

## Reclasificar algunas canalopatías: Cambios tras una larga espera

### *Reclassifying some channelopathies: Changes after a long wait*

Dra. Margarita Dorantes Sánchez<sup>1</sup>✉ , Dra. Marleny Cruz Cardentey<sup>2</sup> , Dr.C. Jesús A. Castro Hevia<sup>1</sup>  y Dr. Osmín Castañeda Chirino<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Arritmias y Estimulación Cardíaca, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Departamento de Arritmia y Marcapasos, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

*Full English text of this article is also available*

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 5 de octubre de 2020

Aceptado: 19 de noviembre de 2020

Online: 13 de septiembre de 2021

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

#### Abreviaturas

**AVM:** arritmias ventriculares malignas

**SBr:** síndrome de Brugada

**TSVD:** tracto de salida del ventrículo derecho

**VD:** ventrículo derecho

#### RESUMEN

Desde hace tiempo la muerte súbita cardíaca y las arritmias ventriculares malignas, en sujetos sin cardiopatía estructural demostrable por métodos convencionales, ha sido tema de controversia. Las enfermedades eléctricas primarias se hicieron equivalentes a enfermedades puramente eléctricas y el término «canalopatía» ha experimentado modificaciones porque a las mutaciones genéticas se añaden alteraciones en algunas proteínas interactuantes y porque existen anomalías estructurales como inflamación, fibrosis, adiposis, miocarditis, microaneurismas, aumento del colágeno, disfunción mecánica y otras, evidenciadas por procedimientos diagnósticos más sensibles: el corazón es normal en apariencia pero los miocitos no lo son. A la base genética (disfunción iónica) y a la presentación clínica, se integran alteraciones estructurales y se consideran los síndromes de Brugada, de QT largo y de QT corto, como enfermedades orgánico-funcionales, electroanatómicas, con la necesidad de su reclasificación, lo cual es trascendente para estratificar riesgo y adoptar la conducta terapéutica más apropiada.

**Palabras clave:** Canalopatías, Arritmias ventriculares malignas, Síndrome de Brugada

### *Reclassifying some channelopathies: Changes after a long wait*

#### ABSTRACT

*Sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias –in individuals without demonstrable structural heart disease by conventional methods–, have long been a subject of controversy. Primary electrical diseases became equivalent to purely electrical diseases, and the term “channelopathy” has undergone modifications because alterations in some interacting proteins are added to genetic mutations, and because there are structural abnormalities such as inflammation, fibrosis, adiposis, myocarditis, microaneurysms, increased collagen, mechanical dysfunction and others, evidenced by more sensitive diagnostic procedures: the heart is normal in appearance but the myocytes are not. In addition to the genetic basis (ion channel dysfunction) and the clinical presentation, structural alterations are integrated and Brugada, long QT and short QT syndromes are considered as organic-functional, electroanatomic diseases, requiring their reclassification, which is transcendental to stratify risk and adopt the most appropriate therapeutic approach.*

**Keywords:** Channelopathies, Malignant ventricular arrhythmias, Brugada syndrome

✉ M Dorantes Sánchez  
Instituto de Cardiología y Cirugía  
Cardiovascular. Calle 17 N° 702,  
Vedado, Plaza, CP 10400.  
La Habana, Cuba.  
Correo electrónico:  
dorantes@infomed.sld.cu

***“Expanding our diversity to expand our reach”***

Weaver, 2008

## INTRODUCCIÓN

La muerte súbita cardíaca y las arritmias ventriculares malignas (AVM) en sujetos jóvenes, por lo general, y con corazón aparentemente normal, han representado un gran conflicto y un reto para la cardiología mundial<sup>1,2</sup>. El tema de las llamadas canalopatías ha permanecido por mucho tiempo sujeto a controversias y acaloradas opiniones enfrentadas entre sí, desde su terminología, su patogenia, su conducta terapéutica y su propio desarrollo<sup>3</sup>. En principio se habló de canalopatías como enfermedades arrítmicas hereditarias con peligro para la vida, originadas por mutaciones genéticas en los canales iónicos, en sujetos sin enfermedad cardíaca estructural. Con el tiempo, a este concepto fueron agregándose modificaciones: podía tratarse de corazones intactos en apariencia pero con miocitos anormales; no existir cardiopatía estructural si se evaluaba por métodos convencionales, pero sí con otros procedimientos diagnósticos más sensibles; presentarse anomalías estructurales moleculares miocárdicas; participar las proteínas en su patogenia, y otras<sup>4-13</sup>.

Las mutaciones pueden alterar las propiedades biofísicas y estructurales de las proteínas intracelulares, originar anomalía estructural de los canales iónicos y modificar su arquitectura. Entonces, ¿habría que cambiar el nombre de estas entidades? Se propuso el término de síndromes arritmogénicos hereditarios en sujetos sin cardiopatía estructural demostrable por métodos convencionales, con la idea de que algunas proteínas interactúan con los canales iónicos<sup>5</sup>. Los eventos de muerte súbita cardíaca arritmogénica en estos pacientes han sido, desde hace tiempo y hasta hoy, del mayor interés para los cardiólogos del mundo; no es asunto cerrado y su discusión y análisis están presentes en casi todos los congresos y publicaciones científicas de la especialidad.

Es un tema muy polémico donde se intenta precisar si se trata de corazones carentes en absoluto de anomalías estructurales o éstas existen pero no se evidencian en los estudios convencionales sino sólo en otros más complejos, y el corazón supuestamente sano es anormal a nivel de los miocitos. Sobre la presencia de estas anomalías estructurales en los síndromes de QT largo, de QT corto y de

Brugada (SBr), algunos investigadores han publicado trabajos desde hace años, unos han sido reconocidos tiempo después, otros se han descrito más recientemente, pero todos significan una revolución en este campo y plantean la necesidad de reclasificar algunas enfermedades concebidas antes como puramente eléctricas y ahora como orgánico-funcionales<sup>4,12</sup>.

En este sentido, son varias las posibilidades a plantear: *a)* la canalopatía lleva a anomalías estructurales, *b)* una anomalía estructural se expresa en variados fenotipos de canalopatía, o *c)* se asocian ambas situaciones (canalopatía y anomalía estructural).

En 1991 el grupo de Nador-Schwartz *et al.*<sup>7</sup> publicó, por primera vez, el hallazgo de anomalías estructurales en el síndrome de QT largo, con evidencia en estudios ecocardiográficos; pero hubo que esperar 18 años para que se diera crédito a sus observaciones. Más recientemente, la resonancia magnética nuclear y otros procedimientos diagnósticos apoyan sus observaciones<sup>10,11</sup>.

## CANALOPATÍAS

### Síndrome de Brugada, papel del tracto de salida del ventrículo derecho

En esta enfermedad se discuten varias teorías<sup>14</sup>:

1. Un trastorno de la repolarización con dispersión transmural a nivel del ventrículo derecho (VD) y del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD), origina los signos eléctricos y las arritmias.
2. Un trastorno de la despolarización con retraso de la activación subepicárdica en el VD, TSVD y a nivel infrahisiano, evidenciado en las señales promediadas, los potenciales tardíos y los fraccionamientos.
3. La existencia de corrientes electrotónicas, mezcla de alteraciones estructurales y funcionales con falla de la excitación epicárdica del VD y del TSVD (desequilibrio corriente y carga *current-to-load-mismatch*). En las teorías 2 y 3 existe una estructura anormal del miocardio del TSVD.
4. Una expresión anormal de la cresta neural en el desarrollo del TSVD. En la embriogénesis, la cresta neural juega un papel crítico en la morfogénesis del TSVD<sup>14</sup>.

El SBr se ha descrito y concebido por muchos como una enfermedad eléctrica pura, la consideran

una canalopatía en ausencia de anomalías cardíacas estructurales, y han sido muy debatidos su prevalencia y el significado de estas anomalías. Sin embargo, desde hace años algunos autores como Martini<sup>2,14,15</sup>, Frustaci-Priori<sup>16</sup>, Pappone<sup>17,18</sup>, incluso Brugada<sup>19,20</sup> en tiempos recientes, plantean la existencia de anomalías electromecánicas en el VD y se preguntan si es una variedad de miocardiopatía. Se han descrito daños cardíacos estructurales con alteración en la superficie epicárdica, fibrosis intersticial, aumento del colágeno, disminución de la contractilidad, depresión de la función mecánica (alteración que podía originar síncope sin relación con una AVM). El sustrato arrítmico en el TSVD y su tamaño dinámico, hace que a mayor sustrato, menor contractilidad; con afectación de la electrofisiología y de la función mecánica.

Se describen otras anomalías estructurales como espigas que indican activación ventricular temprana del sistema Purkinje derecho o del TSVD y electrogramas locales funcionales anormales de menor amplitud. Una evidencia importante a favor de esto es que al aplicar radiofrecuencia en esa zona, se normaliza el segmento ST, no se presentan ni se inducen AVM y disminuyen las recidivas (el sustrato electroanatómico origina vulnerabilidad a las arritmias). Estas anomalías electroanatómicas e histológicas del TSVD se integran con la clínica y la genética, y se ha transitado de ver el síndrome como un proceso electrofuncional genético puro a concebirlo como una anomalía estructural-funcional o como coexistencia de ambos hechos (cambia el concepto clásico y pasa a verse como un trastorno orgánico-funcional). A la causa genética se suman factores estructurales (conjunto electroanatómico-funcional), tales como la inflamación, la fibrosis, la adiposis y otros, en combinación con un sustrato arrítmico (gradiente patológico de epicardio a endocardio por inflamación del miocardio del TSVD, con electrocardiograma anormal y AVM). Ello explicaría el fenotipo tardío del SBr, por el desarrollo del sustrato arrítmico con el paso del tiempo, agregando elementos funcionales. Existen mutaciones de genes de proteínas sarcoméricas relacionadas con las anomalías estructurales y eléctricas que comparten las mismas causas o son dos alteraciones separadas<sup>21-34</sup>.

En 1989 Martini *et al.*<sup>2</sup> hicieron la primera publicación en la que informaron anomalías estructurales evidenciadas en estudios ecocardiográfico y angiográfico, analizaron 6 pacientes reanimados de episodios de fibrilación ventricular con afectación de la motilidad de la pared del VD y biopsias que

mostraban tejido fibrolipomatoso. Se trataba de una aparente fibrilación ventricular idiopática pero con anomalías predominantes en el VD y se planteó que la enfermedad cardíaca eléctrica podía asociarse a un sustrato patológico, sobre todo en el VD, y que anomalías tales como el aumento de la duración del QRS y su fragmentación, expresaban trastornos de la conducción y un trasfondo anatómico, revelado en las señales promediadas y en el aumento del intervalo HV (causado por fibrosis), con atrofia y adiposis en el TSVD, y presencia de colágeno entre el músculo del VD y del TSVD. Todo ello habla de una enfermedad cardíaca orgánica estructural derecha, con conducción lenta en el TSVD. Una prueba a favor de esta idea es que la ablación por radiofrecuencia en el endocardio y el epicardio (trabajos experimentales y clínicos), elimina las extrasístoles y las recurrencias arrítmicas. Otros estudios útiles son el mapeo electroanatómico de alta resolución, la tomografía por haz de electrones y la angiografía por radionúclidos; la biopsia se considera de menor utilidad y, en general, en los últimos tiempos se realizan pocas autopsias en estos pacientes. Se tiende a concebir su fisiopatología de manera integral, como una enfermedad estructural del sistema de conducción de la rama derecha y del TSVD<sup>14,18,22,28</sup>.

En 1953 Osher y Wolff, citado por Martini *et al.*<sup>14</sup>, informaron el primer caso de lo que luego se conocería como SBr. Martini resumió 22 estudios de diferentes autores que informan alteraciones estructurales en pacientes con SBr, se trataría de una sutil enfermedad orgánica del VD, con anomalía de la despolarización.

Frustaci-Priori *et al.*<sup>16</sup> estudiaron el sustrato histológico cardíaco y el papel de una enfermedad cardíaca estructural en relación con la disfunción de los canales iónicos, y detectaron alteraciones estructurales en el 100% de las biopsias endomiocárdicas de los 18 sujetos con corazones aparentemente normales. Encontraron anomalías estructurales ocultas en los miocardiocitos, sobre todo en el VD, microaneurismas y miocarditis, cambios miocardiopáticos, reemplazo adiposo, degeneración y apoptosis, entre otros, que conferían inestabilidad eléctrica y plantearon tres posibles orígenes: infeccioso, inflamatorio y genético. Además, consideraron que el patrón de elevación del ST en precordiales derechas no es marcador de un síndrome específico sino una manifestación eléctrica común a diversas alteraciones estructurales del VD, detectadas por biopsia (histología, microscopía electrónica, inmunohistoquímica), tomografía, pesquisaje (*screening*) molecular y

autopsia<sup>16,35</sup>.

Una de las teorías patogénicas del SBr atribuye esta canalopatía a un defecto de conducción intraventricular en el TSVD, revelado por la electrofisiología intracardiaca y los mapeos epicárdico y endocárdico con retardos de la conducción, electrogramas fragmentados y potenciales tardíos, que desaparecen con la ablación: se normaliza el segmento ST y no se inducen AVM. Se trata de anomalías estructurales no evidentes en las imágenes convencionales y, a veces, observadas en la autopsia. El inicio tardío de las manifestaciones clínicas del SBr se explicaría por tratarse de una enfermedad estructural con desarrollo de un sustrato arritmogénico, aunado a la anomalía funcional<sup>14,31</sup>.

En 2007 Martini<sup>15</sup> precisó el SBr como una enfermedad cardíaca orgánica principalmente del VD, con anomalía de la despolarización (vista en estudio de señales promediadas), añadida a una enfermedad funcional con repolarización alterada; en definitiva, como un proceso miocardiopático subyacente con alteraciones estructurales sutiles que pueden generar depresión de la función sistólica del VD<sup>36</sup>.

Pieroni *et al.*<sup>30</sup> establecieron una interconexión entre lo eléctrico y lo estructural, entre la base genética (disfunción de canales) y las anomalías estructurales (hallazgos de biopsia y de necropsia), con la inducción de eventos clínicos. Todo ello es muy debatido; sin embargo, existen evidencias importantes como el hecho de que la ablación epicárdica elimina las alteraciones electroanatómicas y desaparecen el signo electrocardiográfico y las arritmias. Entonces, se impone reclasificar algunas de estas «tituladas» canalopatías y concebirlas como una combinación de lo estructural y lo eléctrico (electroanatómico), con nuevos conceptos y con una visión revolucionaria en cuanto a la estratificación de riesgo y las estrategias terapéuticas a adoptar (los medicamentos antiinflamatorios disminuirían las AVM).

Pappone *et al.* (2020)<sup>17</sup> consideran que el SBr, ha pasado de ser visto como enfermedad eléctrica pura, a concebirse asociado a anomalías estructurales; y discuten si se trata de una miocardiopatía con anomalías electromecánicas en el VD, fibrosis intersticial en la superficie epicárdica, aumento del colágeno y menor contractilidad, con un sustrato arritmogénico de tamaño dinámico, sobre todo en el TSVD (a mayor tamaño, mayor reducción de la contractilidad). Brugada, Pappone y otros investigadores conciben una anomalía estructural donde, tras la ablación, se logra la normalización del seg-

mento ST y se evita la inducción de AVM o sus recidivas. Básicamente coexiste el déficit genético con alteraciones electroanatómicas (inflamación y fibrosis miocárdicas), que llevan a eventos clínicos y a la inducibilidad de arritmias. Estas anomalías electroanatómicas e histológicas del TSVD, unidas a la clínica y a la genética, están presentes tanto en sujetos asintomáticos como en aquellos que presentan síntomas<sup>17,18,28,33</sup>, también se han realizado estudios histológicos y de autopsia que informan alteraciones en pacientes con diagnóstico de SBr<sup>37-39</sup>.

Se considera que el SBr no es una mera canalopatía iónica, sino una enfermedad cardíaca estructural o la mezcla de ambas situaciones: la canalopatía iónica combinada con una sutil miocardiopatía (hipertrofia y fibrosis intersticial del VD, inflamación, adiposidad y motilidad anormal del TSVD); una unidad orgánico-funcional con un fenotipo tardío<sup>40</sup>. Resulta interesante que Ramón Brugada sea coautor del trabajo de Pieroni *et al.*<sup>30</sup>, donde se plantean estos nuevos conceptos sobre el SBr. El sustrato electroanatómico tiene relación con la vulnerabilidad a las arritmias y requiere de otros factores, además de una reducida función del canal de sodio, con la existencia de una conducción lenta y discontinua que se evidencia mediante el mapeo electrofisiológico de electrocardiograma de imagen (un sustrato electrofisiológico anormal y dispersión de la repolarización en el TSVD)<sup>33,40</sup>.

Algunas preguntas surgen respecto a la fisiopatología del SBr y el TSVD (**Recuadro**). La relación entre la genética, el sustrato arritmico, los factores estructurales (inflamación, fibrosis), electroanatómicos y funcionales, con los eventos clínicos y la vulnerabilidad a las arritmias, resulta trascendente para estratificar riesgo y adoptar medidas terapéuticas — en especial las ablativas (extrasístoles y áreas del TSVD)— que solucionan algunas alteraciones al destruir los sustratos arritmicos y sus desencadenantes. Se requiere la reclasificación de algunas entidades ahora consideradas como orgánico-funcionales, lo que implica cambios revolucionarios en conceptos clásicos.

#### Síndrome de QT corto

En este síndrome se ha informado función sistólica afectada y dispersión de la contracción miocárdica<sup>12</sup>.

#### Síndrome de QT largo

En esta enfermedad se ha visto disfunción diastólica con velocidad de conducción disminuida, duración

**Recuadro.** Interrogantes respecto a la fisiopatología del SBr y el TSVD.

¿Existe relación causal entre la inflamación y el SBr?

¿Cuál es la relación entre el estudio genético, las alteraciones electroanatómicas y el sustrato anatomopatológico?

¿Cuál es la causa de que el examen diagnóstico pueda ser negativo, otro componente (la grasa, por ejemplo)?

¿Es un proceso puramente eléctrico, puramente estructural o ambos coexisten?

¿Se suma la inflamación del TSVD a una predisposición genética, lo que resulta en eventos arrítmicos y muerte súbita?

¿Por qué el patrón suele ser variable y puede haber genética sin eventos y con electrocardiograma normal?

¿Por qué existen áreas de bajo voltaje que afectan el TSVD?

prolongada de la contracción, dispersión mecánica, aumento de la dispersión regional y transmural y alteración de las secuencias ápico-basales y de la relajación longitudinal. En resumen, se trata de un desorden electromecánico<sup>8</sup>.

Nador-Schwartz *et al.* (1991)<sup>7</sup> lo concibieron como una enfermedad eléctrica primaria con disfunción mecánica, pero pasó un tiempo para que se retomaran estos conceptos; los mismos autores dijeron después: “*As far as LQTS is concerned, the idea that this was a purely electrical disease in an otherwise completely normal heart has been around since the early days. When in 1991 and 1994 we attempted to challenge this concept, the cardiological community gave us the cold shoulder. Now, the tide may have turned*”<sup>11</sup>.

Se ha observado dispersión transmural mecánica en estudios de resonancia magnética nuclear, disfunción mecánica, patrón de contracción ventricular anormal, duración más larga y falta de homogeneidad espacial, así como contracción regional disincronica y prolongada<sup>9,10</sup>.

## EPÍLOGO

En los síndromes de QT largo y de Brugada, hubo que esperar años para reconocer las alteraciones estructurales que mucho antes algunos investigadores habían informado: Martini (1989<sup>2</sup>, 1997<sup>4</sup> y 2007<sup>15</sup>) en cuanto al SBr, Nador-Schwartz<sup>7</sup> (1991) respecto al síndrome de QT largo, y Frea<sup>12</sup> (2015) en el QT corto. El conflicto surge porque las enfermedades eléctricas primarias pronto se hicieron erróneamente equivalentes a enfermedades puramente eléctricas, sin disfunción mecánica. Luego de una larga espera, se reevaluaron los datos y se sumaron otras evidencias a favor de estas ideas, asunto que está lejos de haberse agotado, seguirá su discusión y seguramente surgirán otros cambios en el futuro. Las contro-

versias en electrocardiología, como en cualquier campo del saber, han existido y existirán siempre. Algunas vienen desde años atrás, otras son nuevas, pero todas permiten el desarrollo. Seleccionemos hacia qué lado nos inclinamos, con nuestras propias vivencias también, y sepamos que nada es absoluto y —en ocasiones— habrá que tomar de parte y parte.

En definitiva, las controversias surgen porque “*Nada hay más mutable que la verdad y el viento sopla cada vez más alto en dirección a ella*” (de la antigüedad, citado por Alfonso Reyes, el ilustre intelectual mexicano).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation*. 2000;102(6):649-54. [DOI]
2. Martini M, Nava A, Thiene G, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, *et al.* Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J*. 1989;118(6):1203-9. [DOI]
3. Cerrone M, Priori SG. Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2109-18. [DOI]
4. Martini B, Corrado D, Nava A, Thiene G. Syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death: Evidence of an organic substrate. En: Nava A, Rossi L, Thiene G, Eds. *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Amsterdam: Elsevier; 1997. p. 438-53.
5. Papadakis M, Raju H, Behr ER, De Noronha SV, Spath N, Kouloubinis A, *et al.* Sudden cardiac death with autopsy findings of uncertain significance: potential for erroneous interpretation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(3):588-96. [DOI]
6. Kim H, Cho Y, Park Y, Lee H, Kang H, Nah DY, *et al.* Underlying cardiomyopathy in patients with ST-segment elevation in the right precordial leads.

- Circ J. 2006;70(6):719-25. [DOI]
7. Nador F, Beria G, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Locati EH, Lotto A, *et al.* Unsuspected echocardiographic abnormality in the long QT syndrome. Diagnostic, prognostic, and pathogenetic implications. *Circulation*. 1991;84(4):1530-42. [DOI]
  8. Brado J, Dechant MJ, Menza M, Komancsek A, Lang CN, Bugger H, *et al.* Phase-contrast magnet resonance imaging reveals regional, transmural, and base-to-apex dispersion of mechanical dysfunction in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1388-97. [DOI]
  9. Rosenbaum DS. Is long QT syndrome a disease of abnormal mechanical contraction? *Circulation*. 2010;122(14):1353-4. [DOI]
  10. Arbelo E. Another piece of the puzzle: Assessment of mechanical dispersion by magnetic resonance in long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2017; 14(9):1398-9. [DOI]
  11. De Ferrari GM, Schwartz PJ. Long QT syndrome, a purely electrical disease? Not anymore. *Eur Heart J*. 2009;30(3):253-5. [DOI]
  12. Frea S, Giustetto C, Capriolo M, Scrocco C, For-nengo C, Benedetto S, *et al.* New echocardiographic insights in short QT syndrome: More than a channelopathy? *Heart Rhythm*. 2015;12(10):2096-105. [DOI]
  13. Haïssaguerre M, Nademanee K, Hocini M, Cheniti G, Duchateau J, Frontera A, *et al.* Depolarization versus repolarization abnormality underlying inferolateral J-wave syndromes: New concepts in sudden cardiac death with apparently normal hearts. *Heart Rhythm*. 2019;16(5):781-90. [DOI]
  14. Martini B, Martini N, Dorantes M, Márquez M, Zhang L, Fontaine G, *et al.* Pistas de una enfermedad orgánica subyacente en el síndrome de Brugada. *Arch Cardiol Mex*. 2017;87(1):49-60. [DOI]
  15. Martini B. Brugada syndrome; an organic syndrome. *Iran Cardiovasc Res J*. 2007;1(2):64-70.
  16. 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. [DOI]
  17. Pappone C, Monasky MM, Micaglio E, Ciconte G. Right ventricular electromechanical abnormalities in Brugada syndrome: is this a cardiomyopathy? *Eur Heart J*. 2020;22(Suppl E):E101-E104. [DOI]
  18. Pappone C, Ciconte G, Manguso F, Vicedomini G, Mecarocci V, Conti M, *et al.* Assessing the Malignant Ventricular Arrhythmic Substrate in Patients With Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(15):1631-46. [DOI]
  19. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, *et al.* Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6): 1373-81. [DOI]
  20. Brugada P, Brugada J, Brugada R. 'Localized' right ventricular morphological abnormalities in patients with the Brugada syndrome: what is their significance? *Eur Heart J*. 2001;22(12):982-4. [DOI]
  21. Haïssaguerre M, Hocini M, Cheniti G, Duchateau J, Sacher F, Puyo S, *et al.* Localized Structural Alterations Underlying a Subset of Unexplained Sudden Cardiac Death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2018 [citado 2 Oct 2020];11(7): e006120. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circep.117.006120>
  22. 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. [DOI]
  23. Peters S. The history of Brugada syndrome Continuum with arrhythmogenic cardiomyopathy or lone disease? *Int J Cardiol*. 2016;211:84-5. [DOI]
  24. Morgera T, Sinagra GF, Viel E, Ricci C, Bussani R, Camerini F. The syndrome of right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death. Which is the histological substrate? *Eur Heart J*. 1997;18(7):1190-1. [DOI]
  25. Marras E, Basso C, Sciarra L, Delise P. Unexplained syncope, Brugada-like ECG and minimal structural right ventricular abnormalities: which is the right diagnosis? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10(3):273-5. [DOI]
  26. 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. [DOI]
  27. Naccarella F. Aritmie ventricolari maligne in pazienti con blocco di branca destra e persistente sopraslivellamento di ST in V1-V3: probabile cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. *G Ital Cardiol*. 1993;23(12):1219-22.
  28. Pappone C, Brugada J, Vicedomini G, Ciconte G, Manguso F, Saviano M, *et al.* Electrical Substrate Elimination in 135 Consecutive Patients With Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2017 [citado 2 Oct 2020];10(5):e005053. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circep.117.005053>
  29. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schop-

- man FJ, 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. [DOI]
30. Pieroni M, Notarstefano P, Oliva A, Campuzano O, Santangeli P, Coll M, *et al.* Electroanatomic and Pathologic Right Ventricular Outflow Tract Abnormalities in Patients With Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2747-57. [DOI]
31. Corrado D, Migliore F, Zorzi A. Brugada Syndrome: In Search of a Cause. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2758-60. [DOI]
32. Hoogendijk MG, Opthof T, Postema PG, Wilde AA, de Bakker JM, Coronel R. The Brugada ECG pattern: a marker of channelopathy, structural heart disease, or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(3):283-90. [DOI]
33. Zhang J, Sacher F, Hoffmayer K, O'Hara T, Strom M, Cuculich P, *et al.* Cardiac electrophysiological substrate underlying the ECG phenotype and electrogram abnormalities in Brugada syndrome patients. *Circulation*. 2015;131(22):1950-9. [DOI]
34. 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. [DOI]
35. Furukawa S, Morita S, Okunaga H, Wingefeld L, Takaya A, Nakagawa T, *et al.* An autopsy examination case of diagnosed Brugada syndrome. *Am J Int Med*. 2014;2(4):79-82.
36. Bastiaenen R, Cox AT, Castelletti S, Wijeyeratne YD, 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. [DOI]
37. 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(1):17-23. [DOI]
38. Morimoto S, Uemura A, Watanabe E, Hishida H, Watanabe I, Obata A, *et al.* A multicentre histological study of autopsied and biopsied specimens in Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2003;24(Suppl 1):147. [Resumen]
39. Morimoto S, Uemura A, Hishida H. An autopsy case of Brugada syndrome with significant lesions in the sinus node. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(3):345-7. [DOI]
40. Juang JJ, Lin JL. Brugada syndrome: Merely a ion channelopathy, a structural heart disease, or mixed? *Heart Rhythm*. 2017;14(4):590-1. [DOI]