







## Taquicardia incesante del tracto de salida del ventrículo derecho - ¿Taquimiocardiopatía?: El enigma

Dra. Dunia Benítez Ramos<sup>1</sup>, Dra. Lys M. Senra Reyes<sup>1</sup>, Dr. Orestes Socarrás González<sup>1</sup>, Dra. Margarita Dorantes Sánchez<sup>2</sup>, Dr. Osmín Castañeda Chirino<sup>2</sup>, Dr. Frank Martínez López<sup>2</sup>, Dr. C. Jesús A. Castro Hevia<sup>2</sup> y Dr. Roylán Falcón Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cardiología, Cardiocentro Pediátrico William Soler. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Servicio de Arritmias y Estimulación Cardíaca, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 19 de agosto de 2020

Aceptado: 24 de septiembre de 2020

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### Imágenes

Las imágenes de exámenes complementarios se muestran con el consentimiento del paciente y sus familiares.

### Abreviaturas

**MCP:** miocardiopatía

**TIM:** taquicardia que induce miocardiopatía

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

**TV:** taquicardia ventricular

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

**VI:** ventrículo izquierdo

✉ 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

### RESUMEN

Las taquicardias ventriculares de larga duración o incesantes pueden causar insuficiencia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía, cuadros que revierten una vez resueltas las arritmias. Se trata de un diagnóstico de exclusión: puede existir una cardiopatía de base que empeora con la taquicardia y debe precisarse si la arritmia lleva a la cardiomiopatía (puede existir un subregistro) o viceversa. Se presenta un paciente con taquicardia incesante del tracto de salida del ventrículo derecho, de larga evolución, con repercusión hemodinámica, cardiomiopatía dilatada y disfunción grave del ventrículo izquierdo, rebelde a fármacos antiarrítmicos y con dos ablaciones fallidas, pendiente de biopsia endomiocárdica y nueva ablación de su taquicardia. Se discuten algunas pistas para diferenciar las arritmias del tracto de salida del ventrículo derecho, en sus variantes benignas (las más frecuentes) y malignas. Algunas pistas para diferenciarlas son: la duración del complejo QRS, el intervalo de acoplamiento de la extrasístole y la frecuencia de la taquicardia.

**Palabras clave:** Taquimiocardiopatía, Arritmias ventriculares malignas, Taquicardia del tracto de salida del ventrículo derecho

### *Incessant right ventricular outflow tract tachycardia - Tachycardiomyopathy? The enigma*

### ABSTRACT

*Long-lasting or incessant ventricular tachycardias may cause heart failure, left ventricular dysfunction, and cardiomyopathy; conditions that reverse once the arrhythmias have been solved. This is a diagnosis of exclusion: there may be a basic heart disease that worsens with the tachycardia and it must be clarified whether the arrhythmia leads to cardiomyopathy (there may be an underregistration) or vice versa. A patient with incessant right ventricular outflow tract tachycardia, with long evolution, hemodynamic repercussion, dilated cardiomyopathy and severe dysfunction of the left ventricle, refractory to antiarrhythmic drugs and with two failed ablations, pending endomyocardial biopsy and new ablation of his tachycardia is presented. Some clues to differentiate right ventricular outflow tract arrhythmias, in their benign (most frequent) and malignant variants, are discussed. Some clues to differentiate them are: the duration of the QRS complex, the coupling interval of premature contractions and the heart rate of the tachycardia.*

**Keywords:** Tachycardiomyopathy, Malignant ventricular arrhythmias, Right ventricular outflow tract tachycardia

## INTRODUCCIÓN

La taquicardia de larga duración es una causa bien reconocida de insuficiencia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo (VI), y miocardiopatía inducida y —por lo general— reversible, si la causa de la taquicardia se trata de forma efectiva con medicamentos, ablación o cirugía. Es un diagnóstico de exclusión cuya incidencia real es difícil de precisar, confirmar o refutar, y es posible que exista un subregistro de la enfermedad, que puede afirmarse si se logra la recuperación de la función del VI y la normalización de la frecuencia cardíaca (en ausencia de otras causas)<sup>1,2</sup>.

A más de 100 años de informado el primer caso en 1913 (paciente joven con insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida), la comprensión de su fisiopatología en el hombre es limitada, a pesar de numerosos trabajos en modelos animales. Existen otras causas, además de las taquicardias, que pueden producirla: anomalías de conducción, la disincronía, la estimulación (*pacings*) del ventrículo derecho, el bloqueo de rama izquierda y la preexcitación ventricular<sup>1,2</sup>.

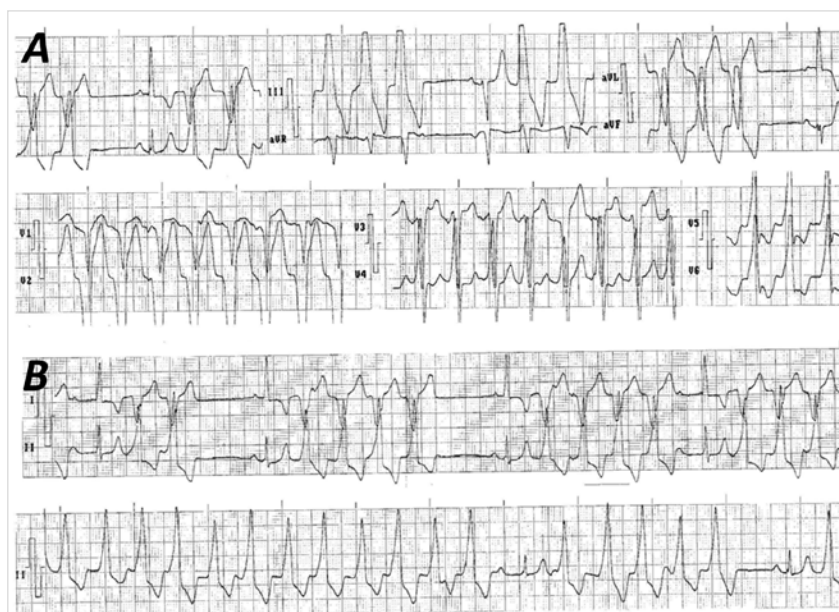
Las taquicardias que inducen miocardiopatía (TIM) pueden presentarse en pacientes con disfunción del VI por enfermedad cardíaca estructural de base, con empeoramiento de su disfunción miocárdica si la taquicardia es prolongada. Existe una variedad de taquicardias crónicas o incessantes implicadas en la patogenia de las TIM: fibrilación y flutter auriculares, taquicardias supraventriculares y ventriculares, y extrasístoles ventriculares. Se ha observado que arritmias semejantes pueden ser más o menos proclives a originar miocardiopatía (MCP) y que ellas pueden ser total o parcialmente responsables de la disfunción del VI. La MCP dilatada es la forma más común en estos casos<sup>1,2</sup> y resulta trascendente llegar al diagnóstico, pues es una causa potencialmente reversible de insuficiencia cardíaca.

En las TIM deben considerarse la duración de la arritmia y la frecuencia cardíaca, que implican cambios hemodinámicos, estructurales (dila-

tación de la cavidad del VI, fibrosis subendocárdica con grosor de la pared del VI normal o reducido), celulares y neurohormonales, con flujo sanguíneo miocárdico reducido. Las TIM por taquicardia ventricular (TV) monomorfa sostenida, es menos común y más frecuente si se asocia a enfermedad cardíaca estructural. Por lo general se considera idiopática, en relación con el tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) o del VI, y con las cúspides coronarias. Se ha publicado poco del riesgo de muerte súbita en las TIM y la insuficiencia cardíaca se relaciona con el sustrato arritmico por heterogeneidad eléctrica del ventrículo miopático, anomalías de la repolarización y otros factores<sup>1,2</sup>.

## CASO CLÍNICO

Se presenta un paciente del sexo masculino, de 13 años de edad, que ingresó en el Cardiocentro Pediátrico William Soler por un cuadro de dolor epigástrico, sudoración, palidez y vómitos. Se diagnosticó entonces una TV no sostenida del TSVD. Al examen físico como datos positivos, ruidos cardíacos arritmicos, frecuencia cardíaca entre 128-137 latidos por



**Figura 1. A.** Taquicardia del tracto de salida del ventrículo derecho (predominio de negatividad del complejo QRS en V<sub>1</sub> y R en II, III y aVF), frecuencia cardíaca de 128 latidos por minuto, duración del complejo QRS 160 ms. Algún complejo sinusal ocasional, T negativa en I y aVL. **B.** Colgajos de la taquicardia del tracto de salida del ventrículo derecho, la extrasístole que inicia las rachas se observa después de la onda T (intervalo de acoplamiento intermedio). Intervalos PR variables, normal y largo.

minuto, soplo sistólico II/VI en foco mitral, sin irradiación.

Electrocardiograma: Múltiples trazos con taquicardia del tracto de salida del ventrículo derecho (**Figura 1** y **Figura 2**).

Telecardiograma: cardiomegalia con flujo pulmonar aumentado, tronco de la arteria pulmonar rectificado.

Ecocardiograma: remodelación marcada del VI, configuración semiesferoidal, disfunción sistólica global, fracción de eyección entre 17-29%, VI en diástole 70 mm y sístole 63 mm. Insuficiencia mitral y tricuspídea ligeras. Aorta bivalva con insuficiencia ligera. Orejuelas atriales limpias, no masas intracardíacas, no derrame pleural ni pericárdico, arco aórtico y patrón coronario normales.

Resonancia magnética nuclear: miocardiopatía de

causa no isquémica con disfunción sistólica grave del VI, sin áreas de fibrosis miocárdica, insuficiencia aórtica ligera. Contractilidad global y regional: hipocinesia global del VI con ausencia de cierre apexiano y movimiento paradójico del tabique interventricular. Dilatación del VI.

Estudios electrofisiológicos: taquicardia incesante del TSVD. Se aplicó radiofrecuencia en la parte alta del tabique interventricular, lado derecho (**Figura 3**), sin lograr eliminar la arritmia (dos procedimientos).

Diagnóstico: miocardiopatía dilatada, taquicardia del TSVD, incesante, rebelde a fármacos antiarrítmicos y con dos ablaciones fallidas.

Luego de 9 meses de ingreso, persiste el cuadro, sin signos de bajo gasto ni deterioro hemodinámico. Ha recibido diversos antiarrítmicos (amiodarona, verapamilo, propafenona, metoprolol) y otros medicamentos como espironolactona, enalapril, vitaminas, L carnitina y ácido acetilsalicílico. Está pendiente de biopsia endomiocárdica y nuevo intento de ablación.

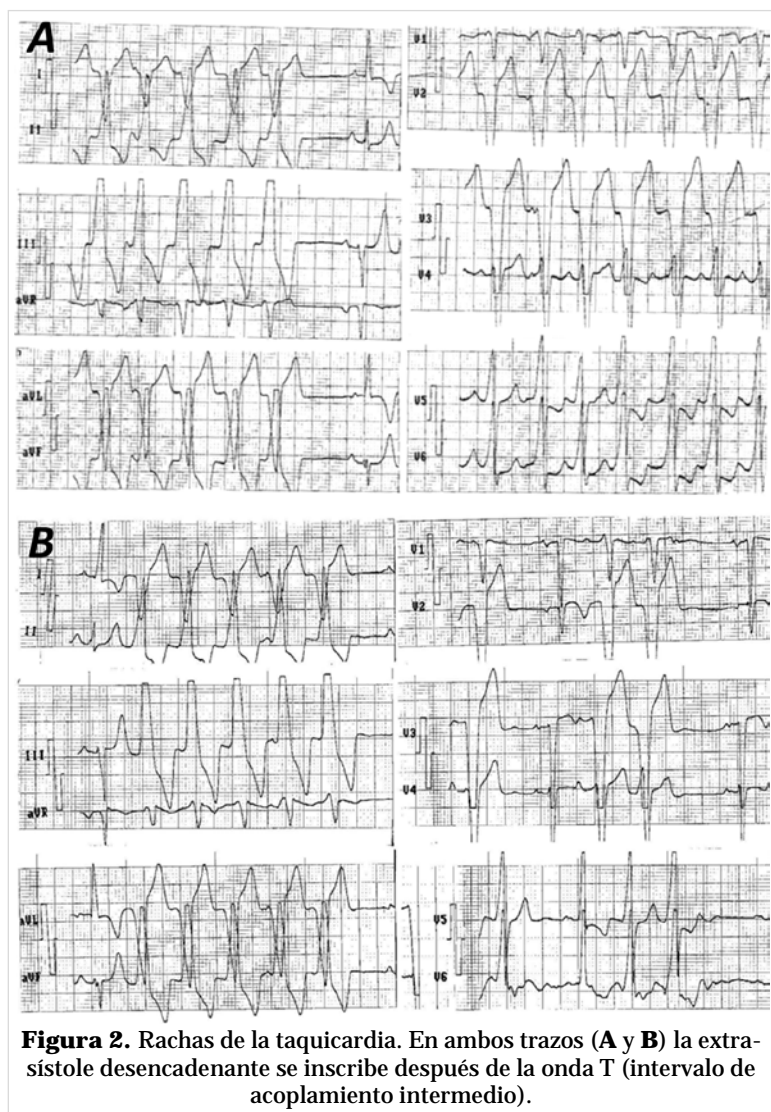
## COMENTARIO

Las TIM conducen a cambios miocárdicos estructurales y funcionales en los cuales se consideran varios factores:

- El desencadenante: la alta frecuencia.
- El mediador: el calcio.
- El efecto: fibrosis de los miocitos, remodelación eléctrica, disfunción contráctil, activación neurohormonal.
- La recuperación: al suprimir la arritmia mediante fármacos o ablación, se normalizan la fracción de eyección del VI, la dilatación ventricular, la disfunción diastólica, la hipertrofia reactiva y la fibrosis persistente.

Luego de la recuperación, es necesario un seguimiento si el sustrato miocárdico es anormal, pues pueden persistir anomalías histopatológicas, disfunción diastólica y dilatación ventricular con respuesta hipertrófica, incluso después de normalizarse la fracción de eyección del VI<sup>1,2</sup>.

El TSVD es una estructura delgada, compleja desde su embriología, con fu-

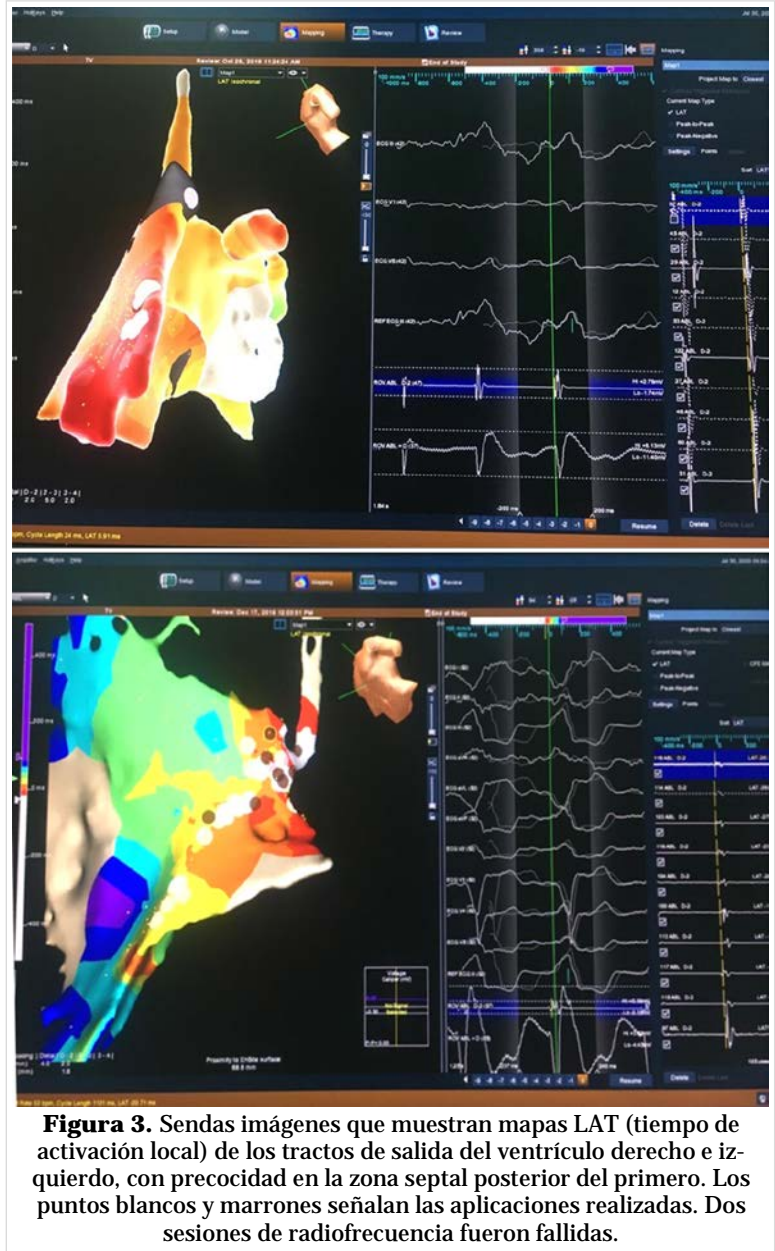


**Figura 2.** Rachas de la taquicardia. En ambos trazos (A y B) la extrasístole desencadenante se inscribe después de la onda T (intervalo de acoplamiento intermedio).

sión de diversas estructuras, mezcla de propiedades estructurales y fisiológicas, diferentes a las de otras regiones. Tiene características complejas y singulares en su embriología, histología, anatomía, fisiología y fisiopatología.

¿Por qué es arritmogénico el TSVD? Se han invocado algunos hechos: relativa alta proporción de células M (en relación con las postdespolarizaciones tardías), miocardio circundante más fino (lo cual disminuye los efectos electrotónicos que inhiben la propagación de la arritmia), estructura tridimensional única y arquitectura singular de los canales iónicos<sup>3</sup>. Su papel se ha estudiado en las arritmias de la fibrilación ventricular idiopática, el síndrome de Brugada, la TV polimórfica catecolaminérgica y la torsión de puntas. Pero ¿por qué el TSVD es más arritmogénico si las alteraciones se encuentran en toda la pared ventricular? ¿qué trascendencia tiene el hecho? Si se realiza la ablación de los detonantes de la arritmia y de algunas zonas de dicha estructura, se resuelven los eventos y las tormentas eléctricas. 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<sup>4</sup>.

El TSVD es sitio preferencial de origen de las arritmias, en lo que juega un papel su embriología; el desarrollo del corazón se imbrica con las taquicardias del tracto de salida del síndrome de Brugada y, en menor grado, de la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. El mismo se forma con un fenotipo de conducción lenta y no expresa el programa genético del miocardio de trabajo; luego, sus fenotipos difieren de 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 con la conducción lenta y la actividad espontánea que se desenmascaran luego del nacimiento e incluso aumentan; la edad del corazón descubre la naturaleza arrítmica de una región con remanente del fenotipo embrionario en el miocardio adulto. El corazón cre-



**Figura 3.** Sendas imágenes que muestran mapas LAT (tiempo de activación local) de los tractos de salida del ventrículo derecho e izquierdo, con precocidad en la zona septal posterior del primero. Los puntos blancos y marrones señalan las aplicaciones realizadas. Dos sesiones de radiofrecuencia fueron fallidas.

ce, se remodela, madura y adquiere un lugar 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 excitabilidad. A estos hechos se suman otros factores como la fibrosis, la edad del paciente, el estrés de la pared, el sustrato arrítmico y una posible mutación moduladora, todo lo cual lleva a la arritmogénesis<sup>3</sup>.

El TSVD es el sitio de origen del tipo más común

de TV en sujetos sin cardiopatía estructural, presenta un patrón de bloqueo de rama izquierda (rS en la derivación V<sub>1</sub>) y R alta en derivaciones inferiores (II, III y aVF), es monomorfa, desencadenada, y desde el punto de vista clínico no suele haber descompensación hemodinámica. De manera que en un paciente sin enfermedad cardíaca que aqueja palpitaciones y presenta extrasístoles del TSVD, se piensa en una TV sostenida bien tolerada y relacionada con dicha estructura; sin embargo, también puede ser sitio de origen de una fibrilación ventricular (como en el síndrome de Brugada y en la fibrilación ventricular idiopática). Existen arritmias polimórficas con síncope o paro cardíaco y extrasístoles ventriculares con intervalo corto de acoplamiento (en el pico de la onda T); así como la TV monomorfa, más común, con cuadro de palpitaciones y frecuentes extrasístoles con intervalo largo de acoplamiento. Se precisa diferenciar entre la TV monomorfa benigna relacionada con el TSVD y la polimórfica maligna o la fibrilación ventricular desencadenada por extrasístoles del TSVD; ¿se trata de una TV idiopática relacionada con el TSVD (TV-TSVD) o de una TV idiopática maligna?<sup>4,6</sup>.

Viskin y Antzelevitch<sup>5</sup> hablan de la peor de las pesadillas cuando ocurre una muerte súbita en un sujeto con arritmias ventriculares «benignas», con riesgo de estratificar a un joven con una arritmia supuestamente benigna que luego haga un evento de muerte súbita. Ni el número de las extrasístoles ventriculares ni su intervalo de acoplamiento permiten diferenciar de modo absoluto la TV polimórfica relacionada con el TSVD de la TV monomorfa del TSVD; no obstante existen algunas pistas. El intervalo de acoplamiento de las extrasístoles, en la rama descendente de la T o antes, apunta a la malignidad, frente al «intermedio» entre el intervalo más corto de la fibrilación ventricular idiopática y el más largo de la TV-TSVD, en la TV monomorfa benigna. Un intervalo más corto apunta a una arritmia polimórfica y a malignidad, aunque su ausencia no niega la posibilidad de una TV polimórfica del TSVD; ésta suele ser más rápida que la monomorfa e iniciada por extrasístole con intervalo corto y se denomina «variante de acoplamiento corto de TV-TSVD».

Otras pistas pueden ser la duración del QRS de las extrasístoles ventriculares (más anchas que en la fibrilación ventricular idiopática y que en las formas benignas) y el intervalo RR más corto. Las extrasístoles del TSVD tienen un acoplamiento intermedio entre el más corto de la fibrilación ventricular idiopática (ultracorto) y el más largo de la TV idiopática

monomorfa, la polimórfica idiopática y las benignas. Existe una variante maligna por extrasístoles del TSVD (fibrilación ventricular-TV polimórfica), pero se presenta también la TV benigna de VI, en pacientes sin cardiopatía estructural, que podría llevar a fibrilación ventricular-TV polimórfica e incluso a la muerte súbita en ocasiones. Ambas pueden someterse a ablación por radiofrecuencia. Haissaguerre la realizó en pacientes con fibrilación ventricular idiopática desencadenada por estímulos del sistema Purkinje distal y del TSVD (en su origen o en los alrededores) y así logró eliminar las arritmias al actuar sobre el sustrato de la fibrilación ventricular y de la TV polimórfica, con implante de cardioversor-desfibrilador, de ser necesario<sup>4,11</sup>.

Las extrasístoles ventriculares y la TV-TSVD, ofrecen una imagen de bloqueo de rama izquierda (predominio de la negatividad del QRS en V<sub>1</sub> y eje inferior con positividad del QRS en II, III y aVF) e intervalo corto de acoplamiento (no tanto como en la fibrilación ventricular idiopática y en la torsión de puntas). Se presenta bloqueo funcional y retardo de la conducción por un encendido rápido desencadenado o por microreentrada (foco único o múltiples próximos), también puede deberse a una conducción fibrilatoria caótica y existir fibrilación ventricular o TV polimórfica sin zona orgánica de conducción retardada<sup>4,10</sup>.

En el paciente que se presenta, como en muchos otros, uno se pregunta ¿se trata de una MCP que lleva a la TV-TSVD o es una TV-TSVD incesante que lleva a la MCP? Se trata de un diagnóstico de exclusión y será preciso delimitar con otras enfermedades del ventrículo derecho<sup>1,2,8</sup>. Lo cual resulta trascendente ya que saberlo y solucionarlo puede revertir la insuficiencia cardíaca y la disfunción del VI; también existe la posibilidad de que la taquicardia haya empeorado la evolución de alguna alteración de base<sup>1,2</sup>. En nuestro caso, sólo el tiempo, quizás el resultado de la biopsia endomiocárdica y sobre todo la evolución luego de la ablación exitosa de la taquicardia, dirá la última palabra; incluso aun resuelta la taquicardia si ella es la que lleva a la MCP, pueden quedar secuelas que oscurezcan la realidad.

En nuestra experiencia las arritmias de la MCP dilatada aparecen en estadios de gran deterioro hemodinámico, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva, cuestiones que no se cumplen en este paciente.

Obsérvese que en él las extrasístoles que disparan los eventos de taquicardia, se presentan después de la onda T, es decir con un intervalo de aco-

plamiento intermedio, entre los más cortos de la fibrilación ventricular idiopática y los más largos de las formas benignas de la TV-TSVD, aquí se cumplen estos criterios. En otros casos se han visto diversos intervalos de acoplamiento de las extrasístoles en un mismo sujeto, cuestión que no ocurrió en este paciente en quien los intervalos eran semejantes entre sí.

Como se ha discutido, el TSVD tiene un importante papel en la arritmogénesis (arritmias ventriculares malignas y muerte súbita cardíaca), al desencadenarlas y mantenerlas (fibrilación y taquicardia ventriculares, TV polimórfica y variante maligna de la TV-TSVD).

Las extrasístoles del TSVD pueden provocar TV idiopática en sujetos sin cardiopatía estructural, formas benignas (eliminadas exitosamente con radiofrecuencia en el 90 % de los casos), pero a veces también arritmias ventriculares malignas (fibrilación ventricular, TV polimórfica, síncope y muerte súbita). Vale la pena recalcar, porque ya se comentó anteriormente, que las extrasístoles del TSVD suelen tener un intervalo de acoplamiento intermedio entre los ultracortos de la fibrilación ventricular idiopática, el síndrome de Brugada y la torsión de puntas y los más largos de la TV idiopática monomorfa benigna. A menor intervalo, mayor malignidad aunque uno más largo no garantiza que no exista riesgo. Se trata de eliminar los triggers y los sustratos de la fibrilación ventricular y de la TV polimórfica, mediante ablación con radiofrecuencia, sea en el lugar de origen, sus alrededores o en el epicardio del TSVD, eliminar las extrasístoles y con posterioridad valorar la implantación de un cardioversor desfibrilador automático de ser necesario<sup>4,5,7,9-11</sup>.

Al inicio, este paciente mostró sintomatología y deterioro hemodinámico con la TV-TSVD, durante su ingreso ha permanecido con poca sintomatología a pesar de mantenerse en taquicardia incesante. Está pendiente realizar la biopsia endomiocárdica y un posterior intento de ablación de su arritmia. Las arritmias ventriculares idiopáticas en un corazón aparentemente normal, constituyen un gran conflicto en su diagnóstico y tratamiento, a pesar de las contribuciones de las pruebas genéticas, las técnicas de imagen, el electrocardiograma de señales promediadas y otras; la biopsia endomiocárdica puede contribuir significativamente a identificar sus causas, pero no se incluye como estudio de rutina por los posibles errores de las muestras (distribución focal o en parche); en tal caso, se plantea que el uso del mapeo electroanatómico tridimensional para guiar la

biopsia puede aumentar la sensibilidad de este estudio. Formas menores de la displasia-MCP arritmogénica de ventrículo derecho pueden semejar una TV-TSVD idiopática en cuyo caso sería útil el mapeo electroanatómico<sup>12-16</sup>.

La TV idiopática del TSVD en sujetos sin cardiopatía estructural suele ser benigna pero en ocasiones puede verse que esta taquicardia y las extrasístoles ventriculares del TSVD originan fibrilación ventricular y TV polimórfica (variante de acoplamiento corto) y se impone diferenciar la forma maligna de la benigna<sup>4,5,7,10,11</sup>.

Este paciente ha tenido una evolución maligna, sea que una cardiopatía estructural lleve a la arritmia o a la inversa, que la arritmia lleve a la MCP dilatada. Su arritmia puede catalogarse como una TV-TSVD repetitiva no sostenida, pero existen TV no sostenidas clásicas en cuanto a su duración y otras TV no sostenidas muy prolongadas o, como en este paciente, en realidad una arritmia incesante. Algunas características electrocardiográficas (longitud del ciclo, intervalo de acoplamiento y duración del QRS) inclinan a pensar que se trata de una forma benigna pero evidentemente no lo es por su carácter incesante, su repercusión hemodinámica, su duración y la rebeldía a las terapias impuestas. No se observa un intervalo relativamente corto en la extrasístole que inicia la taquicardia (signo de malignidad) y sí uno intermedio entre el más corto o ultracorto de la fibrilación ventricular idiopática y el más largo de las formas realmente benignas (típico de la TV-TSVD idiopática).

## CONCLUSIONES








La taquicardia ventricular del tracto de salida del ventrículo derecho, de larga duración o incesante, es causa reversible de cardiomiopatía dilatada, se trata de un diagnóstico difícil y de exclusión, por lo cual existe un subregistro; a veces empeora el cuadro de una cardiopatía estructural de base. La taquicardia del tracto de salida del ventrículo derecho, denominada idiopática, posee variantes benignas y malignas, con algunas pistas para diferenciarlas. Resulta trascendente precisar si una miocardiopatía origina la arritmia o si es ésta la que lleva a la miocardiopatía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, Kaszala K.

- Arrhythmia-induced cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(18):2328-44.
2. Ellis ER, Josephson ME. What about tachycardia-induced cardiomyopathy? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2013;2(2):82-90.
  3. Boukens BJ, Coronel R, Christoffels VM. Embryonic development of the right ventricular outflow tract and arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):616-22.
  4. Kim RJ, Iwai S, Markovitz SM, Shah BK, Stein KM, Lerman BB. Clinical and electrophysiological spectrum of idiopathic ventricular outflow tract arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(20):2035-43.
  5. Viskin S, Antzelevitch C. The cardiologists' worst nightmare: sudden death from "benign" ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1295-7.
  6. Kurosaki K, Nogami A, Shirai Y, Kowase S. Positive QRS complex in lead I as a malignant sign in right ventricular outflow tract tachycardia. Comparison between polymorphic and monomorphic ventricular tachycardia. *Circ J*. 2013;77(4):968-74.
  7. Shimizu W. Arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract: how to distinguish "malignant" from "benign"? *Heart Rhythm*. 2009;6(10):1507-11.
  8. 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.
  9. Maury P. Why is the right ventricular outflow tract so arrhythmogenic? (... or is it really?...). *Heart*. 2011;97(20):1631-3.
  10. 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.
  11. Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Alba 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.
  12. Pieroni M, Notarstefano P, Ciabatti M, Nesti M, Martinese L, Liistro F, et al. Electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy in patients with apparently idiopathic ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(9):1028-38.
  13. 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.
  14. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Turrini P, Bauce B, et al. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):731-9.
  15. 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.
  16. Santangeli P, Pieroni M, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Di Biase L, et al. Correlation between signal-averaged ECG and the histologic evaluation of the myocardial substrate in right ventricular outflow tract arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(3):475-83.

## Incessant right ventricular outflow tract tachycardia – Tachycardiomyopathy? The enigma

Dunia Benítez Ramos<sup>1</sup> , MD; Lys M. Senra Reyes<sup>1</sup>, MD; Orestes Socarrás González<sup>1</sup>, MD; Margarita Dorantes Sánchez<sup>2</sup>  , MD; Osmín Castañeda Chirino<sup>2</sup> , MD; Frank Martínez López<sup>2</sup> , MD; Jesús A. Castro Hevia<sup>2</sup> , MD, PhD; and Roylán Falcón Rodríguez<sup>2</sup> , MD

<sup>1</sup> Department of Cardiology, *Cardiocentro Pediátrico William Soler*. Havana, Cuba.

<sup>2</sup> Department of Arrhythmias and Cardiac Stimulation, *Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. Havana, Cuba.

*Este artículo también está disponible en español*

### ARTICLE INFORMATION

Received: August 19, 2020  
Accepted: September 24, 2020

### Competing interests

The authors declare no competing interests.

### Figures

Images from complementary tests are shown with patient's and relative's consent.

### Abbreviations

**CMP:** cardiomyopathy  
**LV:** left ventricle  
**RVOT:** right ventricular outflow tract  
**RVOTT:** right ventricular outflow tract tachycardia  
**TIC:** tachycardia-induced cardiomyopathy  
**VT:** ventricular tachycardia

✉ 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

### ABSTRACT

Long-lasting or incessant ventricular tachycardias may cause heart failure, left ventricular dysfunction, and cardiomyopathy; conditions that reverse once the arrhythmias have been solved. This is a diagnosis of exclusion: there may be a basic heart disease that worsens with the tachycardia and it must be clarified whether the arrhythmia leads to cardiomyopathy (there may be an underregistration) or vice versa. A patient with incessant right ventricular outflow tract tachycardia, with long evolution, hemodynamic repercussion, dilated cardiomyopathy and severe dysfunction of the left ventricle, refractory to antiarrhythmic drugs and with two failed ablations, pending endomyocardial biopsy and new ablation of his tachycardia is presented. Some clues to differentiate right ventricular outflow tract arrhythmias, in their benign (most frequent) and malignant variants, are discussed. Some clues to differentiate them are: the duration of the QRS complex, the coupling interval of premature contractions and the heart rate of the tachycardia.

**Keywords:** Tachycardiomyopathy, Malignant ventricular arrhythmias, Right ventricular outflow tract tachycardia

### *Taquicardia incesante del tracto de salida del ventrículo derecho - ¿Taquimiocardiopatía?: El enigma*

### RESUMEN

Las taquicardias ventriculares de larga duración o incesantes pueden causar insuficiencia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía, cuadros que revierten una vez resueltas las arritmias. Se trata de un diagnóstico de exclusión: puede existir una cardiopatía de base que empeora con la taquicardia y debe precisarse si la arritmia lleva a la cardiomiopatía (puede existir un subregistro) o viceversa. Se presenta un paciente con taquicardia incesante del tracto de salida del ventrículo derecho, de larga evolución, con repercusión hemodinámica, cardiomiopatía dilatada y disfunción grave del ventrículo izquierdo, rebelde a fármacos antiarrítmicos y con dos ablaciones fallidas, pendiente de biopsia endomiocárdica y nueva ablación de su taquicardia. Se discuten algunas pistas para diferenciar las arritmias del tracto de salida del ventrículo derecho, en sus variantes benignas (las más frecuentes) y malignas. Algunas pistas para diferenciarlas son: la duración del complejo QRS, el intervalo de acoplamiento de la extrasístole y la frecuencia de la taquicardia.

**Palabras clave:** Taquimiocardiopatía, Arritmias ventriculares malignas, Taquicardia del tracto de salida del ventrículo derecho



## INTRODUCTION

Long-lasting tachycardia is a very well-recognized cause of heart failure, left ventricular (LV) dysfunction and induced cardiomyopathy and it is –generally– reversible if the cause of the tachycardia is effectively treated with drugs, ablation or surgery. It is a diagnosis of exclusion which actual incidence is difficult to precise, confirm or refute, and there may be an underregistration of the disease, which can be confirmed if recovery of LV function and normalization of the heart rate are achieved (in absence of other causes)<sup>1,2</sup>.

More than 100 years after the first case was reported in 1913 (young patient with congestive heart failure and atrial fibrillation with rapid ventricular response), the understanding of its pathophysiology in humans is limited, despite numerous studies in animal models. There are other causes, in addition to tachycardias, that can cause it: conduction abnormalities, dyssynchrony, right ventricular pacing, left bundle branch block and ventricular pre-excitation<sup>1,2</sup>.

Tachycardia-induced cardiomyopathy (TIC) can take place in patients with LV dysfunction due to an underlying structural heart disease, with worsening of their myocardial dysfunction if the tachycardia is prolonged. There is a variety of chronic or incessant tachycardias involved in the pathogenesis of TIC: atrial fibrillation and flutter, supraventricular and ventricular tachycardias, and premature ventricular contractions. It has been observed that similar arrhythmias can be more or less prone to cause cardiomyopathy (CMP) and that they can be totally or partially responsible for LV dysfunction. Dilated CMP is the most common form in these cases<sup>1,2</sup> and it is important to make the diagnosis because it is a potentially reversible cause of heart failure.

In TIC, arrhythmia duration and heart rate, involving hemodynamic, structural (LV cavity dilatation, sub-endocardial fibrosis with normal or reduced LV wall thickness), cellular and neurohormonal changes, with reduced myocardial blood flow should be considered. The TIC due

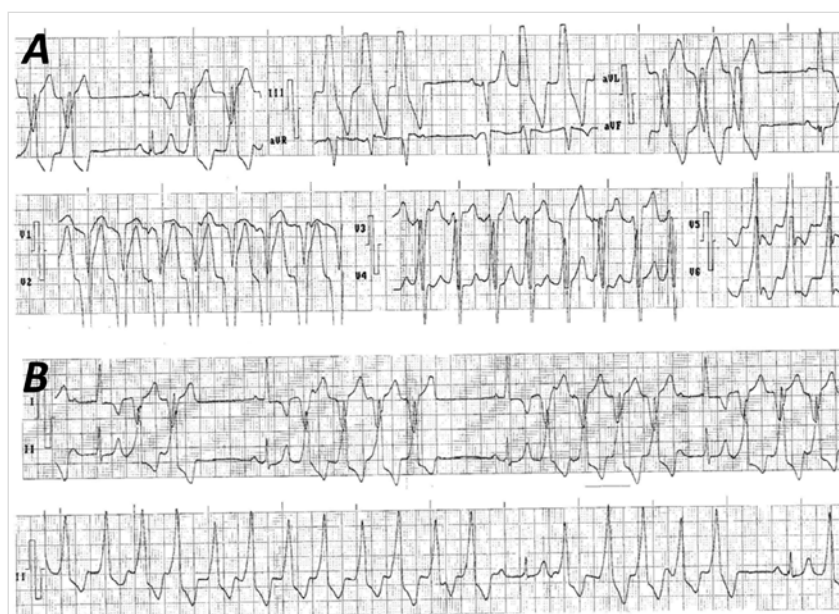
to sustained monomorphic ventricular tachycardia (VT) is less common and it is more frequent if associated with a structural heart disease. It is usually considered as idiopathic, related with the right ventricular outflow tract (RVOT) or LV, and with coronary cusps. Little has been published on the risk of sudden death in TIC and heart failure is related with the arrhythmic substrate due to electrical heterogeneity of the myopathic ventricle, repolarization abnormalities and other factors<sup>1,2</sup>.

## CASE REPORT

A 13-year-old male patient who was admitted to the *Cardiocentro Pediátrico William Soler* due to epigastric pain, sweating, pallor and vomiting is presented. A non-sustained RVOTT was then diagnosed. Positive data during physical examination: arrhythmic heart sounds, heart rate between 128-137 beats per minute, and systolic murmur II/VI in mitral focus, without irradiation.

Electrocardiogram: Multiple traces with right ventricular outflow tract tachycardia (**Figure 1 y Figure 2**).

Telecardiogram: cardiomegaly with increased pul-



**Figure 1. A.** Right ventricular outflow tract tachycardia (predominant QRS complex negativity in V<sub>1</sub> and R in leads II, III and aVF), heart rate of 128 beats per minute, QRS complex duration 160 ms. Some occasional sinus complexes, T negative in I and aVL. **B.** Runs of right ventricular outflow tract tachycardia, the premature contraction that initiates bursts is observed after the T wave (intermediate coupling interval). Variable, normal and long PR intervals.

monary flow, and rectified main pulmonary artery.

Echocardiogram: marked LV remodeling, semi-spheroidal shape, global systolic dysfunction, ejection fraction between 17-29%, LV in diastole 70 mm and systole 63 mm. Mild mitral and tricuspid regurgitation. Bicuspid aortic valve with mild regurgitation. Clean atrial appendages, no intracardiac masses, no pleural or pericardial effusion, normal aortic arch and coronary pattern

Nuclear magnetic resonance imaging: non-ischemic cardiomyopathy with severe LV systolic dysfunction, without myocardial fibrosis areas, mild aortic valve regurgitation. Global and regional contractility: global LV hypokinesia with absence of apex closure and paradoxical motion of the interventricular septum. Left ventricle dilation.

Electrophysiological studies: incessant RVOT

tachycardia. Radiofrequency was applied in the upper part of the right side of the interventricular septum, (**Figure 3**), without eliminating the arrhythmia (two procedures).

Diagnosis: dilated cardiomyopathy, incessant, refractory to antiarrhythmic drugs and with two failed ablations RVOT tachycardia.

After nine months of admission the state persists, without signs of low output or hemodynamic impairment. Several antiarrhythmic drugs (amiodarone, verapamil, propafenone, metoprolol) and other drugs such as spironolactone, enalapril, vitamins, L carnitine and acetylsalicylic acid have been administered. Endomyocardial biopsy and a new ablation attempt are pending.

## COMMENT

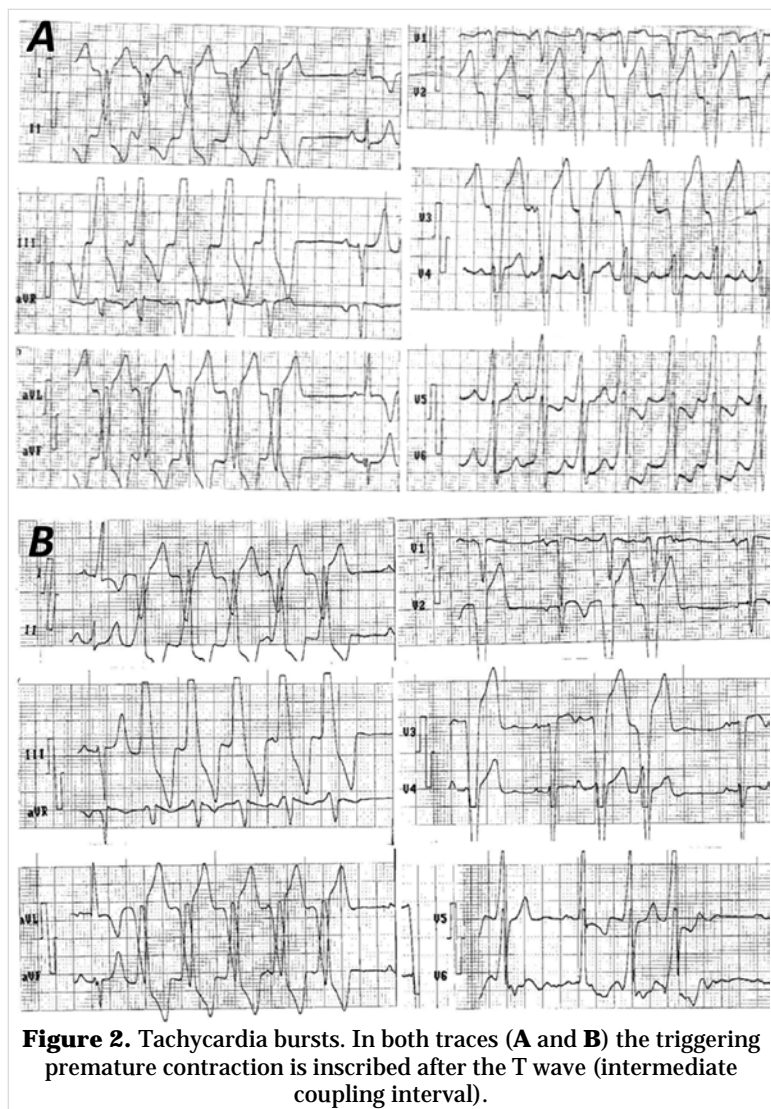
The TIC lead to structural and functional changes in the myocardium in which several factors are considered:

- The trigger: high heart rate.
- The mediator: calcium.
- The effect: myocytes fibrosis, electrical remodeling, contractile dysfunction, neurohormonal activation.
- Recovery: when the arrhythmia is suppressed through drugs or ablation, LV ejection fraction, ventricular dilation, diastolic dysfunction, reactive hypertrophy and persistent fibrosis are normalized.

After recovery, follow-up is necessary if there is an abnormal myocardial substrate, since histopathological abnormalities, diastolic dysfunction and ventricular enlargement with hypertrophic response may persist, even after LV ejection fraction is normalized<sup>1,2</sup>.

The RVOT is a thin structure, complex from its embryology, with fusion of various structures, a mixture of structural and physiological properties, different from those of other regions. It has particular and complex characteristics in its embryology, histology, anatomy, physiology and pathophysiology.

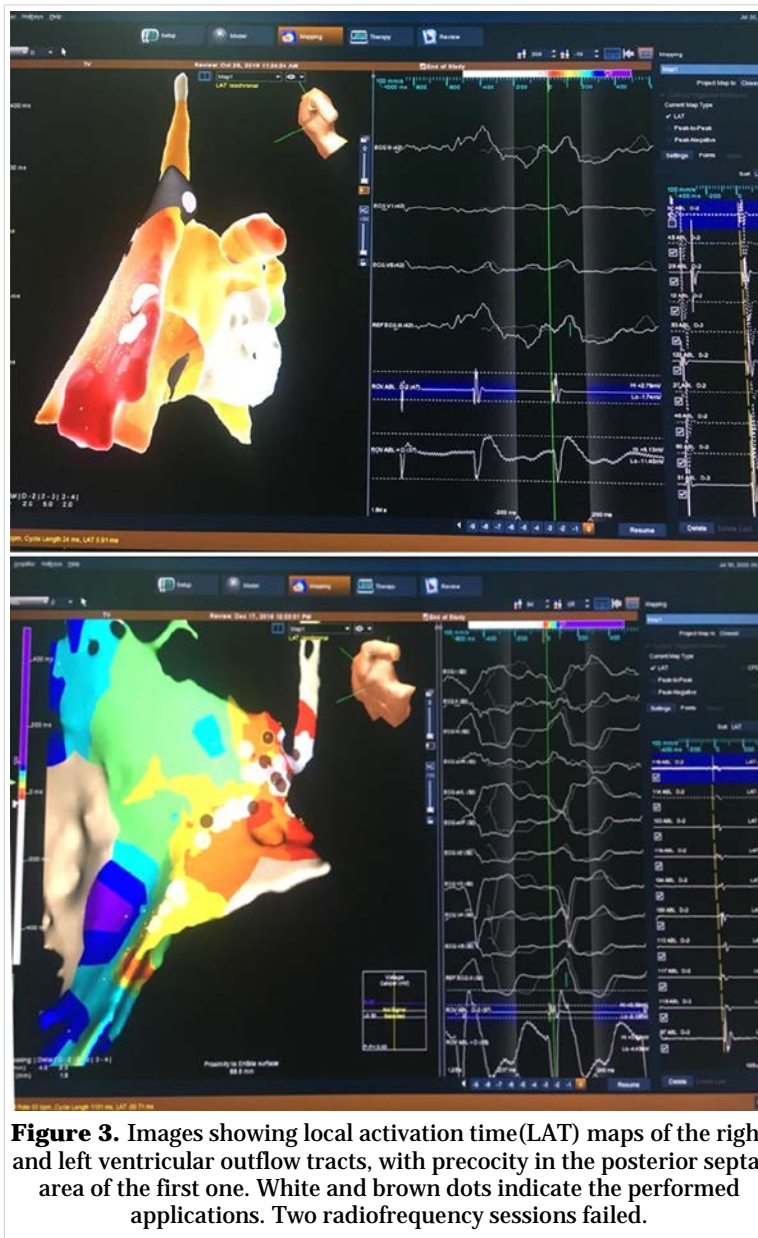
Why is the RVOT arrhythmogenic? Some facts have been invoked: relatively high proportion of M cells (in relation to



**Figure 2.** Tachycardia bursts. In both traces (**A** and **B**) the triggering premature contraction is inscribed after the T wave (intermediate coupling interval).

late afterdepolarizations), thinnest surrounding myocardium (which decreases electrotonic effects that inhibit arrhythmia propagation), unique three-dimensional structure, and special architecture of ion channels<sup>3</sup>. Its role has been studied in the arrhythmias of idiopathic ventricular fibrillation, Brugada syndrome, catecholami-nergic polymorphic VT and *trorsade de pointes*. But why is the RVOT more arrhythmogenic if the disturbances are found in the whole ventricular wall? What is the significance of this fact? If ablation of the arrhythmia triggers and of some areas of this structure is performed, the events and electrical storms are solved. There are peculiar areas of depolarization and repolarization of the RVOT and the premature ventricular contractions in this area can cause benign arrhythmias in individuals without structural heart disease, but also malignant events<sup>4</sup>.

The RVOT is a preferential site of origin for arrhythmias, in which its embryology plays a key role; the development of the heart is imbricated with the outflow tract tachycardias of Brugada syndrome and, in a lesser degree, of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. It is formed with a slow conduction phenotype and it does not express the genetic program of the working myocardium; therefore, its phenotypes differ from those of the free wall of the right and left ventricles. Adult RVOT ventricular arrhythmias develop with postnatal evolution and age plays its role in the disease progression. Arrhythmias are favored by slow conduction and spontaneous activity that are unmasked after birth and even increase; heart age uncovers the arrhythmic nature of a region with remnant of the embryonic phenotype in the adult myocardium. The heart grows, remodels, matures and acquires a place in arrhythmogenesis, with a relationship between RVOT development and arrhythmias. In the adult heart the RVOT myocardium with a working myocardial phenotype has lower expression than in the right and left ventricles, which favors slow conduction and low excitability. These facts are compounded by other factors such as fibrosis, patient age, wall stress, arrhythmic substrate and a possible modulatory mutation, all of



which lead to arrhythmogenesis<sup>3</sup>.

The RVOT is the site of origin of the most common type of VT in individuals without structural heart disease, it presents a left bundle branch pattern (rS in lead V<sub>1</sub>) and tall R wave in inferior leads (II, III and aVF), it is monomorphic, triggered, and from a clinical point of view, there is usually no hemodynamic decompensation. Thus, in a patient without heart disease who suffers palpitations and who presents RVOT premature contraction, a well-tolerated sustained VT related with this structure is thought to be present; however, it can also be the

site of origin of a ventricular fibrillation (like in Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation). There are polymorphic arrhythmias with syncope or cardiac arrest and premature ventricular contractions with short coupling interval (at the peak of the T wave); as well as the more common monomorphic VT, with palpitations and frequent premature ventricular contractions with long coupling interval. It is necessary to differentiate between benign monomorphic RVOTT and the malignant polymorphic one or ventricular fibrillation triggered by RVOT premature contractions; is it an idiopathic RVOTT or a malignant idiopathic VT?<sup>4,6</sup>

Viskin and Antzelevitch<sup>5</sup> speak of the worst nightmare when sudden death takes place in an individual with “benign” ventricular arrhythmias, with risk of stratifying a young person with a supposedly benign arrhythmia who then has a sudden death event. Neither the number of premature ventricular contractions nor their coupling interval allow absolute differentiation of polymorphic RVOTT from monomorphic RVOTT; however, there are some clues. The coupling interval of premature ventricular contractions, in the descending branch of the T-wave or earlier, points to malignancy, as opposed to the “intermediate” between the shortest interval of idiopathic ventricular fibrillation and the longest interval of RVOTT in benign monomorphic VT. A shorter interval points to a polymorphic arrhythmia as well as to malignancy, although its absence does not deny the possibility of a polymorphic RVOTT; this is usually faster than the monomorphic one and it is initiated by pre-mature ventricular contraction with short interval and it is named “short-coupled variant of RVOTT”.

Other clues may be the QRS duration of the premature ventricular contractions (wider than in idiopathic ventricular fibrillation and in benign forms) and the shortest RR interval. The RVOT premature contractions have an intermediate coupling interval between the shortest in idiopathic ventricular fibrillation (ultrashort) and the longest in idiopathic monomorphic VT, idiopathic polymorphic VT and benign VT. There is a malignant variant due to RVOT premature contractions (polymorphic VT/ventricular fibrillation), but benign LV tachycardia also takes place in patients without structural heart disease, which may lead to polymorphic VT/ventricular fibrillation and sometimes even to sudden death. Both can undergo ablation through radiofrequency. Haissaguerre performed it in patients with idiopathic ventricular fibrillation triggered by stimuli from the

distal Purkinje system and from the RVOT (in its origin or in the surrounding areas) and thus he managed to eliminate arrhythmias by acting on the polymorphic VT and ventricular fibrillation substrate, with implantation of a cardioverter-defibrillator, if necessary<sup>4,11</sup>.

Premature ventricular contractions and RVOTT offer an image of left bundle branch block (predominance of QRS negativity in V<sub>1</sub> and inferior axis with QRS positivity in II, III and aVF) and short-coupling interval (not as much as in idiopathic ventricular fibrillation and *torsades de pointes*). Functional block and conduction delay by a rapid triggered start or by micro-reentry (single or multiple proximal focal spots) are presented, it may also be due to a chaotic fibrillatory conduction and there may be ventricular fibrillation or polymorphic VT without organic zone of delayed conduction<sup>4,10</sup>.

In the patient that is presented, as in many others, we wonder: is it a CMP leading to RVOTT or is it an incessant RVOTT leading to CMP? This is a diagnosis of exclusion and it would be important to differentiate from other right ventricular diseases<sup>1,2,8</sup>. This is important because knowing this and solving it can reverse heart failure and LV dysfunction; there is also the possibility that the tachycardia may have worsened the evolution of some underlying disorder<sup>1,2</sup>. In our case, only time, or perhaps the result of the endomyocardial biopsy and above all the evolution after a successful ablation of the tachycardia, will have the last word; even when the tachycardia is solved if it is the tachycardia that leads to CMP, there may be sequelae that affect reality.

In our experience, dilated CMP arrhythmias appear in stages of severe hemodynamic impairment, pulmonary hypertension and congestive heart failure, which are not present in this patient.

Note that in this patient the premature ventricular contractions that trigger tachycardia events take place after the T wave, that is, with an intermediate coupling interval, between the shortest of the idiopathic ventricular fibrillation and the longest of the benign forms of RVOTT, these criteria are met here. In other cases, various coupling intervals of premature ventricular contractions have been seen in the same individual, which did not happen in this patient in whom the intervals were similar among them.

As discussed, RVOT plays an important role in arrhythmogenesis (malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death), triggering and maintaining them (ventricular fibrillation and tachycardia,

polymorphic VT and malignant variant of RVOTT).

The RVOT premature contractions can cause idiopathic VT in individuals without structural heart disease, benign forms (successfully eliminated with radiofrequency in the 90% of cases), but sometimes they also can cause malignant ventricular arrhythmias (ventricular fibrillation, polymorphic VT, syncope and sudden death). It is worth to emphasize, because it was commented above, that RVOT premature contractions usually have an intermediate coupling interval between the ultrashort ones of idiopathic ventricular fibrillation, Brugada syndrome and *torsade de pointes* and the longest ones of benign idiopathic monomorphic VT. The shorter the interval, the greater the malignancy, although a longer interval does not guarantee that there is no risk. The aim is to eliminate the triggers as well as the ventricular fibrillation substrates and the polymorphic VT by radiofrequency ablation, either at the site of origin, its surroundings or in the RVOT epicardium, also to eliminate the premature contractions and subsequently to evaluate the implantation of an automatic cardioverter-defibrillator if necessary<sup>4,5,7,9-11</sup>.

At the beginning, this patient showed symptomatology and hemodynamic impairment with RVOTT, during his admission he has remained with little symptomatology despite being in incessant tachycardia. Endomyocardial biopsy and a subsequent ablation attempt of his arrhythmia are pending. Idiopathic ventricular arrhythmias in an apparently normal heart represent a great conflict in their diagnosis and treatment, despite the contributions of genetic testing, imaging techniques, signal-averaged electrocardiogram and others; endomyocardial biopsy can significantly contribute to identify its causes, but it is not included as a routine study because of possible sample errors (focal or patch distribution); in this case, it is suggested that the use of three-dimensional electroanatomic mapping to guide the biopsy can increase the sensitivity of this study. Minor forms of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/CMP may mimic an idiopathic RVOTT in which case electroanatomic mapping would be useful<sup>12-16</sup>.

Idiopathic RVOTT in individuals without structural heart disease is usually benign, but sometimes this tachycardia and RVOT premature ventricular contractions can be seen to cause ventricular fibrillation and polymorphic VT (short-coupled variant) and it is necessary to differentiate the malignant form from the benign form<sup>4,5,7,10,11</sup>.

This patient has had a malignant outcome, wheth-

er a structural heart disease leads to arrhythmia or, conversely, that the arrhythmia leads to dilated CMP. His arrhythmia can be categorized as a non-sustained repetitive RVOTT, but there are classic non-sustained VT in terms of duration and other very prolonged non-sustained VT or, like in this patient, actually an incessant arrhythmia. Some electrocardiographic characteristics (cycle length, coupling interval and QRS duration) suggest that this is a benign form but it is clearly not because of its incessant nature, its hemodynamic repercussions, its duration and its refractoriness to imposed therapies. A relatively short interval in the premature ventricular contraction that initiates the tachycardia (a sign of malignancy) is not observed, but an intermediate one between the shortest or ultrashort interval of idiopathic ventricular fibrillation and the longest interval of the truly benign forms (typical of the idiopathic RVOTT).

## CONCLUSIONS

Long-lasting or incessant right ventricular outflow tract tachycardia is a reversible cause of dilated cardiomyopathy; it is of difficult diagnosis and of exclusion, so there is an underregistration; sometimes it worsens the condition of an underlying structural heart disease. Right ventricular outflow tract tachycardia, called idiopathic, has benign and malignant variants, with some clues to differentiate them. It is important to precise whether a cardiomyopathy gives origin to the arrhythmia or if it is the arrhythmia that leads to the cardiomyopathy.

## REFERENCES

1. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, Kaszala K. Arrhythmia-induced cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(18):2328-44.
2. Ellis ER, Josephson ME. What about tachycardia-induced cardiomyopathy? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2013;2(2):82-90.
3. Boukens BJ, Coronel R, Christoffels VM. Embryonic development of the right ventricular outflow tract and arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):616-22.
4. Kim RJ, Iwai S, Markovitz SM, Shah BK, Stein KM, Lerman BB. Clinical and electrophysiological spectrum of idiopathic ventricular outflow tract arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(20):2035-

- 43.
5. Viskin S, Antzelevitch C. The cardiologists' worst nightmare: sudden death from "benign" ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(7):1295-7.
  6. Kurosaki K, Nogami A, Shirai Y, Kowase S. Positive QRS complex in lead I as a malignant sign in right ventricular outflow tract tachycardia. Comparison between polymorphic and monomorphic ventricular tachycardia. *Circ J.* 2013;77(4):968-74.
  7. Shimizu W. Arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract: how to distinguish "malignant" from "benign"? *Heart Rhythm.* 2009;6(10):1507-11.
  8. 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.
  9. Maury P. Why is the right ventricular outflow tract so arrhythmogenic? (... or is it really?...). *Heart.* 2011;97(20):1631-3.
  10. 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.
  11. Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Alba 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.
  12. Pieroni M, Notarstefano P, Ciabatti M, Nesti M, Martinese L, Liistro F, et al. Electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy in patients with apparently idiopathic ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(9):1028-38.
  13. 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.
  14. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Turrini P, Baucé B, et al. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(7):731-9.
  15. 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.
  16. Santangeli P, Pieroni M, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Di Biase L, et al. Correlation between signal-averaged ECG and the histologic evaluation of the myocardial substrate in right ventricular outflow tract arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(3):475-83.