

Ventrículo izquierdo no compacto: panorámica y arritmogenia

Dra. Margarita Dorantes Sánchez✉, MSc. Dra. Ana M. Jerez Castro y Dra. Sheila Hechavarría Poymiró

Servicio de Arritmias y Estimulación Eléctrica Cardíaca. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 03 de octubre de 2017

Aceptado: 23 de noviembre de 2017

Conflictos de intereses

La autora declara que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

CDAI: cardioversor-desfibrilador automático implantable

EEPC: estimulación eléctrica programada del corazón

IC: insuficiencia cardíaca

MCP: miocardiopatía

MS: muerte súbita

VI: ventrículo izquierdo

VINC: ventrículo izquierdo no compacto

RESUMEN

Las miocardiopatías constituyen un grupo importante y heterogéneo de enfermedades del miocardio asociadas a disfunción mecánica, eléctrica, o ambas. El ventrículo izquierdo no compacto es una miocardiopatía familiar de etiología incierta de la que se desconocen sus exactas incidencia y prevalencia. Se caracteriza por un aumento en la masa trabecular del VI en contraste con una fina capa epicárdica compacta que puede visualizarse con técnicas de imagen que confirman el diagnóstico. En este artículo se describen la clasificación de MOGE(S) para las miocardiopatías, los trastornos electrocardiográficos que pueden encontrarse en pacientes con ventrículo izquierdo no compacto, el papel de la estimulación eléctrica programada del corazón y otros aspectos de interés de esta enfermedad. Además, se presentan algunos trastornos electrocardiográficos demostrativos (criterios de Stollberger y Jenni) encontrados en pacientes afectados.

Palabras clave: Ventrículo izquierdo no compacto, Miocardiopatía espongiiforme, Arritmias cardíacas, Miocardiopatías, Clasificación

Left ventricular non-compaction cardiomyopathy: outlook and cardiac arrhythmias

ABSTRACT

Cardiomyopathies are an important and diverse group of myocardial diseases associated with mechanical, electrical, or both dysfunctions. The left ventricular (LV) non-compaction is a familial cardiomyopathy of uncertain etiology, whose exact incidence and prevalence are unknown. It is characterized by an increase in the trabecular mass of the LV in contrast to a thin compact epicardial layer that can be visualized with imaging techniques that confirm the diagnosis. In this article is described the classification of MOGE (S) for cardiomyopathies, electrocardiographic disorders that can be found in patients with left ventricular non-compaction, the role of programmed electrical stimulation of the heart and other aspects of interest of this disease. In addition, some demonstrative electrocardiographic disorders (Stollberger and Jenni criteria) found in affected patients are presented.

Keywords: Left ventricular non-compaction, Spongiform cardiomyopathy, Cardiac arrhythmias, Classification

Versiones On-Line:

[Español](#) - [Inglés](#)

✉ M Dorantes Sánchez
ICCCV. Calle 17 N° 702, Vedado, CP
10400. La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
dorantes@infomed.sld.cu

LAS MIOCARDIOPATÍAS (CARDIOMYOPATHIES)

Las miocardiopatías (MCP) constituyen un grupo importante y heterogé-

neo de enfermedades del miocardio asociadas a disfunción mecánica (diastólica o sistólica), eléctrica, o ambas, que usualmente exhiben hipertrofia ventricular inapropiada o dilatación. Sus causas son variadas, con frecuencia genéticas. Se encuentran confinadas al corazón o como parte de alteraciones sistémicas generalizadas, y pueden conducir a la muerte cardiovascular o a insuficiencia cardíaca (IC) progresiva^{1,2}.

Importancia de las clasificaciones

Los sistemas de clasificación aparecen en todos los aspectos de la vida, aunque para ser útiles deben cambiar al ritmo de los nuevos conocimientos³. Una clasificación sirve como un puente entre la ignorancia y el conocimiento⁴.

En cuanto a las MCP, ha llegado el momento de nuevas definiciones y clasificaciones, de redefiniciones y reclasificaciones. Existe una verdadera revolución en el campo de estas complejas y heterogéneas enfermedades. En 1980 se elaboró su clasificación por la Organización Mundial de la Salud y la *International Society and Federation of Cardiology*, y en 1995, la primera, clasificó las enfermedades miocárdicas con disfunción cardíaca, no sólo con depresión de la contractilidad y mala función diastólica sino que incorporó los trastornos del ritmo, y se basaba en la genética molecular y en la genómica, con inclusión del ventrículo izquierdo no compacto (VINC) entre las no clasificadas⁵.

¿POR QUÉ NUEVAS CLASIFICACIONES? SU EVOLUCIÓN

Qué es el ventrículo izquierdo no compacto: Su lugar dentro de las miocardiopatías

Las MCP se han clasificado como primarias o secundarias, según criterios morfológicos y funcionales. La *American Heart Association* clasificó el VINC (también denominado miocardio espongiiforme, miocardio fetal, miocardio ventricular izquierdo no compacto, síndrome de hipertrabeculación, MCP no compacta, MCP espongiiforme, hipertrabeculación del ventrículo izquierdo), como una categoría diferente (2006) y se incluye dentro de las MCP primarias, genéticas o no, con afectación cardíaca única o predominante, enfermedades cardíacas hereditarias con riesgo de arritmias ventriculares, bloqueo aurículo-ventricular completo y episodios de muerte súbita (MS), con alteraciones en las proteínas miocárdicas y apariencia morfológica distintiva (espon-

josa) del miocardio ventricular izquierdo, con excesivas y profundas trabeculaciones que interesan más a las porciones distal apical y mediolateral inferior del miocardio del ventrículo izquierdo (VI), con profundos recesos intertrabeculares (sinusoides) en comunicación con la cavidad ventricular y que resulta de un defecto en la embriogénesis normal. Puede cursar aislado o con otras cardiopatías congénitas, ser familiar o no y solaparse con la MCP hipertrófica (H), la dilatada (D) o la restrictiva, lo que sugiere una enfermedad continua asociada a mutaciones genéticas de las sarcómeros, y a cardiopatías congénitas y enfermedades sistémicas neuromusculares y metabólicas^{1,6-9}. El VINC se contempla como una enfermedad rara, congénita, genética primaria, que resulta de un defecto intrauterino y de una anomalía del proceso de compactación miocárdica. Existen profundos recesos intertrabeculares en segmentos intensamente hipertrofiados y con frecuencia hipocinéticos del miocardio del VI; puede asociarse a IC, eventos embólicos, arritmias y MS cardíaca⁹. Su diagnóstico se realiza sobre todo por ecocardiograma y por resonancia magnética nuclear¹⁰.

El VINC es una MCP familiar (su exacta incidencia y prevalencia se desconocen), de etiología incierta para la que se ha propuesto un origen genético^{6,7}. Desde el punto de vista anatomopatológico se caracteriza por un aumento en la masa trabecular del VI (no compacto) en contraste con una fina capa epicárdica compacta que puede visualizarse con técnicas de imagen que confirman el diagnóstico^{10,11}.

Normalmente el VI es liso en su interior con excepción de los dos músculos papilares (anterior o lateral, y posterior o medial), donde se anclan las cuerdas tendinosas de la válvula mitral. No existen trabéculas musculares que permitan dividir la cavidad en diferentes porciones como en el ventrículo derecho².

En el VINC el miocardio puede tener una función sistólica o diastólica normal, o no, cursar con dilatación ventricular o hipertrofia, y su talla y función pueden cambiar de manera inesperada (fenotipo ondulante)⁶. Aquellos con tratamiento crónico para lograr su compensación, a veces presentan empeoramiento de su IC de manera aguda.

Esta enfermedad se ha planteado como un síndrome, no siempre genético, otros lo conciben como una MCP genética o mixta¹². En el 2006 se reconoció como una MCP genética (*American Heart Association*), cuya nomenclatura y patogenia se caracterizan por un engrosamiento de la pared ventricular

regional y recesos trabeculares profundos. Su genética puede solaparse con fenotipos de otras MCP genéticas o mixtas (MCP-D, MCP-H y otras), con variaciones patológicas y fisiopatológicas de la arquitectura miocárdica y de su función. Por diversas causas y mecanismos fisiopatológicos, el desarrollo en la estructura miocárdica ventricular puede ser complejo y desordenado. Existe un carácter morfológico de la estructura miocárdica con un amplio espectro de variantes normales hasta los fenotipos patológicos del VINC, que reflejan la estructura embriogénica del corazón humano con una detención en el proceso de compactación durante el primer trimestre, con o sin otras malformaciones cardíacas congénitas. Se encuentra una diversidad genética compleja pero también etiológica, clínica, patológica y en el diagnóstico por imágenes, con variaciones en el desarrollo miocárdico en relación con las mutaciones genéticas y en el fenotipo de uno o de un grupo de genes, por procesos interactuantes y alteración de la modulación en la expresión genética, funcional y otras.

El primer caso de VINC fue descrito en 1926 en una autopsia de un recién nacido con una cardiopatía congénita, y por ecocardiograma en 1984; a partir de entonces su reconocimiento fue en aumento. De todos modos se discute si se trata de una MCP separada o de un carácter fenotípico morfológico compartido por distintas MCP¹³.

En virtud de los extraordinarios avances de la genética molecular en los últimos años, han surgido nuevas clasificaciones que intentan ser más completas, rigurosas, con apertura para los futuros avances en la era de la biología y la genética molecular de las enfermedades cardiovasculares, pero al mismo tiempo deben ser simples, claras y flexibles.

El VINC es un trastorno de la morfogénesis endomiocárdica que resulta en múltiples trabeculaciones en el miocardio del VI, la literatura sugiere que es rara en adultos y se asocia a un pobre pronóstico. Como esta alteración puede estar presente desde el nacimiento, varios estudios lo consideran enfermedad familiar, asintomática en algunos pacientes. Murphy¹⁴ plantea que hay una larga fase preclínica de la enfermedad y el pronóstico no es representativo de su verdadera historia natural.

Durante el desarrollo embrionario normal, las trabeculaciones endomiocárdicas emergen de la región apical de los ventrículos primitivos hacia el día 32 de la vida fetal, a través de un proceso de reabsorción y remodelación. El miocardio empieza como una malla laxa de fibras musculares que gra-

dualmente se condensa de endocardio a epicardio, lo que resulta en compactación de la superficie endocárdica entre la quinta y la octava semana de la vida fetal, más completa en el VI que en el derecho. El cese en la morfogénesis endomiocárdica normal resulta en el VINC y representa un defecto del proceso de compactación^{13,14}.

El examen histológico evidencia una continuidad entre el endocardio del VI y los recesos interventriculares profundos, adecuados para formar un sustento que facilita la propagación de circuitos arrítmicos reentrantes¹⁵.

Durante el desarrollo embrológico normal, el corazón es una malla esponjosa de fibras musculares y trabeculaciones separadas por recesos; antes que se desarrollen los vasos coronarios los recesos intertrabeculares o sinusoides comunican con el *cavum* del ventrículo para recibir sangre. Luego del desarrollo coronario, el miocardio ventricular gradualmente se compacta y los recesos se transforman en capilares. La compactación trabecular ocurre entre las 12-18 semanas de gestación, de la base al ápex. En el VINC no sucede esto y se desarrolla una capa endomiocárdica engrosada no compacta con prominentes trabéculas en continuidad con la cavidad del VI y falta de comunicación con la circulación epicárdica, con profundos recesos y una capa epicárdica compacta fina, en virtud de un déficit en la regresión del miocardio no compacto¹⁶.

La orientación genómica y molecular facilita la interacción entre la clínica y la investigación, entre las complejas relaciones genotipo-fenotipo y deja ventanas abiertas para el desarrollo de la genética molecular de la enfermedad miocárdica, al tiempo que permite la inclusión de alteraciones descritas recientemente y su entrada al complejo y heterogéneo campo de estas enfermedades, que a lo largo del tiempo se han clasificado de distintas maneras. Todo ello permite que las enfermedades arrítmicas genéticas (más frecuentes de lo que se anticipaba y causa importante de MS), se integren a las MCP, crezca la lista de las manifestaciones arrítmicas hereditarias y se incluyan enfermedades descritas recientemente o mejor conocidas ahora, como las canalopatías iónicas¹⁶.

El VINC se incluye entre las MCP no clasificadas por la Organización Mundial de la Salud y la *European Society of Cardiology*, y como MCP genética por la *American Heart Association*^{4,16,17}.

La clasificación MOGE(S) describe el fenotipo, como «banderas rojas» la afectación de otros órganos, y la causa genética o no de la enfermedad (**Ta-**

bla 1)^{10,18}.

La M se relaciona con el diagnóstico descriptivo del fenotipo, pero puede haber solapamiento de ellos, con marcadores clínicos (por ejemplo, bloqueo aurículo-ventricular, Wolff-Parkinson-White y otros), y afectación solo del corazón o no. La E ofrece la información esencial para el tipo de MCP (familiar, paciente, genética).

caciones se han basado en fenotipos morfofuncionales, lo que ha permitido a los cardiólogos agrupar convenientemente las amplias categorías descriptivas. Sin embargo, el fenotipo no siempre conforma las características genéticas, puede no permitir la estratificación de riesgo y no provee el diagnóstico preclínico en los familiares. Actualmente se practican más pruebas genéticas, que ya constituyen una

Tabla 1. Clasificación MOGE(S) de las miocardiopatías^{3,10,18-20}.

M	O	G	E	(S)
Características morfofuncionales (fenotipo)	Afectación de órganos	Patrón genético o hereditario familiar	Etiología (detalles de defectos genéticos o enfermedad de base, causa/sustrato)	Status funcional

Esta clasificación distingue el VINC con dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo (MLVNC+D) o con hipertrofia (MLVNC+H), del VINC puro (LVNC)¹⁰.

LVNC, siglas en inglés de *left ventricular non compaction*; VINC, ventrículo izquierdo no compacto.

Se trata de una nosología descriptiva que combina el carácter morfofuncional y la afectación de órgano-sistema con el patrón hereditario familiar, e identifica el defecto genético u otras causas. Resulta una revolución para los genetistas clínicos introducir el concepto diagnóstico de «banderas rojas» de Arbustini *et al.*¹⁰, con marcadores clínicos que pueden guiar la investigación genética a un gen específico. Es una nueva clasificación más detallada con respecto a las americanas y a las europeas previas. Puede ser útil para las MCP hereditarias pero es difícil de aplicar en la displasia arritmogénica de ventrículo derecho porque incluso la onda epsilon, considerada por muchos años marcador de la enfermedad, puede representar una «bandera roja» solo cuando está presente en el electrocardiograma y el diagnóstico de esta enfermedad requiere varias banderas de este tipo¹⁰.

Este sistema permite acercarse al problema no resuelto de la correlación fenotipo-genotipo, que considera las familias con la misma mutación, pero sólo en estos casos es posible emplear los datos genéticos para el pronóstico y la terapia de la MCP hereditaria, aunque se conoce que muchas mutaciones son únicas^{18,19}.

Las MCP son enfermedades familiares en su mayor parte; el tamizaje familiar identifica a los asintomáticos y a los parientes con caracteres tempranos de la enfermedad. En los últimos 50 años las clasifi-

parte del trabajo clínico; basado en la heterogeneidad genética se acuñan nuevos nombres para describir las MCP asociadas a mutaciones de diferentes genes y se requiere una nosología comprensible que pueda informar el fenotipo clínico y el compromiso de otros órganos distintos al corazón, así como el genotipo y el modo de herencia. La reciente propuesta del sistema nosológico MOGES incluye todas estas características con el empleo de los criterios del *American College of Cardiology/American Heart Association* y la clase funcional de la *New York Heart Association*. Esta nomenclatura se auxilia con aplicaciones computacionales, ayuda a describir las MCP sintomáticas y asintomáticas y las familiares en el contexto de las pruebas genéticas; resulta flexible, permite su expansión, ayuda a entender sus bases etiológicas, a describir los complejos genéticos y da la oportunidad de crear registros más completos²⁰.

Una posible limitación del MOGES es la falta de información en cuanto a uno de los más importantes problemas clínicos en las MCP: las arritmias. Aunque la clasificación de éstas no se encuentra entre los objetivos del MOGES, ya existen sugerencias de expandir la S con la inclusión de los trastornos del ritmo. El comité encargado de esta clasificación trabaja con los electrofisiólogos para desarrollar una descripción rápida y clínicamente útil de los trastornos del ritmo como una segunda S²¹.

Este sistema nosológico parece complejo y com-

plicado en la práctica pero si se siguen los pasos progresivos, resulta aplicable y no obliga al clínico a la prueba genética. Otras ventajas son descritas en el **recuadro**²¹.

El sistema de Arbustini *et al.*¹⁰ es flexible y adaptable, precisa la etiología con fenotipos clínicos y, por inferencia, se adentra en el pronóstico y el tratamiento de estos pacientes. En el término genérico de MCP se comprende cualquier enfermedad del miocardio que no se explica por estrechez de las arterias coronarias o sobrecarga anormal de los ventrículos; se trata de trastornos que nacen dentro del miocardiocito o de la matriz extracelular. Los clínicos las han agrupado en subcategorías sobre la base de la morfología y de la función ventricular, con aproximación a la presentación clínica y a la estrategia terapéutica pero resultan limitadas al no considerar la etiología ni excluir los fenotipos leves o intermedios que no cumplen los criterios diagnósticos convencionales. El mencionado sistema¹⁰ intenta abarcar la complejidad fisiopatológica de las MCP, representa la progresión lógica del enfoque diagnóstico propuesto en recientes reuniones de la *European Society of Cardiology*, en el cual para aproximarse al diagnóstico se combinan los parámetros cardiológicos convencionales con otros no cardíacos y moleculares. Los grupos de modelos clínicos o «banderas rojas» diagnósticas pueden emplearse para identificar subtipos genéticos específicos de MCP que requieren estrategias individualizadas de atención y tratamiento, pero hay que considerar la clase morfofuncional (M) que intenta resumir las características fenotípicas y las pistas diagnósticas, tales como el bloqueo aurículo-ventricular y otras.

Existen varias críticas al sistema: si se trata de una enfermedad temprana, si no se adoptan los mismos criterios o si son datos inespecíficos. Aunque se reconoce que establece un puente entre las nuevas disciplinas (como la proteómica y la genómica) y la medicina clínica, con utilidad diagnóstica y pronóstica aún por definir³. Es necesario lograr una integración entre las ciencias básicas y la medicina clínica. Según Elliott³, Paul Wood en 1950 expresó: “...I have attempted to maintain a proper balance between man and his instruments, between experienced opinion and statistics, between traditional views and heterodox, between bed-side medi-

Recuadro. Otras ventajas de la clasificación MOGE(S)²¹.

- Toma en cuenta la historia familiar y la MS.
- Establece la siguiente jerarquía: fenotipo → compromiso órgano-tejido → genético/familiar → etiología-gen.
- Permite un mayor conocimiento de las bases genéticas de la MCP.
- Llama a la clasificación estandarizada universal, con un sistema que integra la descripción del fenotipo y el informe genético.
- Facilita la transición de la descripción de las MCP de la era pregenética a la genética.
- Permite obtener muchos datos que se perderían de no registrarse de este modo sistemático.
- Obliga a describir los resultados en todos los escalones diagnósticos (evaluación clínica cardíaca y extracardíaca, genética clínica, tamizaje familiar, genética molecular si es posible, *status* funcional), con un lenguaje uniforme e idéntica información.

MS, muerte súbita; MCP, miocardiopatía

cine and special tests, between the practical and the academic, and so to link the past with the present”.

El VINC es una MCP primaria con un patrón morfológico específico, que tiene una estructura de 2 capas del miocardio: una epicárdica compacta delgada y una endocárdica no compacta intensamente engrosada, que consiste en una malla trabecular con profundos espacios endocárdicos que ocurren en ausencia de otras lesiones congénitas coexistentes²².

Con respecto al fenotipo y al genotipo puede encontrarse un solapamiento del VINC con otras MCP, no existe una histología característica para confirmar su diagnóstico mediante imágenes; todos los criterios diagnósticos intentan describir las particularidades de una afectación tridimensional, compleja y aleatoria, a partir de imágenes bidimensionales; no existe un patrón de referencia (*gold standard*) con el cual comparar estos casos y se conocen poco las características precisas de la trabeculación en un corazón normal, así como los fenotipos leves que pueden encontrarse en una enfermedad que parece familiar.

El VINC puede ser esporádico o familiar (mutaciones en las mitocondrias, el citoesqueleto y las proteínas del sarcómero). En sujetos saludables puede cumplir los criterios diagnósticos de imágenes y los niños pueden presentar síndrome de MS infantil. Como se ve en familias con MCP-H o -D, surgen dudas en cuanto a aceptarla como una enfermedad diferente. La extensión del miocardio compacto puede ser un rasgo dentro de la población y las técnicas de imagen detectar variaciones sutiles en la morfología dentro de la normalidad, no como

base para causar una disfunción miocárdica. El VINC puede ser secundario a una alteración genética bien tolerada cuando el corazón es normal, pero se requieren criterios diagnósticos más restringidos. Es decir, existe la duda en cuanto a si el VINC es causa, factor contribuyente o epifenómeno en estos pacientes. En presencia de una mutación genética, la disrupción de la función del miocito a nivel molecular puede ser una enfermedad primaria determinante sin ventrículo compacto, que aparecería como una respuesta de remodelación mal adaptada que combina la enfermedad primaria con isquemia subendocárdica y fibrosis²³.

El electrocardiograma y las arritmias en el ventrículo izquierdo no compacto

Estos pacientes tienen un amplio espectro clínico, desde el descubrimiento de la enfermedad en sujetos asintomáticos hasta aquellos que desarrollan arritmias ventriculares peligrosas para la vida, IC izquierda, derecha o ambas, y eventos embólicos sistémicos^{6,22}. Los síntomas pueden ser inducidos por el ejercicio o persistir en reposo. Steffel²² estudió 78 pacientes que presentaron trastornos de la conducción intraventricular (en especial bloqueo de rama izquierda), signos de hipertrofia ventricular izquierda y anormalidades de la repolarización. Un 13% tuvo electrocardiograma normal (sujetos más jóvenes, menos IC y lesiones estructurales más leves). En general no se encuentran hallazgos electrocardiográficos específicos aunque no suele hacerse un análisis sistemático del electrocardiograma. Existe un notable solapamiento entre el bloqueo de rama izquierda en particular, el retardo de la conducción auricular, el intervalo PR largo o el bloqueo aurículo-ventricular, el aumento del intervalo QT, la reducida función sistólica del VI y la dilatación del VI y de la aurícula izquierda. Los pacientes con signos de hipertrofia ventricular izquierda tuvieron eventos embólicos sistémicos con mayor frecuencia. Hubo una mortalidad de 35% en 44 meses de seguimiento (MS cardíaca en la mitad de los casos), se presentó taquicardia en un 41% y se ha mencionado que el electrocardiograma es anormal en el 94% de los pacientes (con mayor frecuencia de bloqueo de conducción en las ramas izquierda o derecha, y repolarización anormal).

Steffel²² realizó una correlación entre el ecocardiograma y la clínica: IC, retardo de la conducción intraventricular (en especial bloqueo de rama izquierda), retardo de la conducción auricular, taquicardia/fibrilación ventriculares, asistolia y Wolff-

Parkinson-White (posiblemente por interrupción del proceso normal de desarrollo del anillo fibroso). Doce pacientes con VINC recibieron cardioversor-desfibrilador automático implantable (CDAI) como prevención primaria o secundaria en casos de arritmias potencialmente letales; en alguno se practicó estimulación eléctrica programada del corazón (EEPC) para estratificar riesgo. Se encontraron trastornos de la conducción intraventricular (50%), alteraciones de la repolarización manifestada como onda T negativa en derivaciones precordiales (70%), intervalo QT largo (50%), hipertrofia del VI (30%) y trazado normal (5%)^{11,22}.

Duru y Candinas²⁴ informaron de un caso con taquicardias ventriculares clínicas diferentes que no se reprodujeron en la EEPC. Se han requerido como tratamiento: fármacos antiarrítmicos, anticoagulación, marcapasos, CDAI (episodios de MS), ablación, resincronización miocárdica, terapia génica y hasta trasplante por disfunción progresiva del VI¹¹.

El VINC puede ser asintomático por años o desarrollar una MCP-D e IC, síncope, embolismo, arritmias supraventriculares y ventriculares (extrasístoles, taquicardia y fibrilación), y MS cardíaca^{11,14,25}. Murphy *et al.*¹⁴ estudiaron 45 pacientes con VINC para definir el pronóstico y la incidencia familiar, y encontraron electrocardiograma anormal (91%), dilatación del VI (66%), taquicardia ventricular no sostenida (20% en estudio Holter) y tromboembolismos (4%). Apreciaron un mejor pronóstico que lo informado con anterioridad y otros de sus resultados fueron: bloqueo de rama izquierda (29%), Q patológica (9%), pobre progresión de la onda R (7%), cambios del segmento ST (9%), inversión de la onda T (16%) y fibrilación auricular. Se implantaron marcapasos en algunos casos y en otros, CDAI; ésta última como una opción terapéutica en el caso de arritmias sintomáticas o baja fracción de eyección, MS cardíaca, síncope, arritmias sostenidas y taquicardia ventricular no sostenida sincopal.

No existen muchos datos de seguimiento a largo plazo en pacientes con CDAI, tanto en la prevención primaria (sin arritmias potencialmente letales documentadas) como secundaria¹⁵. Hay una alta prevalencia de arritmias supraventriculares, fibrilación y *flutter* auriculares (las hubo en 8 de 12 pacientes estudiados por Kobza *et al.*¹⁵); taquiarritmias ventriculares (38-47%) y MS cardíaca (13-18%). La elección del CDAI se hace de acuerdo con factores clínicos, frecuencia de la taquicardia ventricular y de las supraventriculares, sintomatología, indicación concomitante de la estimulación biventricular, signos de

IC, fracción de eyección baja, QRS mayor o igual a 120 ms, y dos o tres criterios adicionales de disincronía: retardo aórtico preeyección de más de 140 ms, retardo interventricular mecánico de más de 40 ms o activación retardada de la pared posterolateral del VI. En general se trata de series de pocos pacientes, sin grupo control y con seguimientos cortos.

Lo trascendente es que el VINC es un sustrato altamente arritmogénico, Yin¹² habla de arritmias ventriculares en un 13% y *flutter*/fibrilación auriculares en un 20% de los casos.

En pacientes con VINC familiar, Murphy *et al.*¹⁴ encontraron que los parientes presentaron más MCP-D que VINC y se han publicado casos muy sintomáticos, con alta incidencia de arritmias ventriculares e IC progresiva¹⁴.

Los pacientes con VINC pueden tener un pronóstico más favorable que lo descrito hasta ahora pues en la forma familiar hay un espectro de anomalías que se solapan con la MCP-D y se sugiere que estas enfermedades comparten una etiología común. Muchos pacientes del estudio de Murphy tuvieron un fenotipo leve con menor incidencia de muerte, embolia o arritmias ventriculares documentadas; lo cual puede explicarse por una selección de sujetos y de tamizaje, además de que al mejorar el diagnóstico ecocardiográfico se facilita la detección de casos asintomáticos, no reconocidos antes. El VINC se detectó retrospectivamente en sujetos diagnosticados como MCP-D, esto sugiere que su frecuencia en la población con IC puede ser infraestimada por una imagen inadecuada de los segmentos apicales del VI y aumentaría con mejores imágenes cardíacas; además, existe un período de gestación silente antes del inicio de la enfermedad clínica e incluso se discute si el VINC es un subtipo o una variante de la MCP-D más que una MCP distinta¹⁴.

Celiker⁹ estudió 11 niños con VINC y anomalías del ritmo: palpitaciones, síncope, bradicardia, arritmias ventriculares, trastornos de los nodos sinoauricular y aurículo-ventricular, síndrome de Wolff-Parkinson-White (en éste, por déficit en la regresión de continuidad del desarrollo embrionario aurículo-ventricular anatómico y eléctrico).

Ikeda¹⁶ plantea que el diagnóstico del VINC se realiza con más frecuencia actualmente, pero persisten problemas diagnósticos y la conducta terapéutica se hará de acuerdo a las manifestaciones clínicas, por lo que se requieren registros multicéntricos para precisar mejor estos aspectos, además de los avances en las imágenes y los estudios genéticos. El espectro va desde los sujetos asintomáticos hasta los

graves, con expresiones fenotípicas variables de otras MCP, y con una mortalidad inicial de 35-47%, muerte o trasplante (26%), taquicardias ventriculares (2-62%) y taquicardia ventricular sostenida o no sostenida en el Holter (27%).

Brescia *et al.*¹³ estudiaron a 242 niños en el período 1990-2009 e informaron: mortalidad 12,8%, anomalías electrocardiográficas 87% (las más frecuentes, hipertrofia del VI y anomalías de la repolarización), arritmias 33,1%, MS 6,2% y taquicardia ventricular 17,4%. Otros hallazgos fueron: inversión de la onda T, anomalía del segmento ST, crecimiento auricular, desviación del eje a la izquierda, aumento del intervalo QT, preexcitación, taquicardia auricular y otras arritmias supraventriculares, *flutter* y fibrilación auriculares, y ritmo acelerado de la unión.

La arritmogenia en el VINC puede explicarse por dispersión de la repolarización, isquemia miocárdica y causas genéticas, en una población de gran heterogeneidad y con la posible existencia de subtipos (normales, dilatados, hipertróficos o mezcla de ellos), cuyo espectro se mueve desde una mortalidad alta con progresiva disfunción miocárdica, hasta bajo riesgo de MS si las dimensiones y la función cardíacas son normales.

Stollberger *et al.*²⁶ estudiaron 105 pacientes (1995-2011) en los cuales el VINC se asociaba a enfermedades neuromusculares. Analizaron las anomalías electrocardiográficas e informaron: alteraciones del intervalo ST y de la onda T, bloqueo fascicular anterior izquierdo, fibrilación auricular, ensanchamiento del QRS, ondas Q anormales, trastornos de la conducción intraventricular, hipertrofia del VI, bajo voltaje, bloqueos de ramas derecha e izquierda, PR prolongado, aumento del intervalo QT, taquicardia sinusal y, sobre todo, precisaron los cambios evolutivos de estos trastornos. Sin embargo, uno se pregunta cuánto atribuir al VINC y cuánto a los trastornos neuromusculares asociados.

Existen dudas en cuanto a la historia natural del VINC porque los estudios son pequeños, pero en todo caso recordemos que Viskin y Rogowski²⁷ hablan del efecto fundador o descubridor, y aluden a descripciones iniciales de la MCP-H de centros terciarios que planteaban un pronóstico muy malo. Posteriormente y ante nuevos estudios comunitarios, el cuadro se presentó menos ominoso y más balanceado; más tarde se reconoció algo similar en el síndrome de Brugada. Por otro lado, los registros informan con mayor frecuencia los casos sintomáticos, los más graves y complejos, y los asintomáticos

pueden escapar al diagnóstico médico. En la descripción de una enfermedad de reciente conocimiento suele sobreestimarse su morbilidad y mortalidad, con el tiempo los asintomáticos se identifican mejor y se logra una percepción más realista del problema, que es lo que se conoce como efecto descubridor²⁷.

PAPEL DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA PROGRAMADA DEL CORAZÓN

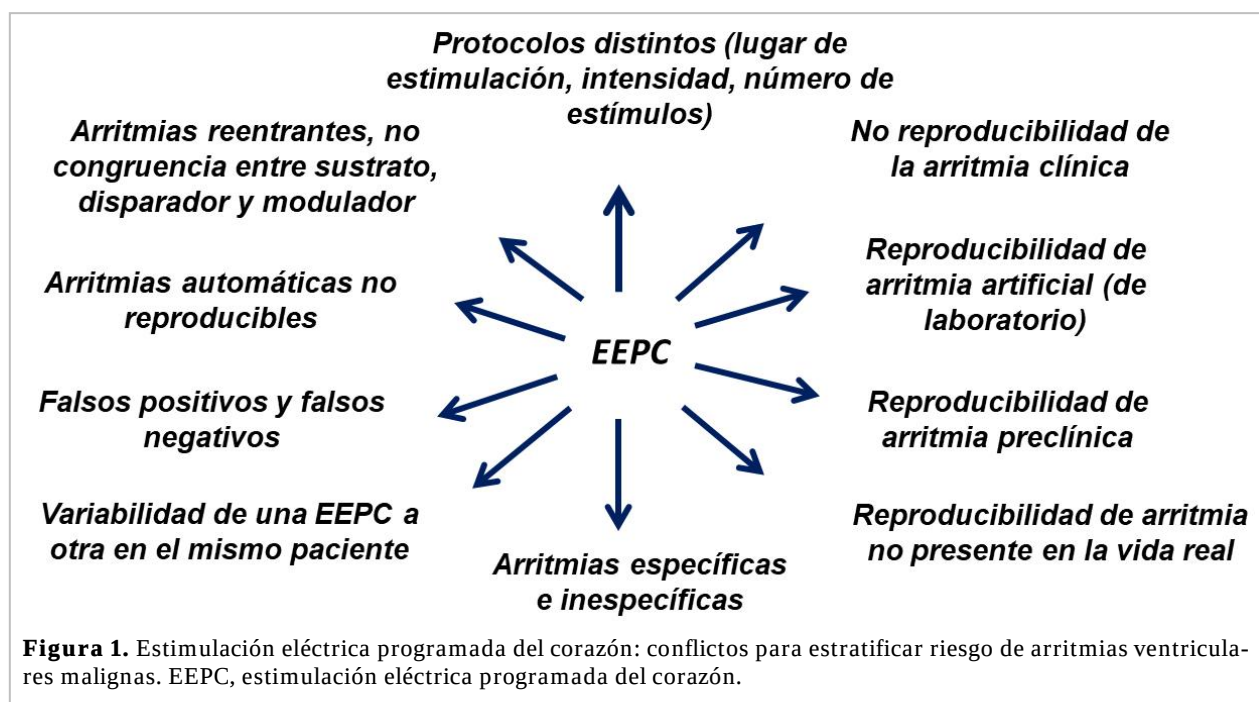
La EEPC puede ser útil y tener algún valor predictivo en las arritmias sintomáticas o sincopales, la distinción entre trastornos supraventriculares o ventriculares y su tratamiento, la relación con la fracción de eyección baja, la prevención de la MS cardíaca y el síncope, o ante una causa desconocida con función deprimida del VI o una enfermedad cardíaca estructural. Aunque se discute su papel para estratificar riesgo –o ni se menciona–, Kobza¹⁵ la empleó en pacientes con VINC, con un intenso protocolo de 500, 400 y 330 ms de longitud de ciclo básico y 3 extraestímulos, con intervalo mínimo de acoplamiento de 180 ms, desde el ápex del ventrículo derecho y del tracto de salida.

En nuestra opinión, en general la EEPC es útil en diversas enfermedades en las cuales se emplea, pero no dice la última palabra como se pensaba

hace años; sus resultados deben considerarse a otro nivel en la actualidad, es un procedimiento con limitaciones y así debe tomarse en cuenta. Pueden suceder varias cosas (**Figura 1**):

- No reproducirse en el laboratorio la misma arritmia clínica.
- Originarse una artificial (de laboratorio) o una preclínica.
- Reproducir la clínica y que ella no se presente en la vida real con posterioridad o viceversa, no reproducirla y que se origine luego en la clínica.
- Tratarse de una arritmia automática, o que siendo además reentrante no se pongan de acuerdo los tres elementos del triángulo (sustrato, disparador y modulador) y, por tanto, no sea reproducible.

Debe dársele su real valor pronóstico y ser cautelosos a la hora de decidir una terapéutica (por ejemplo el CDAI), basados en el resultado de la EEPC. Por otra parte, en algunas situaciones las arritmias son malamente reproducibles en el laboratorio de electrofisiología. Debe concedérsele su verdadero valor al procedimiento, conociendo su variabilidad de un momento a otro en un mismo paciente y la existencia de respuestas específicas e inespecíficas^{28,29}. Se recomienda leer y analizar dos trabajos fundamentales de Josephson^{30,31} para saber



qué queda para la EEPC en la era del CDAI y de la ablación, publicaciones separadas entre sí por 10 años, en las cuales se considera que la electrofisiología clínica cardíaca se encuentra en una encrucijada, carece hoy de pensamiento crítico, de entendimiento básico y está en crisis de credibilidad. Dice Josephson: *"If one asks me where we go from here, I would respond: back to basics learn-electrophysiology"*^{30,31}. Es necesario e imprescindible saber qué puede esperarse de la EEPC y qué no debe esperarse de ella; en ocasiones existen modas en la práctica de algunos procedimientos y en ellos se basan las decisiones terapéuticas. Debe conocerse qué se hacía en el pasado y qué debe hacerse ahora: no sustituir la electrofisiología por la electrotecnología, que deben marchar aunadas, como mismo lo deben hacer la electrocardiografía y la electrofisiología.

A 50 años de establecerse la EEPC como procedimiento clínico, varias de sus indicaciones y conceptos han cambiado y se han precisado algunas de sus limitaciones (si bien sigue siendo una herramienta fundamental de la arritmología). La función del laboratorio clínico de electrofisiología cambió de lo diagnóstico y artístico a lo terapéutico por excelencia, aunque debe existir una absoluta conexión en ambos sentidos: el entendimiento de los sustratos arrítmicos y su ablación; no puede haber divorcio entre la electrofisiología clínica y la electrotecnología, que se enriquecen mutuamente. Se le debe conceder su verdadero lugar a la EEPC, que emplea desencadenantes en definitiva artificiales que pueden no corresponder a los clínicos y que no controla los elementos moduladores (sólo de modo limitado el sistema nervioso autónomo), y profundizar en el triángulo de toda arritmia reentrante: el sustrato arritmogénico, el elemento disparador o desencadenante y el factor modulador, para insertarse de manera integral en el proceso arrítmico, sin olvidar la posible variabilidad de un estudio electrofisiológico a otro en un mismo paciente.

El hecho de que durante tantos años se discuta y publique sobre este tema y las muchas opiniones contradictorias entre notables investigadores, indica que es un problema aún no resuelto. En un primer momento la EEPC tuvo un papel preponderante para estratificar riesgo y se le concedió la mayor confiabilidad al tomar decisiones terapéuticas, luego todo ello tomó su nivel y, sin negar su contribución, se sabe que no es algo absoluto ni siempre dice la última palabra. A lo largo del tiempo han surgido varias preguntas: ¿cuál es la verdadera utilidad de la EEPC para estratificar riesgo?, ¿cuánto pesa en la

decisión terapéutica de colocar un CDAI, por ejemplo?, ¿qué valor tiene la inducibilidad de una arritmia ventricular maligna en el laboratorio para predecir el debut o la recidiva en el seguimiento de un paciente? Hay incertidumbres y limitaciones, quedan cosas por definir en cuanto a los protocolos, los registros, los falsos positivos y negativos, y los sitios de estimulación^{28,29,32}.

Aun cuando se trata de afecciones diversas, recordemos algunos puntos muy discutidos en el VINC y en el síndrome de Brugada en cuanto a problemas conceptuales relativos a la EEPC y a otros aspectos: su incierto papel para estratificar riesgo y tomar decisiones terapéuticas, la existencia de signos y síndromes o signos que pueden evolucionar hasta hacerse síndromes, el solapamiento de otras canalopatías al síndrome de Brugada e igualmente el solapamiento de otras MCP al VINC, el amplio espectro clínico que va desde los sujetos asintomáticos hasta los de mayor gravedad, y las pistas de una enfermedad orgánica subyacente en el síndrome de Brugada^{28,29,33}.

ALGUNAS OTRAS ARISTAS SOBRE EL VENTRÍCULO IZQUIERDO NO COMPACTO

Muchas cuestiones quedan por definir en cuanto al VINC, Arbustini las refiere en su artículo del 2014²¹: si se trata de una MCP distinta o de un carácter morfológico compartido por distintas MCP. Se han discutido diversas estrategias para el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes en cuanto a embriología, mecanismos básicos, epidemiología, anatomía, patología, manifestaciones clínicas, imágenes, modalidades terapéuticas y genética^{34,35}. Los tres marcadores que definen la enfermedad son las trabéculas prominentes del VI, los recesos intertrabeculares profundos y la fina capa compacta. Aunque existen datos genéticos en ratones y seres humanos que apoyan que se trata de una MCP distinta, hay evidencias de que es un carácter morfológico compartido con otras enfermedades. La interpretación más completa de las imágenes y los avances genéticos, llevan al mayor entendimiento de sus mecanismos básicos y de su tratamiento óptimo. La comprensión de que existe un amplio espectro de variabilidad morfológica, desde el corazón con una capa compacta casi ausente y un componente exclusivo trabecular en el ápex del VI, hasta los corazones con trabéculas prominentes y recesos profundos alternantes pero con una capa compacta bien represen-

tada. El VINC puede presentarse aislado o asociado a MCP, enfermedades congénitas y síndromes complejos que afectan al corazón. La *American Heart Association* clasifica el VINC como una MCP genética, mientras la *European Society of Cardiology* lo incluye como MCP no clasificada, al igual que la clasificación internacional de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud.

El VINC puede ser familiar (hereditario) o no (esporádico, si se prueba que está ausente en los familiares), adquirido como en atletas de alto rendimiento, sickléimicos y embarazadas (a veces el fenotipo trabecular puede ocurrir por una carga mecánica y desaparecer cuando aquella cesa o en el posparto); se ignora si en estos casos hay un componente genético de la enfermedad. El 75% de los niños con anormalidades electrocardiográficas y muerte, tienen función sistólica deprimida; algunos de ellos con recuperación transitoria seguida de deterioro, lo cual sugiere una naturaleza genética. Muchos casos familiares se asocian a mutaciones en los mismos genes que originan otros tipos de MCP y no está claro si estos causan la MCP o si se trata de un fenotipo determinado. Aunque no existe un *gold estándar* para el diagnóstico del VINC, las imágenes son la mejor herramienta y se relacionan con los hallazgos en la anatomía patológica (autopsia o trasplante): el ecocardiograma es básico y la resonancia magnética nuclear ofrece detalles anatómicos y funcionales. El manejo clínico de los pacientes con VINC depende del fenotipo funcional y de las complicaciones; en el caso de las arritmias, las opciones son: los dispositivos, la ablación de focos arritmogénicos, la resincronización y la remodelación quirúrgica del VI.

Dadas las múltiples bases etiológicas del VINC, puede verse como un carácter aislado o una enfermedad asociada a enfermedades genéticas y defectos congénitos; esporádica o adquirida en condiciones fisiológicas o patológicas; permanente o transitoria; u originarse durante el desarrollo embriológico (hipótesis embriogénica). El proceso de trabeculación del corazón empieza después del estadio de asa del corazón, la formación de las trabéculas se inicia con la emergencia de los miocitos a través de la delaminación (migración) del miocardio compacto. La dilatación y la hipertrofia del VI pueden estar presentes o no. El VINC por sí mismo no describe necesariamente una enfermedad, puede ser una variante anatómica de la estructura del VI y su diagnóstico diferencial comprende la hipertrabeculación prominente con capa compacta normal del VI, la

MCP-H apical, la MCP-D, la fibroelastosis endocárdica y los trombos apicales del VI. Si las dimensiones y la función del VI son normales, sólo se requiere un seguimiento clínico; si hay sintomatología por dilatación, disfunción o hipertrofia, el tratamiento depende de la IC, de las arritmias y del fenotipo (las pruebas genéticas no lo modifican).

Pueden presentarse IC, arritmias (fibrilación auricular, taquicardia ventricular en el 47% de los sintomáticos), episodios de MS cardíaca (13-18%), eventos embólicos sistémicos y otros. Quedan cosas por definir en el futuro: si es una enfermedad primaria, si existe aislado o asociado a otra MCP; si resulta clínicamente útil indicar el fenotipo de la MCP y el VINC (MCP-H, MCP restrictiva, MCP-D, MCP arritmogénica del ventrículo derecho), para distinguirlo del VINC aislado con diámetro y función normales del VI; su papel como marcador clínico y la hipótesis genética diagnóstica. En general se requieren criterios diagnósticos unificados reproducibles (basados en imágenes y en registros mundiales), y datos sobre la evolución de estos pacientes, con una mayor colección de casos y registros de imágenes y de información genética²¹.

En cuanto al tratamiento, debe llegarse al diagnóstico correcto del fenotipo por las distintas evoluciones y las diversas conductas a emplear. En el VINC hereditario puede practicarse cribado (*screening*) en los parientes de primer grado –que en general no se han realizado imágenes–, y las pruebas genéticas pueden afectar la conducta a seguir, que varía según exista disfunción miocárdica, arritmias, ambas, o enfermedad cardíaca congénita, con opciones muy variadas: anticongestivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueadores, antagonistas de la aldosterona, diuréticos, vasodilatadores, aspirina, inotropos, CDAI, resincronizador, trasplante, bloqueadores de calcio, antiagregantes o anticoagulantes, otros tratamientos con vitaminas, coenzimas, carnitina, procedimientos por cateterismo percutáneo o cirugía³⁶.

Existen varios subtipos de VINC, al menos con 8 fenotipos distintos, con tratamientos y evoluciones diversos³⁶ (**Tabla 2**).

Como se mencionó anteriormente, el electrocardiograma en el VINC usualmente es anormal. El 87% cursa con hipertrofia (del VI o biventricular) por criterios de voltaje, inversión de la onda T, anormalidades del segmento ST o sobrecarga, crecimiento auricular izquierdo, desviación axial izquierda, QT prolongado o preexcitación. En los neonatos y niños pequeños el voltaje de QRS puede ser extremo.

Tabla 2. Subtipos de ventrículo izquierdo no compacto³⁶.

Subtipo del VINC	Características
Benigno	La talla del VI es normal y la pared gruesa presenta función sistodiastólica conservada; en el 35% de los pacientes es predictor de buena evolución en ausencia de arritmias clínicamente significativas. Se ha dicho, por este subtipo, que el VINC no representa una MCP sino una variante normal y benigna, con una evolución similar a la de la población general. Las formas graves tienden a ocurrir en la niñez y aquellas con tratamiento exitoso (trasplante) o muerte, no llegan a los cardiólogos de adultos.
Dilatado	Se presenta dilatación del VI concomitante y disfunción sistólica; puede ocurrir el fenotipo llamado ondulante durante el curso clínico, el VI es más chico con alguna hipertrofia de la pared y la función mejora antes de la dilatación. La evolución es semejante a aquellas sin VINC con algún grado de MCP-D; en neonatos e infantes es peor que en otros tipos de MCP-D.
Hipertrófico	Existe engrosamiento del VI, usualmente con hipertrofia septal asimétrica, disfunción diastólica y función sistólica hipercontráctil. En ocasiones la dilatación del VI cursa con disfunción sistólica tardía en el curso de la enfermedad. La evolución es semejante a la población general o a la de aquellos con grado semejante de MCP-H sin VINC.
Hipertrófico dilatado	Fenotipo mixto con engrosamiento del VI, dilatación y función sistólica deprimida, se asocia a mayor riesgo de muerte y a enfermedad metabólica o mitocondrial en niños. Es la más común de los tipos ondulantes y resulta en un VI dilatado con pobre función y déficit cardíaco; con peor pronóstico que el de otros fenotipos mixtos como formas de MCP-H.
Restrictivo	Forma rara, se caracteriza por dilatación de la aurícula izquierda o biauricular y disfunción diastólica, semeja la clínica de la MCP restrictiva y los pacientes tienen una pobre evolución (arritmias, MS y con menos frecuencia insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada), su pronóstico es semejante a las formas similares de MCP restrictiva.
De ventrículo derecho o bi-ventricular	Las hipertrabeculaciones se ven en ambos ventrículos, derecho e izquierdo, no existen criterios diagnósticos reconocidos y se sugiere un diagnóstico como el del VINC, trabeculaciones notables de la pared lateral del ventrículo derecho e hipertrofia, más en casos severos, con importante apariencia espongiiforme. Se desconocen sus implicaciones.
Con enfermedad cardíaca congénita	La asociación con casi todas las lesiones cardíacas congénitas, puede contribuir a la disfunción miocárdica, las arritmias o ambas. Las lesiones del lado derecho, en especial la estenosis pulmonar, la enfermedad de Ebstein y las atresias pulmonar y tricuspídea son las más frecuentes. Puede haber defectos septales y lesiones del lado izquierdo. El pronóstico depende del tipo de enfermedad cardíaca congénita. El VINC aumenta el riesgo postoperatorio y la evolución empeora si hay disfunción ventricular.
Con arritmias	Se desconoce el sustrato preciso para que se desarrollen arritmias ventriculares malignas. La función sistólica está preservada, y el diámetro y el grosor del VI son normales, las arritmias presentes usualmente permiten el diagnóstico. Estas arritmias ventriculares son un factor independiente de riesgo para la mortalidad y muchas no se detectan, se trata de casos con peor evolución que la población general o con formas semejantes de arritmias sin VINC ³⁶ .

MCP, miocardiopatía; MCP-D, miocardiopatía dilatada; MCP-H, miocardiopatía hipertrófica; MS, muerte súbita; VI, ventrículo izquierdo; VINC, ventrículo izquierdo no compacto.

Las arritmias son supraventriculares y ventriculares, puede haber bradiarritmias, muchas de ellas con peligro para la vida. El subtipo con anormalidades tempranas del ritmo cursa con peligro de MS. El CDAI es muy efectivo para prevenir la MS arrítmica, con inclusión de aquellos con grave disfunción del VI, historia previa de taquicardia supraventricular o fibrilación, síncope recurrente de origen desconocido o historia familiar de MS cardíaca. Las taquiarrit-

mias ventriculares (incluyendo aquellas con fibrilación ventricular que causan paro cardíaco), se informan en el 38-47% de los adultos con VINC y en el 13-18% de quienes mueren súbitamente³⁶.

Una serie de 77 adultos, informa que en 44 de ellos se colocó un CDAI (por las guías estándar para las MCP no isquémicas), con un seguimiento promedio de 33 meses, 8 tuvieron choques apropiados después de 6 meses (mediana), lo que sugiere que

el VINC tiene alto riesgo de MS cardíaca. Las descargas apropiadas se asocian a taquicardias ventriculares aunque a veces no se conoce el ritmo inicial en pacientes con MS cardíaca (fibrilación ventricular desencadenada por una taquicardia ventricular)³⁶.

En los pacientes con VINC y arritmias ventriculares sostenidas, las recurrencias con choques apropiados fueron de 33% en un seguimiento medio de 26 meses. También se han informado choques apropiados en el 37% de los pacientes con VINC y CDAI en un seguimiento de 40 meses. En niños pequeños, pueden indicarse fármacos antiarrítmicos antes del CDAI por la alta frecuencia de fracturas de los electrodos y choques inapropiados en esa población³⁶.

Los adultos pueden tener alto riesgo de taquiarritmias ventriculares y episodios de MS cardíaca, 47-74% de los sintomáticos mueren dentro de los 6 años a partir de la presentación. Investigaciones más recientes hablan de una historia natural más benigna, con menor riesgo de arritmias ventriculares. En un estudio de 241 pacientes adultos con VINC aislado, hubo un 6,2% de muerte cardiovascular con medidas asociadas (trasplante, CDAI) y un 8,6% de eventos cardiovasculares (muerte, ictus, choques del CDAI, trasplante)³⁶.

Las arritmias ventriculares en el VINC se han relacionado con: microreentradas en el miocardio trabeculado, hipoperfusión coronaria epicárdica y déficit en el desarrollo del sistema de conducción. Se ha sugerido que las extrasístoles ventriculares en esta enfermedad se originan principalmente en el sistema de conducción y el miocardio relacionado, y no en las áreas ecocardiográficas afectadas por la no compactación. Van Malderen *et al.*³⁷ estudiaron 101 pacientes con VINC para precisar el origen de las extrasístoles, compararon los segmentos afectados por la no compactación con dicho origen y encontraron que el 95% de ellas no nacía de las áreas de VINC, y el 10% tuvo un verdadero origen miocárdico. El resto se originaba en otras estructuras (tracto de salida, fascículos y anillos mitral y tricuspídeo). Identificar el mecanismo electrofisiológico básico de la arritmogénesis resulta de interés a la hora de seleccionar la terapia en estos pacientes (fármacos antiarrítmicos, EEP, ablación)³⁷.

Se ha informado una alta prevalencia de repolarización precoz en pacientes con VINC, en especial en aquellos con arritmias ventriculares malignas (75%) frente al 31% en los casos sin ellas. Se sabe que este hallazgo se asocia a las arritmias, incluida la fibrilación ventricular y los eventos de MS. Un posible mecanismo es la trabeculación aumentada en las

invaginaciones intramiocárdicas profundas y en el sistema Purkinje profundo del miocardio medio, lo cual resulta en despolarización retardada, repolarización no homogénea y heterogeneidad transmural. Se ignora si hay factores genéticos a nivel de los canales que influyen en la vulnerabilidad a las arritmias ventriculares y a la repolarización precoz, o si se trata de un dominio de la corriente I_{to} del epicardio ventricular.

En el VINC está ausente la torcedura normal del VI, posiblemente por inmadurez del sistema espiral del endocardio. La taquicardia y la fibrilación ventriculares son frecuentes, Caliskan *et al.*³⁸ estudiaron 84 pacientes con esta enfermedad e informaron que un 39% tuvo repolarización precoz (con localizaciones inferior en el 6%, lateral en el 27% y ambas en el 15%; no se observaron en las derivaciones V_1 - V_3). En los casos con taquicardia-fibrilación ventriculares hubo repolarización precoz en el 75% vs. 31% en los otros pacientes. La evolución fue peor en los pacientes con estas arritmias y repolarización precoz (ésta también se observa en la fibrilación ventricular idiopática y en el síndrome de QT corto) y es más trascendente si el segmento ST es horizontal o descendente, y de menor riesgo si es ascendente rápido. Una causa de esta repolarización puede ser la mayor trabeculación del VI en las invaginaciones endomiocárdicas profundas y parece existir una posible asociación entre ambas cosas. Puede emplearse la quinidina, que restaura la homogeneidad eléctrica transmural, aborta la activación arrítmica, disminuye el patrón de repolarización precoz y disminuye o elimina las arritmias. En resumen, la repolarización precoz contribuye a estratificar riesgo en estos pacientes y a veces, ayuda a identificar a quienes necesitan CDAI³⁸.

Existen pocos datos sobre los dispositivos CDAI en los pacientes de VINC, es una opción como profilaxis primaria o secundaria, con terapias que suelen ser apropiadas en ambos grupos. Caliskan *et al.*³⁹, en otra investigación, estudiaron 77 pacientes adultos, con CDAI en 44 de ellos, según las indicaciones de las guías para las MCP no isquémicas (taquicardia y fibrilación ventriculares e IC grave). Las terapias fueron inapropiadas en la profilaxis primaria en el 19% y en la secundaria en el 25%; resultaron apropiadas en el 13% en la primaria y en el 33% en la secundaria. En los pacientes con VINC se informa la ocurrencia de taquicardia ventricular en el 38-47% y de MS en el 13-18% (incluidas la taquicardia y la fibrilación ventriculares). Según el examen histológico del miocardio que rodea los recesos intratrabecu-

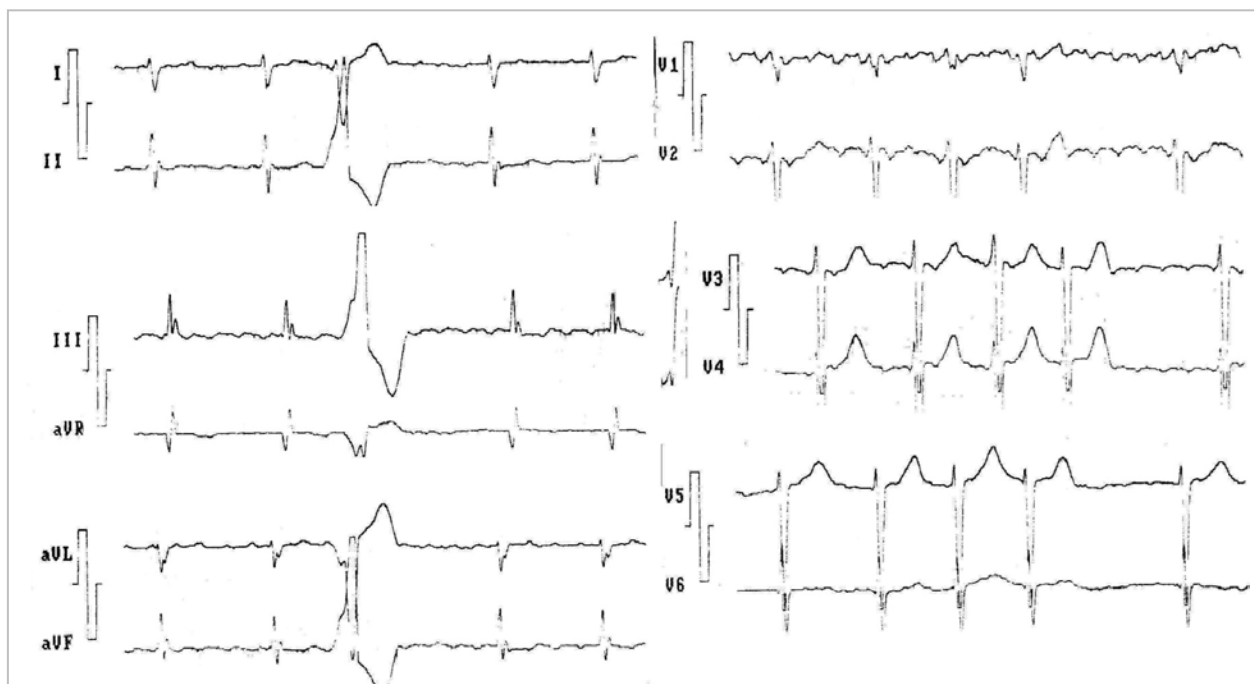


Figura 2. Paciente con ventrículo izquierdo no compacto que cumple los criterios de Stollberger y de Jenni^{28,43}. El electrocardiograma muestra flutter auricular con bloqueo aurículo-ventricular variable y complejos ventriculares prematuros.

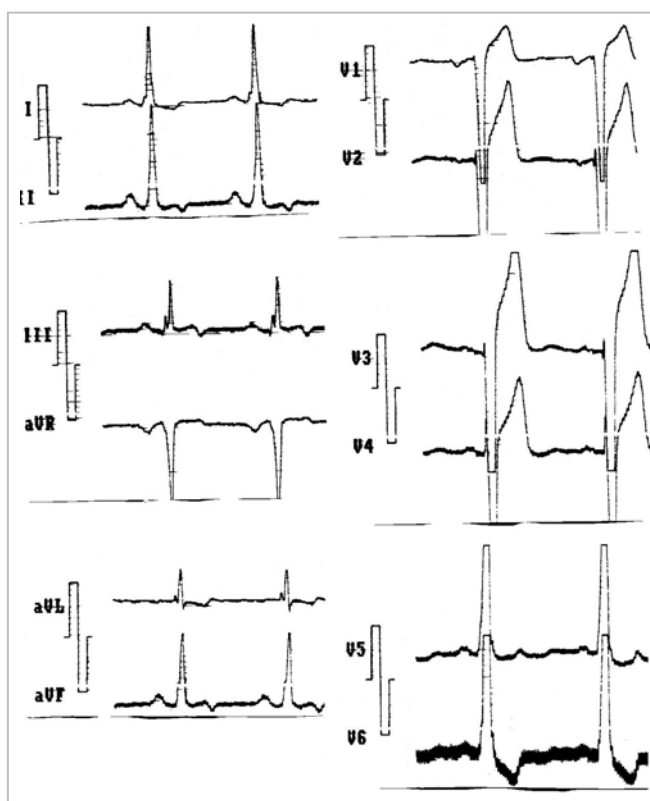


Figura 3. Hombre con ventrículo izquierdo no compacto que cumple los criterios de Stollberger y de Jenni^{28,43}. Ritmo sinusal, muescas en la rama ascendente de la onda R (DI, DIII, aVL); onda T negativa en DII, DIII, aVF y V6. Casi no se observa segmento ST en precordiales V1-V4. Ondas T acuminadas de V2-V4. Crecimiento de VI. Intervalo QT 300 ms, QTc 344 ms. Viskin⁴¹ precisa los siguientes valores para el QTc en hombres: 360-390 ms, normal; 330-360 ms, corto; y menos de 330 ms, muy corto. En este paciente es planteable un intervalo QT corto. No encontramos en la literatura revisada este hallazgo en los pacientes con VINC. Signo de Anttonen 140 ms (punto J-cima de la onda T, valor normal por encima de 150 ms)⁴².

lares profundos, allí pueden crearse zonas de conducción lenta y posibles reentradas; y la mala reserva del flujo (isquemia intermitente) puede contribuir a esta arritmogenia. Estos autores consideran de poco valor la inducibilidad de una taquicardia ventricular sostenida en la EEPV para estratificar riesgo en estos pacientes y plantean que las extrasístoles no parecen asociarse a un peor pronóstico aunque los datos sobre este asunto aun son limitados³⁹.

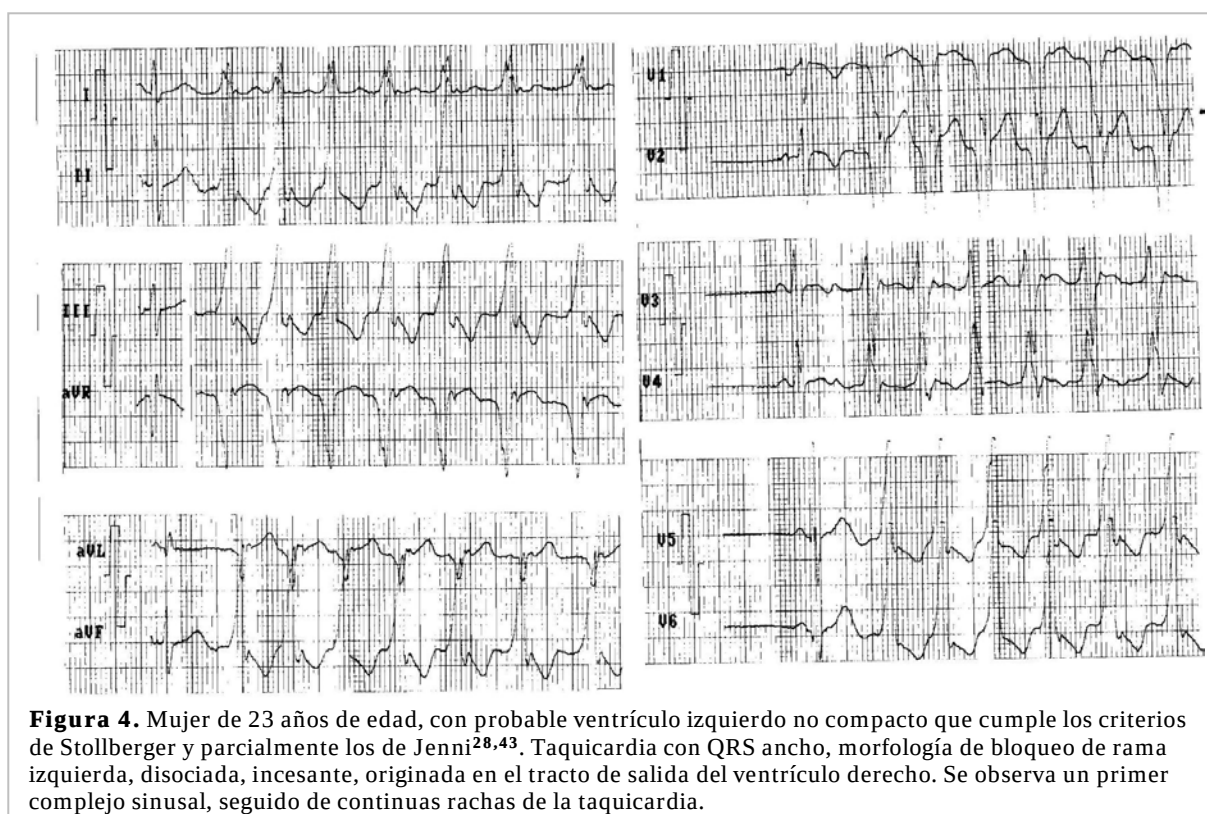
Existen pocos informes sobre los posibles beneficios de la ablación en pacientes con VINC y arritmias ventriculares. Muser *et al.*⁴⁰ estudiaron 9 pacientes, 3 con taquicardia ventricular y 6 con extrasístoles (en estas, zonas medioapicales no compactas frente a arritmias que nacían en regiones basales septales del VI o en los músculos papilares, o en ambos), el proceso no compacto se extendió a los segmentos de los músculos papilares; en las zonas remotas al miocardio no compacto, el músculo patológico exhibía fibrosis, disrupción de la arquitectura celular y miocitos no compactos. Esta es la primera serie de ablación en arritmias ventriculares refractarias a tratamiento en el VINC y se informan buenos resultados (89% de los casos y mejoría de la fracción de eyección en el 50%) y pocas complicaciones. El

acoplamiento anormal célula a célula en el miocardio no compacto, la disfunción regional microvascular y la actividad anormal de los canales iónicos resultan ideales para las reentradas y los mecanismos focales. El origen de las arritmias ventriculares se relaciona con el ventrículo no compacto sobre todo en la taquicardia ventricular, la distribución del sustrato es inusual e interesa el tracto ventricular de salida, el ápex del VI y la zona medioapical.

En las figuras (**Fig. 2**, **Fig. 3** y **Fig. 4**) se presentan varios ejemplos de VINC con distintas alteraciones electrocardiográficas y arritmias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett DG, *et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on



- Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113(14):1807-16.
2. Bayés de Luna A, López-Sandón J, Attie F, Alegría Ezquerro E. *Cardiología clínica*. Barcelona: Masson SA; 2003. p. 12.
 3. Elliott PM. Classification of cardiomyopathies: Evolution or revolution. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(22):2073-4.
 4. Richardson P, MacKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, *et al*. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
 5. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: Is it time for a molecular classification? *Eur Heart J*. 2004;25(20):1772-5.
 6. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, *et al*. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*, 2011;13(8):1077-109.
 7. Chopra N, Knollmann BC. Genetics of sudden cardiac death syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26(3):196-203.
 8. Bayés de Luna A. *Clinical arrhythmology*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011.
 9. Celiker A, Ozkutlu S, Dilber E, Karagöz T. Rhythm abnormalities in children with isolated ventricular noncompaction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(11):1198-202.
 10. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, *et al*. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2046-72.
 11. Bayés de Luna A. *Clinical electrocardiography*. A textbook. 4^a ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012. p. 453-4, 458-60.
 12. Yin L. Non-compact cardiomyopathy or ventricular non-compact syndrome? *J Cardiovasc Ultrasound*. 2014;22(4):165-72.
 13. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, Jefferies JL, Price JF, Decker JA, *et al*. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation*. 2013; 127(22):2202-8.
 14. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, *et al*. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2005;26(2):187-92.
 15. Kobza R, Jenni R, Erne P, Oechslin E, Duru F. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with left ventricular noncompaction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(4):461-7.
 16. Ikeda U, Minamisawa M, Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. *J Cardiol*. 2015;65(2):91-7.
 17. Thiene G, Corrado D, Basso C. Revisiting definition and classification of cardiomyopathies in the era of molecular medicine. *Eur Heart J*. 2008; 29(2):144-6.
 18. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, *et al*. Reply: The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: More questions than answers? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2584-6.
 19. Pasotti M. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: More questions than answers? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2584.
 20. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, *et al*. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):304-18.
 21. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: A distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(17):1840-50.
 22. Steffel J, Kobza R, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Electrocardiographic characteristics at initial diagnosis in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):984-9.
 23. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Left ventricular noncompaction and cardiomyopathy: Cause, contributor, or epiphenomenon. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(3):171-5.
 24. Duru F, Candinas R. Noncompaction of ventricular myocardium and arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11(4):493.
 25. Modi S, Krahn AD. Sudden cardiac arrest without overt heart disease. *Circulation*. 2011;123(25): 2994-3008.
 26. Stollberger C, Gerger D, Jirak P, Wegner C, Finsterer J. Evolution of electrocardiographic abnormalities in association with neuromuscular disorders and survival in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(6):567-73.
 27. Viskin S, Rogowski O. Asymptomatic Brugada syndrome: A cardiac ticking time-bomb? *Euro*

- pace. 2007;9(9):707-10.
28. Dorantes M, Pham Trung C. Estimulación eléctrica programada del corazón en el síndrome de Brugada. Parte II: Variaciones sobre un mismo tema. *CorSalud* [Internet]. 2015 [citado 30 Sep 2017];7(3):202-13. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/59/96>
 29. Dorantes M, Pham Trung C. Estimulación eléctrica programada del corazón en el síndrome de Brugada. Parte I: Una visión actual. *CorSalud* [Internet]. 2015 [citado 30 Sep 2017];7(1):46-51. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/11/11>
 30. Josephson ME. Electrophysiology at a crossroads. *Heart Rhythm*. 2007;4(5):658-61.
 31. Josephson ME. Electrophysiology at a crossroads: A revisit. *Heart Rhythm*. 2016;13(12):2317-22.
 32. Buxton AE. Programmed ventricular stimulation: not dead. *Circulation*. 2014;129(8):831-3.
 33. Martini B, Martini N, Dorantes Sánchez M, Márquez MF, 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.
 34. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation*. 2011;123(9):1021-37.
 35. Celiker A, Kafali G, Doğan R. Cardioverter defibrillator implantation in a child with isolated non-compaction of the ventricular myocardium and ventricular fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(1):104-8.
 36. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813-25.
 37. Van Malderen S, Wijchers S, Akca F, Caliskan K, Szili-Torok T. Mismatch between the origin of premature ventricular complexes and the non-compacted myocardium in patients with non-compaction cardiomyopathy patients: involvement of the conduction system? *Ann Noninvasive Electrocardiol* [Internet]. 2017 [citado 30 Sep 2017];22(2):e12394. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/anec.12394>
 38. Caliskan K, Ujvari B, Bauernfeind T, Theuns DA, Van Domburg RT, Akca F, et al. The prevalence of early repolarization in patients with noncompaction cardiomyopathy presenting with malignant ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(9):938-44.
 39. Caliskan K, Szili-Torok T, Theuns DA, Kardos A, Geleijnse ML, Balk AH, et al. Indications and outcome of implantable cardioverter-defibrillators for primary and secondary prophylaxis in patients with noncompaction cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(8):898-904.
 40. Muser D, Liang JJ, Witschey WR, Pathak RK, Castro S, Magnani S, et al. Ventricular arrhythmias associated with left ventricular noncompaction: Electrophysiologic characteristics, mapping, and ablation. *Heart Rhythm*. 2017;14(2):166-75.
 41. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):711-5.
 42. Anttonen O, Junttila MJ, Maury P, Schimpf R, Wolpert C, Borggrefe M, et al. Differences in twelve-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic subjects with short QT interval. *Heart Rhythm*. 2009;6(2):267-71.
 43. Jerez AM, Echevarría S, Guevara G, Aleaga E. Miocardiopatía por ventrículo no compactado. Acerca de su evolución histórica, definiciones y generalidades del tema. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* [Internet]. 2015 [citado 30 Sep 2017];21(2):117-22. Disponible en: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/586/pdf_11

Left ventricular non-compaction cardiomyopathy: outlook and cardiac arrhythmias

Margarita Dorantes Sánchez✉, MD; Ana M. Jerez Castro, MD, MSc; and Sheila Hechavarría Poymiró, MD

Department of Arrhythmia and Cardiac Pacing. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: October 3, 2017
Accepted: November 23, 2017

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

CMP: cardiomyopathy
HF: heart failure
ICD: implantable cardioverter-defibrillator
LV: left ventricle
LVNC: left ventricular non-compaction
PESH: programmed electrical stimulation of the heart
SD: sudden death

On-Line English & Spanish versions

✉ M Dorantes Sánchez
ICCCV. Calle 17 N° 702, Vedado, CP
10400. La Habana, Cuba.
E-mail address:
dorantes@infomed.sld.cu

ABSTRACT

Cardiomyopathies are an important and diverse group of myocardial diseases associated with mechanical, electrical, or both dysfunctions. The left ventricular (LV) non-compaction is a familial cardiomyopathy of uncertain etiology, whose exact incidence and prevalence are unknown. It is characterized by an increase in the trabecular mass of the LV in contrast to a thin compact epicardial layer that can be visualized with imaging techniques that confirm the diagnosis. In this article is described the classification of MOGE (S) for cardiomyopathies, electrocardiographic disorders that can be found in patients with left ventricular non-compaction, the role of programmed electrical stimulation of the heart and other aspects of interest of this disease. In addition, some demonstrative electrocardiographic disorders (Stollberger and Jenni criteria) found in affected patients are presented.

Keywords: Left ventricular non-compaction, Spongiform cardiomyopathy, Cardiac arrhythmias, Classification

Ventrículo izquierdo no compacto: panorámica y arritmogenia

RESUMEN

Las miocardiopatías constituyen un grupo importante y heterogéneo de enfermedades del miocardio asociadas a disfunción mecánica, eléctrica, o ambas. El ventrículo izquierdo no compacto es una miocardiopatía familiar de etiología incierta de la que se desconocen sus exactas incidencia y prevalencia. Se caracteriza por un aumento en la masa trabecular del VI en contraste con una fina capa epicárdica compacta que puede visualizarse con técnicas de imagen que confirman el diagnóstico. En este artículo se describen la clasificación de MOGE(S) para las miocardiopatías, los trastornos electrocardiográficos que pueden encontrarse en pacientes con ventrículo izquierdo no compacto, el papel de la estimulación eléctrica programada del corazón y otros aspectos de interés de esta enfermedad. Además, se presentan algunos trastornos electrocardiográficos demostrativos (criterios de Stollberger y Jenni) encontrados en pacientes afectados.

Palabras clave: Ventrículo izquierdo no compacto, Miocardiopatía espongiiforme, Arritmias cardíacas, Miocardiopatías, Clasificación

CARDIOMYOPATHIES

Cardiomyopathies (CMP) are an important and diverse group of myocar-

dial diseases associated with mechanical (diastolic or systolic) electrical dysfunction, or both, that usually exhibit inappropriate ventricular hypertrophy or dilatation, and are due to a variety of causes (often genetic). Cardiomyopathies are confined to the heart or are part of generalized systemic disorders, and often lead to cardiovascular death or progressive heart failure (HF)^{1,2}.

The importance of classifications

Classification systems appear in every aspect of our lives but to remain useful they must evolve with the accrual of knowledge³. A classification serves to bridge the gap between ignorance and knowledge⁴.

Regarding CMPs, it is time to use new definitions and classifications, redefinitions and reclassifications. There is an actual revolution in the field of these complex and diverse diseases. In 1980 the World Health Organization (WHO) and the International Society and Federation of Cardiology joined efforts to establish a classification. In 1995 the WHO classified myocardial diseases associated with cardiac dysfunction, not only with depressed contractility and impaired diastolic function but also including rhythm disturbances. It was based on molecular genetics and genomics, and left ventricle non-compaction (LVNC) remained among those unclassified⁵.

WHY NEW CLASSIFICATIONS? THEIR EVOLUTION

What left ventricular non-compaction is: Its place within cardiomyopathies

Cardiomyopathies have been classified as primary or secondary, according to morphological and functional criteria. The American Heart Association classified LVNC (also called spongiform myocardium, fetal myocardium, non-compacted left ventricular myocardium, hypertrabeculation syndrome, left ventricular non-compaction, spongiform CMP, left ventricular hypertrabeculation), as a different category (2006) and is included within primary CMP, genetic or not, with single or predominant cardiac involvement, hereditary heart diseases with risk of ventricular arrhythmias, complete atrio-ventricular block and episodes of sudden death (SD), with al-

terations in myocardial proteins and a distinctive (spongy) morphological appearance of the left ventricular myocardium. Noncompaction mostly involves the apical, mid-lateral and mid-inferior regions of the left ventricle (LV) chamber with deep intertrabecular recesses (sinusoids) in communication with the ventricular cavity, resulting from an anomalous embryogenesis. LVNC may be isolated or associated with other congenital heart diseases, may be familial or not, and overlap with hypertrophic (H), dilated (D) or restrictive CMP, suggesting a persistent disease connected with sarcomeric gene mutations, congenital heart disease and systemic neuromuscular and metabolic diseases^{1,6-9}. LVNC is a rare, congenital, primary genetic disease resulting from intrauterine failure of the myocardial compaction process. Deep intertrabecular recesses in intensely hypertrophied and often hypokinetic segments of the LV myocardium are characteristic of this cardiomyopathy. Heart failure, embolic events, arrhythmias, and SD are associated to LVNC⁹. Echocardiogram and magnetic resonance imaging are the diagnostic procedures of choice¹⁰.

LVNC is a familial CMP (its exact incidence and prevalence are unknown), of uncertain etiology for which a genetic origin has been proposed^{6,7}. From the anatomopathological point of view, it is characterized by an increased LV trabecula (non-compact) in contrast to a thin epicardial compacted layer that can be visualized with imaging techniques that confirm the diagnosis^{10,11}.

Typically, the LV is smooth inside, except for the two papillary muscles (anterior or lateral, and posterior or medial), where the tendinous cords of the mitral valve are attached. There are no muscular trabeculae dividing the cavity into different segments like in the right ventricle².

The myocardium in LVNC may show normal or abnormal systolic and diastolic function, it may present with ventricular dilatation or hypertrophy, and its size and function may change unexpectedly (undulating phenotype)⁶. People on chronic treatment for compensating HF occasionally present with an acutely HF worsening.

This disease has been considered as a syndrome, not always genetic. Others consider LVNC a genetic or mixed CMP¹². In 2006 LVNC was recognized as a genetic CMP (American Heart Association), whose nomenclature and pathogenesis are characterized by a thickening of the regional ventricular wall and deep trabecular recesses. Its genetics may overlap with phenotypes of other genetic or mixed CMPs (D-

CMP, H-CMP and others), with pathological and pathophysiological variations of the myocardial architecture and its function. Due to different causes and pathophysiological mechanisms, the ventricular myocardial structure development may be complex and chaotic. There is a morphological trait of the myocardial structure with a wide spectrum of normal variants to the pathological phenotypes of LVNC, which reflect the embryogenic structure of the human heart due to an arrest in the compaction process during the first trimester, with or without other congenital heart malformations. There is a complex genetic, etiological, symptomatic and pathological diversity also expressed in diagnostic imaging, with myocardial development variations related to gene mutation and phenotype of one or a group of genes, by interacting processes and disturbed gene modulation, functional and other expressions.

The first LVNC case was described in 1926 after an autopsy performed on a newborn with congenital heart disease, and by echocardiogram in 1984. It has become recognized since then. Anyway, it is discussed whether LVNC is a separate CMP or a phenotypic morphological character shared by different CMPs¹³.

The extraordinary advances in molecular genetics in recent years have propelled new classifications that seek to be more accurate, rigorous, open to coming advances in the era of biology and molecular genetics of cardiovascular diseases, but they should also be simple, clear and flexible.

LVNC is a rare disorder of endomyocardial morphogenesis characterized by multiple trabeculations in the left ventricular myocardium. Literature suggests that LVNC is rare in adults and is associated with a poor prognosis. As this alteration may be present from birth, several studies consider it a familial disease, asymptomatic in some patients. Murphy¹⁴ hypothesizes that LVNC has a long pre-clinical phase and that prognosis is unrepresentative of its true natural history.

During normal embryonic development, endomyocardial trabeculations emerge from the apical region of the primitive ventricles around day 32 of fetal life, through a process of resorption and remodeling. The myocardium begins as a loose mesh of muscle fibers that gradually condenses from epicardium to endocardium, resulting in compaction of the endocardial surface between the fifth and eighth week of fetal life, more complete in the LV than in the right ventricle. Arrest in normal endomyocardial morphogenesis causes LVNC and represents a de-

fect in the compaction process^{13,14}.

The histologic examination evidences continuity between the LV endocardium and the deep intertrabecular recesses, suitable for substrate formation for which enables the propagation of reentrant arrhythmic circuits¹⁵.

During normal embryological development, the heart is a spongy meshwork of muscle fibers and trabeculations separated by recesses; before the coronary vessels develop, these intertrabecular recesses, or sinusoids communicate with the cavum of the ventricle to receive blood supply. After coronary development, the ventricular myocardium gradually becomes compacted and the recesses become capillaries. Trabecular compaction occurs between 12-18 weeks of gestation, starting from the base to the apex. This process does not occur in LVNC leading to the development of a thickened, non-compacted endomyocardial layer with prominent trabeculae that are continuous with the LV cavity and lack communication with the epicardial circulation, with deep recesses and a thin compacted epicardial layer, lacking non-compacted myocardium regression¹⁶.

Genomic and molecular orientation facilitate interaction between the clinical appearance and research, and among the complex genotype-phenotype relationships. This opens new ways to assess molecular genetics of myocardial disease, while allowing the inclusion of recently described alterations and their inclusion to the complex and heterogeneous field of these diseases, which have received different classifications over time. This allows genetic arrhythmic diseases (more frequently than thought and an important cause of SD), to be comprised into CMPs, enlarge the list of hereditary arrhythmic manifestations and incorporate diseases recently described or better known now, such as ionic channelopathies¹⁶.

LVNC is included among those CMPs not classified by the World Health Organization and the European Society of Cardiology, and as a genetic CMP by the American Heart Association^{4,16,17}.

The MOGE(S) classification describes the phenotype, the involvement of other organs as «red flags», and genetic cause or not of the disease (**Table 1**)^{10,18}.

The «M» notation provides a descriptive diagnosis of the phenotype, but there may be overlapping phenotypes with clinical markers (for example, atrioventricular block, Wolff-Parkinson-White and others), and organ involvement (O) solely of the heart,

Table 1. MOGE (S) classification of cardiomyopathies ^{3,10,18-20}.

M	O	G	E	(S)
Morphofunctional characteristics (phenotype)	Organ involvement	Genetic or familial inheritance pattern	Etiology (details of genetic defects or underlying disease, cause/substrate)	Status (functional)

This classification discriminates LVNC with left ventricular dilation and dysfunction (M_{LVNC+D}) or with hypertrophy (M_{LVNC+H}), from pure left ventricular non-compaction (LVNC)¹⁰.

or not. The «E» offers essential information for the type of CMP (familial, patient, genetics).

It is a descriptive nosology that combines morphofunctional trait and organ-system involvement with familial inheritance pattern, and identifies genetic defect or other causes. The introduction of the concept of diagnostic «red flags» by Arbustini *et al.*¹⁰ is revolutionary for clinical geneticists, with clinical markers that can guide the genetic research to a specific gene. This new classification is more detailed with respect to the previous American and European attempts. This approach may be useful for inherited CMPs, but it is difficult to apply to arrhythmogenic right ventricular dysplasia because even the epsilon wave, many years considered the marker of the disease, can represent a «red flag» only when it is present in the electrocardiogram, and diagnosis requires several of these red flags¹⁰.

This system allows us to approach the unresolved problem of the phenotype-genotype correlation, considering families carrying the same mutation, but only in this case will be possible to use the genetic data for the prognosis and therapy of inherited CMP, although it is well-known that many mutations are unique^{18,19}.

Most cardiomyopathies are familial diseases. Family screening identifies asymptomatic patients and relatives with early traits of disease. For the last 50 years, CMPs classifications have been based on the morphofunctional phenotypes, allowing cardiologists to conveniently group them in broad descriptive categories. However, the phenotype not always conforms to the genetic characteristics. It may not allow risk stratification, and may not provide pre-clinical diagnoses in the family members. More genetic testing is being carried out nowadays, which is already a part of clinical work-up. Based on the genetic heterogeneity, new names are being coined for the description of CMPs associated with

mutations of different genes; that is why a comprehensive nosology is required for informing the clinical phenotype and involvement of organs other than the heart, as well as the genotype and the mode of inheritance. The recently proposed MOGE(S) nosology system embodies all of these characteristics and uses the criteria of the American College of Cardiology/American Heart Association and the functional class of the New York Heart Association. This nomenclature is supported by web-assisted applications and helps to describe symptomatic/asymptomatic or familial CMPs in the context of genetic testing. It is flexible, allows its expansion, helps to understand its etiological bases and describe the genetic complexes, and also ensures records completeness²⁰.

A possible limitation of MOGE(S) is the lack of information about one of the most important clinical issues in CMPs: arrhythmias. Although their classification of arrhythmias is not the aim of MOGE(S); an expansion of the «S» has been proposed to include rhythm disturbances. The committee in charge of this classification is working with electrophysiologists to quickly develop a clinically-useful description of rhythm disturbances as a second «S»²¹.

This nosological system seems to be a complex and complicated in clinical practice, but it would be rather simple if progressive steps are applied and does not obligate a clinician to include genetic testing. Other advantages are described in **box**²¹.

The Arbustini *et al.*¹⁰ system is flexible and adaptable as it links etiology with clinical phenotypes and, by inference, delves into treatment and prognosis. The term «cardiomyopathy» refers to any disease of the myocardium that is not explained by coronary artery narrowing or abnormal loading of the ventricles. These disorders arise from within the cardiomyocyte or the extracellular matrix. Clinicians have grouped CMP into subcategories on the basis

of ventricular morphology and function. This approach aligns very closely with clinical presentation and therapeutic strategies, but it is limited by not considering etiology or excluding mild or intermediate phenotypes that do not meet conventional diagnostic criteria. The aforementioned system¹⁰ attempts to capture the pathophysiological complexity of CMPs representing a logical progression in the diagnostic pathway proposed in recent meetings of the European Society of Cardiology in which conventional cardiological assessments are combined with noncardiac and molecular parameters to approach diagnosis. Clinical features groups or diagnostic «red flags» can be used to identify specific genetic CMP subtypes that require individualized management and treatment strategies, but we must consider the morphofunctional class (M) which attempts to summarize informative phenotypic characteristics and diagnostic clues, such as atrioventricular block and others.

The system has come in for some criticism: whether it is an early disease, or the same criteria have not been adopted, or data is still unspecified. Although it is recognized that it represents a bridge between the new disciplines (such as proteomics and genomics) and clinical medicine, with diagnostic and prognostic utility yet to be defined³. It is necessary to integrate basic sciences and clinical medicine. According to Elliott³, Paul Wood in 1950 said: “...I have attempted to maintain a proper balance between man and his instruments, between experienced opinion and statistics, between traditional views and heterodox, between bed-side medicine and special tests, between the practical and the academic, and so to link the past with the present”.

LVNC is a primary CMP with a specific morphological pattern presenting a two-layer myocardium structure: a thin compacted epicardial layer and a markedly thickened non-compacted endocardial layer, consisting on trabecular meshwork with deep endomyocardial spaces occurring in the absence of other coexisting congenital anomalies²².

Regarding the phenotype and the genotype, an overlap of the LVNC can be found with other CMP;

Box. Other advantages of the MOGE(S) classification²¹.

- Considers family history and SD.
- Establishes a hierarchical: phenotype → organ-tissue involvement → genetic/familial → etiology-gene.
- Allows for better understanding of the genetic basis of CMP.
- Calls for a standardized, universally acceptable classification with a system that integrates both phenotype description and genetic information.
- Facilitates the transition of CMPs description from the pre-genetic to the genetic era.
- Ensures to capture great amounts of data that could be lost if not systematically registered.
- -Compels to describe the results achieved in all diagnostic steps (clinical-cardiologic and extracardiac evaluations, clinical genetics, family screening, molecular genetics when possible, functional status), providing a uniform language and identical information.

CMP, cardiomyopathy, SD, sudden death

there is no characteristic histology to confirm its diagnosis by means of imaging; all the diagnostic criteria try to describe the particularities of a three-dimensional, complex and random affectation, from two-dimensional images; there is no gold standard to compare these cases and detailed trabeculation characteristics in a normal heart are not well known, as well as the mild phenotypes that can be found in a disease that seems familial.

LVNC may be sporadic or familial (mitochondrial, cytoskeletal and sarcomeric protein mutation). Healthy individuals may fulfil imaging criteria for diagnosis and children may present sudden infant death syndrome. As seen in families with H- or D-CMP, doubts arise as to accepting it as a different disease. The extent of myocardial compaction may be a trait within the population and imaging techniques detect subtle variations in morphology within the normal range, not as a root cause of myocardial dysfunction. LVNC may be secondary to a genetic alteration well-tolerated when the heart is normal. But more restricted diagnostic criteria are required. That is, there is doubt as to whether LVNC is a cause, contributor, or epiphenomenon in these patients. In the presence of a genetic mutation, disruption to myocyte function at a molecular level may be the primary disease determinant with ventricular noncompaction, arising as a maladaptive remodeling response combining the primary disease to sub-endocardial ischaemia and fibrosis²³.

Left ventricular non-compaction: Electrocardiogram and arrhythmias

These patients may present with a broad clinical spectrum, from the discovery of the disease in asymptomatic individuals to those that develop life-threatening ventricular arrhythmias, left/right HF or both, and systemic embolic events^{6,22}. Symptoms may be induced by exertion or persist at rest. Steffel²² studied 78 patients who presented intraventricular conduction disorders (especially left bundle branch block), signs of left ventricular hypertrophy and abnormal repolarization. The 13% had normal ECGs (younger subjects, less HF and milder structural heart disease). In general, no specific ECG findings are found, although –usually– no systematic analysis of electrocardiogram is performed. There is a striking overlap between left bundle branch block in particular, atrial conduction delay, prolonged PR interval or atrioventricular block, prolonged QT interval, reduced systolic LV function and LV/left atrial dilatation. Patients with signs of left ventricular hypertrophy more often presented with systemic embolic events. There was a mortality of 35% during 44-months follow up, (half of cases because of sudden cardiac death), tachycardia occurred in 41% and an abnormal ECG was found in 94% of patients, with conduction block (left or right bundle branch block) as well as repolarization abnormalities being the most frequent findings.

Steffel²² achieved a correlation between ECG and symptoms: HF, intraventricular conduction delay (especially left bundle branch block), atrial conduction delay, ventricular tachycardia/fibrillation, asystole and Wolff-Parkinson-White (possibly due to interruption of the normal process of fibrous annulus development). Twelve patients with LVNC received an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) as primary or secondary prevention in cases of potentially lethal arrhythmias; some underwent programmed electrical stimulation of the heart (PESH) for risk stratification. Intraventricular conduction disorders were found in (50%), abnormal repolarization manifested as negative T wave in precordial leads (70%), long QT interval (50%), LV hypertrophy (30%) and normal tracings (5%)^{11,22}.

Duru and Candinas²⁴ reported a case with different clinical ventricular tachycardias that were not reproduced in PESH. Antiarrhythmic drugs, anticoagulation, pacemakers, ICD (episodes of SD), ablation, myocardial resynchronization, gene therapy and even transplantation, due to progressive LV

dysfunction, have been required¹¹.

LVNC may be asymptomatic for years or develop D-CMP and HF, syncope, embolism, supraventricular and ventricular arrhythmias (extrasystoles, tachycardia and fibrillation), and SD^{11,14,25}. Murphy *et al.*¹⁴ studied 45 patients with LVNC to define prognosis and family incidence, and found abnormal ECG (91%), LV dilatation (66%), non-sustained ventricular tachycardia (20% in Holter monitoring) and thromboembolism (4%). They noticed a better prognosis than that previously reported and others of their results were: left bundle branch block (29%), pathological Q wave (9%), poor R-wave progression (7%), ST segment changes (9%), T wave inversion (16%) and atrial fibrillation. Pacemakers were implanted in some cases and ICD in other. The latter as a therapeutic option in the case of symptomatic arrhythmias or low ejection fraction, sudden cardiac death, syncope, sustained arrhythmias, and nonsustained ventricular tachycardia associated with syncope.

There are not many long-term follow-up data in patients with ICD, both in primary prevention (with no documented lethal arrhythmias) and in secondary prevention¹⁵. There is a high prevalence of supraventricular arrhythmias, atrial fibrillation and flutter (8 out of 12 patients studied by Kobza *et al.*¹⁵); ventricular tachyarrhythmias (38-47%) and sudden cardiac death (13-18%). The choice of ICD depends on clinical factors, rate of ventricular tachycardia and supraventricular arrhythmia, symptoms, concomitant pacing indication, signs of HF, low ejection fraction, QRS interval ≥ 120 ms, and two or three additional criteria for dyssynchrony: aortic preejection delay of more than 140 ms, interventricular mechanical delay of more than 40 ms or delayed activation of the posterolateral LV wall. In general, these are series of few patients, with no control group and short follow-ups.

The important thing is that LVNC is a highly arrhythmogenic substrate, Yin¹² reports ventricular arrhythmias in 13% and atrial flutter/fibrillation in 20% of cases.

In patients with familial LVNC, Murphy *et al.*¹⁴ found that family members had more D-CMP than LVNC and highly symptomatic cases with a high incidence of ventricular arrhythmia and progressive HF have been reported¹⁴.

Patients with LVNC may have a more favorable prognosis than previously described because in the family presentation there is a spectrum of abnormalities that overlap with the D-CMP and it is suggested that these diseases share a common etiology. Many

patients in the Murphy study had a mild phenotype with a lower mortality incidence, embolism or documented ventricular arrhythmias. This can be explained by a selection of subjects and screening, and because improved echocardiographic diagnosis facilitates the detection of asymptomatic cases, not previously identified. LVNC was detected retrospectively in patients diagnosed with D-CMP, this suggests that its frequency in the HF population may be underestimated as the result of inadequate imaging of the apical segments of the LV and would increase with improving cardiac imaging. In addition, there is a period of silent gestation before the onset of clinical disease and it is even discussed whether LVNC is a sub-type or variant of D-CMP rather than a distinct CMP¹⁴.

Celiker⁹ studied 11 children with LVNC and rhythm abnormalities: palpitations, syncope, bradycardia, ventricular arrhythmias, sinoatrial and atrioventricular node disorders, Wolff-Parkinson-White syndrome (in this one, due to an arrest on continuity of regression of anatomic and electrical atrioventricular embryo development).

Ikeda¹⁶ states that the diagnosis of LVNC is more frequent nowadays, but diagnostic problems persist and the therapeutic procedure will be done according to the clinical manifestations, which is why multicenter registries are required for a better understanding of these aspects, in addition to imaging and genetic study advances. The spectrum ranges from asymptomatic to severe subjects, with variable phenotypic expressions of other CMP, and with an initial mortality of 35-47%, death or transplantation (26%), ventricular tachycardia (2-62%) and sustained/non sustained ventricular tachycardia on Holter monitoring (27%).

Brescia *et al.*¹³ studied 242 children over 1990-2009 and reported: mortality 12.8%, abnormal ECG 87% (LV hypertrophy and abnormal repolarization being the most frequent), arrhythmias 33.1%, SD 6.2% and ventricular tachycardia 17.4%. Other findings were: T wave inversion, ST-segment abnormalities, atrial enlargement, left-axis deviation, prolonged QT interval, pre-excitation, atrial tachycardia and other supraventricular arrhythmias, atrial fibrillation/flutter, and accelerated junctional rhythm.

Arrhythmogenesis in the LVNC can be explained by dispersion of repolarization, myocardial ischemia and genetic causes, within a heterogeneous population and with the possible existence of subtypes (normal, dilated, hypertrophic or mixed), whose spectrum ranges from a high mortality with progres-

sive myocardial dysfunction, to low risk of SD when heart size and function are normal.

Stollberger *et al.*²⁶ studied 105 patients (1995-2011) in whom LVNC was associated with neuromuscular diseases. They analyzed ECG abnormalities and reported: ST-segment and T-wave abnormalities, left anterior fascicular block, atrial fibrillation, widening of the QRS complex, abnormal Q waves, intraventricular conduction disorders, LV hypertrophy, low voltage, right/left branch block, prolonged PR interval, prolonged QT interval, sinus tachycardia and, above all, they detailed the evolutionary changes of these disorders. However, one wonders how much could be attributed to LVNC and how much to associated neuromuscular disorders.

Some uncertainty remains about the natural history of LVNC because studies are small, but in any case, Viskin and Rogowski²⁷ make reference to the «discoverer's effect», and claim that initial descriptions of H-CMP from tertiary centres portrayed a very grim prognosis. Later, with newer community-based studies, a more balanced and less ominous picture was recognized. A similar phenomenon was subsequently documented in Brugada syndrome. On the other hand, symptomatic cases are reported more often (those more serious and complex), while diagnosis ignores asymptomatic LVNC. When describing a recently known disease, morbidity and mortality are often overestimated. Over time, asymptomatic patients are better identified and a more realistic perception of the problem is achieved, which is known as the «discoverer's effect»²⁷.

THE ROLE OF PROGRAMMED ELECTRICAL STIMULATION OF THE HEART

PESH can be useful and have some predictive value in symptomatic or syncopal arrhythmias, distinction between supraventricular or ventricular disorders and treatment, relationship with low ejection fraction, prevention of sudden cardiac death and syncope, or any unknown cause with depressed LV function or structural heart disease. Although its role for risk stratification is discussed, or left out, Kobza¹⁵ used PESH –with an aggressive protocol– in patients with LVNC, at three basic cycle lengths 500, 400 and 330 ms, and up to 3 extrastimuli, with a minimum coupling interval of 180 ms, from the right ventricle apex and the outflow tract.

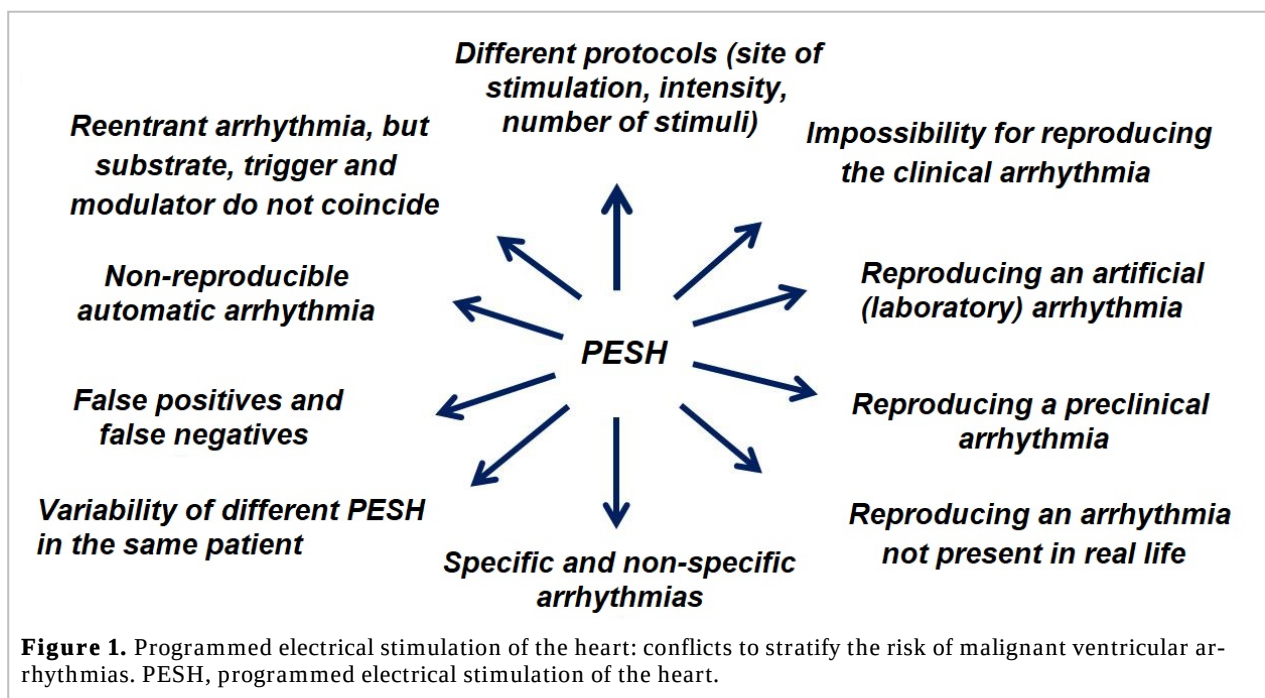
PESH, as we see it, is useful in various diseases but does not have the last word as it was thought years ago; at present, their results should be considered in another level. PEPH has limitations and this should be considered. Several things may happen (**Figure 1**):

- The same clinical arrhythmia may not be reproduced in the laboratory.
- An artificial (laboratory) or preclinical arrhythmia may be originated.
- Reproducing clinical arrhythmia that, later, will not appear in real life or vice versa, not being reproduced but appearing later.
- Being an automatic arrhythmia or –if also– reentrant the three elements of the triangle do not coincide (substrate, trigger and modulator) and, therefore may be irreproducible.

It must be given its real prognostic value and be cautious when choosing on a therapy (for example, ICD), based on PESH outcome. On the other hand, in some situations arrhythmias are poorly reproducible in the electrophysiology laboratory. The procedure must be given its true value, knowing its variability from one moment to the next in the same patient and the existence of specific and nonspecific responses^{28,29}. It would be convenient to read and

analyze two fundamental works by Josephson^{30,31} to find out what is left for PESH in the ICD and ablation era, articles with 10 years apart, in which the cardiac electrophysiology is considered to be in a cross-roads, lacks today critical thinking, basic understanding and is in crisis of credibility. Josephson says: “If one asks me where we go from here, I would respond: back to basics learn-electrophysiology”^{30,31}. It is essential to know what we should or should not expect from PESH. Practicing some procedures emerges as a trend at times, and therapeutic decisions are based on them and therapeutic decisions are based on them. We must know what was done in the past and what should be done now: not to replace electrophysiology with electrotechnology, which must go hand in hand, as electrocardiography and electrophysiology should do.

Fifty years after PESH was established as a clinical procedure, several of its indications and concepts have changed and some of its limitations are now evident (although still a fundamental tool for arrhythmology). The function of the electrophysiology laboratory changed from the diagnostic and artistic to the therapeutic par excellence, although there must be an absolute connection in both senses: the understanding of arrhythmic substrates and their ablation; electrophysiology and electrotech-



nology should not be divorced as they enhance each other. PESH should be given its true place as it uses artificial triggers that may not match symptom or that control modulating elements (only the autonomic nervous system in a limited way), and delve into the triangle of any reentrant arrhythmia: the arrhythmogenic substrate, the trigger or triggering element and the modulating factor, to be fully inserted in the arrhythmic process, without forgetting the possible variability of an electrophysiological study to another in the same patient.

The fact that this subject has been so largely discussed and published, and the many contradictory opinions among prominent researchers, indicates that it is an unresolved problem. Initially, PESH played a preeminent role in risk stratification and was granted the highest reliability for therapy choices, then all of this returned to normal and, while accepting its contribution, we know that PESH may not always say the last word. Over time, several questions have arisen: what is its true utility for risk stratification? How much would PESH influence on ICD implantation? To what extent inducing a malignant ventricular arrhythmia in the laboratory may be beneficial to predict the debut or relapse during follow-up? Reservations and limitations continue on. There are things yet to be defined concerning protocols, registries, false positives and negatives, and stimulation sites^{28,29,32}.

Even when coping with dissimilar conditions, let us recall some very discussed points on LVNC and Brugada syndrome in terms of conceptual problems related to PESH and other aspects: the uncertain role on risk stratification and therapeutic decisions, the existence of signs and syndromes or signs possibly evolving into syndromes, the overlap of other channelopathies to Brugada syndrome, and also the overlapping of other CMPs to LVNC, the wide clinical spectrum that ranges from asymptomatic subjects to the most serious, and the clues for an underlying organic disease in Brugada syndrome^{28,29,33}.

OTHER ASPECTS ABOUT LEFT VENTRICULAR NON-COMPACTION

Many questions remain to be defined regarding LVNC, Arbustini refers to them in his 2014²¹ article: whether it is a different CMP or a morphological character shared by several CMPs. Several strategies

have been discussed for the diagnosis and treatment of LVNC patients in terms of embryology, basic mechanisms, epidemiology, anatomy, pathology, clinical manifestations, images, therapeutic and genetic modalities^{34,35}. The three markers for LVNC are: prominent trabeculations of the LV, deep intertrabecular recesses and thin compacted layer. Although genetic data from mice and humans support LVNC as a distinct CMP, evidence for LVNC as a shared morphological trait is not ruled out. Better imaging interpretation and genetic advances lead to a greater overall understanding of its basic mechanisms and optimal management. The spectrum of morphologic variability is particularly wide, ranging from hearts with a nearly absent compacted layer and an exclusive trabecular component in the LV apex, to hearts with prominent trabeculae and deep alternating recesses but having a well-represented compacted layer. LVNC may be isolated or associated with CMP, congenital diseases and complex syndromes involving the heart. The American Heart Association classifies LVNC as a genetic CMP, whereas the European Society of Cardiology includes LVNC as an unclassified CMP, as does The World Heart Organization's International Classification of Diseases.

Left ventricular non-compaction may be familial (inherited) or not (sporadic, if proven absent in relatives), acquired, as in high-performance athletes, sickle cell anemia patients and pregnant women (sometimes the trabecular phenotype may occur due to a mechanical load and disappear as it dissipates during post-partum). It is not known whether, in these cases, there is a genetic underpinning to the disease. The 75% of children with ECG abnormalities and death have depressed systolic function. Some have transient recovery followed by deterioration, which suggests a genetic nature. Most familial cases are associated with mutations in the same genes that cause other types of CMP. Whether these genes cause CMP or is triggered by some phenotype is not entirely clear. Although there is no gold standard for LVNC diagnosis, imaging is the best tool and is related to the pathological anatomy findings (during autopsy or transplantation): echocardiogram is compulsory and magnetic resonance imaging offers anatomic and functional details. Clinical management of patients with LVNC is based on the functional phenotype and complications. In the case of arrhythmias, the options are: devices, ablation of LV focus, resynchronization and LV surgical remodeling.

Given the multiple etiologic bases of LVNC, it can

be seen as an isolated trait or disease in association with genetic diseases and congenital defects; sporadic or acquired in physiological or pathologic conditions; permanent or transient; or originated during embryonic development (embryogenic hypothesis). Cardiac trabeculation starts after the cardiac looping stage. Trabeculae formation begins with the emergence of myocytes through delamination (migration) from the compacted myocardium. Dilatation and LV hypertrophy may or may not occur.

By itself, LVNC does not necessarily describe a disease, it can be an anatomic variant of LV structure and its differential diagnosis includes prominent hypertrabeculation with normal compacted LV layer, apical H-CMP, D-CMP, endocardial fibroelastosis and LV apical thrombus. When LV size and function are normal only clinical monitoring may be required; if there are symptoms due to dilation, dysfunction or hypertrophy, treatment will depend on HF, arrhythmias and phenotype (genetic tests do not modify it).

Complications such as HF, arrhythmias (atrial fibrillation, ventricular tachycardia in 47% of symptomatic patients), sudden cardiac death events (13-18%), systemic embolic events and others may occur. There are still things to be defined in the future: whether LVNC is a primary disease, or occurs isolated or in association with another CMP; whether it is clinically useful to indicate the CMP phenotype and the LVNC (H-CMP, restrictive CMP, D-CMP, arrhythmogenic right ventricular CMP), to discriminate LVNC from isolated LVNC with normal LV size and function; its role as a clinical marker and the diagnostic genetic hypothesis. In general, reproducible and unified diagnostic criteria (based on imaging and world registers) are required, as well as data on outcomes in LVNC patients, along with a wide-ranging collection of cases, imaging records and genetic information²¹.

As for treatment, the precise diagnosis of the phenotype must be achieved through the different outcomes and the various procedures to be used. In inherited LVNC, first degree relatives (who generally have not undergone imaging techniques) can undergo screening, and genetic tests may affect the course of action, which varies according to myocardial dysfunction, arrhythmias, or congenital heart disease, with several options: anticongestives, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists, diuretics, vasodilators, aspirin, inotropes, ICD, cardiac resynchronization therapy, transplantation, calcium blockers, antiplatelet thera-

py or anticoagulants, as well as other treatments with vitamins, coenzymes, carnitine, percutaneous catheterization procedures or surgery³⁶.

There are several LVNC subtypes, with at least 8 different phenotypes, with dissimilar treatments and outcomes (**Table 2**)³⁶.

As mentioned before, LVNC usually has an abnormal ECG. The 87% present with hypertrophy (LV or biventricular) by voltage criteria, T-wave inversion, ST-segment abnormalities or overload, left atrial enlargement, left-axis deviation, prolonged QT interval or pre-excitation. QRS voltage may be extreme in neonates and young children.

Arrhythmias are supraventricular and ventricular, there may be bradyarrhythmias, life-threatening in many cases. The subtype with early rhythm abnormalities courses with risk of SD. ICD is very effective in preventing arrhythmic SD, including those with severe LV dysfunction, previous history of supraventricular tachycardia or fibrillation, unexplained recurrent syncope, or family history of sudden cardiac death. Ventricular tachyarrhythmias (including patients with ventricular fibrillation causing cardiac arrest) are reported in 38-47% of adults with LVNC, and in 13-18% of those who die suddenly³⁶.

A series of 77 adults reported that 44 of them were implanted an ICD (by the standard guidelines for non-ischemic CMPs), with an average 33 months' follow-up, 8 had appropriate shocks after 6 months (median), which suggests that the LVNC has a high risk of sudden cardiac death. Appropriate shocks are associated with ventricular tachycardia, although the initial rhythm is sometimes unknown in patients with sudden cardiac death (ventricular fibrillation triggered by ventricular tachycardia)³⁶.

In patients with LVNC and sustained ventricular arrhythmias, recurrences with appropriate shocks were 33% at a mean 26 months' follow-up. Appropriate shocks have also been reported in 37% of patients with LVNC and ICD in a 40-month follow-up. In young children, antiarrhythmic drugs can be prescribed before ICD due to the high frequency of electrode fractures and inappropriate shocks in that population³⁶.

Adults may have a high risk of ventricular tachyarrhythmias and episodes of sudden cardiac death, 47-74% of symptomatic patients die within 6 years of presentation. More recent researches speak of a more benign natural history, with lower risk of ventricular arrhythmias. In a study of 241 adult patients with isolated LVNC, there was a 6.2% of cardiovascu-

Table 2. Left ventricular noncompaction subtypes ³⁶.

LVNC Subtype	Characteristics
Benign	LV size is normal and the thick wall presents preserved systo-diastolic function; in 35% of patients, benign CMP is a predictor for good outcome in the absence of clinically significant arrhythmias. It has been said, by this subtype, that LVNC does not represent a CMP but a normal and benign variation, with similar outcome to that of the general population. Severe forms tend to occur in childhood and patients with successful treatment (transplantation) or death do not reach adulthood to see a cardiologist.
Dilated	Presents with concomitant LV dilation and systolic dysfunction; the so-called undulatory phenotype may occur during the course of disease, the LV is smaller with slight wall hypertrophy and functioning improves before dilatation. D-CMP outcome is similar to that of individuals with no LVNC with some D-CMP involvement. In neonates and infants is worse than in other types of D-CMP.
Hypertrophic	LV thickening is typically seen with asymmetric septal hypertrophy, diastolic dysfunction and hypercontractile systolic function. Occasionally, LV dilation occurs with late systolic dysfunction during the course of disease. Outcome resembles that of general population or to those with a similar degree of H-CMP with no LVNC.
Hypertrophic dilated	Mixed phenotype with LV thickening, dilatation and depressed systolic function. It is associated with an increased risk of death and with metabolic or mitochondrial disease in children. It is the most common undulating phenotype and results in a dilated LV with poor functioning and low cardiac output. This subtype has a worse prognosis than other mixed phenotypes like some H-CMP.
Restrictive	Infrequent, characterized by left/biatrial enlargement and diastolic dysfunction, resembles restrictive CMP presentation and patients have a poor outcome (arrhythmias, SD and heart failure with preserved ejection fraction are less frequent), its prognosis is similar to analogous forms of restrictive CMP.
Right ventricle or both	Hypertrabeculations are seen in both ventricles. There are no standard diagnostic criteria and diagnosis of LVNC may be suggested, prominent trabeculations of the RV wall and hypertrophy, robust in severe cases, with significant spongiform appearance. Possible implications are unknown.
With congenital heart disease	Association with almost all congenital heart diseases may contribute to myocardial dysfunction, arrhythmias or both. Right-sided anomalies are the most frequent, especially pulmonary stenosis, Ebstein's disease, and pulmonary and tricuspid atresias. Septal defects and left-sided congenital diseases may be present. Prognosis depends on the type of congenital heart disease. LVNC increases postoperative risk and ventricular dysfunction worsens outcome.
With arrhythmias	The specific substrate for the development of malignant ventricular arrhythmias is unknown. Systolic function is preserved, and LV size and wall thickness are normal. Associated arrhythmias usually permit diagnosis. These ventricular arrhythmias are an independent risk factor for mortality and many are not detected, being cases with worse evolution than the general population or with similar forms of arrhythmias without LVNC ³⁶ .

CMP, cardiomyopathy; D-CMP, dilated cardiomyopathy; H-CMP, hypertrophic cardiomyopathy; LV, left ventricle; LVNC, left ventricular non-compaction; SD, sudden death.

lar death with associated measures (transplant, ICD) and an 8.6% of cardiovascular events (death, stroke, ICD shocks, transplantation)³⁶.

Ventricular arrhythmias in the LVNC have been related to: microentry in the trabeculated myocardium, epicardial coronary hypoperfusion and concurrent developmental arrest of the conduction sys-

tem. It has been suggested that premature ventricular contractions in this disease mostly originate in the conduction system and myocardial areas, and not in the echocardiographic areas affected by noncompaction. Van Malderen *et al.*³⁷ studied 101 patients with LVNC to determine the origin of extrasystoles, they compared each origin site with the

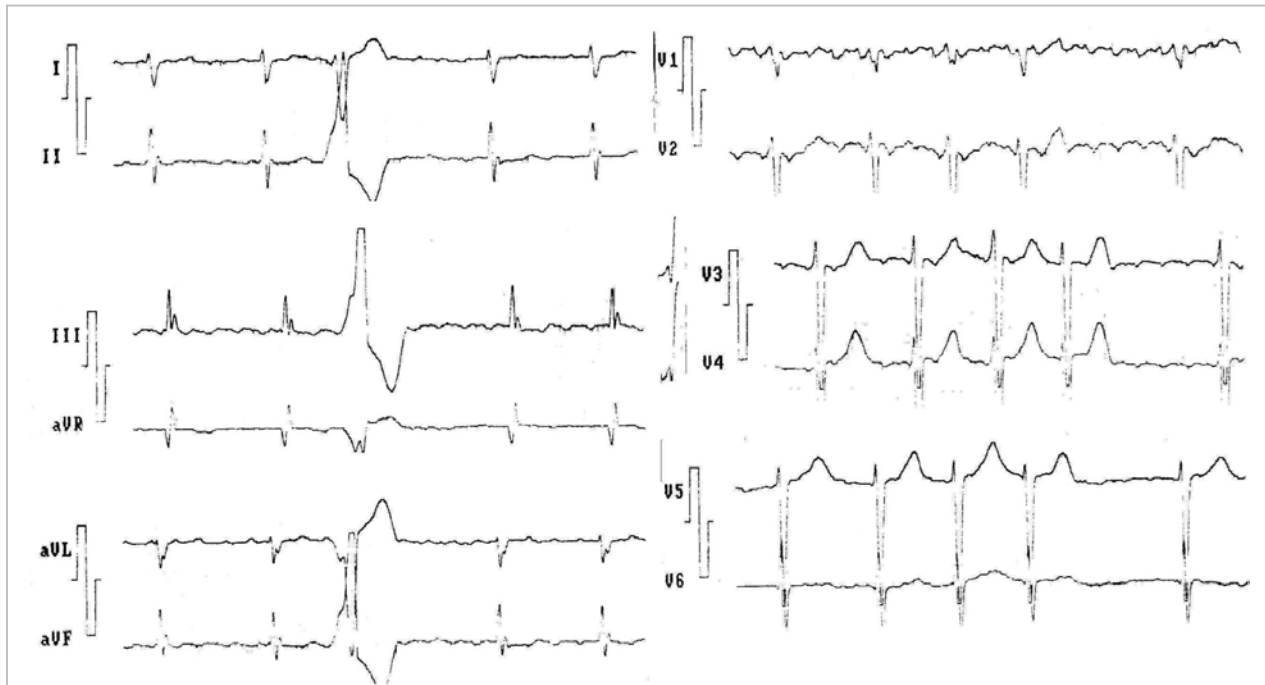


Figure 2. Patient with left ventricular noncompaction who meets Stollberger and Jenni criteria ^{28,43}. The electrocardiogram shows atrial flutter with variable atrioventricular block and premature ventricular complexes.

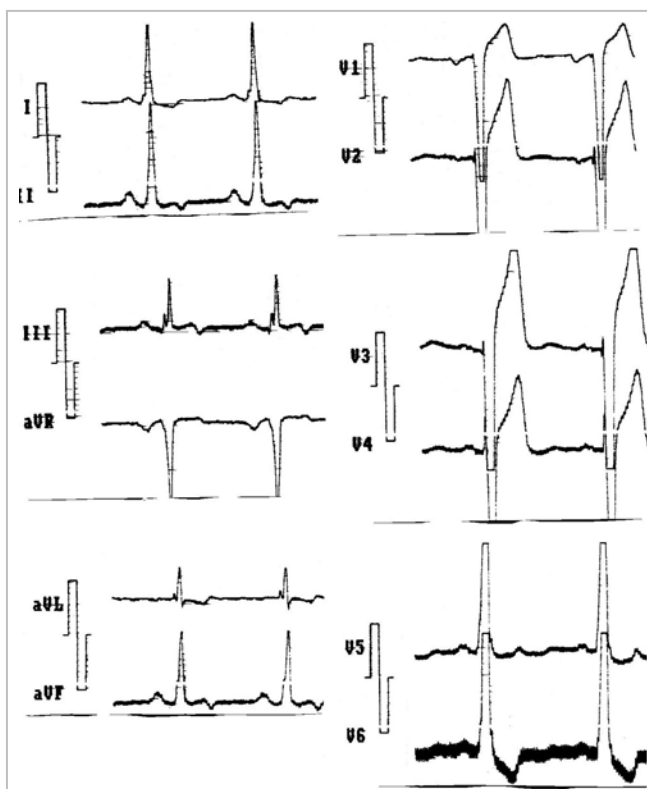


Figure 3. Man with left ventricular non-compaction that meets the criteria of Stollberger and Jenni^{28,43}. Sinus rhythm, notching on the ascending branch of the R wave (DI, DIII, aVL); negative T wave in DII, DIII, aVF and V6. There is almost no ST segment in precordial leads V1-V4. T wave peaking in leads V2-V4. Enlarged left ventricle. QT interval 300 ms, cQT 344 ms. Viskin⁴¹ specifies the following values for corrected QT in men: 360-390 ms, normal; 330-360 ms, short; and less than 330 ms, very short. In this patient, a short QT interval is possible. We did not find (in the reviewed literature) this finding in patients with LVNC. Sign of Anttonen 140 ms (point J – top of the T wave, normal value above 150 ms)⁴².

segments affected by noncompaction and found that 95% did not originate from LVNC areas, and 10% had a true myocardial origin. The rest originated in other structures (outflow tracts, fascicles, and mitral and tricuspid annulus). Identifying the basic electrophysiological mechanism of arrhythmogenesis is of interest to select the therapy for these patients (anti-arrhythmic drugs, PESH, ablation)³⁷.

A high prevalence of early repolarization has been reported in patients with LVNC, especially in those with malignant ventricular arrhythmias (75%) compared to 31% in cases without them. It is known that this finding is associated with arrhythmias, including ventricular fibrillation and SD events. One possible mechanism is increased trabeculation with deep intramyocardial invagination in the deep Purkinje system of the middle myocardium, resulting in delayed depolarization, inhomogeneous repolarization and transmural heterogeneity. Whether there are genetic factors at the channels level which influence vulnerability to ventricular arrhythmias and early repolarization, or whether it is a domain of the I_{to} current of the ventricular epicardium remains unknown.

Normal LV twisting is absent in LVNC, possibly due to immaturity of the spiral system. Ventricular tachycardia and fibrillation are frequent, Caliskan *et al.*³⁸ studied 84 patients with this disease and reported that 39% had early repolarization (6% located in inferior leads, 27% in lateral leads and 15% in both; none were observed in leads V_1 - V_3). Cases presenting with ventricular tachycardia-fibrillation had early repolarization in 75% vs. 31% in other patients. Outcome appeared worse in patients with these arrhythmias and early repolarization (which is also seen in idiopathic ventricular fibrillation and short QT syndrome) and is more important when the ST segment is horizontal or descending, and of lower risk if it is fast ascending. One cause of this repolarization may be the greater trabeculation of the LV in deep endomyocardial invaginations and there seems to be a possible association between both. Quinidine, which restores transmural electrical homogeneity, aborts arrhythmic activation, decreases the early repolarization pattern and diminishes or eliminates arrhythmias. In summary, early repolarization contributes to stratify risk in these patients and sometimes helps identify those who need ICD³⁸.

There are scarce data on ICD devices in patients with LVNC. Prophylactic ICDs are implanted for primary or secondary prevention, with therapies

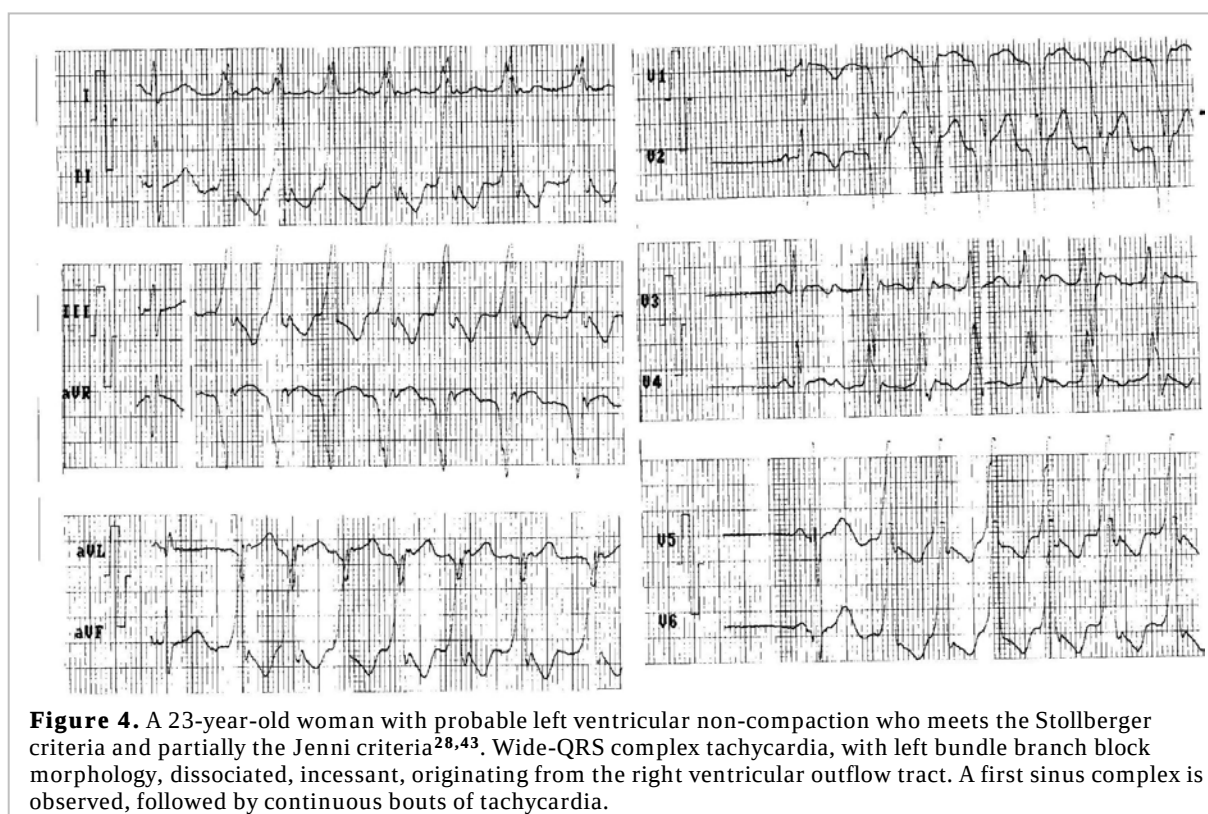
that are usually suitable for both groups. In another investigation, Caliskan *et al.*³⁹, in another investigation, studied 77 adult patients, 44 with ICD, as indicated in the guidelines for non-ischemic CMPs (ventricular tachycardia and fibrillation, and severe HF). A 19% of patients had appropriate therapy in primary prevention and 25% in secondary prevention. A 13% presented with appropriate therapy in primary prevention and 33% in secondary. Ventricular tachycardia is reported in 38-47% of LVNC patients and SD in 13-18% (including ventricular tachycardia and fibrillation). Histological examination confirms myocardium around deep intratrabecular recesses that may create slow conducting zones with possible reentries. Impaired flow reserve (intermittent ischemia) may contribute to this arrhythmogenesis. These authors consider inducibility of sustained ventricular tachycardia by PESH to have a little value for risk stratification in these patients and suggest that premature ventricular contractions do not seem to be associated with a worse prognosis although data are limited³⁹.

There are few reports on the possible benefits of ablation in patients with LVNC and ventricular arrhythmias. Muser *et al.*⁴⁰ studied 9 patients, 3 with ventricular tachycardia and 6 with extrasystoles (in these, non-compact medioapical zones versus arrhythmias that originate in basal regions of the LV or in the papillary muscles, or both), the noncompaction process was extended to the segments of the papillary muscles; in the remote areas to the non-compact myocardium, the pathological muscle showed fibrosis, disruption of the cellular architecture and non-compact myocytes. This is the first series of ablation in ventricular arrhythmias refractory to other treatments in the LVNC, and good results are reported (89% of the cases and improvement of the ejection fraction in 50%) with few complications. Abnormal cell-to-cell coupling in non-compacted myocardium, regional microvascular dysfunction, and abnormal activity of ion channels are ideal for reentries and focal mechanisms. The origin of ventricular arrhythmias is related to the non-compacted ventricle, especially in ventricular tachycardia. Substrate distribution is unusual and involves the ventricular outflow tract, LV apex and mid-apical area.

In the figures (**Fig. 2**, **Fig. 3** and **Fig. 4**) several examples of LVNC with different electrocardiographic alterations and arrhythmias are presented.

REFERENCES

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett DG, *et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113(14):1807-16.
2. Bayés de Luna A, López-Sandón J, Attie F, Alegría Ezquerro E. *Cardiología clínica*. Barcelona: Masson SA; 2003. p. 12.
3. Elliott PM. Classification of cardiomyopathies: Evolution or revolution. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(22):2073-4.
4. Richardson P, MacKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, *et al.* Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
5. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: Is it time for a molecular classification? *Eur Heart J*. 2004;25(20):1772-5.
6. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, *et al.* HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13(8):1077-109.
7. Chopra N, Knollmann BC. Genetics of sudden cardiac death syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26(3):196-203.
8. Bayés de Luna A. *Clinical arrhythmology*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011.
9. Celiker A, Ozkutlu S, Dilber E, Karagöz T. Rhythm abnormalities in children with isolated ventricular noncompaction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(11):1198-202.
10. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, *et al.* The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of



- cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2046-72.
11. Bayés de Luna A. Clinical electrocardiography. A textbook. 4^a ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012. p. 453-4, 458-60.
 12. Yin L. Non-compact cardiomyopathy or ventricular non-compact syndrome? *J Cardiovasc Ultrasound*. 2014;22(4):165-72.
 13. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, Jefferies JL, Price JF, Decker JA, *et al*. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation*. 2013;127(22):2202-8.
 14. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, *et al*. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2005;26(2):187-92.
 15. Kobza R, Jenni R, Erne P, Oechslin E, Duru F. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with left ventricular noncompaction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(4):461-7.
 16. Ikeda U, Minamisawa M, Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. *J Cardiol*. 2015;65(2):91-7.
 17. Thiene G, Corrado D, Basso C. Revisiting definition and classification of cardiomyopathies in the era of molecular medicine. *Eur Heart J*. 2008;29(2):144-6.
 18. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, *et al*. Reply: The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: More questions than answers? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2584-6.
 19. Pasotti M. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: More questions than answers? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2584.
 20. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, *et al*. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):304-18.
 21. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: A distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(17):1840-50.
 22. Steffel J, Kobza R, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Electrocardiographic characteristics at initial diagnosis in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):984-9.
 23. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Left ventricular noncompaction and cardiomyopathy: Cause, contributor, or epiphenomenon. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(3):171-5.
 24. Duru F, Candinas R. Noncompaction of ventricular myocardium and arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11(4):493.
 25. Modi S, Krahn AD. Sudden cardiac arrest without overt heart disease. *Circulation*. 2011;123(25):2994-3008.
 26. Stollberger C, Gerger D, Jirak P, Wegner C, Finsterer J. Evolution of electrocardiographic abnormalities in association with neuromuscular disorders and survival in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(6):567-73.
 27. Viskin S, Rogowski O. Asymptomatic Brugada syndrome: A cardiac ticking time-bomb? *Europace*. 2007;9(9):707-10.
 28. Dorantes M, Pham Trung C. Estimulación eléctrica programada del corazón en el síndrome de Brugada. Parte II: Variaciones sobre un mismo tema. *CorSalud* [Internet]. 2015 [citado 30 Sep 2017];7(3):202-13. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/59/96>
 29. Dorantes M, Pham Trung C. Estimulación eléctrica programada del corazón en el síndrome de Brugada. Parte I: Una visión actual. *CorSalud* [Internet]. 2015 [citado 30 Sep 2017];7(1):46-51. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/11/11>
 30. Josephson ME. Electrophysiology at a crossroads. *Heart Rhythm*. 2007;4(5):658-61.
 31. Josephson ME. Electrophysiology at a crossroads: A revisit. *Heart Rhythm*. 2016;13(12):2317-22.
 32. Buxton AE. Programmed ventricular stimulation: not dead. *Circulation*. 2014;129(8):831-3.
 33. Martini B, Martini N, Dorantes Sánchez M, Márquez MF, 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.
 34. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation*. 2011;123(9):1021-37.
 35. Celiker A, Kafali G, Doğan R. Cardioverter defibrillator implantation in a child with isolated non-compaction of the ventricular myocardium and ventricular fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(1):104-8.
 36. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;

- 386(9995):813-25.
37. Van Malderen S, Wijchers S, Akca F, Caliskan K, Szili-Torok T. Mismatch between the origin of premature ventricular complexes and the non-compacted myocardium in patients with non-compaction cardiomyopathy patients: involvement of the conduction system? *Ann Noninvasive Electrocardiol* [Internet]. 2017 [citado 30 Sep 2017];22(2):e12394. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/anec.12394>
38. Caliskan K, Ujvari B, Bauernfeind T, Theuns DA, Van Domburg RT, Akca F, et al. The prevalence of early repolarization in patients with noncompaction cardiomyopathy presenting with malignant ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(9):938-44.
39. Caliskan K, Szili-Torok T, Theuns DA, Kardos A, Geleijnse ML, Balk AH, et al. Indications and outcome of implantable cardioverter-defibrillators for primary and secondary prophylaxis in patients with noncompaction cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(8):898-904.
40. Muser D, Liang JJ, Witschey WR, Pathak RK, Castro S, Magnani S, et al. Ventricular arrhythmias associated with left ventricular noncompaction: Electrophysiologic characteristics, mapping, and ablation. *Heart Rhythm*. 2017;14(2):166-75.
41. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):711-5.
42. Anttonen O, Junttila MJ, Maury P, Schimpf R, Wolpert C, Borggrefe M, et al. Differences in twelve-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic subjects with short QT interval. *Heart Rhythm*. 2009;6(2):267-71.
43. Jerez AM, Echevarría S, Guevara G, Aleaga E. Miocardiopatía por ventrículo no compactado. Acerca de su evolución histórica, definiciones y generalidades del tema. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* [Internet]. 2015 [citado 30 Sep 2017]; 21(2):117-22. Disponible en: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/586/pdf_11