

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Identificación del sustrato de las taquicardias ventriculares mono mórficas sostenidas durante ritmo sinusal en pacientes con infarto previo de miocardio: implicaciones para la ablación de TV no cartografiables

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

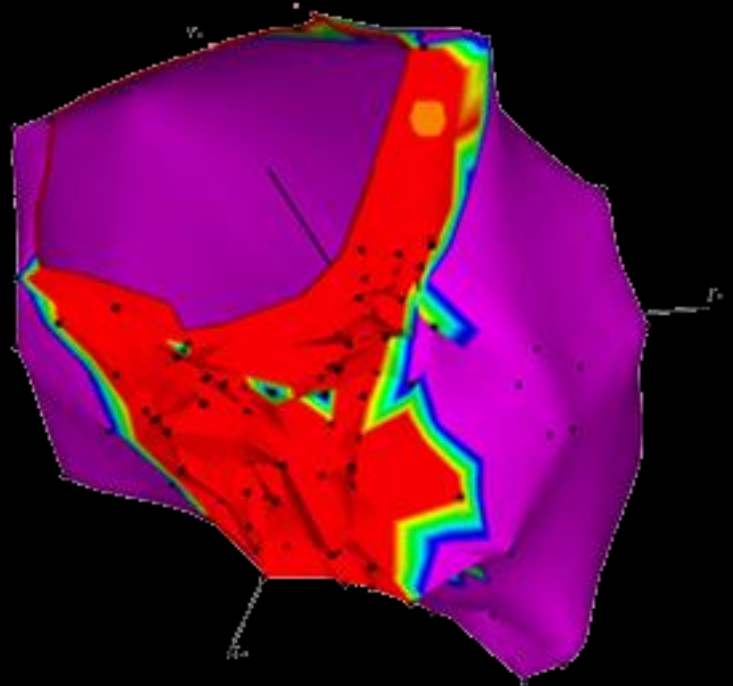
Ángel Arenal Maíz

Directores

Francisco Fernández-Avilés
Esteban González Torrecilla

Madrid, 2015

Identificación del sustrato de las taquicardias ventriculares mono mórficas sostenidas durante ritmo sinusal en pacientes con infarto previo de miocardio. Implicaciones para la ablación de TV no cartografiables.



Angel Arenal Maiz

Directores:

Dr. Francisco Fernández-Avilés

Dr. Esteban González Torrecilla

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**Identificación del sustrato de las taquicardias ventriculares
mono mórficas sostenidas durante ritmo sinusal en pacientes
con infarto previo de miocardio. Implicaciones para la ablación
de TV no cartografiables.**

TESIS DOCTORAL

Ángel Arenal Maiz

Febrero de 2012

Directores:

Prof. Dr. Francisco Fdez-Aviles
Catedrático de Medicina Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Servicio de
Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Dr. Esteban Glez-Torrrecilla
Profesor Asociado de Universidad Complutense de Madrid. Cardiólogo de
Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Don *Francisco J. Fernández-Avilés Díaz*, Catedrático de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, y Don *Esteban González Torrecilla*, Profesor Asociado de Medicina en la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN

Que Don *Ángel Arenal Maiz*, Licenciado en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “*Identificación del sustrato de las taquicardias ventriculares mono mórficas sostenidas durante ritmo sinusal en pacientes con infarto previo de miocardio. Implicaciones para la ablación de TV no cartografiables*”, que presenta como Tesis Doctoral para alcanzar el grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Y para que así conste, firmamos la presente *en Madrid, a 8 de febrero de 2012.*

Prof. Francisco J. Fernández-Avilés Díaz

Prof. Esteban Glez-Torrecilla

A mi familia:

María, Ángel, Moni y Guille

A mi inolvidable madre, a mi padre a mis hermanos

Agradecimientos

A los que de una forma muy significativa me han influido en mi
carrera profesional

Dr. David García Dorado

Dr. Francisco Fernández-Avilés

Dr. Stanley Nattel

A todos los que han desarrollado su actividad en la Unidad de
Aritmias del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Índice

Agradecimientos.....	10
Abstract.....	14
Abreviaturas:.....	16
Introducción	20
Ablación completa específica del sustrato endocárdico de las Taquicardias Ventriculares.....	74
Hipótesis y Objetivo	76
Población.....	82
Métodos	84
Análisis estadístico	96
Resultados	98
Discusión.....	114
Bibliografía.....	128
Anexos.....	152

Abstract

The objective of this study was to describe the safety, long-term follow-up and recurrence predictors of scar homogenization during sinus rhythm to treat post-myocardial infarction (MI) sustained monomorphic ventricular tachycardias (SMVTs).

We hypothesized that Conduction channels (CC) and Electrograms with isolated component/late potential (IC/LP) are sensitive and specific markers of the substrate of SMVT therefore scar homogenization achieved by ablation of all CCs and IC/LPs (complete endocardial VT substrate ablation [CEVTSA]) could simplify the procedure and avoid multiple VT induction but long-term efficacy and recurrence predictors are unknown. In this prospective study 59 consecutive patients (age, 67 ± 9 ; LVEF: $30\pm 11\%$) referred for VT ablation underwent CEVTSA. Electroanatomical maps were obtained to identify VT substrate. The extension of scar (≤ 1.5 mV) and dense scar area (≤ 0.5 mV) were 76 ± 42 cm² and 34 ± 24 cm², respectively. All IC/LPs and CCs were targeted in 97% and 83% of these patients (ablation area 14 ± 10 cm²). No life-threatening complications/incessant VT occurred during the procedure. After 1 year and at the end of the follow-up (39 ± 21 months), 81% and 58%

of the patients were free of VT. Univariate analysis identified LVEF ($32\pm 11\%$ vs. $25\pm 8\%$, $p=0.01$), VTCL (379 ± 103 vs. 320 ± 54 ms, $p<0.01$), inferior vs. anterior infarct location (20% vs. 48% , $p<0.04$), and dense scar area (25 ± 16 cm² vs. 46 ± 28 cm², $p<0.0004$) as VT recurrence predictors. Cox analysis identified VTCL ($p<0.001$) and dense scar area ($p<0.0006$) as independent recurrence predictors. VT induction and mapping did not improve the efficacy of the procedure. In conclusion CEVTSA is safe and effective in post-MI patients. Scar area and VTCL are valuable predictors of recurrence of SMVT.

Abreviaturas:

ACSETV: ablación completa del sustrato endocárdico de TV

AESA: ablación específica de sustrato arrítmico

AETC: ablación mediante infusión de etanol transcoronario

ASA: ablación de sustrato arrítmico

CCL: canales de conducción

CR: ciclo de retorno

Cx: conexina

DAI: desfibrilador automático implantable

ECAT: EGM con componentes aislados y/o tardíos

EGM: electrograma

IAM: infarto agudo de miocardio

LC: longitud de ciclo

MEC: matriz extracelular

RM: resonancia magnética nuclear

S-QRS: estímulo-QRS

TH: tejido heterogéneo

TVMS: taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas

ZC: cicatriz compacta

ZH: cicatriz heterogénea

Introducción

Introducción

Las taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas (TVMS) son una importante causa de morbilidad y la causa más frecuente de muerte cardíaca súbita, representando el 75-80% de los casos. Estas arritmias se producen de forma predominante en pacientes con cardiopatía estructural y, fundamentalmente, en el contexto de la cardiopatía isquémica(1-3).

Clásicamente, la incidencia de TVMS tras un infarto agudo de miocardio (IAM) se estimaba en torno al 3%. Sin embargo, las terapias actuales de reperfusión han supuesto una reducción en el tamaño de los infartos y una disminución en la formación de aneurismas, por lo que su incidencia ha caído por debajo del 1% si la revascularización ha sido exitosa(4). A pesar de esto, la población en riesgo de padecer arritmias ventriculares y muerte cardíaca súbita ha permanecido estable en el tiempo debido a un envejecimiento de la población, que ha aumentado el número de pacientes supervivientes en riesgo. Asimismo, la incidencia de TVMS en el tiempo no es un fenómeno lineal sino que existen dos picos de incidencia claros que, además, muestran diferencias pronósticas. Las TVMS que aparecen en los 3 primeros meses de un IAM se asocian con una mortalidad a los 2

años en torno al 40-50% (5). Tras este primer pico inicial, la incidencia de arritmias ventriculares desciende, volviendo a repuntar a partir del tercer año. La mortalidad descrita para estas arritmias más tardías se encuentra entre el 5 y el 15% (5). Una vez que aparecen las TVMS, su tasa de recurrencias es alta, pues aproximadamente un 50% de los pacientes tiene un nuevo episodio en los 2 años siguientes al evento inicial(6-8).

Por ello, el tratamiento de las TVMS y la prevención de la muerte súbita en este grupo de pacientes se ha convertido en un desafío para los electrofisiólogos en los últimos años, que ha desembocado en la aparición del DAI, el desarrollo de la ablación con radiofrecuencia y en la terapia combinada (7,9), apoyados en un mayor conocimiento acerca del sustrato fisiopatológico de las TVMS en relación con la escara de un IAM.

1. FISIOPATOLÓGÍA Y MECANISMO DE LAS TAQUICARDIAS VENTRICULARES EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Estudios realizados en la década de los 80 correlacionando hallazgos electrofisiológicos y anatómicos a la vez que empleando técnicas de cartografía de activación y encarrilamiento demostraron que la gran

mayoría de las TVMS post-infarto se producen por un mecanismo de reentrada(10-11). La asociación entre los circuitos de reentrada y la cicatriz que aparece tras un IAM fue también descrita en esa época, mapeando taquicardias durante la cirugía de pacientes con TVMS refractarias a tratamiento médico(12-13). La característica histológica fundamental de la escara relacionada con taquicardias ventriculares es la presencia de miocitos viables en su interior (14-16), estos miocitos conectados con fibroblastos y rodeados de colágeno forman el tejido heterogéneo (TH). Estos miocitos se agrupan formando canales de conducción lenta (CCL) que conectan el interior de la cicatriz con las zonas de tejido sano constituyendo así los istmos críticos de conducción lenta necesarios para la estabilidad de los circuitos de las TVMS, mientras que las áreas de escara desprovistas de miocitos o cicatriz densa crean zonas de bloqueo anatómico alrededor de dichos CCL(10). La posición geométrica de los CCL y el tejido normal determinan así mismo la aparición de bloqueo unidireccional y por tanto la puesta en marcha de la reentrada. La presencia y distribución de estos miocitos depende en parte de la reperfusión precoz durante el infarto agudo (17)

La relación entre los CCL y los miocitos viables en la escara y por tanto del TH con el desarrollo del sustrato arrítmico, queda reflejada

Introducción

en diversos trabajos en los que la extensión del TH se ha relacionado con la inducibilidad de TV, longitud de ciclo y con la mortalidad(17-19).

Los canales de conducción lenta formados por tejido heterogéneo y detectados con la cartografía de voltaje son más frecuentes en los pacientes con TV clínicas que en los que no las presentan(20). Es decir, el TH y la presencia de CCL en la cicatriz son determinantes fundamentales para que un paciente con infarto crónico presente TVMS en su evolución.

1.1. DETERMINANTES DE LA CONDUCCIÓN LENTA

El proceso de desarrollo de zonas de conducción lenta en la cicatriz de un infarto de miocardio no se conoce completamente. Aunque a tenor de los datos de que disponemos hoy en día se apunta a los cambios que tienen lugar durante el remodelado cardiaco en los que están involucrados las alteraciones en las conexiones intercelulares, y cambios en el fenotipo de diferentes estirpes celulares como los fibroblastos y la fibrosis.

1.1.1. ALTERACIONES EN LAS GAP JUNCTIONS

Una adecuada conexión intercelular depende de la integridad de las gap junctions, que permiten el paso de iones entre las células. Los gap junctions están formadas por dos conexones, uno de cada célula conectada, que migran desde el aparato de Golgi a los discos intercalados y se unen entre sí en el extremo distal. Los factores que afectan a las gap junctions y contribuyen a la desconexión celular son la expresión reducida de la conexina (Cx) 43, frecuentemente observada tras los infartos de miocardio (21), así como la incorrecta disposición de los conexones que se ve favorecida por la rápida regeneración de las gap junctions debido a que la vida media de la Cx43 es corta (entre 2 y 5 horas)(22). Las señales de la membrana que atraen los conexones dejan de funcionar correctamente por lo que estos, en vez de dirigirse hacia los discos intercalados, se desvían hacia porciones laterales de la membrana (23).

Sin embargo, aunque las alteraciones en las gap junctions podrían contribuir al enlentecimiento de la conducción, probablemente jueguen un papel menor ya que la velocidad de conducción sólo se afecta cuando se reduce la expresión de la Cx43 más del 70-95%, pero no si es en torno al 50% como normalmente ocurre en pacientes con cardiopatía(24). Esto sugiere que la reducción en la expresión de Cx43 en sí misma no es suficiente para enlentecer la conducción. De

Introducción

hecho, un estudio reciente sugiere que sólo el sinergismo entre la reducción de las corrientes de sodio y el incremento de la fibrosis junto con la alteración del acoplamiento intercelular, llevaría a una marcada reducción de la velocidad de conducción(25). Por tanto, la presencia de otros fenómenos, como la aparición de fibrosis entre los miocitos, en combinación con la reducción de las gap junctions, parecen ser necesarios para que se desarrolle el sustrato de las TVMS.

1.1.2. FIBROSIS CARDIACA, FIBROBLASTOS Y MIOFIBROBLASTOS

Los fibroblastos son el tipo celular más numeroso en el corazón de los mamíferos (26). Estos fibroblastos se encargan tanto de la formación de la matriz extracelular (MEC), compuesta por diferentes tipos de colágeno y fibronectina que sirve de sujeción para los cardiomiocitos, como de su posterior degradación (27). Los fibroblastos y la MEC conforman un entramado al que se adhieren los miocitos; esto ayuda a mantener la integridad estructural del miocardio y permite a los fibroblastos ejercer fuerzas mecánicas sobre los miocitos (28). Además, los fibroblastos cardiacos no son células aisladas sino que se pueden conectar con otros fibroblastos y con los miocitos mediante Cx45 y Cx43 (29-30), aunque en condiciones normales el

acoplamiento eléctrico entre ambos tipos celulares es bajo (31). Desde un punto de vista electrofisiológico son células pasivas, con un potencial de reposo menos negativo que los miocitos (en torno a -15 mV) y con mayor resistencia de membrana debido a la conductancia de los canales de potasio, por lo que, cuando el acoplamiento con otras células es bajo, se comportan como barreras eléctricas (32).

En caso de que el miocardio sufra un daño, el estrés mecánico y diferentes señales químicas activan a los fibroblastos, en un proceso que se denomina remodelado, en el que comienza a incrementarse de forma desproporcionada de MEC que rodea a los miocitos. Esta fibrosis desmesurada altera las conexiones celulares generando barreras eléctricas que originan una conducción eléctrica discontinua y enlentecida(33). Asimismo, durante este remodelado, se producen también importantes cambios en el fenotipo de los fibroblastos. Desde los primeros 4-6 días de la lesión miocárdica, algunos fibroblastos comienzan a expresar proteínas típicas de las células del músculo liso de cara a facilitar la cicatrización del tejido. Son los denominados miofibroblastos (34) y pueden persistir en el corazón durante años(35). Este cambio en el fenotipo de los fibroblastos tiene dos consecuencias importantes:

- 1) Los miofibroblastos expresan mayores niveles de Cx43 que los fibroblastos lo que supone un aumento significativo de su acoplamiento eléctrico con los miocitos aislados(36) y permite el paso de corriente eléctrica entre células adyacentes. No obstante, a pesar de que los miofibroblastos no poseen canales de sodio en la membrana, estudios in vitro han demostrado que la corriente electrotónica podría transmitirse entre miocitos distantes a través de puentes de miofibroblastos debido a que la resistencia de su membrana es muy alta (37). La conexión entre ambos tipos de células despolariza parcialmente los miocitos hasta el nivel en que se inactivan sus canales de sodio, produciendo así conducción lenta (38). Además, debido a el potencial de reposo de los miofibroblastos es mayor que el de los miocitos, se ha postulado que podrían inducir actividad ectópica en el tejido cardiaco (automatismo inducido por despolarización), de modo similar a como ocurre con la isquemia en los bordes de la zona de un infarto agudo de miocardio (39).
- 2) La expresión de proteínas de músculo liso hace que los miofibroblastos tengan cierta capacidad para contraerse, de

modo que pueden transmitir esta fuerza contráctil a los miocitos. Esto, activa los canales mecano-sensitivos que se encuentran en la membrana de los miocitos y la depolarizan, inactivándose así los canales de sodio(40).

En resumen, los procesos que se originan en el remodelado ventricular, es decir, la fibrosis y la aparición de miofibroblastos a partir de los fibroblastos en las cicatrices, juegan un papel importante en la arritmogénesis de las TVMS post-infarto. Por un lado la fibrosis crearía barreras eléctricas que actuarían como zonas de bloqueo y, por otro, los miofibroblastos interaccionarían con los miocitos creando áreas de conducción lenta que dar lugar a los circuitos responsables de las reentradas.

1.2. LOCALIZACIÓN DE LAS TAQUICARDIAS VENTRICULARES EN LA PARED MIOCÁRDICA

Las arterias coronarias tienen un recorrido epicárdico a través del cual van dando ramas que penetran en la pared hasta el endocardio para poder perfundir todo el espesor miocárdico. Por ello, ante la disminución o ausencia de flujo en un territorio coronario, la zona más afectada por la isquemia y en la que se formará una mayor cicatriz es el endocardio. Por este motivo, la mayoría de las TVMS en el contexto de la cardiopatía isquémica crónica tiene un circuito endocárdico (41). Sin embargo en ocasiones, estos circuitos podrían estar en el espesor del miocardio o el epicardio adyacente(42-43). Posteriormente fueron los trabajos de Sosa *et al.*(44-46) los que confirmaron la participación del epicardio en algunos casos de TVMS al realizar ablación con éxito de las mismas desde dicha zona. La generalización del empleo de medidas de reperfusión precoz en la cardiopatía isquémica junto con otros fenómenos en ocasiones asociados a las mismas como el daño por reperfusión, han dado lugar al incremento de sustratos más complejos, de modo que dentro de estas zonas de fibrosis podemos encontrar miocitos viables tanto a nivel endocárdico como en regiones intramurales más profundas o el

epicardio. Esta complejidad tridimensional que tienen los circuitos de reentrada ha sido recientemente confirmada gracias al post-procesado de imágenes de resonancia magnética cardíaca (RM) (47).

El papel del epicardio no es igual en los diferentes tipos de cardiopatías. Así, es importante en algunas cardiopatías concretas en las que la afectación miocárdica es fundamentalmente a dicho nivel, como en la miocardiopatía dilatada no isquémica(48), en la displasia arritmogénica de ventrículo derecho(49), o en la enfermedad de Chagas(44). Sin embargo en el contexto específico de las TVMS relacionadas con cicatriz post-infarto la mayoría de los circuitos son endocárdicos aunque se ha descrito la localización epicárdica en un 10-20% de los casos(46, 50-51).

Hasta la fecha, predecir que una taquicardia ventricular (TV) tiene un circuito epicárdico no es fácil. No obstante, existen características electrocardiográficas que apuntan a un posible origen epicárdico. Por ejemplo, la presencia en el ECG de 12 derivaciones (durante taquicardia) de pseudo delta o tiempo a la deflexión rápida más precoz en precordiales ≥ 34 ms, un tiempo de deflexión intrínsecoide prolongado y un tiempo al nadir del QRS más precoz superior a 121 ms sugieren origen epicárdico de la TV(52). Estos hallazgos están

Introducción

basados en la existencia de enlentecimiento en el inicio del impulso eléctrico al tener que realizarse la despolarización ventricular en sentido inverso al habitual, es decir, de epicardio a endocardio. Desde un punto de vista clínico, los infartos de localización inferior o inferoposterior con escara endocárdica pequeña(51), la incapacidad de identificar un circuito durante el mapeo endocárdico o las recurrencias tras un procedimiento endocárdico previo también deben hacernos pensar que las porciones críticas del circuito se encuentran a nivel intramiocárdico o en el epicardio(53).

En resumen en los pacientes con infarto previo de miocardio el sustrato de las TVMS reentrantes esta íntimamente relacionado con el tejido heterogéneo localizado en el interior y periferia de las cicatrices y que tiene una localización fundamentalmente endocárdica, aunque ocasionalmente puede localizarse en el epicardio.

2. OPCIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON ARRITMIAS VENTRICULARES

En los últimos años se han producido avances importantes en el manejo de los pacientes que se presentan con TVMS años después de haber sufrido un IAM. Sin duda, uno de los más significativos ha sido la aparición del desfibrilador automático implantable (DAI). El DAI ha demostrado reducir la mortalidad total o arrítmica en comparación con los fármacos tanto en el ámbito de la prevención secundaria como primaria(54-60), pues son capaces de interrumpir las arritmias precozmente, bien mediante estimulación antitaquicardia, bien mediante descargas. Sin embargo, los DAIs no son una terapia inocua. La estimulación antitaquicardia no siempre es eficaz y hay muchos pacientes que precisan descargas(61-63). Por otro lado, las descargas de estos dispositivos son dolorosas, acarrear un importante impacto psicológico empeorando significativamente la calidad de vida de los pacientes, reducen la vida útil de los dispositivos e incrementan la mortalidad(62, 64-70). Además, no eliminan el sustrato arrítmico así que no previenen la aparición de taquiarritmias ventriculares. De hecho, el 60 % de los pacientes con un DAI requiere un ingreso

Introducción

hospitalario en el primer año de seguimiento y a los 3 años el 80% de los pacientes habrá recibido una terapia antitaquicardia apropiada o inapropiada(63).

El tratamiento farmacológico también puede ser eficaz en la prevención de arritmias ventriculares. Los betabloqueantes son fármacos clave tras un IAM para disminuir la mortalidad global y la incidencia de muerte súbita(71-72). No puede decirse lo mismo de otros fármacos antiarrítmicos. De hecho, en pacientes con DAI, tanto amiodarona como sotalol pueden reducir el número de terapias del DAI, sobre todo si se asocian a otros betabloqueantes, pero no reducen la mortalidad(6, 58, 73). Además, estos fármacos tienen una utilidad limitada debido a que su tasa de efectos secundarios no es despreciable y algunos de ellos pueden ser graves, como por ejemplo, su proarritmogenicidad, por lo que se asocian con altas tasas de abandono(6). Por estos motivos, los fármacos antiarrítmicos no son un tratamiento alternativo al DAI sino que se emplean generalmente, en caso necesario, como coadyuvantes a éste.

Así pues, es preciso buscar alternativas que nos permitan actuar sobre el sustrato de las TVMS y es ahí donde la ablación con radiofrecuencia tiene su papel.

3. ABLACIÓN DE TAQUICARDIAS VENTRICULARES EN LA CARDIOPATÍA ISQUEMICA

3.1. Generalidades

El importante desarrollo de la Electrofisiología en los últimos años, acompañado de un desarrollo tecnológico adecuado, han permitido que la ablación con radiofrecuencia se convierta, hoy en día, en una terapia habitual en pacientes con TVMS principalmente cuando se producen en el seno de la cardiopatía isquémica. De hecho, la mayoría de la evidencia científica que avala su uso procede de estudios realizados en pacientes con cardiopatía isquémica crónica o infarto antiguo.

La ablación con radiofrecuencia, en pacientes con cardiopatía estructural, ha demostrado disminuir las recurrencias de TVMS en un 38% en comparación con el tratamiento farmacológico, con una tasa de complicaciones del 6-7%(74). Sin embargo, no existe evidencia de que disminuya la mortalidad, salvo en el caso de pacientes con tormenta eléctrica(75-76).

Estudios no randomizados realizados en la pasada década empezaron a sugerir que esta terapia podía ser eficaz para tratar las TVMS, aunque las tasas de complicaciones eran altas(77-78). Pero no ha sido

Introducción

hasta hace pocos años cuando se han realizado los primeros ensayos clínicos aleatorizados. El estudio SMASH-VT(9) comparó la ablación con radiofrecuencia y el tratamiento médico estándar en pacientes con TV no tolerada, con síncope y TV inducible o pacientes portadores de un DAI por prevención primaria que hubiesen recibido un choque apropiado. En el grupo de pacientes en que se hizo ablación se obtuvo una reducción de las intervenciones del DAI del 73% y existió una tendencia a la reducción de mortalidad no significativa. En el estudio VTACH(7) se estudió el efecto “profiláctico” de la ablación en 107 pacientes con cardiopatía isquémica crónica a los que se iba a implantar un DAI tras un episodio de TVMS tolerada hemodinámicamente. A los 2 años de seguimiento estaban libres de recurrencias el 47% de los pacientes sometidos a ablación frente al 29% del grupo sin ablación, siendo especialmente relevante en pacientes con FEVI >30%. Así pues, estos dos trabajos demuestran la superioridad de la ablación sobre el tratamiento convencional en dos escenarios distintos pero complementarios, por un lado los pacientes con TV mal toleradas o sincopales y por otro los que presentan TV toleradas que no tengan mucho deterioro de la función ventricular (FEVI > 30 %).

Sin embargo, a pesar de los avances técnicos relacionados con las técnicas de ablación como los sistemas de navegación como los catéteres de punta irrigada, los resultados de esta terapia distan de ser ideales como demuestra las tasas de recurrencias, entre el 25 y el 50%, descritas en diferentes estudios (74-78). Los motivos para estos resultados pueden ser diversos. En primer lugar, como ya se ha mencionado, aunque generalmente los istmos críticos de los circuitos en las TVMS post-infarto se localizan de forma preferente en el endocardio, hasta en un 15-20% de los casos podrían estar confinados al epicardio(50). Además, en un mismo paciente pueden existir varios circuitos pero sólo presentar una TV clínica. En este caso, tiempo después de la ablación podría presentar otra diferente, empleando otro de los circuitos que no fue tratado. Por último no puede descartarse que con el tiempo aparezcan nuevos circuitos que no estaban presentes cuando se realizó la ablación, lo que daría lugar a nuevas TV. Con la intención de mejorar los resultados de la técnica, en los últimos años se aboga por abordajes epicárdicos cada vez más precoces, bien tras fracaso de un procedimiento endocárdico o bien abordaje combinado inicial, y ablaciones más extensas (79). Con ello se ha conseguido una disminución significativa de las recurrencias,

pero, aunque los datos son prometedores, no existen estudios randomizados comparando estas técnicas con el abordaje clásico.

Por tanto la ablación hoy en día se ha convertido en un tratamiento habitual para prevenir las recurrencias de TVMS tras un infarto de miocardio, sabiendo que a día de hoy no puede emplearse como terapia única sino mas bien como tratamiento asociado al implante de un DAI y, en ocasiones, también de tratamiento farmacológico. A continuación se describen las diferentes técnicas de ablación en pacientes con cardiopatía isquémica.

3.2.ABLACIÓN CONVENCIONAL

El objetivo de la ablación convencional es la identificación del istmo central de conducción lenta del circuito de una TV determinada para su posterior ablación. El istmo central de conducción lenta esta representado esquemáticamente en la Figura 1. Los miocitos localizados en dicha zona no tienen masa suficiente para afectar el electrocardiograma de superficie y su señal solo pueden ser identificada en los electrogramas registrados por un catéter puesto en su proximidad. Estos electrogramas son generalmente de pequeña amplitud, presentan muchos componentes como reflejo de la

deficiente conexión intercelular y durante taquicardia preceden al inicio del QRS o se encuentran en el medio de 2 QRS por lo que se denominan electrogramas presistólicos o mediodiastólicos. La morfología del QRS depende del sentido de la activación, y en un mismo circuito se pueden producir 2 QRS completamente diferentes dependiendo del punto de salida de la zona de conducción lenta, esta característica de los circuitos es relevante al analizar las técnicas que a continuación citaremos y que se usan para identificar y caracterizar las zonas de conducción lenta de los circuitos.

Además de identificar los mesodiastólicos hay que probar que estos electrogramas están relacionados con una determinada taquicardia, para ello se utilizan las cartografías de estimulación, activación y de encarrilamiento (80-82). Este proceso en el seno de la ablación convencional es esencial ya que en una misma cicatriz pueden encontrarse múltiples zonas de conducción lenta.

La cartografía de estimulación se realiza durante ritmo sinusal y las de activación y encarrilamiento durante taquicardia. Las principales limitaciones para aplicar estas técnicas son la ausencia de captura local en el caso de la cartografía de estimulación y la ausencia de inducibilidad y la mala tolerancia hemodinámica de las TV inducidas en las cartografías de activación y encarrilamiento.

Representación Esquemática de un Circuito

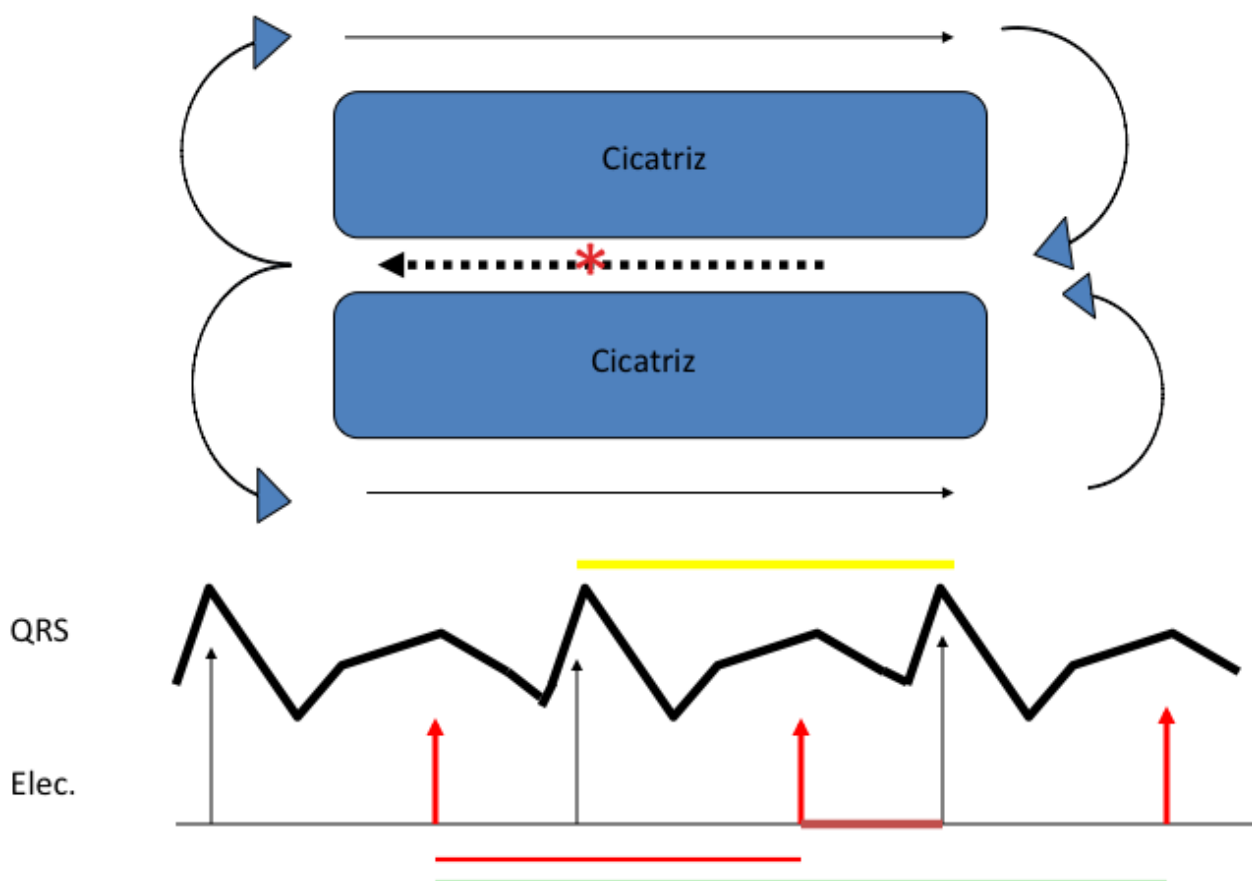


Figura 1: Representación esquemática de un circuito de reentrada que utiliza como zona de conducción lenta miocitos viables dentro de la cicatriz. Estos miocitos (*) dan lugar a los electrogramas presistólicos o mesodiastólicos (flechas rojas verticales) que preceden al QRS. La línea roja que mide la distancia entre 2 electrogramas presistólicos consecutivos tiene que ser idéntica al ciclo de la taquicardia (línea amarilla). Además las oscilaciones del ciclo entre electrogramas presistólicos consecutivos tienen que preceder las oscilaciones del ciclo en los QRS para que se pueda afirmar que los electrogramas presistólicos están relacionados con el circuito de la taquicardia.

3.2.1. CARTOGRAFÍA DE ESTIMULACIÓN

El objetivo de la cartografía de estimulación es reproducir la morfología de la taquicardia clínica en todas las derivaciones del ECG durante la estimulación con un ciclo similar al de la taquicardia desde electrogramas o zonas supuestamente relacionadas con la TV en estudio (Figura 2). Una concordancia exacta se alcanza desde puntos que están: 1) En la zona del istmo de conducción lenta del circuito próxima al punto de salida, 2) en la misma salida del circuito y en zonas que rodean la salida del circuito en hasta 2 cm de distancia, y 3) vías muertas de conducción conectadas con el istmo del circuito. El intervalo entre el artefacto de estimulación y el QRS diferencia la estimulación en la zona de conducción lenta, cuanto mas cerca de la salida se realice la estimulación mas corto será el intervalo. Esta maniobra tiene varias limitaciones que hay que conocer: 1) la captura local de una amplia zona cuando se utilizan energías de estimulación altas puede modificar la morfología del QRS, 2) la estimulación desde zonas del istmo cercanas al punto de entrada también puede dar lugar a un QRS diferente al de la taquicardia.

Introducción

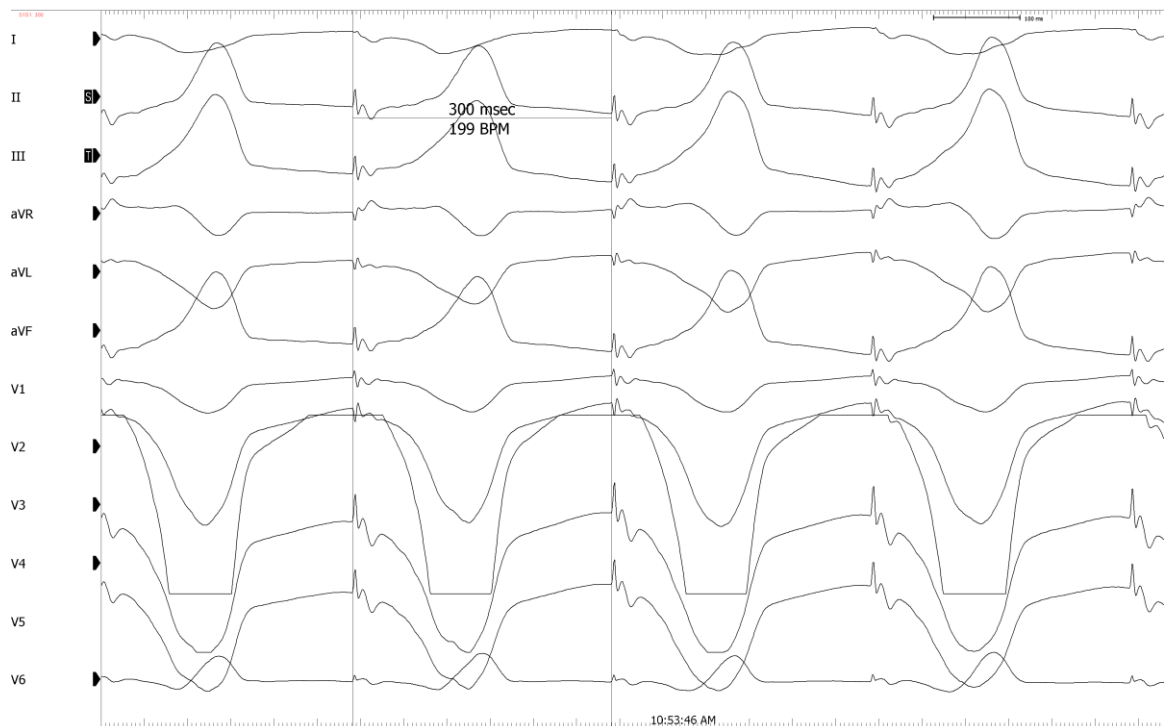
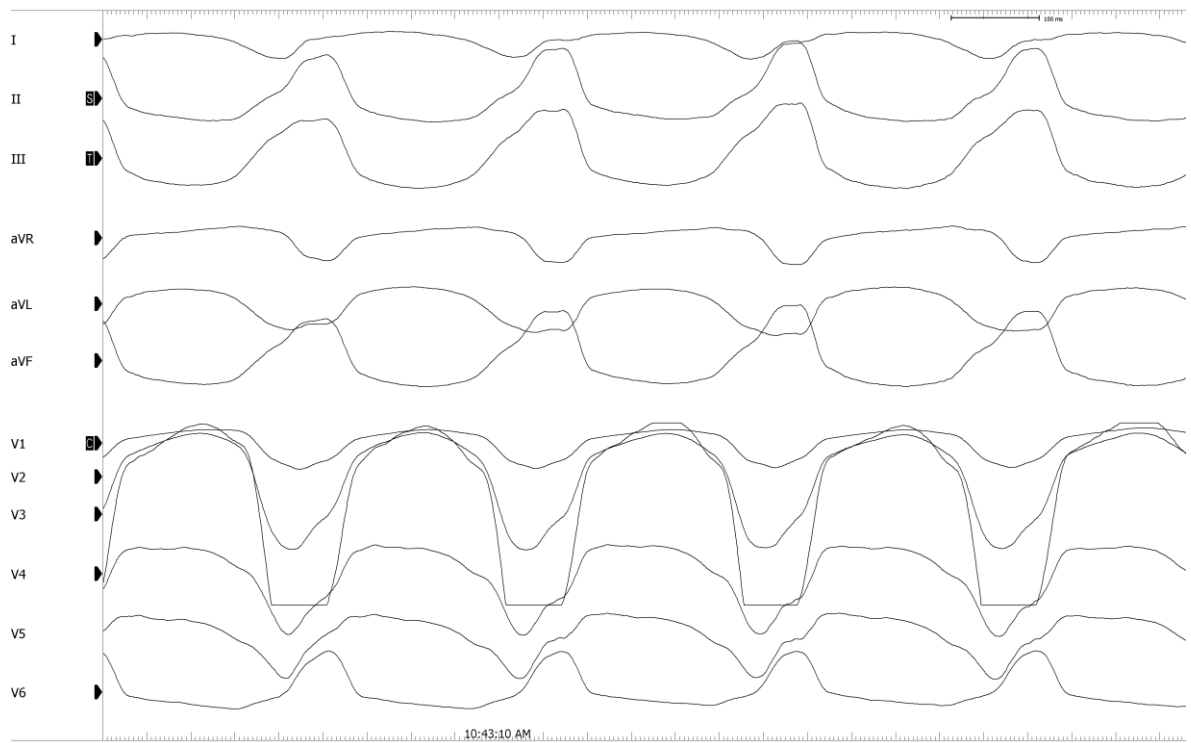


Figura 2. Ejemplo de cartografía de estimulación. El panel superior muestra una taquicardia ventricular con una morfología de bloqueo de rama izquierda con transición distal a V5 y un eje inferior. El panel inferior muestra el QRS que produce la estimulación desde la zona de conducción lenta del circuito, se puede observar que la morfología del QRS es idéntica

3.2.2 CARTOGRAFÍA DE ACTIVACIÓN

Consiste en el registro de los electrogramas locales durante taquicardia y en establecer su relación con el inicio del QRS de la TV (Figura 3). El objetivo es encontrar actividad presistólica o mesodiastólica, ya que se ha demostrado que están en relación con las zonas de conducción lentas que se encuentran dentro del circuito de la TV. Un tiempo electrograma (EGM)-QRS > 100 ms se ha relacionado con una mayor probabilidad de registro de electrograma del istmo(81). Sin embargo hay que comentar que estos electrogramas no discriminan las vías muertas conectadas con los istmos de las taquicardias.

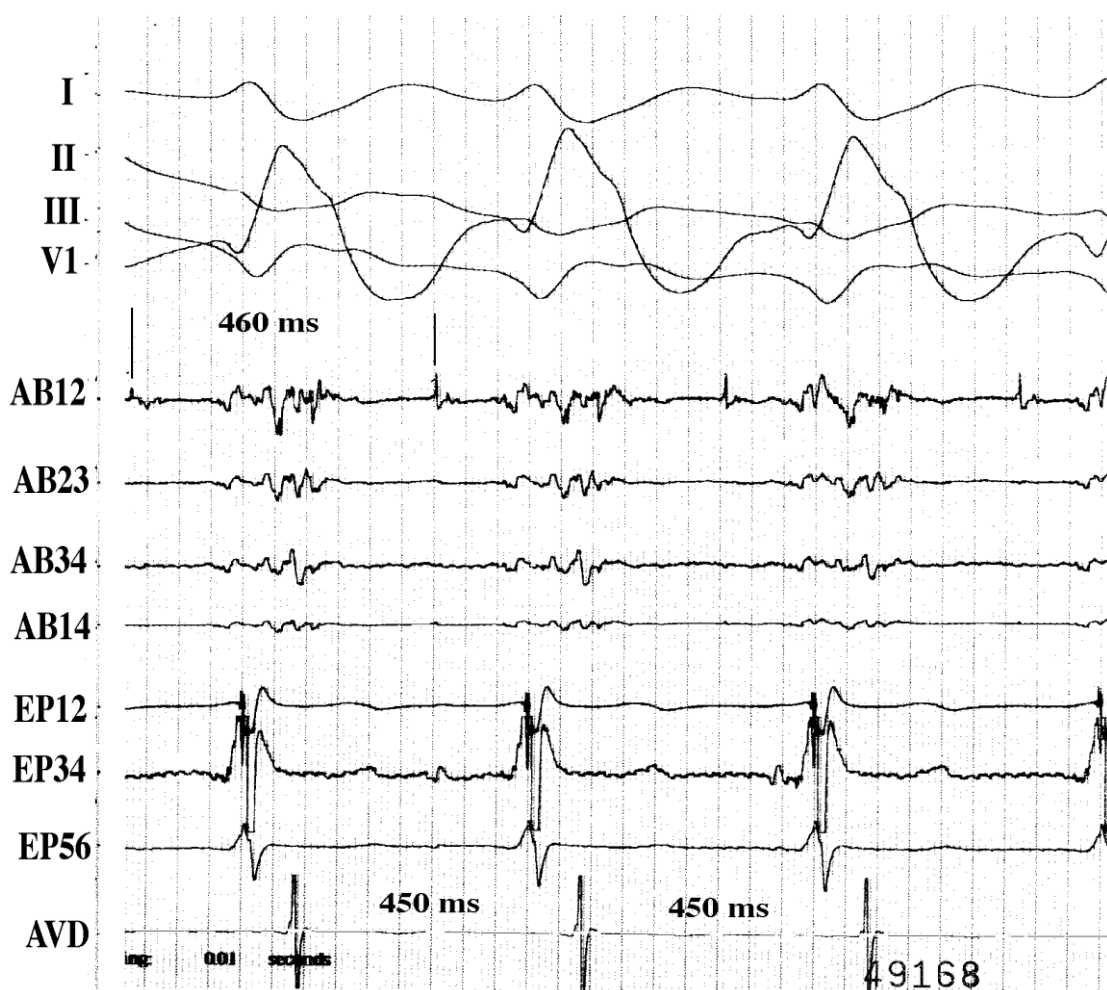


Figura 3. Cartografía de activación. En esta figura se muestran los electrogramas registrados durante la cartografía de activación (AB12) en la zona de conducción lenta del circuito de una taquicardia ventricular. Estos electrogramas, que se registraban en el interior de una cicatriz localizada en la cara inferior del ventrículo izquierdo, son de menor amplitud que los registrados en el ápex del VD (AVD) y tienen mayor duración. Se observa un componente tipo espícula que precede el inicio del QRS en aproximadamente 100 ms (electrograma mediodiastólico). La línea isoeletrica que separa al electrograma mediodiastolico puede depender de la posición del electrodo respecto a la zona de conducción lenta o de la presencia de trayectos intramurales.

3.2.3. CARTOGRAFÍA DE ENCARRILAMIENTO

La estimulación durante taquicardia con ciclos mas cortos constantes es una herramienta que además de permitir establecer el mecanismo de las taquicardias permite diferenciar los electrogramas mediodiastolicos que forman parte del circuito de los que no.

La estimulación desde distintos puntos fuera del circuito nos permite valorar la presencia de fusión constante confirmando el carácter reentrante. Así mismo la medición del ciclo de retorno (CR) durante el encarrilamiento valora la proximidad al circuito.

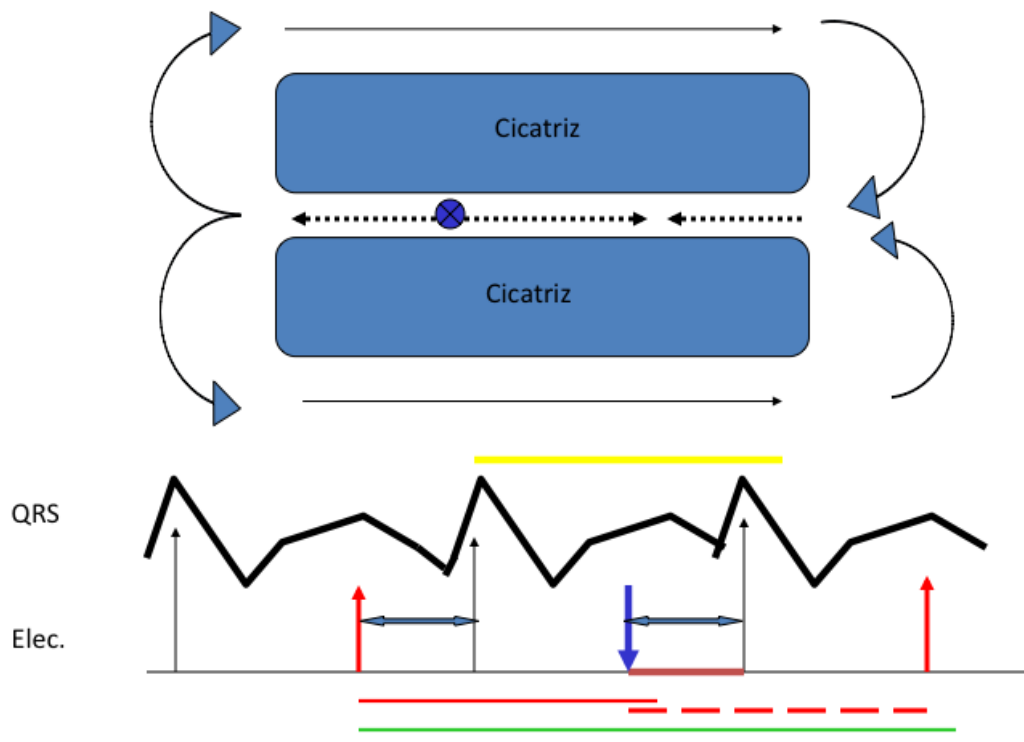
El encarrilamiento oculto se produce cuando estimulamos dentro del istmo protegido ya que obtenemos una morfología idéntica a la TV (fusión oculta), en este caso la diferencia del CR con la LC de la taquicardia suele ser inferior a 30 ms (Figura 4 y 5). Debemos de tener en cuenta que si estimulamos con LC muy por debajo de la TV podemos provocar decrementalidad en la conducción y prolongación del CR. Una diferencia entre el EGM-QRS y estímulo-QRS (S-QRS) inferior a 30 ms tiene alta sensibilidad y especificidad en la identificación de puntos de ablación exitosa. Esta relación evalúa el tiempo de conducción en una pequeña parte del circuito (istmo) a diferencia del CR el cual incluye la conducción global del circuito. El

Introducción

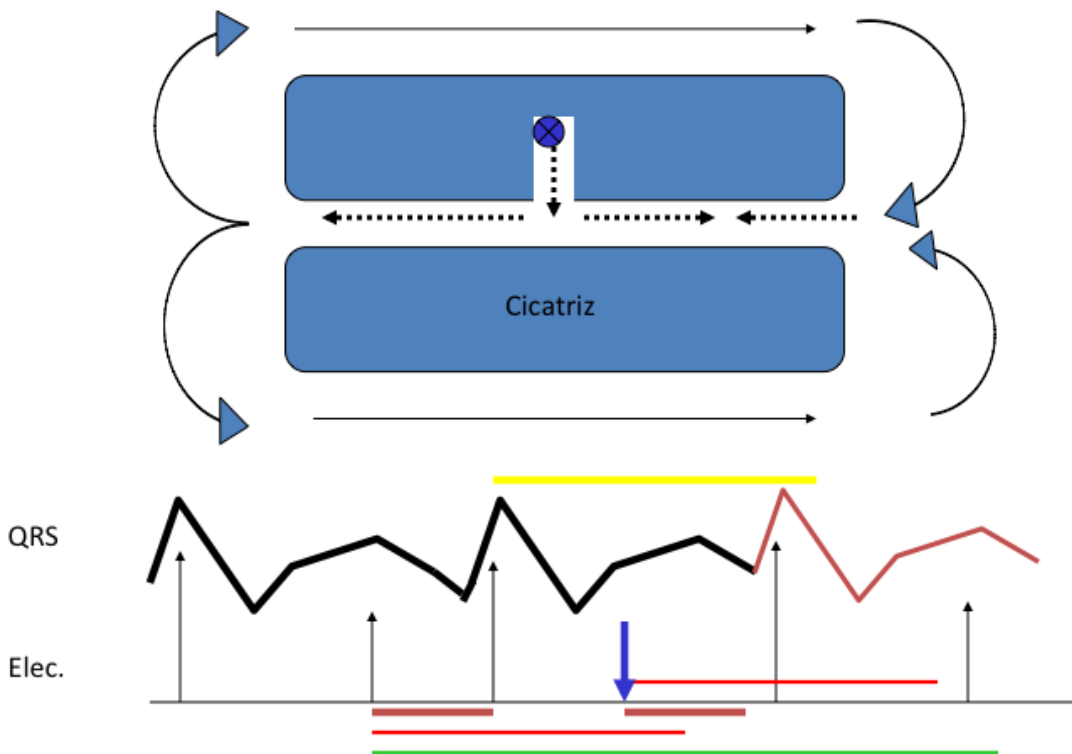
intervalo S-QRS nos indica la distancia entre el punto de estimulación y la salida del circuito, siendo ésta mayor cuanto más nos acerquemos al punto de entrada. Intervalos S-QRS > 40 ms han sido utilizados como indicativos de zona de conducción lenta (80), además la presencia EGM-QRS = S-QRS y la objetivación del potenciales aislados no disociables de la TV tienen la mayor precisión para la localización de puntos de éxito (81).

El encarrilamiento desde fuera del circuito permite determinar el mecanismo de la TV mediante el reconocimiento de la fusión constante (Figura 6). Además como el ciclo de retorno en estas circunstancias es igual al ciclo de la taquicardia mas el tiempo de conducción hasta el circuito mas el tiempo hasta el punto de estimulación nos permite determinar la distancia al circuito (figura 7)

.



Representación Esquemática de un Circuito



Introducción

Figura 4. Encarrilamiento oculto. Panel superior: Representación esquemática de la estimulación desde istmo central de la zona de conducción lenta durante taquicardia (flecha azul invertida). La estimulación reproduce la morfología de la taquicardia, el ciclo postestimulación (línea roja horizontal discontinua) es igual al ciclo de la taquicardia y el intervalo EGM-QRS es igual al intervalo EST-QRS (Flecha doble horizontal).

Panel inferior: Representación esquemática de la estimulación desde via de conducción muerta conectado con el istmo central de la zona de conducción lenta durante taquicardia (flecha azul invertida). La estimulación reproduce la morfología de la taquicardia, el ciclo postestimulación (línea roja horizontal discontinua) es superior al ciclo de la taquicardia y el intervalo EGM-QRS es superior al intervalo EST-QRS (Flecha doble horizontal). La línea roja representa el ciclo de la taquicardia. EGM: Electrograma, EST: Estimulo.

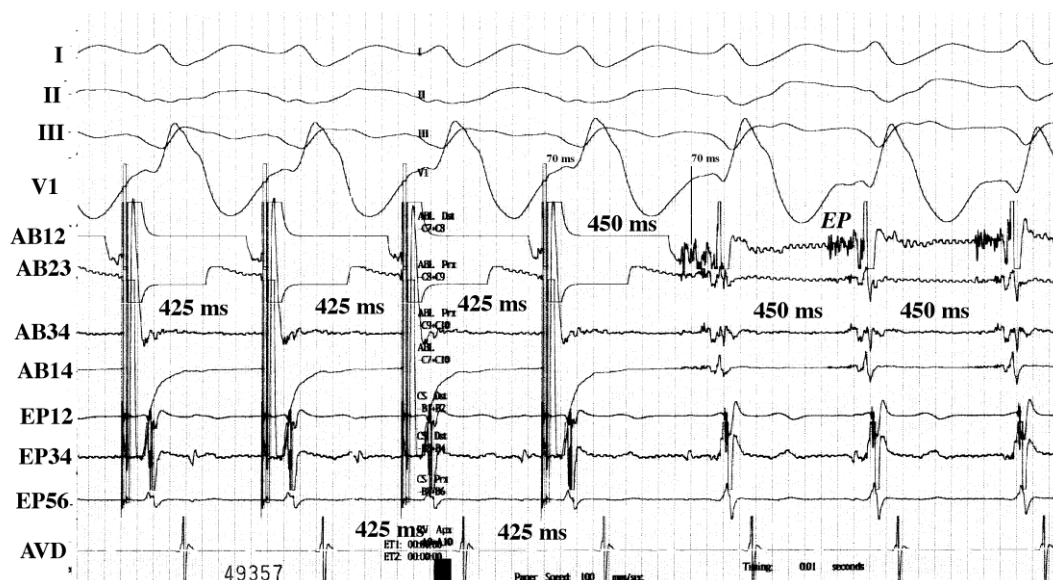


Figura 5: En esta figura se muestran el encarrilamiento oculto desde los electrogramas registrados durante la cartografía de activación (AB12) en la zona de conducción lenta del circuito de una taquicardia ventricular. La

estimulación a 425 ms reproduce la morfología de la taquicardia, el ciclo postestimulación es igual al ciclo de la taquicardia (450 ms) y el intervalo EGM-QRS es igual al intervalo EST-QRS . Estos parámetros confirman que la estimulación se produce sobre puntos del istmo del circuito. La ablación en este punto termino la taquicardia ventricular.

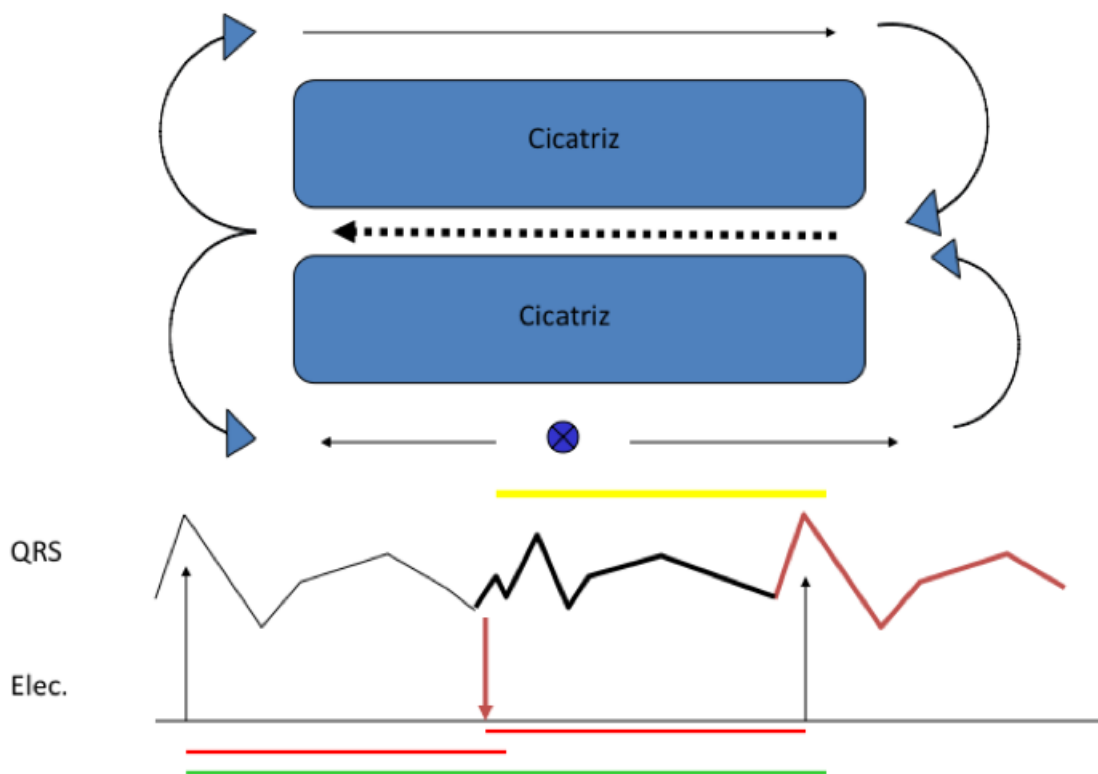


Figura 6: Representación esquemática de la estimulación desde fuera del circuito durante taquicardia (punto azul). La estimulación produce un frente de activación antidrómico que colisiona con el frente de activación que sale del circuito (origen de la fusión de los QRS) y otro ortodrómico que penetra en el circuito y mantiene la taquicardia. Tanto el frente de activación que sale como el que entra en el circuito tienen el mismo ciclo (ciclo de estimulación) y por tanto la colisión de frentes de produce en el mismo punto , este fenómeno explica que la morfología del QRS fusionado

Introducción

sea constante (fusión constante) . Si el ciclo de estimulación se acortase la colision se produciría mas cerca de la salida y la morfología del QRS fusionado cambiaria pero como a partir del primer ciclo la colision sería en el mismo punto la morfología del QRS sería estable (fusión progresiva pero estable) . El ciclo postestimulación (línea roja horizontal discontinua) es igual al ciclo de la taquicardia ya que estamos estimulando fuera del istmo pero en el circuito.

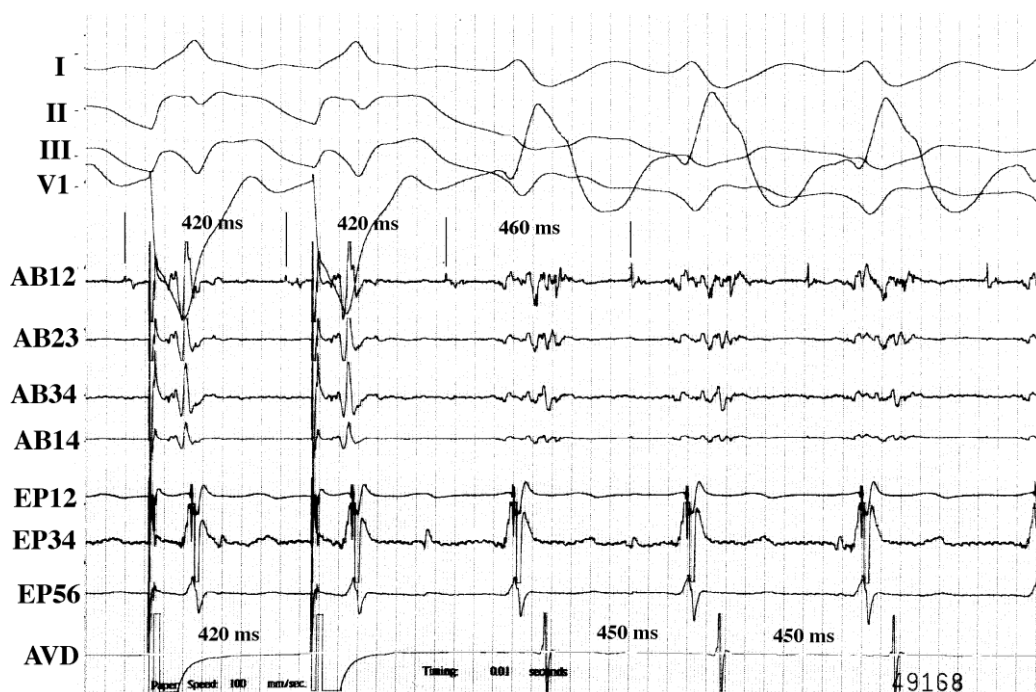


Figura 7: Encarrilamiento desde fuera del circuito. En esta figura se muestran el encarrilamiento desde el ápex de VD, punto muy alejado de la cicatriz que alberga el circuito de la TV, como lo demuestra el hecho de que el electrograma local se registra al final del QRS. La estimulación a 425 ms produce un cambio en la morfología de la taquicardia, el ciclo postestimulación (550 ms) es superior al ciclo de la taquicardia (450 ms). Resultados de la ablación convencional

El objetivo de la ablación convencional son los electrogramas mediodiastolicos identificados durante la aplicación de las técnicas de cartografía previamente descritas. La ablación de estos electrogramas se traduce en la terminación de las taquicardias y en la supresión de la inducibilidad.

Las figuras 8 y 9 muestran la eficacia aguda y a largo plazo de la ablación convencional cuando se realizan en centros únicos de gran experiencia (83, 84, 81) y en estudios multicéntricos (85,77). La eficacia fue inferior en los estudios multicéntricos en los que probablemente los pacientes incluidos no estaban muy seleccionados y la experiencia de algunos centros era inferior.

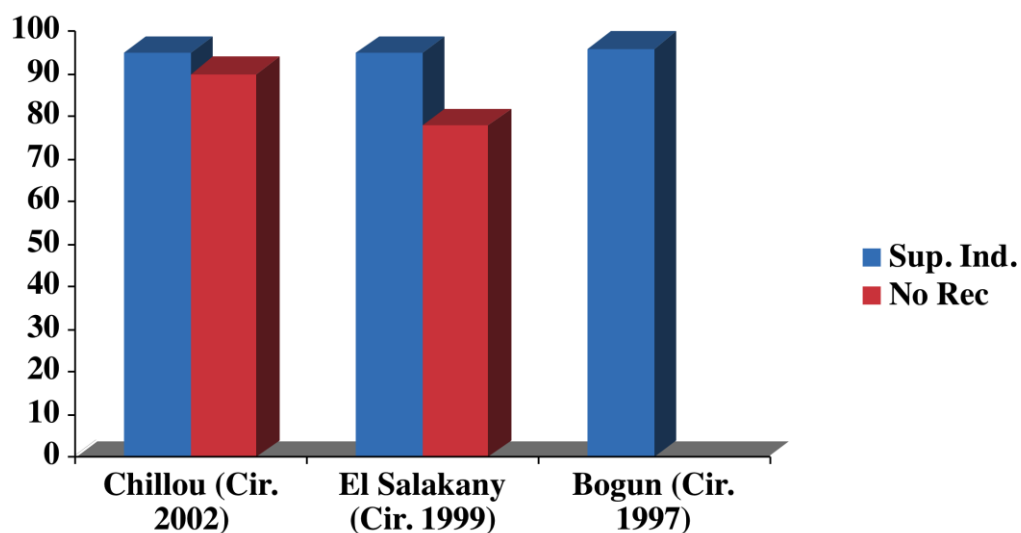


Figura 8. Eficacia de la ablación aguda, (barras azules) en 3 centro de gran experiencia y con pacientes seleccionados con taquicardias bien toleradas. Bogun no reporto las recurrencias durante el seguimiento.

Como se puede observar el procedimiento de ablación convencional suprime la casi totalidad de las taquicardias lentas, estable y toleradas hemodinamicamente, lo que sugiere que el sustrato de todas estas taquicardia tiene zonas que se localizan o son abordables desde el endocardio del ventrículo izquierdo.

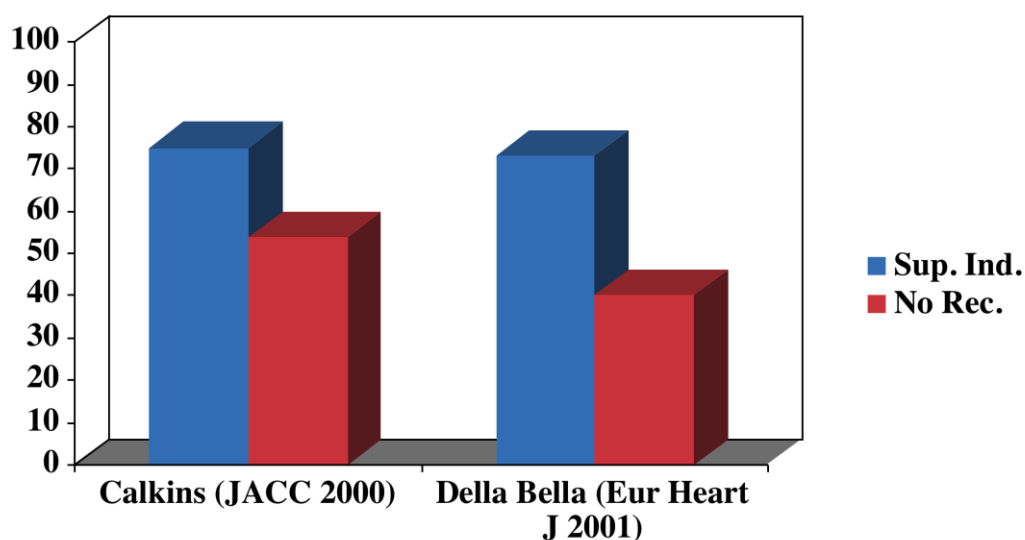


Figura 9. Eficacia de la ablación en estudios multicéntricos.

Estos datos muestran que la ablación convencional en pacientes seleccionados con taquicardias estable y cuando se realiza en centros experimentados tienes resultados muy aceptables.

Aunque no hay evidencia de que la ablación disminuya la mortalidad total ni arrítmica, sin embargo, constituye un tratamiento

coadyuvante del DAI esencial ya que reduce significativamente el número de descargas, pudiendo reducir la mortalidad en pacientes con tormenta eléctrica (75,76).

3.2.4. Ablación convencional epicárdica y otros abordajes

Las técnicas de cartografía y ablación convencional que se emplean en el abordaje endocárdico también se han mostrado útiles en el epicardio. Sin embargo, al realizar la cartografía epicárdica, es preciso tener en cuenta que la grasa epicárdica también puede originar zonas de bajo voltaje, sobre todo en las proximidades de la unión aurículo-ventricular o en el territorio de la arteria descendente anterior(53). Asimismo, también debido a la grasa, pueden existir dificultades para conseguir captura epicárdica al emplear maniobras de estimulación(44-46, 86-87).

Para poder abordar estos circuitos, Sosa *et al.*(44-46) describieron el acceso percutáneo mediante punción subxifoidea. Sin embargo, se trata de una técnica compleja, con tasas de complicaciones que llegan al 7% incluso realizándose en centros terciarios(50). Además, algunas de ellas son potencialmente graves como la lesión de una arteria coronaria o del nervio frénico, el sangrado pericárdico o la lesión de los vasos subdiafragmáticos. Otras opciones para el acceso implican

Introducción

un abordaje quirúrgico, bien mediante ventana pericárdica o con toracotomía (88).

Tanto por la dificultad para predecir un origen epicárdico como por la complejidad de la técnica, la posibilidad de identificar anticipadamente el origen epicárdico de los circuitos, tendría implicaciones importantes a la hora de programar los procedimientos de ablación. Sin embargo, el papel que pueden tener en este contexto las técnicas de imagen disponibles en el momento actual, como la resonancia magnética con realce tardío, está aún por definir.

Otra técnica que se ha aplicado en casos seleccionados donde ha fallado el abordaje endo-epicárdica, es la ablación mediante inyección de etanol transcoronario (AETC). Esta técnica descrita por primera vez en estudios experimentales en 1987(89), consiste en determinar la zona relacionada con la TV mediante las medidas de cartografía habituales y tratar posteriormente de localizar la arteria coronaria no principal que irriga dicho territorio. A continuación se realiza la oclusión con balón de dicha arteria e inyección de suero frío. Si la TV desaparece tras esta maniobra se procede a la inyección de etanol intracoronario. La mayor serie de AETC(90), presenta un grupo de 27 pacientes con TV refractaria a ablación endo-epicárdica de los cuales en 5 no pudo llevarse a cabo la inyección de etanol. En este grupo la

AETC previno la recurrencia de TV en el 36% y tuvo una mejoría en el control de las arritmias ventriculares en otro 27% de los pacientes. Como principal complicación del procedimiento, un 38% cursaron con bloqueo AV completo, predominantemente en los que se abordaron regiones setpales. Por lo tanto esta es una técnica puede considerarse como alternativa para el abordaje de sustratos intramurales cuando fallan las medidas habituales.

Un tipo mucho menos frecuente de arritmia ventricular que tiene lugar en el periodo subagudo tras un evento isquémico son la TV o la fibrilación ventricular (FV) producidas por aumento de la actividad desencadenada de las fibras de Purkinje. Estas fibras presentan una mayor resistencia a la isquemia quedando células viables dentro de la zona infartada que presentan un aumento del automatismo secundario a actividad desencadenada. Ese automatismo cuando es muy frecuente puede dar lugar a episodios de TV sostenida o más frecuentemente a extrasistolia ventricular de alta densidad que degenera en TV polimórfica o FV. La respuesta al tratamiento farmacológico convencional no es buena en mucho de los casos. Si no se controla la tormenta eléctrica y se identifica ectopia ventricular monomórfica debe ser considerada la ablación.

Introducción

Cuando se ha realizado el mapeo de esta actividad ectópica se han objetivado la presencia de potenciales rápidos previos al inicio del ventriculograma local en ritmo sinusal correspondientes a potenciales de Purkinje. Estos potenciales durante la ectopia ventricular tienen precocidades de hasta 80 ms(91). Con aplicaciones a nivel de los puntos en que se registran dichos potenciales se ha logrado desaparición de la ectopia y control de la tormenta arrítmica.

3.3 Ablación no convencional. Ablación de Sustrato

La ablación convencional de las TVMS siguiendo el procedimiento estándar es una técnica compleja que requiere la inducción de las taquicardias para localizar y definir los puntos del circuito susceptibles de ser destruidos mediante las maniobras de cartografía de activación y de encarrilamiento (92-96). Estas maniobras requieren el registro y la estimulación durante taquicardia desde múltiples puntos, lo que consume tiempo y recursos, además de tener limitaciones relevantes: 1) la no inducibilidad de las taquicardias ventriculares clínicas, 2) la mala tolerancia hemodinámica, ya que ambas limitaciones impiden la realización de una cartografía endocárdica adecuada durante taquicardia y 3) como este tipo de procedimiento requiere múltiples inducciones es posible que requiera múltiples cardioversiones, lo cual puede tener efectos indeseables sobre el miocardio (65,67). La identificación y ablación del sustrato de las TV en ritmo sinusal ha dado una respuesta parcial a estas limitaciones (97-100).

La ablación de sustrato se podría diferenciar en 2 tipos, la ablación inespecífica que se dirige a áreas de cicatriz y la específica que tiene como objetivo electrogramas específicos dentro de la cicatriz.

3.3.1. Ablación de sustrato no específica

El origen de las TVMS se localiza en las cicatrices post infarto. La ablación de sustrato no específica se basa en la identificación de la cicatriz y en la posterior identificación de la zona de la cicatriz relacionada con una TV determinada mediante cartografía de estimulación (97). En este proceso una vez identificada la cicatriz mediante cartografía de voltaje se procede a la estimulación desde diferentes puntos del borde de la cicatriz para reproducir la morfología de la TV diana, cuando se identifica la zona responsable se realizan líneas de ablación que se extienden por el borde de la cicatriz y hacia el interior de la cicatriz (97). Posteriormente se intenta inducir nuevamente la TV para valorar la eficacia del procedimiento. Este método tiene las siguientes limitaciones: 1) requiere el registro ECG previo de la TV clínica y 2) como carece de objetivos locales claros en los puntos de aplicación de RDF necesita múltiples inducciones ya que la supresión de la inducibilidad es el único objetivo valorable.

Para vencer estas limitaciones ha surgido la ablación específica de sustrato, en el que la identificación de los electrogramas específico de

los istmos de conducción lenta de los circuitos de las TV dentro de la cicatriz es el principal objetivo.

3.3.2 Ablación específica de sustrato. Proceso de identificación específica del sustrato de las TVMS

La mayoría de las TV monomorfas relacionadas con infartos crónicos de miocardio son macrorreentradas localizadas en la cicatriz (14-16, 101). Como todo mecanismo de reentrada su puesta en funcionamiento requiere: 1) zona de conducción lenta, 2) puntos donde la conducción se pueda bloquear de forma unidireccional ya sean fijos o funcionales y 3) mecanismos desencadenantes como extrasístoles o cambios en el tono autonómico. La identificación del sustrato específico se centra en la identificación de las zonas de conducción lenta protegidas dentro de la cicatriz y en el establecimiento de la relación entre una determinada zona de conducción lenta y una determinada TV.

Las zonas de conducción lenta de los circuitos de reentrada surgen como consecuencia de los cambios que se producen en las cicatriz después de un infarto de miocardio y que dan lugar a una conducción discontinua (102-104). El infarto destruye los miocitos cardiacos que son sustituidos por tejido fibroso. Sin embargo algunos miocitos

Introducción

persisten viables incrustados en la cicatriz y mantienen conexiones con otros miocitos, llegando a formar grupos celulares que se conectan con el miocardio normal. Estos miocitos tienen menos conexiones con los miocitos que les rodean que los miocitos localizados en las zonas no infartadas. La ausencia de conexiones tipo gap-junctions es consecuencia de la fibrosis reactiva que destruye de las conexinas y los desmosomas intercelulares.

La fibrosis y los fibroblastos que rodean a los miocitos en las cicatrices postinfarto tienen efectos determinantes en la aparición de zonas de conducción lenta. Los miocitos viables pueden establecer con los fibroblastos que les rodean conexiones tanto eléctricas como mecánicas que conducen a una despolarización del potencial de reposo y a la inactivación de los canales del Na. Por lo tanto las zonas en que coexisten miocitos y fibroblastos dentro de la cicatriz son las que están íntimamente relacionadas con la formación de vías de conducción lenta y por tanto con el sustrato de las TVMS. La cicatriz crea además obstáculos anatómicos inexcitables (cicatriz compacta sin miocitos) en las que se integran las zonas de conducción lenta dando lugar a la formación de circuitos de reentrada. La fibrosis puede, además, favorecer la aparición de factores desencadenantes

como los extrasístoles al favorecer la despolarización y automatismo de los miocitos y fibras de Purkinje que sobreviven en la cicatriz.

En resumen todos los determinantes de la aparición de los circuitos de reentrada están presentes en la cicatriz post-infarto, por lo tanto la identificación del sustrato de las TV se basa en la caracterización de la cicatriz y en concreto de las zonas en que coexisten miocitos y tejido fibrosos.

3.3.2.1 Anatomía del sustrato de las TV. La cicatriz post infarto.

Como hemos comentado la zona de conducción lenta de las circuitos de las TV están íntimamente relacionadas con miocitos que sobreviven en las cicatrices, por lo tanto el primer paso en la identificación del sustrato de las TV es la identificación de la cicatriz. Estudios en animales y en humanos han servido para identificar los límites de voltaje que diferencian los electrogramas registrados en la cicatriz y en tejido normal. Las cicatrices son zonas desprovistas total o parcialmente de miocitos en las que prevalece el tejido fibroso, consecuentemente los electrogramas locales de estas zonas tienen un voltaje inferior al de las zonas normales (105). De este modo las cicatrices pueden ser identificadas midiendo la amplitud de los electrogramas registrados durante cartografía endocárdica con catéter (106). El proceso de delimitación de la cicatriz necesita la

Introducción

utilización de sistemas de navegación que permiten la reconstrucción tridimensional de las superficies endocárdicas y epicárdicas de las cámaras cardíacas (107, 108). El voltaje de los electrogramas se proyecta codificado en colores sobre el punto correspondiente del mapa creando lo que se denomina un mapa de voltaje. Los mapas de voltaje se visualizan y analizan en la pantalla de un ordenador con el que se pueden cambiar los límites de voltaje que representan la cicatriz. De esta forma la cicatriz se puede visualizar en un determinado color y por lo tanto medir y delimitar los bordes (Figura 10).

Un voltaje >1.5 mV diferencia el tejido normal de la cicatriz, dentro de la cicatriz se diferencian la cicatriz densa caracterizada por un voltaje ≤ 0.5 mV y el borde de la cicatriz diferenciado por un voltaje entre 0.5 mV y ≤ 1.5 mV. Usando estos límites de voltaje se ha observado una gran correlación entre las áreas de cicatriz medidas en los mapas de voltaje y la cicatriz medida en preparaciones anatomopatológicas (106).

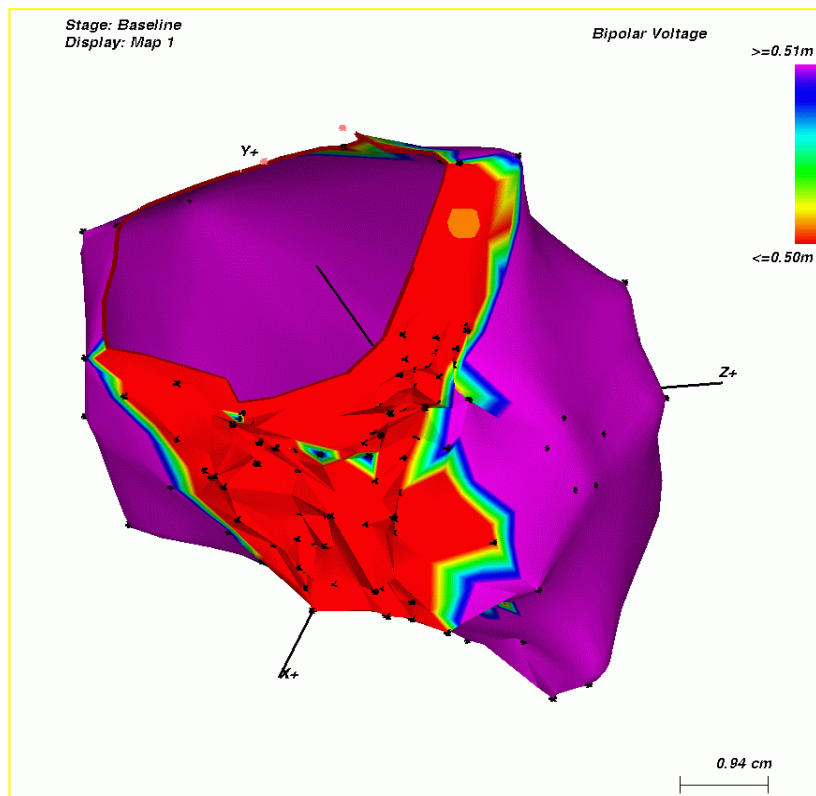


Figura 10: Cartografía de voltaje del endocardio del ventrículo izquierdo de un paciente con un infarto inferior. Los colores de la imagen muestran el voltaje de los electrogramas registrados en diferentes puntos del endocardio. En rojo la zona con electrogramas con un voltaje inferior a 0.5 mV que define la cicatriz densa.

3.3.2.2 La cicatriz post infarto. Tipos de electrogramas

Dentro de la cicatriz se identifican diferentes tipos de electrogramas entre los que se encuentran los electrogramas con componentes aislados y tardíos (E-CAT), estos electrogramas se caracterizan por tener componentes que se registran después del final del QRS y que

Introducción

están separados del componente principal por una línea isoeletrica (98). La importancia de estos electrogramas radica en que son los electrogramas que se registran en los istmos de conducción lenta de las TV cuando se restaura el ritmo sinusal, son por tanto marcadores de las zonas d conducción lenta de las reentradas. La figura 11 explica gráficamente porqué los E-CAT se registran en los puntos en los que se registran electrogramas medio-diastólicos. Los E-CAT se registran con mayor facilidad durante ritmos estimulados que durante ritmo sinusal Figuras 11 y 12 (98). La presencia de varios frentes de activación simultáneos durante ritmo sinusal hacen que electrogramas se superpongan o coincidan ocultando los componentes tardíos, solamente cuando en presencia de un único frente se activación que produzca la activación secuencial de los diferentes componentes que se registran en un punto se podrán ver los electrogramas diferenciados (109-111). La creación de mapas durante estimulación es posible ya que los voltajes de los electrogramas durante RS y estimulación desde ápex de ventrículo derecho son similares y por lo tanto también lo son las cicatrices (112).

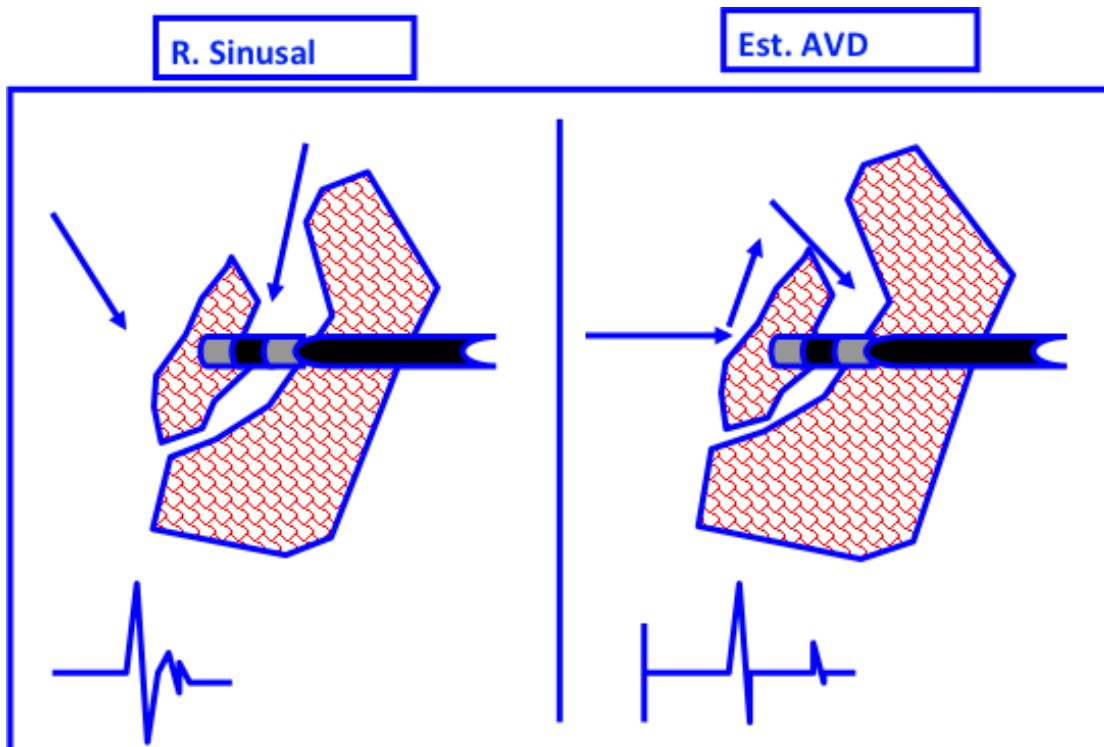
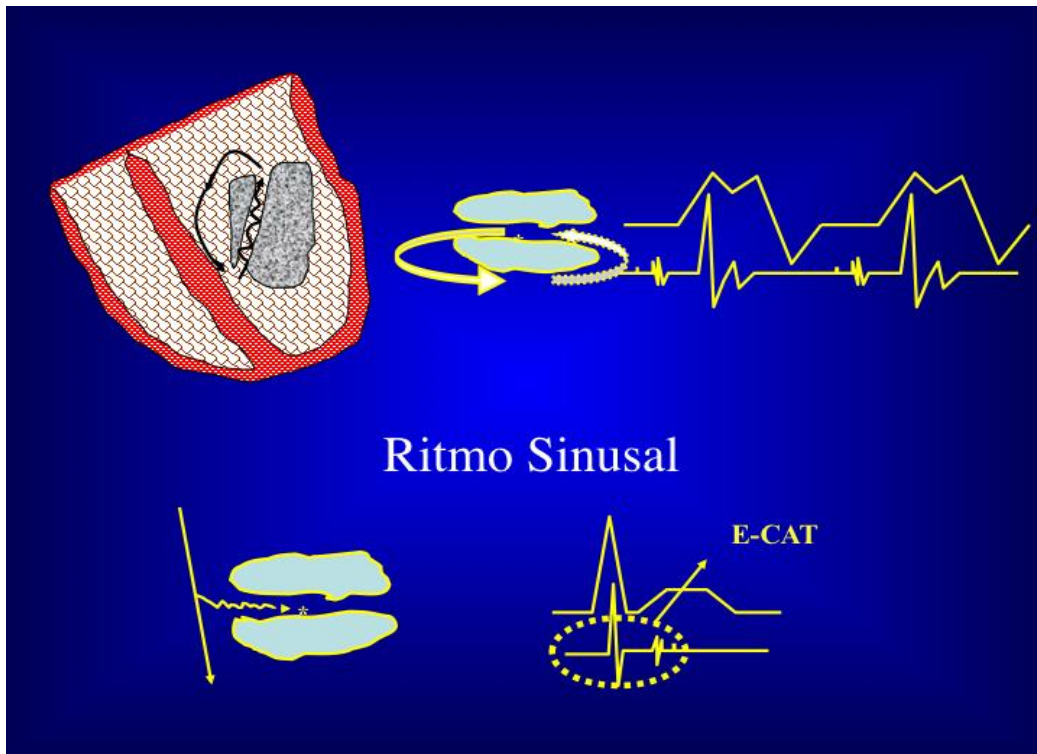


Figura 11: Panel superior: La figura muestra una cicatriz con una zona de conducción lenta en su interior. Durante taquicardia los electrogramas

Introducción

mediodiastolicos se registran en la zona de conducción lenta. Los electrogramas mediodiastolicos se transforman en electrogramas con componentes aislados tardíos en ritmo sinusal, que se registran después del QRS . Panel Inferior: En ritmo sinusal la cicatriz es activada por diferentes frentes de activación que hacen que los electrogramas de los istmos de los circuitos se superpongan con los electrogramas del tejido normal. Durante la estimulación en ápex de VD al haber solo un frente de activación dichos electrogramas se separan.

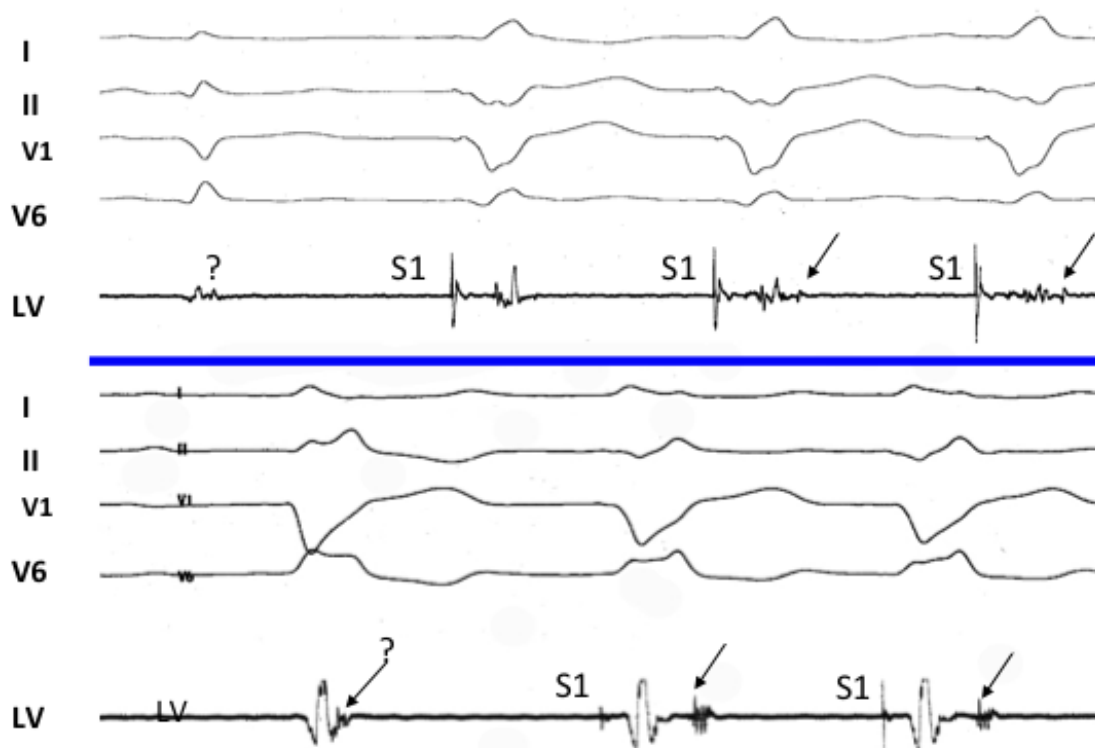


Figura 12: En el panel superior se muestra un electrograma registrado en una cicatriz en el endocardio del ventrículo izquierdo, el primer latido es sinusal y el electrograma muestra 2 componentes pero no claramente discernibles, durante la estimulación en el ventrículo derecho el componente aislado y tardío se identifica claramente. En el panel inferior, durante ritmo sinusal, a pesar de la presencia de un BRI no se diferencia un componente tardío que durante estimulación en el ápex del VD se identifica sin dificultad.

La cartografía de estimulación desde los E-CAT reproduciendo la morfología de la TV con un intervalo entre el artefacto de estimulación y el QRS estimulado, junto con la cartografía de activación durante la inducción de la taquicardia, son 2 técnicas que nos permitieron relacionar los E-CAT y los istmos de las TV como se observa en las figuras 13 y 14. Utilizando estas técnicas fuimos capaces de relacionar los istmos de TVMS con los E-CAT en la casi totalidad de los pacientes incluidos en el primer estudio publicado (98). Posteriormente otros grupos han corroborado la relación de estos electrogramas y los istmos de conducción lenta de las TV (113,114)

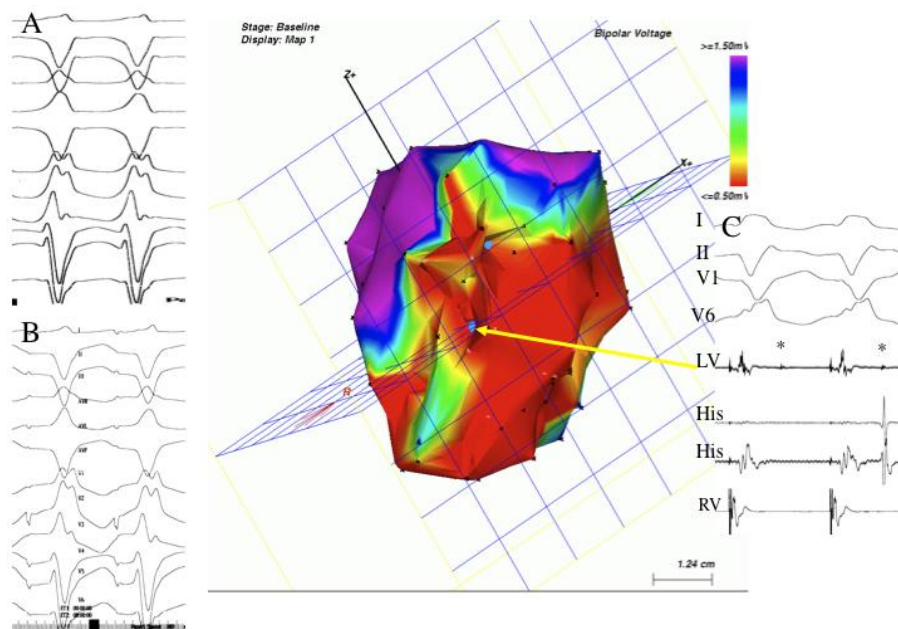


Figura 13. Relación de E-CT y TV mediante estimulación y reproducción de la morfología de QRS de la TV. Mapa de voltaje presentando la localización del área donde se registran los E-CT. Vista de la cara inferior del ventrículo izquierdo en un paciente con cardiopatía isquémica durante estimulación desde el VD. La barra de colores representa el voltaje de los electrogramas, en rojo la cicatriz densa. A: TV clínica. B: Cartografía de estimulación reproduciendo completamente la TV clínica desde el punto en que se registra el electrograma mostrado en C. En B se puede observar la distancia entre el artefacto de estimulación y el QRS explicada por la presencia de una zona de conducción lenta.

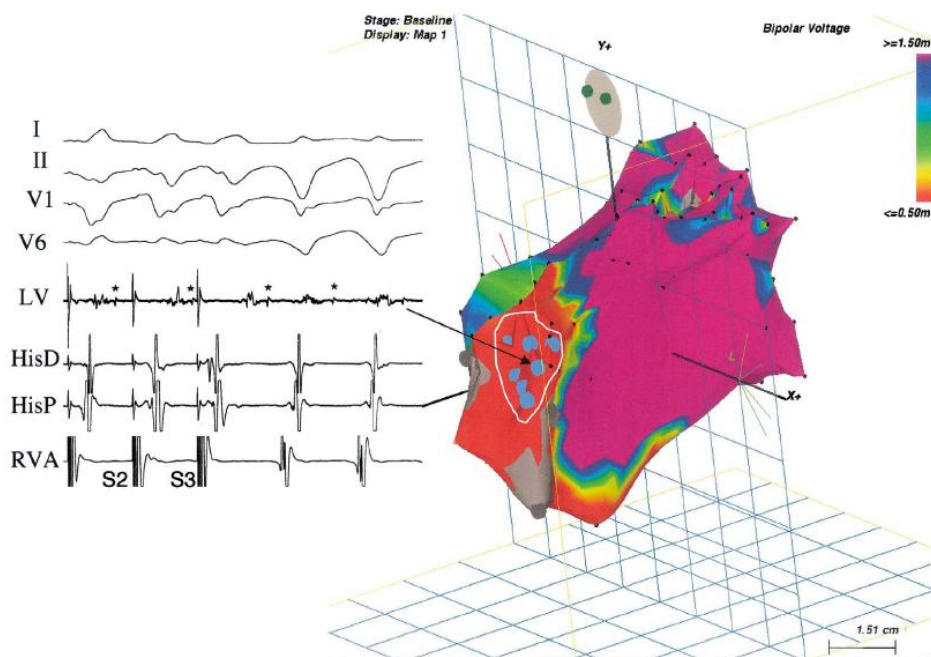


Figura 14. Relación entre E-CT y TV mediante cartografía de activación e identificación de electrogramas mediodiastólicos. La figura muestra el momento de inducción de una TV desde el apex de VD durante el registro de E-CT. Los registros corresponden a 4 derivaciones de superficie junto con registros intracavitarios de la zona del his, apex del VD y cicatriz del VI durante ritmo estimulado. La liberación de los extraestímulos causa un alargamiento del tiempo de activación del último componente del E-CT y la inducción de la TV. El componente tardío precede al primer latido de la taquicardia y se vuelve mediodiastólico. El mapa de voltaje en el que se observa la extensión del área ocupada por los E-CT en relación con el área total de la cicatriz.

Introducción

La revisión de los estudios sobre los E-CAT sugiere que estos electrogramas son muy sensibles en la identificación de los istmos de las TV, de tal forma que en más del 90% de los istmos se registran E-CAT (98,113,114), y su ausencia se relaciona con la imposibilidad de inducir TVMS (20).

Curiosamente los E-CAT no están dispersos de forma homogénea en la cicatriz sino agrupados. Alrededor del 70 se agrupan formando canales de conducción (CC), la técnica de identificación de estos canales la definimos en el primer estudio que describió su presencia (99). Estos CC son área dentro de la cicatriz diferenciadas por un mayor voltaje del resto de la cicatriz que las rodea y por lo tanto se identifican fácilmente en los mapas de voltaje ajustando cuidadosamente el voltaje que define la cicatriz (figura 15). El límite de voltaje que define la cicatriz se baja en escalones de 0,1 mV hasta que aparecen corredores de electrogramas con un voltaje superior al tejido circundante. Los electrogramas registrados dentro de estos canales tienen durante ritmo sinusal una activación progresiva desde los puntos externos de conexión con el miocardio normal hacia el interior de los canales (Figura 15 b). Igual que ocurrió con los E-CAT, las cartografías de estimulación y activación fueron las técnicas que

se utilizaron para relacionar los CC y las TVMS (Figura 16). Dicha relación se demostró posteriormente utilizando cartografía de encarrilamiento en un grupo de pacientes con TV (115). Los CC al igual que los E-CAT se identifican con más frecuencia en los pacientes con TV que en los pacientes control con similares características en parámetros como la FEVI (20). La presencia de CC muestra que las cicatrices son claramente estructuras en las que coexisten zonas con miocitos viables que se pueden estimular y zonas inexcitables debidas a la ausencia de estos miocitos (116). Estas zonas inexcitables son las que hacen que los CC están aislados y protegidos de posibles cortocircuitos.

Los CC demuestran que las cicatrices son estructuras heterogéneas con diferentes tipos de tejido: 1) el tejido cicatrizal sin miocitos que da lugar a electrogramas de muy baja amplitud (en la figura 15 electrograma 1) que son inexcitables y 2) tejido excitable pero con conducción lenta (en la figura 6 los electrogramas de baja amplitud y varios componentes como E-CAT) en el que coexisten miocitos y fibrosis y que por este motivo se denomina tejido heterogéneo. La presencia de tejido heterogéneo está por tanto íntimamente relacionada con el sustrato arrítmico como se ha puesto en evidencia

Introducción

en un estudio en el que se realizó cartografía de alta densidad con catéteres multipolares y en el que se demostró que las zonas críticas de reentrada estaban en relación con E-CAT localizados en islas de tejido heterogéneo (117).

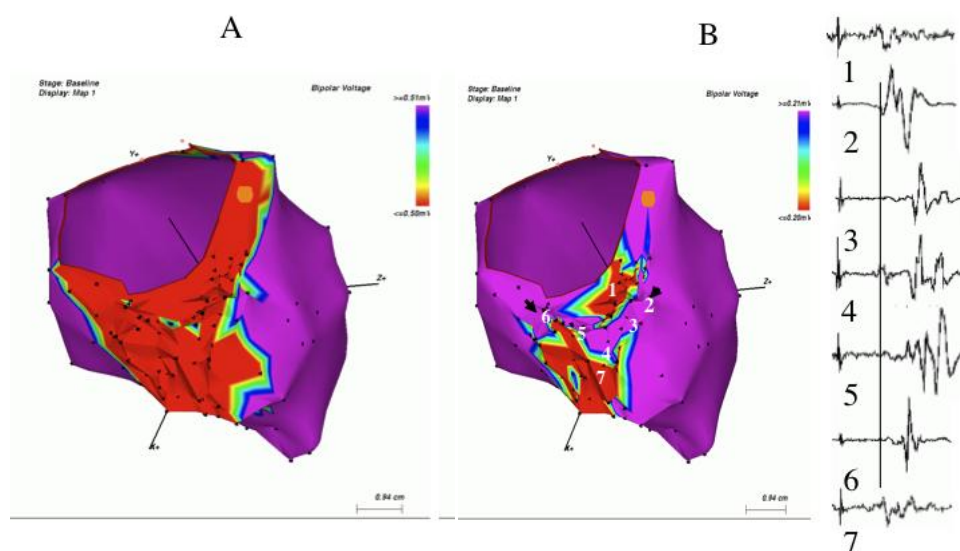


Figura 15: Mapa de voltaje mostrando el efecto del límite de voltaje para definir una cicatriz en la identificación de los canales de conducción. El rango de colores representa la amplitud de voltaje. Rojo identifica la cicatriz densa de acuerdo con los límites de voltaje y las lechas negras muestran los límites de los canales. Esta vista de un infarto inferior muestra los mapas de voltaje durante estimulación desde el apex del VD cuando la definición de voltaje se estableció en 0,5 mV (A) y en 0,2 mV (B), a este nivel de voltaje se define un canal que se extiende desde el septo a la pared lateral, por lo tanto se define un canal completo. A la izquierda de esta figura se muestran los electrogramas registrados en los puntos identificados con los números. Electrogramas con un único componente se registraron en las entradas del canal mientras que en el interior se registraron con múltiples componentes. La secuencia de activación va de las entradas al interior.

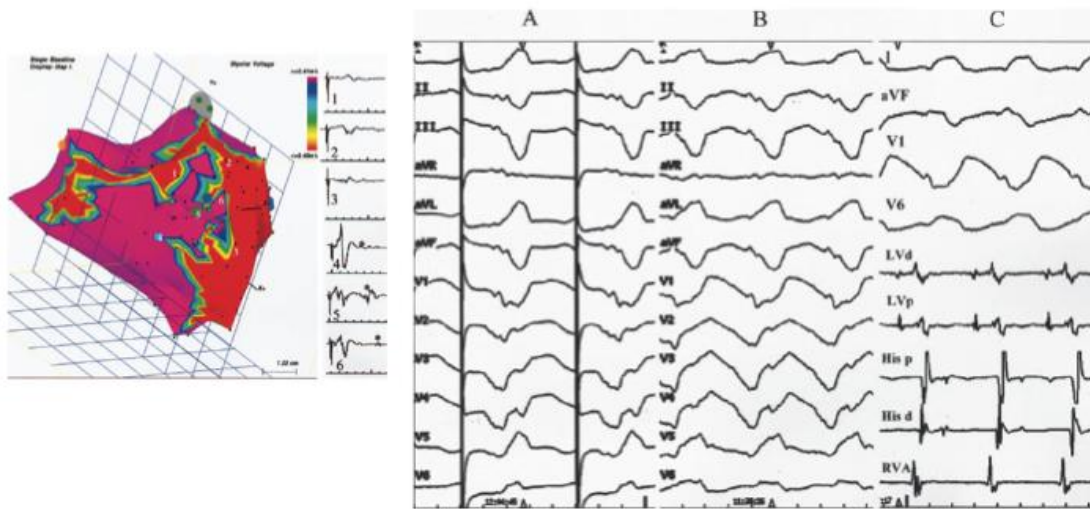


Figura 16. Esta figura muestra como se relaciona un CC, mapa de voltaje de la izquierda, con un determinada TV. En el panel de la derecha se observa con la estimulación dentro del CC (A) reproduce exactamente la morfología de la TV (B). Cuando se induce la TV (C) dentro del CC se registran electrogramas mediodiastolicos

Todos estos datos demuestran la presencia de un sustrato específico de las TVMS dentro de las cicatrices post-infarto. Las características de los electrogramas de las zonas en las que se encuentra el sustrato las hacen fácilmente identificable con las técnicas de cartografía actuales. Así mismo la relación con tejido heterogéneo hace que sean identificables con técnicas no invasivas como la resonancia magnética y que se habrá un extenso campo en la identificación no invasiva del sustrato de las TV.

Introducción

La identificación específica del sustrato puede dar lugar al diseño de técnicas de tratamiento de las TV dirigidas a la homogeneización de lascicatrices.

**Ablación completa
especifica del sustrato
endocardico de las
Taquicardias Ventricular**

Hipótesis y Objetivo

Estudios cartográficos de las cicatrices postinfarto con sistemas de reconstrucción tridimensional han demostrado que los E-CAT (98,114) y los Canales de conducción (CC) (99,115), son el sustrato de la mayoría de las TV. Tanto los E-CAT como los CC son marcadores sensibles y específicos de los istmos de conducción lenta de las TV ya que en más del 90% de estos istmos se registran E-CAT durante ritmo sinusal, así mismo el número de zonas diferentes con E-CAT se relaciona con el número de TV inducibles (118). En el procedimiento estándar de ablación de sustrato se utiliza la cartografía de estimulación para la selección de los E-CAT y CC que deben ser sometidos a ablación, se intenta reproducir desde el punto seleccionado el ECG de taquicardias espontáneas e inducidas, por lo tanto este procedimiento aunque no requiere la cartografía de activación y/o encarrilamiento durante taquicardia necesita el ECG de las TV espontáneas o del de las inducidas para tener una referencia que guíe la cartografía de estimulación (98,114). Sin embargo muchos de estos pacientes son portadores de DAI y por tanto no tienen ECG durante la TV, por tanto para tener una referencia electrocardiográfica que ayude a identificar el sustrato de una

determinada TV hay que proceder a su inducción, pero no siempre se induce la TV y no siempre la TV inducida se corresponde con la TV espontánea.

Hipotesis:

Basado en la alta sensibilidad y especificidad de los E-CAT y CCL para la identificación del sustrato de las TV, unido a que la mayoría de las TV en la cardiopatía isquémica se localizan en el endocardio creamos la hipótesis de que la homogeneización de total de la cicatriz mediante la ablación de todos los E-CAT y CC, a partir de este momento denominada ablación completa del sustrato endocardico de las TV (ACSETV) durante ritmo sinusal, es una estrategia simple, segura y eficaz tanto en los pacientes con registro ECG e inducibilidad de las TV clínicas como en los que no. Esta estrategia de procedimiento al evitar múltiples inducciones evitaría o reduciría el efecto deletereo de las cardioversiones (65,67), ya que no hay ningún motivo para pensar que una cardioversión o desfibrilación en el laboratorio de electrofisiología para terminar una taquicardia inducida tenga efectos diferentes respecto al daño miocárdico a los que tiene en una taquicardia espontánea.

Objetivos:

- 1) Evaluar la seguridad de un procedimiento que implica la ablación de zonas extensas del endocardio.
- 2) Evaluar la eficacia a largo plazo
- 3) Identifica los predictores de recurrencia
- 4) Comparar la eficacia del procedimiento en pacientes con y sin registro e inducción de la TV clínica.

Material y Metodos

Población

En este estudio prospectivo se incluyeron 59 pacientes consecutivos que fueron referidos a la Unidad de Arritmias del Servicio de Cardiología del Hospital general Universitario Gregorio Marañón para ablación de una taquicardia ventricular monomórfica sostenida (TVMS) de Enero 2004 a Diciembre 2008.

Estos pacientes tenían los siguiente criterios de inclusión: 1) Infarto previo de miocardio, 2) TVMS documentada por electrogramas del DAI o ECG, 3) Cartografía de todo el endocardio del VI durante rito sinusal o durante estimulación del VD y 4) intención de eliminar mediante ablación con RDF todos los E-CAT y CC.

Esta población fue seleccionada de 86 pacientes consecutivos remitidos a nuestro laboratorio durante el periodo referido para ablación con RDF de una TVMS post-infarto. Los 27 pacientes excluidos no fueron sometidos a ACSETV por falta de cartografía de la cicatriz durante ritmo sinusal, realizandose solamente un procedimiento convencional dirigido mediante cartografía de activación y encarrilamiento a la ablación aislada de electrogramas medio-diastólicos durante TV estable. Ningún paciente había sido sometido previamente a ablación de sustrato.

Métodos

1. Estudio Electrofisiológico

El estudio se ejecutó de acuerdo a las normas éticas del comité local de investigación clínica. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la realización del procedimiento.

Por punción de una vena femoral se introdujeron al menos 2 catéteres tetrapolares se colocaron en la región del his y en el ápex y/o tracto de salida del VD para registro, estimulación y referencia durante la cartografía. Para la cartografía y la ablación se utilizó el sistema Carto (Biosense, Inc, Diamond Bar, California, USA) y un catéter de irrigación externa (Navistar Thermocool, Biosense Webster, Inc) que se introdujo en el ventrículo izquierdo por arteria femoral. Los registros extracardiacos e intracardiacos se almacenan en un polígrafo digital que permite la medición de los intervalos y de la amplitud de los electrogramas. Para la inducción de TV se siguió un protocolo de estimulación eléctrica programada que consistió en trenes de estímulos con dos ciclos diferentes seguidos de uno a tres estímulos desde 2 puntos de estimulación en el VD y

ocasionalmente desde el VI, en este caso desde puntos en los que se registraban E-CAT ó desde los CCL.

2. Cartografía endocárdica del ventrículo izquierdo.

Se realizo una cartografía endocárdica detallada durante ritmo sinusal o estimulación en VD a 600/500 ms utilizando el sistema de reconstrucción tridimensional de las cavidades cardiacas CARTO. Este sistema reconstruye la cavidades cardiacas creando un campo magnético donde se coloca al paciente, el catéter explorador (Navistar Thermocool) tiene un sensor en la punta que permite su localización constante dentro del campo magnético creado por el sistema, dicho catéter tiene un bipolo distal consistente en un electrodo de 3,5 mm en la punta y un electrodo anillo de 2 mm separado por una distancia de 1 mm. Cuando el catéter está en contacto con la pared endocárdica de una forma estable en una determinada posición (valorada por los cambio de amplitud de los electrogramas y por la magnitud de los desplazamientos de la punta del catéter), el punto se adquiere y se incorpora a un mapa que se va creando punto a punto. Los electrogramas bipolares registrados con este catéter se filtran entre 30 y 400Hz y se representan a 100-200 mm/s; la amplitud del voltaje pico/pico se mide automáticamente. Este sistema permite la

reconstrucción del endocardio que se muestra en la pantalla de un ordenador (107,108).

Mapas de voltaje y de activación: El sistema CARTO permite representar la amplitud del voltaje de los electrogramas en cada punto creando los denominados mapas de voltaje. El sistema de forma automática selecciona el componente de mayor amplitud. El voltaje se representa mediante un rango de colores y los límites de estos rangos se seleccionan dependiendo de lo que se pretende identificar en el mapa. En estos mapas las zonas con voltajes $\geq 1,5$ mV se representan como zonas normales, mientras que las zonas con voltajes $\leq 0,5$ mV se representan como cicatriz densa, entre estos valores se encuentra el tejido anormal del borde de la cicatriz. Dentro de la cicatriz densa se encuentra la cicatriz completa caracterizada por voltajes $\leq 0,1$ mV en la que no existen electrogramas discernibles. Sobre los mapas obtenidos previamente se crean mapas de activación en los que se representa la secuencia de activación del endocardio. En estos mapas se representa el tiempo de activación de los electrogramas locales medidos con respecto a un electrograma estable que se utiliza como referencia. Dichos mapas se pueden obtener durante ritmo sinusal, estimulación o en taquicardia. Los

tiempos de activación se representan mediante una escala de colores y permiten visualizar de una forma rápida zonas con activación precoz y tardía. En electrogramas con un solo componente se elige el punto de mayor amplitud. Cuando el electrograma tiene múltiples componentes se puede elegir entre el primer o el último componente dependiendo de la amplitud que presenten.

2.1 Cartografía de la cicatriz

El estudio electroanatómico de la cicatriz consistió en:

2.1.1 Identificación de los límites de la cicatriz y medición de áreas:

Los límites de voltaje en la escala de colores que diferencian la cicatriz del tejido normal se fijaron en 1,5 y 0,5 para identificar la cicatriz y la cicatriz densa respectivamente. Las áreas se midieron utilizando las herramientas específicas del Sistema Carto.

2.1.2 Identificación y análisis de la disposición macroscópica de los E-

CT

Para definir con exactitud el área donde se localizaban los E-CT, una vez identificado un electrograma con estas características se procedió a explorar múltiples sitios alrededor de forma que la distancia máxima entre puntos colindantes fuera $\leq 1\text{cm}$. Dichos puntos fueron marcados para una rápida localización. Mediciones: se midieron las

distancias entre los límites de la zona que englobaba los E-CT y el punto más cercano del límite de la escara para determinar si las lesiones podrían afectar tejido normal.

2.1.3 Identificación de canales de conducción

Con el fin de determinar la presencia de canales de conducción se analizaron los mapas de voltaje resultantes de la modificación del límite de voltaje utilizado para definir la cicatriz. Se crearon 5 mapas de voltajes en los que el rango de los voltajes inferior y superior que servían para representar los mapas se establecieron del siguiente modo: 0.10/0.11, 0.20/0.21, 0.30/0.31, 0.40/0.41 y 0.50/0.51mV.

Para definir la secuencia de activación dentro de los canales los tiempos de activación de los E-CT se refirieron al último componente y se midieron las diferencias entre los tiempos de activación de los electrogramas de la entrada y del interior de los canales.

2.1.4 Identificación y marcaje del sustrato de las TV clínica

Una vez que se identificaron y marcaron todos los E-CAT y CC dentro de la cicatriz se procedió a diferenciar el sustrato de las TV clínicas establecimiento de la relación entre E-CT, canales de conducción y dicha TV clínica. El objetivo de de esta diferenciación fue que el

sustrato de las TV clínicas se eliminase en primer lugar en caso de que hubiese que terminar el procedimiento prematuramente.

Con el fin de establecer la relación de una zona de E-CT y la TV clínica, una vez que los E-CT o CC se habían identificado y marcado, se procedió a la estimulación desde el punto que presentaba el componente tardío más retrasado o desde el interior del CC. El QRS estimulado obtenido se comparó con el de la TV, si había diferencias en más de una derivación se procedió a estimular desde otro punto seleccionado en base a la morfología de la TVMS. Después de identificar un QRS estimulado igual o similar al de la TV (definido por una relación R/S igual en todas las derivaciones) se procedió a la inducción de la TV manteniendo el catéter explorador en el mismo sitio con el fin de analizar la relación de estos electrogramas con el QRS durante taquicardia.

Asumimos una relación entre los E-CT/CC y una determinada T cuando los siguiente criterios se cumplían: 1) TV no-inducibles : reproducción del QRS de la T durante la cartografía de estimulación con un intervalo (E-QRS) > 50 ms; 2) TV inducibles pero no toleradas: presencia de electrogramas presistólicos o mediodiastólicos durante taquicardia con una diferencia ≤ 30 ms entre los intervalos

electrograma-QRS (E-QRS) en T y estímulo-QRS (E-QRS) cuando la cartografía de estimulación precedente fue similar al QRS de la TV y 3) TV toleradas: presencia de electrogramas presistólicos o mediodiastólicos, encarrilamiento oculto y una diferencia ≤ 30 ms entre el primer intervalo postestimulación y el ciclo de la TV. Cuando el catéter explorador cambio de posición durante la cartografía de una TV, el punto de ablación eficaz se incorporó al mapa obtenido durante EVD, para establecer la relación de este punto con los E-CD o CC. Consideramos probada esta relación cuando la distancia entre esos puntos y los E-CD o CC fue ≤ 5 mm.

3. Procedimiento de Ablación Completa de Sustrato Endocardico de las TVMS (Figura 17).

La ablación se realizó con un generador de RDF de 550-kHz (Stockert-Cordis). La RDF se libero en pulsos de 60-120 s en cada punto, con un límite de temperatura de 45 ° y una potencia de 35 a 40 W. Durante todo el procedimiento se infundió heparina.

El procedimiento de ablación se ejecuto con el siguiente protocolo en el que los diferentes pasos siguieron el orden establecido (Figura 17):

3.1 Ablación guiada de los E-CAT y CC relacionados con las TV clínicas. Los objetivos locales de la ablación fueron la desaparición de los electrogramas tardíos y/ ausencia de captura local con una intensidad de corriente de 10 mA.

3.2 Ablación no guiada del resto de los E-CAT y CC de la cicatriz de tal forma que al final todas las zonas de la cicatriz relacionadas con zonas de conducción lenta fueron tratadas (figura 18).

3.3 Estimulación eléctrica programada (EEP) post ablación.

Después de la ACSETV se procedió a la EEP para valorar la inducción de TV y proceder según el tipo de taquicardia. La EEP se repitió o no dependiendo del resultado de la inducción basal y de la situación clínica y hemodinámica del paciente. Para evaluaciones posteriores se dividió a los pacientes en 2 grupos: Grupo I que incluyó a los pacientes en los que se utilizó el EEP para guiar el tratamiento ulterior y Grupo II en los que no se realizó EEP después de la ACSETV. En el grupo I una TV inducida fue tratada si fue tolerada o si la morfología fue similar a la espontánea o inducida basalmente, incluso si el ciclo fue más corto. En estos casos la morfología de la TV fue evaluada y la zona de la cicatriz teóricamente relacionada con la TV

fue nuevamente cartografiada para identificar E-CAT y CC desde donde se realizó cartografía de estimulación.

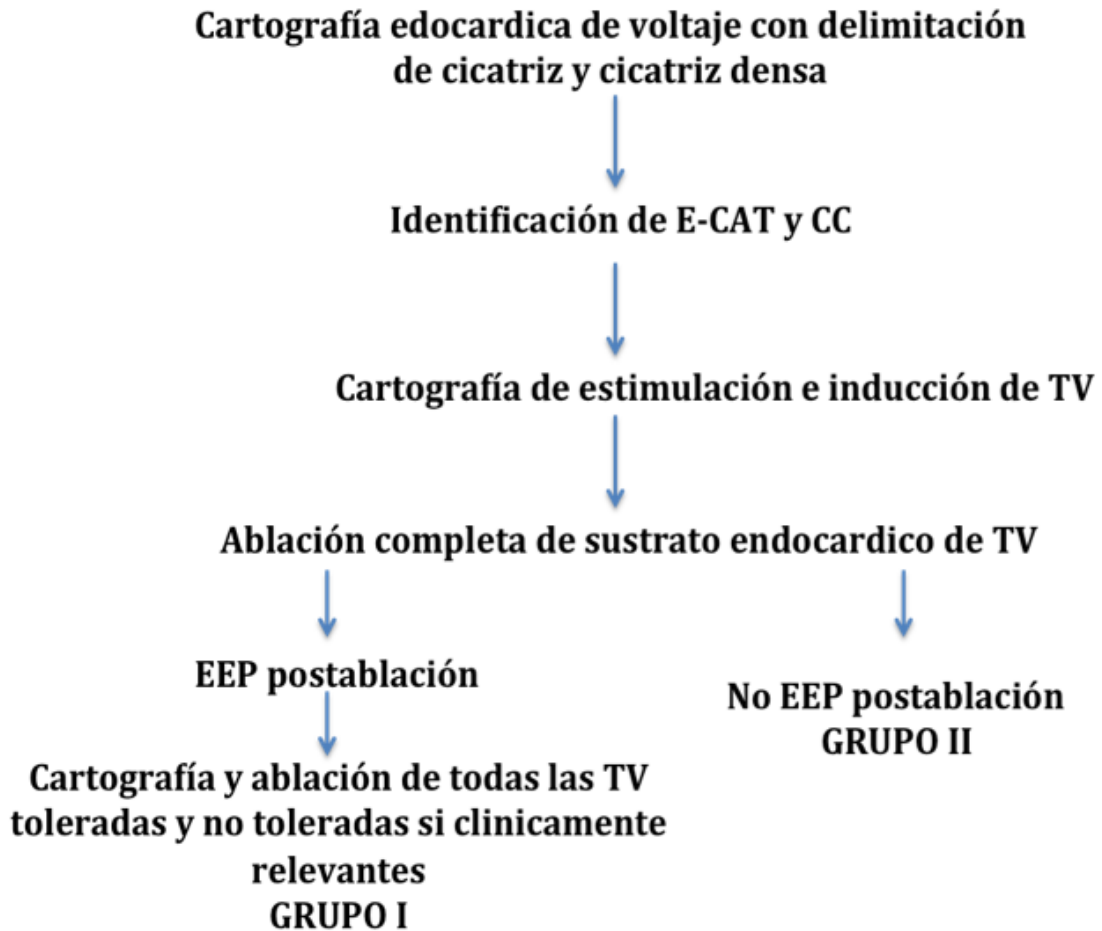


Figura 17: Diagrama de flujos del procedimiento de ablación completa del sustrato endocárdico de TV. Grupo I: pacientes en los que se realizó EEP después de la ACSETV, Grupo II: pacientes en los que no se realizó EEP después de la ACSETV CC: Canales de conducción, E-CAT: Electrogramas con conducción aislada y tardía, EEP estimulación aislada y tardía.

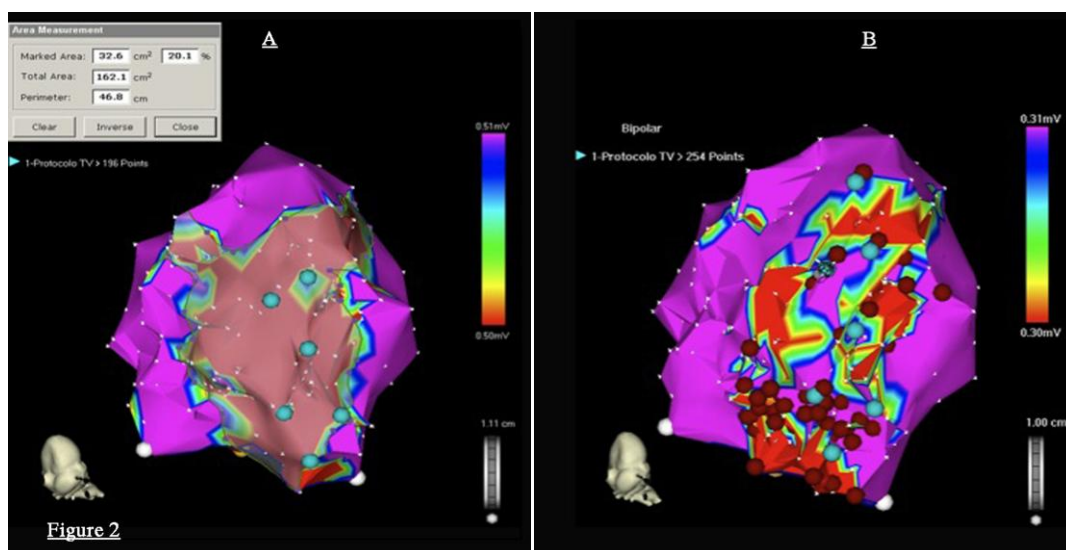


Figura 18. Esta figura muestra el procedimiento de ACSETV. A) Cartografía endocárdica mostrando una cicatriz densa inferior y la localización de los E-CAT B) Después de ajustar el límite de voltaje que representa la cicatriz se observan los CC, una vez identificados los CC y los E-CAT se procedió a las ACSETV (puntos de ablación) con lo que se consiguió la abalción de todas las zonas de la cicatriz relacionadas con conducción lenta.

4. Seguimiento

Los pacientes fueron dados de alta bajo tratamiento con aspirina o dicumarina. Se siguió a los pacientes ambulatoriamente en la consulta de seguimiento de dispositivos cada 6 meses. Los DAI fueron interrogados y se registró el número de eventos, tipo de terapia y ciclo de las TV. Los investigadores revisaron los registros de los episodios para diferenciar las taquicardias supraventriculares de las ventriculares y la eficacia de las diferentes terapias programadas. Información clínica adicional como cambios de medicación, situación clínica y eventos se obtuvo mediante contacto telefónico.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan con media y desviación estándar y se compararon con el test de student con 2 colas. Las variables categóricas se compararon con el test de Fisher. Se utilizó el análisis de Cox de riesgos proporcionales para estudiar la supervivencia a largo plazo libre de recurrencias. Covariables previamente determinadas fueron evaluadas en un análisis univariado y posteriormente incluidas en un modelo de regresión logística saturado. Las covariables significativas se seleccionaron y se incluyeron en un modelo de regresión logística.

Para excluir el sobre ajuste debido al tamaño de la muestra se hicieron 500 replicaciones con el método bootstrap. Las asunciones de riesgo proporcional se confirmaron con el análisis de residuales de Schoenfeld. Se calcularon las proporciones de riesgo y los intervalos de confianza de los predictores relevantes. Las diferencias en la supervivencia libre de recurrencia se analizaron con las curvas de Kaplan-Meier y el test log-rank. Todos los test se hicieron con 2 colas y una $p < 0.05$ indicó diferencia significativa. Para el análisis estadístico se utilizaron los programas JMP y S-Plus v 8.0 (Tibco Software), que se implementó con las librerías “hmisc” y “design”⁵⁵

Resultados

La muestra estudiada incluyó 59 pacientes sometidos a un procedimiento de ACSETV. La tabla 1 muestra las características basales de los pacientes. El procedimiento de ablación fue indicado por múltiples descargas de DAI o por TV que provocaban síncope a pesar de terapias efectivas. Antes de la ablación 40 pacientes eran portadores de un DAI, 27 pacientes (45%) tuvieron TV mal toleradas y una TV con un ciclo inferior a 320 ms. Un QRS > 120 ms estaba presente en un 30% de los pacientes. Solo el 34% de los pacientes fueron dados de alta con fármacos antiaritmicos (FFAA).

1. Estudio electrofisiológico

La duración del procedimiento fue 172 ± 46 min. La cartografía se realizó durante estimulación continua desde el VD en un 90% de los pacientes, y en ritmo sinusal en el restante 10%. La extensión de la cicatriz y de la cicatriz densa fue 76 ± 42 cm² y 34 ± 24 cm² respectivamente. Se registraron E-CAT en el 97% de los pacientes. La cartografía de voltaje identificó ≥ 1 CC en el 83% de los pacientes, estos CC estaban relacionados con TV espontáneas o inducidas en el 81% de los pacientes. Después de delimitar las cicatrices e identificar los E-CAT y los CC se indujo una TV en 42 de los 59 pacientes, en el

resto o las TV no eran inducibles o la situación clínica aconsejo evitar la inducción. Se indujo una TV clínica en 19 pacientes, una TV no clínica en 8 y de los 2 tipos en 15 pacientes. Se registraron electrogramas medio-diastólicos en 27 TV. Todos los electrogramas medio-diastólicos se registraron en puntos donde previamente se habían registrado E-CAT.

2. Ablación

Las aplicaciones de RDF se hicieron primeramente en puntos relacionados con TV clínicas o inducidas. La RDF se aplicó durante taquicardia en 27 taquicardias en 27 pacientes, de estas en 21 casos la TV se termino durante la aplicación de RDF. Después se hicieron aplicaciones de RDF sobre todos los E-CAT y CC previamente marcados hasta que los electrogramas locales desaparecieron y/o ausencia de captura a 10 mA. El área de ablación fue de 14 ± 10 cm² y el tiempo de ablación 11 ± 5 min. En 12 pacientes (20%) debido a la situación inestable del paciente no se realizaron aplicaciones en todos los E-CAT y CC. Estos pacientes no fueron excluidos del estudio para evitar posibles sesgos en el análisis. Como era esperable estos pacientes tenían cicatrices 110 ± 49 cm² vs. 67 ± 35 cm² (p: 0.001) y cicatrices densas 41 ± 21 cm² vs. 32 ± 25 cm² (p: 0.1) más extensas.

Una vez que se completó la ACSETV se repitió la EEP en 32 pacientes (Grupo I), de los cuales se suprimió la inducibilidad en 20 pacientes (62%). De los 12 pacientes en los que se indujeron TV en 5 pacientes se indujo una TV estable, sin embargo durante la cartografía solo se registraron electrogramas medio-diastólicos en 1, en los 7 restantes se indujo una TV rápida que no se pudo cartografiar (ciclo 288 ± 34 ms, rango 230-330), en 2 de estos pacientes la TV se consideró clínicamente relevante ya que la morfología era similar a la inducida antes de la ablación y se procedió a la ablación de nuevo de las zonas relacionadas. Después de la ACSETV no se repitió la EEP en 27 pacientes (Grupo II), este grupo incluía a 17 pacientes en los que no se indujo la TV antes de la ACSETV y 10 pacientes en los que la situación clínica y hemodinámica aconsejó evitar nuevas inducciones (figura 19).

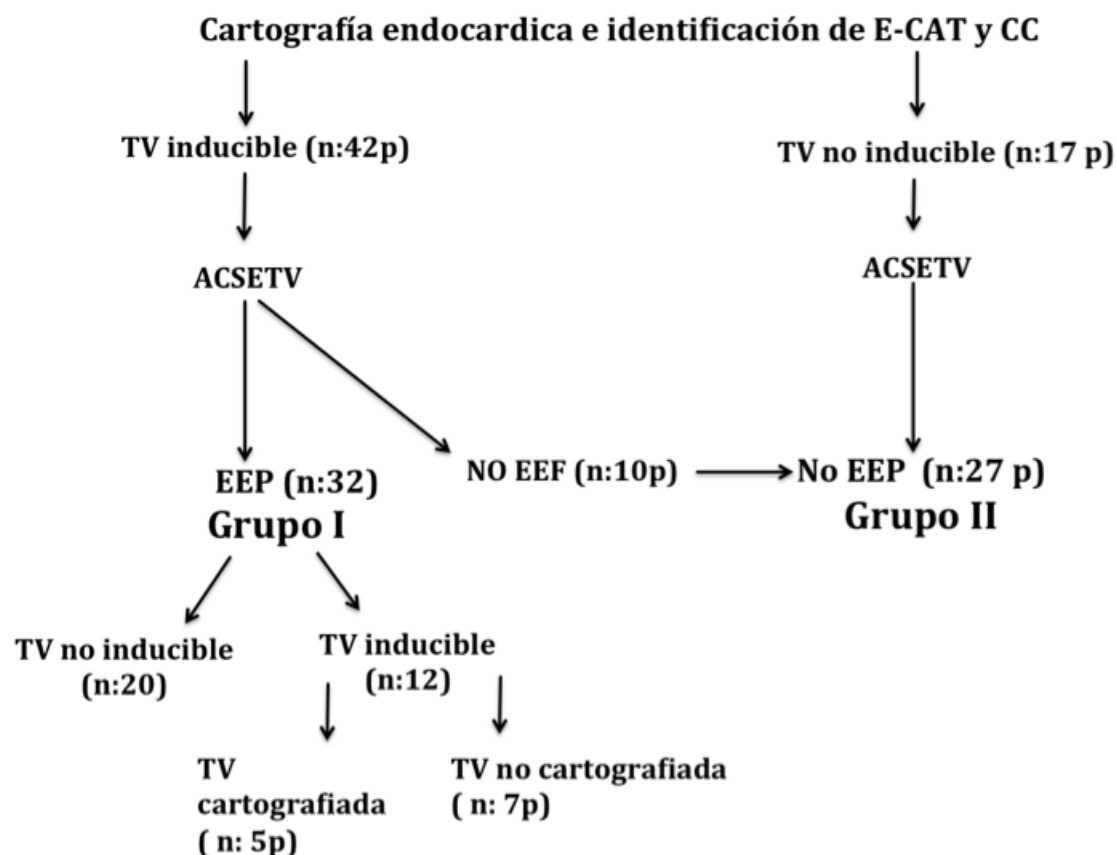


Figura 19. Diagrama de flujos de la población del estudio durante el procedimiento de ablación. ACSETV: ablación completa de sustrato endocárdico de TV. EEP estimulación eléctrica programada

Los grupos I y II no diferían en términos de edad 67 ± 11 vs. 66 ± 9 años, FEVI 29 ± 11 vs. 29 ± 10 y extensión de la cicatriz 75 ± 41 vs. 77 ± 44 cm², sin embargo el grupo I tendía a tener una cicatriz densa menos extensa 30 ± 20 vs. 37 ± 27 cm² (p: 0.1), un área de ablación menor 13 ± 9 vs. 16 ± 10 cm² (p: 0.1), mejor clase funcional (12% vs. 26%,

p=0.1 de los paciente estaban en CF III o IV) y una longitud de ciclo de la TV más larga (369±99 vs. 335±75 ms, p: 0.1).

3. Seguridad y complicaciones durante el procedimiento.

No se produjeron complicaciones mayores ni hubo mortalidad en el laboratorio de electrofisiología. Tampoco se observó un deterioro de la FEVI en un ECO de control posterior (29±10% vs. 31±11%, p: ns). Dos pacientes (3%) murieron por insuficiencia cardiaca en la semana siguiente al procedimiento. Ambos pacientes de 79 y 66 años estaban previamente en CF III y IV respectivamente y habían sido ingresados con TV incesante y múltiples descargas. La FEVI eran 20% y 15%, respectivamente.

4. Seguimiento: recurrencia de TV y mortalidad

No se perdió ningún paciente durante el seguimiento. Al año de seguimiento el 81% y 86% de los pacientes estaban libres de TV o descargas y al final del seguimiento (39±21 meses) los pacientes libres de TV y descargas fueron el 58% y 64% respectivamente (Figura 20).

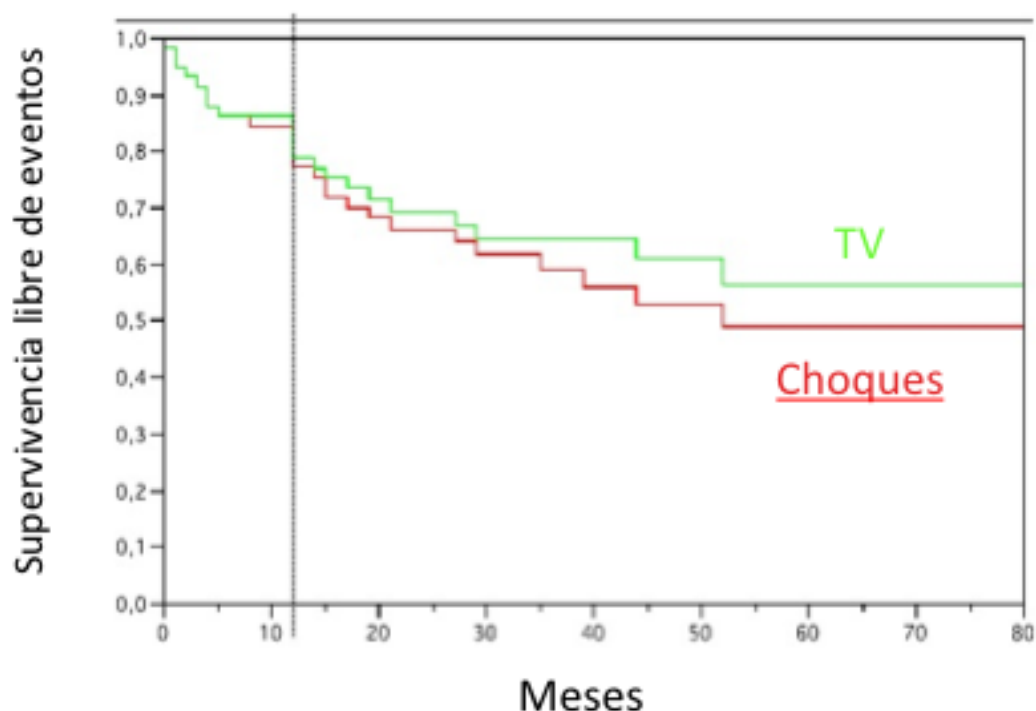


Figura 20: Curvas de Kaplan-Meier de las estimaciones de supervivencia libres de TV durante el seguimiento. Al año el 81 y el 86 % de los pacientes estaban libres de TV y de descargas. Al final del seguimiento (39±21 meses), el 58% y 64% de los pacientes permanecían libres de TV y descargas

Durante el seguimiento murieron 13 pacientes (22%), de los cuales 2 murieron por insuficiencia cardiaca la semana siguiente a la ablación, aunque no tuvieron episodios se consideró dado el corto seguimiento que habían tenido recurrencia de la TV, otros 3 de taquicardia ventricular incesante, uno presento una muerte súbita, 3 de murieron de insuficiencia cardiaca y 3 de causa no cardiaca.

5. Predictores de recurrencia.

La comparación entre pacientes con y sin recurrencias de TV de las variables clínicas, electrofisiológicas y relacionadas con la cicatriz se muestra en las Tablas I-IV. El análisis univariado identificó las siguientes variables como predictores de recurrencia de TV: La FEVI, localización del infarto anterior vs. inferior, ciclo de la TV clínica, extensión del área con E-CAT, extensión de la cicatriz y cicatriz densa. En lo referente a las descargas solo la FEVI, el ciclo de la TV clínica, extensión de la cicatriz y extensión de la cicatriz densa fueron predictores.

Material y Métodos. Resultados

	Total	Recurrencia (-)	Recurrencia (+)	P
N	59	34	25	
Eda, años	66±10	67±9	66±11	NS
Varón, N (%)	54 (91%)	31 (91%)	23 (92%)	NS
Diabetes, N (%)	21 (35%)	13(38%)	8 (32%)	NS
Hipertensión, N (%)	40 (67%)	23 (67%)	17 (68%)	NS
ACVA, N (%)	4 (6%)	2 (5%)	2 (8%)	NS
RCQ, N (%)	15(25%)	11 (32%)	4 (16%)	0.2
ACPT, N (%)	31(52%)	18 (51%)	13 (52%)	NS
CF III-IV, N (%)	11 (18%)	4 (11%)	7 (28%)	0.1
Loc. Inf.: Inf. vs. Ant.	40/19	27/7	13/12	0.04
FEVI, %	29±10	32±11	25±8	0.01
Ritmo sinusal/F. Aur./ Ritmo MP	48/6/5	28/3/3	20/3/2	NS
QRS ≥120 ms, N (%)	21 (35%)	9 (26%)	12 (48%)	0.1
Creatinina	1.2±0.6	1.1±0.3	1.4±0.8	0.1
IECA o ARA II, N (%)	53 (89%)	31 (91%)	22 (88%)	NS
B-bloqueantes, N (%)	52 (88%)	30 (88%)	22 (88%)	NS
Amiodarona/Sotalol, N (%)	20 (34%)	12 (35%)	8 (32%)	NS
Seguimiento (meses)	38±22	41±21	34±23	0.2

Tabla 1: Características Basales

	Total	Recurrencia (-)	Recurrencia (+)	P
LCTV media, ms	354±90	379±103	320±54	0.01
LCTV más rápida, ms	308±77	312±107	298±54	NS
No. (%) pacientes con descargas múltiples	37 (62%)	19 (55%)	18 (72%)	0.2
No. (%) pacientes con ≥2 morfologías de TV	13 (22%)	5 (14%)	8 (32%)	0.1

Tabla 2: Características de las taquicardias espontáneas

	Total	Recurrencia (-)	Recurrencia (+)	P
LCTV media, ms	372±99	396±116	342±64	0.07
No. (%) pacientes con TV cartografiables	30 (50%)	18 (52%)	12 (48%)	NS
No. (%) pacientes con registro de EMD	27 (45%)	17 (50%)	10 (40%)	NS
No. (%) pacientes con EEP post-ablación	32 (54%)	19 (55%)	13 (52%)	NS

Tabla 3: Características de las TV inducidas. EMD: electrogramas medio-diastólicos

	Total	Recurrencia (-)	Recurrencia (+)	p
Área endocárdica total, cm ²	177±46	169±53	189±31	0.1
Área cicatriz ≤1.5 mV,cm ²	76±42	60±32	97±44	0.0005
Área cicatriz ≤0.5 mV,cm ²	34±24	25±16	46±28	0.0005
No. (%) pacientes con E-CAT	57 (96%)	32 (94%)	25 (100%)	NS
Área de E-CAT, cm ²	16±10	13±7	21±11	0.005
No. (%) pacientes con CC	49 (83%)	23 (76%)	26 (92%)	0.1
No. (%) pacientes con TV relacionadas con CC	37 (62%)	21 (60%)	16 (64%)	NS
No. (%) pacientes con E-CAT y CC no eliminados	13 (22%)	7 (20%)	6 (24%)	NS

Tabla 4: Características de la cartografía electroanatómica. CC: Canales de conducción, E-CAT: electrogramas con componentes aislados y tardíos

	Riesgo proporcional	95% Intervalo de confianza	p
Área cicatriz ≤0.5 mV (por 25 cm ²)	2.65	1.72 - 4.09	<0.0001
LCTV (por 120 ms)	0.42	0.22 - 0.79	0.0076
FEVI	0.95	0.90-1.00	0.1

Tabla 5: Análisis de riesgos proporcionales ajustados por covariables de Cox mostrando los predictores de recurrencia

El análisis de riesgos proporcionales de Cox identificó al área de la cicatriz densa y al ciclo de la TV como los únicos predictores independientes de recurrencia de TV o de descargas del DAI (Tabla 5). En el modelo predictivo final las 2 variables se dividieron por encima y por debajo de la mediana, la cicatriz densa se definió como grande ($>25 \text{ cm}^2$) o pequeña ($\leq 25 \text{ cm}^2$) y según el ciclo se definió la taquicardia como rápida ($\leq 350 \text{ ms}$) o lenta ($>350 \text{ ms}$), (Figura 21). La concordancia entre cada grupo de datos (muestras de entrenamiento) y los datos originales (muestra original) fue excelente (slope shrinkage factor = 0.91; error máximo absoluto en probabilidad predeterminada <0.01).

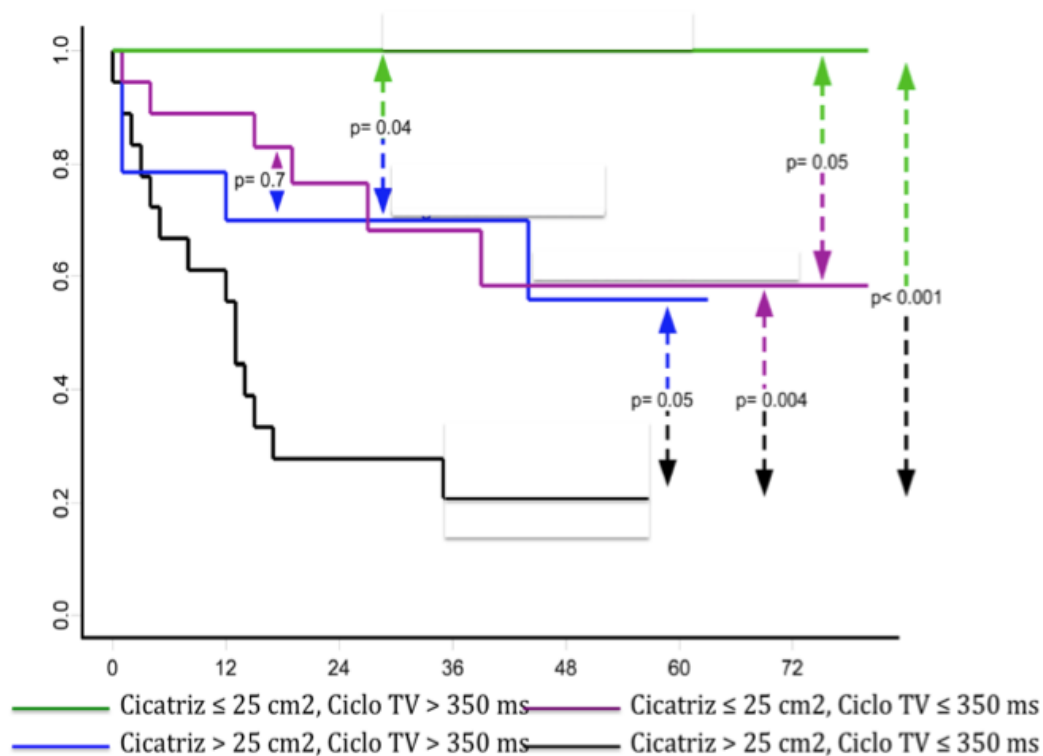


Figura 21: Análisis de Kaplan-Meier usando como objetivo final la recurrencia de TV: La extensión de la cicatriz densa y el ciclo de la TV se dicotomizaron tomando como referencia las mediana (25cm²) y 350 ms. Como puede observarse el mejor pronóstico lo tuvieron los pacientes con cicatrices ≤ 25 cm² y ciclo > 350 ms. Por el contrario los pacientes con cicatrices >25 cm² y ciclos ≤ 350 tuvieron el mayor índice de recurrencias

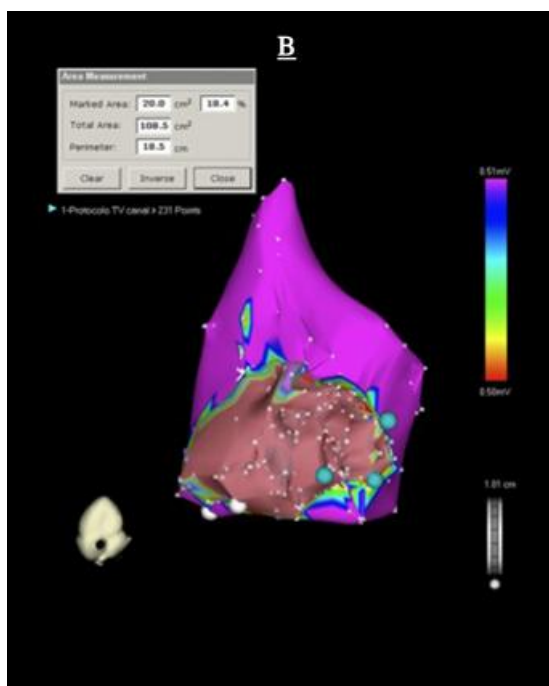
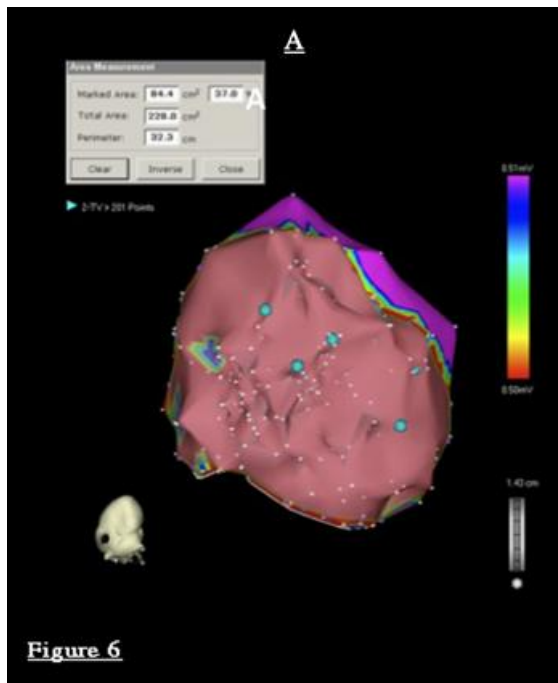


Figura 22: Tamaño de la cicatriz y recurrencia de TV. A) Mapa endocardico perteneciente a un paciente con infarto inferior y recurrencia de TV el área de la cicatriz densa es de (84.4 cm²). B) Mapa endocardico de un paciente con infarto inferior y ausencia de recurrencia de TV el área de la cicatriz densa es de 20 cm². Los E-CAT en azul

La figura 22 muestra los ejemplos de un paciente con recurrencia de TV (área de la cicatriz 84,4 cm²) y de un paciente sin recurrencia (área de la cicatriz 20 cm²). La inducibilidad de la TV clínica y consecuentemente la falta de una referencia exacta para la identificación del sustrato específico de la TV clínica no redujo la eficacia del procedimiento de ACSETV (figura 23 panel superior). Así mismo la EEP después de la ACSETV no fue un predictor de ausencia de recurrencias y no se encontraron diferencias en las curvas de Kaplan-Meier cuando se compararon los Grupos I y II (Figure 23 panel inferior).

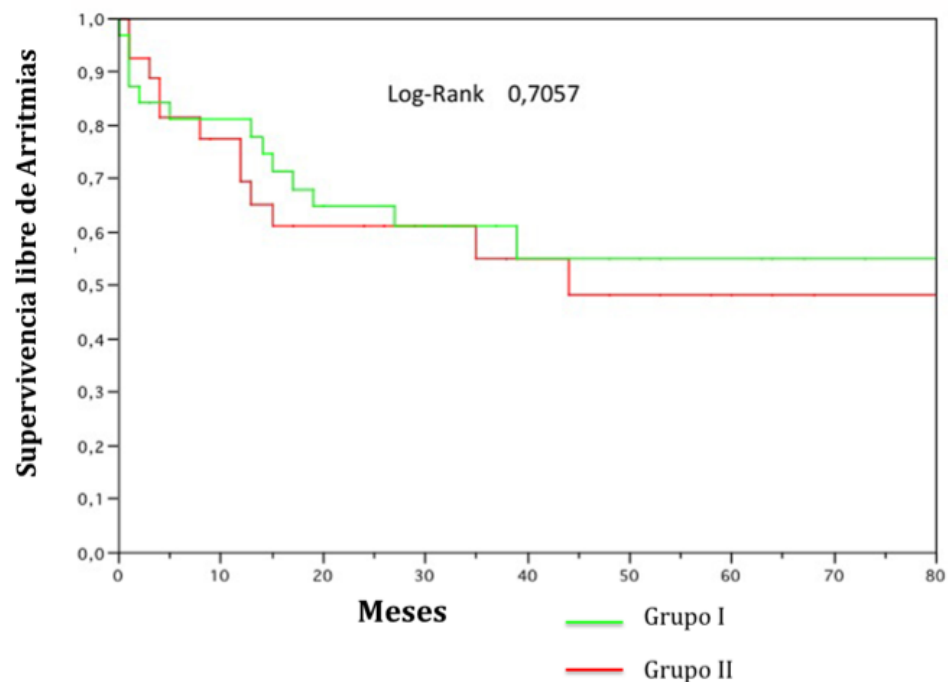
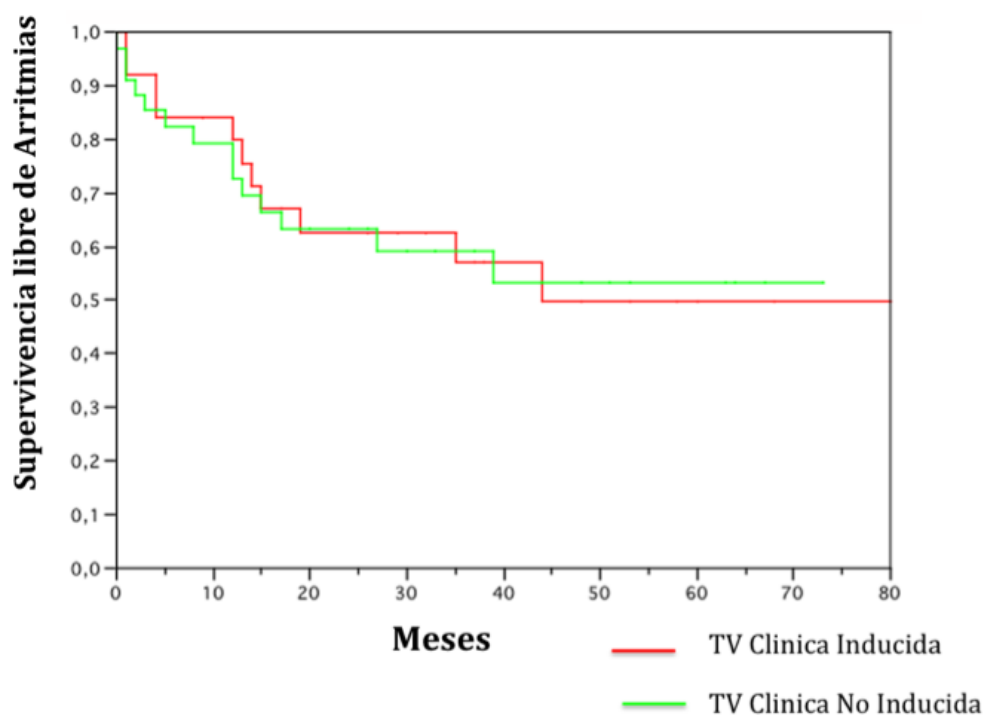


Figura 23: Curvas de Kaplan-Meier mostrando la ausencia de diferencia de eventos entre pacientes con inducción o no de la TV clínica (A) y pacientes en los que se realizó o no la EEP después de la ACSETV

Discusión

Este estudio realizado en un único centro aporta información clínica relevante aplicable a los procedimientos de ablación de sustrato de las TV: 1) La ablación completa de sustrato endocárdico de la cicatriz es segura y eficaz en una población de pacientes con TV que mayoritariamente no recibe tratamiento antiarrítmico asociado, 2) Esta estrategia reduce la complejidad del procedimiento de ablación y su eficacia no está condicionada por la inducción de la TV clínica ni por la realización de EEP después de la ablación, 3) Así mismo se han identificado los predictores de eficacia a largo plazo con lo que es posible la selección del paciente óptimo para esta estrategia de ablación en el que incluso podría prescindirse de la implantación de un DAI.

1. Diferencias con la estrategia de ablación estándar

Este es el estudio realizado en un único centro con más pacientes incluidos y con el seguimiento más largo de todos los relacionados con la ablación de sustrato de las TV.

Hay también diferencias significativas metodológicas con estudios previos que tienen importante relevancia clínica: los objetivos de la ablación fueron todos los E-CAT y CC y las cartografías de

estimulación y activación sólo se emplearon para identificar el sustrato de la TV espontánea siempre y cuando dispusiéramos de algún registro, el resto del procedimiento de ablación no fue guiado ni por cartografía de estimulación ni de activación. En los estudios previos la ablación se dirigió al sustrato identificado con cartografía de estimulación y activación, utilizando como referencia el ECG de TV espontáneas lo que implicó cierta grada de selección de los pacientes incluidos (98), en caso contrario se debían realizar múltiples inducciones para obtener los ECG de TV que sirvieran como guías: 66 TV inducidas en 16 pacientes (4,1 por paciente)(97), 81 en 19 pacientes (4,2 por paciente)(114) y 58 en 21 pacientes (2,8 por paciente) (117). En el presente estudio sólo se indujeron 57 TV en 59 pacientes (0.96 por paciente). Como consecuencia de la simplificación del procedimiento la duración del mismo se acortó (172 ± 46 min.) en comparación con estudios similares previos: $8,8\pm 1.9$ horas (97), 232 ± 67 min. (98), 396 ± 124 min. (114) y 342 ± 102 min.(117).

2. Seguridad de la ACSETV

A pesar de la ablación de extensas áreas del endocardio no observamos un incremento en el número de eventos embólicos, ni efectos proarrítmicos ni deterioro de la FEVI.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo no se deterioro despues de la ablación ($29\pm 10\%$ vs. $31\pm 11\%$, $p=ns$). Como ha sido reportado previamente (9), la ablación de zonas extensas en la cicatriz o en el borde no causa deterioro de la FEVI, seguramente porque las aplicaciones se realizan en zonas de cicatriz que carecen de capacidad contráctil. Los 2 pacientes que murieron en la semana posterior al procedimiento de ablación eran pacientes severamente enfermos en CF III y IV, con FEVI severamente deprimida y en taquicardia incesante las 24 horas previas a la ablación. Por lo tanto es muy probable que esta evolución adversa sea debida a las condiciones previas y no al procedimiento en sí. La mortalidad a largo plazo (22%) es aparentemente similar a la reportada en estudios similares con seguimientos más cortos: Stevenson y cols comunicaron una mortalidad al año del 18% en una población con una FEVI media del 25% (78), y Carbucicchio y cols una mortalidad

del 16 % durante un seguimiento medio de 22 meses con una FEVI media $36\pm 11\%$ (75). Estas cifras sugieren que la ACSETV no aumenta la mortalidad respecto a otros estudios de ablación de sustrato más selectiva. En nuestro estudio la mortalidad fue mayor en pacientes con recurrencia de TV que en los que no (36% vs. 11%, $p=0.051$), sugiriendo que la recurrencia de TV es un marcador de mal pronóstico.

3. Resultados a largo plazo

Al año y al final del seguimiento (39 ± 21 meses), el 81% y el 58% de los pacientes estuvieron libres de recurrencia respectivamente; estas cifras son similares a las de otros estudios de ablación de sustrato y a series de ablación convencional guiadas por cartografía de activación y de encarrilamiento. Una revisión reciente ha mostrado que el porcentaje de pacientes libres de recurrencia varía entre el 80–50% de los pacientes durante un seguimiento que oscilo de 6 a 18 meses: 1) Los resultados de la ACSETV son similares sino superiores a los obtenidos en pacientes con TV cartografiables (119,120), y 2) a los obtenidos en TV no cartografiables sometidos a ablación de sustrato (121-131). La eficacia de la ACSETV en una población en la que un 66% de los pacientes fueron dados de alta sin FFAA sugiere que el

tratamiento concomitante con FFAA no siempre es requerido, estos datos contrastan con otros estudios en los que la mayoría de los pacientes fueron mantenidos con tratamiento antiarrítmico (132).

4. Predictores de recurrencia de TV

La extensión de la cicatriz y el ciclo de la TV clínica son los únicos predictores de recurrencia de TV. La extensión de la cicatriz densa es mejor predictor que la FEVI, esta observación refuerza estudios previos que sugieren que la caracterización de la cicatriz es más relevante en la estratificación del riesgo arrítmico que la medición de la función ventricular (18, 47, 133). Probablemente en las cicatrices más extensas la presencia de sustrato no endocárdico y/o la aparición de nuevo sustrato por remodelado ventricular continuo sean más frecuentes.

La identificación de la extensión de la cicatriz como predictor de recurrencias tiene importantes implicaciones ya que se podrían identificar de forma no invasiva los respondedores a este tipo de procedimientos utilizando la RM, que es la técnica que proporciona una mayor definición de la anatomía cardíaca. Mediante la utilización del realce tardío con gadolinio podemos visualizar las zonas de cicatriz.

La extensión de la cicatriz valorada mediante resonancia ha sido correlacionada en distintos estudios con el pronóstico.

Yan *et al*(19) demostraron que la caracterización del TH mediante RM es un predictor de mortalidad. Posteriormente Schmidt *et al*(18) describieron que la cantidad de TH fue el único predictor de inducibilidad de TV. Además mediante el procesado de las imágenes del realce tardío se puede definir la zona de ZC y las zonas de TH. La localización y la extensión de la cicatriz determinada mediante RM ha demostrado tener buena correlación con la cartografía de voltaje endocavitaria. Cuando se han relacionado los mapas obtenidos mediante resonancia con la información obtenida mediante la reconstrucción electroanatómica endocavitaria realizada con el navegador se han obtenido varios datos interesantes. Todos los puntos críticos relacionados con el circuito arrítmico están en regiones con realce tardío. La mayor parte de los istmos han sido hallados dentro de la zona de cicatriz densa(47, 134). Los puntos de éxito en la ablación se localizaban en regiones con TH y la ablación incompleta de este TH predijo las recurrencias en modelos experimentales animales(135).

Estos avances en las técnicas de imagen pueden ayudar en el futuro a una caracterización del sustrato no invasiva, contribuyendo a una definición óptima de la cicatriz y eliminando los errores producidos en ocasiones por el mal contacto del catéter o la interposición de estructuras como la grasa epicárdica. La integración de la información aportada por la RM con la cartografía del navegador puede llevar a la obtención de mapas más precisos, a acortar los tiempos de procedimiento y a mejorar los resultados a largo plazo de la ablación.

El otro predictor independiente de recurrencia es el ciclo de la TV clínica: a menor longitud de ciclo mayor probabilidad de recurrencia. Esta observación podría explicarse por el hecho de que no todas las TV rápidas están relacionadas con E-CAT. La figura 24 muestra los electrogramas registrados durante ritmo sinusal en el punto donde electrogramas medio-diastólicos fueron registrados durante una TV rápida inducida después de la ACSETV. Aunque estos electrogramas presentan múltiples componentes se aprecia la ausencia de una línea isoeletrica que separe los diferentes component

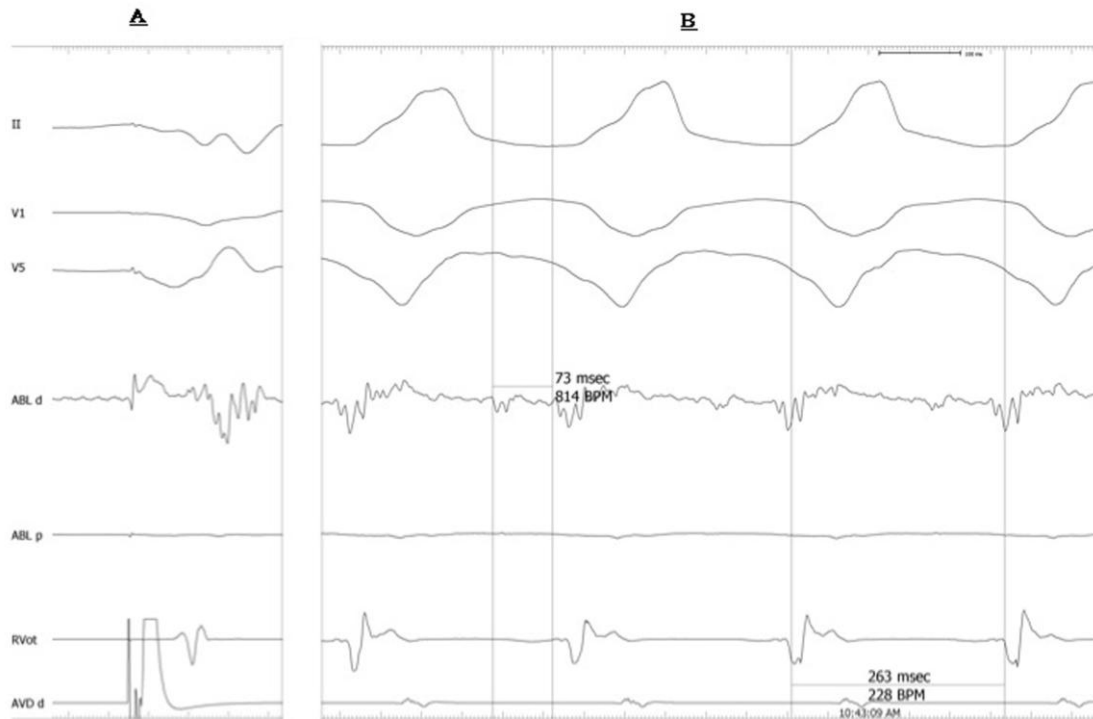


Figura 24: Sustrato de una TV rápida. Electrograma con múltiples componentes (A) registrado en el punto en que se registraron electrogramas medio-diastólicos durante TV (B). La ablación de estos electrogramas suprimió la ablación de la TV

5. Estimulación eléctrica programada después de la ACSETV

La homogeneización de la cicatriz mediante la ACSETV aparentemente hace que la EEP y la cartografía después de la ablación sean irrelevantes en la medida en que no modifican la probabilidad de recurrencia. Esto es probablemente debido a que los E-CAT son muy sensible en la identificación de los istmos de las TV y que por tanto

son la variable surrogada perfecta de los electrogramas medio-diastólicos, de esta forma si una TV permanece inducible después de la ACSETV es porque el sustrato no está localizado en el endocardio y aunque la induzcamos no seremos capaces de eliminarla y por tanto de modificar el pronóstico. En esta dirección está la observación de que de las 5 TV estables inducidas después de la ACSETV solo en una encontramos electrogramas medio-diastólicos después de una cartografía detallada. Estudios recientes también ponen en duda la utilidad de la estimulación programada después de ablaciones amplias de sustrato (136)

Las diferencias basales entre los grupos I y II no explican un pronóstico similar a pesar de una estrategia supuestamente menos agresiva en el grupo II. En el grupo II no estaban incluidos pacientes con menos riesgo sino pacientes con TV no inducibles basalmente y pacientes en peor situación clínica en los cuales se considero más seguro evitar nuevas inducciones de TV y terminar el procedimiento. Los Grupos I y II no difirieron en edad o FEVI, pero en el grupo I había una tendencia a tener mejor clase funcional, taquicardias más lentas y menor extensión de la cicatriz.

6. Limitaciones

Los pacientes no fueron aleatorizados a las diferentes estrategias de ablación por eso no es posible asegurar que la ACSETV es más eficaz que otras estrategias de ablación. Los pacientes tampoco fueron aleatorizados a la realización de EEP después de la ACSETV por lo tanto no podemos saber si la EEP es relevante o no después de la ACSETV. En un 20% de los pacientes no todo el sustrato ventricular fue tratado, por lo tanto es posible que de haberse realizado una ablación completa en estos pacientes la eficacia fuera mejor. Por último queda la incertidumbre de si haber tratado todas las TV inducibles no clínicas hubiera aumentado también la eficacia

Conclusiones

Conclusiones

Conclusiones

Los datos presentados en este estudio demuestran que :

1. La ACSETV es segura ya que en comparación con estudios previos no incrementa el riesgo de complicaciones relacionadas con el procedimiento, no aumenta la mortalidad periprocedimiento ni a largo plazo y no produce deterioro de la función ventricular valorada mediante ecocardiografía.
2. La ACSETV es un procedimiento mas simple que el procedimiento de ablación de sustrato estándar ya que no requiere múltiples inducciones ni cartografía en taquicardia lo que se traduce en un menor número de taquicardias inducidas y menor duración del procedimiento.
3. La eficacia aguda de supresión de la inducibilidad en el 70% de los casos es similar a la del procedimiento estándar, respecto al porcentaje de pacientes libres de recurrencias (80% a los 12 meses) este procedimiento es probablemente mas eficaz.
4. Esta estrategia puede aplicarse a los pacientes en los que no hay registro de las taquicardias espontáneas y no requiere la identificación específica del sustrato relacionado con una taquicardia

Conclusiones

determinada como ocurre en los pacientes portadores de DAI con descargas

5. La identificación de la extensión de la cicatriz y del ciclo de la taquicardia como predictores de recurrencia permite estratificar el riesgo de una forma simple e identificar a los pacientes con cicatrices ≤ 25 cm² y ciclo > 350 ms como candidatos ideales a este tipo de procedimiento ya que las probabilidades de recurrencia son mínimas. Los pacientes con cicatrices grandes (> 25 cm² y TV rápidas) podrían requerir la inducción y cartografías de TV después de completar el procedimiento de ACSETV.

6. La ACSETV podría ser una terapia alternativa a los siempre peligrosos fármacos antiarrítmicos para el tratamiento de las descargas de DAI.

Bibliografía

Bibliografía

1. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989 Jan;117(1):151-9.
2. Olshausen KV, Witt T, Pop T, Treese N, Bethge KP, Meyer J. Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. *Am J Cardiol.* 1991 Feb 15;67(5):381-6.
3. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006 Sep 5;114(10):e385-484.
4. Callans D. Ventricular Tachycardia in Patients with Coronary Artery Disease. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.* 5 ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 669-73.
5. Volpi A, Cavalli A, Turato R, Barlera S, Santoro E, Negri E. Incidence and short-term prognosis of late sustained ventricular tachycardia after myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-3) Data Base. *Am Heart J.* 2001 Jul;142(1):87-92.

6. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):165-71.
7. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacretaz E, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):31-40.
8. Mont L, Valentino M, Sambola A, Matas M, Aguinaga L, Brugada J. Arrhythmia recurrence in patients with a healed myocardial infarction who received an implantable defibrillator: analysis according to the clinical presentation. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Aug;34(2):351-7.
9. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2657-65.
10. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Wilde AA, Coronel R, Becker AE, et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*. 1988 Mar;77(3):589-606.
11. Miller JM, Harken AH, Hargrove WC, Josephson ME. Pattern of endocardial activation during sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Dec;6(6):1280-7.

12. de Bakker JM, Janse MJ, Van Capelle FJ, Durrer D. Endocardial mapping by simultaneous recording of endocardial electrograms during cardiac surgery for ventricular aneurysm. *J Am Coll Cardiol.* 1983 Nov;2(5):947-53.
13. Horowitz L, Josephson M, Harken A. Epicardial and endocardial activation during sustained ventricular tachycardia in man. *Circulation.* 1980 June 1, 1980;61(6):1227-38.
14. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, et al. Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. *Circulation.* 1993 Sep;88(3):915-26.
15. Fenoglio J, Pham T, Harken A, Horowitz L, Josephson M, Wit A. Recurrent sustained ventricular tachycardia: structure and ultrastructure of subendocardial regions in which tachycardia originates. *Circulation.* 1983 September 1, 1983;68(3):518-33.
16. de Bakker JM, Coronel R, Tasseron S, Wilde AA, Opthof T, Janse MJ, et al. Ventricular tachycardia in the infarcted, Langendorff-perfused human heart: role of the arrangement of surviving cardiac fibers. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Jun;15(7):1594-607.
17. Wijnmaalen AP, Schaliij MJ, von der Thüsen JH, Klautz RJM, Zeppenfeld K. Early Reperfusion During Acute Myocardial Infarction Affects Ventricular Tachycardia Characteristics and the Chronic Electroanatomic and Histological Substrate. *Circulation.* 2010 May 4, 2010;121(17):1887-95.
18. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with

left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007 Apr 17;115(15):2006-14.

19. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):32-9.

20. Haqqani HM, Kalman JM, Roberts-Thomson KC, Balasubramaniam RN, Rosso R, Snowdon RL, et al. Fundamental differences in electrophysiologic and electroanatomic substrate between ischemic cardiomyopathy patients with and without clinical ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 7;54(2):166-73.

21. Saffitz JE, Schuessler RB, Yamada KA. Mechanisms of remodeling of gap junction distributions and the development of anatomic substrates of arrhythmias. *Cardiovascular research*. 1999 May;42(2):309-17.

22. Beardslee MA, Laing JG, Beyer EC, Saffitz JE. Rapid turnover of connexin43 in the adult rat heart. *Circ Res*. 1998 Sep 21;83(6):629-35.

23. Kieken F, Mutsaers N, Dolmatova E, Virgil K, Wit AL, Kellezi A, et al. Structural and molecular mechanisms of gap junction remodeling in epicardial border zone myocytes following myocardial infarction. *Circ Res*. 2009 May 8;104(9):1103-12.

24. van Rijen HV, Eckardt D, Degen J, Theis M, Ott T, Willecke K, et al. Slow conduction and enhanced anisotropy increase the propensity for ventricular tachyarrhythmias in adult mice with induced deletion of connexin43. *Circulation*. 2004 Mar 2;109(8):1048-55.

-
25. van Veen TA, Stein M, Royer A, Le Quang K, Charpentier F, Colledge WH, et al. Impaired impulse propagation in Scn5a-knockout mice: combined contribution of excitability, connexin expression, and tissue architecture in relation to aging. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):1927-35.
 26. Camelliti P, Borg TK, Kohl P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. *Cardiovascular research*. 2005 Jan 1;65(1):40-51.
 27. Kanekar S, Hirozanne T, Terracio L, Borg TK. Cardiac fibroblasts: form and function. *Cardiovasc Pathol*. 1998;7:127-33.
 28. Souders CA, Bowers SL, Baudino TA. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. *Circ Res*. 2009 Dec 4;105(12):1164-76.
 29. Louault C, Benamer N, Faivre JF, Potreau D, Bescond J. Implication of connexins 40 and 43 in functional coupling between mouse cardiac fibroblasts in primary culture. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Oct;1778(10):2097-104.
 30. Kohl P. Heterogeneous cell coupling in the heart: an electrophysiological role for fibroblasts. *Circ Res*. 2003 Sep 5;93(5):381-3.
 31. De Maziere AM, van Ginneken AC, Wilders R, Jongsma HJ, Bouman LN. Spatial and functional relationship between myocytes and fibroblasts in the rabbit sinoatrial node. *J Mol Cell Cardiol*. 1992 Jun;24(6):567-78.
 32. Muñoz V, Zlochiver S, Jalife J. Fibrosis and Fibroblast Infiltration: an Active Structural Substrate for Altered Propagation and Spontaneous Tachyarrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, editors.

Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 5 ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 215-21.

33. Spach MS, Boineau JP. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997 Feb;20(2 Pt 2):397-413.

34. Gabbiani G. The cellular derivation and the life span of the myofibroblast. *Pathol Res Pract.* 1996 Jul;192(7):708-11.

35. Willems IE, Havenith MG, De Mey JG, Daemen MJ. The alpha-smooth muscle actin-positive cells in healing human myocardial scars. *Am J Pathol.* 1994 Oct;145(4):868-75.

36. Vasquez C, Mohandas P, Louie KL, Benamer N, Bapat AC, Morley GE. Enhanced fibroblast-myocyte interactions in response to cardiac injury. *Circ Res.* 2010 Oct 15;107(8):1011-20.

37. Gaudesius G, Miragoli M, Thomas SP, Rohr S. Coupling of cardiac electrical activity over extended distances by fibroblasts of cardiac origin. *Circ Res.* 2003 Sep 5;93(5):421-8.

38. Miragoli M, Gaudesius G, Rohr S. Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by myofibroblasts. *Circ Res.* 2006 Mar 31;98(6):801-10.

39. Miragoli M, Salvarani N, Rohr S. Myofibroblasts induce ectopic activity in cardiac tissue. *Circ Res.* 2007 Oct 12;101(8):755-8.

40. Thompson SA, Copeland CR, Reich DH, Tung L. Mechanical Coupling Between Myofibroblasts and Cardiomyocytes Slows Electric Conduction in Fibrotic Cell Monolayers / Clinical Perspective. *Circulation.* 2011 May 17, 2011;123(19):2083-93.

-
41. Horowitz LN, Josephson ME, Harken AH. Epicardial and endocardial activation during sustained ventricular tachycardia in man. *Circulation*. 1980 Jun;61(6):1227-38.
 42. Blanchard SM, Walcott GP, Wharton JM, Ideker RE. Why is catheter ablation less successful than surgery for treating ventricular tachycardia that results from coronary artery disease? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994 Dec;17(12 Pt 1):2315-35.
 43. Reddy VY, Wroblewski D, Houghtaling C, Josephson ME, Ruskin JN. Combined epicardial and endocardial electroanatomic mapping in a porcine model of healed myocardial infarction. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3236-42.
 44. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, Piccioni J, Sanchez O, Velarde JL, et al. Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998 Mar;9(3):229-39.
 45. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996 Jun;7(6):531-6.
 46. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Oliveira F, Ramires JAF. Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(6):1442-9.
 47. Perez-David E, Arenal A, Rubio-Guivernau JL, del Castillo R, Atea L, Arbelo E, et al. Noninvasive identification of ventricular tachycardia-related conducting channels using contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chronic myocardial

infarction: comparison of signal intensity scar mapping and endocardial voltage mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 11;57(2):184-94.

48. Soejima K, Stevenson WG, Sapp JL, Selwyn AP, Couper G, Epstein LM. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy: The importance of low-voltage scars. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1834-42.

49. Garcia FC, Bazan V, Zado ES, Ren JF, Marchlinski FE. Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2009 Aug 4;120(5):366-75.

50. Sacher F, Roberts-Thomson K, Maury P, Tedrow U, Nault I, Steven D, et al. Epicardial ventricular tachycardia ablation a multicenter safety study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 25;55(21):2366-72.

51. Yoshiga Y, Mathew S, Wissner E, Tilz R, Fuernkranz A, Metzner A, et al. Correlation between substrate location and ablation strategy in patients with ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2012 Aug;9(8):1192-9.

52. Berruezo A, Mont L, Nava S, Chueca E, Bartholomay E, Brugada J. Electrocardiographic recognition of the epicardial origin of ventricular tachycardias. *Circulation*. 2004 Apr 20;109(15):1842-7.

53. Tedrow U, Stevenson WG. Strategies for Epicardial Mapping and Ablation of Ventricular Tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Feb 2.

-
54. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med.* 1997 Nov 27;337(22):1576-83.
55. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation.* 2000 Mar 21;101(11):1297-302.
56. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000 Dec;21(24):2071-8.
57. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000 Aug 15;102(7):748-54.
58. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(3):225-37.
59. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter

Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med. 1996 Dec 26;335(26):1933-40.

60. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002 Mar 21;346(12):877-83.

61. Arenal A, Ortiz M, Peinado R, Merino JL, Quesada A, Atienza F, et al. Differentiation of ventricular and supraventricular tachycardias based on the analysis of the first postpacing interval after sequential anti-tachycardia pacing in implantable cardioverter-defibrillator patients. Heart Rhythm. 2007 Mar;4(3):316-22.

62. Credner SC, Klingenhoben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications. J Am Coll Cardiol. 1998 Dec;32(7):1909-15.

63. Goldberger Z, Lampert R. Implantable cardioverter-defibrillators: expanding indications and technologies. JAMA. 2006 Feb 15;295(7):809-18.

64. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. Circulation. 2004 Dec 21;110(25):3760-5.

65. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. N Engl J Med. 2008 Sep 4;359(10):1009-17.

66. Bilge AK, Ozben B, Demircan S, Cinar M, Yilmaz E, Adalet K. Depression and anxiety status of patients with implantable

cardioverter defibrillator and precipitating factors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006 Jun;29(6):619-26.

67. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Apr 8;51(14):1357-65.

68. Kamphuis HC, de Leeuw JR, Derksen R, Hauer RN, Winnubst JA. Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study. *Europace.* 2003 Oct;5(4):381-9.

69. Sears SE, Jr., Conti JB. Understanding implantable cardioverter defibrillator shocks and storms: medical and psychosocial considerations for research and clinical care. *Clin Cardiol.* 2003 Mar;26(3):107-11.

70. Villacastin J, Almendral J, Arenal A, Albertos J, Ormaetxe J, Peinado R, et al. Incidence and clinical significance of multiple consecutive, appropriate, high-energy discharges in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *Circulation.* 1996 Feb 15;93(4):753-62.

71. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol.* 1997 Nov 13;80(9B):35J-9J.

72. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985 Mar-Apr;27(5):335-71.

73. Kuhlkamp V, Mewis C, Mermi J, Bosch RF, Seipel L. Suppression of sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison of d,l-sotalol

with no antiarrhythmic drug treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jan;33(1):46-52.

74. Mallidi J, Nadkarni GN, Berger RD, Calkins H, Nazarian S. Meta-analysis of catheter ablation as an adjunct to medical therapy for treatment of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. *Heart Rhythm.* 2011 Apr;8(4):503-10.

75. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldi F, Fassini G, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):462-9.

76. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, Goyal R, Brinkman K, Hasse C, et al. A prospective evaluation of catheter ablation of ventricular tachycardia as adjuvant therapy in patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation.* 1997 Sep 2;96(5):1525-31.

77. Calkins H, Epstein A, Packer D, Arria AM, Hummel J, Gilligan DM, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. Cooled RF Multi Center Investigators Group. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jun;35(7):1905-14.

78. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation.* 2008 Dec 16;118(25):2773-82.

79. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, Bai R, Mohanty P, Carbucicchio C, et al. Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul 10;60(2):132-41.
80. Bogun F, Kim HM, Han J, Tamirissa K, Tschopp D, Reich S, et al. Comparison of mapping criteria for hemodynamically tolerated, postinfarction ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2006 Jan;3(1):20-6.
81. Bogun F, Bahu M, Knight BP, Weiss R, Paladino W, Harvey M, et al. Comparison of effective and ineffective target sites that demonstrate concealed entrainment in patients with coronary artery disease undergoing radiofrequency ablation of ventricular tachycardia. *Circulation*. 1997 Jan 7;95(1):183-90.
82. Brunckhorst CB, Stevenson WG, Soejima K, Maisel WH, Delacretaz E, Friedman PL, et al. Relationship of slow conduction detected by pace-mapping to ventricular tachycardia re-entry circuit sites after infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 5;41(5):802-9.
83. de Chillou C, Lacroix D, Klug D, et al. Isthmus characteristics of reentrant ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105:726-31.
84. El-Shalakany A, Hadjis T, Papageorgiou P, et al. Entrainment/mapping criteria for the prediction of termination of ventricular tachycardia by single radiofrequency lesion in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;99:2283-9.

85. Della Bella P, De Ponti R, Uriarte JA, et al. Catheter ablation and antiarrhythmic drugs for haemodynamically tolerated postinfarction ventricular tachycardia: long-term outcome in relation to acute electrophysiological findings. *Eur Heart J*. 2002; 23:414–424.
86. Brugada J, Berruezo A, Cuesta A, Osca J, Chueca E, Fosch X, et al. Nonsurgical transthoracic epicardial radiofrequency ablation: An alternative in incessant ventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(11):2036-43.
87. Schweikert RA, Saliba WI, Tomassoni G, Marrouche NF, Cole CR, Dresing TJ, et al. Percutaneous pericardial instrumentation for endo-epicardial mapping of previously failed ablations. *Circulation*. 2003 Sep 16;108(11):1329-35.
88. Soejima K, Couper G, Cooper JM, Sapp JL, Epstein LM, Stevenson WG. Subxyphoid surgical approach for epicardial catheter-based mapping and ablation in patients with prior cardiac surgery or difficult pericardial access. *ACC Current Journal Review*. 2005;14(1):49-50.
89. Inoue H, Waller BF, Zipes DP. Intracoronary ethyl alcohol or phenol injection ablates aconitine-induced ventricular tachycardia in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 1987 Dec;10(6):1342-9.
90. Tokuda M, Sobieszczyk P, Eisenhauer AC, Kojodjojo P, Inada K, Koplán BA, et al. Transcoronary ethanol ablation for recurrent ventricular tachycardia after failed catheter ablation: an update. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Dec;4(6):889-96.
91. Nogami A, Kubota S, Adachi M, Igawa O. Electrophysiologic and histopathologic findings of the ablation sites for ventricular

fibrillation in a patient with ischemic cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009 Mar;24(2):133-7.

92. Fitzgerald DM, Friday KJ, Wah J, et al. Electrogram patterns predicting successful catheter ablation of ventricular tachycardia. *Circulation* 1988; 77:806-14.

93. Stevenson WG, Khan H, Sager P, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:1647-70.

94. Stevenson WG, Friedman PL, Sager PT, et al. Exploring postinfarction reentrant ventricular tachycardia with entrainment mapping. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1180-9.

95. Bogun F, Knight B, Goyal R, et al. Discrete systolic potentials during ventricular tachycardia in patients with prior myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:364-9.

96. Kay GN, Epstein AE and Plumb VJ. Regions of slow conduction in sustained ventricular tachycardia: direct endocardial recordings and functional characterization in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 11:109-116.

97. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2000 Mar 21;101(11):1288-96.

98. Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, Villacastin J, Fdez-Portales J, Sousa E, et al. Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular

tachycardias in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1;41(1):81-92.

99. Arenal A, del Castillo S, Gonzalez-Torrecilla E, Atienza F, Ortiz M, Jimenez J, et al. Tachycardia-related channel in the scar tissue in patients with sustained monomorphic ventricular tachycardias: influence of the voltage scar definition. *Circulation*. 2004 Oct 26;110(17):2568-74.

100. Verma A, Marrouche NF, Schweikert RA, Saliba W, Wazni O, Cummings J, et al. Relationship between successful ablation sites and the scar border zone defined by substrate mapping for ventricular tachycardia post-myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 May;16(5):465-71.

101. el-Sherif N, Gough WB, Zeiler RH, et al. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 12. Spontaneous versus induced reentry and intramural versus epicardial circuits. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:124-32.

102. Yousef ZR, Redwood SR, Marber MS. Postinfarction left ventricular remodelling: where are the theories and trials leading us? *Heart* 2000; 83:76 – 80.

103. Kleber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev* 2004; 84:431-88.

104. de Bakker JM, van Rijen HM. Continuous and discontinuous propagation in heart muscle. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:567-73.

105. Cassidy DM, Vassallo JA, Marchlinski FE, Buxton AE, Untereker WJ, Josephson ME. Endocardial mapping in humans in sinus rhythm

with normal LVs: activation patterns and characteristics of electrograms. *Circulation*. 1984; 70:37–42.

106. Callans DJ, Ren JF, Michele J, Marchlinski FE, Dillon SM. Electroanatomic left ventricular mapping in the porcine model of healed anterior myocardial infarction. Correlation with intracardiac echocardiography and pathological analysis. *Circulation* 1999; 100: 1744-1750

107. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. A novel method for non-fluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart: in vitro and in vivo accuracy results. *Circulation*. 1997; 95:1611–1622.

108. Shpun S, Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. Guidance of radio-frequency endocardial ablation with real-time three-dimensional magnetic navigation system. *Circulation* 1997; 96:2016–2021.

109. Otomo K, Gonzalez MD, Beckman KJ et al. Reversing the direction of paced ventricular and atrial wavefronts reveals an oblique course in accessory AV pathways and improves location for catheter ablation. *Circulation*. 2001; 104:550-556.

110. Shah D, Haissaguerre M, Jais P et al. Left atrial appendage activity masquerading as pulmonary vein potentials. *Circulation* 2002; 105: 2821-2825

111. Arenal A, Almendral J, M-Alday J et al. Rate-dependent conduction block of the crista terminalis in patients with typical atrial flutter. Influence on the evaluation of cavotricuspid isthmus conduction block. *Circulation* 1999; 99: 2771-2778.

112. Brunckhorst CB, Stevenson WG, Jackman WM, et al. Ventricular mapping during atrial and ventricular pacing. Relationship of

multipotential electrograms to ventricular tachycardia reentry circuits after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002; 23:1131-1138.

113. Nakahara S, Tung R, Ramirez RJ, Michowitz Y, Vaseghi M, Buch E, et al. Characterization of the arrhythmogenic substrate in ischemic and nonischemic cardiomyopathy implications for catheter ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 25;55(21):2355-65.

114. Bogun F, Good E, Reich S, Elmouchi D, Iqbal P, Lemola K, et al. Isolated potentials during sinus rhythm and pace-mapping within scars as guides for ablation of post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2006 May 16;47(10):2013-9.

115. Hsia HH, Lin D, Sauer WH, Callans DJ, Marchlinski FE. Anatomic characterization of endocardial substrate for hemodynamically stable reentrant ventricular tachycardia: identification of endocardial conducting channels. *Heart Rhythm.* 2006;3:503-12.

116. Soejima K, Stevenson WG, Maisel WH, et al. Electrically unexcitable scar mapping based on pacing threshold for identification of the reentry circuit isthmus feasibility for guiding ventricular tachycardia ablation. *Circulation.* 2002; 106:1678-1683.

117. Nakahara S, Tung R, Ramirez RJ, Gima J, Wiener I, Mahajan A, Boyle NG, Shivkumar K. Distribution of late potentials within infarct scars assessed by ultra high-density mapping. *Heart Rhythm* 2010; 7:1817-1824.

118. Crawford T; Cowger J, Desjardins B, et al. Determinants of Postinfarction Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:624-631.

-
119. Morady F, Harvey M, Kalbfleisch SJ, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87:363–372.
120. Gonska BD, Cao K, Schaumann A, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in 136 patients with coronary artery disease: results and longterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1506–1514.
121. Della Bella P, Riva S, Fassini G, et al. Incidence and significance of pleomorphism in patients with postmyocardial infarction ventricular tachycardia. Acute and long-term outcome of radiofrequency catheter ablation. *Eur Heart J* 2004; 25:1127–1138.
122. Soejima K, Suzuki M, Maisel WH, et al. Catheter ablation in patients with multiple and unstable ventricular tachycardias after myocardial infarction: short ablation lines guided by reentry circuit isthmuses and sinus rhythm mapping. *Circulation* 2001; 104:664–669.
123. Sra J, Bhatia A, Dhala A, et al. Electroanatomically guided catheter ablation of ventricular tachycardias causing multiple defibrillator shocks. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24:1645–1652.
124. Segal OR, Chow AW, Markides V, et al. Long-term results after ablation of infarct-related ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2005; 2:474–482.
125. Deneke T, Grewe PH, Lawo T, et al. Substrate-modification using electroanatomical mapping in sinus rhythm to treat ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Z Kardiol* 2005; 94:453–460.

126. Klemm HU, Ventura R, Steven D, et al. Catheter ablation of multiple ventricular tachycardias after myocardial infarction guided by combined contact and noncontact mapping. *Circulation* 2007; 115:2697–2704.

127. Deneke T, Lawo T, Grewe PH, et al. Usefulness of a limited linear ablation of post-myocardial infarction ventricular tachycardia using a standardized approach based on sinus rhythm mapping. *Am J Cardiol* 2010; 105:1235–1239.

128. Kottkamp H, Wetzel U, Schirdewahn P, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in remote myocardial infarction: substrate description guiding placement of individual linear lesions targeting noninducibility. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:675–681.

129. Kautzner J, Cihak R, Peichl P, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia following myocardial infarction using three-dimensional electroanatomical mapping. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:342–347.

130. Reddy VY, Neuzil P, Taborsky M, et al. Short-term results of substrate mapping and radiofrequency ablation of ischemic ventricular tachycardia using a saline-irrigated catheter. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2228–2236.

131. Tanner H, Hindricks G, Volkmer M, et al. Catheter ablation of recurrent scarrelated ventricular tachycardia using electroanatomical mapping and irrigated ablation technology: results of the prospective multicenter Euro-VT-study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21:47–53.

132. Della Bella P, De Ponti R, Uriarte JA, Tondo C, Klersy C, Carbucicchio C, Storti C, Riva S, Longobardi M. Catheter ablation and

antiarrhythmic drugs for haemodynamically tolerated postinfarction ventricular tachycardia: long-term outcome in relation to acute electrophysiological findings. *Eur Heart J.* 2002; 23:414–424.

133. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:1104-8.

134. Desjardins B, Crawford T, Good E, Oral H, Chugh A, Pelosi F, et al. Infarct architecture and characteristics on delayed enhanced magnetic resonance imaging and electroanatomic mapping in patients with postinfarction ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm.* 2009 May;6(5):644-51.

135. Estner HL, Zviman MM, Herzka D, Miller F, Castro V, Nazarian S, et al. The critical isthmus sites of ischemic ventricular tachycardia are in zones of tissue heterogeneity, visualized by magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm.* 2011 Dec;8(12):1942-9.

136. Jais P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, et al. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation.* 2012 May 8;125(18):2184-96.

Bibliografía

Anexos

Ablation of Electrograms With an Isolated, Delayed Component as Treatment of Unmappable Monomorphic Ventricular Tachycardias in Patients With Structural Heart Disease

Angel Arenal, MD, Esteban Glez-Torrecilla, MD, Mercedes Ortiz, PhD, Julian Villacastín, MD, Javier Fdez-Portales, MD, Elena Sousa, MD, Silvia del Castillo, MD, Leopoldo Perez de Isla, MD, Javier Jimenez, MD, Jesus Almendral, MD

Madrid, Spain

OBJECTIVES	We sought to evaluate the feasibility of identifying and ablating the substrate of unmappable ventricular tachycardia (VT).
BACKGROUND	Noninducible and nonstable VT cannot be ablated by the conventional approach.
METHODS	We studied 24 patients with documented monomorphic VT. Twenty-one patients had ischemic cardiomyopathy, two had nonischemic cardiomyopathy, and one had tetralogy of Fallot. Twelve patients had an implantable cardioverter-defibrillator. Conventional activation mapping was not possible in 18 patients: at least 1 of the clinical VTs or the clinical VT was not inducible in 12 patients, and VT was not tolerated in 6 patients. This group had experienced between 1 and 106 VT episodes in the month before the ablation procedure. Endocardial electroanatomic activation maps (Carto System) during sinus rhythm (SR) and right ventricular apex (RVA) pacing were obtained to define areas for which an electrogram displayed isolated, delayed components (E-IDC). These electrograms were characterized by double or multiple components separated by ≥ 50 ms.
RESULTS	One area of E-IDC was recorded in 20 patients, and 2 or more were recorded in 4 patients. In 23 patients, these areas were detected during RVA pacing; in only 14 during SR. An E-IDC area related to the clinical VT was identified in each patient. Ablation guided by E-IDC suppressed all but one clinical VT whose inducibility suppression was tested. During a follow-up period of 9 ± 4 months, three patients had recurrences of the ablated VT and two of a different VT.
CONCLUSIONS	Electrograms with IDCs related to clinical VT can be identified in the majority of patients during RVA pacing. Radiofrequency ablation of E-IDC seems effective in controlling unmappable VT. (J Am Coll Cardiol 2003;41:81-92) © 2003 by the American College of Cardiology Foundation

Slow conduction areas are part of the substrate of the reentrant circuits in most sustained monomorphic ventricular tachycardias (SMVTs) occurring in patients with structural heart disease (1). This part of the reentrant circuit has been classically characterized by the recording of presystolic isolated electrograms during tachycardia (2-8). The identification of this component of the circuit requires careful and time-consuming endocardial mapping, a procedure that is not feasible in noninducible or nontolerated ventricular tachycardia (VT). Slow conduction takes place on the border of the scar tissue; therefore, abnormal and low amplitude electrograms have been recorded during sinus rhythm (SR) at these sites. As low-amplitude electrograms are recorded all along the scarred endocardial surface, they have low specificity for VT substrate identification (9). We hypothesized that the recording of electrograms displaying an isolated, delayed component (E-IDC), characterized by double or multiple components separated by very-low-amplitude signals or isoelectric intervals, could better iden-

tify SMVT related slow conduction areas than low-amplitude electrograms. Nevertheless, fractionated and late electrograms are rarely recorded during SR (10). Overlapping of electrograms or a particular orientation of a line of block with respect to the activation front may preclude the identification of multiple components during SR; this limitation can be overcome by changing the activation front (11-13). We presumed that a different propagation front, such as during right ventricular apex (RVA) pacing, could identify E-IDCs otherwise not detected.

The purpose of this study was to assess: 1) the incidence, location, and extension of E-IDC in patients with clinical SMVT and structural heart disease; 2) the feasibility of relating E-IDC to documented clinical SMVT; and 3) the efficacy of E-IDC ablation as treatment of noninducible and/or nontolerated VT.

METHODS

Population. In this protocol, approved by the Research and Ethical Committee of our institution, we included 24 of 38 consecutive patients with structural heart disease and SMVT documented by the 12-lead electrocardiogram

From the Department of Cardiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Manuscript received February 7, 2002; revised manuscript received September 10, 2002, accepted September 20, 2002.

Tachycardia-Related Channel in the Scar Tissue in Patients With Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardias

Influence of the Voltage Scar Definition

Angel Arenal, MD; Silvia del Castillo, MD; Esteban Gonzalez-Torrecilla, MD; Felipe Atienza, MD; Mercedes Ortiz, PhD; Javier Jimenez, MD; Alberto Puchol, MD; Javier García, MD; Jesús Almendral, MD

Background—Endocardial mapping before sustained monomorphic ventricular tachycardia (SMVT) induction may reduce mapping time during tachycardia and facilitate the ablation of unmappable VT.

Methods and Results—Left ventricular electroanatomic voltage maps obtained during right ventricular apex pacing in 26 patients with chronic myocardial infarction referred for VT ablation were analyzed to identify conducting channels (CCs) inside the scar tissue. A CC was defined by the presence of a corridor of consecutive electrograms differentiated by higher voltage amplitude than the surrounding area. The effect of different levels of voltage scar definition, from 0.5 to 0.1 mV, was analyzed. Twenty-three channels were identified in 20 patients. The majority of CCs were identified when the voltage scar definition was ≤ 0.2 mV. Electrograms with ≥ 2 components were recorded more frequently at the inner than at the entrance of CCs (100% versus 75%, $P \leq 0.01$). The activation time of the latest component was longer at the inner than at the entrance of CCs (200 ± 40 versus 164 ± 53 ms, $P \leq 0.001$). Pacing from these CCs gave rise to a long-stimulus QRS interval (110 ± 49 ms). Radiofrequency lesion applied to CCs suppressed the inducibility in 88% of CC-related tachycardias. During a follow-up of 17 ± 11 months, 23% of the patients experienced a VT recurrence.

Conclusions—CCs represent areas of slow conduction that can be identified in 75% of patients with SMVT. A tiered decreasing-voltage definition of the scar is critical for CC identification. (*Circulation*. 2004;110:2568-2574.)

Key Words: catheter ablation ■ mapping ■ coronary disease ■ tachycardia, ventricular

Slow-conduction areas are part of the substrate of the reentrant circuits in most sustained monomorphic ventricular tachycardias (SMVTs) occurring in patients with remote myocardial infarction. These areas are identified by the recording of presystolic electrograms during tachycardia.¹⁻⁶ Human studies have demonstrated that these slow-conduction areas take place in narrow bundles of viable tissue that function as conducting channels (CCs) bounded by scarred tissue.^{7,8} Those CCs that are located in the endocardium are identified during tachycardia.⁹ The identification of these CCs before induction of VT may facilitate mapping and/or ablation of tolerated and unmappable VT. Scar mapping based on pacing threshold has been used for the identification of nonconducting tissue that borders viable myocardium during sinus rhythm (SR).¹⁰ To simplify the identification of these CCs during SR, we hypothesized that conducting bundles should have larger voltage amplitude than nonconducting scar. Therefore, voltage maps of the left ventricle might show channels inside the scar, provided that an adequate adjustment of voltage definition of nonconducting scar is used. Nevertheless, for CC identification, the

voltage limits of scar as a nonconducting tissue are not defined yet; the limit of 0.5 mV differentiates contractile and noncontractile areas^{11,12} but not bundles of viable myocardium. A single cutoff voltage amplitude may not be feasible in all cases, because voltage of the electrograms at sites at which radiofrequency (RF) ablation was effective had a wide range.¹³⁻¹⁵ Therefore, analysis of different voltage levels of scar definition may be required for identification of CCs in each patient.

Recently reported data suggested that electrograms with isolated delayed components (E-IDCs) and multicomponent electrogram, highly predictive of the central isthmus of reentrant circuits,¹⁴ are more frequently detected during right ventricular apex (RVA) pacing than during SR.¹⁵ Because voltage amplitude is similar during both rhythms,¹⁴ we analyzed only maps obtained during RVA pacing.

In conclusion, the purposes of this study were (1) to assess the possibility of identifying channels inside the scar using a tiered decreasing-voltage scar definition; (2) to verify the function of channels as slow-conducting zones by means of the analysis of electrogram characteristics, activation se-

Received December 5, 2003; revision received March 9, 2004; accepted March 11, 2004.

From the Department of Cardiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Correspondence to Angel Arenal, Laboratorio de Electrofisiología, Departamento de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/Dr Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain. E-mail arenal@doyma.net.es

© 2004 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://www.circulationaha.org>

DOI: 10.1161/01.CIR.0000145544.35565.47

Downloaded from <http://circ.ahajournals.org/> at HOUSTON ACADEMY OF MEDICINE on April 13, 2012