

Ablación por radiofrecuencia em el síndrome de Brugada. Una puesta al día

Dr. Andrés R. Pérez Riera

La ablación por radiofrecuencia (ARF) ha surgido como una opción terapéutica prometedora para el BrS hace más de 15 años. Los estudios han demostrado que además del voltaje anormalmente bajo, la duración prolongada del QRS y los electrogramas fraccionados, también se han encontrado cambios histológicos / moleculares que incluyen inflamación, fibrosis y baja expresión de la conexina Cx43 en el epicardio anterior del tracto de salida del ventrículo derecho (RVOT). (1,2,3) Estos hallazgos han establecido la base de la ablación del sustrato como un tratamiento factible para el BrS. La recomendación de consenso más reciente (2013) considera la ARF como una terapia razonable para pacientes portadores de BrS con tormentas arrítmicas o descargas repetidas apropiadas de DAI (Clase IIb). (4) Con el progreso conseguido en los últimos años, existe la esperanza de que la ARF pueda incluso ofrecer una "cura" en pacientes seleccionados.

Enfoques de la ARF: Abordaje Endocárdico versus Epicárdico

A pesar de que los primeros intentos de ARF en el BrS comenzaron con abordajes de mapeo endocárdico ablacionando las contracciones ventriculares prematuras (PVCs) desencadenadoras de fibrilación ventricular (FV) y mapeo endocárdico con ablación de la zona de activación tardía; (5,6) estudios posteriores demostraron que la mayor parte del sustrato electrofisiológico en el BrS está localizado en el epicardio del RVOT (1;6-8) y consecuentemente, la ablación epicárdica se ha convertido en el abordaje más adecuado debido a su mayor eficacia en la eliminación de sustratos arritmogénicos en el BrS.

Un metaanálisis de 2017 que incluyó 11 series de casos y 11 informes de casos con un número total de pacientes de 233 ha proporcionado una visión completa sobre la evidencia de ARF en el BrS.(12). Los autores compararon las siguientes estrategias de ablación:

1. Mapeo epicárdico con ablación de sustrato (n = 180): con este abordaje se eliminó el patrón electrocardiográfico Brugada tipo 1 en el 98.3% de los casos. (11)
2. Mapeo endocárdico con ablación (n = 17). La eliminación del patrón tipo 1 ocurrió apenas en el 35% de los casos. (11)
3. Ablación de focos en las arborizaciones de Purkinjinianos de PVCs desencadenadoras de FV (n = 5). Haïssaguerre et al. observaron

que la FV desencadenada or PVCs se originan en el RVOT en pacientes con tormentas eléctricas

4. Abordajes mixtos (n = 30).

Las tasas de éxito en la prevención de TV / FV fueron del 96,7%, 70,6% y 80,0% en las estrategias de ablación epicárdicas de PVC, endocárdico y focos desencadenantes, respectivamente.

Desde el primer informe de ablación epicardica exitosa en 2011 por Nademanee et al. - en nueve pacientes con BrS y episodios frecuentes de FV (13) - los últimos años han visto avances en el mapeo y la ablación del sustrato, así como en las pruebas de punto final de la ablación exitosa

Los estudios clínicos realizados hasta el presente momento empleando la ablación por radiofrecuencia (ARF) epicárdica fueron los siguientes:

I)

1) **Estudio realizado por:** Nademanee et al. 2011(13)

2) **Número de pacientes:** 9.

3) **Sexo:** Todos hombres

4) **Edad:** media de 38 años

5) **ECGs:** Todos los ECG mostraba el patrón ECG Brugada tipo 1.

6) **Arritmia Ventricular (AV):** 9. Todos presentaban episodios de TV recurrentes, en media 4 por mes y necesitaban implante de CDI.

7) **Mapeo del sustrato e identificación:** El mapeo electro-anatómico se realizó en el ventrículo derecho (VD) endocárdica y epicardicamente y en el ventrículo izquierdo (VI) apenas en el epicardio durante el ritmo sinusal. Todos eran inducibles en el estudio electrofisiológico (EEP) y todos presentaron en el epicardio del TSVD anormal bajo voltaje de los complejos QRS (0.94 ± 0.79 mV), complejos QRS de duración prolongada ≥ 120 ms (132 ± 48 ms), fraccionados (fQRS) y presentaron de potenciales tardíos después de QRS (96 ± 47 ms después del complejo QRS) circunscripto exclusivamente al epicardio del RVOT.

8) **Sustrato y área de localización:** ARF del epicardio del RVOT

9) **Técnica empleada:** de ARF

10) **Evolución inmediata:** EPS negativo: 7/9 (78%) Normalización del ECG en 8/9 (89%)

11) **Seguimiento tardío(meses):** 20 ± 6

12) **Taza de recurrencia de AV:** 1/9 (11%)

II)

1. **Estudio realizado por:** Brugada et al. 2015(9)

2. **Número de pacientes estudiados:** 14 con DAI implantado.

3. **Arritmia ventricular (AV):** 12. 10 habían sufrido síncope y 4 mareo

4. Mapeo del sustrato e identificación: los pacientes se sometieron a mapeo epicárdico para identificar áreas de electrogramas anormales para tratamiento con ARF.

5. Sustrato y área de localización: La identificación del sustrato consistió en mapear la superficie epicárdica del VD antes y después de flecainida (2 mg / kg por 10 minutos). RVOT, anterior RV; 17.6 cm² at baseline and 28.5 cm² after flecainide.

6. Técnica empleada: ARF

7. Evolución inmediata; Después de la ARF, la flecainida y la reasignación confirmaron la eliminación del sustrato anormal, el patrón ECG Brugada tipo 1 y la inducibilidad de TV / FV. La prueba de flecainida se realizó en cada visita de seguimiento ≤ 6 meses. con desfibrilador cardioversor implantable fueron incluidos. Las áreas de bajo voltaje (<1.5 mV) se identificaron comúnmente en la pared libre anterior derecha y el RVOT, que aumentó después de flecainida de 17.6 cm (2) (12.1-24.2) a 28.5 cm (2) (21.6-30.2; P = 0,001). Del mismo modo, las áreas con electrogramas anormales aumentaron después de flecainida de 19.0 (17.5-23.6) a 27.3 cm (2) (24.0-31.2; P = 0.001). Después de 23.8 minutos (18.1-28.5) de ARF, los electrogramas anormales desaparecieron, mientras que las áreas de bajo voltaje fueron reemplazadas por áreas cicatriciales (<0.5 mV) de 25.9 cm (2) (19.6-31.0). La eliminación del sustrato resultó en la desaparición del patrón ECG BrS y no hubo TV / FV inducida sin complicaciones.

8. Edad: mediana de 39 años (30.3-42.3)

9. Sexo: todos hombres.

10. Patrón ECG y arritmias: 12 con patrón tipo 1 y 2 con el tipo 2. Tres tuvieron FA y 1 taquicardia de reentrada del nódulo AV (AVNRT) o, AVNRT, 10 FV, 4 TV/FV, 5 TV no sostenida, 2 TV polimórfica

11. Seguimiento tardío(meses): mediana de 5 meses (3.8–5.3) el ECG se mantuvo normal a pesar de la flecainida.

12. Taza de recurrencia de AV: 0/14 (0%)

III)

1. Estudio realizado por: Zhang et al. En 2016 (7)

2. Número de pacientes: 11 pacientes consecutivos con patrón electrocardiográfico Brugada tipo 1 espontáneo (9) o inducido (2), Los pacientes con BrS fueron encaminados por 2 centros académicos para realizar abordaje combinado: mapeo electro anatómico epicárdico y endocárdico.

3. Arritmia ventricular (AV) observada em 9 de 11

- 4. Mapeo del sustrato e identificación** Se encontró que todos los pacientes tenían una región localizada en el epicardio anterior del RVOT con un retraso en la conducción evidenciado por una duración prolongada del electrograma (78.79 ± 19.87 ms frente a 58.93 ± 10.11 ms en el epicardio del ventrículo derecho de 59.87 ± 12.61 ms en el endocardio del RVOT, $P < .005$, respectivamente) con bajo voltaje variable ($0,97 \pm 0,48$ mV; área de cicatriz mediana $19,8 \pm 25,9$ cm²). La ablación epicárdica resultó en la normalización del patrón electrocardiográfico Brugada tipo 1 espontáneo en todos los pacientes, y el 73% quedaron libres de TV / FV a los 25 ± 11 meses.
- 5. Substrato y área de localización** área de conducción lenta en el epicardio del RVOT
- 6. Técnica empleada:** de ARF
- 7. Evolución inmediata:** normalización del ECG en 9/11 (82%) y EPS negativo: 8/9 (89%)
- 8. Seguimiento tardío(meses)** 25 ± 11 meses
- 9. Taza de recurrencia de AV:** 3/11 (27.3%). Consecuentemente, a pesar de la eliminación del patrón electrocardiográfico Brugada tipo 1 fue observado recurrencia lo que indica que el implante de DAI es la terapia de elección para esta población.

IV)

- 1. Estudio realizado por:** Chung et al. 2017(14)
- 2. Número de pacientes estudiados:** con BrS con ARF por taquiarritmias refractarias a fármacos en 11 de 15 seleccionados. Se estudiaron electrocardiográficas basales y los cambios en los sustratos funcionales epicárdicos antes y después de la instilación de agua tibia epicárdica ($n = 6$) con el objetivo de entender el efecto térmico sobre el sustrato del BrS.
- 3. Arritmia ventricular (AV):** 11
- 4. Edad:** media de 41.3 ± 10.3
- 5. Sexo:** todos hombres.
- 6. ECG basal:** todos con patrón Brugada tipo 1
- 7. Mapeo del sustrato e identificación:** se realizó mapeo epicárdico en 11 pacientes que demostró un área de cicatriz / zona de bajo voltaje (LVZ) significativamente más grande en el epicardio del TSVD y la pared libre del VD anterior en relación al endocardio (6.32 ± 12.74 cm² versus 52.91 ± 45.25 cm²; $P = .007$). La instilación de agua tibia epicárdica en 6 pacientes condujo a un aumento significativo del área funcional de cicatriz / LVZ (123.83 ± 35.26 cm² vs 63.53 ± 40.57 cm²; $P = .03$), velocidad de conducción acelerada del endocardio y epicardio sin área de cicatriz / LVZ, y aumento de la inducibilidad de TV / FV (16,7% frente a 100%; $p = 0,02$).

La ARF dirigida a los focos de PVCs y / o sustratos anormales epicárdicos hizo que el EEF dejara de ser inducible y evitó las recurrencias de TV / FV.

8. **Técnica empleada:** de ARF

9. **Evolución inmediata:** eliminación del sustrato en mapeos sucesivos: 11/11 (100%), normalización del ECG ocurrió en: 5/11 (45%) y EPS quedó negativo en todos: 11/11 (100%). Eliminación del sustrato con flecainida en repetidos mapeos: 14/14 (100%) EPS negativo: 14/14 (100%) ECG normalización con flecainida: 14/14 (100%)

10. **Seguimiento tardío(meses):** de 18 ± 9 .

11. **Taza de recurrencia de AV:** 1/11 (9%)

12. **Conclusión:** La instilación epicárdica de agua tibia mejoró la funcionalidad de los sustratos epicárdicos, lo que contribuyó a una mayor inducibilidad de taquiarritmias ventriculares en el BrS. La ablación dirigida a los desencadenantes y sustratos epicárdicos anormales proporcionó una estrategia eficaz para prevenir las recurrencias de taquiarritmia ventricular en BrS.

V)

1. **Estudio realizado por:** Nademanee et al. 2017(13.)

2. **Número de pacientes estudiados:** 28.

3. **Edad:** media de 38 años.

4. **Sexo:** todos hombres.

5. **Arritmia ventricular (AV):** No aplicable.

6. **Mapeo del sustrato e identificación:** \pm Ajmalina (50–80 mg \times 5 min) o procainamida (750–1000 mg \times 20–30 min) Bajo voltage: ≤ 1 mV fQRS: >2 deflexiones y duración prolongada de los complejos QRS con >80 ms o presencia de potenciales tardíos.

7. **Sustrato y área de localización:** RVOT(28 pacientes), extendido a la pared libre del VD (15) y pared inferior (7). Después del empleo del bloqueador de sodio el área afectada se extendió de 10.3 cm² basal para 19.5 cm².

8. **Técnica empleada:** de ARF

1. **Evolución inmediata:** normalización del ECG basal: 28/28 (100%); sin embargo, 5/28 (18%) presentaron un patrón ECG Brugada tipo 1 después de ajmalina y con la colocación alta de los electrodos precordiales derechos.

2. **Seguimiento tardío(meses):** no aplicable.

3. **Taza de recurrencia de AV:** 3/28 (10.7%)

VI)

1. **Estudio realizado por:** Pappone et al. 2017(8)
2. **Número de pacientes estudiados:** 135
3. **Arritmia ventricular (AV):** 63
4. **Mapeo del substrato e identificación:** ± Ajmalina (1 mg/kg × 5 min)
Fué considerado complejos QRS de bajo voltaje: <1.5 mV, fQRS aquellos con ≥ 2 espículas, QRS prolongado >200 ms (principal)
5. **Substrato y área de localización:** RVOT, extendido a la pared libre del VD después de la ajmalina VD; 4.6–8.0 cm² basal y 15.7–20 cm² después de la ajmalina
6. **Técnica empleada:** de ARF
7. **Evolución inmediata:** normalización del ECG con ajmalina: 135/135 (100%) Eliminación del substrato en el mapeo con ajmalina: 135/135 (100%) EEF: negativo 135/135 (100%)
8. **Seguimiento tardío(meses):** 10 (8–12)
9. **Taza de recurrencia de AV:** 2/135 (1.5%)

EEF = estudio electrofisiológico; N/A = no aplicable; ARF = ablación por radiofrecuencia; VD: ventrículo derecho; RVOT = tracto de salida del ventrículo derecho; AV = arritmia ventricular.

Mapeo de sustrato y el uso de bloqueadores de canales de sodio

El mapeo electro-anatómico endocárdico y epicárdico del VD se realiza ampliamente para identificar el sustrato en pacientes con BrS. Notablemente, en pacientes sometidos a mapeo epicárdico y endocárdico, no se identificó ningún sustrato endocárdico en 93% de los casos. (11)

Las áreas con electrogramas anormales (bajo voltaje, fQRS, duración prolongada de los complejos QRS o la presencia de potenciales tardíos fueron los sustratos para la ARF. La definición de electrogramas anormales ha sido ligeramente diferente entre los varios estudios: el punto corte de bajo voltaje oscila entre 1.0 mV y 1.5 mV, el fQRS se define como la presencia de dos versus tres espículas dentro del QRS, y la duración prolongada del QRS se definió como > 80 ms versus 200 ms (80 ms en la mayoría de los estudios). En particular, la evaluación de un área de bajo voltaje varió según el contacto con el tejido, la cantidad de grasa pericárdica y la eventual presencia de líquido pericárdico. (15) Se recomienda evitar el uso exclusivo de criterios de bajo voltaje con el objetivo de aumentar la precisión del mapeo del sustrato.

Los bloqueadores de los canales de sodio se han utilizado para aumentar la sensibilidad de la identificación del sustrato. Josep Brugada et al. (9) informaron la identificación exitosa y la ablación epicárdica del sustrato con el uso adicional de flecainida, que aumentó el área anormal del electrograma de 17.6 cm² para 27.3 cm². El aumento de la sensibilidad del mapeo de sustrato con un bloqueador de canales de sodio se realizó y confirmó en estudios posteriores. (12;8) Un informe que incluyó a 135 pacientes con BrS (con TV/FV espontánea o inducida) demostró aún más la eficacia del mapeo epicárdico y el enfoque de ARF basada en sustrato para prevenir futuros eventos de TV / FV(16) En el estudio de Pappone et al. se mostró que las áreas de sustrato eran más grandes en pacientes con BrS sintomáticos, de que en los asintomáticos en el momento del diagnóstico (4,6 cm² frente a 8,0 cm² en pacientes con TV / FV inducida versus pacientes con SCD abortado). La infusión de ajmalina expandió el área del sustrato (el área media aumentó de 4.6 cm² a 15.7 cm² en pacientes con TV/FV inducida, y de 8.0 cm² a 20.0 cm² en pacientes con muerte cardíaca súbita MSC en la presentación, lo que correspondió a la aparición del patrón Brugada tipo 1 en el ECG

Finalmente, en octubre de 2019 Nademanee y col. realizaron un estudio multicéntrico para evaluar el mapeo y la ARF de los sustratos en pacientes que habían sufrido FV asociada al síndrome de repolarización precoz (ERS) o el síndrome de la onda J (17). Los autores estudiaron 52 pacientes con ERS (48 hombres y 4 mujeres; con media de edad, 35 años) con episodios recurrentes de FV. El ECG y el mapeo electro-anatómico endocárdico y epicárdico de ambos ventrículos se realizó durante el ritmo sinusal y la FV para determinar la localización de los focos, desencadenantes, sustratos y controladores. Las ablaciones se realizaron en los sustratos de FV, definidos como aquellas áreas que tenían potenciales tardíos, QRS fragmentados de bajo voltaje desencadenantes de FV.

Cincuenta y uno de los 52 pacientes tenían un mapeo detallado que reveló 2 fenotipos:

- 1) **Grupo 1:** caracterizado por anomalías de despolarización tardía predominantemente en el epicardio del VD) (n = 40). Las áreas de despolarización tardía se localizaron en el RVOT anterior, epicardio del VD y el epicardio inferior del VD fueron los principales sitios del sustrato para el grupo 1. Este grupo pudo subcategorizarse en 2 subgrupos: 1A que incluyó a 33 pacientes con ERS+ patrón ECG tipo Brugada 1, y el 1B que incluyó a 7 pacientes con ERS exclusivamente.

2) **Grupo 2:** sin anomalías de despolarización (n = 11). La red de Purkinje fue la principal desencadenante de FV subyacente en este grupo que no tenía sustratos.

Las ablaciones se realizaron en 43 pacientes: 31 y 5 pacientes del grupo 1 tenían solo ablación de sustrato de FV y sustratos de FV más desencadenante de FV, respectivamente (media, $1,4 \pm 0,6$ sesiones); 6 pacientes del grupo 2 y 1 paciente sin clasificación de grupo solo tuvieron ablaciones desencadenadas en las arborizaciones de Purkinje (media, $1,2 \pm 0,4$ sesiones). Las ARF tuvieron éxito en la reducción de las recurrencias de FV ($P < 0,0001$) y después de un seguimiento de 31 ± 26 meses, 39 (91%) no tuvieron recurrencias de FV.

Los autores concluyeron que existen 2 fenotipos de síndrome de ERS / onda J: uno con anomalía de despolarización tardía como mecanismo subyacente de elevación de la onda J de alta amplitud que reside predominantemente en el RVOT y en el epicardio inferolateral del VD, que sirve como un excelente sustrato para la ARF, y el otro con ERS puro sin sustratos de FV, pero con desencadenantes de FV que están asociados a las arborizaciones de Purkinje. La ARF es efectiva en el tratamiento de pacientes sintomáticos con síndrome de ERS / onda J con episodios frecuentes de FV.

Referencias

1. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV et al. Fibrosis, Connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66:1976–86. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.862.
2. Nademanee K, Hocini M, Haissaguerre M. Epicardial substrate ablation for Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2017; 14:457-61. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.862.
3. Pieroni M, Notarstefano P, Oliva A et al. Electroanatomic and pathologic right ventricular outflow tract abnormalities in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2747–57. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.037.
4. Priori SG, Wilde AA, Horie M et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm.* 2013;10:1932–63. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
5. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation.* 2003; 108:925–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000088781.99943.95.
6. Sunsaneewitayakul B, Yao Y, Thamaree S, Zhang S. Endocardial mapping and catheter ablation for ventricular fibrillation prevention in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(Suppl 1):S10–6. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02433.
7. Zhang P, Tung R, Zhang Z et al. Characterization of the epicardial substrate for catheter ablation of Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2016; 13:2151–8. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.07.025.

8. Pappone C, Brugada J, Vicedomini G et al. Electrical substrate elimination in 135 consecutive patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e005053. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005053.
9. Brugada J, Pappone C, Berruezo A et al. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:1373–81. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003220.
10. Nademanee K, Hocini M, Haissaguerre M. Epicardial substrate ablation for Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2017;14:457–61. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.862
11. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R et al. Ablation strategies for the management of symptomatic Brugada syndrome: a systematic review. *Heart Rhythm*. 2018;15((8)):1140–7. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.03.019
12. Nademanee K, Hocini M, Haissaguerre M. Epicardial substrate ablation for Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2017; 14:457–61. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.862.
13. 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 ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011 Mar 29;123(12):1270-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972612.
14. Chung FP, Raharjo SB, Lin YJ et al. A novel method to enhance phenotype, epicardial functional substrates, and ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2017;14:508–17. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.01.006
15. Wilde AA, Nademanee K. Epicardial substrate ablation in Brugada syndrome: time for a randomized trial! *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; 8:1306–8. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003500.
16. Pappone C, Brugada J, Vicedomini G et al. Electrical substrate elimination in 135 consecutive patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e005053. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005053
17. Nademanee K^{1,2}, Haissaguerre M³, Hocini M³, Nogami A⁴, Cheniti G³, Duchateau J³, Behr ER⁵, Saba M⁵, Bokan R⁶, Lou Q⁶, Amnueypol M², Coronel R⁷, Khongphatthanayothin A¹, Veerakul G⁸. Mapping and Ablation of Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization Syndrome. *Circulation*. 2019 Oct 29;140(18):1477-1490. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039022.