

Krothapalli SM, Giudici M, Demetroulis E, Sigurdsson G, Goldsmith G, Mazur A. Abnormal epicardial electrophysiologic substrate in patients with early repolarization pattern and reduced left ventricular systolic function: A report of two cases. *Heart Rhythm Case Rep.* 2017 Sep; 3(9): 422–426. doi: 10.1016/j.hrcr.2017.06.009

Krothapalli SM, Giudici M, Demetroulis E, y col. Sustrato epicárdico electrofisiológico anómalo en pacientes con patrón de repolarización precoz y función sistólica ventricular izquierda reducida un informe de dos casos. *Heart Rhythm Case Rep.* 2017 Sep; 3(9): 422–426. doi: 10.1016/j.hrcr.2017.06.009

Introducción El patrón de repolarización precoz (ERP) en el electrocardiograma (ECG) se refiere a la elevación del segmento ST por encima de la línea isoeletrica en ausencia de dolor torácico y / o en la parte terminal del QRS mostrando un aspecto arrastrado o distorcido “slurring” o con entalladura “notched” en ≥ 2 derivaciones contiguas de la pared inferior y /o lateral.³ El mecanismo electrofisiológico subyacente del patrón de repolarización precoz (ERP) sigue siendo polémico y probablemente es heterogéneo. Esta última hipótesis se apoya en el hecho de que aunque el ERP se observa comúnmente en la población sana principalmente en atletas y se ha considerado desde hace tiempo como un hallazgo benigno de ECG, algunos datos recientes sugieren su relación (aunque débil) con aumento del riesgo de muerte súbita cardíaca.⁴⁻⁶ Además, los diferentes patrones electrocardiográficos del ERP pueden tener significación pronóstica diferente, mientras que la elevación en

punto J de ≥ 2 mm es la más fuertemente relacionada con la muerte arrítmica.^{1, 5, 6} Finalmente, el mecanismo electrofisiológico de ERP puede variar en pacientes con y sin cardiopatía estructural.⁷ En este trabajo se describe el sustrato electrofisiológico en 2 pacientes con disfunción sistólica idiopática leve del ventrículo izquierdo (VI) y con ERP terminal del QRS (elevación del punto J) en las derivaciones ínfero-laterales.

Caso 1 Varón de 63 años de edad, corredor asiduo de maratón sin historia cardíaca previa, presentó un ataque de fatiga de comienzo reciente y un episodio de síncope. Su ECG reveló muescas terminales del complejo QRS (elevación en punto J) en las derivaciones inferiores (Figura 1A). No tenía antecedentes familiares de muerte súbita. El ecocardiograma mostró hipocinesia global del VI con FEVI = 40%. El angiograma coronario reveló arterias coronarias normales. El estudio electrofisiológico (EEF) indujo una taquicardia ventricular monomórfica (TVM) reproducible. Posteriormente se le indicó un cardioversor-desfibrilador implantable (CDI) y se inició metoprolol. Cuatro años más tarde, después de un período de relativa inactividad, fue remitido para la ablación debido a múltiples choques del CDI por TVs frecuente refractarias a una serie de asociaciones de antiarrítmicos. Una tomografía computarizada cardíaca mejorada con contraste previo al procedimiento reveló hipocinesia global y FEVI = 43%, mientras que la estructura y la función del ventrículo derecho (VD) fueron

normales. El paciente se presentó al laboratorio de electrofisiología en ritmo sinusal con una frecuencia cardiaca de 60 latidos por minuto. El intervalo AH fue de 80 mseg y el intervalo HV fue de 60 mseg. Se utilizó una sonda de ultrasonido intracardiaca (Carto Sound, Biosense Webster) y un sistema de cartografía electro-anatómica (EAM) (CARTO 3, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA) con el objetivo de crear las geometrías endocárdicas de los ventrículos. El EAM endocárdico del VD y LI en ritmo sinusal (RS) demostró una tensión normal ($> 1,5$ mV) y morfología del electrograma, mientras que el EAM epicárdico reveló un área pequeña con electrogramas fraccionados de baja amplitud (<1 mV) con extensión al VD. Además, se verificó un área grande con potenciales retardados de alta / aguda frecuencia pero amplitudes de señal relativamente conservadas en el VI en pared inferolateral (**Figura 1B y C**). Los sitios con electro gramas anormales fueron etiquetados en el mapa. Se indujo de forma reproducible una TV mono mórfica (TVM) con BRI / eje Noroeste y concordancia precordial negativa, morfología QRS (ciclo de 365 ms) con la estimulación ventricular programada (**Figura 2A**). Se observaron electrogramas locales pre-sistólicos durante la TV en el área con potenciales retrasados en RS (**Figura 2B**). La cartografía detallada de activación y arrastre no fue factible debido a un compromiso hemodinámico rápido y la falta de captura de estimulación constante en el epicardio del VI. La TV fue terminada durante la ablación en el sitio que mostraba

electrogramas pre-sistólicos locales (**Figura 2C**). Ablación adicional se realizó en ritmo sinusal focalizando en sitios con potenciales retrasados. Al final del procedimiento, la TV ya no era inducible. Después de un período de 2 años de relativa quietud, presentó otro episodio de TVM con morfología QRS diferente (BCRD / eje superior, concordancia precordial positiva). Fue administrando sotalol.

Caso 2 Varón de 57 años, sin historia médica previa presentó episodio de TVM sincopal recurrente (**Figura 3A**). No tenía antecedentes familiares de muerte súbita. La morfología del ECG de 12 derivaciones de la TVM sugería origen en el epicardio por presentar:

- 1) Ondas QS en la derivación I;
- 2) Onda pseudo-delta anchas de 85 mseg (La activación inicial en el epicardio tiene un componente inicial lento que refleja la activación transmural ausente en fibras de Purkinje en el epicardio);
- 3) Índice de deflexión máximo de 0,75 Este fue definido por la localización remota de la raíz de la aorta de las TV epicárdicas.

Su ECG en RS presentaba muesca o melladura “notched” en la porción terminal del complejo QRS en las derivaciones laterales (I y aVL), que aumentaban intermitentemente después de pausas largas post- extra sistólicas en la derivación II (**Figura 3B**).

La resonancia magnética cardíaca mostró una hipocinesia global del VI (FEVI = 45%) con estructura y función normales del VD. No hubo evidencia de aumento tardío de gadolinio (fibrosis). Un angiograma coronario reveló arterias coronarias normales. El paciente fue encaminado para estudio electrofisiológico (EEF) para posible ablación de la TVM. En el laboratorio de electrofisiología estaba en RS con una frecuencia cardíaca de 55 latidos por minuto. El intervalo AH era de 110 mseg y el HV de 45 mseg. Se utilizó una sonda de ultrasonido intracardiaco (Carto Sound, Biosense Webster) y un sistema EAM (CARTO 3, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA) para crear geometrías endocárdicas de los ventrículos. Ninguna TV sostenida pudo ser inducida. El EAM endocárdico del RV y LV en RS mostró morfología y amplitud del electrograma normales. El EAM epicárdico reveló 2 áreas distintas con electrogramas de baja amplitud y fraccionados en la vía de salida del VD (VSVD) y en la región medio lateral del VI (**Figura 3C**). Extenso mapeamiento desde el endocárdico y epicárdico del VI sugirió que el sitio de salida de la TV era el área epicárdica lateral del VI adyacente al sustrato anormal anatómico basado en la dirección del complejo QRS. Sin embargo, la morfología QRS exacta de la TV clínica no pudo ser reproducida. La ablación empírica del sustrato epicárdico no se realizó debido a la proximidad del nervio frénico a esta área. Posteriormente fue implantado un CDI y se comenzó con sotalol.

Discusión

En este informe de 2 casos se describe el sustrato electrofisiológico arritmógeno epicárdico con disfunción leve idiopática leve del VI, TVM recurrente y muescas “notches” en los QRS terminales (elevación en punto J) en derivaciones inferolaterales en RS. La cartografía endocárdica del EAM del VD y VI demostró características normales del electrograma local. Los hallazgos de electrofisiología sugieren que el origen de la TVM se encuentra en el área del sustrato epicárdico anormal en ambos pacientes. Aunque el patrón de repolarización precoz (ERP) ha sido considerado durante mucho tiempo como un fenómeno ECG benigno, esta noción ha sido cuestionada por Gussak y Antzelevitch, quienes indicaron la similitud de los mecanismos celulares e iónicos entre las manifestaciones de ECG de los pacientes Brugada y el ERP 4. Los datos clínicos han vinculado ERP con un mayor riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita.4-8 Los informes iniciales identificaron el ERP como un marcador de riesgo de muerte súbita por fibrilación ventricular idiopática en pacientes con un corazón estructuralmente normal denominados "*Síndrome de Repolarización Precoz*" .5

Furukawa y col, observó la presencia de ERP en derivaciones inferiores que se asoció con un mayor riesgo de muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a disfunción sistólica del VI.7 El mecanismo electrofisiológico subyace exacto a los hallazgos de ECG en ERP es incompletamente entendido y

puede ser heterogéneo. ERP muy probablemente representa un espectro de mecanismos electrofisiológicos, desde benignos a altamente arritmogénicos. Su mecanismo y sustrato electrofisiológico subyacente pueden ser diferentes en pacientes con síndrome de repolarización precoz sin cardiopatía estructural y aquellos con una enfermedad cardíaca estructural. Los estudios experimentales que utilizan un modelo de cuña ventricular canina sugieren una similitud mecánica entre el ERP y el patrón de ECG de Brugada denominados "síndromes de onda J" .4, 8, 9 Basándose en estos estudios, ambos fenómenos de ECG podrían ser recapitulados por una curva regional acentuada del VI y el tracto de salida del VD (ERS en VI y del VD en el Brugada). Un gradiente de repolarización transmural del endocardio al epicardio causado por un desplazamiento neto mayor hacia el exterior de la corriente de repolarización inicial I_{to} (fase 1 del PA) en el epicardio del VD, y corrientes hacia adentro o internas tales como corriente de canal de sodio de cresta (I_{Na}) o la corriente lenta de canal de calcio de tipo L (I_{Ca}). Además, tanto el ERP experimental como el ECG de Brugada muestran una respuesta similar a las intervenciones farmacológicas.⁹ Se cree que el gradiente de repolarización regional aumentado constituye el sustrato arritmogénico capaz de precipitar la reentrada de fase 2 después de una contracción ventricular prematura de acoplamiento precoz.^{8,9} Sin embargo, más recientemente, estudios que utilizaron cartografía epicárdica en pacientes de Brugada demostraron regiones del tracto de salida del VD con

electrogramas locales de baja amplitud, fraccionados y retardados consistentes con conducción lenta. La ablación de estas regiones epicárdicas del tracto de salida del VD se asoció con la supresión de la arritmia y la atenuación de la elevación en las precordiales derechas del punto J. 10 Los datos sobre la cartografía epicárdica en pacientes con ERP son limitados. Nakagawa et al. registraron electrogramas locales retrasados de la superficie epicárdica del VI lateral utilizando un catéter de cartografía avanzado a través de una vena lateral del seno coronario en un paciente con ERP y un corazón estructuralmente normal que presentaba fibrilación ventricular (FV).¹¹ Sin embargo, la cartografía epicárdica detallada no fue realizada. La fisiopatología de los electrogramas epicárdicos retardados y fraccionados en pacientes de Brugada sigue siendo discutibles. Los estudios histopatológicos en pacientes con síndrome de Brugada encontraron evidencia de alteraciones estructurales sutiles del miocardio del tracto de salida del VD (RVOT) que se manifiesta como fibrosis intersticial y reducción de la redistribución de la unión de la brecha “ Gap junctions”.¹² Estos hallazgos apoyan el mecanismo de la despolarización retardada (o conducción lenta) dentro del RVOT como mecanismo potencial de las anomalías electrofisiológicas. Estudios experimentales recientes utilizando un modelo de Brugada de cuña ventricular canina sugirieron un mecanismo alternativo de repolarización de electrogramas fraccionados y retardados. En este modelo, los electrogramas epicárdicos bipolares retrasados se correlacionaron con la

reentrada de fase 2 ocultos en los potenciales de acción monofásicos epicárdicos registrados simultáneamente, mientras que la ablación de los sitios de reentrada de fase 2 disminuyó las manifestaciones de ECG Brugada.^{13,14} El mecanismo de retraso y fraccionado electrogramas en estos pacientes con ERP sigue siendo poco clara. Se ha postulado que este hallazgo es característico del mecanismo de repolarización de la elevación del punto J. En el paciente del caso 2, se observó un aumento de QRS terminal después de las extrasístoles ventriculares (**Figura 3B**). Informes anteriores han vinculado ERP a aumento del riesgo de fibrilación ventricular idiopática. La prevalencia de TVM en esta población de pacientes es desconocida. En un serie grande de pacientes Brugada 4.2% de ellos recibieron ICD apropiado por TVM.¹⁷ El presente reporte demuestra que la TVM es un mecanismo de arritmia en la ERP, indicando así el potencial mecanismo heterogéneo de este patrón electrocardiográfico.

En resumen, este informe sugiere que en un subconjunto de pacientes con cardiopatía estructural, ERP (QRS terminal con muesca) es una manifestación ECG de un sustrato epicárdico de un VI arritmogénico, que puede causar TVM.

Puntos claves de enseñanza

1. El patrón de repolarización precoz (ERP) en el ECG se ha relacionado con un mayor riesgo de muerte súbita.

2. El mecanismo electrofisiológico subyacente ERP sigue siendo discutible y muy probablemente varía en pacientes con y sin una enfermedad cardíaca estructural.
3. En nuestros 2 pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda idiopática leve y ERP (muesca terminal del QRS), la cartografía electroanatómica epicárdica reveló substrato electrofisiológico anómalo del VI, mientras que la cartografía endocárdica fue normal.

Referencias

1. Patton KK, Elinor PT, Ezekowitz M, Kowey P, Lubitz SA, Perez M, Piccini J, Turakhia M, Wang P, Viskin S, American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Electrocardiographic early repolarization: a scientific statement from the American Heart association. *Circulation* 2016;133:1520-1529
2. Macfarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, Huikuri HV, Potse M, Rosso R, Sacher F, Tikkanen JT, Wellens H, Yan GX. The early repolarization pattern: A consensus paper. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:470-477,
3. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-wave syndromes expert consensus conference report: Emerging

- concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm* 2016;10:295-324.
4. Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: Clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000;33:299-309 5.
 5. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016-2023.
 6. Rosso R, Kogan E, Belhassen B, Rozovski U, Scheinman M, Zeltser D, Halkin A, Steinvil A, Heller K, Glikson M, Katz A, Viskin S. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1231-1238 7.
 7. Furukawa Y, Yamada T, Morita T, et al. Early repolarization pattern associated with sudden cardiac death: long-term follow up in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:632-639.
 8. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660-1666.
 9. Koncz I, Gurabi Z, Patocskai B, Panama BK, Szel T, Hu D, Barajaz-Martinez H, Antzelevitch C. Mechanisms

underlying the development of the electrocardiographic and arrhythmic manifestations of early repolarization syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2014;68C:20-28.

10. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K, Likittanasombat K, Bhuripanyo K, Ngarmukos T. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right outflow tract epicardium. *Circulation* 2011;123:1270-1279.
11. Nakagawa K, Nagase S, Morita H, Ito H. Left ventricular electrogram recordings in idiopathic ventricular fibrillation with inferior and lateral early repolarization. *Heart Rhythm* 2013;11:314-317 12.
12. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, et al. Fibrosis, Connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1976-1986.
13. Szel 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;63:2037-2045.
14. Patocskaï B, Yoon N, Antzelevitch C. Mechanisms underlying epicardial radiofrequency ablation to suppress arrhythmogenesis in experimental models of Brugada syndrome. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2017;3:353.

15. Aizawa Y, Sato A, Watanabe H, et al. Dynamicity of the J-wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J-wave. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1948-1953.
16. Antzelevitch C, Yan G-X. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization. *Heart Rhythm* 2015;12:1852-1866
17. Rodriguez-Manero M, Sacher F, de Asmundis C, et al. monomorphic ventricular tachycardia in patients with Brugada syndrome: a multicenter retrospective study. *Heart Rhythm* 2016;13:669-682

Figura 1

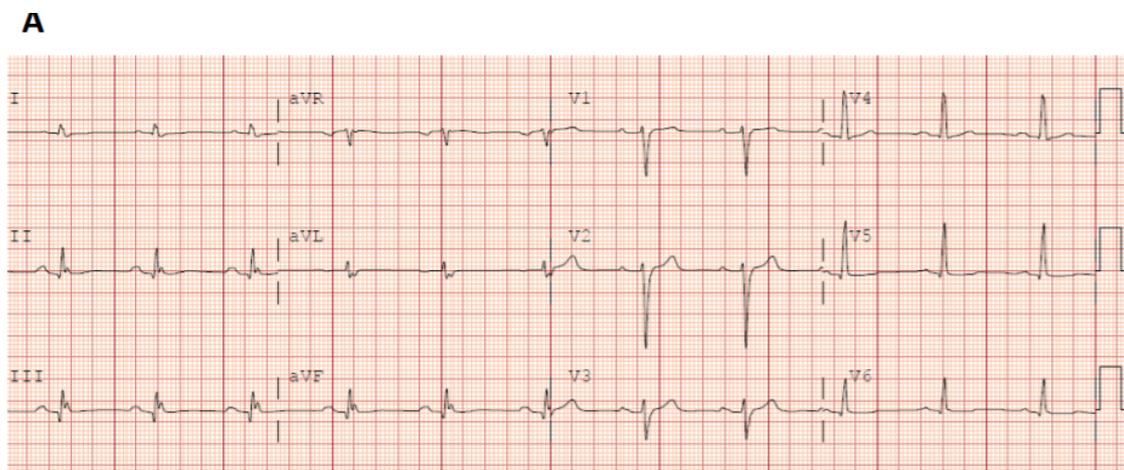


Figura 1. A: El ECG de doce derivaciones en ritmo sinusal muestra muescas terminales en el QRS (elevación del punto J) en las derivaciones II, III y aVF.

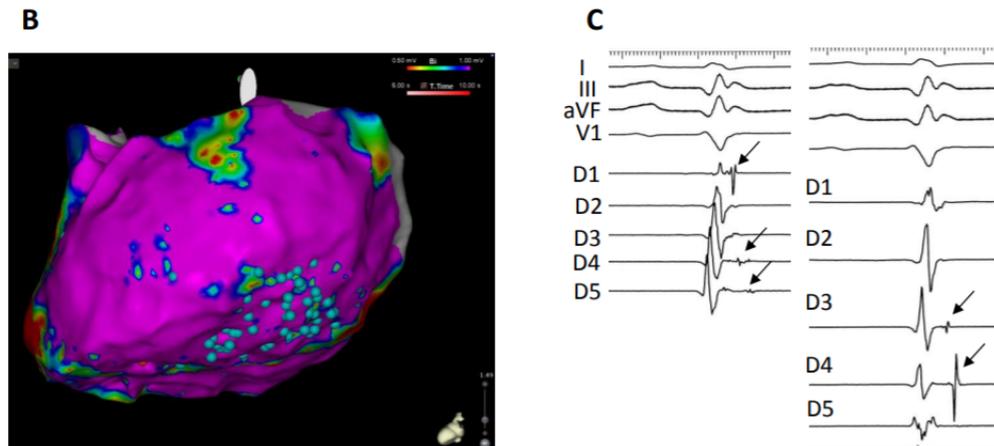


Figure 1

Figura 1B: Mapa de voltaje electroanatómico epicárdico en ritmo sinusal. Los sitios con potencial retardado en el VI inferolateral están marcados con esferas azules. C: Ejemplos de potenciales retardados (flechas) registrados en los sitios epicárdicos marcados en el mapa electroanatómico en el panel B con esferas azules. Obsérvese que la temporización de estos potenciales coincide con la muesca QRS terminal en Las derivaciones III y aVF.

Figura 2

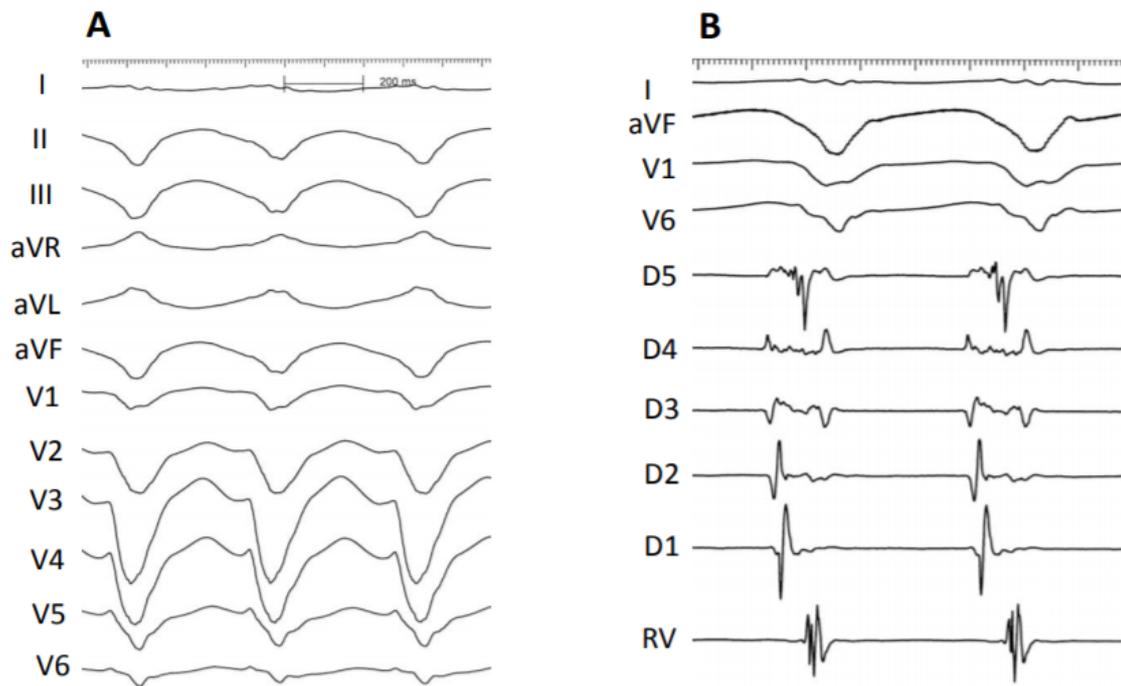


Figura 2. A: ECG de 12 derivaciones de la TV inducida. B: Un ejemplo de electrogramas locales pre-sistólicos (D3-4) registrados durante la TV de la región epicárdica con potenciales retrasados en ritmo sinusal (marcados con esferas azules en la Figura 1B).

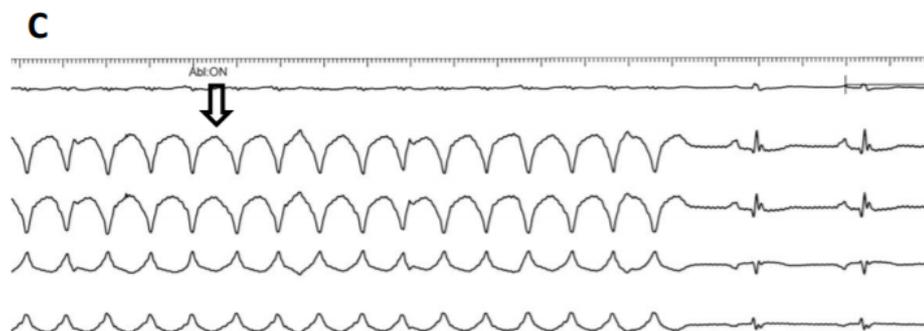


Figure 2

C: Terminación de la TV con ablación en el sitio correspondiente a D3-4 en el panel B.

Figura 3

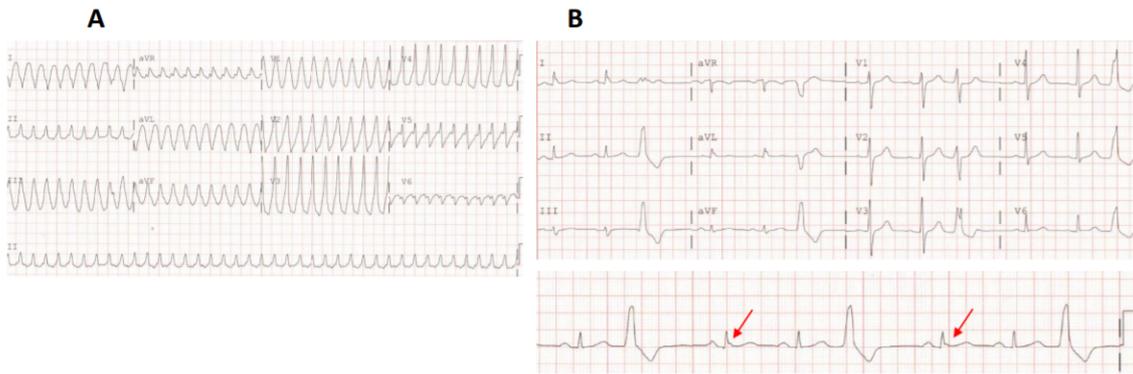


Figura 3. A: ECG de 12 derivaciones de la TVM clínica.

B: ECG de 12 derivaciones en ritmo sinusal muestra muescas terminales en el QRS en las derivaciones I y aVL (panel superior). Obsérvese el aumento de la entalladura terminal QRS después de la pausa post-extra sistólica en la derivación II (flechas, panel inferior).