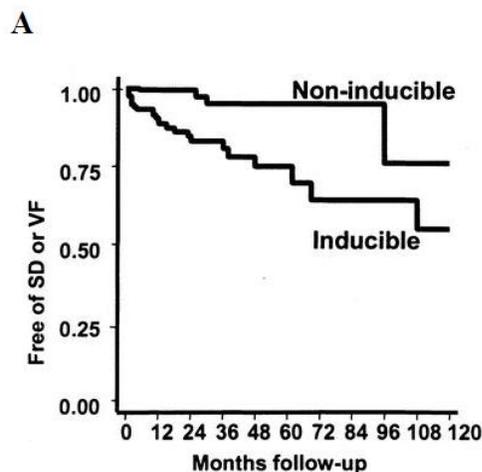
Actualmente, el tema más polémico en la estratificación de riesgo de pacientes con síndrome de Brugada es la utilidad del estudio EF. Nuestro grupo ha analizado repetidamente los datos de los registros en general y en subpoblaciones diferentes (sintomáticos, asintomáticos) con resultados consistentes. En nuestros datos de registros de 547 pacientes con o sin síncope pero sin paro cardíaco previo, en análisis univariado, la inducibilidad de arritmia ventricular sostenida fue un fuerte predictor de sobrevida libre de arritmias con razón de riesgo de 8,33 (95% IC:2,8-25), $p=0,0001$ (5) (Figure 4/a). En análisis multivariado la presencia de inducibilidad durante estudio EF fue un predictor independiente con razón de riesgo de 5,88 (95% IC: 2-16,7), $p=0,0001$ (5). El segundo registro más extenso con 212 pacientes con o sin paro cardíaco, en presencia de bajo poder estadístico por tasas bajas de eventos, informaron que la inducibilidad durante el estudio EF no fue un predictor de eventos arrítmicos futuros. En este análisis, en presencia de tasas bajas

de eventos, la especificidad y la sensibilidad fueron bajas (50% y 56% respectivamente) con un valor predictivo positivo muy bajo (5,4%) y un valor predictivo negativo muy alto (95,7%); todos los pacientes asintomáticos no inducibles permanecieron asintomáticos (3). En forma similar, en el registro italiano con 200 pacientes con ECG tipo silla de montar o *coved*, con o sin paro cardíaco, la inducibilidad en estudio EF se analizó mediante el método mencionado antes de tabla de vida, y se informó que no fue predictora de eventos futuros (Figura 4/b). En este estudio se informó sobre una baja especificidad y sensibilidad (36% y 66% respectivamente) con valor predictivo positivo muy bajo (14%) pero negativo alto (86%) para la estimulación eléctrica programada (2).

Resulta difícil explicar las diferencias principales entre los tres registros en el valor predictivo del estudio EF. Una explicación posible son las tasas más altas de eventos en nuestro registro en comparación con los otros 2 registros, como lo propusieron Eckardt y cols., por vicios de selección por inclusión de pacientes y familias más graves desde la década de 1990, cuando se describió el síndrome por primera vez (3). En tal momento sólo pacientes y familias con las presentaciones más severas de la enfermedad se diagnosticaron. Para evaluar esta explicación, recientemente efectuamos un análisis de nuestros datos de registros de pacientes que eran completamente asintomáticos y que no tenían historia familiar de muerte súbita o síndrome de Brugada (individuos fortuitos). De los 168 individuos identificados, el ECG fue anormal espontáneamente en el 92%. Durante un seguimiento promedio de 28 meses, hubo 5 muertes súbitas y 7 eventos de FV (6%). Las 5 MS ocurrieron en individuos que no se sometieron a estudio EF y no tenían CDI (6), enfatizando una vez más el papel predictivo del estudio EF en la población de pacientes asintomáticos. Los diferentes protocolos de estimulación también pueden tener un papel en la explicación de las discrepancias. Aunque nuestro registro también es un estudio multicéntrico con protocolos que difieren entre centros, en nuestra población de estudio la gran mayoría de pacientes fue estimulada sólo desde un sitio (ápice del VD) con un máximo de tres longitudes de ciclo básicas y un máximo de 3 extrasístoles con intervalo mínimo de acoplamiento no menor a 200 ms. Además, los diferentes criterios de inclusión, especialmente la inclusión de pacientes con patrón ECG tipo silla de montar no diagnóstico en el registro italiano,

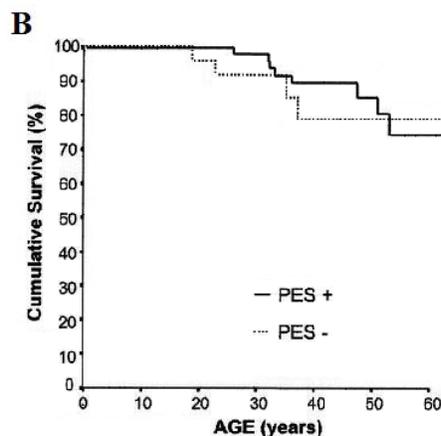
también podrían tener un papel significativo. Asimismo, en los otros 2 estudios el valor predictivo del estudio EF se calculó en forma conjunta para los pacientes sintomáticos y asintomáticos. Los diferentes métodos estadísticos, especialmente el análisis de tabla de vida, cuando se emplea la edad de los pacientes en vez del seguimiento para efectuar el análisis (en una población de estudio con una edad promedio de 41 ± 18 años) también pueden tener un papel importante. Finalmente, debe destacarse que en presencia de tasas de eventos muy bajas y seguimiento relativamente corto en enfermedad con riesgo de arritmias para toda la vida, no es posible derivar ninguna conclusión definitiva sobre el valor predictivo de cualquier examen.

Figura 4.



Kaplan-Meier analysis of arrhythmic events (sudden cardiac death [SD] or documented ventricular fibrillation [VF]) during follow-up depending on inducibility of sustained ventricular arrhythmias during electrophysiological study (B).

From: Brugada et al: *Circulation* 2003;108:3092-3096



N. of Patients:

PES +:	58	56	54	48	30	17	9
PES -:	29	27	25	20	11	6	1

Kaplan-Meier analysis of cumulative survival from cardiac arrest, based on the outcome of PES. PES+ indicates patients with inducible VF (continuous line); PES-, patients without inducible VF (dotted line). Log-rank test, $P > 0.05$, NS.

From: Priori et al: *Circulation* 2002;105:1342-1347

Otros factores de riesgo

Género

Se ha documentado adecuadamente que entre los pacientes con síndrome de Brugada, la proporción masculino:femenino es 3:1 (1-5), excepto la variante del sudeste asiático de la enfermedad, donde la proporción es 8:1 (7). En nuestros datos de registros en análisis multivariado, el género masculino fue un predictor de sobrevida libre de eventos, con razón de riesgo de 5,26 (95%: 1,6-16,6), $p=0,001$. Sin embargo en análisis multivariado, el género masculino ya no fue un predictor independiente (5). En forma similar en los otros 2 registros, no se informó que el género masculino fuera predictor (2,3). No obstante, debe recordarse que la

mayor parte de los pacientes del registro son hombres. De este modo, por la pequeña cantidad de pacientes, sólo unos pocos datos se encuentran disponibles sobre las características de la enfermedad en pacientes femeninos. En la actualidad, no resulta claro si los pacientes femeninos tienen un riesgo menor de eventos arrítmicos o no.

Historia familiar de muerte súbita

Aunque en la práctica clínica diaria la historia familiar de muerte súbita con frecuencia se considera un factor de riesgo adicional, ninguno de los tres registros mostró ningún papel predictivo para este factor (2-5). Sin embargo, debe destacarse que en los registros ningún valor de corte superior de edad se empleó para evitar el efecto confuso de muerte súbita por coronariopatía. Además, el papel posible de las muertes súbitas múltiples o muerte súbita de familiares en primer grado vs. segundo grado tampoco se ha investigado. A pesar de la evidencia actualmente disponible, a veces resulta difícil descuidar la muerte súbita de un familiar cercano a una edad temprana, especialmente en presencia de factores psicológicos fuertes en los familiares restantes. Hasta que haya más datos disponibles, las decisiones con frecuencia se toman sobre una base individual en vez de en base a evidencias científicas fuertes.

Edad

Aunque en la primera descripción del síndrome de Brugada en ocho pacientes, tres fueron niños (8), posteriormente los registros revelaron que el síndrome de Brugada es extremadamente raro en la población pediátrica. Además los estudios poblacionales revelaron que la prevalencia de patrón ECG de Brugada asintomático es muy baja (0,005%) incluso en la población pediátrica asiática en comparación con los adultos (0,14-0,7%) (9,10). Además, un estudio menor de familiares de 16 casos testigos portadores de mutación SCN5A, reveló que la penetrancia en niños es sólo 17% en contraste con el 100% en adultos (11). En otro estudio único de familia de mutación SCN5A que causa tanto síndrome de Brugada como LQT3, el supradesnivel ST en el ECG sólo comenzó a manifestarse luego de los 5 años de edad (12). Todos estos datos indican

que por una razón desconocida tanto el fenotipo ECG y los síntomas en la gran mayoría de los pacientes se manifiesta en la adultez. Recientemente investigamos los datos de seguimiento de los familiares pediátricos asintomáticos con apremio farmacológico antiarrítmico clase I positivo. Durante el seguimiento a mediano plazo de esta pequeña población de pacientes, ninguno de los pacientes presentó eventos (datos a ser presentados en el Congreso Mundial de Cardiología 2006, Barcelona). Estos datos preliminares deben confirmarse aun en una población más extensa de pacientes, pero probablemente sugieren que los familiares pediátricos asintomáticos tienen un riesgo muy bajo a mediano plazo de eventos arrítmicos.

Otros parámetros ECG

En estudios menores de pacientes sintomáticos y asintomáticos con síndrome de Brugada, se informó sobre resultados prometedores con uso de ECG de señales promediadas (SAECG por sus siglas en inglés) como factor de riesgo para predecir eventos arrítmicos futuros (13,14). No obstante, mayores datos en una población más extensa de pacientes con un seguimiento prospectivo, son necesarios para confirmar estas observaciones.

Conclusión

En resumen, datos recientes indican que pacientes con síndrome de Brugada pero sin historia previa de paro cardíaco previo o síncope de origen desconocido tienen un riesgo mucho menor de eventos arrítmicos. En esta población de pacientes asintomáticos, los que presentan ECG basal normal tienen un riesgo futuro de eventos arrítmicos similar a la población general y así, se les puede dar confianza. En base a los datos disponibles actualmente, los pacientes asintomáticos que presentan ECG anormal basal tienen un riesgo bajo de eventos arrítmicos, aunque lo suficientemente alto para garantizar una mayor estratificación de riesgo con el mejor método disponible actualmente; el estudio electrofisiológico. Si durante el estudio electrofisiológico el paciente no es inducible, debe considerársele en bajo riesgo de futuros eventos arrítmicos. Finalmente, nuestros datos recientes indican que los niños identificados en el

"screening" familiar de un caso testigo, con ECG normal basal, también tienen un buen pronóstico a corto plazo. Sin embargo, incluso en esta población de bajo riesgo, consideramos importante seguir las recomendaciones. Aun más importante, les pedimos a los pacientes que se pongan en contacto con nosotros inmediatamente en caso de síncope. Todos los pacientes deben evitar las drogas clase I que pueden empeorar el síndrome de Brugada y si tienen fiebre, se la debe tratar en forma agresiva. Asimismo, recomendamos en todas las familias el "screening" de los familiares en primer grado.

Referencias

1. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M et al: Brugada syndrome: Report of the second consensus conference. *Circulation* 2005; 111: 659-670.
2. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M et al: Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105:1342–1347.
3. Eckardt L, Probst V, Smits JPP et al: Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment- elevation Brugada syndrome *Circ* 2005;111:257-63
4. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C et al: Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; 105:73–78.
5. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; 108:3092–3096.
6. Brugada P, Brugada J, Brugada R: The fortuitous individual with a Brugada-like electrocardiogram *Heart Rhythm* 2005;AB31-2
7. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S et al: Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men *Circ* 1997;96:2595-600
8. Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome *JACC* 1992;20:1391-6
9. Oe H, Tagaki M, Tanaka A et al: Prevalence and clinical course of the juveniles with Brugada-type ECG in Japanese population *PACE* 2005;28:549-54
10. Yamakawa Y, Ishikawa T, Uchino K et al: Prevalence of right bundle-branch block and right precordial ST-segment elevation (Brugada-type electrocardiogram) in Japanese children *Circ J* 2004;68:275-9
11. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G et al: Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome; different incidences in familial and sporadic disease *Hum Mutat* 2003;21:651-2

12. Beaufort-Krol GC, Van den Berg MP, Wilde AAM et al: Developmental aspects of long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome on the basis of a single SCN5A mutation in childhood *J Am Coll Cardiol* 2005;46:331-7
13. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K et al: Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: Insight into risk stratification *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1628-34
14. Ajiro Y, Hagiwara N, Kasanuki H: Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:45-51