

Papel del sistema Purkinje y del tracto de salida del ventrículo derecho en las arritmias ventriculares malignas y la muerte súbita

Dra. Margarita Dorantes Sánchez[✉]^{id}, Dr.C. Jesús A. Castro Hevia^{id} y Dr. Osmín Castañeda Chirino^{id}

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: 2 de septiembre de 2019

Aceptado: 15 de octubre de 2019

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

AVM: arritmias ventriculares malignas

E-TSVD: extrasístoles del tracto de salida del ventrículo derecho

EV: extrasístoles ventriculares

FV: fibrilación ventricular

TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho

TV: taquicardia ventricular

TV-TSVD: taquicardia ventricular relacionada con el tracto de salida del ventrículo derecho

RESUMEN

El sistema Purkinje y el tracto de salida del ventrículo derecho tienen un papel trascendente en relación con las arritmias ventriculares malignas (taquicardia y fibrilación ventriculares, torsión de puntas) y con la muerte súbita cardíaca. Se discuten su fisiopatología, participación en el origen (extrasístoles desencadenantes) y mantenimiento de estas arritmias, y las posibilidades ablativas para disminuir las recurrencias y los episodios de tormenta eléctrica. Se expone el diagnóstico diferencial entre variantes benignas y malignas de la taquicardia ventricular relacionada con el tracto de salida del ventrículo derecho y la relación entre factores genéticos, estructurales, electroanatómicos y funcionales (inflamación, fibrosis), con los eventos clínicos y la vulnerabilidad a las arritmias. Se necesita reclasificar algunas de estas enfermedades, vistas ahora en su carácter orgánico-funcional (síndrome de Brugada, por ejemplo), lo cual implica cambios revolucionarios en algunos conceptos clásicos y una nueva visión en cuanto a la estratificación de riesgo y la conducta terapéutica.

Palabras clave: Sistema Purkinje, Tracto de salida del ventrículo derecho, Extrasístoles ventriculares, Arritmias ventriculares malignas

Role of the Purkinje system and right ventricular outflow tract in malignant ventricular arrhythmias and sudden death

ABSTRACT

The Purkinje system and the right ventricular outflow tract play a pivotal role in relation to malignant ventricular arrhythmias (ventricular tachycardia and fibrillation, torsades de pointes) and sudden cardiac death. Details such as their pathophysiology, origin involvement (triggering extrasystoles) maintenance of such arrhythmias, and ablative possibilities to reduce recurrences and electrical storm events are discussed herein. The differential diagnosis between benign and malignant ventricular tachycardia related to the right ventricular outflow tract, and the relationship between genetic, structural, electroanatomical and functional factors (inflammation, fibrosis) with clinical events and vulnerability to arrhythmias are presented. Some of these diseases need to be reclassified as they are now seen in their organic-functional character (Brugada syndrome, for example), and this implies radical changes in some classical concepts as well as a new perspective on risk stratification and therapeutic management.

Keywords: Purkinje system, Right ventricular outflow tract, Premature ventricular contractions, Malignant ventricular arrhythmias

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

INTRODUCCIÓN

Las controversias en arritmología, como en cualquier campo del saber, han existido y existirán siempre, algunas vienen desde años atrás (señal de que no están resueltas) y otras son más recientes. Todas permiten el desarrollo, siempre que sean racionales. Ello sucede con las extrasístoles ventriculares (EV) en cuanto a su inocencia o perversidad, su riesgo y la conducta terapéutica adecuada (tratarlas o no).

Aunque se ha transitado por varias etapas sobre su papel en el inicio y mantenimiento de las arritmias ventriculares malignas (AVM), en algún momento se refirió y comprobó que las originadas en el sistema Purkinje y en el tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) podían desencadenar AVM e incluso provocar una muerte súbita^{1,2}. También sucede con las extrasístoles y la taquicardia ventricular (TV) relacionada con el TSVD (TV-TSVD), en cuanto a sus variantes benignas y malignas, y las pistas que pueden ayudar a diferenciarlas. Se abrió un campo promisorio con las técnicas ablativas de las EV de Purkinje y del TSVD, y de la TV-TSVD, que han demostrado su eficacia para evitar recidivas y tormenta eléctrica. Otro asunto muy discutido se refiere al síndrome de Brugada: si se trata de un fenómeno eléctrico funcional genético puro, si existe un factor estructural o coexisten ambos; y, por tanto, si habrá que cambiar el concepto clásico y concebirlo como un trastorno orgánico-funcional. Por ello se discuten estos asuntos.

Sistema Purkinje: Varias preguntas en cuanto a este sistema (algunas con respuesta, otras sin ella)

¿Por qué algunos pacientes con EV de Purkinje no tienen fibrilación ventricular (FV)?
 ¿Por qué la diferente susceptibilidad?
 ¿Cuántos que no fibrilan tienen EV de Purkinje y no han sido reconocidas?
 ¿Por qué un paciente con EV hace FV o no en distintos momentos? ¿Existen factores autonómicos, electrolíticos, metabólicos, iónicos, que determinan todo esto?

Algunas características de las EV de Purkinje

Se caracterizan por un complejo QRS estrecho y pueden ser detonantes de AVM –al participar en su inicio y man-

tenimiento–, y de fenómenos automáticos, reentrantes y desencadenantes (*triggered*), en situaciones como la FV idiopática, los síndromes de Brugada y de repolarización precoz, la torsión de puntas y la TV polimórfica catecolaminérgica. Estas extrasístoles presentan intervalos cortos de acoplamiento, pueden originar AVM y ligarse a fenómenos reentrantes y actividad disparada, con posdespolarizaciones tardías más frecuentes^{1,3}. Además, se ha descrito la MEPPC (*multifocal ectopic Purkinje premature contractions*) con una mutación en el gen SCN5A, que es el mismo que origina los síndromes de Brugada y de QT largo tipo 3, la disfunción sinoauricular, la FV idiopática asociada a la repolarización precoz, la fibrilación auricular y la enfermedad del sistema de conducción. Esta entidad, que suele responder al tratamiento con quinidina⁴, se relaciona con una ganancia de función de los canales de Na, hiperexcitabilidad del sistema Purkinje, TV no sostenida y eventos de muerte súbita.

Se ha definido un modelo «ping-pong» a nivel del sistema Purkinje, un bigeminismo recíprocante con alternancia repetitiva del eje latido a latido, de ventrículo derecho a ventrículo izquierdo. Es aplicable a la TV bidireccional y polimórfica, y también a otros trastornos eléctricos. Existen diversas posibilidades de este modelo: bloqueo de rama derecha con eje alternante, bloqueo de rama derecha alternante y bloqueo de rama izquierda, y eje de QRS alternante con QRS estrecho. Algunas de las combinaciones posibles se muestran en el **recuadro**^{5,6}.

Algo de historia de las células de Purkinje^{1-3,7-10}

- 1839: Purkinje describió una red gelatinosa de fibras subendocárdicas, luego Tawara precisó su función.

Recuadro. Posibles combinaciones del modelo «ping-pong» a nivel del sistema Purkinje^{5,6}.

Posibilidad 1	Posibilidad 2
Bloqueo de rama izquierda	+ Bloqueo de rama derecha
Bloqueo de rama derecha con desviación axial izquierda	+ Bloqueo de rama derecha con desviación axial derecha
Bloqueo de rama izquierda	+ Bloqueo de rama derecha con desviación axial derecha
Bloqueo de rama izquierda	+ Bloqueo de rama derecha con desviación axial izquierda
Desviación axial izquierda	+ Desviación axial derecha con QRS normal

- 1970: Se consideraron células transicionales Purkinje-miocárdicas, con diferencias histológicas, rápida repolarización en la fase 1 del potencial de acción, que contribuían al bloqueo unidireccional Purkinje-músculo.
- 1974-78: Se consideró la reentrada en el sistema His-Purkinje con menor duración del potencial de acción y del período refractario, muesca en su porción ascendente, Ito prominente, automatismo potencial (dominado por el ritmo sinusal). Con diferente localización, ultraestructura celular, electrofisiología y fenómeno excitabilidad-contracción.
- 1998: Se precisó la reentrada unión Purkinje-músculo.
- 2002: Haissaguerre mapeó y realizó la ablación de EV disparadoras dominantes en un paciente con FV idiopática, actuó sobre el sistema distal de Purkinje, con disminución de las recurrencias y de los episodios de tormenta eléctrica.
- 2002-2009: Se publicó un estudio multicéntrico de ablación de EV en 38 casos con FV idiopática (sin enfermedad estructural), con recidivas y nuevos focos de arritmia. Se aplicó radiofrecuencia a las EV desencadenantes, con éxito en el 89% de los casos (menos recurrencias). El estudio se basó en 20 informes, comprendió 200 pacientes con y sin cardioversor-desfibrilador automático implantable (recordar que éste previene la muerte, no el evento arritmico). Las EV se originaron en el sistema Purkinje derecho e izquierdo y en el miocardio (incluidas enfermedades, como los síndromes de Brugada y de QT largo, la TV monomorfa o polimórfica, y la cardiopatía isquémica)^{1-3,7-10}.

La células de Purkinje son grandes, delgadas, con conducción uniforme rápida, resistentes a la hipoxia, con mayor contenido de glucógeno y menos miofibrillas. A nivel del sistema Purkinje, puede existir la reentrada o *scroll* músculo-Purkinje (antidrómico) o Purkinje-músculo (ortodrómico)¹⁻³.

¿Qué es el sistema Purkinje?

Se trata de una pequeña fracción de masa miocárdica, fibras especializadas aisladas del miocardio ventricular subyacente hasta su arborización en el músculo. Algunas áreas del

sistema son más susceptibles que otras para mantener la FV¹⁻³. En las (Figuras 1 y 2) se presentan ejemplos de extrasístoles ventriculares de Purkinje.

Enfermedades del ventrículo derecho, en especial de su tracto de salida

¿Por qué es arritmogénico el TSVD? Se han invocado los siguientes hechos: relativa-alta proporción de células M (en relación con las posdespolarizaciones tardías), miocardio circundante más fino -lo cual disminuye los efectos electrotonicos que inhiben la propagación de la arritmia-, estructura tridimensional única y arquitectura singular de los canales iónicos. Su papel se manifiesta en la FV idiopática, el síndrome de Brugada, la TV polimórfica catecolamínica y la torsión de puntas^{11,12}.

Varias preguntas también en cuanto al TSVD (con y sin respuesta)

¿Por qué es más arritmogénico el TSVD si las alteraciones se encuentran en toda la pared ventricular? ¿Qué trascendencia tiene el hecho? ¿Se realiza la ablación de detonantes de la AVM y se resuelven los eventos de tormenta eléctrica?

Existen áreas peculiares de despolarización y repolarización del TSVD, y las extrasístoles de esta zona pueden originar arritmias benignas en sujetos sin cardiopatía estructural, pero también eventos malignos^{11,12}.

El TSVD es sitio preferencial del origen de las arritmias incluso en relación con su embriología. El desarrollo del corazón se imbrica con las taquicardias del tracto de salida, del síndrome de Brugada y de la miocardiopatía arritmogénica de ventrículo

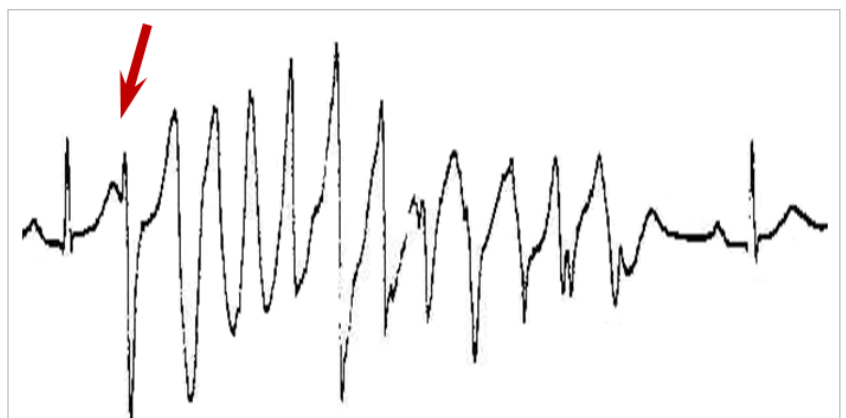


Figura 1. Paciente sin cardiopatía estructural. Extrasístole de Purkinje (flecha) que desencadena evento de torsión de puntas y, en otro momento, fibrilación ventricular. Se implantó cardioversor desfibrilador automático.

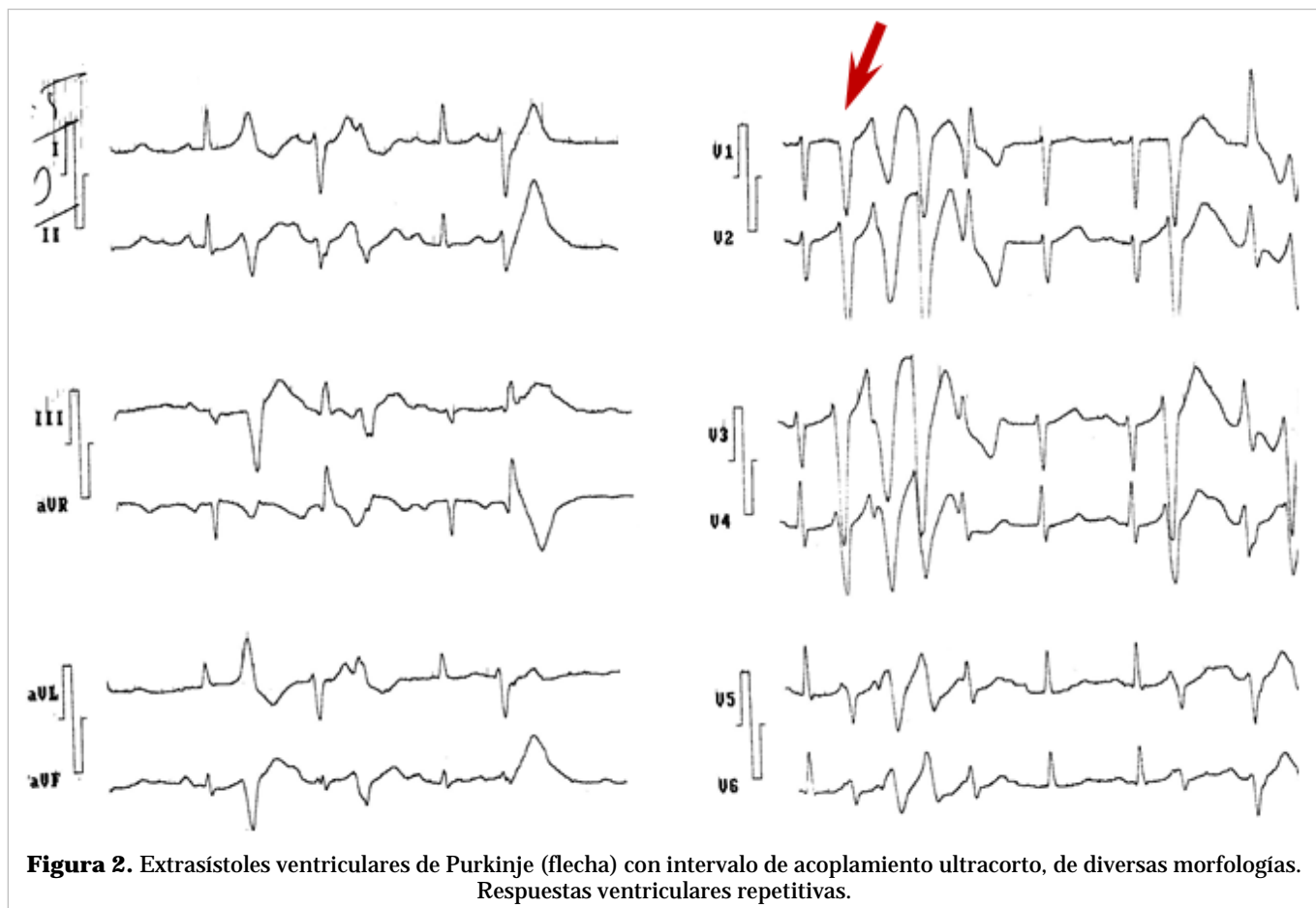


Figura 2. Extrasístoles ventriculares de Purkinje (flecha) con intervalo de acoplamiento ultracorto, de diversas morfologías. Respuestas ventriculares repetitivas.

derecho (en menor grado). El TSVD se forma con un fenotipo de conducción lenta y no expresa el programa genético del miocardio de trabajo. Luego, sus fenotipos son distintos a aquellos de la pared libre de los ventrículos derecho e izquierdo. Las arritmias ventriculares del TSVD, en el adulto, se desarrollan con la evolución posnatal y la edad juega su papel en la progresión de la enfermedad. Las arritmias se favorecen por la conducción lenta y la actividad espontánea, que se desenmascaran luego del nacimiento e incluso aumentan. La edad del corazón descubre la naturaleza arritmica de una región con remanente del fenotipo embrionario en el miocardio adulto. El corazón crece, se remodela, madura y adquiere un papel en la arritmogénesis, con una relación entre el desarrollo del TSVD y las arritmias. En el corazón adulto, el miocardio del TSVD –con un fenotipo miocárdico de trabajo–, tiene más baja expresión que en los ventrículos derecho e izquierdo, lo cual favorece la conducción lenta y la baja excitabilidad¹³.

A estos hechos en cuanto al TSVD, se pueden sumar otros factores, como la fibrosis, la edad del paciente, el estrés de la pared, el sustrato arritmico y una posible mutación moduladora, todo lo cual lleva a la arritmogénesis.

El TSVD es el sitio de origen del tipo más común de la TV en sujetos sin cardiopatía estructural, esta taquicardia presenta un patrón de bloqueo de rama izquierda (rS en derivación V₁) y R alta en derivaciones inferiores (D_{II}, D_{III} y aVF) y, desde el punto de vista clínico, no existe descompensación hemodinámica. De manera que en un paciente sin enfermedad cardíaca que se aqueja de palpitaciones y presenta extrasístoles del TSVD (E-TSVD), se piensa en una TV sostenida bien tolerada y relacionada con dicha estructura; sin embargo, también es sitio de origen de FV (en el síndrome de Brugada y en la FV idiopática).

Existen las arritmias polimórficas con síncope o paro cardíaco, y EV con intervalo corto de acoplamiento (en el pico de la onda T), y también la TV

monomórfica, que es más común, con cuadro de palpitations y frecuentes EV con intervalo largo de acoplamiento. Se requiere diferenciar entre la TV monomorfa benigna relacionada con el TSVD y la polimórfica maligna o la FV disparada por E-TSVD. Se trata de una TV-TSVD idiopática o de una TV idiopática maligna. Viskin y Antzelevitch¹⁴ hablan de la peor de las pesadillas cuando ocurre una muerte súbita en un sujeto con arritmias ventriculares «benignas», así como el riesgo de estratificar un joven con arritmia benigna que después haga un evento de muerte súbita. Ni el número de las EV, ni su intervalo de acoplamiento permiten diferenciar de modo absoluto entre la TV-TSVD polimórfica de la TV-TSVD monomorfa; no obstante, existen algunas pistas¹⁴⁻¹⁶:

- El intervalo de acoplamiento de la extrasístole (rama descendente de la T o antes), que apunta a la malignidad, es «intermedio» entre el intervalo más corto de la FV idiopática y el más largo de la TV-TSVD monomorfa benigna.
- Un intervalo más corto apunta a arritmia polimórfica y a malignidad, si bien su ausencia no niega la posibilidad de una TV-TSVD polimórfica.
- La TV-TSVD polimórfica suele ser más rápida que la monomorfa e iniciada por EV con intervalo corto, lo que puede denominarse «variante de acoplamiento corto TV-TSVD».
- Otras pistas pueden ser la duración del QRS de las EV (más anchas que en la FV idiopática y que en las formas benignas), y el intervalo RR más corto¹⁴⁻¹⁶.

Las E-TSVD tienen un acoplamiento intermedio entre el más corto de la FV idiopática (ultracorto) y el más largo de la TV idiopática monomorfa, la polimórfica idiopática y las benignas¹⁴⁻¹⁶. Existe una variante maligna por E-TSVD (FV idiopática-TV polimórfica) pero se presenta también la TV idiopática benigna por E-TSVD en pacientes sin cardiopatía estructural, que podrían llevar a FV-TV polimórfica e, incluso, a la muerte súbita en ocasiones; ambas pueden someterse a ablación por radiofrecuencia¹⁴⁻¹⁶.

Haissaguerre *et al*¹⁰ realizaron la ablación a pacientes con FV idiopática desencadenada por estímulos del sistema Purkinje distal o del TSVD. Así se eliminan éstos y se actúa sobre el sustrato de la FV y de la TV polimórfica (en su origen y alrededores), además del implante de un cardioversor-desfibrilador automático de ser necesario⁷⁻¹⁰.

Las EV y la TV-TSVD ofrecen una imagen de bloqueo de rama izquierda (predominio de la negatividad del QRS en V₁), con eje inferior (positividad del complejo ventricular en D_{II}, D_{III} y aVF) e intervalo corto de acoplamiento (no tanto como en la FV idiopática y en la torsión de puntas). Se presenta un bloqueo funcional y retardo de la conducción por un «encendido» rápido disparado o por micro-reentrada (foco único o múltiples próximos). También puede deberse a una conducción fibrilatoria caótica y existir una FV o una TV polimórfica sin zona orgánica de conducción retardada y con cambios en la forma del QRS¹⁴⁻¹⁶. En la **figura 3** se muestra un ejemplo de E-TSVD.

Visión integradora para evaluar las EV

Una verdad a recordar expresada por Lindsay⁹: *“The frequency and complexity of ventricular ectopy is related to risk, yet it is not an accurate predictor of risk ventricular arrhythmias for individual patients”*. En la evaluación de las EV, deben tomarse en cuenta varios factores: en quién se presenta, edad, presencia o no de cardiopatía estructural, repercusión hemodinámica, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, causas transitorias (trastornos electrolíticos o metabólicos), enfermedad de otros aparatos y sistemas, frecuencia cardíaca, sitio de origen de la AVM, densidad en 24 horas, intervalo de acoplamiento, morfología uniforme o no, anchura, eventos que desencadenan (respuestas repetitivas ventriculares u otras AVM), intervalo RR, TV sostenida o no, intervalo de la EV (*VEQSI*, por sus siglas en inglés), intervalo QT, amplitud de la T, evolución de la enfermedad, canalopatía (si existiera) y empleo de fármacos antiarrítmicos^{17,18}.

¿Cómo diferenciar las EV inocentes de las perversas?

Resulta difícil la estratificación de riesgo de las EV, tal como sucede al evaluar los casos con onda J, memoria eléctrica, muescas del QRS y otros signos eléctricos; ninguno absoluto y al mismo tiempo ninguno despreciable.

Haissaguerre, el hombre de las malignidades, describió las EV del sistema Purkinje y del TSVD como detonantes de AVM (primeramente en la FV idiopática), con eventos de muerte súbita. Su mapeo y ablación, evita recurrencias y episodios de tormenta eléctrica. También describió la posibilidad de que la onda J fuera predictor de AVM y de muerte súbita¹⁰.

Fisiopatología del síndrome de Brugada: papel del TSVD y de la ablación con radiofrecuencia

El TSVD es una estructura delgada, compleja desde su embriología, con fusión de diversas estructuras, mezcla de propiedades estructurales y fisiológicas, diferentes a las de otras regiones¹⁹. En estudios experimentales se observó que la radiofrecuencia aplicada en el epicardio y en el TSVD eliminaba las EV en el síndrome de Brugada. Brugada y Pappone²⁰ plantearon una anomalía estructural (espigas que indicaban activación ventricular temprana del sistema Purkinje derecho o del TSVD) y electrogramas anormales locales fraccionados, menos amplios. La radiofrecuencia logra que haya menos recidivas, normalización del segmento ST y ausencia de AVM. En el síndrome se concibe un sustrato electroanatómico y una vulnerabilidad arritmogénica; con anomalías electroanatómicas e histológicas del TSVD, que se suman a la clínica y a la genética, tanto en pacientes sintomáticos como en asintomáticos¹⁹⁻²².

Papel del TSVD en el síndrome de Brugada

Existen varias teorías en cuanto a la fisiopatología del síndrome^{19,21,22}:

1. Se explican los signos eléctricos y la arritmogénia por un trastorno de repolarización y la dispersión transmural del ventrículo derecho y del TSVD.
2. Se trata de un trastorno de despolarización, con retraso de la activación subepicárdica del ventrículo derecho-TSVD e infraHis (visto en el electrograma de señales promediadas), con potenciales tardíos y fraccionamientos.
3. Presencia de corrientes electrotónicas. Existe una mezcla de alteraciones estructurales y funcionales con falla de la excitación epicárdica del ventrículo derecho-TSVD (desequilibrio corriente-carga/*current-to-load mismatch*).
4. Expresión anormal de la cresta neural en el desarrollo del TSVD (en la embriogénesis, la cresta neural tiene un papel crítico en la morfogénesis

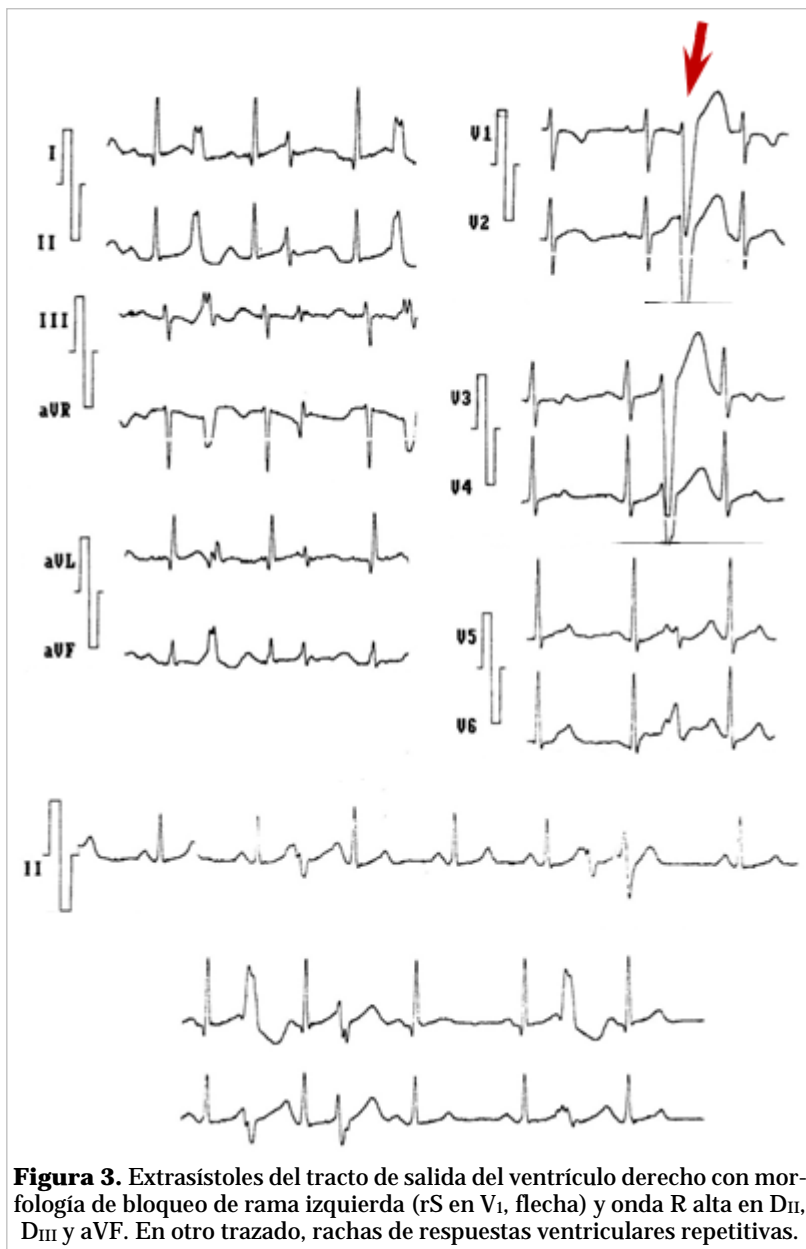
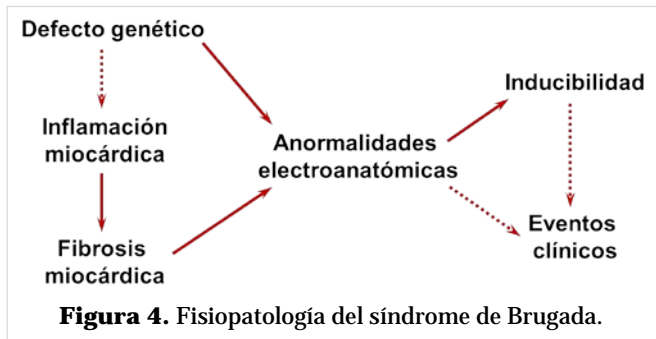


Figura 3. Extrasístoles del tracto de salida del ventrículo derecho con morfología de bloqueo de rama izquierda (rS en V₁, flecha) y onda R alta en D_{II}, D_{III} y aVF. En otro trazado, rachas de respuestas ventriculares repetitivas.

del TSVD).

Se ha planteado una reclasificación del síndrome de Brugada, entendiéndolo ahora como una combinación de defectos estructurales y electroanatómicos (**Figura 4**), con un sustrato arritmico, y se impondrían cambios en su estratificación y tratamiento (los antiinflamatorios del TSVD reducirían las arritmias), con existencia de un gradiente del sustrato patológico de epicardio a endocardio (inflamación del miocardio: electrocardiograma anormal y AVM). Sería un problema orgánico-funcional con fenotipo



tardío (desarrollo del sustrato arrítmico), donde jugarían su papel fenómenos, como la fibrosis y la adiposis^{19,22}. Resulta trascendente que en uno de los trabajos con estos cambios en el concepto del síndrome, uno de los autores sea Ramón Brugada¹⁹.

Más y más preguntas sobre la fisiopatología del síndrome de Brugada y el TSVD

¿Existe relación entre la inflamación y el síndrome de Brugada, es su causa? ¿Cuál es la relación entre la prueba genética, las alteraciones electroanatómicas y el sustrato anatomopatológico? ¿Cuál es la causa de que el *test* diagnóstico pueda ser negativo, habrá otro componente, la grasa por ejemplo? ¿Es un proceso puramente eléctrico, puramente estructural o ambos coexisten? ¿Se suma la inflamación del TSVD a una predisposición genética que resulta en eventos arrítmicos y muerte súbita? ¿Por qué el patrón suele ser variable y puede haber genética sin eventos y electrocardiograma normal? ¿Por qué las áreas de bajo voltaje afectan el TSVD?

Epílogo (sistema Purkinje y TSVD)

- Ambos tienen un importante papel en la arritmogénesis (AVM y muerte súbita cardíaca).
- Poseen características complejas y singulares en cuanto a su embriología, histología, anatomía, fisiología y fisiopatología.
- Participan en la génesis (desencadenantes) y en el mantenimiento de diversas AVM (FV, TV, TV polimórfica, variante maligna de las taquicardias del TSVD y otras).
- Existen relaciones entre la genética, el sustrato arrítmico, los factores estructurales, electroanatómicos y funcionales (inflamación, fibrosis), y los eventos clínicos y la vulnerabilidad a las arritmias.
- Estos conceptos resultan trascendentes para la estratificación de riesgo y la adopción de medi-

das terapéuticas, en especial las ablativas (EV de Purkinje, extrasístoles y áreas del TSVD), que logran la curación de algunas de ellas al destruir los desencadenantes y algunas zonas específicas.




- Se impone una reclasificación de algunas enfermedades, ahora conocidas como orgánico-funcionales, lo cual implica cambios revolucionarios de conceptos clásicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ideker RE, Kong W, Pogwizd S. Purkinje fibers and arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009; 32(3):283-5.
2. Scheinman MM. Role of the His-Purkinje system in the genesis of cardiac arrhythmia. *Heart Rhythm.* 2009;6(7):1050-8.
3. Rosenheck S. Arrhythmogenicity of the Purkinje system: a new step toward understanding ventricular fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009;6(12):1790-1.
4. Laurent G, Saal S, Amarouch MY, Béziau DM, Marsman RF, Faivre L, et al. Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(2):144-56.
5. Backx PH. Serving up the ping-pong mechanisms for biventricular ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2011;8(4):606-7.
6. Baher AA, Uy M, Xie F, Garfinkel A, Qu Z, Weiss JN. Bidirectional ventricular tachycardia: ping pong in the His-Purkinje system. *Heart Rhythm.* 2011;8(4):599-605.
7. Anderson RD, Kumar S, Kalman JM, Sanders P, Sacher F, Hocini M, et al. Catheter ablation of ventricular fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):110-22.
8. Tan VH, Yap J, Hsu LF, Liew R. Catheter ablation of ventricular fibrillation triggers and electrical storm. *Europace.* 2012;14(12):1687-95.
9. Lindsay BD. Eliminating triggers of ventricular fibrillation: the past, present, and future. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(6):529-30.
10. Haïssaguerre M, Shoda M, Jais P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation.* 2002; 106(8):962-7.
11. Capulzini L, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Arritmias y enfermedades del corazón derecho: de las bases genéticas a la clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(8):963-83.

12. Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Aiba T, Satomi K, Suyama K, *et al*. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1288-94.
13. Boukens BJ, Coronel R, Christoffels VM. Embryonic development of the right ventricular outflow tract and arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):616-22.
14. Viskin S, Antzelevitch C. The cardiologists' worst nightmare sudden death from "benign" ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1295-7.
15. Shimizu W. Arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract: how to distinguish "malignant" from "benign"? *Heart Rhythm*. 2009;6(10):1507-11.
16. Viskin S, Rosso R, Rogowski O, Belhassen B. The "short-coupled" variant of right ventricular outflow ventricular tachycardia: a not-so-benign form of benign ventricular tachycardia? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(8):912-6.
17. Dorantes M, Ponce EF. Extrasístoles ventriculares con intervalo corto de acoplamiento: su trascendencia. *CorSalud* [Internet]. 2015 [citado 31 Ago 2019];7(4):253-7. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/72/143>
18. Dorantes M, Ponce E, Falcón R. Extrasístoles ventriculares con intervalo corto de acoplamiento como detonantes de arritmias malignas. *CorSalud* [Internet]. 2016 [citado 31 Ago 2019];8:144-152. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/134/319>
19. Pieroni M, Notarstefano P, Oliva A, Campuzano O, Santangeli P, Coll M, *et al*. Electroanatomic and pathologic right ventricular outflow tract abnormalities in patients with Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2747-57.
20. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Cicconte G, *et al*. Brugada Syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1373-81.
21. Corrado D, Migliore F, Zorzi A. Brugada Syndrome: In search of a cause. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2758-60.
22. 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.

Role of the Purkinje system and right ventricular outflow tract in malignant ventricular arrhythmias and sudden death

Margarita Dorantes Sánchez[✉] , MD; Jesús A. Castro Hevia , MD, PhD; and Osmín Castañeda Chirino , MD

Department of Arrhythmias and Cardiac Pacing, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: September 2, 2019

Accepted: October 15, 2019

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Abbreviations

AVM: MVA: malignant ventricular arrhythmias

PVC: premature ventricular contractions

RVOT: right ventricular outflow tract

RVOT-PVC: right ventricular outflow tract premature ventricular contractions

RVOT-VT: right ventricular outflow tract ventricular tachycardia

VF: ventricular fibrillation

VT: ventricular tachycardia

ABSTRACT

The Purkinje system and the right ventricular outflow tract play a pivotal role in relation to malignant ventricular arrhythmias (ventricular tachycardia and fibrillation, torsades de pointes) and sudden cardiac death. Details such as their pathophysiology, origin involvement (triggering extrasystoles) maintenance of such arrhythmias, and ablative possibilities to reduce recurrences and electrical storm events are discussed herein. The differential diagnosis between benign and malignant ventricular tachycardia related to the right ventricular outflow tract, and the relationship between genetic, structural, electroanatomical and functional factors (inflammation, fibrosis) with clinical events and vulnerability to arrhythmias are presented. Some of these diseases need to be reclassified as they are now seen in their organic-functional character (Brugada syndrome, for example), and this implies radical changes in some classical concepts as well as a new perspective on risk stratification and therapeutic management.

Keywords: Purkinje system, Right ventricular outflow tract, Premature ventricular contractions, Malignant ventricular arrhythmias

Papel del sistema Purkinje y del tracto de salida del ventrículo derecho en las arritmias ventriculares malignas y la muerte súbita

RESUMEN

El sistema Purkinje y el tracto de salida del ventrículo derecho tienen un papel trascendente en relación con las arritmias ventriculares malignas (taquicardia y fibrilación ventriculares, torsión de puntas) y con la muerte súbita cardíaca. Se discuten su fisiopatología, participación en el origen (extrasístoles desencadenantes) y mantenimiento de estas arritmias, y las posibilidades ablativas para disminuir las recurrencias y los episodios de tormenta eléctrica. Se expone el diagnóstico diferencial entre variantes benignas y malignas de la taquicardia ventricular relacionada con el tracto de salida del ventrículo derecho y la relación entre factores genéticos, estructurales, electroanatómicos y funcionales (inflamación, fibrosis), con los eventos clínicos y la vulnerabilidad a las arritmias. Se necesita reclasificar algunas de estas enfermedades, vistas ahora en su carácter orgánico-funcional (síndrome de Brugada, por ejemplo), lo cual implica cambios revolucionarios en algunos conceptos clásicos y una nueva visión en cuanto a la estratificación de riesgo y la conducta terapéutica.

Palabras clave: Sistema Purkinje, Tracto de salida del ventrículo derecho, Extrasístoles ventriculares, Arritmias ventriculares malignas

[✉] M Dorantes Sánchez

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 N° 702, Vedado, Plaza, CP 10400. La Habana, Cuba. E-mail address: dorantes@infomed.sld.cu

INTRODUCTION

Controversies in arrhythmology, as in any field of knowledge, have always been there and will always be. Some can be traced back in time –a clear sign of unresolved issues– while others are more recent. They all allow for development, provided they are rational. Such is the case of premature ventricular contractions (PVC) when it comes to their innocence or perversity, their risk or appropriate therapeutic management (whether to treat them or not).

The role of premature ventricular contractions (PVC) in starting and maintaining malignant ventricular arrhythmias (MVA) has gone through several stages, but at some point it was claimed and proven that those originating in the Purkinje system and the right ventricular outflow tract (RVOT) could trigger MVA and go so far as to cause sudden death^{1,2}. The same is true for PVC and RVOT-related ventricular tachycardia (VT), in terms of their benign and malignant variants, and the clues that may help differentiate them.

Purkinje PVC, RVOT, and RVOT-VT ablative techniques that have proven effective in preventing relapses and electrical storms have certainly opened up a promising field. Another widely discussed issue is that concerning Brugada syndrome: whether it is a pure genetic functional electrical phenomenon; whether there is a structural factor or both coexist; and, therefore, whether the classical concept should be changed and conceived as an organic-functional disorder. That would be the crux of such debates.

The Purkinje System: Several questions regarding this system (some answered, some unanswered)

Why is it that some patients with Purkinje PVC do not develop ventricular fibrillation (VF)? What causes such a difference in sensitivity? How many non-fibrillating individuals have undetected Purkinje PVCs? Why would a patient with PVC experience VF or not at different times? Are there autonomic, electrolytic, metabolic, ionic factors that actually determine all of this?

Some features of Purkinje PVCs

They are typically characterized by a narrow QRS complex and can be triggers of MVA –as they are involved in its starting and maintenance– and also

of automatic, reentrant and triggering phenomena, in scenarios such as idiopathic VF, Brugada and early repolarization syndromes, torsades de pointes and polymorphic catecholaminergic VT. These premature ventricular contractions have short coupling intervals; could be responsible for MVA and also be linked to reentrant phenomena and triggered activity, with more frequent late post-depolarizations¹⁻³. In addition, MEPPC (multifocal ectopic Purkinje premature contractions) has been described with a mutation in the SCN5A gene, which is the same gene involved in Brugada and long QT type 3 syndromes, sinoauricular dysfunction, idiopathic VF associated with early repolarization, atrial fibrillation and conduction system disease. This entity, which usually responds to treatment with quinidine⁴, is related to gain in Na channel function, Purkinje system hyperexcitability, unsustained VT and sudden death events.

A “ping-pong” model has been defined at the level of the Purkinje system, a reciprocating bigeminy involving repetitive beat-to-beat axis alternation from right to left ventricle. It is applicable to bidirectional and polymorphic VT, and to other electrical disturbances as well. Several options are available for this model: right bundle branch block with alternating axis, alternating right bundle branch block and left bundle branch block, and alternating QRS axis with narrow QRS. Some of the possible combinations are shown in the **box**^{5,6}.

Purkinje's cells: A little bit of history^{1-3,7-10}

- 1839: Purkinje described a jelly-like subendocardial fiber network. Tawara later specified its function.
- 1970: Transitional Purkinje-myocardial cells with histological differences, rapid repolarization at

Box. Possible combinations of the "ping-pong" model at the level of the Purkinje system^{5,6}.

	Possibility 1	Possibility 2
	Left bundle branch block	+ Right bundle branch block
Right bundle branch block with left axis deviation		+ Right bundle branch block with right axis deviation
Left bundle branch block		+ Right bundle branch block with right axis deviation
Left bundle branch block		+ Right bundle branch block with left axis deviation
Left axis deviation		+ Right axis deviation with normal QRS

- phase 1 of the action potential, contributing to unidirectional Purkinje-muscle block, were targeted.
- 1974-78: Reentry into the His-Purkinje system with shorter duration of action potential and refractory period, notch in its ascending portion, prominent Ito, potential automatism (controlled by sinus rhythm); with different location, cellular ultrastructure, electrophysiology and excitation-contraction phenomenon was considered.
 - 1998: Reentry involving the Purkinje-muscle junction was specified.
 - 2002: Haissaguerre succeeded in mapping and performing ablation of dominant triggering PVC in an idiopathic VF patient. He addressed the distal Purkinje system achieving a decrease in recurrences and electrical storm events.
 - 2002-2009: A multicenter study of VF ablation in 38 cases with idiopathic VF (no structural disease), with relapses and new arrhythmia foci was published. The study was based on 20 reports and comprised 200 patients with and without an implantable cardioverter-defibrillator (note that ICD prevents death, not the arrhythmic event). Premature ventricular contractions originated in the right and left Purkinje system and in the myocardium (including diseases such as Brugada and long QT syndromes, monomorphic or polymorphic VT, and ischemic heart disease)^{1-3,7-10}.

Purkinje cells are large, thin, with rapid uniform conduction, resistant to hypoxia, with high glycogen content and low myofibrils. At the level of the Purkinje system, there may be muscle-Purkinje (antidromic) or Purkinje-muscle (orthodromic) re-entry¹⁻³.

What is the Purkinje system?

The Purkinje system is a small fraction of myocardial mass; specialized fibers isolated from the underlying ventricular myocardium until growing arborized in the muscle. Some areas of the system are more susceptible to maintaining VF than others¹⁻³. Examples of Purkinje premature ventricular contractions are presented in **Figures 1 and 2**.

Right ventricular diseases, especially of its outflow tract

Why is the RVOT arrhythmogenic? Some facts have been raised: rela-

tively high M cell ratio (related to late post-depolarization), thinner surrounding myocardium –which decreases the electrotonic effects inhibiting arrhythmia propagation–, unique three-dimensional structure and singular ion channel architecture. They play a role in idiopathic VF, Brugada syndrome, polymorphic catecholaminergic VT and torsades de pointes^{11,12}.

Other RVOT-related issues (some answered and some to be answered)

Why is the RVOT more arrhythmogenic if disturbances are found over the whole ventricular wall? What does this fact bring about? Would MVA triggers ablation resolve electrical storm events?

There are specific RVOT depolarization and repolarization areas and premature ventricular contractions in this area may originate both benign arrhythmias and malignant events in subjects without structural cardiopathy^{11,12}.

The RVOT is the preferred site for the origin of arrhythmias even in relation to their embryology. The heart's development overlaps with –outflow tract, Brugada syndrome, and to a lesser extent right ventricular arrhythmogenic cardiomyopathy– tachycardias. The right ventricular outflow tract is formed with a slow conduction phenotype and does not express the genetic program of the working myocardium. Therefore, its phenotypes are different from those of the right and left ventricular free wall. In adults, RVOT ventricular arrhythmias develop with postnatal evolution and age plays to some extent a role in the progression of the disease. Slow conduction and spontaneous activity promote arrhythmias

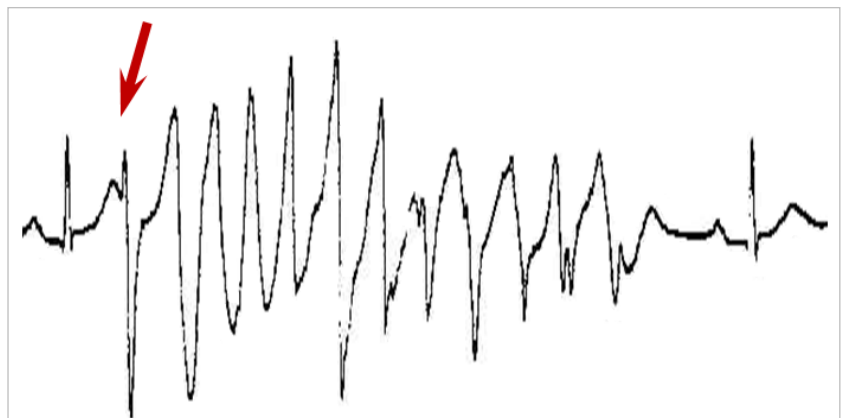


Figure 1. Patient with no structural heart disease. Purkinje premature ventricular contractions (arrow) leading to torsades de pointes and later ventricular fibrillation. An implantable cardioverter-defibrillator was implanted.

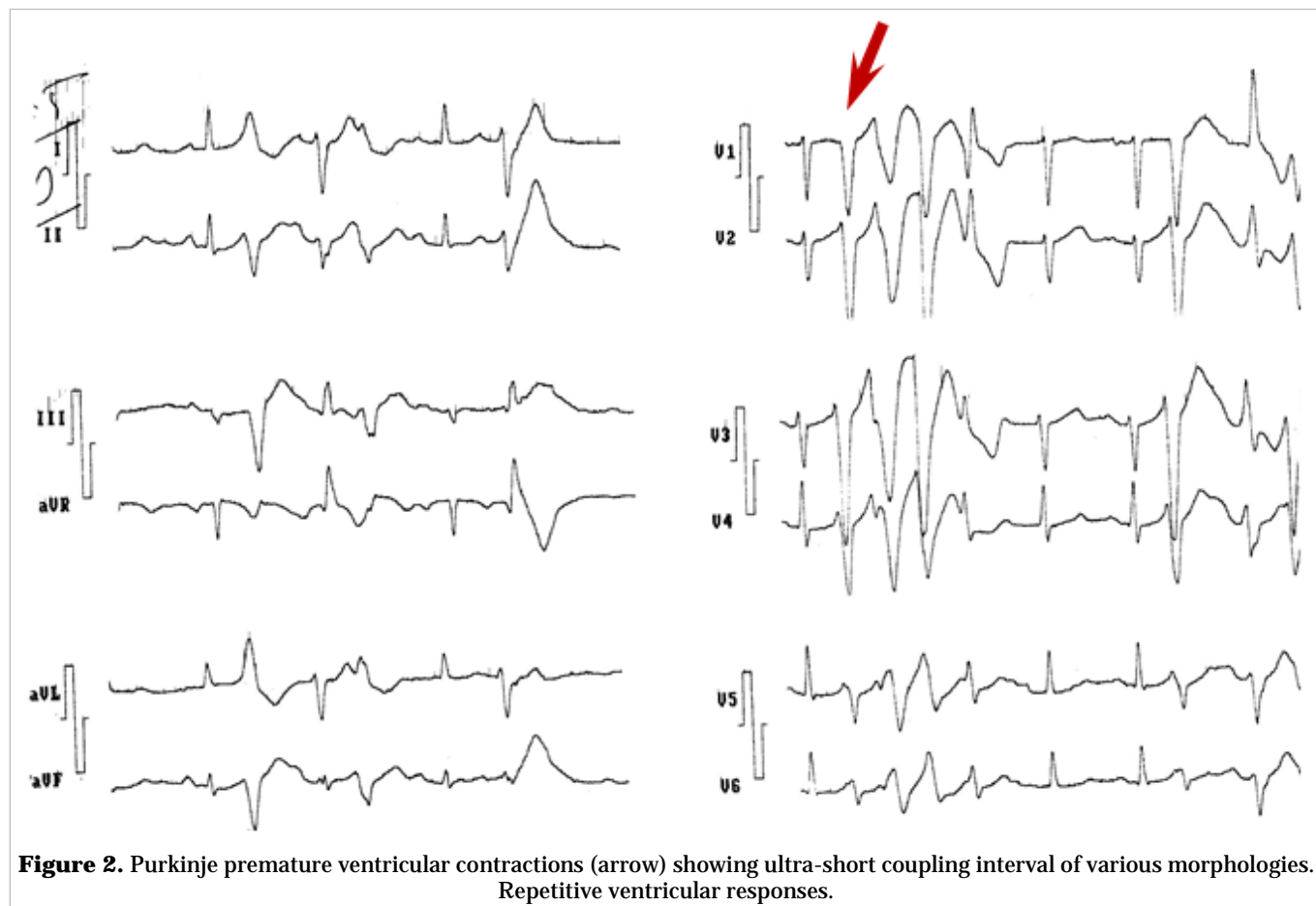


Figure 2. Purkinje premature ventricular contractions (arrow) showing ultra-short coupling interval of various morphologies. Repetitive ventricular responses.

that become unmasked and even increase after birth. The age of the heart will reveal the arrhythmic nature of a region with a remnant of the embryonic phenotype in the adult myocardium. The heart grows, starts remodeling and maturing; and then eventually plays a role in arrhythmogenesis, with a relationship between the RVOT development and arrhythmias. In the adult heart, the RVOT myocardium –having a working myocardial phenotype–, has lower expression than that in the right and left ventricles, which favors slow conduction and low excitability¹³.

Other issues may be added to these RVOT-related facts, such as fibrosis, patient age, wall stress, arrhythmic substrate and a possible modulating mutation. All of which leads to arrhythmogenesis.

The most common type of VT in subjects without structural heart disease originates in the RVOT. This tachycardia exhibits a left bundle branch block (rS in V₁ lead) and prominent R wave in lower leads (D_{II}, D_{III} and aVF) pattern, and from a clinical point

of view, does not present hemodynamic decompensation.

Then, in a patient without heart disease who suffers from palpitations and presents RVOT premature ventricular contractions (RVOT-PVC), a possible sustained VT well tolerated and related to such structure may well be considered. However, it is also the site of origin of VF (in Brugada syndrome and idiopathic VF).

There are polymorphic arrhythmias accompanied by syncope or cardiac arrest, short-coupled premature ventricular contractions (at the peak of the T wave), and also monomorphic VT, which is more common; presenting palpitations and frequent long-coupled premature ventricular contractions. A distinction has to be made between benign monomorphic VT related to RVOT and polymorphic malignant VT or VF triggered by RVOT-PVC. It is an idiopathic RVOT-VT or an idiopathic malignant VT. Viskin and Antzelevitch¹⁴ rightly speak of "the worst nightmare" when a subject with "benign" ventricular

arrhythmias suffers from sudden cardiac death or when there is a risk of stratifying a young person with benign arrhythmia who would later suffer from sudden cardiac death. Neither the number of PVCs, nor their coupling interval will allow for an absolute differentiation between polymorphic and monomorphic RVOT-VT; however, there certainly are some clues¹⁴⁻¹⁶:

- The coupling interval of premature ventricular contractions (T wave descending lead or earlier), prone to malignancy, is "intermediate" between the shorter idiopathic VF interval and the longer benign monomorphic RVOT-VT interval.
- A shorter interval points to polymorphic arrhythmia and malignancy, although their absence would not entirely affect the possibility of polymorphic RVOT-VT.
- Polymorphic RVOT-VT is usually faster than monomorphic and started by short PVC interval, which can be called "short coupled RVOT-VT type".
- Other clues may be PVC QRS duration (wider than in idiopathic VF and benign forms), and shorter RR interval¹⁴⁻¹⁶.

The right ventricular outflow tract-PVC intermediate coupling is among the shortest in idiopathic VF (ultra-short) and the longest in idiopathic monomorphic, polymorphic and benign VT¹⁴⁻¹⁶. There is a malignant variant due to RVOT-PVC (idiopathic VF-polymorphic VT) but benign idiopathic VT due to RVOT-PVC also occurs in patients without structural heart disease, which may lead to polymorphic VF/VT and occasionally to sudden death. Radiofrequency ablation can be applied in both cases¹⁴⁻¹⁶.

Haissaguerre *et al*¹⁰ performed ablation on patients with idiopathic VF triggered by distal Purkinje system or RVOT stimuli. By doing so, these are eliminated and action is taken on the VF and polymorphic VT substrate (at its origin and surroundings), in addition to the implantation of an implantable cardioverter-defibrillator if necessary⁷⁻¹⁰.

Premature ventricular contractions and RVOT-VT provide a left bundle branch block image (QRS predominantly negative in V₁), with a lower axis (ventricular complex positivity in D_{II}, D_{III} and aVF) and short coupling interval (not as much as in idiopathic VF and torsades de pointes). There is a functional blockage and conduction delay due to a rapid triggered "switch on" or micro-release (single or multiple close focus). It may also be associated with chaotic fibrillatory conduction and the presence of pol-

ymorphic VF or VT with no delayed organic conduction zone and changes in the QRS shape¹⁴⁻¹⁶. **Figure 3** shows an example of RVOT-PVC.

Comprehensive approach for PVC assessment

"The frequency and complexity of ventricular ectopy is related to risk, yet it is not an accurate predictor of risk ventricular arrhythmias for individual patients". No doubt such a statement by Lindsay⁹ is a truth to be recalled. Several factors should be taken into account when assessing PVCs: the sufferer, age, presence or not of structural heart disease, hemodynamic repercussion, left ventricular ejection fraction, transient causes (electrolyte or metabolic disorders), other devices and systems disease, heart rate, MVA site of origin, density in 24 hours, coupling interval, uniform or non-uniform morphology, width, triggering events (repetitive ventricular or other MVA responses), RR interval, sustained or non-sustained VT, ventricular ectopic QRS interval, QT interval, T wave amplitude, disease progression, channelopathy (if any) and use of antiarrhythmic drugs^{17,18}.

How do you tell the difference between harmless and harmful PVCs?

Stratifying the risk of PVC proves difficult, as it happens when evaluating cases with J-wave, electrical memory, QRS notches and other electrical signs; none of them absolute but none of them negligible.

Haissaguerre, entirely devoted to malignancies, described the Purkinje System and RVOT's PVC as triggering MVA (primarily in idiopathic VF) with sudden death events. Their mapping and ablation prevent recurrences and electrical storm events. He also outlined that J-wave may possibly be a predictor of MVA and sudden death¹⁰.

Pathophysiology of Brugada syndrome: the role of RVOT and radiofrequency ablation

The RVOT is a thin structure, complex from the embryonic stage, with fusion of diverse structures, combining structural and physiological properties differing from those of other regions¹⁹. Some experimental studies found that radiofrequency applied to both epicardium and RVOT suppressed PVC in Brugada syndrome. Brugada and Pappone²⁰ reported a structural abnormality (spikes indicating early ventricular activation in either the right Purkinje system or the RVOT) and abnormal local, less extensive, fractionated electrograms. Radiofrequency results in fewer

recurrences, ST-segment normalization and absence of MVA. An electroanatomical substrate and arrhythmogenic vulnerability are considered in the syndrome; which includes electroanatomical and histological RVOT abnormalities together with the clinical and genetic aspects, in both symptomatic and asymptomatic patients^{19,22}.

The right ventricular outflow tract role in Brugada syndrome

There are several theories regarding the physiopathology of the syndrome^{19,21,22}:

1. Both electrical signs and arrhythmogeny are explained by a repolarization disorder and the RVOT/right ventricular transmural dispersion.
2. By this, we mean a depolarization disorder involving delayed subepicardial right ventricle-RVOT and infraHis bundle block activation (seen in the signal-averaged electrocardiogram) with late potentials and fractions.
3. Presence of electrotonic currents. There is a mixture of structural and functional disorders including right ventricle/RVOT epicardial excitation failure (current-to-load mismatch).
4. Abnormal expression of the neural crest during DVST development (the neural crest plays a key role in the RVOT morphogenesis through embryogenesis).

A reclassification of Brugada syndrome has been proposed in terms of a combination of structural and electroanatomical defects (**Figure 4**) involving an arrhythmic substrate. This would require further changes in its stratification and treatment (RVOT anti-inflammatory drugs would reduce arrhythmias) with a gradient of the pathological substrate from epicardium to endocardium (myocardial inflammation: abnormal electrocardiogram and MVA). It would be more of an organic-functional problem with a late phenotype (development of the arrhythmic substrate) where both fibrosis and adi-

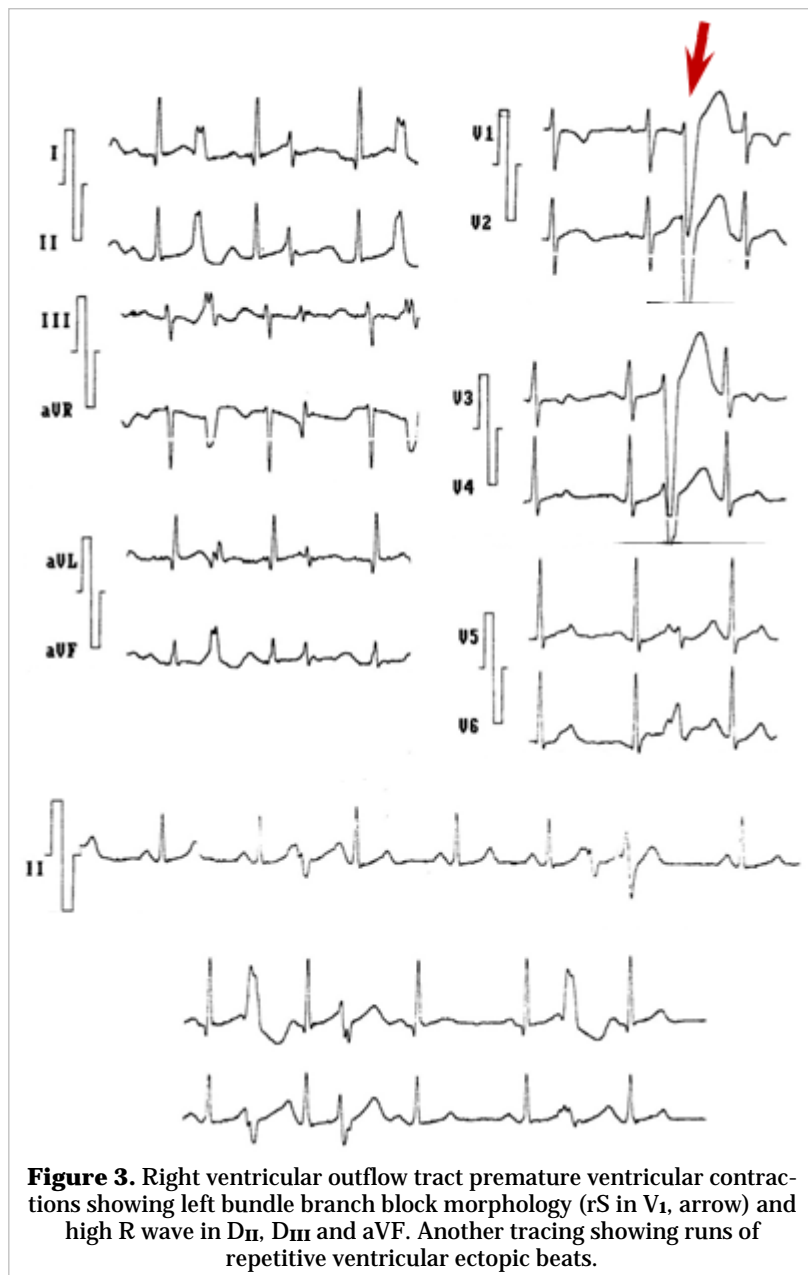
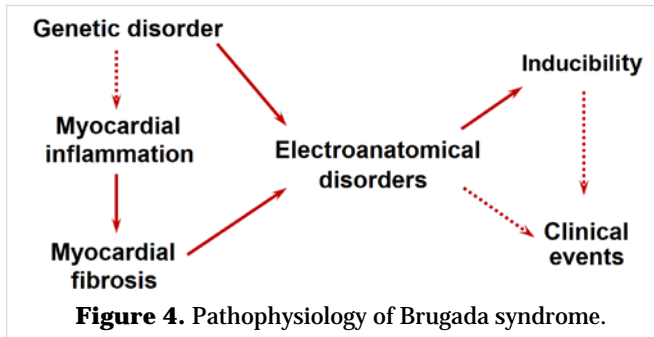


Figure 3. Right ventricular outflow tract premature ventricular contractions showing left bundle branch block morphology (rS in V₁, arrow) and high R wave in D_{II}, D_{III} and aVF. Another tracing showing runs of repetitive ventricular ectopic beats.

posis would be involved¹⁹⁻²². Of particular note is that one of the papers addressing these changes concerning the concept of the syndrome belongs, among others, to Ramon Brugada¹⁹.

More and more questions about Brugada syndrome and RVOT physiopathology

Is there a link between inflammation and Brugada syndrome? Is the first to blame? What is the relationship between genetic testing, electroanatomical alterations and the anatomopathological substrate?



What causes the diagnostic test to be negative? Would there be another component such as fat instead? Is it a purely electrical process, solely structural, or do both coexist? Would it be possible that RVOT inflammation simply adds to a genetic predisposition leading to arrhythmic events and sudden death? Why is the pattern often variable with non-event genetics and normal electrocardiogram? Why is RVOT affected by low-voltage areas?

Epilogue (Purkinje system and RVOT)

- Both play a major role in arrhythmogenesis (MVA and sudden cardiac death).
- Both are complex and unique in terms of embryology, histology, anatomy, physiology and pathophysiology.
- They are involved in the genesis (triggers) and maintenance of a number of MVAs (VF, VT, polymorphic VT, malignant RVOT tachycardias and so on).
- Genetics, arrhythmic substrate, structural, electroanatomical and functional factors (inflammation, fibrosis) are related to clinical events and vulnerability to arrhythmias.
- These concepts are critical for risk stratification and therapeutic measures; especially ablative measures (Purkinje PVC, and RVOT areas), which achieve healing of some of them by destroying the triggers and some specific regions.
- It is compulsory to redefine some diseases currently known as organic-functional diseases. This would imply revolutionary changes of classical concepts.

REFERENCES

1. Ideker RE, Kong W, Pogwizd S. Purkinje fibers and arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009; 32(3):283-5.

2. Scheinman MM. Role of the His-Purkinje system in the genesis of cardiac arrhythmia. *Heart Rhythm.* 2009;6(7):1050-8.
3. Rosenheck S. Arrhythmogenicity of the Purkinje system: a new step toward understanding ventricular fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009;6(12):1790-1.
4. Laurent G, Saal S, Amarouch MY, Béziau DM, Marsman RF, Faivre L, et al. Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(2):144-56.
5. Backx PH. Serving up the ping-pong mechanisms for biventricular ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2011;8(4):606-7.
6. Baher AA, Uy M, Xie F, Garfinkel A, Qu Z, Weiss JN. Bidirectional ventricular tachycardia: ping pong in the His-Purkinje system. *Heart Rhythm.* 2011;8(4):599-605.
7. Anderson RD, Kumar S, Kalman JM, Sanders P, Sacher F, Hocini M, et al. Catheter ablation of ventricular fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):110-22.
8. Tan VH, Yap J, Hsu LF, Liew R. Catheter ablation of ventricular fibrillation triggers and electrical storm. *Europace.* 2012;14(12):1687-95.
9. Lindsay BD. Eliminating triggers of ventricular fibrillation: the past, present, and future. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(6):529-30.
10. Haïssaguerre M, Shoda M, Jaïs P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation.* 2002; 106(8):962-7.
11. Capulzini L, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Arritmias y enfermedades del corazón derecho: de las bases genéticas a la clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(8):963-83.
12. Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Aiba T, Satomi K, Suyama K, et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(7):1288-94.
13. Boukens BJ, Coronel R, Christoffels VM. Embryonic development of the right ventricular outflow tract and arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2016;13(2):616-22.
14. Viskin S, Antzelevitch C. The cardiologists' worst nightmare sudden death from "benign" ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(7):1295-7.

15. Shimizu W. Arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract: how to distinguish “malignant” from “benign”? *Heart Rhythm*. 2009;6(10):1507-11.
16. Viskin S, Rosso R, Rogowski O, Belhassen B. The “short-coupled” variant of right ventricular outflow ventricular tachycardia: a not-so-benign form of benign ventricular tachycardia? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(8):912-6.
17. Dorantes M, Ponce EF. Extrasístoles ventriculares con intervalo corto de acoplamiento: su trascendencia. *CorSalud* [Internet]. 2015 [cited 31 Aug 2019];7(4):253-7. Available at: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/72/143>
18. Dorantes M, Ponce E, Falcón R. Extrasístoles ventriculares con intervalo corto de acoplamiento como detonantes de arritmias malignas. *CorSalud* [Internet]. 2016 [cited 31 Aug 2019];8:144-152. Available at: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/134/319>
19. Pieroni M, Notarstefano P, Oliva A, Campuzano O, Santangeli P, Coll M, *et al*. Electroanatomic and pathologic right ventricular outflow tract abnormalities in patients with Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2747-57.
20. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, *et al*. Brugada Syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1373-81.
21. Corrado D, Migliore F, Zorzi A. Brugada Syndrome: In search of a cause. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2758-60.
22. 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.