

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL:

Implicación de la escara miocárdica en la predicción y tratamiento de la taquicardia ventricular postinfarto.

Presentada por:

María Teresa Izquierdo de Francisco

Especialista en Cardiología

Licenciada en Medicina y Cirugía

Programa de Doctorado 3139 Medicina

Dirigida por:

Dr. Ricardo Ruiz Granell

Prof. Francisco Javier Chorro Gascó

Enero 2017

Don Ricardo Ruiz Granell, Jefe Clínico de la Unidad de Arritmias del Hospital Clínico Universitario y Don Francisco Javier Chorro Gascó, Catedrático de Medicina de la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Clínico de Valencia.

CERTIFICAN: Que la presente tesis doctoral elaborada mediante compendio de artículos, titulada “Implicación de la escara miocárdica en la predicción y tratamiento de la taquicardia ventricular postinfarto”, que presenta Doña María Teresa Izquierdo de Francisco para optar al Grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Valencia, ha sido realizada bajo su dirección en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, y que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa.

Y para que así conste, firman la presente en Valencia, a 9 de enero de 2017.

Fdo.: Dr. D. Ricardo Ruiz Granell

Fdo.: Dr. D. Fco. Javier Chorro Gascó

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis nace de un compendio de artículos publicados y realizados en equipo. Por ello quiero expresar mi agradecimiento, en primer lugar, a toda la Sección de Arritmias del Hospital Clínico: los doctores Ricardo Ruiz, Ángel Ferrero y Ángel Martínez, con los que río y lloro a partes iguales. En segundo lugar, al equipo dirigido por el Dr. Vicent Bodí por haber confiado y permitido nuestra colaboración con ellos. En tercer lugar, al Dr. Julio Núñez por su apoyo y ayuda desinteresada como consultor estadístico. Finalmente, al Jefe de Servicio de Cardiología, Javier Chorro por su apoyo y persecución incansable, casi equiparable a la de mi padre, para que escribiera la tesis.

Gracias.

ÍNDICE

A. Abreviaturas	11
B. Introducción	13
1. Epidemiología de la taquicardia ventricular y definición de muerte súbita	15
2. Génesis de las arritmias ventriculares tras un infarto de miocardio e implicación de la escara miocárdica	19
3. Predicción, prevención y tratamiento de las arritmias ventriculares y de la muerte súbita cardiaca	21
C. Hipótesis de trabajo	35
D. Metodología y resultados	39
1. Tamaño de la escara en la predicción de arritmias ventriculares	40
2. Ablación de la escara para el tratamiento de las arritmias ventriculares	52
2.1 Ablación o tratamiento conservador de la tormenta arrítmica. Diferencias en el resultado	52
2.2 Ablación endo-epicárdica versus solo-endocárdica como estrategia de primera línea	60
E. Discusión	75
F. Conclusiones	91
G. Bibliografía	95
H. Artículos publicados	117

A. Abreviaturas

TV: taquicardia ventricular

TVMS: taquicardia ventricular monomorfa sostenida

MSa: muerte súbita arrítmica

MSc: muerte súbita cardiaca

MS: muerte súbita

LVEF: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

DAI: desfibrilador automático implantable

AACEs: eventos arrítmicos cardiacos adversos

CMR: cardio-resonancia magnética

IS: tamaño del infarto

ECA: enzima convertidora de angiotensina

CK MB: fracción de MB de la creatin kinasa

TIMI: trombolisis en infarto de miocardio

TSV, taquicardia supraventricular;

EPOC enfermedad pulmonar obstructive crónica

ARA II, antagonistas de los receptores de angiotensina

DAVD, displasia arritmogénica de ventrículo derecho

DTDVI indica diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo

PCR: parada cardio-respiratoria

HR: Hazard Ratio

CI: intervalo de confianza.

B. Introducción

1. Epidemiología de la taquicardia ventricular y definición de muerte súbita

La taquicardia ventricular (TV) abarca un conjunto de alteraciones del ritmo cardiaco que van desde la extrasistolia ventricular, la taquicardia ventricular polimorfa o monomorfa no sostenidas, la taquicardia ventricular monomorfa sostenida (TVMS), la taquicardia polimorfa sostenida hasta la fibrilación ventricular (FV). Su importancia clínica se debe no solo a que puede ser un marcador de riesgo de muerte por todas las causas sino causante directa de muerte súbita arrítmica (MSa).

El término de muerte súbita cardiaca (MSc) se usa cuando la víctima que presenta una muerte súbita (MS) además padecía una enfermedad cardiaca conocida o revelada en la autopsia y se descartan causas extra-cardiacas^{1,2}. El mecanismo de la MSc más frecuente debe ser la fibrilación ventricular aunque es difícil establecer el mecanismo por diversos motivos: 1) en ocasiones puede ser multifactorial, por ejemplo, una insuficiencia cardiaca aguda que favorezca la aparición de taquicardias ventriculares que a su vez faciliten el desenlace; 2) si se trató de una causa arrítmica originalmente o como factor coadyuvante, el mecanismo pudo ser variable: taquicardia ventricular monomorfa sostenida con inestabilidad hemodinámica, disociación electro-mecánica y bradiarritmia; 3) por otra parte, la vía final común de todas las causas

cardiacas, incluidas las arrítmicas puede ser la fibrilación ventricular o la asistolia con lo que la causa exacta cardiaca inicial puede no esclarecerse.

La definición de MS influye de forma importante en los datos epidemiológicos. En algunos estudios se limita a una hora el tiempo entre el inicio de los síntomas hasta la muerte, mientras que en otros se incluyen casos de muertes hasta 24h tras el inicio de los síntomas. En estos últimos aumenta la prevalencia de MS pero probablemente disminuya la muerte súbita debida a causas cardiacas^{1,2}. En cualquier caso, para poder establecer el diagnóstico de MSc debe realizarse una autopsia.

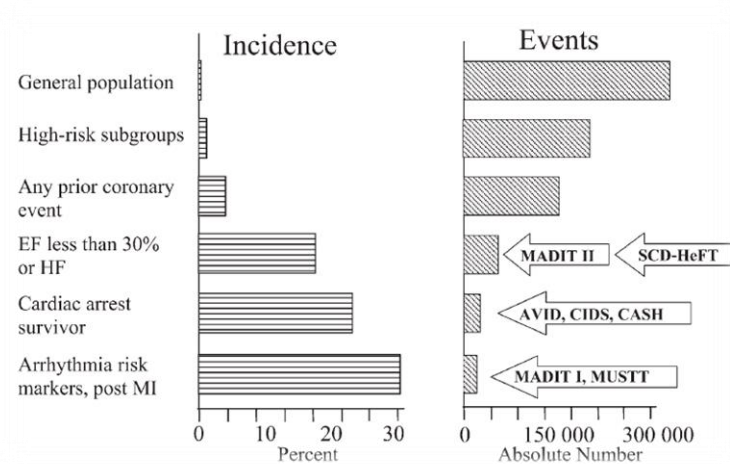
Se estima que la MS representa el 12% de todas las muertes naturales y en concreto aproximadamente el 25% de las muertes asociadas a cardiopatía isquémica, además es la primera manifestación de esta enfermedad en el 19-26% de los pacientes. Así su prevalencia en las diferentes regiones varía en función de la incidencia de cardiopatía isquémica. En nuestro país, su incidencia es una de las más bajas de los países industrializados; por ejemplo, los datos del estudio epidemiológico realizado en la ciudad de Valencia en 1987 mostraron una tasa de MS del 38,9 por 100.000 y en EEUU se calcula una tasa de 1-2 por 1000 habitantes/año³.

Estas cifras de incidencia de MS surgen de bases de datos de población general, donde se incluyen tanto pacientes en los que la MS fue la primera manifestación de una enfermedad como aquellos incluidos en grupos de alto riesgo donde la MS puede predecirse con más

especificidad (personas diagnosticadas previamente de cardiopatía isquémica, por ejemplo). Así, en la población general, se dan todos los episodios de MS pero su incidencia en porcentaje es mínima; sin embargo existen subgrupos de población donde aunque el número absoluto de MS disminuye con respecto a los ocurridos en la población general, su incidencia en números relativos aumenta considerablemente (Figura 1). Estos grupos son:

1. Pacientes con cardiopatía isquémica conocida que ya han presentado episodios de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular reanimada⁵⁻⁷. Todas las estrategias destinadas a prevención y tratamiento de sucesivos episodios se engloban en el término “prevención secundaria”.
2. Pacientes con cardiopatía isquémica crónica (más allá de los 40 días post-infarto) y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (LVEF) severamente deprimida (<30-35%) sin necesidad de haber presentado arritmias ventriculares previas⁸⁻¹⁰. Todas las estrategias destinadas a prevención y tratamiento de sucesivos episodios se engloban en el término “prevención primaria”.
3. Pacientes diagnosticados de otras patologías cardiacas con marcadores de riesgo para MSa.

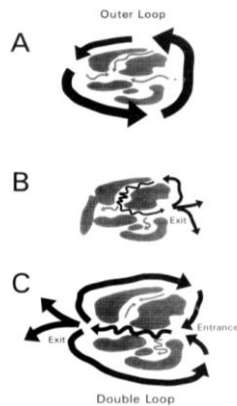
Figura 1. Número absoluto e incidencia de muertes súbitas en la población general de EEUU, así como número e incidencia de muertes súbitas en las diferentes subpoblaciones de riesgo incluidas en los grandes estudios. AVID= Antiarrhythmics versus implantable defibrillators; CASH= Cardiac arrest study Hamburg; CIDS= Canadian implantable defibrillator study; EF= fracción de eyección; HF=insuficiencia cardiaca; MADIT= Multicenter automatic defibrillator implantation trial; MI=infarto de miocardio; MUSTT= Multicenter unsustained tachycardia trial; SCD-HeFT=Sudden cardiac death in heart failure trial. Imagen extraída del artículo de Myerburg et al⁴.



2. Génesis de las arritmias ventriculares tras un infarto de miocardio e implicación de la escara miocárdica.

El mecanismo de la mayoría de TVMS tras un infarto de miocardio es la reentrada¹¹ (figura 2).

Figura 2. Imagen del artículo de Stevenson¹¹ donde se esquematiza el mecanismo de reentrada en una escara post-infarto.



Habitualmente el frente de propagación circula a través de canales dentro o en los bordes de la escara post-infarto, compuestos por miocitos parcialmente dañados con características de conducción lenta y que actúan como istmos que mantienen el mecanismo de reentrada.

El origen de la fibrilación ventricular está menos definido ya que puede ser la vía final común de muchos procesos, entre ellos otras

arritmias, tanto bradiarritmias como TVMS, o presentarse de forma directa con o sin un *trigger* específico, tanto en corazones estructuralmente sanos con enfermedades de los canales iónicos como en corazones con cardiopatía isquémica o dilatada. En la cardiopatía isquémica, que es el tipo de pacientes que se abordan en la presente tesis, el origen de la FV también puede ser multifactorial:

1. Fibrilación ventricular durante la isquemia aguda. Cuyo tratamiento, además de la cardioversión y reanimación inmediata, pasa por la revascularización coronaria urgente¹².
2. Fibrilación ventricular más allá de las 24-48h post-infarto, en la que la isquemia aguda ya no juega un papel en la génesis. En este caso, como ya se ha explicado, la LVEF severamente deprimida es un marcador de riesgo. Su origen puede deberse a diversas causas, entre ellas, la degeneración de TVMS a FV o la inducción de FV por extrasistolia ventricular del sistema específico de conducción (fibras de Purkinje) englobado en la escara o en sus bordes. La ablación dirigida a la escara en estos casos disminuye el número de episodios¹³⁻¹⁴.

Por tanto, el tamaño de la escara tras un infarto facilita la aparición de arritmias por diversos mecanismos:

- Una escara grande favorece el remodelado ventricular^{15,16}, necesario para la aparición de conducción lenta en istmos críticos

que mantengan reentradas; además predice inducibilidad de TV en el estudio electrofisiológico¹⁷ e inestabilidad eléctrica¹⁸.

- Predice la aparición de una LVEF más deprimida¹⁹, que a su vez se relaciona con la aparición de arritmias ventriculares.
- Una escara grande y en especial heterogénea²⁰ puede contener más número de istmos de conducción lenta que sostengan reentradas.
- Una escara que englobe sistema específico de conducción puede causar la aparición de *triggers* de FV^{21,22}.

La presente tesis se centra en el estudio de pacientes ya diagnosticados de cardiopatía isquémica y estudia el papel que juega la escara post-infarto en la predicción de arritmias ventriculares y su tratamiento mediante técnicas de ablación.

3. Predicción, prevención y tratamiento de las arritmias ventriculares y de la muerte súbita cardiaca.

Dentro del grupo de pacientes con cardiopatía isquémica conocida, para establecer estrategias de prevención de la aparición tanto de arritmias ventriculares como de MSa, el primer paso es la identificación de grupos de alto riesgo de padecerlas. Estos grupos se podrían dividir en pacientes de prevención secundaria (aquellos que ya

han presentado taquicardias ventriculares) y prevención primaria (aquellos que nunca han padecido arritmias ventriculares previamente). Entre estos últimos existen subgrupos con un riesgo elevado de padecerlas, como se explicará posteriormente.

En líneas generales, el tratamiento, en primer lugar, debe incluir el propio de la cardiopatía isquémica de base (antiagregación o anticoagulantes y estatinas que han mostrado disminuir los episodios isquémicos repetidos, los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que han mostrado una disminución del remodelado cardiaco que a su vez favorece las arritmias ventriculares., etc. En esta sección recordaremos el tratamiento adyuvante al tratamiento general para la prevención y tratamiento de las arritmias ventriculares.

3.1 Prevención secundaria.

Como ya se ha explicado anteriormente, aquellos pacientes que ya han presentado un episodio de TV o FV reanimada presentan un mayor riesgo de volverlo a sufrir^{5,6}; todas las estrategias destinadas a prevención y tratamiento de sucesivos episodios se engloban en el término “prevención secundaria”. Las estrategias terapéuticas destinadas a la prevención y tratamiento son el implante de un desfibrilador y la prevención de su aparición mediante el uso de fármacos antiarrítmicos y la ablación con catéter.

- **Implante de un desfibrilador.**

El desfibrilador implantable (DAI) es el dispositivo que trata de forma aguda las arritmias ventriculares sostenidas, mediante sobre-estimulación ventricular (para el caso de TVMS) y/o desfibrilación.

Múltiples estudios randomizados⁵⁻⁷ han demostrado que el implante de un desfibrilador mejora la supervivencia en el grupo de pacientes que ya han presentado previamente un episodio de MSa reanimada. Al menos se desprende una conclusión sólida y es que los pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica, con depresión de la LVEF (<35%) y que han presentado FV o TV mal toleradas previas se benefician del implante de un desfibrilador en términos de mortalidad. Algunos subestudios y metanálisis²³ han puesto de manifiesto una interacción de la LVEF en dicho beneficio, de forma que en pacientes con LVEF más preservada (>35%), el beneficio del implante de un DAI, a pesar de tratarse de prevención secundaria, no parece tan claro. Este punto queda por dilucidar en la actualidad, ya que no se han realizado nuevos estudios randomizados prospectivos al respecto. El propósito de nuestra tesis no aborda esta línea de investigación. En cualquier caso, las guías de práctica clínica aconsejan el implante de un DAI en todos los pacientes con cardiopatía isquémica que han presentado una TVMS y presentan una LVEF<45%.²

- **Prevención de nuevos episodios de TV y FV: fármacos antiarrítmicos y ablación.**

Aunque el desfibrilador trata la arritmia ventricular, no previene que aparezca. La aparición de nuevos episodios de taquicardia ventricular/fibrilación ventricular no es deseable por diversos motivos:

- Empeora la calidad de vida del paciente, puesto que está sometido a descargas eléctricas repetidas.
- Los episodios repetidos pueden llevar al paciente a una situación de tormenta arrítmica que de por sí presenta una alta mortalidad.
- El hecho de que un paciente reciba tratamiento por parte del DAI por episodios de TVMS, aunque se asocia a mayor mortalidad global no equivale a muerte súbita salvada necesariamente; por tanto, es posible que el paciente reciba terapias innecesarias por parte del desfibrilador (por ejemplo TV autolimitadas o asintomáticas) que empeoren su calidad de vida²⁴. Las terapias innecesarias, aunque todavía existe evidencias contradictorias, se han asociado a un aumento en la mortalidad total^{25,26}.

Por ello, hay que poner en marcha medidas preventivas que eviten la aparición de nuevos episodios, en especial, de taquicardias ventriculares monomorfas, como son la

administración de fármacos antiarrítmicos y la ablación con catéter:

La administración de **fármacos antiarrítmicos**, principalmente la amiodarona, ha demostrado en estudios randomizados una disminución del número de terapias del DAI²⁷ y tener un efecto similar a la ablación en la disminución de terapias cuando se prescribe de novo^{28,29} pero no ha mostrado una mejoría clara en la supervivencia total frente a placebo aunque sí una tendencia en el meta-análisis de Piccini et al³⁰. Este resultado respecto a la mortalidad contrasta con un reciente metaanálisis donde el uso de amiodarona se asocia a un aumento de la mortalidad total significativo a costa de un aumento en la mortalidad no cardíaca²⁸, algo similar a lo que también se observó en el subgrupo de pacientes con un estadio funcional clase III de la NYHA del estudio SCD-HeFT⁹. En esta línea, en un estudio reciente²⁹ que comparaba ablación vs escalamiento de fármacos antiarrítmicos se describen 3 casos de muerte por amiodarona debidos a problemas pulmonares y hepáticos. Hay que tener en cuenta que las dosis usadas en los estudios americanos en ocasiones son muy superiores a las usadas en Europa. Estos datos deberían inducir a la reflexión sobre las relaciones beneficio/riesgo de los fármacos antiarrítmicos. La elevada tasa de efectos secundarios importantes^{9,28-30} obliga a su retirada en no pocos pacientes, con ellos no se consigue el control de forma

completa en muchos pacientes y por último, los fármacos del grupo IC han mostrado aumento de la mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica³¹. Todo ello ha propiciado que en los últimos 20 años se hayan ido desarrollando y perfeccionando técnicas capaces de modificar el sustrato de la escara mediante ablación con catéter.

Ablación con catéter: Las primeras experiencias de tratamiento ablativo se realizaron mediante toracotomía y resección quirúrgica parcial del tejido cicatricial post-infarto. La alta morbilidad y mortalidad de estas intervenciones, que requerían circulación extracorpórea y resecciones agresivas en pacientes con la LVEF ya deprimida de antemano³², dieron paso a la aplicación de la ablación con radiofrecuencia en la taquicardia ventricular postinfarto³³. La posibilidad de realizar mapas durante tiempos prolongados sobre corazón latiente y sin anestesia general y, posteriormente, el desarrollo de navegadores ha hecho que sea la técnica de elección y supla la falta de visión directa de la escara y del tejido miocárdico³⁴.

Existen todavía algunas preguntas sin resolver respecto a la ablación. No existen estudios concluyentes que muestren cual es el mejor momento para realizarla, si debería ser tras el primer episodio de TV o cuando el paciente haya presentado varias taquicardias o una tormenta arrítmica, incluso si habría que esperar a realizarla cuando la administración de un fármaco

antiarrítmico fallase en el control de los episodios o por el contrario antes de probar cualquier fármaco. También está por resolver qué técnica de ablación o que herramientas son la más eficaces.

Existen muy pocos estudios randomizados^{35,36} que incluyen un escaso número de pacientes y que demuestran una disminución de las recidivas de TV con la ablación superior a la abstención terapéutica. En estos estudios se incluían pacientes que habían tenido un primer episodio de TV y no necesariamente habían recibido fármaco antiarrítmico previo; esta actitud podría distar en cierta medida de lo que es la práctica habitual. Recientemente se ha publicado el estudio randomizado²⁹ que incluye el mayor número de pacientes hasta ahora, alrededor de 130 en cada brazo. El estudio incluye pacientes que han presentado varios episodios de TV a pesar de ya estar bajo tratamiento con algún fármaco antiarrítmico y demuestra que la ablación es más eficaz a la hora de disminuir las recidivas de TV que el aumento de dosis de amiodarona si ya la tomaban o combinación de otro fármaco antiarrítmico si ya llevaban altas dosis de amiodarona, sin embargo, la introducción *de novo* de amiodarona en los pacientes “vírgenes” de este tratamiento presenta resultados similares a la ablación. Este estudio refleja un poco mejor lo que se realiza en la práctica clínica; así pues, aunque normalmente la práctica médica intenta acercarse a la

evidencia, en este caso ha sido la evidencia científica la que se ha acercado a la práctica diaria. Al igual que los demás estudios, la ablación no demuestra aumento de la supervivencia. Hay que tener en cuenta que la mortalidad arrítmica en estos estudios es muy baja, 3-4% durante el seguimiento de al menos 2 años y no tienen la potencia estadística para evaluarlo. Como se ha comentado previamente, en este estudio se documentan 3 muertes por amiodarona (debido a toxicidad pulmonar y hepática) y ninguna debido a la ablación.

En los últimos años han ido apareciendo diferentes técnicas de ablación endocárdica, inicialmente las técnicas buscaban abordar la TV clínica usando técnicas de electrofisiología clásica como el encarrilamiento (que trataba de localizar istmos críticos de la reentrada y se realiza cuando el paciente presenta la taquicardia y es hemodinámicamente estable) o la técnica de *pacemapping* (que se puede realizar con el paciente en ritmo sinusal en caso de tratarse de TV mal toleradas) y más tarde, con la aparición de los navegadores electromagnéticos, mediante la realización de mapas de activación ventricular durante la taquicardia clínica. En los últimos años se han desarrollado las técnicas dirigidas al sustrato que buscan no solo abordar la taquicardia clínica sino todo el sustrato que pudiese mantener taquicardias durante la evolución: en sus inicios se realizaba una búsqueda de posibles canales (registrados como una zona de

amplitud de voltaje intermedio) entre las zonas de escara densa (amplitud de voltaje muy pequeña) que se definían al ajustar el voltaje de los mapas del endocardio ventricular realizados con navegador. Posteriormente, se pasó a la búsqueda de potenciales retrasados dentro de las zonas de escara (tanto escara densa como bordes) que se correlacionaban más y mejor con los istmos críticos de conducción lenta de la reentrada causante de la TV³⁷ y para abordarlos, en los últimos cinco años, se han ido describiendo técnicas de ablación como la homogeneización de la escara³⁸, el *dechannelling*³⁹, aislamiento circunferencial de la escara⁴⁰ etc. que tratan de eliminar todo el sustrato potencial que pueda ocasionar arritmias. Recientemente se ha publicado el primer estudio randomizado que aboga por una ablación más extensa de sustrato de inicio en lugar de abordar únicamente la TV clínica puesto que muestra mejores resultados a largo plazo⁴¹; parece razonable que a mayor destrucción de tejido enfermo menos probabilidades de recidiva. En cualquier caso, la práctica común es realizar una combinación sustrato/técnicas clásicas en el mismo paciente.

Inicialmente se realizaban ablaciones únicamente endocárdicas y tras la descripción por Sosa et al⁴² del acceso epicárdico para la ablación de TV en la enfermedad de Chagas, se ha incorporado la técnica en caso de ser necesario también en ablaciones de TV post-infarto dónde se ha visto en pequeñas

series que podría mejorar los resultados; sin embargo, el papel que juega la ablación epicárdica no está definido puesto que las series publicadas son escasas e incluyen pacientes donde el abordaje epicárdico era una estrategia de segunda o tercera línea en caso de fracasar la ablación endocárdica o en pacientes muy seleccionados⁴³⁻⁴⁶. Así pues, siguiendo la idea de que una ablación más extensa mejoraría los resultados, un objetivo de esta tesis es analizar si un acceso endo-epicárdico sistemático de inicio mejora los resultados de la ablación en pacientes con cardiopatía isquémica y TV.

Paralelamente a la aparición de las diferentes técnicas mencionadas fueron surgiendo series publicadas, muchas monocéntricas, con resultados muy variables^{29,35,36,40,47,48}: recidiva de TV a los dos años entre el 63%-88%; probablemente esto se deba en gran parte a las características clínicas de los pacientes incluidos (LVEF, características de la TV índice, etc.), a la técnica utilizada en cada momento y a la realización más o menos frecuente del acceso epicárdico, al *endpoint* preespecificado que podría ser más o menos exigente (choque vs cualquier terapia en el DAI, TV que obligue a hospitalización, etc.) y al tiempo de seguimiento. En general, los pacientes con tormenta arrítmica, que son pacientes con peor pronóstico vital, están infrarrepresentados (por ejemplo, en el estudio randomizado más numeroso que hemos mencionado antes⁴¹ se incluyeron 20

pacientes con tormenta de los cuales solo a 5 se les realizó ablación). Existen pocas series que incluyan pacientes con tormenta arrítmica⁴⁹⁻⁵³ y no hay estudios que comparen la ablación frente a un tratamiento convencional con fármacos antiarrítmicos; por tanto, otro objetivo de esta tesis fue comparar la eficacia de la ablación frente al tratamiento convencional en pacientes que presentaron un primer episodio de tormenta arrítmica.

3.2 Prevención primaria

En los pacientes con cardiopatía isquémica crónica sin arritmias previas constatadas se han descrito varios marcadores de riesgo para padecerlas, principalmente eléctricos⁵⁴ como son la disminución en la variabilidad cardiaca, la dispersión del intervalo QT, la alternancia de la onda T, la disminución de la turbulencia de la frecuencia cardiaca y la inducibilidad de TV en el estudio electrofisiológico⁵⁵; sin embargo ninguno ha llegado a marcar una pauta de actuación clínica en la prevención de la MSa ya que existe una escasez de estudios randomizados. Por otra parte, estos mismos marcadores no han mostrado el mismo valor cuando son evaluados en la fase aguda de un infarto (primeras semanas)⁵⁵, a diferencia de algunos parámetros autonómicos medidos ya en desde la fase aguda que sí son predictores de MS⁵⁵. El indicador más consistente por ser el más estudiado en los diferentes estudios randomizados es la

LVEF severamente deprimida en pacientes con cardiopatía isquémica en fase crónica, pasados al menos 40 días del infarto agudo. Así pues, grandes estudios como el MADIT II, SCD-HeFT, MUSTT⁸⁻¹⁰ han demostrado que el implante de un desfibrilador en este subgrupo de pacientes mejora la supervivencia; pero los pacientes incluidos eran pacientes con cardiopatía isquémica crónica donde, por ejemplo, en el MADIT II⁸ y en el MUSTT¹⁰ el tiempo medio desde el último infarto hasta la inclusión fue de 6,5 y 3,2 años de media respectivamente. Sin embargo, una LVEF deprimida (<35%) medida inmediatamente tras un infarto, no parece ser un marcador suficientemente específico de MSA de forma que el implante de un DAI precoz en dicho grupo no ha demostrado disminuir la mortalidad en los estudios realizados. Dos estudios han fallado en demostrar el beneficio del DAI en pacientes con un infarto reciente y LVEF deprimida evaluada de forma inmediata tras el infarto^{56,57}. Aunque la razón sigue siendo desconocida probablemente sea multifactorial. Se han propuesto diferentes teorías:

- Una causa potencial es que los estudios no tienen poder estadístico para demostrar diferencias entre grupos por varias causas: la muerte súbita de origen puramente arrítmico estaría sobredimensionada en este caso o el tiempo de seguimiento es demasiado breve (2-3 años); este punto a su vez se justifica en los puntos que hay a continuación. Por otro lado, por ejemplo, en el DINAMIT⁵⁷ se halló una mortalidad anual del 7% con una MS anual del 3,5% en comparación al MADIT II⁸ que presentó casi el 20% de

mortalidad por todas las causas y una MS de 10,3% en 20 meses en el grupo control, que demuestra que se trataba de una población de mayor riesgo en general que la del DINAMIT. En los propios estudios (IRIS y DINAMIT)^{56,57} se detalla en el método estadístico como la mortalidad esperada era mayor a la obtenida. Además, en el estudio IRIS hubo un cruce de pacientes del grupo conservador a los que se implantó un DAI por criterio médico del 8% que pudo jugar un papel a favor en la balanza en dicho grupo.

- La LVEF deprimida y en general muchas de las variables electrocardiográficas estudiadas son marcadores tanto de muerte súbita como no súbita y esta última podría competir con la MS alterando su porcentaje de riesgo (llamado en estadística “eventos competitivos”). Este caso se ve claramente en aquellos pacientes MADIT II que además tienen insuficiencia renal avanzada o QRS ancho en los que la mortalidad no súbita es elevada y el DAI no mejora la supervivencia⁵⁸ o en los pacientes del SCD-HeFT que presentaban un estadio funcional clase III en los que la mortalidad no súbita era tan elevada que el DAI tampoco demostró beneficio⁹.
- La complejidad de la muerte súbita arrítmica, es decir, aunque en muchos casos se trata de una verdadera arritmia ventricular, puede ser simplemente una vía final común de otro proceso que esté causando la muerte, como por ejemplo la insuficiencia cardiaca terminal, el infarto agudo de miocardio, alteraciones

electrolíticas en otras enfermedades terminales; en estos casos, tratar la arritmia no sería suficiente para evitar la muerte. Como ejemplo, en el grupo de portadores de DAI del estudio MADIT hubo un 20% de muertes clasificadas como muerte arrítmica a pesar del DAI⁵⁸; cabe esperar que algunas de esas muertes no fueran únicamente la consecuencia de una incapacidad del DAI para tratarlas sino un proceso que acaba en una arritmia.

- La LVEF medida durante un infarto agudo es una variable dinámica que evoluciona hacia la recuperación o el empeoramiento en semanas/meses¹⁶ y que además puede verse afectada a lo largo del tiempo por remodelado, aparición de nuevos infartos, etc.

Dada la implicación de la escara postinfarto en la génesis de las arritmias ventriculares, como se ha detallado en apartados anteriores, otro de los objetivos de esta tesis es estudiar si el tamaño de la escara inmediatamente post-infarto, cuantificada por resonancia magnética, puede añadir valor predictivo para la ocurrencia de episodios arrítmicos y MS a la ya conocida LVEF severamente deprimida medida precozmente tras el infarto.

C. Hipótesis y Objetivos

D. Hipótesis de trabajo y objetivos

Así pues, nuestra hipótesis general de trabajo es que la escara generada tras un infarto de miocardio tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas en pacientes con taquicardia ventricular. Esta relación se concreta en los siguientes objetivos:

1. Dado que la escara miocárdica tras un infarto es, en parte, causa de las arritmias ventriculares, un tamaño grande, medido precozmente tras un infarto agudo de miocardio mediante resonancia, predecirá mayor número de eventos arrítmicos independientemente de otras variables como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
2. La modificación de la escara mediante técnicas de ablación de forma más extensa que incluya también la escara epicárdica puede mejorar los resultados de la técnica.
3. La ablación de la escara como primera opción en pacientes de peor pronóstico como los que presentan un primer episodio de tormenta arrítmica puede ser beneficiosa frente al tratamiento conservador.

D. Resumen metodología y resultados de los artículos publicados

Tamaño de la escara en la predicción de eventos arrítmicos: Valor de la resonancia cardiaca en la predicción precoz de eventos arrítmicos tras un primer infarto con elevación del segmento ST no complicado.

1.1 Resumen del método utilizado.

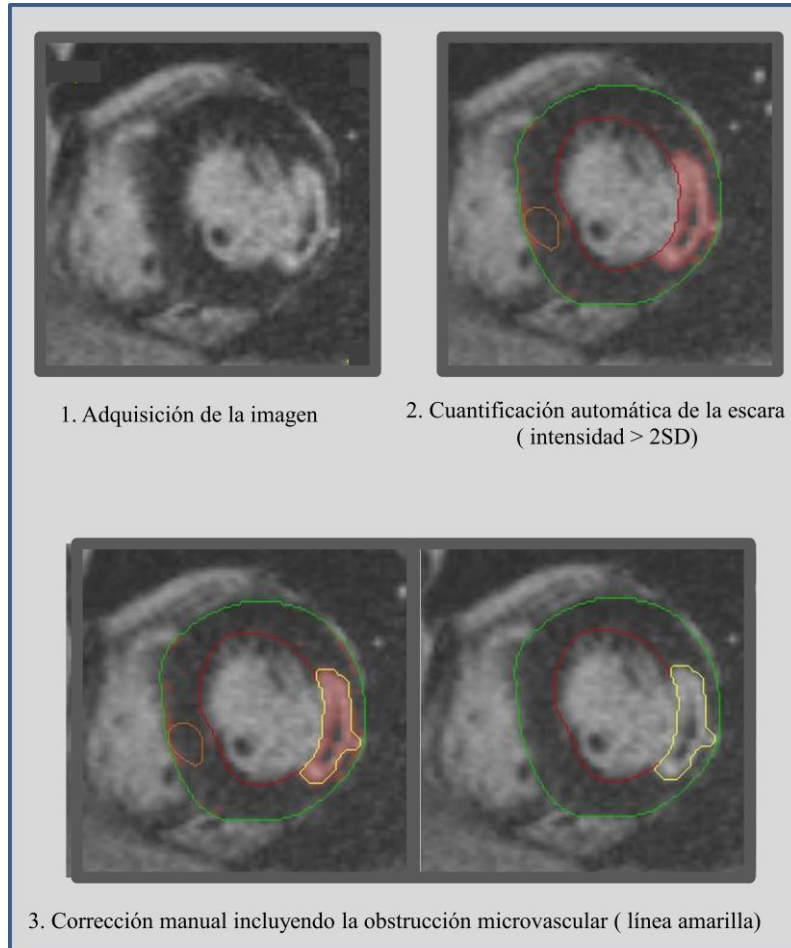
Se incluyeron prospectivamente todos los pacientes ingresados en nuestro hospital por un primer episodio de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST desde noviembre de 2001 hasta septiembre de 2012. En total 440 pacientes fueron incluidos. A todos ellos se les realizó una cardio-resonancia magnética (CMR) a la semana del ingreso para cuantificar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) y el tamaño de la escara (IS) (tanto en gramos por metro cuadrado (g/m²) como en porcentaje (%) de la masa ventricular izquierda total). Se les realizó un seguimiento en la consulta y se analizó como objetivo primario la incidencia de eventos arrítmicos mayores (AACEs) que incluían: muerte súbita, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular documentada en un electrocardiograma o registrada en el desfibrilador automático implantable (DAI). Otro objetivo a estudiar fue la mortalidad total.

Análisis estadístico

La comparación de las variables categóricas se realizó utilizando el test de Chi cuadrado o Fisher exact test y las variables continuas se compararon usando el test U de Mann-Whitney. Para evaluar la relación

entre IS medido en la CMR y la aparición de AACEs se realizó un estudio multivariado con el método de regresión de Cox, en él se incluyeron las variables cuya $P < 0.15$ en el test univariado o aquellas con significado clínico basado en el conocimiento previo. Para crear grupos de riesgo se dicotomizaron la IS y la LVEF de acuerdo a los valores de corte en las curvas ROC que mejor predecían AACEs. Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el test de Kaplan-Meier y las diferencias se evaluaron mediante el test de log-rank.

Figura 1. Método para cuantificar la escara por resonancia magnética.



1.2 Resultados.

Durante un seguimiento medio de dos años (123 semanas, IQR (25-190)), se documentaron 11 AACEs (2,5%) que incluyeron: 5 (1,1%) muertes súbitas, 1 episodio de fibrilación ventricular reanimada, 3 casos

de taquicardia ventricular antes del implante de un DAI y 2 casos de terapia apropiada en portadores de DAI (una TV a 160 lpm tratada con 5 terapias de sobreestimulación y una TV a 250 lpm sincopal tratada con choque eléctrico)

1.2.1 Análisis univariado.

La relación de las características basales, los parámetros angiográficos y los resultados de la CMR con la aparición de AACEs se resumen en la tabla 1. En resumen, una frecuencia cardíaca al ingreso elevada y una clase funcional Killip mayor a 1 se relacionaron significativamente con un mayor número de AACEs durante el seguimiento. Rozaron la significación el ser hipertenso, fumador y tener antecedentes de angina de pecho. En cuanto a los parámetros del cateterismo, una revascularización con resultado TIMI 3 y la afectación de la coronaria descendente anterior proximal fueron predictores de AACEs de forma significativa. En cuanto a la MRI realizada a la semana, todos los parámetros analizados se relacionaban con la aparición de AACEs durante el seguimiento: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI), volumen telesistólico (VTSVI), LVEF, IS (tanto en g/m² como en % de masa ventricular) y la detección de obstrucción microvascular en el área del infarto.

Tabla 1. Análisis univariado.

	Todos (N=440)	Sin AACE (N=429)	Con AACE (N=11)	P
Características basales				
Sexo masculino	352(80)	343(80)	9(81)	1.00
Edad (años)	59±13	59±13	57±9	0.70
Tabaquismo	253(57.5)	244(56.9)	9(81.8)	0.13
Hipercolesterolemia	184(41.8)	179(41.7)	5(45.5)	1.00
Hipertensión	203(46.1)	195(45.5)	8(72.7)	0.12
Creatinina (mg/dL)	0.97±0.3	0.98±0.3	1±0.2	0.19
Diabetes	87(19.8)	83(19.3)	4(36.4)	0.24
Angina previa	20 (4.5)	18(4.2)	2 1(8.2)	0.08
Frecuencia cardiaca (Lat/min)	79±18	78±20	94±29	0.02
Clase Killip 1	382(86.8)	375 (87.4)	7 (63.6)	0.02
Pico de CK MB masa (ng/mL)	241±429±	240±433	282±184	0.11
Coronariografía				
reperusión<12h	388(88.2)	377(87.9)	11 (100)	0.38
Angioplastia primaria	180(40.9)	174(40.6)	6 (54.5)	0.37
Angioplastia rescate	58 (13.2)	56 (13.1)	2 (18.2)	0.65
Tiempo a la reperfusion (min)	262±200	263±202	252±104	0.37
Flujo TIMI grado 3	404(91.8)	396(92.3)	8 (72.7)	<0.01
Enfermedad multivaso	109(24.8)	105(24.5)	4 (36.4)	0.48
Afectación proximal DA	111(25.2)	103 (24)	8 (72.7)	<0.01
Inhibidores IIb/IIIa	147(33.4)	141 (32.9)	6 (54.5)	0.19
Resonancia magnetica a la semana				
Volumen telediastólico (mL/m ²)	79±23	79±23	98±29	<0.01
Volumen telsistólico (mL/m ²)	40±20	39±20	68±25	<0.01
Fracción de eyección (%)	52±13	52±12	32±9	<0.01
Tamaño escara (% masa VI)	21±15	21±15	46±15	<0.01
Masa de la escara (g/m ²)	15±12	14.4 ±11.6	38.3±16	<0.01
Tratamiento en fase aguda				
Beta-bloqueantes	290(65.9)	285 (66.4)	5 (45.5)	0.20
Inhibidores ECA	215(48.9)	290 (48.7)	6 (54.5)	0.92
Hipolipemiantes	360(81.8)	353 (82.3)	11 (63.6)	0.12

AACEs indica eventos arrítmicos adversos; DA, arteria Descendente Anterior; VI, ventrículo izquierdo; ECA, enzima convertidora de angiotensina; CK MB, fracción de MB de la creatin kinasa y TIMI, trombolisis en infarto de miocardio.

1.2.2 Análisis multivariado.

En el modelo multivariado, usando las variables LVEF e IS de forma continua, la LVEF mostró una hazard ratio [con intervalo de confianza del 95%] de 0.9 [0.83- 0.97] por cada unidad de incremento, $P < 0.001$ y la IS (en g/m^2) mostró una hazard ratio [con intervalo de confianza del 95%]: 1.06 [1.02- 1.11] por cada unidad de incremento, $P = 0.001$. De esta forma se mantuvieron como predictores independientes de AACEs durante el seguimiento.

Tabla 2. Predictores independientes de AACEs en el grupo de estudio.

Modelo de Cox	Hazard Ratio sin ajustar		Hazard Ratio ajustada	
	HR (95% IC)	P	HR (95% IC)	P
LVEF	0.89 (0.84, 0.93)	< 0.01	0.90 (0.83, 0.97)	< 0.01
Tamaño de la escara(%)	1.09 (1.05, 1.14)	< 0.01	1.06 (1.01, 1.12)	0.013
Masa de la escara (g/m^2)	1.11 (1.07, 1.15)	< 0.01	1.06 (1.02, 1.11)	< 0.01
Hipertensión	3.44 (0.91, 13)	0.069	4.93 (1.13, 21.46)	0.030

LVEF indica fracción de eyección del ventrículo izquierdo y %, porcentaje de la masa del ventrículo izquierdo.

Basado en el análisis de las curvas ROC, se establecieron un corte de $\text{LVEF} \leq 36\%$ (AUC: 0.91 [0.83-0.99]; $P < 0.01$), un corte para IS masa $\geq 23.5 \text{ g}/\text{m}^2$ (AUC: 0.88 [0.76-1.00]; $P < 0.01$) y uno para IS % $\geq 31\%$ (AUC: 0.87 [0.75-0.99]; $P < 0.01$) que eran los que mejor predecían AACEs. Se realieron

cuatro grupos combinando estos valores de LVEF e IS que mostraron diferencias en la incidencia de AACEs. Como se observa en las figuras 2 y 3, la mayoría de AACEs (10 de los 11 eventos totales en la muestra) ocurrieron en el grupo de pacientes con una LVEF \leq 36% e IS masa \geq 23.5 g/m² o IS% \geq 31%.

Figura 2. Número de AACEs según la fracción de eyección (LVEF) y el tamaño de la cicatriz (IS%).

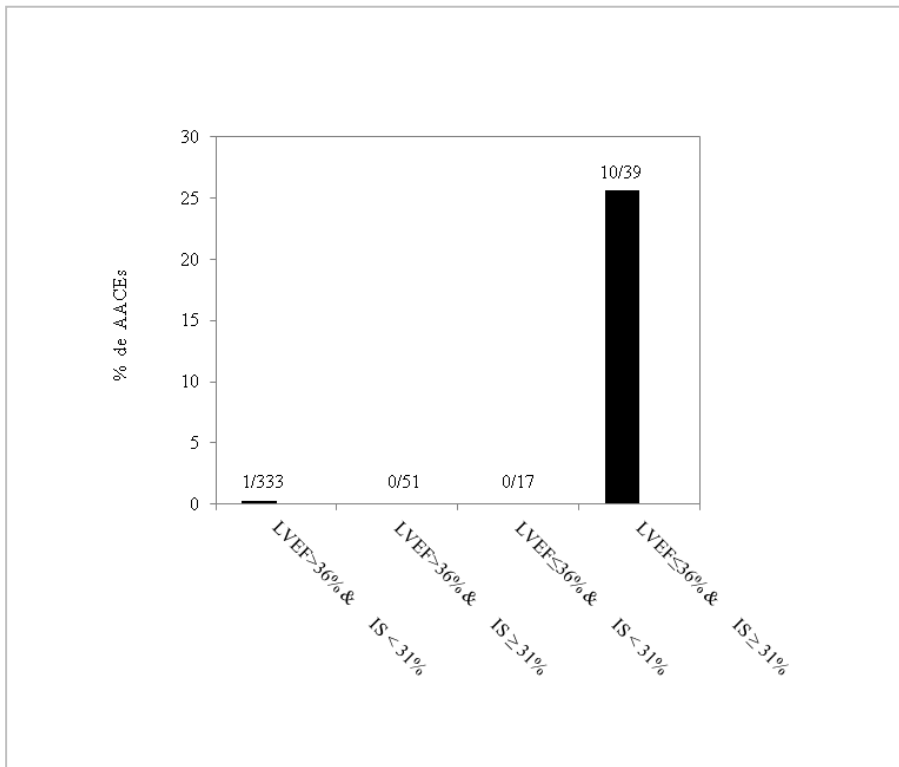
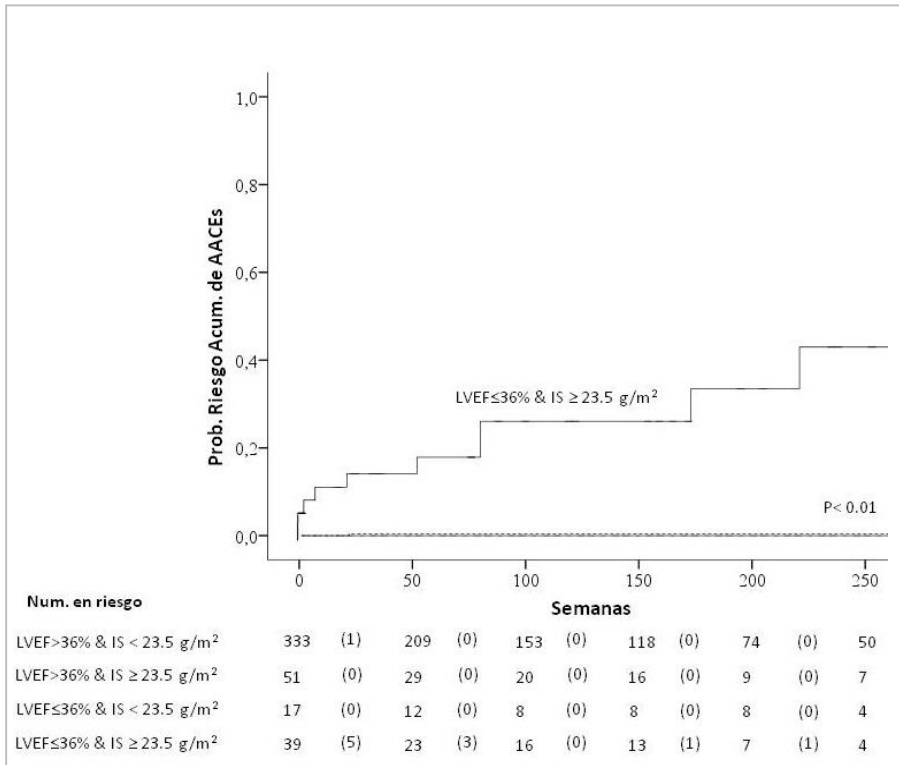


Figura 3. Probabilidad de AACEs según la fracción de eyección (LVEF) y el tamaño de la cicatriz (IS).



Hay que destacar que durante las primeras 7 semanas (49 días) ocurrieron 4 en 39 pacientes (10%) AACEs en el grupo de mayor riesgo (LVEF \leq 36% e IS masa \geq 23.5 g/m² o IS \geq 31%): una muerte súbita en la semana 7 tras el infarto, un episodio de FV reanimada una semana tras el infarto y dos episodios de TVMS no sincopales después de una semana del infarto. Esto supone un 7% (4 en 56 pacientes) de eventos arrítmicos en la muestra de pacientes con una LVEF \leq 36% en las primeras 7 semanas y un 5.7% (3 en 52 pacientes) de AACEs en pacientes con una LVEF \leq 35% en las primeras 7 semanas. Siendo estrictos, calculando los eventos en las primeras 6 semanas (40 días aconsejados en las guías de práctica clínica de espera para indicar un DAI), encontramos una incidencia del 5.7% (3 en 52 pacientes) de eventos arrítmicos en pacientes con una LVEF \leq 35% y un 5,4% de AACEs en pacientes con una LVEF \leq 36%.

1.1.1 Mortalidad total

Durante el seguimiento medio de dos años, 17 (3.9%) pacientes murieron; de ellos, 5 (1.1%) se clasificaron como muerte súbita y 6 (1.4%) como muerte cardiovascular no súbita. El subgrupo de pacientes con una LVEF \leq 36% y una IS \geq 23.5 g/m² mostró una mortalidad del 20.5% (8 de 39 pacientes); de ellas 4 (10%) fueron clasificadas como muerte súbita en pacientes que además no eran portadores de desfibrilador. En el subgrupo de pacientes con una LVEF \leq 36% y una IS $<$ 23.5 g/m² solo un paciente murió por causa cardiovascular no arrítmica. En el grupo de pacientes con una LVEF $>$ 36% y una IS \geq 23.5 g/m² no se registraron

muerres y finalmente, en el subgrupo con una LVEF>36% y una IS<23.5 g/m² murieron 8 (2.4%) pacientes, 3(0.9%) por muerte cardiovascular no arrítmica y uno, con los datos clínicos y en ausencia de autopsia, fue clasificado de muerte súbita durante el sueño. La figura 4 muestra las curvas de supervivencia.

Figura 4. Supervivencia según la fracción de eyección (LVEF) y el tamaño de la cicatriz (IS).

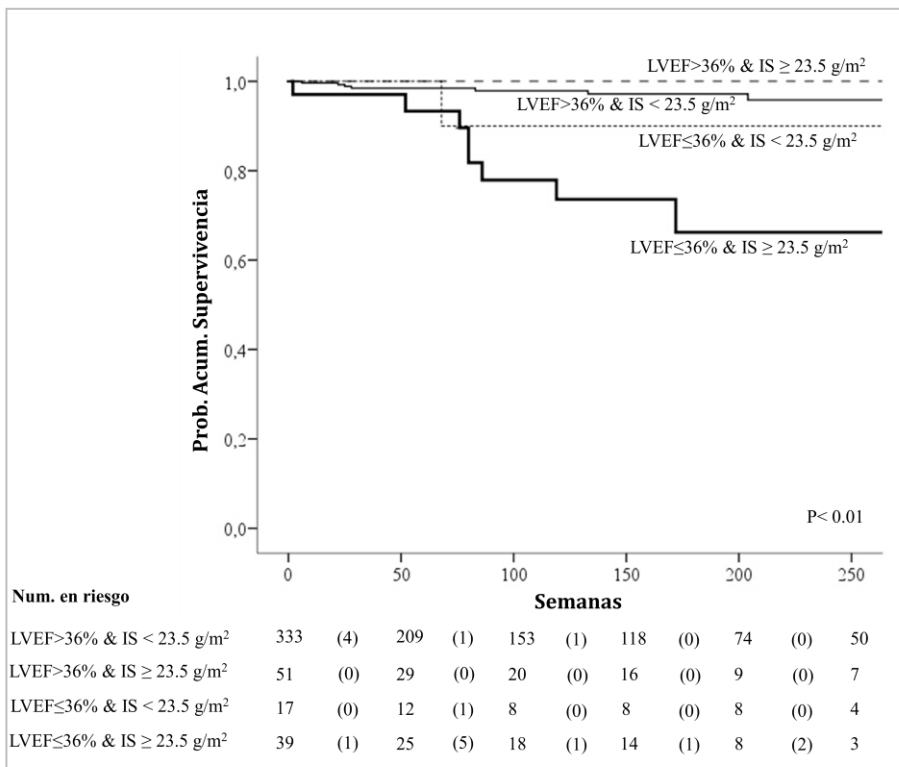


Tabla 3. Resumen de la aparición de eventos arrítmicos en los diversos grupos de riesgo.

	LVEF>36% IS<23.5g/m ² N=333	LVEF>36% IS≥23.5g/m ² N=51	LVEF≤36% IS<23.5 g/m ² N=17	LVEF≤36% IS≥23.5g/m ² N=39	LVEF≤36% N=56	Todos N=440
Mortalidad	8 (2,4%)	0	1 (6%)	8 (20,5%)	9 (16%)	17(3,9%)
MS	1 (0,3%)	0	0	4 (10,3%)	4 (7%)	5 (1,1,%)
FV	0	0	0	1 (2,5%)	1 (1,8%)	1 (0,2%)
TVMS	0	0	0	5 (12,8%)	5 (8,9%)	5 (1,1%)
AACEs	1(0,3%)	0	0	10 (26%)	10 (18%)	11(2,5%)
Seguimiento (semanas)	121±121	124±121	191±161	114±112	132±128	123

MS indica muerte súbita; FV, fibrilación ventricular; TVMS, taquicardia ventricular monomorfa sostenida; AACEs, eventos arrítmicos; LVEF, fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IS, tamaño del infarto.

2. Ablación de la escara para el tratamiento de las arritmias ventriculares.

2.1 Ablación o tratamiento conservador de la tormenta arrítmica por taquicardia ventricular monomorfa sostenida: diferencias en el resultado.

2.1.1 Resumen del método utilizado

Se revisaron retrospectivamente todos los pacientes consecutivos ingresados en el Hospital Clínico por un primer episodio de tormenta arrítmica de 1995 a 2011. Se definió tormenta arrítmica como la presencia de tres o más episodios de taquicardia ventricular monomorfa sostenida (TVMS), separados por cinco minutos, durante 24 horas o la presencia de una TV incesante.

Como primer paso, todos los pacientes fueron estabilizados de forma farmacológica e ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (tratamiento conservador). La indicación del tratamiento de ablación quedaba a elección del médico; sin embargo, un tratamiento exclusivamente conservador fue principalmente elegido en los primeros años (cuando la técnica de la ablación no era un procedimiento común) y añadir la ablación era relativamente frecuente en los pacientes ingresados en los últimos años del periodo seleccionado.

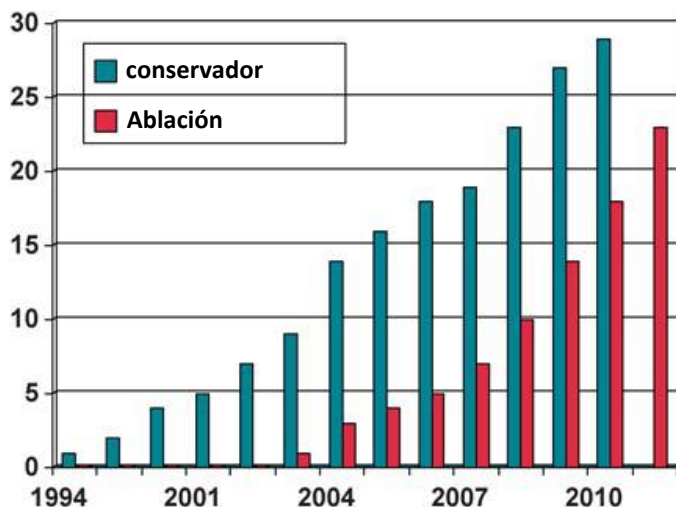
Todos los pacientes se siguieron cada seis meses y se recogieron los re-ingresos por una nueva tormenta arrítmica y la mortalidad por

todas las causas. El objetivo fue comparar la incidencia de estos eventos en ambos grupos (tratados con y sin ablación).

Análisis estadístico

Para comparar las características basales de ambos grupos se utilizaron test no paramétricos (La comparación de las variables categóricas se realizó utilizando el test de Chi cuadrado o Fisher exact test y las variables continuas se compararon usando el test U de Mann-Whitney). Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el análisis de Kaplan-Meier y las diferencias se evaluaron mediante el test de log-rank.

Figura 1. Número acumulado de pacientes incluidos a lo largo de los años.



2.1.2 Resultados

De enero de 1995 a septiembre de 2011 se incluyeron 52 pacientes ingresados por un primer episodio de tormenta arrítmica por TVMS. Veintinueve pacientes fueron tratados de forma conservadora; dos de ellos murieron durante la hospitalización por shock cardiogénico. Veintitrés pacientes se estabilizaron hemodinámicamente y se les realizó ablación.

Las características basales se muestran en la tabla; no se encontraron diferencias en las características basales salvo el diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo que era significativamente mayor en los pacientes no ablacionados. El tiempo de seguimiento fue más largo en pacientes no ablacionados dado que se reclutaron en años anteriores.

Un total de 39 (75%) pacientes ya eran portadores de un desfibrilador (DAI), de ellos, 5 (13%) eran portadores por prevención primaria y 34 (87%) por prevención secundaria.

Tabla 1. Características basales

	Todos N=52	Ablación N=23	Tratamiento conservador N=39	P
Fracción de eyección (%)	34±10	32	35	0.26
Edad (años)	70 (62-74)	69 (62-74)	70 (58-74)	0.50
Creatinina (mg/dl)	1.1 (1-1.4)	1.2 (0.9-1.4)	1.1 (1-1.3)	0.80
DTDVI(mm)	66 (58-71)	60 (54-66)	70 (63-76)	0.01
NYHA (media)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2.5)	0.40
TV previa (%)	67.3	54	73	0.20
DAI previo (%)	29 (75)	86.2	60.9	0.05
ARA II(%)	84.6	83	84	1.00
Betabloqueantes (%)	51	47	52	1.00
Diabetes (%)	30.8	35	36	1.00
Hipertensión(%)	69.2	47	52	1.00
EPOC (%)	21.2	16	28	0.40
TSV previa (%)	28.8	34.5	21.7	0.24
Antiarrítmicos previamente(%)	46.2	43.5	48.3	0.80
Antiarrítmico al alta(%)	86.5	82.6	89.7	0.70
Cardiopatía				
Isquémica (%)		19(82.6)	19(65.5)	
Dilatada idiopática (%)		3(13)	6(20.7)	
DAVD (%)		0	1(3.4)	0.60
Valvular (%)		0	1(3.4)	
Mixta (%)		1(4.3)	2(6.9)	
Seguimiento (meses)	28 (6-75)	18 (3-48)	41 (8-82)	0.05

Las variables continuas se muestran con la mediana (rango intercuartílico). DTDVI indica diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; TV, taquicardia ventricular; DAI, desfibrilador automático implantable; TSV, taquicardia supraventricular; EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ARA II, antagonistas de los receptores de angiotensina y DAVD, displasia arritmogénica de ventrículo derecho.

Procedimiento de ablación

Dos de 23 procedimientos se realizaron mediante el sistema de navegación *Ensite Array*. En 8 pacientes se realizaron mapas de activación de la taquicardia inducida y en 4 de ellos se realizó además ablación de sustrato guiada por los mapas de voltaje. En 13 pacientes se realizó directamente modificación del sustrato ayudado de técnicas de *pacemapping*. Se realizó el test de inducibilidad al finalizar el procedimiento en 16 pacientes; en 9 de ellos no se logró inducir ningún tipo de TV (TV clínica o no clínica).

Recidiva de tormenta arrítmica

Durante el seguimiento, 26 (50%) pacientes fueron ingresados de nuevo por un episodio de tormenta arrítmica. La tabla muestra las variables asociadas de forma univariada a los pacientes que reingresaron por un episodio de tormenta arrítmica; la fracción de eyección (FEVI) era significativamente menor en los pacientes que recurrieron (25% vs 35%; $P=0.023$).

Table 2. Variables associated with ES recurrence in ablated patients

	Recurrencia tormenta arrítmica	No recurrencia	P
Fracción de eyección (%)	25 (22.5-32.5)	35 (30-40)	0.02
Edad (años)	72 (47-77)	68 (62-73)	0.70
Creatinina (mg/dl)	1.1 (0.9-1.3)	1.2 (1-1.7)	0.20
DTDVI (mm)	63 (60-66)	56 (51-68)	0.20
NYHA	2 (1.3-2.8)	2 (2-2)	0.80
Betabloqueantes(%)	62	60	1.00
ARA II (%)	100	73	0.68
EPOC (%)	13	37	0.29
Diabetes (%)	25	33	1.00

Las variables continuas se muestran con la mediana (rango intercuartílico).

DTDVI indica diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; ARA II, antagonista del receptor de angiotensina II; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y TSV, taquicardia supraventricular .

Mortalidad

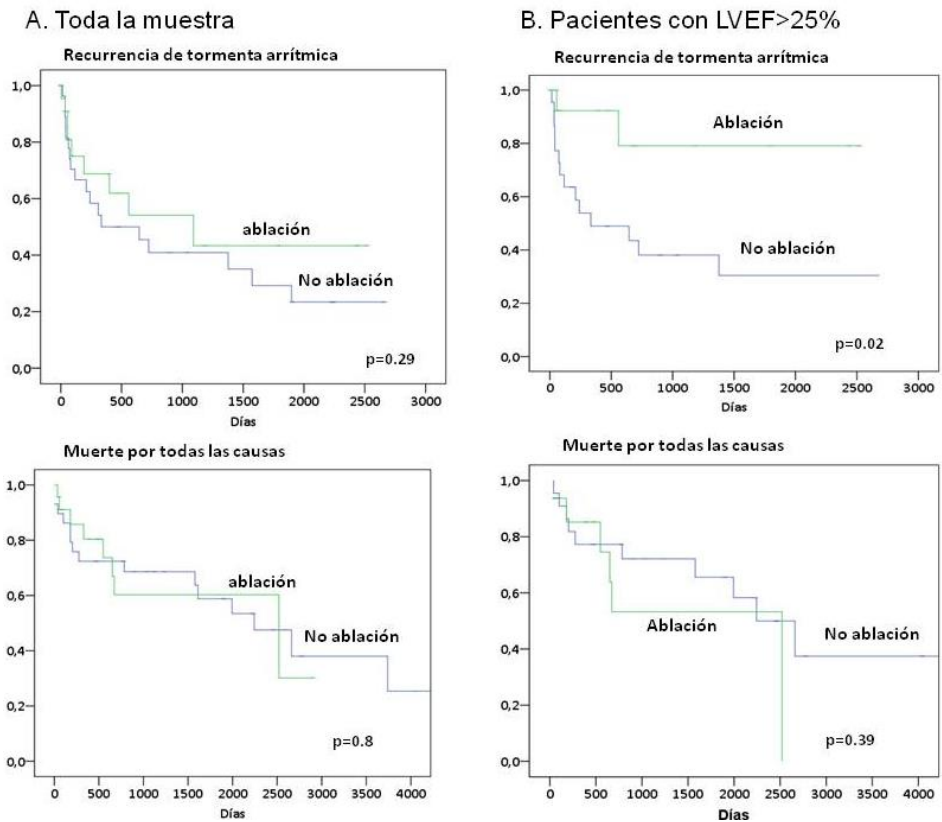
Durante el seguimiento, 22 (42%) pacientes murieron; las causas de muerte fueron cardíacas en 10 (45.5%), no cardíacas en 9 (41%) y desconocida en 3 pacientes. Las causas no cardíacas fueron cáncer en 4 pacientes, sepsis en 2 pacientes, una hemorragia subdural, una cirrosis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Ninguna de las variables estudiadas fue predictor de mortalidad en el análisis univariado.

Comparación de pacientes ablacionados vs tratados conservadoramente.

Las curvas de supervivencia no difirieron entre los pacientes ablacionados o no. La supervivencia acumulada estimada a los 24 meses fue 72% vs 63% en los no ablacionados y ablacionados respectivamente (log-rank, $P=0.8$). Tampoco se encontraron diferencias en la recurrencia de tormenta arrítmica. La supervivencia sin reingreso por una nueva tormenta arrítmica a los 24 meses fue 40% vs 57% en pacientes ablacionados y no ablacionados respectivamente (log-rank, $P=0.29$) (Figura 2A).

La ablación con catéter se asoció a una tasa de re-ingreso por tormenta menor en pacientes con una fracción de eyección mayor al 25%. En este subgrupo de pacientes con la fracción de eyección más conservada (mayor al 25%) el riesgo estimado a los 24 meses de reingreso por tormenta fue de 21% en pacientes ablacionados frente al 62% en pacientes no ablacionados (log-rank, $P=0.02$). Sin embargo, no hubo diferencias en mortalidad (figura 2B).

Figura 2. Curvas Kaplan-Meier comparando pacientes ablacionados vs no ablacionados: (A) toda la muestra y (B) pacientes con fracción de eyección mayor de 25% (Panel superior: recurrencia de tormenta arrítmica; panel inferior: mortalidad).



2.2 Ablación endo-epicárdica versus solo-endocárdica como estrategia de primera línea en el tratamiento de la taquicardia ventricular en pacientes con cardiopatía isquémica.

2.2.1 Resumen del método utilizado.

Se incluyeron todos los pacientes con cardiopatía isquémica y taquicardia ventricular sostenida remitidos a nuestro centro desde el año 2012 al año 2014, para realizarse un primer procedimiento de ablación.

Desde mayo de 2013, se inició un protocolo que consistía en acceder a endocardio y epicardio como primera aproximación en todos los pacientes consecutivos con cardiopatía isquémica remitidos para realizar su primer procedimiento de ablación (Epi-Group). Se compararon las características basales, la seguridad y el seguimiento con pacientes a los que solo se les había realizado una ablación endocárdica de primera intención (Endo-Group). El Endo-Group finalmente incluyó los siguientes pacientes:

- Pacientes con cirugía cardíaca previa en los que el acceso epicárdico no era posible
- La corte histórica anterior de pacientes remitidos para un primer procedimiento de ablación desde 2012 a mayo de 2013.
- Un pequeño número de pacientes incluidos desde mayo de 2013 en los que se realizó ablación únicamente endocárdica a pesar de no tener contraindicación para el acceso epicárdico por una decisión del médico (normalmente relacionado con la falta de

experiencia en el acceso epicárdico durante la curva de aprendizaje).

En resumen, con ayuda de un navegador se realizó una combinación de técnicas clásicas cuando la TV era hemodinámicamente estable y técnicas de sustrato en todos los pacientes. Se realizó acceso epicárdico utilizando la técnica descrita por Sousa et al³⁹ antes de iniciar la anticoagulación en los pacientes antes mencionados para realizar un mapa de sustrato.

A todos los pacientes se les implantó un DAI en caso de no ser portadores excepto a un paciente con importante comorbilidad pulmonar del Epi-Group. Todos los pacientes se siguieron a los 3 meses y después cada 6 meses en consulta.

Los objetivos fueron: 1. Tiempo hasta la primera recurrencia de TV tras la ablación (cualquier terapia en el DAI o una TVMS lenta documentada sintomática no detectada por el DAI); 2. Un evento combinado de tiempo hasta un ingreso en hospital o urgencias por TVMS o la necesidad de una re-ablación; 3. Mortalidad por todas las causas.

Análisis estadístico

Se compararon las características basales del Endo-Group y Epi-Group usando test no paramétricos (Fisher's exact test y Test de Mann-Whitney). Se utilizó una versión adaptada de la regresión de Cox que tiene en cuenta la mortalidad como evento competitivo para examinar la

asociación univariada de las variables con los dos primeros *end-points* y regresión de Cox para análisis de mortalidad. El efecto univariado de la ablación Endo/epicárdica vs solo endocárdica en los dos primeros *end-points* se analizó con las curvas de supervivencia de Fine and Gray y en la mortalidad mediante el test de Kaplan-Meier. No se realizó análisis multivariado dado que ninguna co-variable presentó una $P < 0,15$ en el análisis univariado y por lo pequeño de la muestra. Dado que todos los pacientes con cirugía previa se hallaban en el Endo-Group, se realizó un segundo análisis excluyendo a estos pacientes.

2.2.2 Resultados.

De enero de 2012 a diciembre de 2014 se remitieron 53 pacientes con cardiopatía isquémica y TV para realizar un primer procedimiento de ablación. Treinta y cinco incluidos en el Endo-group:

- Doce pacientes por presentar cirugía cardiaca previa
- Doce pacientes a los que se realizó la ablación de enero de 2012 a mayo de 2013, cuando todavía no se realizaba acceso epicárdico sistemático.
- Ocho pacientes con ablación solo endocárdica a partir de mayo de 2013; siete por decisión del médico como se ha explicado en métodos y uno por presentar lesiones cutáneas infecciosas en la zona de punción subxifoidea.
- Tres pacientes en los que la punción pericárdica fracasó (en dos se encontraron adherencias pericárdicas).

La figura 2 muestra el flujo de pacientes incorporados al estudio. La tabla 1 muestra una comparación de las características basales entre los dos grupos; no hubo diferencias excepto que todos los pacientes con cirugía cardíaca previa se encontraban en el Endo-Group.

Figura 2. Flujo de pacientes incluidos.

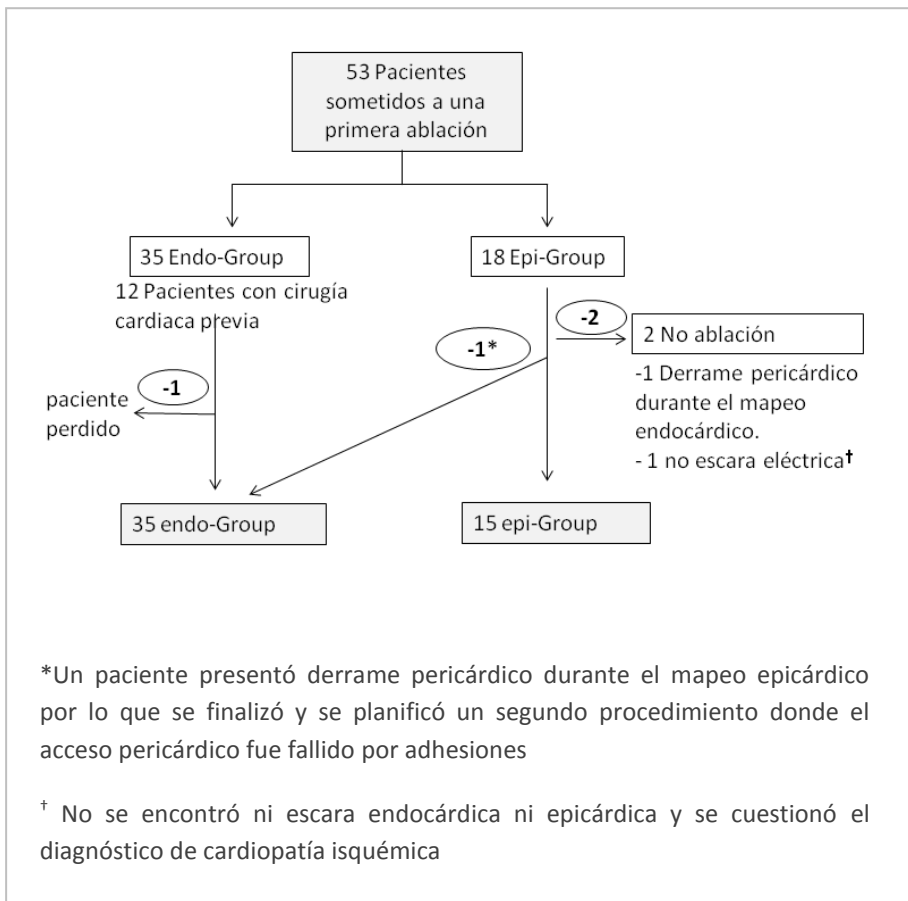


Table 1. Características basales

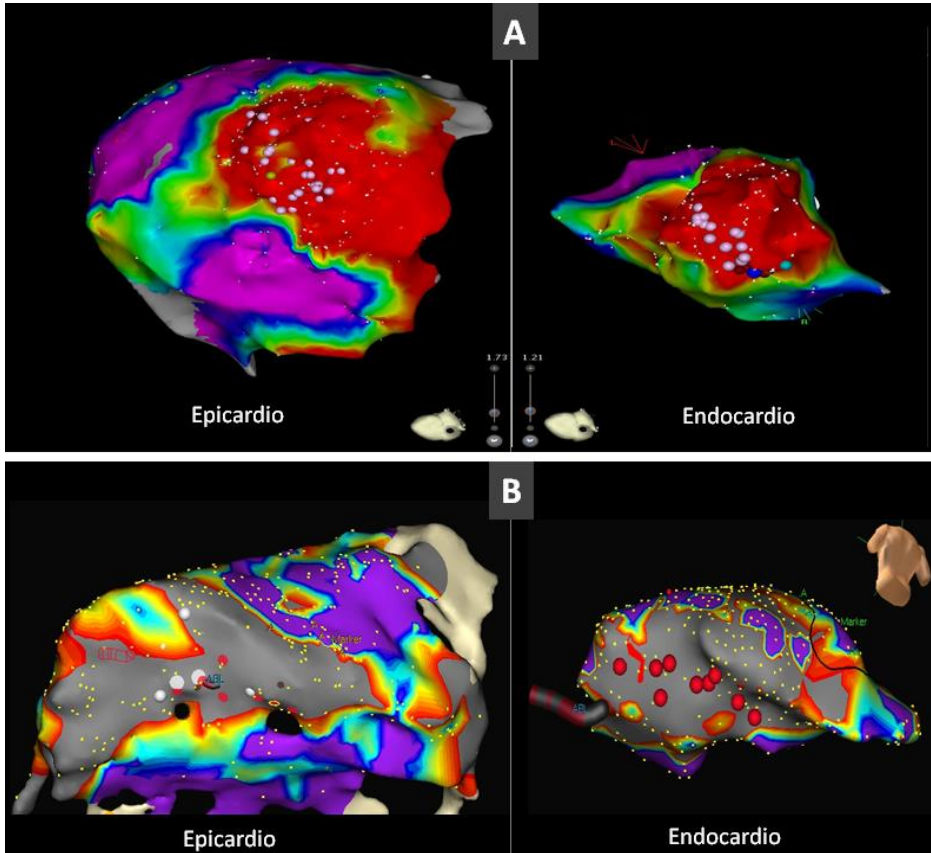
N	Endo-Group 35	Epi-Group 15	p
Edad (años)	66 (61-78)	67 (64-78)	0.82
Sexo:Hombre	33 (94%)	14 (94%)	1.00
Fracción de eyección	32 (28-41)	30 (22-41)	0.38
Duración del QRS	144 (107-156)	119 (100-153)	0.46
Hipertension	25 (71%)	13 (86%)	0.30
Creatinina	1.08 (0.88-1.44)	1.19(0.94-1.54)	0.45
Dislipemia	23 (65%)	11 (73%)	0.74
Fumador	6 (17%)	3 (20%)	1.00
Ex-fumador	16 (46%)	7 (47%)	1.00
Diabetes	11 (31%)	5 (33%)	1.00
Fibrilación auricular previa	11 (31%)	4 (27%)	0,22
Ingresos por insuficiencia cardiaca	11(31%)	3 (23%)	0.72
DAI previo	22 (63%)	10 (67%)	0.96
Prevención secundaria	13 (56%)	5 (50%)	1.00
Terapia de resincronización	6 (18%)	2 (14%)	0.80
Cirugía cardiaca previa			
Bypass	11 (31%)	0	0.03
Valvular	1 (3%)	0	-
Antiarrítmicos post-ablacion			
Amiodarona	16 (46%)	7 (47%)	0.83
Sotalol	7(20%)	2(13%	0.83
Betabloqueantes	31 (88%)	12 (85%)	0.56
Furosemida	20 (57%)	11 (73%)	0.35
Antiarrítmicos orales pre- ablation	5 (35%)	17 (48%)	0.5
Episodio que indica ablación:			
Primer episodio de TV	18 (51%)	6 (40%)	0.54
Tormenta arrítmica	12 (33%)	5 (33%)	0.79
Presentacion como PCR	5 (14%)	2 (13%)	1.00
Episodio de TV único	9 (26%)	3 (20%)	1.00
Síncope	11 (31%)	5 (33%)	1.00

Los valores son expresados con la mediana (rango intercuartílico) o como N (porcentaje). TV indica taquicardia ventricular; DAI, desfibrilador automatic implantable; PCR, parada cardio-respiratoria.

El seguimiento clínico fue completado en todos los pacientes excepto en uno que se mudó a otro país. La mediana de seguimiento fue de 397 (IQR 233-637) días en el Endo-Group y 324 (174-454) en el Epi-Group ($P=0,38$).

De los 15 pacientes del Epi-Group en 11 se encontraron zonas en el epicardio con características para aplicar radiofrecuencia (figura 2). En 2 pacientes solo se encontraron zonas de potenciales retrasados en endocardio, donde se ablacionó y en el epicardio zonas de escara densa sin zonas potencialmente objetivo. Finalmente, en 2 pacientes se ablacionó únicamente en epicardio. No fueron impedimento para la ablación ni la proximidad de las arterias coronarias ni la captura del nervio frénico.

Figura 2. Mapa bipolar del epicardio (izquierda) y endocardio (derecha), usando Carto (A) y NavX (B). Las marcas rosas (A) y las rojas (B) identifican zonas de potenciales retrasados.



No hubo diferencias en el éxito agudo de la ablación, 20(57%) vs 6(40) de pacientes en el Endo- y Epi-Group respectivamente ($P=0,69$). En 7(20%) pacientes del Endo-Group y en 5(33%) del Epi-Group se indujeron TV no clínicas tras el procedimiento. La ablación se consideró fallida por no conseguir la no-inducibilidad de la TV clínica en 2(6%) pacientes en el Endo-Group y en 1(7%) paciente en el Epi-Group. No se intentó la inducción al final del procedimiento en 6(17%) y en 3(20%) pacientes en el Endo- y Epi-Group respectivamente.

En la tabla 2 se detallan las variables relacionadas con el procedimiento. No se encontraron diferencias entre los dos grupos excepto que el tiempo de radiofrecuencia administrada en el endocardio fue menor en el Epi-Group, aunque el tiempo total de aplicación fue similar entre los dos grupos.

Tabla 2. Características del procedimiento

N	Endo-Group 35	Epi-Group 15	p
Sistema Carto	19 (54%)	12 (80%)	0.11
Sistema NavX	16 (45%)	3 (20%)	0.11
Tiempo procedimiento (h)	5.5 (5-6)	6 (5.5-6.5)	0.15
Radioscopia (min)	8 (6-11)	9 (8-14)	0.26
Tiempo radiofrecuencia (min)	19 (13-28)	16 (13-23)	0.34
Epicardio	-	6 (0-10)	-
Endocardio	19 (13-28)	10 (3-17)	0.01
Localización escara			0.67
Inferior/ lateral/infero-septal	22 (64%)	7 (53%)	-
Anterior	8 (23%)	4 (27%)	-
Apical	5 (14%)	4 (26%)	-
Número de TV inducidas	2 (1-3)	3 (1-3)	0.44
Ablación durante TV	10 (29%)	4 (27%)	1.00

Los valores se expresan como mediana (rango intercuartilico) o n (porcentaje); TV indica taquicardia ventricular.

Hubo 4 complicaciones locales en la zona de punción, 2 derrames pericárdicos en el Epi-Group, uno durante la realización del mapa endocárdico, antes de la ablación, que necesitó drenaje percutáneo y finalmente requirió revisión quirúrgica; en el otro paciente ocurrió durante el mapa epicárdico y necesitó drenaje percutáneo (se suspendió el procedimiento y se programó para un nuevo procedimiento que se realizó por acceso endocárdico) (Figura 1).

Durante el seguimiento, 16(46%) pacientes en el Endo-Group presentaron una recurrencia de TV. Cinco de ellos presentaron una TV lenta no detectada por el DAI, 4 ingresaron en el hospital por un episodio de TV lenta sintomática y el último de los cinco presentó el episodio de TV lenta antes del alta tras la ablación.

En el Epi-Group, 3(20%) pacientes presentaron una recurrencia de TV: un paciente presentó varios episodios cortados con terapia de sobreestimulación del DAI (ATP) y los otros dos presentaron un episodio aislado que requirió un choque del DAI. No se registraron episodios de TV lenta.

Aunque se observó una tendencia a que hubiera menos recurrencias de TV en el Epi-Group (Figura 3A) estas diferencias no fueron significativas. Tampoco se encontraron predictores de recurrencia entre las demás variables (tabla 3). Como se observa en la figura 3^a, la mayoría de recurrencias se produjeron en los primeros 3 meses tras la ablación en los dos grupos (2 de 3 en el Epi-Group y 10 de 16 en el Endo-Group).

La necesidad de hospitalización o acudir a urgencias por TV ocurrió en 13(34%) pacientes en el Endo-Group (12 fueron hospitalizados y uno acudió a urgencias). Un paciente en el Epi-Group fue atendido en urgencias por TV. Se realizó un segundo procedimiento de ablación en 10(29%) pacientes del Endo-Group y ninguno en el Epi-Group.

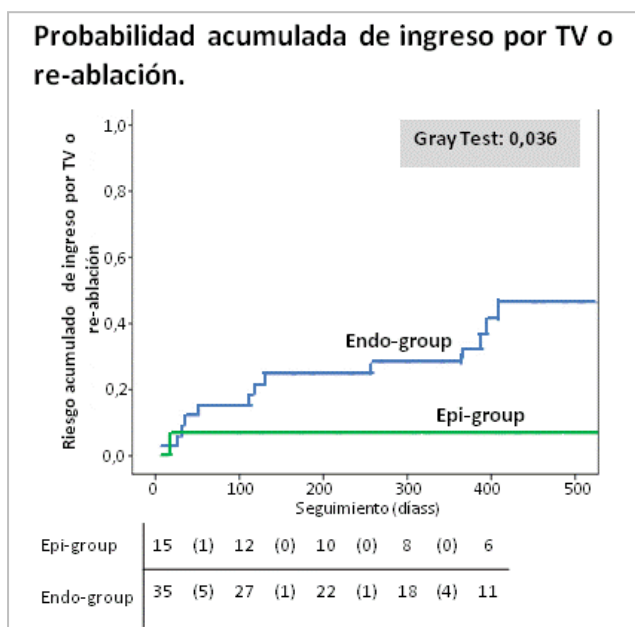
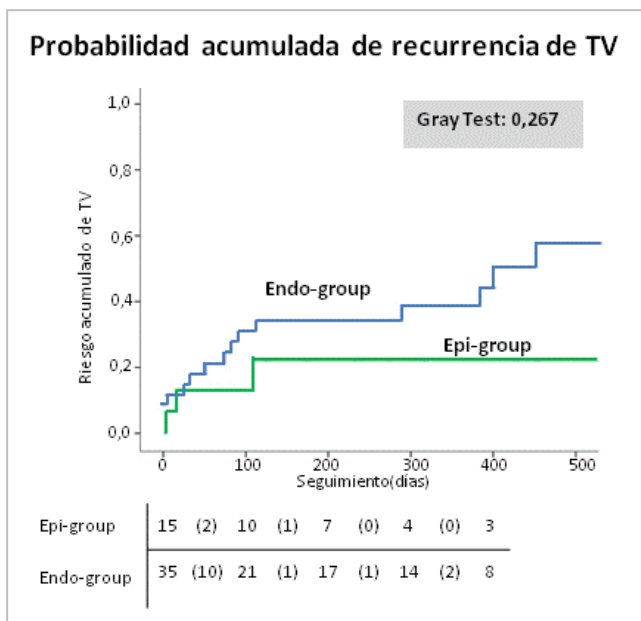
Por tanto, el acaecimiento del evento combinado (ingreso en el hospital o urgencias por TV o necesidad de re-ablación) fue significativamente menor en el Epi-Group (figura 3B).

Tabla 3. Predictores de recurrencia de TV y del evento combinado
(Ingreso hospitalario o en urgencias por TV o necesidad de re-ablación)

Regresión Cox	Hazard Ratio sin ajustar recurrencia TV		Hazard Ratio sin ajustar evento combinado	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Fracción eyección*	0.82 (0.50, 1.36)	0.45	0.78 (0.45, 1.35)	0.38
Cirugía cardíaca	1.37 (0.84, 2.14)	0.23	1.13(0.61,2.92)	0.46
Hipertension	0.67 (0.25, 1.76)	0.42	2.59(0.46,14.72)	0.28
Fumador	1.08 (0.66, 1.76)	0.76	1.5(0.81,2.93)	0.19
Diabetes	0.82 (0.35, 2.15)	0.69	0.97 (0.30,3.13)	0.96
Edad	0.97 (0.92,1.01)	0.16	0.96 (0.90,1.03)	0.28
Creatinina†	1.05 (0.94, 1.18)	0.37	0.99(0.86, 1.14)	0.92
Primer episodio TV	1.70 (0.68, 4.14)	0.25	1.41(0.58,12.14)	0.51
Duración QRS‡	1.08 (0.92, 1.28)	0.33	1.05 (0.88,1.27)	0.54
Antiarrítmicos	2.07 (0.75, 5.73)	0.15	1.77(0.55,5.43)	0.35

* Para cada increment del 10%; † para cada increment de 0,1 mg/dl; ‡ por cada incremento de 10ms; TV indica taquicardia ventricular; HR, Hazard Ratio; CI, intervalo de confianza.

Figura 3. Riesgo acumulado para recurrencia de TV (arriba) y el evento combinado (abajo). TV indica taquicardia ventricular.

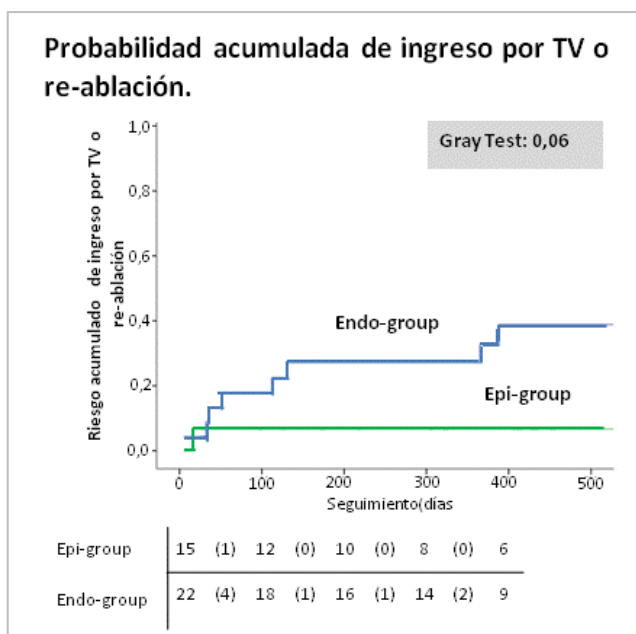
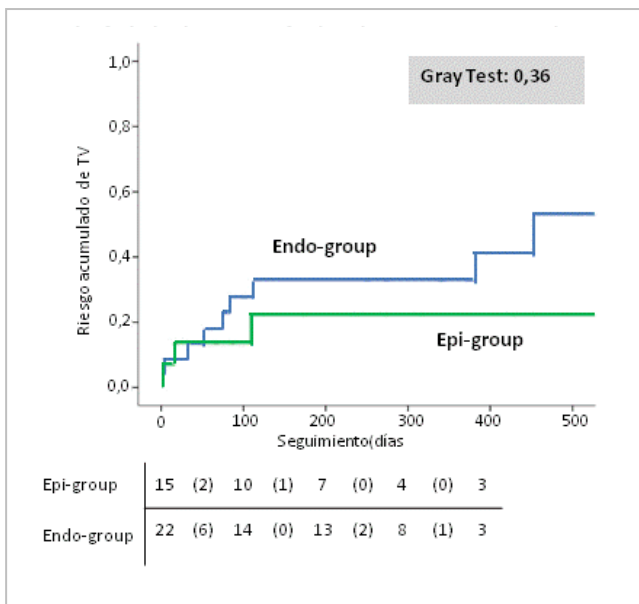


Las características basales fueron similares entre los dos grupos a excepción de los pacientes con cirugía cardíaca previa que estaban en el Endo-Group. Aunque no fue una variable significativa en la predicción de eventos (tabla 3) se realizó un segundo análisis excluyendo a estos pacientes. Las curvas de supervivencia mostraron una tendencia a una menor incidencia del evento combinado en el Epi-Group (figura 4; $P=0,06$).

Once pacientes (31%) del Endo-Group murieron durante el seguimiento. Las causas de las muertes fueron insuficiencia cardíaca en 6 pacientes y cáncer de pulmón, oclusión intestinal, neumonía, sepsis y endocarditis sobre un sistema de resincronización que tras la extracción presentó insuficiencia cardíaca aguda, en el resto de pacientes.

En el Epi-Group murió un paciente durante el seguimiento por traqueomalacia secundaria a una intubación previa prolongada. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de muerte entre grupos (long Rank, $P=0,17$). En el análisis univariado, la cirugía cardíaca previa se asoció con mayor mortalidad. Excluyendo este subgrupo, no se encontraron diferencias en mortalidad entre grupos (log Rank, $P=0,49$).

Figura 4. Riesgo de recurrencia de TV (arriba) y el evento combinado (abajo), excluyendo los pacientes con cirugía cardíaca previa.



E. Discusión

1. Predicción de eventos arrítmicos. ¿Qué aporta el tamaño de la escara?

La fracción de eyección es la variable predictora más consistente tanto de muerte súbita como no súbita después de un infarto, al menos en su fase crónica. Múltiples estudios randomizados demostraron que el implante de un desfibrilador puede reducir la mortalidad en pacientes con infarto crónico (más allá de 6 semanas) con LVEF deprimida; por tanto, las recomendaciones actuales para el implante de un desfibrilador en prevención primaria se basan en una LVEF reducida^{1,2}. En los últimos años, la valoración del tamaño del infarto por resonancia magnética como predictor de eventos arrítmicos en pacientes con infartos crónicos ha sido explorado⁵⁹⁻⁶³. Estos estudios incluían pacientes con cardiopatía isquémica crónica y no aguda como en nuestro estudio. El presente estudio es el primero que investiga el valor predictor de eventos arrítmicos del tamaño de la escara medido precozmente tras un infarto agudo.

En los estudios MADIT II y MUSTT^{8,10} se incluyeron pacientes con cardiopatía isquémica crónica cuyo tiempo medio desde el infarto hasta la inclusión fue de 81 y 39 meses respectivamente, a pesar de que el periodo de mayor mortalidad súbita se considera que es el primer año tras un infarto agudo⁶⁴; de hecho, en nuestro estudio cuatro de once eventos arrítmicos, es decir, el 36% de eventos arrítmicos se produjeron en las primeras 7 semanas tras el infarto y en el grupo de peor pronóstico

(LVEF \leq 36 e IS \geq 23.5 g/m²) y 7 de los 11 eventos totales se dieron durante el primer año (6 en el grupo de alto riesgo y una MS en el grupo de más bajo riesgo); por tanto, parece justificado explorar estrategias para detectar los grupos de más riesgo en los que un DAI sea beneficioso de forma precoz.

Al menos dos estudios randomizados han fracasado al intentar demostrar que el DAI disminuye la mortalidad de forma estadísticamente significativa en aquellos pacientes con infarto agudo de miocardio y una LVEF deprimida medida durante la fase aguda^{56,57}. Sea cual sea la explicación, aunque seguramente es multifactorial como se ha comentado en el apartado de introducción, parece que una LVEF <35%-40% (acompañado de ciertos criterios electrocardiográficos en los dos casos: pérdida de la variabilidad del RR, frecuencia cardiaca superior a 90 lpm y extrasistolia ventricular en el registro de 24 horas) valorada en la fase más precoz tras un infarto no es un marcador adecuado para diferenciar el subgrupo de pacientes que se beneficiaría de un DAI. Si nos fijamos en la mortalidad para valorar el perfil de riesgo de las poblaciones estudiadas, en nuestro estudio la mortalidad hallada (20,5% en 2 años de seguimiento medio) en la población de peor pronóstico (LVEF \leq 36 e IS \geq 23.5 g/m²) se aproxima más a la mortalidad del grupo control del MADIT II⁸ que la del estudio DINAMIT, por ejemplo, que era menor⁵⁷. Por el contrario, nuestro estudio también establece una pequeña población de pacientes con una LVEF deprimida (\leq 36%) y una escara relativamente más pequeña en la resonancia (IS <23.5 g/m² o IS%<30%) que parece

tener un muy bajo riesgo de eventos arrítmicos y que solo por el corte de fracción de eyección esta subpoblación, a pesar del bajo riesgo, podría haber entrado hipotéticamente en el brazo de implante de un DAI en los estudios IRIS y DINAMIT. La selección de una población de alto riesgo de padecer eventos arrítmicos es una de las claves para que el implante de un DAI muestre un beneficio significativo. El porcentaje de eventos arrítmicos (muerte súbita, documentación de FV/TV en un ECG o en el desfibrilador) durante el seguimiento de todos los pacientes que han presentado un primer infarto con elevación del ST de nuestro hospital es extremadamente bajo (2,5%) en 3 años de seguimiento, incluido el acaecimiento de muertes súbitas (5(1,1%)); en el grupo de pacientes con una LVEF \leq 36% medida precozmente el riesgo de eventos arrítmicos es del 18% y este porcentaje aumenta al 26% en los pacientes con una LVEF \leq 36% y una escara medida por resonancia \geq 23,5g/m².

Los posibles motivos por los que el tamaño de la escara medido de forma precoz tras un infarto podría aportar un valor extra a la LVEF deprimida fueron comentados en la introducción:

- Una escara grande favorece el remodelado ventricular^{15,16}, necesario para la aparición de conducción lenta en istmos críticos que mantengan reentradas; además predice inducibilidad de TV en el estudio electrofisiológico¹⁷ e inestabilidad eléctrica¹⁸.

- Una escara grande predice la aparición o la persistencia de una LVEF más deprimida¹⁹, que a su vez se relaciona con la aparición de arritmias ventriculares. Por el contrario, una escara pequeña podría ser

predicador de la recuperación de la LVEF que en la primera semana tras el infarto estaba deprimida. Hay que tener en cuenta que el valor de LVEF en las primeras semanas/meses puede ser dinámico¹⁶.

- Una escara grande y en especial heterogénea²⁰ puede contener más número de istmos de conducción lenta que sostengan reentradas.

- Una escara que englobe sistema específico de conducción puede causar la aparición de *triggers* de FV^{13,14}.

Los estudios realizados en pacientes con cardiopatía isquémica crónica y resonancia, antes mencionados⁵⁹⁻⁶³, evaluaron no solo el tamaño de la escara sino también la existencia de “zona gris” en ella como predicador de arritmias. En el trabajo que presentamos se prefirió usar únicamente la masa total de escara puesto que en el contexto de infarto agudo el edema y la obstrucción microvascular son hallazgos frecuentes que pueden dificultar la valoración de la “zona gris” o tejido heterogéneo de la escara; además, la medida de la masa total de escara es un procedimiento más estandarizado que la medida de “zona gris” cuya definición no está completamente estandarizada. Finalmente, la explicación de por qué una escara más grande puede predecir eventos arrítmicos es más compleja, como se ha comentado anteriormente, que el mero hecho de la presencia de “zona gris” que puede jugar un papel más importante en la escara ya crónica.

Este estudio sienta la base para considerar realizar estudios randomizados en los que se valorara el beneficio del DAI en un subgrupo de pacientes con LVEF deprimida medida de forma precoz pero además con una escara grande por resonancia (>30% del miocardio del ventrículo izquierdo). Y es que, como enfatizaron Solomon et al.⁶⁴ el hecho de que algunos pacientes resucitados durante los primeros 30 días post-infarto están todavía vivos al menos varios meses después es una prueba de que el DAI puede tener un papel en algún grupo de pacientes; esto lo apoyamos con los datos del estudio que revelan un 7% (4 en 56 pacientes) de eventos arrítmicos en la muestra de pacientes con una LVEF≤36% en las primeras 7 semanas: una muerte súbita y una FV reanimada, una TVMS mal tolerada y una TVMS no sincopal que permanecían todavía vivos al cerrar el estudio.

Recientemente, se ha publicado el diseño de un estudio prospectivo observacional que tratará de confirmar, entre otros objetivos, el valor pronóstico desde el punto de vista arrítmico de las características de la escara miocárdica medidas por resonancia⁶⁵.

2. Ablación de la escara post-infarto para el tratamiento de las arritmias ventriculares. Ablación en pacientes de alto riesgo. Impacto en la recurrencia de tormentas arrítmicas.

Existen escasos estudios que evalúen el beneficio de la ablación en pacientes con tormenta arrítmica⁴⁹⁻⁵³ y ninguno que compare la ablación frente al tratamiento conservador tras un primer episodio de tormenta arrítmica. Nuestro trabajo mostró que la ablación reducía el número de nuevos episodios de tormenta arrítmica en pacientes con una LVEF>25%; sin embargo, la mortalidad total permaneció elevada y equiparable en ambos grupos.

La mortalidad tras una tormenta arrítmica es aproximadamente del 35% al año^{66,67} y hay una alta incidencia de nuevas tormentas en el seguimiento^{68,49-53}. Estos hechos nos pueden llevar a pensar que la propia tormenta juegue un papel deletéreo en el pronóstico e incluso que con la ablación se pueda conseguir algún efecto beneficioso en términos de mortalidad. Carbuccio et al⁴⁹ estudiaron el efecto en la mortalidad y recurrencias de nuevos episodios de tormenta en un grupo de 95 pacientes con tormenta después de uno a tres procedimientos de ablación. Tras un seguimiento de 22 meses el 92% de los pacientes estaban libres de recurrencia. La no-inducibilidad de TV tras la ablación fue predictora de menos recurrencias y menor mortalidad en el seguimiento; este hecho hay que tomarlo con precaución, dado que pudo ser que en los pacientes menos graves y con menor cardiopatía se

consiguiera la no-inducibilidad más fácilmente. Nuestro estudio sugiere conclusiones diferentes. La mortalidad permaneció elevada (42% en 28 meses de seguimiento) en los dos grupos, el de ablación y tratamiento conservador. Además, no se encontraron diferencias de mortalidad entre pacientes con o sin recurrencia de una nueva tormenta. Esta diferencia entre los dos estudios podría tener varias explicaciones:

- En el estudio de Carbucicchio et al el 16% de los pacientes murió en 22 meses, de las cuales el 26% eran causas no cardíacas; por el contrario, en nuestro estudio, se encontró una mortalidad en torno al 40% en 24 meses de media de seguimiento de las cuales el 41% fueron causas no cardíacas. Este hecho podría indicar la existencia de más comorbilidad en nuestra población de pacientes. Dado el pequeño número de pacientes no se pudieron realizar otros análisis de mortalidad.
- Por otra parte, no se pudieron establecer grupos con diferente pronóstico como p.ej. la no-inducibilidad, para poder comparar con el estudio de Carbucicchio. En cualquier caso, el valor pronóstico de menor mortalidad de la no-inducibilidad tras la ablación es controvertido ^{69,70,50-53}; Kozeluhova et al⁵⁰ publicaron un estudio de 50 pacientes con tormenta a los que se realizó ablación y la no-inducibilidad al final del procedimiento no fue predictora de menor recurrencias o mortalidad.

En el estudio que presentamos no se encontraron diferencias en la recurrencia de tormentas entre pacientes sometidos a ablación y tratados de forma conservadora en conjunto, pero sí en el subgrupo de pacientes con una LVEF>25%. En el estudio de Carbucicchio et al. el riesgo de recidiva de una tormenta fue del 8% en 22 meses, lo que resulta sorprendente comparado con el 57% de recurrencias en un tiempo similar que encontramos en nuestro grupo de ablación. Las discrepancias encontradas, no solo en nuestro estudio sino en otras series publicadas, se pueden explicar por diferencias entre las poblaciones incluías; las diferencias en los *end-points* puesto que en el estudio de Carbucicchio et al se llegaron a realizar dos y tres ablaciones en un mismo paciente antes de alcanzar el éxito esperado; por diferencias en la definición de tormenta arrítmica, etc.

Finalmente, se sabe que la LVEF es predictora de terapias por el DAI, de un primer episodio de tormenta y de sus recidivas en pacientes ablacionados⁵⁰ y no ablacionados^{68,71,50}. En nuestro trabajo, la ablación redujo significativamente el riesgo de recidiva de una tormenta arrítmica en pacientes con una LVEF>25% por lo que, en nuestra opinión, parece ser menos efectiva en los pacientes con depresión muy severa de la LVEF; sin embargo, no afecta a la supervivencia de estos pacientes. Quizás la alta mortalidad no cardiaca, incluso cardiaca pero no arrítmica, podrían ser eventos competitivos con la mortalidad arrítmica que ocultasen un beneficio neto en la supervivencia. Por otra parte, queda por dilucidar si la tormenta arrítmica contribuye (aumento del remodelado, choques del

DAI, más fármacos antiarrítmicos) o si simplemente es un epifenómeno en la cardiopatía avanzada con alta mortalidad. Es plausible que se den ambas circunstancias.

3. Ablación de la escara post-infarto para el tratamiento de las arritmias ventriculares. Aportación de la ablación endo-epicárdica como estrategia de inicio.

En nuestra serie, un abordaje endo-epicárdico de inicio en el primer procedimiento de ablación de pacientes no seleccionados con taquicardia ventricular y cardiopatía isquémica se asoció a una reducción en los ingresos hospitalarios y en urgencias por taquicardia ventricular y a una reducción de la necesidad de re-ablación. Aunque se observó una tendencia en la disminución de episodios de TV durante el seguimiento, ésta no fue significativa.

El nuestro es el primer estudio publicado que evaluaba el beneficio del acceso endo-epicárdico en pacientes consecutivos con cardiopatía isquémica y episodios de TV. Los estudios publicados hasta entonces⁴³⁻⁴⁶ estudiaban pacientes que se habían sometido a una ablación endo-epicárdica tras procedimientos endocárdicos previos fallidos. En estos estudios pudo haber un sesgo por encontrar, quizás, más sustrato abordable en el epicardio, dado que los procedimientos previos endocárdicos habían sido fallidos. Nuestro estudio incluye de forma sistemática pacientes no seleccionados consecutivos que se

sometieron a un acceso endo-epicárdico en su primer procedimiento de ablación de TV. La única razón para acceder o no al epicardio fue la fecha de la realización del procedimiento. Solo hay un estudio previo por Di Biase et al⁵³ que comparó el acceso endo-epicárdico sistemático en pacientes con cardiopatía isquémica y tormenta arrítmica con una cohorte histórica. Este estudio mostró que el acceso endo-epicárdico reducía las recurrencias de TV. Sin embargo, la principal limitación del estudio de Di Biase et al fue que la técnica de ablación fue diferente en los dos grupos: homogeneización de la escara en el grupo de acceso epicárdico frente a una ablación con técnicas clásicas, más limitada, únicamente dirigida a las TV inducidas, en la cohorte histórica que, como se explicó en la introducción, podría tener peores resultados que una ablación más completa de sustrato⁴¹. Por otra parte, nuestra serie incluía no solo pacientes con tormenta arrítmica sino también otras formas de presentación de episodios de TVMS y se usó la misma técnica de ablación en los dos grupos.

El comienzo del acceso endo-epicárdico sistemático en mayo de 2013 se justifica con algunos argumentos: (a) Un progresivo aprendizaje que aumentó la seguridad del electrofisiólogo para realizarla⁴⁵ y la disminución en los fallos en el acceso, así como el observar que existía sustrato epicárdico en un número no despreciable de pacientes; (b) la existencia de componentes de circuitos reentrantes intramurales y epicárdicos están bien descritos en la literatura⁷²⁻⁷⁴ y son una de las causas de fracaso del procedimiento endocárdico⁴⁴; (c) la mejoría de los

resultados de la ablación epicárdica realizada en pacientes en los que ha fallado la ablación endocárdica⁴³; (d) las características clínicas y electrocardiográficas han fracasado a la hora de identificar un origen endocárdico o epicárdico de la TV en pacientes con cardiopatía, seguramente porque en muchas ocasiones son circuitos complejos tridimensionales donde podemos encontrar componentes en los diferentes estratos cardiacos⁷⁵; (e) como se explicó en el apartado de introducción, una ablación más extensa podría presentar mejores resultados^{38,41}. Así que se hipotetizó que un acceso endo-epicárdico mejoraría los resultados. Aunque se observó una tendencia a menor número de recurrencias en el grupo con acceso endocárdico esta fue no significativa. Sin embargo, todas las hospitalizaciones por TV y re-ablaciones ocurrieron en el grupo con acceso endo-epicárdico.

Hay que enfatizar que se ablacionó en el epicardio en 13 de los 15 pacientes del Epi-Group y que en 2 de ellos únicamente se encontraron potenciales retrasados en el epicardio. Es posible que mucho o parte del sustrato encontrado en el epicardio no participara en circuitos de TV y que el número de pacientes que necesiten ablación epiárdica esté sobre-estimado; sin embargo, como se ha repetido en varias ocasiones, una ablación de sustrato más completa podría mejorar los resultados^{38,41}. Además, una gran mayoría de TV no son toleradas hemodinámicamente durante el procedimiento y no se pueden realizar mapas de activación en todos los casos.

Sorprendentemente, el éxito agudo no difirió entre grupos. Tung et al⁴³ encontraron resultados similares a este respecto al comparar pacientes con acceso endo vs acceso endo/epicárdico en los que había fallado un procedimiento endocárdico previo. Como se ha explicado con anterioridad la no inducibilidad no se relaciona inequívocamente con un mejor resultado a medio plazo^{69,70}; aunque como se vio en el apartado anterior Carbucichio et al encontraron que era predictora de menor mortalidad⁴⁹, lo que se puede interpretar como que son pacientes con menor cardiopatía y por tanto mejor pronóstico y no necesariamente se puede alcanzar en todos.

Hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado una mejoría en la supervivencia de la ablación de la TV^{76,29,35,36}, seguramente por el bajo poder estadístico (en el estudio randomizado más reciente la mortalidad arrítmica fue entre el 2-4% en dos años de seguimiento²⁹) y porque cada vez más en los estudios se produce un cruce entre grupos de tratamiento nada despreciable que puede llegar al 40% en algunos casos²⁹. En nuestra serie, al igual que en la serie de ablación de pacientes con tormenta arrítmica, no encontramos diferencias en mortalidad a pesar de encontrar diferencias en el pronóstico desde el punto de vista arrítmico. En esta serie, el único predictor de mortalidad entre todos los pacientes fue la cirugía cardíaca previa, sin embargo, no fue predictor de recidivas de TV ni de hospitalizaciones por TV o necesidad de re-ablación al comparar estos pacientes con el resto de pacientes del Endo-Group. De hecho, se realizó un segundo análisis extrayendo a dichos pacientes. En

este segundo análisis el Epi-Group mostró una tendencia a menor número de hospitalizaciones por TV o re-ablación.

Como hallazgo curioso, 5 pacientes del Endo-Group y ninguno en el Epi-Group presentaron recidivas en forma de TV lenta no detectada por el DAI. Existen algunos estudios que demuestran que estos pacientes tienen un peor pronóstico en términos de recidiva de TV e incluso mortalidad^{77,78}.

Muy importante destacar que dos pacientes presentaron un derrame pericárdico por sangrado en el Epi-Group, un porcentaje que se repite en la literatura^{44,79,80}. Además están publicadas otras complicaciones graves que podrían llevar al fallecimiento del paciente, por lo que es importante remarcar que se debe realizar en centros con experiencia y con cirugía cardíaca de rescate.

Posterior a la publicación de estos resultados, se publicó en enero de 2016 un estudio que apoyaba nuestros hallazgos⁸⁰. En este estudio, ayudados por técnica de imagen (resonancia, ecocardiograma, etc.) realizaron acceso endo-epicárdico en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica y TV que mostraban escara transmural y compararon con una cohorte histórica donde a pesar de encontrar escara transmural solo se ablacionó en endocardio y un tercer grupo de pacientes en los que se encontró una escara endocárdica únicamente y se realizó abordaje endocárdico. Los pacientes con escara transmural abordados endo-epicárdicamente y los pacientes con escara solo endocárdica abordados desde endocardio presentaron mejores resultados que la cohorte

histórica a largo plazo. En nuestra experiencia, una gran mayoría de pacientes remitidos para ablación de TV por cardiopatía isquémica presentan escaras grandes transmurales. En cualquier caso, dadas las potenciales complicaciones del acceso epicárdico, sería deseable seleccionar aquellos pacientes que se beneficien verdaderamente de la ablación epicárdica. Una resonancia magnética puede ayudar, por ejemplo, para seleccionar aquellos pacientes que presenten un infarto septal principalmente o aquellos con un infarto pequeño donde existe menor probabilidad de afectación epicárdica⁸¹.

Finalmente, se ha puesto en marcha un estudio multicéntrico randomizado que evaluará el valor del acceso endo/epicárdico en primera instancia en pacientes con cardiopatía isquémica y TV cuyos resultados serán muy reveladores⁸

F. Conclusiones

La escara generada tras un infarto de miocardio tiene implicaciones tanto pronósticas como terapéuticas en pacientes con taquicardia ventricular. Por tanto, podemos concluir que:

1. El tamaño de la escara medida de forma precoz (a la semana) tras un infarto de miocardio es un marcador independiente de la fracción de eyección de riesgo de padecer eventos arrítmicos y muerte súbita durante el seguimiento.

2. En aquellos pacientes con cardiopatía isquémica que presentan taquicardias ventriculares, una ablación de la escara más extensa que incluya el epicardio mejora los resultados al disminuir el riesgo de hospitalización por taquicardia ventricular o la necesidad de re-ablación.

3. La modificación de la escara mediante ablación también muestra beneficios frente al tratamiento conservador en aquellos pacientes de más riesgo que presentan un primer episodio de tormenta arrítmica, principalmente si tienen una fracción de eyección por encima de 25%.

G. Bibliografía

1. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary: 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. *Eur Heart J* 2006;27: 2099–2140.
2. Priori S, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott P, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval T, Spaulding C, Van Veldhuisen D. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart J* 2015; 36:2793-2867.

3. Marrugat J, Elosua R, Gil M. Muerte súbita(I). Epidemiología de la muerte súbita cardiaca en España. Rev Esp Cardiol 1999; 52: 717-725.
4. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function and time-dependence of risk. Circulation 1992; 85 (1 suppl): 2-12.
5. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997; 337:1576-2583.
6. Connolly S, Gent M, Roberts R, Dorian P, Roy D, Sheldon R, Mitchell B, Green M, Klein G, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS). A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000; 101: 1297-1302.
7. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrst: the cardiac arrest study Hamburg (CASH). Circulation 2000; 102: 748-754.

8. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–883.
9. Bardy G, Lee K, Mark D, Poole J, Packer D, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty S, Clapp-Channing N, Davidson-Ray L, Fraulo E, Fishbein D, Luceri R, H.Lp H. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237.
10. Buxton A, Lee K, Fisher J, Josephson M, Prystowsky E, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882–1890.
11. Stevenson W. Ventricular tachycardia after myocardial infarction: from arrhythmia surgery to catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 942-950.
12. Behar S, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E . Prognosis of acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation. Principal Investigators of the SPRINT Study. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1208–1211.

13. Marrouche N, Verma A, Wazni O, Schweikert R, Martin D, Saliba W, Kilicaslan F, Cummings J, Burhart D, Bhargava M, Bash D, Brachmann J, Guenther J, Hao S, Beheiry S, Rossillo A, Raviele A, Themistoclakis S, Natale A. Mode of initiation and ablation of ventricular fibrillation storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1715-1720.
14. Bansch D, Ouyang F, Antz M, Arentz T, Weber R, Val-Mejias J, Ernst S, Kuck K. Successful catheter ablation of electrical storm after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 3011-3016.
15. Bodi V, Husser O, Sanchis J, Nunez J, Lopez-Lereu M, Monmeneu JV, Mainar L, Chaustre F, Rlegger G, Bosch M, Chorro FJ, Llacer A. Contractile reserve and extent of transmural necrosis in the setting of myocardial stunning. *Radiology* 2010; 255: 755–763.
16. Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, Losada A, Núñez J, Pellicer M, Bertomeu V, Chorro FJ, Llácer A. Usefulness of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance imaging assessment for predicting recovery of left ventricular wall motion in the setting of myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1747–1752.
17. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, Pereles FS, Passman R, Song G, Kadish AH, Goldberger JJ. Infarct morphology identifies patients with substrate

for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1104–1108.

18. Jones-Collins BA, Patterson RE. Quantitative measurement of electrical instability as a function of myocardial infarct size in the dog. *Am J Cardiol.* 1981; 48: 858–863.
19. Monmeneu JV, Bodí V, López-Lereu MP, Sanchis J, Núñez J, Chaustre F, Husser O, Merlos P, Bonanad C, Miñana G, Chorro FJ, Llacer A. Analysis of post-infarction salvaged myocardium by cardiac magnetic resonance. Predictors and influence on adverse ventricular remodeling. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012; 65: 634–641.
20. Arenal A, Hernández J, Pérez-David E, Rubio-Guivernau JL, Ledesma-Carbayo MJ, Fernández-Avilés F. Do the spatial characteristics of myocardial scar tissue determine the risk of ventricular arrhythmias? *Cardiovasc Res* 2012; 94: 324–332.
21. Marrouche N, Verma A, Wazni O, Schwikert R, Martin D, Saliba W, Kilicaslan F, Cummings J, Burkhardt D, Bhargava M, Bash D, Brachmann J, Guenther J, Hao S, Beheiry S, Rossillo A, Raviele A, Themistoclakis S, Natale A. Mode of initiation and ablation of ventricular fibrillation storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1715-1720.

22. Bänsch D, Ouyang F, Antz M, Arentz T, Weber R, Val-Mejias J, Ernst S, Kuck KH. Successful catheter ablation of electrical storm after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 3011-3016.
23. Domanski M, Sakseena S, Epstein A, Hallstrom A, Brodsky M, Kim S, Lancaster S, Schron E, for the AVID investigators. Drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 :1090-1095.
24. Ellenbogen K, Levine J, Berger R, Daubert J, Winters S, Greenstein E, Shalaby A, Schaechter A, Subacius H, Kadish A. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy?. *Circulation* 2006; 113: 776-782.
25. Moss A, Schuger C, Beck C, Brown M, Cannom D, Daubert J, Estes M, Greenberg H, Hall J, Huang D, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W for the MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012; 367: 2275-2283.

26. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Lunati M, Martinez Ferrer J, Hersi A, Gulaj M, Wijfels M, Santi E, Manotta L, Arenal A. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1903-1911.
27. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Couture B, Gronefeld GC, Hohnloser SH. 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; 11: 165-171.
28. Santangeli P, Muser D, Maeda S, Filtz A, Zado E, Frankel D, Dixit S, Epstein A, Callans D, Marchlinski F. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1552-1559.
29. Sapp J, Wells G, Parkash R, Stevenson W, Blier L, Sarrazin JF, Thibault B, Rivard L, Gula L, Leong-Sit P, Essebag V, Nery P, Tung S, Ramond JM, Sterns L, Veenhuyzen G, Healey J, Redfearn D, Roux JF, Tang A.

Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med* 2016; 375: 111-121.

30. Piccini J, Berger J, O'Connor C. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal* 2009; 30: 1245-1253.
31. The Cardiac Arrhythmia suppression trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.
32. Josephson ME, Harken AH, Horowitz LN. Endocardial excision: a new surgical technique for the treatment of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* 1979; 60: 1430-1439.
33. Morady F, Harvey M, Kalbfleisch SJ, el-Atassi R, Calkins H, Langberg JJ. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87: 363-372.
34. Chillou C, Lacroix D, Klug D, Magnin-Pull I, Marquié C, Messier M, Andronache M, Kouakam C, Sadoul N, Chen J, Aliot E, Kacet S. Isthmus characteristics of reentrant ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 726-731.

35. Reddy V, Reynolds M, Neuzil P, Richardson A, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin J, Josephson M. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007; 357: 2657-2665.
36. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacrétaz E, Pitschner HF, Kautzner J, Schumacher B, Hansen P, for the VTACH study group. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 31–40.
37. Mountantonakis S, Park R, Frankel, D, Hutchinson M, Dixit S, Cooper J, Callans D, Marchlinski F, Gerstenfeld E. Relationship between voltage map channels and the location of critical isthmus sites in patients with post-infarction cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2088–95.
38. Jaïs P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, Hocini M, Forclaz A, Jadidi A, Weerasooryia R, Shah A, Derval N, cochet H, Knecht S, Miyazaki S, Linton N, Rivard L, Wright M, Wiltron S, Scherr D, Pascale P, Roten L, Pederson M, Bordachar P, Laurent F, Kim S, Ritter P, Clementy J, Haïssaguerre M. Elimination of local abnormal

ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation* 2012; 125: 2184-2196.

39. Berruezo A, Fernández-Armenta J, Mont L, Zeljko H, Andreu D, Herezku C, Boussy T, Tolosana JM, Arbelo E, Brugada J. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5: 111-121.
40. Tzou W, Frankel D, Hegeman T, Supple G, Garcia F, Santangeli P, Katz D, Sauer W, Marchlinski F. Core isolation of critical arrhythmia elements for treatment of multiple scar-related ventricular tachycardias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 353-361.
41. Di Biase L, Burkhardt D, Lakkireddy D, Carbucicchio C, Mohanty S, Mohanty P, Trivedi C, Santangeli P, Bai R, Forleo G, Horton R, Bailey S, Sanchez J, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Gallinhouse J, Pelargonio G, Hongo R, Beheiry S, Hao S, Rddy M, Rossillo A, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Tondo C, Natale A. Ablation of stable VTs versus substrate ablation in ischemic cardiomyopathy. The VISTA randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2872-2882.

42. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, Oliveira F, Ramires JA. Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1442–1449.
43. Tung R, Michowitz Y, Yu R, Mathuria N, Vaseghi M, Buch E, Bradfield J, Fujimura O, Gima J, Discepolo W, Mandapati R, Boyle N, Shivkumar K. Epicardial ablation of ventricular tachycardia: an institutional experience of safety and efficacy. *Heart Rhythm* 2013; 10: 490–498.
44. Schimdt B, Chun KR, Baensch D, Antz M, Koektuerk B, Tilz R, Metzner A, Ouyang F, Kuck K. Catheter ablation for ventricular tachycardia after failed endocardial ablation: epicardial substrate or inappropriate endocardial ablation? *Heart Rhythm* 2010; 7: 1746–1752.
45. Della Bella P, Brugada J, Zeppenfeld K, Merino J, Neuzil P, Maury P, Maccabelli G, Vergara P, Baratto F, Berruezo A, Wijnmaalen A. Epicardial ablation for ventricular tachycardia. a European Multicenter Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 653–659.
46. Yoshiga Y, Maathew S, Wissner E, Tilz R, Fuernakranz A, Metzner A, Rilling A, Konstantinidou M, Igarashi M, Kuck KH, Ouyang F. Correlation between substrate location and ablation strategy in

patients with ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1192–1199.

47. Berruezo A, Fenández-Armenta J, Andreu D, Penela D, Herczku C, Evertz R, et al. Scar dechanneling. New method for scar-related left ventricular tachycardia substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 326-336.
48. Tsiachris D, Silberbauer J, Maccabelli G, Oloriz T, Baratto F, Mizuno H, et al. Electroanatomical voltage and morphology characteristics in post-infarction patients undergoing ventricular tachycardia ablation: a pragmatic approach favoring late potentials abolition. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 863-873.
49. Carbucicchio C, Santamaría 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; 117: 462–469.
50. Kozeluhova M, Peichl P, Cihak R, Wichterle D, Vancura V, btesnik J et al. Catheter ablation of electrical storm in patients with structural heart disease. *Europace* 2011; 13: 109–113.

51. Deneke T, Shin DI, Lawo T, Boßsche L, balta O, anders H et al. Catheter ablation of electrical storm in a collaborative hospital network. *Am J Cardiol* 2011; 108: 233–9.
52. Kozłuk E, Gaj S, Kiliszek M, Lodzin´ski P, Piaćkowska A, Opolski G.: Efficacy of catheter ablation in patients with an electrical storm. *Kardiol Pol* 2011; 69: 665–670.
53. Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, Bai R, Mohanty P, Cardbucichio C, Dello Russo A, Casella M, Mohanty S, Pump A, Hongo R, Beheiry S, Pelargonio G, Santarelli P, Zucchetti M, Horton R, Sanchez JE, Elayi CS, Lakkireddy D, Tondo C, Natale A. 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; 60: 132–141.
54. Wellens H, Schwartz P, Lindemans F, Buxton A, Goldberger J, Hohnloser S, Huikuri H, Kääb Stefan, La Rovere M, Myerburg R, Simoons M, Swedberg K, Tijssen J, voors A, Wilde A. Risk Stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J* 2014; 35: 1642-1651.
55. Buxton A, Lee K, Dicarolo L, Gold M, Greer S, Prystowsky E, O´toole M, Tang A, Fisher J, Coromilas J, Talajic M, Hafley G, for the multicenter

unsustained tachycardia trial investigators. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *N Engl J Med* 2000; 342: 1937-1945.

56. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovich G, Hofgärtner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J; IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 1427–1436.
57. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481–2488.
58. Dhar R, Alsheikh-Ali A, Estes M, Moss A, Zareba W, Daubert J, Greenberg H, Case R, Kent D. Association of prolonged QRS duration with ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in the multicenter automatic defibrillator implantation trial II (MADIT II). *Heart Rhythm* 2008; 5: 807-813.
59. Roes S, Borleffs JW, Geest R, Westenberg J, Marsan NA, Kaandorp T, Reiber J, Zeppenfeld K, Lamb H, Roos A, Schalij M, Bax J. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts

spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 183-190.

60. Schmidt A, Azevedo C, Cheng A, Sandeep G, Bluemke D, Foo T, Gerstenblith G, Weiss R, Marban E, Tomaselli G, Lima J, Wu C. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 2006-2014.
61. Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, Taylor AJ. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 821-828.
62. Klem I, Weinsaft J, Bhanson T, Hegland D, Kim H, Hayes B, Parker M, Judd R, Kim R. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 408-420.
63. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, Passman R, Song G, Kadish AH, Goldberger JJ. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1104-1108.

64. Solomon S, Zelenkofske S, McMurray J, Finn P, Velazquez E, Ertl G, Harsanyi A, Rouleau J, Maggioni A, Kober L, White H, Van de Werf F, Pieper K, Califf R, Pehhher M. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352: 2581-2588.
65. Zamn S, Taylor AJ, Stiles M, Chow C, Kovoov P. Programmed ventricular stimulation to risk stratify for early cardioverter-defibrillator implantation to prevent tachyarrhythmias following acute myocardial infarction (PROTECT-ICD): trial protocol, background and significance. *Heart Lung Circ* 2016; 25: 1055-1062.
66. Exner D, Pinski S, Wyse G, Renfroeg EG, Follmann D, Gold M et al. Electrical storm presages nonsudden death. The AVID trial. *Circulation* 2001; 103: 2066–2071.
67. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML et al. MADIT-II Research Group. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1395–1402.

68. 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-defibrillator. *Circulation* 1996; 93: 753–762.
69. Tung R, Josephson ME, Reddy V, Reynolds MR, SMASH-VT Investigators. Influence of clinical and procedural predictors on ventricular tachycardia ablation outcomes: an analysis from the substrate mapping and ablation in Sinus Rhythm to Halt Ventricular Tachycardia Trial (SMASH-VT). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 799–803.
70. Bogun F. Ablation for ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2012; 2: 142–143.
71. Arya A, Haghjoo M, Reza Dehghani M, Fazelifar A, Nikoo M, Bagherzadeh A et al. Prevalence and predictors of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2006; 97: 389–392.
72. Kaltenbrunner W, Cardinal R, Dubuc M, Shenasa M, Nadeau R, Tremblay G, Vermeulen M, Savard P, Page PL. Epicardial and endocardial mapping of ventricular tachycardia in patients with

myocardial infarction. Is the origin of the tachycardia always subendocardially localized? *Circulation* 1991; 84: 1058–1071.

73. Littmann L, Svenson RH, Gallagher JJ, Selle JG, Zimmern SH, Fedor JM, Colavita PG. Functional role of the epicardium in postinfarction ventricular tachycardia. Observations derived from computerized epicardial activation mapping, entrainment, and epicardial laser photoablation. *Circulation* 1991; 83: 1577–1591.
74. Josephson ME, Simson MB, Harken AH, Horowitz LN, Falcone RA. The incidence and clinical significance of epicardial late potentials in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia and coronary artery disease. *Circulation* 1982; 66: 1199–1204.
75. Martinek M, Stevenson W, Inada K, Michifumi T, Tedrow U. QRS characteristics fail to reliably identify ventricular tachycardias that require epicardial ablation in ischemic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 188–193.
76. 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; 8: 503–510.

77. Izquierdo M, RuizGranell R, Ferrero A, Martínez A, Dominguez E, Madrazo I, Cuenca I, Garcia Civera R. Valor pronóstico de la taquicardia ventricular lenta en portadores de DAI por prevención secundaria. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(suppl 3): 283.
78. Worck R, Haarbo J, Thomsen PE. Electrophysiological study and slow ventricular tachycardia predict appropriate therapy: results from a single-centre implantable cardiac defibrillator follow-up. *Europace* 2007; 9: 1048–1053.
79. Al Mohani G, Israel C, Casella M, Carbuchio C. Epicardial ablation as a bailout in electrical storm? *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2014; 25: 93–101.
80. Acosta J, Fernández-Armenta J, Penela D, Andreu D, borras R, Vassanelli F, Viatcheslav K, Perea R, Caralt T, Ortiz J, Fita G, Sitges M, Brugada J, Mont L, Berruezo A. Infarct transmuralidad as a criterion for first-line endo-epicardial substrate-guided ventricular tachycardia ablation in ischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2016; 13: 85-95.
81. Ávila P, Pérez-David E, Izquierdo M, Rojas-González A, Sánchez-Gómez J, Ledesma-Carbayo M, López-Lereu P, Loughlin G, Monmeneu J, González-Torrecilla E, Atienza F, Datino T, Bravo L, Bermejo J, Fernández-Avilés F, Ruiz-Granell R, Arenal A. Scar extension

measured by magnetic resonance-based signal intensity mapping predicts ventricular tachycardia recurrence after substrate ablation in patients with previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol EP* 2015; 1: 353–65.

82. Hendriks A, Khan M, Geller L, Kardos A, de Vries L, Yap SC, Wijchers SA, Theuns DA, Szili-Torok T. Ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy; a combined endo-epicardial ablation as the first procedure versus a stepwise approach (EPILOGUE) - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015; 16: 487.

H. Artículos publicados

Value of Early Cardiovascular Magnetic Resonance for the Prediction of Adverse Arrhythmic Cardiac Events After a First Noncomplicated ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction

Maitte Izquierdo, Ricardo Ruiz-Granell, Clara Bonanad, Fabian Chaustre, Cristina Gomez, Angel Ferrero, Pilar Lopez-Lereu, Jose V. Monmeneu, Julio Nuñez, F. Javier Chorro and Vicent Bodi

Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6:755-761; originally published online August 7, 2013;
doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000702

Circulation: Cardiovascular Imaging is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue,
Dallas, TX 75231

Copyright © 2013 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 1941-9651. Online ISSN: 1942-0080

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the
World Wide Web at:

<http://circimaging.ahajournals.org/content/6/5/755>

Data Supplement (unedited) at:

<http://circimaging.ahajournals.org/content/suppl/2013/08/07/CIRCIMAGING.113.000702.DC1.html>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation: Cardiovascular Imaging* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Circulation: Cardiovascular Imaging* is online at:
<http://circimaging.ahajournals.org/subscriptions/>

Value of Early Cardiovascular Magnetic Resonance for the Prediction of Adverse Arrhythmic Cardiac Events After a First Noncomplicated ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction

Maite Izquierdo, MD; Ricardo Ruiz-Granell, MD, PhD; Clara Bonanad, MD; Fabian Chaustre, PhD; Cristina Gomez, BSc; Angel Ferrero, MD, PhD; Pilar Lopez-Lereu, MD, PhD; Jose V. Monmeneu, MD, PhD; Julio Nuñez, MD, PhD; F. Javier Chorro, MD, PhD; Vicent Bodi MD, PhD

Background—Infarct size (IS) determined by cardiac magnetic resonance (CMR) has proven an additional value, on top of left ventricular ejection fraction (LVEF), in prediction of adverse arrhythmic cardiac events (AACEs) in chronic ischemic heart disease. Its value soon after an acute ST-segment–elevation myocardial infarction remains unknown. Our aim was to determine whether early CMR can improve AACE risk prediction after acute ST-segment–elevation myocardial infarction.

Methods and Results—Patients admitted for a first noncomplicated ST-segment–elevation myocardial infarction were prospectively followed up. A total of 440 patients were included. All of them underwent CMR 1 week after admission. CMR-derived LVEF and IS (grams per meter squared) were quantified. AACEs included postdischarge sudden death, sustained ventricular tachycardia, and ventricular fibrillation either documented on ECG or recorded via an implantable cardioverter-defibrillator. Within a median follow-up of 2 years, 11 AACEs (2.5%) were detected: 5 sudden deaths (1.1%) and 6 spontaneous ventricular tachycardia/ventricular fibrillation. In the whole group, AACEs associated with more depressed LVEF (adjusted hazard ratio [95% confidence interval], 0.90 [0.83–0.97]; $P < 0.01$) and larger IS (adjusted hazard ratio [95% confidence interval], 1.06 [1.01–1.12]; $P = 0.01$). According to the corresponding area under the receiver operating characteristic curve, LVEF $\leq 36\%$ and IS ≥ 23.5 g/m² best predicted AACEs. The vast majority of AACEs (10/11) occurred in patients with simultaneous depressed LVEF $\leq 36\%$ and IS ≥ 23.5 g/m² ($n = 39$).

Conclusions—In the era of reperfusion therapies, occurrence of AACEs in patients with an in-hospital noncomplicated first ST-segment–elevation myocardial infarction is low. In this setting, assessment of an early CMR-derived IS could be useful for further optimization of AACE risk prediction. (*Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:755–761.)

Key Words: cardiac arrhythmias ■ magnetic resonance imaging ■ myocardial infarction

Sudden cardiac death caused by ventricular arrhythmias is a catastrophic complication after myocardial infarction, and it occurs more frequently in the first year after the ischemic event.^{1,2} In both, prethrombotic and post-thrombotic era, reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) is a major risk factor for sudden and nonsudden death. Several randomized trials have shown that an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) can reduce mortality among patients with chronic ischemic heart disease and depressed LVEF.^{3,4} Surprisingly, 2 studies have failed to demonstrate benefit of ICDs when they are implanted early (<1 month) after the ischemic event, despite the fact that the risk of sudden death seems to be highest soon after the infarction.^{5,6} Therefore, a suitable

method for selecting patients who may benefit from an ICD, especially early after an acute myocardial infarction, would add value to the risk stratification process.

Clinical Perspective on p 761

Many studies have proved that the infarct size (IS) assessed by cardiac magnetic resonance (CMR), performed in patients in a chronic stage of their ischemic disease, is an independent predictor of appropriate ICD discharge and inducibility of ventricular tachycardia (VT) in an electrophysiological study.^{7–11}

Our aims were both to evaluate the outcome in terms of adverse arrhythmic cardiac events (AACEs) of patients with

Received April 9, 2013; accepted July 26, 2013.

From the Hospital Clínic Universitari de València-INCLIVA, Department of Cardiology, Spain (M.I., R.R.-G., C.B., F.C., C.G., A.F., J.N., F.J.C., V.B.); and ERESA-Hospital Clínic Universitari de València, Spain (P.L.-L., J.V.M.).

The online-only Data Supplement is available at <http://circimaging.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000702/-DC1>. Correspondence to Maite Izquierdo, MD, Hospital Clínic Universitari de València, Servicio de Cardiología, Avenida Blasco Ibañez, 17, 46010, Valencia, Spain. E-mail maitezqui@hotmail.com

© 2013 American Heart Association, Inc.

Circ Cardiovasc Imaging is available at <http://circimaging.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000702

a first noncomplicated ST-segment–elevation myocardial infarction (STEMI) in the revascularization era and determine whether the assessment of IS in an early CMR would improve the risk stratification soon after the first, acute episode of a noncomplicated STEMI.

Methods

Study Group

We prospectively studied 529 consecutive patients admitted to our institution with a reperfused STEMI from November 2001 to September 2012. Patients admitted for a first noncomplicated STEMI, without contraindication to CMR imaging were included. We excluded patients with a previous STEMI ($n=7$), those with chronic ischemic cardiac disease with known impaired LVEF ($n=8$), in order to avoid Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II)-like patients, and those in whom a CMR could not be performed ($n=74$) for different reasons detailed in the flowchart (Figure 1). Therefore, the final study group comprised 440 patients. Baseline characteristics and clinical data were prospectively recorded in all cases. All patients gave written informed consent, and the research protocol was approved by the appropriate review boards.

Follow-up was centrally updated every 6 months by 2 cardiologists and 2 trained nurses from at least 1 of 3 sources: (1) the outpatient clinic; (2) a telephone interview with the patient or his/her family, or (3) review of the patient's hospital record.

Cardiac Catheterization

The reperfusion strategy was left to the discretion of the attending cardiologists: 180 (40.9%) underwent primary percutaneous revascularization and 208 (47.3%) patients were treated with thrombolysis. In the thrombolysis group, cardiac catheterization was performed in all cases: 58 (13.2%) at rescue angioplasty and 150 (34%) patients at a routine angiography (2 ± 1 days after STEMI). Time from pain onset to reperfusion was recorded. In 52 (11.8%) patients, an early revascularization therapy was not performed because they were assisted with a delay of >12 hours from the beginning of symptoms; in those cases, a routine angiography (2 ± 1 days after STEMI) was performed. Thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial blush grade, and angiographic data were evaluated in a core laboratory in all cases.

CMR Protocol

We performed CMR (1.5-T scanner, Sonata Magnetom, Siemens, Erlangen, Germany) at 7 ± 2 days after STEMI. CMR was performed on the basis of an ongoing registry focused on the analysis of the structural consequences of STEMI.^{12–14} Images were acquired

by a phased-array body surface coil during breath hold and were ECG triggered.

Cine images (true fast imaging with steady-state precession; repetitions time/echo time: 3.2/1.6 ms; flip angle: 61° ; matrix: 256×256 ; slice thickness: 6 mm; temporal resolution: 26 ms; retrospective acquisition) were acquired at rest in 2-, 3-, and 4-chamber views and every 1 cm in short-axis views.

Late enhancement imaging was performed in the same projections used for cine images to cover the entire left ventricle ≥ 10 minutes after contrast administration. A segmented inversion recovery imaging with gradient echo sequence was used (repetition time/echo time: 2.5/1.1 ms; slice thickness: 6 mm; flip angle: 50° ; matrix: 256×192) nullifying myocardial signal.

CMR studies were analyzed by an experienced observer blinded to all study data, using customized software (QMASS MR 6.1.5, Medis, Leiden, the Netherlands). LV mass, LVEF (%), and volumes (milliliters per meter squared) were quantified by manual definition of endocardial and epicardial borders of all short-axis slices in cine images. The endocardial and epicardial borders were traced manually in late enhancement imaging, on each slice.

Microvascular obstruction (MO), defined as a hypointensity within an hyperintense region, was manually planimetered. To avoid artifacts, the presence of MO had to be confirmed both in short- and long-axis views.

Infarcted tissue was quantified in a semiautomatic manner that included manual revision and correction in all cases applying the following sequence: (1) In a first step, the presence of infarcted tissue was considered in the case of a signal intensity >2 SD with respect to a remote noninfarcted area in late gadolinium enhancement imaging; (2) Second, MO was manually included in the total IS; (3) Third, any obvious blood pool or pericardial partial voluming and artifacts were removed from the IS; (4) Finally, these regions, the total infarct area, and MO were quantified using a semiautomated algorithm. IS (absolute value in grams per meter squared) was determined and also calculated as a percentage of LV mass (IS%). MO was calculated as a percentage of the LV mass.

ICD Implantation and Programming

ICDs were implanted for secondary prevention or following MADIT criteria for primary prevention, according to treating physician's criteria and never using the results of this early CMR. During follow-up, 17 patients received an ICD: 4 patients for secondary prevention and 13 patients for primary prevention. The median time to ICD implantation for primary prevention was 36 (interquartile range, 18–55) weeks. An empirical uniform programming was performed: 3 detection rate zones were set up, with cutoffs at 160, 200, and 250 bpm. The detection time in the slowest zone was programmed to 30 s, for the fast VT zone it was 5 s, and for the ventricular fibrillation (VF) zone, 2.5 s. Patients with ICDs were reviewed at 6-month intervals by an electrophysiologist blinded to clinical data and CMR. Stored electrograms of sustained, treated VT episodes (either with antitachycardia pacing or shocks) were reviewed and classified as either inappropriate or appropriate. The type of ventricular arrhythmia: VT or VF, heart rate, and symptoms during the episode were also collected.

End Points

The primary end point of the study was the occurrence of an AACE after 48 hours of the STEMI that might not be attributed to recurrent ischemia.² AACEs included sudden death, sustained VT, and VF either registered in an ECG or recorded in the ICD.

Documentation of the cause of death was based on information obtained from witnesses, family members, death certificates, and hospital records when available. A death out of the hospital was assumed to be a sudden cardiac death if it occurred within minutes after the onset of acute symptoms or was not witnessed and occurred unexpectedly and without recognizable causes (eg, during sleep).

The secondary end point was mortality of any cause.

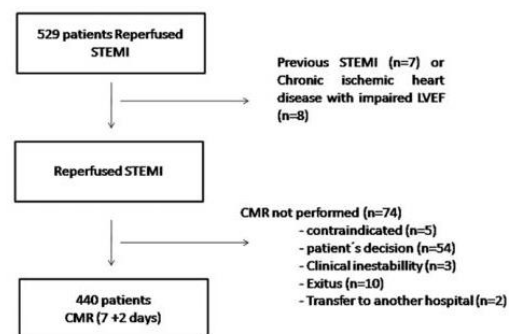


Figure 1. Flowchart of patients. CMR indicates cardiac magnetic resonance; LVEF, left ventricular ejection fraction; and STEMI, ST-segment–elevation myocardial infarction.

Statistical Analysis

Continuous, normally distributed data (Kolmogorov–Smirnov test) were expressed as the mean±SD. Data not having a normal distribution were expressed as the median and the interquartile range. Comparison of categorical variables was performed using the χ^2 or Fisher exact tests, and continuous variables were compared using the Mann–Whitney *U* test.

To assess the dependence between IS and AACE, 2 Cox regression analyses were performed, one including LVEF and IS as continuous variables and another using them as dichotomized categorical variables. IS was included alternatively as the absolute value in grams per meter squared and as a percent of the ventricular mass (IS%). Candidate covariates were chosen according to their *P* value <0.15 in univariate analysis and based on previous medical knowledge, independent of their *P* value. Then, a model was derived by using backward step-down selection. The discriminative ability of the models was assessed by Harrell C-statistic.

To create a risk score, continuous variables LVEF and IS were dichotomized according to cutoff values established on the basis of their area under characteristic curves (AUCs) for predicting AACEs. Survival functions were estimated by Kaplan–Meier analysis, and differences between strata were assessed by log-rank test.

Statistical significance was considered for 2-tailed *P* value <0.05. SPSS version 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) and STATA 11 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP) were used.

Results

During follow-up (median, 123 weeks; interquartile range, 25–190), 11 AACEs (2.5%) were documented, including 5 (1.1%) SD, 1 case of cardiac arrest in relation to VF with subsequent resuscitation, 3 cases of sustained VT before ICD implantation, and 2 cases of ICD appropriate therapy (1 VT, 160 bpm, treated with 5 antitachycardia pacing sequences and 1 fast, syncopal VT, 250 bpm, directly treated with electric shock).

Univariate Analysis

Baseline characteristics, angiographic parameters, and CMR imaging characteristics results in the study population and their association with AACEs are displayed in Table 1. With regard to CMR parameters, AACEs were associated in the univariate analysis with a lower LVEF, a larger MO area, larger LV volumes, and a larger infarct mass (Table 1).

Multivariate Analysis

In a separate multivariate modeling approach, LVEF (hazard ratio [95% confidence interval], 0.9 [0.83–0.97] per each unit increase, *P*<0.01) and IS (grams per meter squared) (hazard ratio [95% confidence interval], 1.06 [1.02–1.11] per each unit increase, *P*=0.01) remained as independent predictors of AACEs. Harrell C index and calibration of the final multivariate model were 0.93 and 0.38, respectively (Table 2).

On the basis of AUCs, LVEF ≤36% (AUC: 0.91 [0.83–0.99]; *P*<0.01) and IS ≥23.5 g/m² (AUC: 0.88 [0.76–1.00]; *P*<0.01) or IS% ≥31% (AUC: 0.87 [0.75–0.99]; *P*<0.01) best predicted AACEs. Groups according to LVEF and IS showed different AACEs incidence. The vast majority of AACEs (10/11 events) occurred in patients with simultaneous LVEF ≤36% and IS ≥23.5 g/m² or IS% ≥31% (Figure 2).

Total Mortality

During follow-up, 17 (3.9%) patients died; of those, 5 (1.1%) were classified as sudden death and 6 (1.4%) as nonsudden

cardiac death. Total mortality in patients with LVEF ≤36% and IS ≥23.5 g/m² was 20.5% (8/39 patients). In the subgroup of patients with LVEF ≤36% and IS <23.5 g/m², only 1 patient died because of a nonsudden cardiac death. Among those with LVEF >36% and IS ≥23.5 g/m², no deaths were registered; and finally, in the subgroup with LVEF >36% and IS <23.5 g/m², 8 (2.4%) patients died, 3 (0.9%) because of a nonsudden cardiac death and 1 (0.3%) because of a sudden unexpected death occurred during sleep. Survival curves are shown in Figure 3.

Discussion

Our main findings are that mortality and AACE after a first noncomplicated STEMI in the era of reperfusion therapies are extremely low, and IS assessed by an early CMR could add information to LVEF for AACE risk prediction.

Risk Prediction After Myocardial Infarction

Most recent studies have shown that nowadays mortality and sudden death after myocardial infarction are lower than in the prethrombolytic era.^{1,15–17} Reperfusion therapies, along with the extended use of drugs such as β -blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors, have contributed to this better prognosis.¹⁵ In our series, prognosis after a first noncomplicated STEMI (mortality 2% per year and AACE rate of 0.5% per year) is even better than that observed in some registries.^{15,16} It probably reflects not only a population of low-risk patients, as is suggested by a mean LVEF of 51.5%, but also a definite improvement in prognosis as a result of an active reperfusion strategy.

LVEF is the most consistently reported risk predictor of sudden and nonsudden death after myocardial infarction. Randomized trials have shown that an ICD implantation can reduce mortality among patients with chronic ischemic heart disease and depressed LVEF.^{3,4} Therefore, low LVEF is widely used to recommend ICD implantation as primary prevention of sudden death in patients with chronic ischemic heart disease.³ Results of MADIT II trial suggest that ≈18 patients with ventricular dysfunction need to have an ICD implanted to prevent 1 death.⁴ Considering the cost and the potential complications of ICDs, many efforts have been made to improve risk stratification for sudden death with noninvasive tests, but the optimal way to combine and use these techniques in clinical practice remains unclear.¹⁸

Predictive Value of CMR-Derived Myocardial Scar

In recent years, the use of CMR in assessing myocardial scar among myocardial infarction survivors to predict arrhythmic events has been explored.^{7–11} These studies included mainly patients with chronic ischemic heart disease who were referred for an ICD implantation or underwent CMR performance for different reasons but not in the context of acute STEMI. To the best of our knowledge, this study is the first to demonstrate the usefulness of IS, in terms of AACEs prediction, in patients with a very recent first STEMI.

In our series, implementing the scar size in an early post-STEMI patient evaluation might add a prognostic extra value to LVEF assessment. It could be explained by different

Table 1. Characteristics of the Study Group and Those With and Those Without AACEs

	Study Group (n=440)	Without AACE (n=429)	With AACE (n=11)	P Value
Baseline characteristics				
Male	352 (80)	343 (80)	9 (81)	1.00
Age, y	59±13	59±13	57±9	0.7
Smoker	253 (57.5)	244 (56.9)	9 (81.8)	0.13
Hypercholesterolemia	184 (41.8)	179 (41.7)	5 (45.5)	1.00
Hypertension	203 (46.1)	195 (45.5)	8 (72.7)	0.12
Creatinine, mg/dL	0.97±0.3	0.98±0.3	1.0±0.2	0.19
Diabetes mellitus	87 (19.8)	83 (19.3)	4 (36.4)	0.24
Prior angina	20 (4.5)	18 (4.2)	21 (8.2)	0.08
Heart rate, bpm	79±18	78±20	94±29	0.02
Killip class 1	382 (86.8)	375 (87.4)	7 (63.6)	0.02
Peak of CK MB mass, ng/mL	241±429	240±433	282±184	0.11
Catheterization				
Reperfusion treatment <12 h	388 (88.2)	377 (87.9)	11 (100)	0.38
Primary angioplasty	180 (40.9)	174 (40.6)	6 (54.5)	0.37
Rescue angioplasty	58 (13.2)	56 (13.1)	2 (18.2)	0.65
Time to reperfusion, min	262±200	263±202	252±104	0.37
TIMI flow grade 3	404 (91.8)	396 (92.3)	8 (72.7)	<0.01
Multivessel disease	109 (24.8)	105 (24.5)	4 (36.4)	0.48
Proximal left anterior descending artery	111 (25.2)	103 (24)	8 (72.7)	<0.01
IIb/IIIa inhibitors	147 (33.4)	141 (32.9)	6 (54.5)	0.19
MRI at 1 wk				
End-diastolic volume index, mL/m ²	79±23	79±23	98±29	<0.01
End-systolic volume index, mL/m ²	40±20	39±20	68±25	<0.01
Ejection fraction, %	52±13	52±12	32±9	<0.01
Scar size, % of left ventricle's mass	21±15	21±15	46±15	<0.01
Scar mass, g/m ²	15±12	14.4±11.6	38.3±16	<0.01
Microvascular obstruction, % of left ventricle's mass	2.1±4.5	1.9±4.2	8.2±8.3	<0.01
Treatment during acute phase				
β-Blockers	290 (65.9)	285 (66.4)	5 (45.5)	0.2
ACE inhibitors	215 (48.9)	290 (48.7)	6 (54.5)	0.92
Lipid-lowering agents	360 (81.8)	353 (82.3)	11 (63.6)	0.12

AACE indicates adverse arrhythmic cardiovascular event; ACE, angiotensin converting enzyme; CK MB, MB fraction of creatin kinase; and TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

reasons: first, LVEF has a dynamic behavior after STEMI, and the extent of the scar has been demonstrated to help for predicting the absence of late systolic function recovery^{12,13};

second, a big scar predicts inducibility of VT in an electrophysiological study,¹¹ and it has been related to the appearance of electric instability¹⁹ and, more importantly, to adverse

Table 2. Independent Predictors of AACEs in the Study Group

Cox Models	Unadjusted Hazard Ratio		Adjusted Hazard Ratio	
	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
LVEF	0.89 (0.84–0.93)	<0.01	0.90 (0.83–0.97)	<0.01
Scar size, % of LV mass	1.09 (1.05–1.14)	<0.01	1.06 (1.01–1.12)	<0.05
Scar mass, g/m ²	1.11 (1.07–1.15)	<0.01	1.06 (1.02–1.11)	<0.01
Hypertension	3.44 (0.91–13.00)	0.07	4.93 (1.13–21.46)	<0.05

AACEs indicates adverse arrhythmic cardiovascular events; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; LV, left ventricle; and LVEF, Left ventricular ejection fraction.

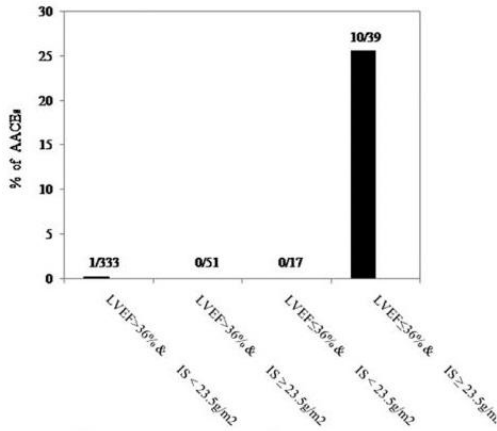


Figure 2. Number of adverse arrhythmic cardiovascular events (AACEs) according to left ventricular ejection fraction (LVEF) and infarct size (IS).

ventricular remodeling¹⁴ that seems to be necessary for the development of slow conduction and VT substrate.²⁰

Some studies^{7,8} performed in patients with chronic ischemic disease found that scar’s heterogeneity or the so-called gray zone best predicted arrhythmic events. We preferred using total scar mass for many reasons: First, in the context of an acute STEMI, edema and MO are frequent findings in an early CMR that make it difficult to assess tissue heterogeneity. Second, calculation of the IS is a more standard procedure

than calculation of the gray zone, whose definition and way to determine has not been fully standardized. Finally, as stated before, the potential explanation of why a big early scar would predict AACEs seems more complex than that given for a chronic scar, where assessment of the heterogeneity may play an important role.

Early Prediction of AACEs

As already mentioned, MADIT II and Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) studies included patients with chronic ischemic disease: the average times from the infarction to LVEF assessment and enrollment were 81 months in MADIT II and 39 months in MUSTT. Despite the fact that the period of highest risk of SD is considered to be the first year after myocardial infarction,¹ ≥2 randomized studies have failed to provide support for the use of ICD therapy in patients with depressed LVEF early after myocardial infarction.^{5,6} Although the reason of this failure remains unresolved, some theories have been proposed. One of the potential reasons might be that those studies were statistically underpowered to demonstrate a clinically important difference between groups. In fact, in those studies the rate of 1-year mortality ranges between 5.0% and 7.6%.^{5,6} This contrasts with the total mortality of 11% in the control group of MADIT II.⁴ In our study, the selection of high-risk patient based on not only LVEF, but also IS showed 1-year mortality rate of 12%, similar to that of MADIT II. It also seems reasonable to conclude that the markers used to stratify patients in these studies do not have enough prognostic value to guide therapy. Thus, although it remains unclear whether therapies targeted at a high-risk

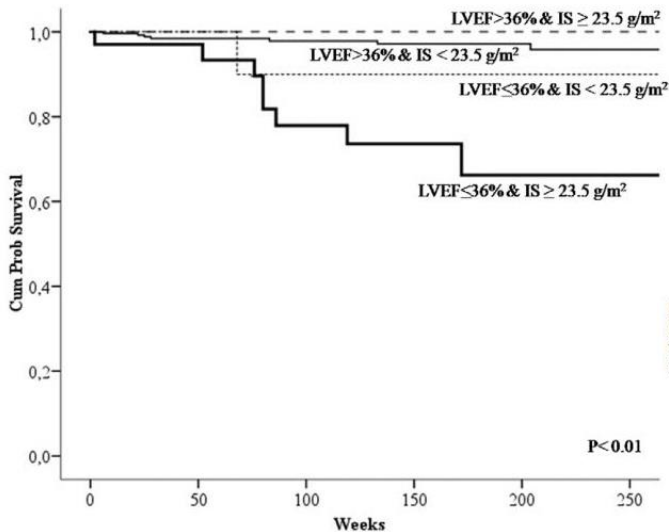


Figure 3. Survival according to left ventricular ejection fraction (LVEF) and infarct size (IS).

No at risk	0	50	100	150	200	250
LVEF > 36% & IS < 23.5 g/m²	333	209	153	118	74	50
LVEF > 36% & IS ≥ 23.5 g/m²	51	29	20	16	9	7
LVEF ≤ 36% & IS < 23.5 g/m²	17	12	8	8	8	4
LVEF ≤ 36% & IS ≥ 23.5 g/m²	39	25	18	14	8	3

population soon after infarction would reduce the risk of sudden unexpected death, our data provide a basis for considering early intervention in selected patients at very high risk. As it is emphasized by Solomon et al,¹ the fact that patients who were resuscitated during the first 30 days were alive at least some months later supports this conception.

Limitations

This is a nonrandomized, observational and unicentric study performed in a long time frame (2001–2012). It reflects the results of the myocardial infarction management strategy followed in our center and cannot be extrapolated to other situations. Multicentric studies with a higher number of patients, specially with depressed LVEF, are required to determine the significance of our findings in other settings.

Patients with ICDs could be more likely to have sustained VT/VF detected; however, only 2 of the 11 events were registered and treated by the ICD; in addition, both were significant in terms of symptoms or duration: one of them was a syncopal fast VT (250 bpm) and the other, a long VT that needed a high number of antitachycardia pacing sequences to be terminated.

The low rate of AACEs found in our sample could limit the applicability of the conclusions, especially in the analysis of groups, but in fact it is based on the good prognosis of patients with a first STEMI treated according to current guidelines.

Use of a late gadolinium enhancement segmentation approach, such as full-width half maximum, was not done, noting that the 2 SD threshold may include edematous, noninfarcted myocardium.

Conclusions

In the era of reperfusion therapies, occurrence of AACEs after a first noncomplicated STEMI is extremely low. Depressed LVEF remains the most powerful predictor of adverse events. In this setting, early assessment of CMR-derived IS could allow for further optimization of AACE risk prediction and maybe for determination of ICD indication if our results become validated in further studies.

Sources of Funding

This work was partially supported by the Instituto de Salud Carlos III (grant P11102323), the Generalitat Valenciana (Prometeo/2013/007), and by the VI Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica from Ministerio de Economía y Competitividad of Spain (TIN2012-37546-C03-01) and the European Commission (European Regional Development Funds-ERDF-FEDER).

Disclosures

None.

References

1. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, Harsanyi A, Rouleau JL, Maggioni A, Kober L, White H, Van de Werf F, Pieper K, Califf RM, Pfeffer MA; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med*. 2005;352:2581–2588.

2. Zipes K, Camm J, Borggreffe M, Buxton A, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss A, Myerburg R, Priors S, Quinones M, Roden D, Silka M, Tracy C. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace*. 2006;8:746–837.
3. Buxton A, Lee K, Fisher J, Josephson M, Prystowsky E, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1999;341:1882–1890.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877–883.
5. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Korcewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovic G, Hofgärtner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J; IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:1427–1436.
6. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2481–2488.
7. Roes S, Borleffs JW, Geest R, Westenberg J, Marsan NA, Kaandorp T, Reiber J, Zeppenfeld K, Lamb H, Roos A, Schalij M, Bax J. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:183–190.
8. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, Gerstenblith G, Weiss RG, Marbán E, Tomaselli GF, Lima JA, Wu KC. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007;115:2006–2014.
9. Iles L, Pfluger H, Lefkowitz L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, Taylor AJ. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:821–828.
10. Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD, Hegland D, Kim HW, Hayes B, Parker MA, Judd RM, Kim RJ. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:408–420.
11. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, Perels FS, Passman R, Song G, Kadish AH, Goldberg JJ. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1104–1108.
12. Bodí V, Husser O, Sanchis J, Nunez J, Lopez-Lereu M, Monmeneu JV, Mainar L, Chaustre F, Rieger G, Bosch M, Chorro FJ, Llacer A. Contractile reserve and extent of transmural necrosis in the setting of myocardial stunning. *Radiology*. 2010;255:755–763.
13. Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, Losada A, Núñez J, Pellicer M, Bertomeu V, Chorro FJ, Llacer A. Usefulness of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance imaging assessment for predicting recovery of left ventricular wall motion in the setting of myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1747–1752.
14. Monmeneu JV, Bodí V, López-Lereu MP, Sanchis J, Núñez J, Chaustre F, Husser O, Merlos P, Bonnad C, Miñana G, Chorro FJ, Llacer A. Analysis of post-infarction salvaged myocardium by cardiac magnetic resonance. Predictors and influence on adverse ventricular remodeling. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:634–641.
15. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Mäkilä TH, Juhani Airaksinen KE, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:652–658.
16. Maggioni A, Zuanetti G, Franzosi M, roveli F, Santoro E, Staszewsky L, Tavazzi L, Tognoni G. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. *Circulation*. 1993;87:312–322.
17. Buxton AE. Sudden death after myocardial infarction—who needs prophylaxis, and when? *N Engl J Med*. 2005;352:2638–2640.
18. Godberger J, Cain M, Hohnloser S, Kadish A, Knight B, Lauer M, Maron B, Page R, Passman R, Siseovick D, Stevenson W, Zipes D. American

Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2008;118:1497–1518.

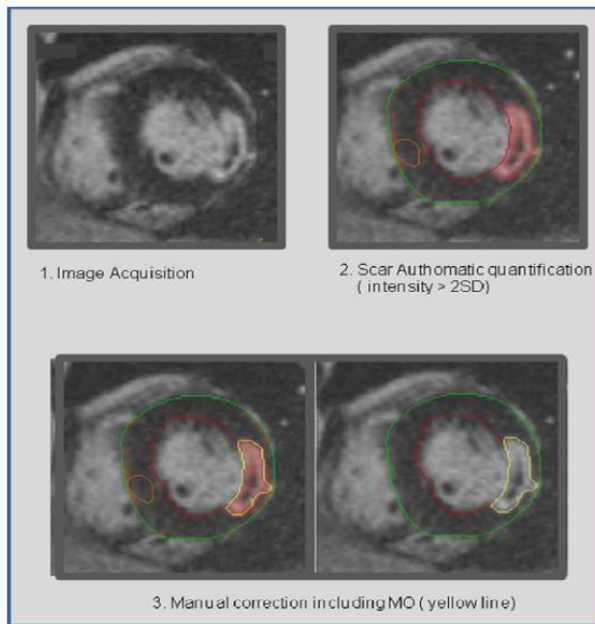
19. Jones-Collins BA, Patterson RE. Quantitative measurement of electrical instability as a function of myocardial infarct size in the dog. *Am J Cardiol*. 1981;48:858–863.
20. Arenal A, Hernández J, Pérez-David E, Rubio-Guivernau JL, Ledesma-Carbayo MJ, Fernández-Avilés F. Do the spatial characteristics of myocardial scar tissue determine the risk of ventricular arrhythmias? *Cardiovasc Res*. 2012;94:324–332.

CLINICAL PERSPECTIVE

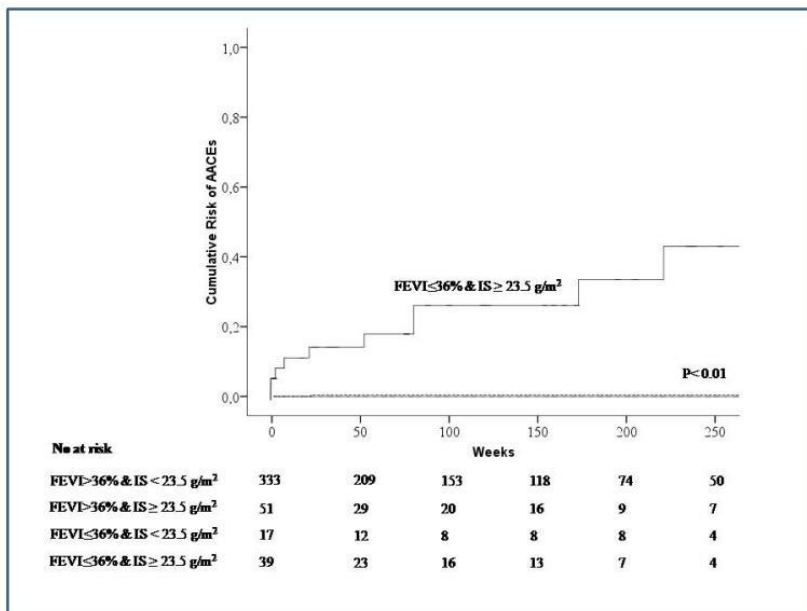
Left ventricular ejection fraction (LVEF) is the most consistently reported risk predictor of sudden and nonsudden death after myocardial infarction. Randomized trials have shown that an implantable cardioverter-defibrillator implantation can reduce mortality among patients with chronic ischemic heart disease and depressed LVEF. However, clinical trials have failed to support the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with depressed LVEF very early after acute myocardial infarction. This may be due to the dynamic nature of LVEF, particularly after acute ST-segment–elevation myocardial infarction. In previous studies, the extent of infarct scar (infarct size [IS]) has predicted absence of subsequent LVEF recovery. IS may also predict ventricular arrhythmias and adverse ventricular remodeling. In this article, the authors hypothesized that cardiac magnetic resonance–derived IS evaluated 1 week after ST-segment–elevation myocardial infarction provided incremental predictive value for adverse arrhythmic events. In a cohort of 440 patients, the vast majority of adverse arrhythmic events (10/11 events) occurred in those with large IS and severe LV dysfunction. Conversely, those with severe LV dysfunction and small IS did not have any adverse arrhythmic events, including sudden death, ventricular tachycardia, or ventricular fibrillation. Further prospective studies are warranted to test the effectiveness of IS in conjunction with traditional risk predictors such as LVEF to guide implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with LV dysfunction after ST-segment–elevation myocardial infarction.

Supplemental Material

Supplemental Figure 1. Methodology applied for quantifying LGE-derived IS



Supplemental Figure 2. Cumulative risk of AACEs according to LVEF and IS.



Endo-Epicardial Versus Only-Endocardial Ablation as a First Line Strategy for the Treatment of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Heart Disease
Maite Izquierdo, Juan Miguel Sánchez-Gómez, Angel Ferrero de Loma-Osorio, Angel Martínez, Alejandro Bellver, Antonio Peláez, Julio Núñez, Carlos Núñez, Javier Chorro and Ricardo Ruiz-Granell

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8:882-889; originally published online June 8, 2015;
doi: 10.1161/CIRCEP.115.002827
Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2015 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 1941-3149. Online ISSN: 1941-3084

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:
<http://circep.ahajournals.org/content/8/4/882>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* is online at:
<http://circep.ahajournals.org/subscriptions/>

Endo-Epicardial Versus Only-Endocardial Ablation as a First Line Strategy for the Treatment of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Heart Disease

Maite Izquierdo, MD; Juan Miguel Sánchez-Gómez, MD; Angel Ferrero de Loma-Osorio, PhD; Angel Martínez, MD; Alejandro Bellver, PhD; Antonio Peláez, PhD; Julio Núñez, PhD; Carlos Núñez, MD; Javier Chorro, PhD; Ricardo Ruiz-Granell, PhD

Background—Epicardial ablation has shown improvement in clinical outcomes of patients with ischemic heart disease (IHD) after ventricular tachycardia (VT) ablation. However, usually epicardial access is only performed when endocardial ablation has failed. Our aim was to compare the efficacy of endocardial-epicardial ablation versus only endocardial ablation in the first procedure in patients with IHD.

Methods and Results—Fifty-three patients with IHD, referred for a first VT ablation to our institution, from 2012 to 2014, were included. They were divided in 2 groups according to enrollment time: from May 2013, we started to systematically perform endo-epicardial access (Epi-Group) as first-line approach in consecutive patients with IHD (n=15). Patients who underwent only an endocardial VT ablation in their first procedure (Endo-Group) included patients with previous cardiac surgery and the historical (before May 2013; n=35). All late-potentials in the scar zone were eliminated, and if VT was tolerated, critical isthmuses were also approached. The end point was the noninducibility of any VT. During a median follow-up of 15±10 months, the combined end point (hospital or emergency admission because of a ventricular tachycardia or reablation) occurred in 14 patients of the Endo-group and in one patient in the Epi-group (event-free survival curves by Grey-test, $P=0.03$). Ventricular arrhythmia recurrences occurred in 16 and in 3 patients in the Endo and Epi-Group, respectively (Grey-test, $P=0.2$).

Conclusions—A combined endocardial-epicardial ablation approach for initial VT ablation was associated with fewer readmissions for VT and repeat ablations. Further studies are warranted. (*Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:882-889. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002827.)

Key Words: ablation ■ chronic ischemic heart disease ■ electrophysiology

Epicardial substrate ablation of ventricular tachycardia (VT) as a first-line option has shown to improve outcome, in terms of VT recurrences, in many cardiac diseases as non-ischemic dilated cardiomyopathy¹ and arrhythmogenic right ventricular dysplasia.²⁻⁴ However, the role of this approach in patients with ischemic heart disease (IHD) has not been clearly defined. Several studies, including patients with IHD who undergo epicardial ablation for VT, have shown improvement in clinical outcomes, but in these patients, the epicardial access is usually performed in a second or third procedure, after an endocardial ablation has failed.⁵⁻⁸

Editorial see p 767

The purpose of this study was to compare the efficacy of only-endocardial VT ablation to combined endocardial and epicardial ablation in the same procedure in unselected patients with IHD who undergo their first VT ablation in our institution.

Methods

Patient Population

The present analysis includes all patients with IHD referred to our institution from 2012 to 2014 for a first ablation procedure of sustained monomorphic VT.

Since May 2013, we decided to prospectively perform both endo and epicardial access as a first-line approach, in all consecutive patients with IHD referred for their first VT ablation procedure, except for contraindications. Baseline characteristics, safety, and outcome of this Epi-Group were compared with patients who underwent only an endocardial VT ablation in their first procedure (Endo-Group).

The Endo-Group finally included the following:

- Patients with previous cardiac surgery in whom epicardial access was contraindicated.
- The historical cohort of consecutive patients with IHD referred to our institution for a first VT ablation from 2012 to May 2013.
- A small number of patients from May 2013 to 2014 who underwent only endocardial ablation, despite not having

Received February 3, 2015; accepted May 21, 2015.

From the Department of Cardiology, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain (M.I., J.M.S.-G., A.F.d.L.-O., A.M., J.N., C.N., J.C., R.R.-G.); Department of Cardiology, Hospital General, Castellón, Spain (A.B.); and Department of Cardiology, Hospital Doctor Peset, Valencia, Spain (A.P.).

Correspondence Maite Izquierdo, MD, Av/ Hospital Clínico Universitario, Servicio de Cardiología, Blasco Ibañez 17, 46010, Valencia, Spain. E-mail: maiteizqui@hotmail.com

© 2015 American Heart Association, Inc.

Circ Arrhythm Electrophysiol is available at <http://circep.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002827

WHAT IS KNOWN:

- Epicardial ventricular tachycardia (VT) ablation in patients with ischemic heart disease improves outcomes in terms of VT recurrences.
- However, ventricular access is performed in selected patients, either as a second option when a previous endocardial ablation has failed or as a first option only in selected patients (for instance when the VT are suspected to have an epicardial origin in the ECG).

WHAT THE STUDY ADDS:

- Endo-epicardial access as a first step in consecutive, unselected patients with ischemic heart disease who undergo VT ablation is feasible. However, an increased risk of pericardial effusion must be taken into account.
- It is noteworthy the significant number of patients in which epicardial targets were found in a first procedure.
- In this study, we compared endocardial versus endo-epicardial ablation as a first line therapy in unselected patients. Although we could not demonstrate a significant reduction of VT recurrences with this approach, it may improve clinical outcomes (hospital admission because of VT or need of reablation).

contraindications to epicardial ablation, because of physician preference (usually related to the lack of experience in epicardial access during the learning curve of the technique).

- This study was approved by the Institutional Review Board and all patients signed an informed written consent.

VT Ablation

The procedure was performed under local anesthesia and conscious sedation. A quadripolar diagnostic catheter was introduced via the right femoral vein to the right ventricular apex. The left ventricle was accessed retrogradely through the aortic valve, via a transeptal puncture, or both. Electroanatomical left ventricle maps were obtained using CARTO 3 (Biosense Webster, Diamond Bar, CA) or EnSite NavX (St Jude Medical, St Paul, MN). For ablation 3.5 to 4 mm saline-irrigated tip ablation catheters (Navistar Thermocool, Celsius Thermocool [Biosense Webster] or CoolFlex [ST Jude]) were used. Simultaneous recordings of ventricular bipolar electrograms (band-pass filtered 30–500 Hz) and 12-lead surface ECG were stored digitally (Prucka Cardiolab; GE Medical Systems, Milwaukee, WI). The procedures were performed under intravenous anticoagulation with sodium heparin (initial bolus of 50–100 IU/kg followed by a 1000 IU/h perfusion adjusted to maintain the partial time of thromboplastine activated above 250 s).

If the VT was not incessant, VT was induced with programmed stimulation (high rate pacing and extrastimulus test using 2 pacing cycles, ≤ 3 extrastimuli, from the right and, if necessary, left ventricle) and number of morphologies was recorded.

Isovoltage maps of the left ventricle's endocardium and also epicardium in the Epi-Group were constructed. The voltage thresholds used to consider dense scar and border zone were 0.5 and 1.5 mV, respectively. Regions with late potentials inside or in the borders of a scar were annotated using color tags. A first attempt of VT induction was always performed. Points with QRS morphology during

pace-mapping identical to that during documented VT were also annotated. When VT was present or induced and it was hemodynamically well tolerated, activation maps and entrainment-mapping techniques were performed trying to characterize the arrhythmia circuit. Radiofrequency energy was delivered in the power control mode through the irrigated tip catheters using a Stockert or Irvine generator with power set to 30 to 50 W and irrigation set to 17 to 30 mL/min. Radiofrequency lesions were created either during VT or sinus rhythm in the regions identified or supposed to be critical for the sustenance of clinical or inducible VTs. The end-point was the elimination of all late potentials in the endocardial scar and also in the epicardial scar in the Epi-Group. Lack of inducibility of any VT after ablation was considered acute procedural success; partial success was defined as inducibility of faster, nonclinical VT. In patients with induced, not tolerated VT before ablation that needed more than 2 DC shocks to be cardioverted, postprocedure inducibility was not systematically tested.

Pericardial Access

The pericardium was accessed percutaneously using the technique described by Sosa et al⁹ once the venous and arterial accesses were gained and before start of intravenous anticoagulation. As stated before, pericardial access was not performed in patients with previous cardiac surgery.

Before epicardial ablation, coronary angiography was performed to avoid coronary artery damage. Epicardial phrenic nerve capture was tested with bipolar pacing from the ablation catheter. When epicardial position of the ablation catheter was too close to a coronary artery or when phrenic capture was obtained from it, the catheter was slightly moved trying to avoid damage of such structures. If imminent damage was suspected, radiofrequency was not delivered.

Clinical Outcome and Follow-Up

All patients without previous implantable cardioverter defibrillator (ICD) implant were implanted before discharge except for one patient in the Epi-group with important pulmonary comorbidity. All patients were followed in the outpatient clinic at 3 months and then every 6 months after ablation.

End Points

Primary end points were the following:

1. VT recurrence that included an ICD appropriate therapy (antitachycardia pacing or shock) or a documented, slow, symptomatic VT not detected by the ICD.
2. A combined end-point that included hospital or emergency admission because of a new episode of VT or the need of a second ablation procedure.
3. Mortality for any cause.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as median and interquartile range. Discrete variables were summarized as percentages. Baseline characteristics were compared between Epi-Group and Endo-Group using nonparametric tests (Fisher's exact test and Mann-Whitney Test for categorical and continuous variables, respectively). An adapted version of Cox regression, that takes into account the effect of all-cause mortality as competing event,¹⁰ was used to examine the univariate association between baseline variables and both end points (VT recurrence and the combined end-point).

The univariate effect of the combined epi/endo ablating strategy (Epi-Group) on the incidence of the end-points (VT recurrence and combined end-point) was analyzed by the Fine and Gray¹⁰ event-free survival curves.

The interaction in the Epi-Group prognosis of those variables that significantly differed in baseline characteristics between groups (in

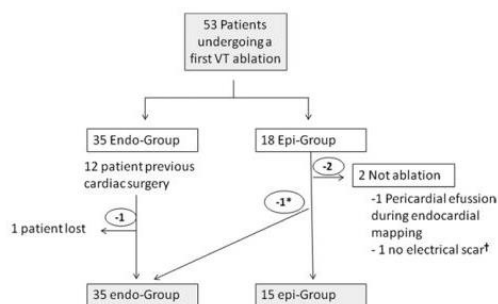


Figure 1. Patients flow-chart. *One patient had a pericardial effusion during epicardial mapping and underwent a second procedure in which pericardial access failed because of pericardial adhesions. †Neither endocardial nor epicardial scar (the diagnosis of ischemic disease was questioned). VT indicates ventricular tachycardia.

particular previous cardiac surgery) was also studied, and for that purpose, a second sensitivity analysis excluding patients with previous cardiac surgery was performed. A multivariate test was not considered because none of the candidate covariables had $P < 0.15$ in the univariate analysis and because of the small sample size. Estimated survival curves in both groups (Endo- and Epi- groups) were assessed by Kaplan–Meier analysis and differences between strata were assessed by Log-rank test. Univariate Cox-regression model was performed to find whether there were any baseline characteristics that predicted mortality for any cause. After that, a second sensitivity analysis excluding patients with previous cardiac surgery was performed.

A 2-sided P value of < 0.05 was considered to be statistically significant for all analyses. Statistical analyses were performed using STATA 13.1 (StataCorp, 2013. Stata Statistical Software: Release 13.1. College Station, TX: StataCorp LP).

Results

From January 2012 to December 2014, 53 patients with IHD were referred for their first VT ablation procedure. Thirty-five patients underwent only endocardial ablation:

- Twelve patients because they had had previous cardiac surgery.
- Twelve patients included from January 2012 to May 2013 when a combined procedure, endo and epicardial access, was not being performed as a first attempt yet.
- Eight patients from May 2013 that underwent only endocardial ablation, 7 because of physician decision as it is explained in methods and 1 patient because of skin lesions in the subxifoid area that contraindicated subxifoid access.
- Three patients in whom epicardial access failed (2 of them because of the existence of pericardial adhesions).

Figure 1 shows a flow chart where the incorporation of patients is depicted.

Table 1 shows a comparison of the baseline characteristics between both groups. There were no significant differences except for previous cardiac surgery, given that all operated patients were in the Endo-Group.

Clinical Follow-Up

Complete clinical follow-up was available for all but 1 patient that was lost after moving to another country. The median follow-up was 397 (interquartile range 233–637) days in the

Endo-Group and 324 (interquartile range 174–454) days in the Epi-Group ($P = 0.38$).

Ablation Procedure

Among the 15 patients in the Epi-Group, epi and endocardial ablation targets with subsequent radiofrequency delivery were found in 11 patients (Figure 2). In 2 patients, only endocardial targets were found although there were epicardial dense scars, and in 2 patients only epicardial targets were encountered. Phrenic nerve capture and the proximity of coronary arteries did not prevent any radiofrequency delivery.

There were no significant differences in acute complete success of ablation, 20 (57%) versus 6 (40%) patients in

Table 1. Baseline Patient Characteristics

	Endo-Group	Epi-Group	P Value
N	35	15	
Age, y	66 (61–78)	67 (64–78)	0.82
Sex: Male	33 (94%)	14 (94%)	1.00
Ejection fraction	32 (28–41)	30 (22–41)	0.38
QRS duration	144 (107–156)	119 (100–153)	0.46
Hypertension	25 (71%)	13 (86%)	0.30
Creatinin	1.08 (0.88–1.44)	1.19 (0.94–1.54)	0.45
Dyslipemia	23 (65%)	11 (73%)	0.74
Smoker	6 (17%)	3 (20%)	1.00
Ex smoker	16 (46%)	7 (47%)	1.00
Diabetes mellitus	11 (31%)	5 (33%)	1.00
Previous atrial fibrillation	11 (31%)	4 (27%)	0.22
History of heart failure admission	11 (31%)	3 (23%)	0.72
Previous ICD	22 (63%)	10 (67%)	0.96
Secondary prevention	13 (56%)	5 (50%)	1.00
Resynchronization Therapy	6 (18%)	2 (14%)	0.80
Previous Cardiac Surgery			
Bypass	11 (31%)	0	0.03
Valvular	1 (3%)	0	...
Antiarrhythmics postablation			
Amiodarone	16 (46%)	7 (47%)	0.83
Sotalol	7 (20%)	2 (13%)	0.83
Betablockers	31 (88%)	12 (85%)	0.56
Furosemide	20 (57%)	11 (73%)	0.35
Oral antiarrhythmics preablation	5 (35%)	17 (48%)	0.5
Furosemide	20 (57%)	11 (73%)	0.35
Qualifying episode:			
First VT episode	18 (51%)	6 (40%)	0.54
Presentation as a VT storm	12 (33%)	5 (33%)	0.79
Presentation as a cardiac arrest	5 (14%)	2 (13%)	1.00
Lone VT episode	9 (26%)	3 (20%)	1.00
Syncope	11 (31%)	5 (33%)	1.00

Values are expressed as a median (interquartile range) or n (percentage). ICD indicates implantable cardiac defibrillator; and VT, ventricular tachycardia.

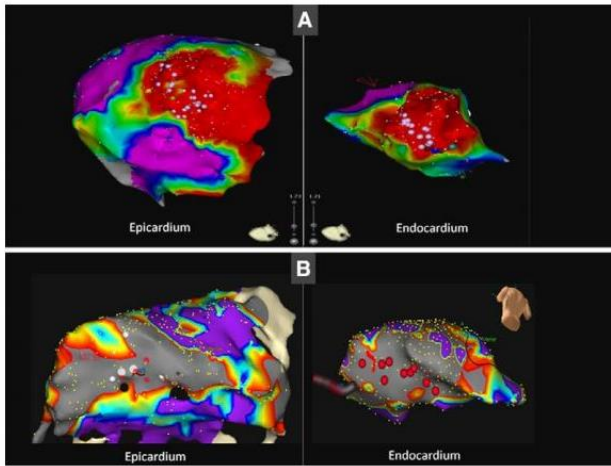


Figure 2. Epicardial (left) and endocardial (right) bipolar maps using Carto (A) and NavX (B). The pink (A) and red marks (B) inside the scar identify late potential zones.

Endo- and Epi-Group, respectively ($P=0.69$). Induction of a nonclinical tachycardia occurred in 7 (20%) versus 5 (33%) in Endo and Epi-Group. Ablation failure, that is induction of the clinical tachycardia, occurred in 2 patients (6%) in the Endo-Group and in 1 patient (7%) in the Epi-Group. Induction was not tried in 6 (17%) and in 3 patients (20%) of the Endo- and Epi-Group, respectively.

The rest of the variables related to the procedure are displayed in Table 2. There were no significant differences between groups. The mean radiofrequency delivery time in the endocardium was significantly shorter in the Epi-Group. However, total delivery time did not differ between the 2 groups.

Complications

There were 4 local groin complications; 2 pericardial effusions in the Epi-group, 1 during the endocardial mapping, before ablation, that needed drainage and finally required cardiac surgery (this effusion was suspected to be produced by endocardial mapping), and another that occurred during epicardial mapping and that needed drainage (this second patient underwent a second only-endocardial procedure because of pericardial adhesions).

VT Recurrence

During follow-up, 16 (46%) patients of the Endo-Group had VT recurrence. Remarkably 5 of these patients had slow symptomatic VT that were undetected by the ICD, 4 needed a hospital admission because of this symptomatic slow VT, and 1 had a slow VT episode before discharge after ablation.

In the Epi-Group, 3 (20%) patients had VT recurrences: 1 patient with a few episodes reverted with antitachycardia pacing and 2 patients with an isolated VT episode requiring an ICD shock. No slow, undetected VTs were registered.

Although a trend toward more VT recurrences in the Endo-Group was observed (Figure 3A), no independent predictors of VT recurrence were found (Table 3).

As it is displayed in Figure 3A, the majority of recurrences occurred in the first 3 months in both groups (2 of 3 in the Epi-Group and 10 of 16 in the Endo-Group).

Combined End-Point (Hospital or Emergency Admission or Reablation)

The need of admission because of VT recurrence occurred in 13 (34%) patients of the Endo-Group (12 had a hospital admission and 1 patient attended the emergency department). One patient of the Epi-Group attended the emergency department during follow-up. A second VT ablation procedure was indicated in 10 (29%) patients of the Endo-Group and in none of the Epi-Group.

The occurrence of the combined end point (hospital or emergency admission because of VT or reablation) was significantly lower in the Epi-Group (Figure 3B). Baseline

Table 2. Procedure Characteristics

	Endo-Group	Epi-Group	P Value
N	35	15	
Carto system	19 (54%)	12 (80%)	0.11
NavX system	16 (45%)	3 (20%)	0.11
Procedure time, h	5.5 (5–6)	6 (5.5–6.5)	0.15
x-ray time, min	8 (6–11)	9 (8–14)	0.26
RF time, min	19 (13–28)	16 (13–23)	0.34
Epicardial	...	6 (0–10)	...
Endocardial	19 (13–28)	10 (3–17)	0.01
Scar location			0.67
Inferior/lateral/infero-septal	22 (64%)	7 (53%)	...
Anterior	8 (23%)	4 (27%)	...
Apical	5 (14%)	4 (26%)	...
Number of VT induced	2 (1–3)	3 (1–3)	0.44
Ablation during VT episode	10 (29%)	4 (27%)	1.00

Values are expressed as a median (interquartile range) or n (percentage). VT indicates ventricular tachycardia.

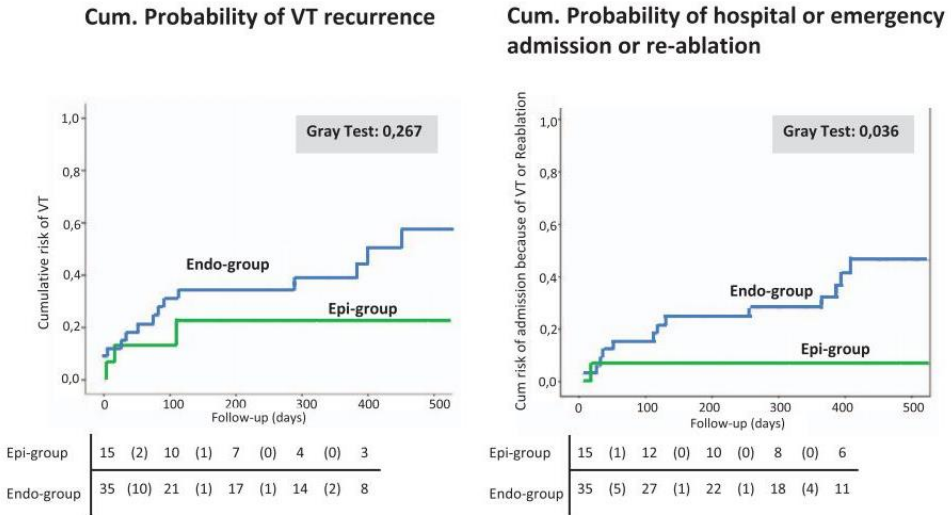


Figure 3. Event-free survival curves for VT recurrences (left) and the composite end-point (right). VT indicates ventricular tachycardia.

characteristics between groups were comparable except for previous cardiac surgery, so the interaction was studied and a second analysis excluding those patients was performed. Survival curves analysis showed a trend toward better outcomes excluding these patients ($P=0.06$; Figure 4).

No other predictors of the combined end point were found in the univariate analysis (Table 3).

Mortality

Eleven patients (31%) of the Endo-Group died during follow-up. Causes of death were heart failure (6 patients) and lung cancer, intestine occlusion, pneumonia, sepsis, and endocarditis over a resynchronization therapy device with rapid heart failure after removal of the system (1 patient each).

In the Epi-Group, only 1 patient died during follow-up because of tracheomalacia secondary to a previous prolonged intubation. There were no significant differences in the estimated cumulative risk of mortality between groups (log Rank, $P=0.17$).

In the univariate analysis mortality was associated to previous cardiac surgery. Excluding this subgroup, there were no significant differences in the estimated cumulative risk of mortality between groups (log Rank=0.49).

Discussion

The main findings of this single-center experience are that a systematic combined access, endocardial and epicardial, in consecutive, unselected patients with IHD who undergo their first VT ablation procedure improve clinical outcome in terms

Table 3. Predictors of VT Recurrence and the Combined End-Point (Hospital or Emergency Department Admissions Because of VT and Need of Reablation)

Cox Regression	Unadjusted Hazard Ratio for VT Recurrence		Unadjusted HR for the Combined End-Point	
	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
Ejection fraction*	0.82 (0.50, 1.36)	0.45	0.78 (0.45, 1.35)	0.38
Cardiac surgery	1.37 (0.84, 2.14)	0.23	1.13(0.61,2.92)	0.46
Hypertension	0.67 (0.25, 1.76)	0.42	2.59(0.46,14.72)	0.28
Smoker	1.08 (0.66, 1.76)	0.76	1.5(0.81,2.93)	0.19
Diabetes mellitus	0.82 (0.35, 2.15)	0.69	0.97 (0.30,3.13)	0.96
Age	0.97 (0.92,1.01)	0.16	0.96 (0.90,1.03)	0.28
Creatinine†	1.05 (0.94, 1.18)	0.37	0.99(0.86, 1.14)	0.92
First VT episode	1.70 (0.68, 4.14)	0.25	1.41(0.58,12.14)	0.51
QRS duration‡	1.08 (0.92, 1.28)	0.33	1.05 (0.88, 1.27)	0.54
Anti-arrhythmic drug	2.07 (0.75, 5.73)	0.15	1.77(0.55,5.43)	0.35

CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio; and VT, ventricular tachycardia.

*For each 10% increase.

†For each 0.1 mg/dL increase.

‡For each 10 ms increase.

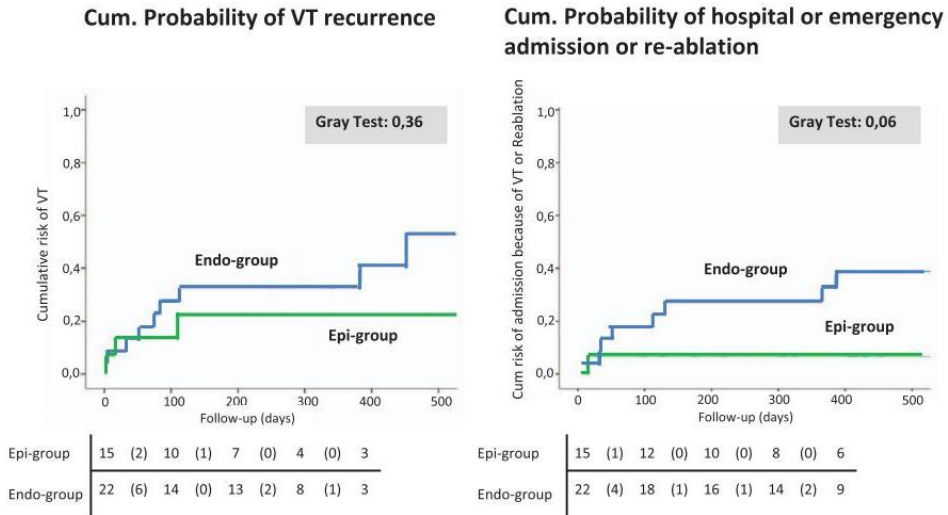


Figure 4. Event-free survival curves for VT recurrences (left) and the composite end-point (right), excluding patients with previous surgery. VT indicates ventricular tachycardia.

of readmission because of VT and reduce the need of reablation when compared with only endocardial ablation.

To our knowledge, all the published studies that assess the acute success and clinical outcomes of epicardial ablation of sustained monomorphic VT in IHD include patients who have a previous failed only-endocardial ablation procedure, so the epicardial access remains consigned to a second step.⁵⁻⁸ In these studies, a bias toward enriched epicardial substrates may be present, given that prior endocardial ablation had failed.

This study systematically includes unselected, consecutive patients who underwent epicardial access in their first procedure. The only reason to accede or not to the epicardium, except for contraindications, was the date of the procedure. Only a previous study by Di Biase et al¹¹ compared a systematic endo-epicardial strategy in IHD patients with electrical storm to an historical endo-ablation cohort. This study showed that an endo-epicardial approach reduced the number of VT recurrences. However, the main limitation of the study of Di Biase et al was that the ablation technique differed between groups: scar homogenization in the epi-group versus limited substrate ablation in the historical cohort. Our series includes not only electrical storms but all patients with sustained monomorphic VTs, and the same ablation technique was used in both groups.

This systematic endo-epicardial approach in IHD patients could be justified by some arguments: (a) different data point to increased electrophysiologists confidence with the technique that probably reflects the improvement in terms of security and the awareness of the extent of epicardial involvement⁷; (b) epicardial and intramural re-entry circuit locations are well recognized in the literature¹²⁻¹⁴ and are an important cause of failure of endocardial ablation⁶; (c) improvements in outcome have been demonstrated when

patients undergo an endo-epicardial ablation in a second procedure after a first only endocardial ablation has failed⁵; (d) clinical and EKG characteristics have failed to reliably identify endocardial or epicardial components of VT circuit in IHD.¹⁵

So we speculated that an appropriate choice of a combined endo-epicardial approach as a first line mapping, and ablation strategy may avoid a substantial number of repeated procedures and improve ablation outcome, as it has been demonstrated. Although we also observed a trend toward a reduction in ICD therapies with the endo-epicardial approach, we failed to demonstrate a significant difference. However, all hospital admissions because of VT and all reablation procedures during follow-up occurred in the Endo-Group.

It must be emphasized that epicardial targets were found in 13 of 15 patients in the Epi-Group, and 2 of them had only epicardial targets. Although it is true, on the one hand, that the presence of abnormal electrograms that may not participate in reentry could overestimate epicardial isthmuses and only the number of terminated VT in the epicardium may be more real, it is also true, on the other hand, that most tachycardias are not hemodynamically tolerated and cannot be mapped. Moreover, as Jaïs et al demonstrated, elimination of all late potentials is associated with a superior clinical outcome.¹⁶

Surprisingly, acute success did not differ between groups in our series. Tung et al⁵ when compared only-endo versus endo-epicardial ablation mainly in ischemic patients with previous failed procedures reported a similar finding. Procedural end points may therefore be unreliable as well. Lack of inducibility of VT after ablation does not unequivocally predict a better outcome after ablation.^{17,18} Although noninducibility has been related to reduced mortality and VT recurrences,¹⁹ it is known that VT ablation does not improve

survival, so we can speculate that noninducibility can be seen as a well prognosis marker that may not be achieved in all patients.

In other series, VT ablation has failed to demonstrate a survival improvement.^{20,21} In our study, a reduction in terms of hospital admission because of a VT or need of reablation or even a trend toward less VT recurrences in the Epi-Group did not associate with a mortality reduction. The only predictor of mortality was previous cardiac surgery. As it is shown in Table 3, previous cardiac surgery was not a predictor of VT recurrence or the combined end-point. However, as this subgroup of patients were all allocated in the Endo-Group, further statistical analysis was performed removing this subgroup. Even then endo-epicardial ablation as a first step still showed a trend toward a better outcome in terms of hospital admissions and reablations.

A curious finding was that 5 patients in the Endo-Group and none in the Epi-Group had a recurrence in the form of slow VT undetected by the ICD. There are few studies including patients with slow VT that show that these patients have a worse prognosis in terms of VT recurrence and even mortality.^{22,23}

Finally but not less important is that 2 patients had significant pericardial bleeding in the Epi-group, a percentage already described in the literature,^{6,24} so it must be emphasized that the procedure should be performed by experienced operators with surgical back-up.

Limitations

The major limitations of our study are the following:

1. It is not a randomized study; however, the patients who underwent epi+endo-ablation were unselected, and the assigned access depended in most of them only on the time period. Moreover, there were no significant differences in baseline characteristics, but for previous surgery, between both groups.
2. No surgical epicardial ablation was performed, so patients with previous surgery were included in the Endo-Group. However, the interaction of previous surgery for the combined end-point was not significant.
3. It reflects only the practice in a single center but, just because of this, the ablation technique is homogeneous in all the patients.
4. The sample is small and the follow-up period in the Epi-Group is short, especially when compared with the Endo-Group. Thus, our series must be taken as a hypothesis-generating study or as a feasibility study.
5. The composite end point (hospital or emergency admission because of VT or reablation) is not a hard end-point and could be somehow subjective.

Conclusions

A combined endocardial and epicardial approach in the first ablation procedure for monomorphic sustained VT is feasible. It is not associated, in our limited series, to a significant reduction in VT recurrence. However, it is associated with a significant reduction in hospital and emergency admissions because of VT recurrence and with the need of reablation in IHD patients. Further studies are warranted.

Disclosures

None.

References

1. Cano O, Hutchinson M, Lin D, Garcia F, Zado E, Bala R, Riley M, Cooper J, Dixit S, Gerstenfeld E, Callans D, Marchlinski F. Electroanatomic substrate and ablation outcome for suspected epicardial ventricular tachycardia in left ventricular nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:799–808. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.032.
2. Garcia F, Bazan V, Zado E, Ren J, Marchlinski F. Epicardial substrate and outcome with ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2009;120:366–375. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834903.
3. Bai R, Biase L, Shivkumar K, Mohanty P, tung R, Santangeli P, Saenz L, Vacca M, Verma A, Khaykin Y, Mohanty S, Bukhardt D, Hongo R, Beheiry S, Russo A, Casella M, Pelargonio G, Santarelli P, Sanchez J, tondo C, Natale A. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:478–485. doi: 10.1161/CIRCEP.111.963066.
4. Berrueto A, Fernandez-Armenta J, Mont L, Zeljko H, Andreu D, Herczku C, Boussy T, Tolosana J, Arbelo E, Brugada J. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:111–121. doi: 10.1161/CIRCEP.110.960740.
5. Tung R, Michowitz Y, Yu R, Mathuria N, Vaseghi M, Buch E, Bradfield J, Fujimura O, Gima J, Discepolo W, Mandapati R, Boyle N, Shivkumar K. Epicardial ablation of ventricular tachycardia: an institutional experience of safety and efficacy. *Heart Rhythm*. 2013;10:490–498. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.12.013.
6. Schimdt B, Chun KR, Baensch D, Antz M, Koeckuer B, Tiz R, Metzner A, Ouyang F, Kuck K. Catheter ablation for ventricular tachycardia after failed endocardial ablation: epicardial substrate or inappropriate endocardial ablation? *Heart Rhythm*. 2010;7:1746–1752. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.08.010.
7. Della Bella P, Brugada J, Zeppenfeld K, Merino J, Neuzil P, Maury P, Maccabelli G, Vergara P, Baratto F, Berrueto A, Wijnmaalen A. Epicardial ablation for ventricular tachycardia. A European Multicenter Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:653–659. doi: 10.1161/CIRCEP.111.962217.
8. Yoshiga Y, Maathew S, Wissner E, Tiz R, Fuernakranz A, Metzner A, Rilling A, Konstantinidou M, Igarashi M, Kuck KH, Ouyang F. Correlation between substrate location and ablation strategy in patients with ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2012;9:1192–1199. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.03.058.
9. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, Oliveira F, Ramires JA. Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1442–1449.
10. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:495–509. doi: 10.2307/2670170.
11. Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, Bai R, Mohanty P, Cardbucchio C, Dello Russo A, Casella M, Mohanty S, Pump A, Hongo R, Beheiry S, Pelargonio G, Santarelli P, Zucchetti M, Horton R, Sanchez JE, Elayi CS, Lakkireddy D, Tondo C, Natale A. 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;60:132–141. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.044.
12. Kaltenbrunner W, Cardinal R, Dubuc M, Shenasa M, Nadeau R, Tremblay G, Vermeulen M, Savard P, Page PL. Epicardial and endocardial mapping of ventricular tachycardia in patients with myocardial infarction. Is the origin of the tachycardia always subendocardially localized? *Circulation*. 1991;84:1058–1071.
13. Littmann L, Svenson RH, Gallagher JJ, Selle JG, Zimmern SH, Fedor JM, Colavita PG. Functional role of the epicardium in postinfarction ventricular tachycardia. Observations derived from computerized epicardial activation mapping, entrainment, and epicardial laser photoablation. *Circulation*. 1991;83:1577–1591.
14. Josephson ME, Simson MB, Harken AH, Horowitz LN, Falcone RA. The incidence and clinical significance of epicardial late potentials in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia and coronary artery disease. *Circulation*. 1982;66:1199–1204.
15. Martinek M, Stevenson W, Inada K, Michifumi T, Tedrow U. QRS characteristics fail to reliably identify ventricular tachycardias that require

- epicardial ablation in ischemic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:188–193. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02179.x.
16. Jaïs P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, Hocini M, Forclaz A, Jadidi A, Weerasoorya R, Shah A, Derval N, Cochet H, Knecht S, Miyazaki S, Linton N, Rivard L, Wright M, Wilton S, Scherr D, Pascale P, Roten L, Pederson M, Bordachar P, Laurent F, Kim SJ, Ritter P, Climenty J, Haïssaguerre M. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*. 2012;125:2184–2196.
 17. Bogun F. Ablation for ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2012;2:142–143.
 18. Tung R, Josephson ME, Reddy V, Reynolds MR. Influence of clinical and procedural predictors on ventricular tachycardia ablation outcomes: an analysis from the substrate mapping and ablation in sinus rhythm to Halt Ventricular Tachycardia Trial (SMASH VT). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:799–803. doi: 10.1111/j.1540-8167.2009.01705.x.
 19. Carbucchio C, santamaria M, Trevisi N. Catéter 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;117:462–469. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.686534.
 20. Izquierdo M, Ruiz-Granell R, Ferrero A, Martínez A, Sánchez-Gomez JM, Bonanad C, Mascarell B, Morell S, García-Civera R. Ablation or conservative management of electrical storm due to monomorphic ventricular tachycardia: differences in outcome. *Europace*. 2012;14:1734–1739. doi: 10.1093/europace/eus186.
 21. 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;8:503–510. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.12.015.
 22. Izquierdo M, RuizGranell R, Ferrero A, Martínez A, Domínguez E, Madrazo I, Cuenca I, García Civera R. Valor pronóstico de la taquicardia ventricular lenta en portadores de DAI por prevención secundaria. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(suppl 3):283.
 23. Worck R, Haarbo J, Thomsen PE. Electrophysiological study and slow ventricular tachycardia predict appropriate therapy: results from a single-centre implantable cardiac defibrillator follow-up. *Europace*. 2007;9:1048–1053.
 24. Al Mohani G, Israel C, Casella M, Carbucchio C. Epicardial ablation as a bailout in electrical storm? *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2014;25:93–101. doi: 10.1007/s00399-014-0308-8.

Ablation or conservative management of electrical storm due to monomorphic ventricular tachycardia: differences in outcome

Maite Izquierdo^{1*}, Ricardo Ruiz-Granell¹, Angel Ferrero¹, Angel Martínez¹, JuanMiguel Sánchez-Gomez¹, Clara Bonanad¹, Beatriz Mascarell¹, Salvador Morell², and Roberto García-Civera¹

¹Arrhythmia Unit, Hospital Clínic Universitari, Avda Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, Spain; and ²Consorcio Hospital General Universitario, Instituto Cardiovascular, Valencia, Spain

Online publish-ahead-of-print 13 June 2012

Aims

Electrical storm (ES) is a life-threatening condition that predicts bad prognosis. Treatment includes antiarrhythmic drugs (AAD) and catheter ablation (CA). The present study aims to retrospectively compare prognosis in terms of survival and ES recurrence in 52 consecutive patients experiencing a first ES episode.

Methods and results

Patients were admitted from 1995 to 2011 and treated for ES by conservative therapy (pharmacological, 29 patients) or by CA (23 patients), according to the physician's preference and time of occurrence, i.e. conservative treatments were more frequently administered during the first years of the study, as catheter ablation became more frequent as the years passed by. After a median follow-up of 28 months, no differences either in survival (32% vs. 29% $P = 0.8$) or in ES recurrence (38% in ablated vs. 57% in non-ablated patients, $P = 0.29$) were observed between groups. Low left ventricle ejection fraction (LVEF) was the only variable associated with ES recurrence in ablated patients. When including patients with LVEF > 25%, ES recurrence was significantly lower in ablated patients (24 months estimated risk of ES recurrence was 21% vs. 62% in ablated and non-ablated patients, respectively); however, no benefit in survival was observed.

Conclusion

Our data suggest that in most patients, especially those with an LVEF > 25%, catheter ablation following a first ES episode, decreases the risk of ES recurrence, without increasing survival.

Keywords

Ablation • Tachyarrhythmia • Electrical storm

Introduction

Electrical storm (ES) is a life-threatening condition with a poor prognosis.^{1–3} Electrical storm episodes most commonly present as multiple sustained episodes of ventricular tachycardia (VT) or incessant VT. In patients with implanted cardioverter defibrillators (ICD), ES usually leads to the delivery of multiple shocks. Treatment of such a condition includes antiarrhythmic drugs (AAD) and catheter ablation (CA). Many studies have demonstrated the effects and usefulness of AAD.⁴ Available experience on long-term outcomes in patients with ES treated with CA is limited. Nevertheless, results of a few published series are variable^{5–8} but no prospective series or registries compare ablation strategy and conservative pharmacological treatment in these patients.

The purpose of this study is to provide a comparison based on treatment strategy, i.e. ablation or conservative treatment, in different outcomes, such as mortality and ES recurrence in patients experiencing their first ES.

Methods

Patient population

We retrospectively reviewed consecutive patients admitted to our institution for their first episode of ES, from 1995 to 2011. Electrical storm was defined as the occurrence of three or more episodes of sustained VT, separated by 5 min, during a 24 h period or the presence of incessant VT (defined as persistent sustained VT or continuous

* Corresponding author. Tel: +34 647097904; fax: +34 963862658, Email: maiteizqui@hotmail.com

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2012. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

episodes of VT separated by brief bouts of normal rhythm). Parameters recorded included baseline characteristics and outcomes including death from any cause and readmission for a new ES episode.

Treatment selection

Patients' selection for VT ablation was based on physician's preference; however, conservative treatment with antiarrhythmic therapy was mainly chosen in patients admitted in the earliest years (when ablation technique was not as common as in the latest years of the study, when it became the first treatment choice) (Figure 1).

Conservative management

Conservative management included admission to the intensive care unit or to a monitored ward at hospital, ICD therapies switch-off, sedation with benzodiazepines, intravenous or oral beta-blocker therapy, and administration of AAD. Intravenous procainamide or amiodarone were the first-choice drugs in the acute phase. Oral amiodarone or sotalol when contraindicated was selected for chronic management. In patients not responding to amiodarone or sotalol, other AAD (procainamide, flecainide, propafenone, and mexiletine) or combinations were empirically selected.

All patients, including ablated patients, received pharmacological treatment to be stabilized, as a first step, previous ablation. Management of ischaemia was also indicated in all patients including coronary angiography and revascularization procedures if indicated.

Ablation procedure

The procedure was performed under local anaesthesia and conscious sedation. A quadripolar diagnostic catheter was introduced via the right femoral vein to the right ventricular apex. If the VT was not incessant, VT was induced with programmed stimulation and number of morphologies and ease of inducibility were recorded. The left ventricle was accessed retrogradely through the aortic valve or via a transseptal approach. Electroanatomical left ventricle maps were obtained using CARTO XP (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) or EnSite NavX (St Jude Medical, St Paul, MN, USA). Non-contact mapping was performed in two patients. Epicardial approach was not used in any case.

Ablation was performed using 3.5 mm saline-irrigated tip ablation catheters (Navistar Thermocool, Biosense Webster, or Celsius Thermocool, Biosense Webster). Simultaneous recordings of ventricular

electrograms (bandpass filtered 30–500 Hz) and 12 lead surface electrocardiogram were stored digitally (Prucka Cardiolab, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). The procedure was performed under intravenous anticoagulation with sodium heparin (initial bolus of 50 IU/kg followed by a 1000 IU/h perfusion adjusted to maintain the partial time of thromboplastine activated above 250 s).

Isovoltage maps of the left ventricle were constructed whenever possible and areas with no electrograms were searched to localize a dense scar. The threshold voltage to consider an area as part of a scar was set around 1.5 mV trying to find isthmuses among scars. Regions with fragmented, abnormal electrograms and late potentials were annotated using colour tags. Points with QRS morphology during pace-mapping identical to that during documented VT were also annotated. When VT was present or induced and it was haemodynamically well tolerated, activation maps and entrainment-mapping techniques were performed trying to characterize the arrhythmic circuit. Radiofrequency energy was delivered in the power control mode through the irrigated tip catheters using a Stocker generator with power set to 25–40 W and irrigation set to 17–30 mL/min. Radiofrequency lesions were created either during VT or sinus rhythm in the regions identified or supposed to be critical for the sustenance of clinical or inducible VTs. Postprocedure inducibility was not systematically tested in all patients. However, induction or re-induction was found to be difficult in these patients often presenting with pleomorphism and multiple or bad tolerated tachycardias. In these cases, substrate-modifying, primarily potential-guided catheter ablation approach was performed.

All patients without previous ICD implant were implanted before discharge except for one patient with terminal prostate neoplasm and normal LVEF.

Follow-up

All patients were followed-up every 6 months. Recorded were mortality and further admissions due to ES recurrence.

Statistical analysis

Data are shown as number and percentage or as median and interquartile range (IQR). Comparisons of continuous variables were done using non-parametric tests (Mann–Whitney *U* test) and categorical variables were analysed using χ^2 or the Fisher's exact test. Survival functions were estimated by Kaplan–Meier analysis and differences between strata were assessed by log-rank test. A *P* value <0.05 was considered significant. SPSS v19.0 statistical package was used for analysis.

Results

Baseline characteristics and follow-up

From January 1995 to September 2011, 52 patients experiencing a first episode of ES due to monomorphic VT were admitted at hospital. Patients' baseline characteristics are shown in Table 1. A total of 39 (75%) patients already had an ICD, of these, 5 (13%) patients had been implanted for primary prevention, and 34 (87%) patients for secondary prevention.

Twenty-nine patients were conservatively managed. Two of them died during the admission because of cardiogenic shock. The rest of non-ablated patients were stabilized with conservative management and the final AAD regimen was as follows: amiodarone (13 patients), sotalol (6 patients), flecainide (3 patients),

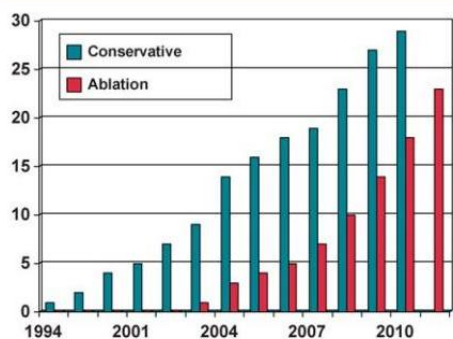


Figure 1 Cumulative number of patients included in each group per year.

Table 1 Baseline clinical characteristics of the study population

	All patients	Ablated patients	Conservative treatment	P
LVEF (%)	34 ± 10	32	35	0.26
Age (years)	70 (62–74)	69 (62–74)	70 (58–74)	0.5
Creatinine (mg/dl)	1.1 (1–1.4)	1.2 (0.9–1.4)	1.1 (1–1.3)	0.8
LVEDD (mm)	66 (58–71)	60 (54–66)	70 (63–76)	0.01
NYHA (mean)	2 (2–2)	2 (2–2)	2 (2–2.5)	0.4
Previous VT (%)	67.3	54	73	0.2
Previous ICD (%)	29 (75)	86.2	60.9	0.054
ARB (%)	84.6	83	84	1
Beta-blockers (%)	51	47	52	1
Diabetics (%)	30.8	35	36	1
Hypertension (%)	69.2	47	52	1
EPOC (%)	21.2	16	28	0.4
Previous SVT (%)	28.8	34.5	21.7	0.24
Previous AT (%)	46.2	43.5	48.3	0.8
AT post-ES (%)	86.5	82.6	89.7	0.7
Heart disease				
Ischaemic (%)		19 (82.6)	19 (65.5)	0.6
NIDCM (%)		3 (13)	6 (20.7)	
RVAD (%)		0	1 (3.4)	
Valvular (%)		0	1 (3.4)	
Mixed (%)		1 (4.3)	2 (6.9)	
Median follow-up (months)	28 (6–75)	18 (3–48)	41 (8–82)	0.054

Continuous variables are shown as median (interquartile range).

ICD, implantable cardiac defibrillator; SVT, supra-ventricular tachycardia; LVEF, left ventricle ejection fraction; VT, ventricular tachycardia; EPOC, chronic obstructive bronchitis; ARB, angiotensin receptor blockers; AT, antiarrhythmic therapy; ES, electrical storm; NIDCM, non-ischaemic dilated cardiomyopathy; RVAD, right ventricle arrhythmogenic dysplasia.

procainamide (1 patient), combination of two AAD (2 patients) and no AAD (2 patients).

A total of 23 patients (44%) underwent CA during the admission.

During a median follow-up of 28 months (IQR 6–75 months), 22 patients died (42%); causes of death were cardiac for 10 (45.5%) patients, non-cardiac for 9 (41%) patients and unknown in 3 patients. Non-cardiac deaths were due to malignancies (four patients), sepsis (two patients) and subdural bleeding, cirrhosis and COPD in the remaining three patients.

During follow-up, 26 patients (50%) had at least one re-admission because of an ES.

At baseline, no differences in age, New York Heart Association class, medical treatment, or LVEF were observed between groups; however, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) was significantly higher in non-ablated patients compared with those who underwent CA. Mean follow-up was longer in non-ablated patients.

Ablation procedure

Two CA procedures out of 23 were performed using the Ensite Array system; CA was guided by activation maps in eight patients and in four of them substrate modification guided by isovoltage maps was also performed. Substrate modification combined with pace-mapping was performed in 13 patients only. Post-ablation

inducibility of VT was tested in 16 patients and 9 of them remained non-inducible for any type of VT, clinical or not.

Outcome in ablated patients

Electrical storm recurrence

In the ablation group, eight (34.8%) patients had an ES recurrence during follow-up. LVEF was significantly lower in patients that recurred (25% vs. 35% in those that did not recur; $P = 0.023$). Underlying cardiac disease was not associated to ES recurrence (Table 2).

Prescriptions

Ten patients (43.5%) were already on AAD before ablation. After ES ablation, 19 patients (82.6%) were prescribed AAD. Prescription or not of AAD after ablation was not associated to ES recurrence. (In the group of patients with non-ES recurrence, 80% were on AAD post-ablation vs. 87.5% of patients in the group of recurrence, $P = 1$.)

Other variables

Table 2 shows other variables that were analysed. We did not find any variable associated with survival.

Table 2 Variables associated with ES recurrence in ablated patients

	ES recurrence	No new ES	P
LVEF (%)	25 (22.5–32.5)	35 (30–40)	0.023
Age (years)	72 (47–77)	68 (62–73)	0.7
Creatinin (mg/dl)	1.1 (0.9–1.3)	1.2 (1–1.7)	0.2
LVEDD (mm)	63 (60–66)	56 (51–68)	0.2
NYHA	2 (1.3–2.8)	2 (2–2)	0.8
BB (%)	62	60	1
ARB (%)	100	73	0.68
EPOC (%)	13	37	0.29
Diabetics (%)	25	33	1
Previous SVT (%)	25	20	1

Continuous variables are shown as median (interquartile range).

LVEDD, left ventricle end diastolic diameter; BB, beta-blocker; ARB, angiotensin receptor blockers; EPOC, chronic obstructive bronchitis.

Survival in ablated vs. non-ablated patients

During follow-up, nine non-ablated patients (51.7%) died vs. six patients (30.4%) in the ablated patients group. Survival curves did not differ between ablated and non-ablated patients. The estimated cumulative survival at 24 months was 72% vs. 63% for non-ablated and ablated patients, respectively (log rank, $P = 0.8$). No differences in ES recurrence were found between groups. The estimated cumulative ES-free survival at 24 months was 40% vs. 57% in ablated and non-ablated patients, respectively (log rank, $P = 0.29$) (Figure 2A).

Catheter ablation reduced the rate of readmission because of a new ES only in patients with LVEF > 25%. The 24 months estimated risk of ES recurrence was 21% vs. 62% in ablated and non-ablated patients respectively, with LVEF > 25% (log rank, $P = 0.02$). However, in this group of relatively preserved LVEF (> 25%) no differences were found in the estimated mortality: 47% vs. 23% in ablated and non-ablated patients, respectively, (log rank, $P = 0.39$) (Figure 2B).

Discussion

This study retrospectively evaluated clinical outcomes of patients experiencing a first ES, comparing two treatments, i.e. VT ablation and pharmacological treatment. Our data showed that catheter ablation seems to reduce new episodes of ES, mostly in patients with LVEF > 25%. However, mortality for any cause remained high in both groups.

Impact on mortality

Independently of other variables as LVEF, ES is recognized as an important marker of death, especially cardiac death.^{1,5} The mortality after an ES is about 35% per year^{1,2} and after an initial ES there is a high incidence of subsequent ES.^{3,5–8} This fact leads to hypothesize that ES directly affects patient prognosis and even that preventing ES recurrence by cardiac ablation may exert a beneficial role in the

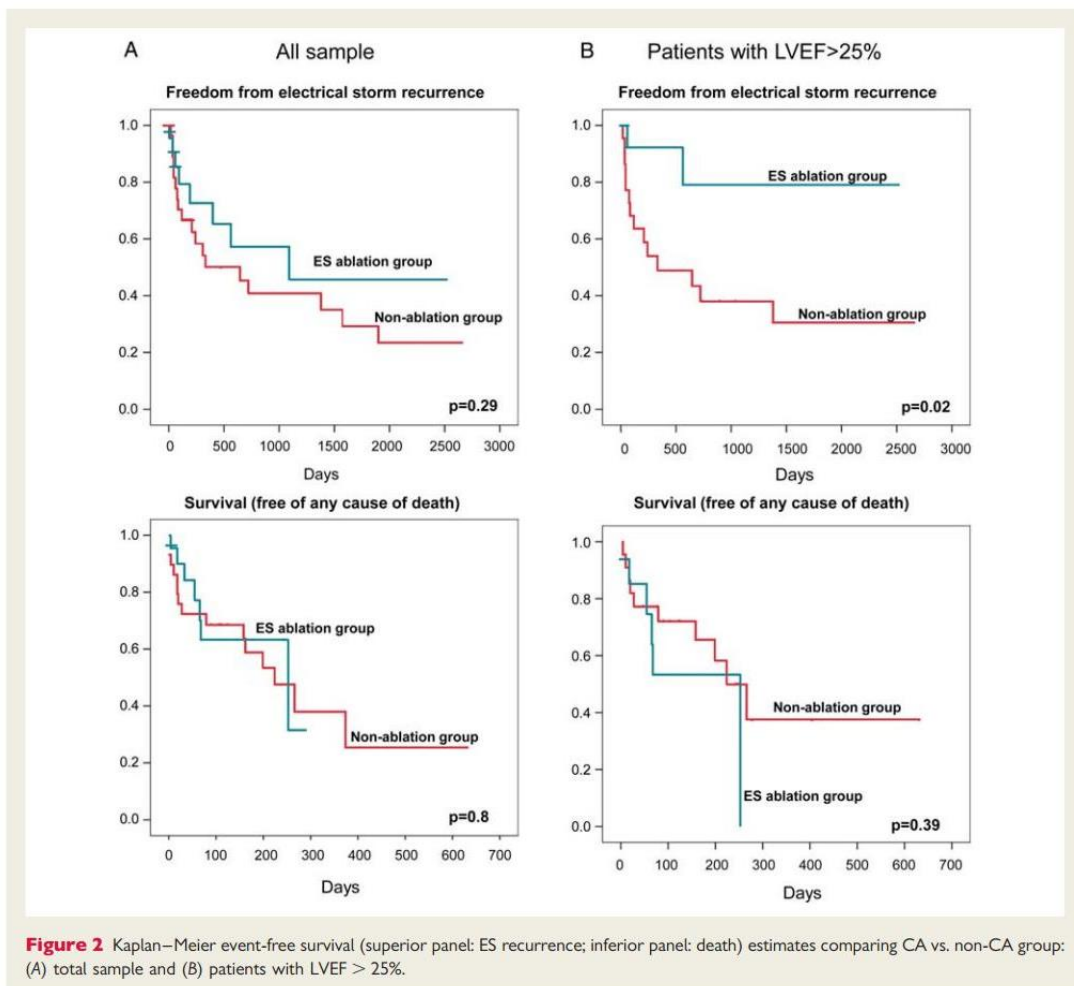
prevention of cardiac death.⁵ Carbuicchio *et al.* studied the treatment effect on mortality and ES recurrence in a group of 95 patients with ES, after one to three ablation procedures. After a median follow-up of 22 months, 92% of patients were free of ES. Non-inducibility of VT, post-ablation was a predictor of ES recurrence and of cardiac and total mortality.⁵ Our study suggests different conclusions. Mortality remained high (42% in 28 months of median follow-up) in both. Also, no differences in all-cause mortality were found between patients with or without recurrence of ES groups. These different results between the present study and the one reported by Carbuicchio *et al.* may come from different reasons:

- In Carbuicchio *et al.* study, 27% of patients died (non-cardiac deaths). In contrast, non-cardiac causes accounted for 40% of mortality in our series. This could indicate more co-morbidity among our patients. Furthermore, the mortality in our sample was higher than that of Carbuicchio's series (42% in a median follow-up of 28 months vs. 16% in a median of 22 months). Unfortunately, no statistical analysis could be performed regarding cardiac death as a specific target because of the small sample size.⁵
- We did not stratify patients depending on post-ablation VT inducibility, and all ablated patients were included in the same prognosis group. To this respect, the value of post-ablation VT inducibility as a predictor of death and VT recurrence is controversial.^{6,9} Kozeluhova *et al.*⁶ have recently published a study of 50 patients with ES that were ablated. Non-inducibility of VT at the end of the procedure was not found predictive of the recurrence or risk of death.

Impact on electrical storm recurrence

It has been thoroughly demonstrated that VT ablation reduces the number of subsequent VT episodes in ICD patients with one or multiple previous episodes. There is a lack of studies addressing the role of ablation in the outcome of ES in comparison with a pharmacological strategy. In the present study, no differences in ES recurrence were found between ablated and pharmacologically treated patients.

In the study by Carbuicchio *et al.*, the estimated cumulative ES-free survival was 92% in 22 months, which is surprising compared with the 57% of ES-free survival in our group of ablated patients in Kaplan–Meier analysis.⁵ Unlike Carbuicchio *et al.*, who tested post-ablation VT inducibility and performed two or three procedures on a significant number of patients before achieving complete acute success, we did not systematically test VT inducibility and only performed one procedure in all patients. Moreover, in our series, an acute ES occurring after the first ablation was considered a recurrence. Nevertheless, the benefit of multiple ablation procedures is controversial. In a recent study, Kosmidou *et al.*,¹⁰ in a series of patients undergoing catheter ablation for post-infarction VT, concluded that failure of an initial ablation procedure does not preclude subsequent successful ablation. The discrepancy showed in ES ablation results, in the available series, is probably linked to differences not only in the baseline characteristics of the sample but also in the ablation procedure end-points, and, probably, in the definition of ES recurrence.^{5–8}



Furthermore, LVEF is known to predict ICD therapies, a first ES episode and ES recurrence, in ablated^{6,10} and non-ablated patients.^{3,7,11,12} In the present study, ablation significantly reduced ES recurrence only in patients with LVEF > 25. Thus, our study supports the idea that ES ablation is less effective in patients with very severe dysfunction of LV. However no effects of CA on survival were observed.

Study limitations

This study was a retrospective analysis of long-term outcomes comparing patients with their first ES that underwent ablation and patients only medically treated, and not a prospective randomized one. However, selection of the treatment depended, in most of the patients, on the period presenting the ES, since in the first years ablation was not a common procedure. In fact,

baseline characteristics were similar in both groups and follow-up was longer in non-ablated patients. Methodology of ablation procedure (inducibility not systematically tested, no repetition of procedures, and no epicardial approach) could have led to greater number of ES recurrences.

Conclusions

It is unclear as to whether ES plays an inciting, contributing, or bystander role in the observed excess mortality. Our data suggest that in most patients, especially those with higher LVEF, the CA option decreases the risk of ES recurrence without increasing survival. ES may mark an advanced stage of the disease and intensive treatment, including VT ablation, should be performed earlier.

Conflict of interest: none declared.

References

- Exner D, Pinski S, Wyse G, Renfro EG, Follmann D, Gold M et al. Electrical storm presages nonsudden death. The AVID trial. *Circulation* 2001;**103**:2066–71.
- Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML et al. MADIT-II Research Group. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm* 2007;**4**:1395–402.
- 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-defibrillator. *Circulation* 1996; **93**:753–62.
- Ferreira-González I, Dos-Subirá L, Guyatt G. Adjunctive antiarrhythmic drug therapy in patients with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *Eur Heart J* 2007;**28**:469–77.
- Carbucicchio C, Santamaría 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;**117**:462–9.
- Kozeluhova M, Peichl P, Cihak R, Wichterle D, Vancura V, btesnik J et al. Catheter ablation of electrical storm in patients with structural heart disease. *Europace* 2011;**13**:109–13.
- Deneke T, Shin DI, Lawo T, Bösch L, balta O, anders H et al. Catheter ablation of electrical storm in a collaborative hospital network. *Am J Cardiol* 2011;**108**:233–9.
- Kozłuk E, Gaj S, Kłiszczek M, Łodziński P, Piątkowska A, Opolski G. Efficacy of catheter ablation in patients with an electrical storm. *Kardiologia Pol* 2011;**69**:665–70.
- Tung R, Josephson ME, Reddy V, Reynolds MR, SMASH-VT Investigators. Influence of clinical and procedural predictors on ventricular tachycardia ablation outcomes: an analysis from the substrate mapping and ablation in Sinus Rhythm to Halt Ventricular Tachycardia Trial (SMASH-VT). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; **21**:799–803.
- Kosmidou I, Inada K, Seiler J, Koplan B, Stevenson WG, Tedrow UB. Role of repeat procedures for catheter ablation of postinfarction ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1516–22.
- Arya A, Haghjoo M, Reza Dehghani M, Fazelifar A, Nikoo M, Bagherzadeh A et al. Prevalence and predictors of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2006;**97**:389–92.
- Brigadeau F, Koukam C, Klug D, Marquié C, Duhamel A, Mizon-Gérard F et al. Clinical predictors and prognostic significance of electrical storm in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J* 2006;**27**:700–7.