

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Ablación de Sustrato frente a Fármacos Antiarrítmicos en  
Pacientes con Cardiopatía Isquémica y Taquicardias  
Ventriculares Monomórficas Sintomáticas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Pablo Ávila Alonso**

Directores

**Ángel Arenal Maíz, Francisco  
Jesús Fernández-Avilés Díaz**

Madrid

© Pablo Ávila Alonso, 2022

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA



**TESIS DOCTORAL**

Ablación de Sustrato frente a Fármacos Antiarrítmicos en Pacientes con  
Cardiopatía Isquémica y Taquicardias Ventriculares Monomórficas  
Sintomáticas

Ensayo Clínico SURVIVE VT

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Pablo Ávila Alonso

DIRECTORES

Ángel Arenal Maíz

Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



Programa de Doctorado en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Departamento de Medicina

## **Tesis Doctoral**

Ablación de Sustrato frente a Fármacos Antiarrítmicos en  
Pacientes con Cardiopatía Isquémica y Taquicardias  
Ventriculares Monomórficas Sintomáticas

*Ensayo clínico SURVIVE-VT*

Pablo Ávila Alonso

Madrid, 2022





*A Beatriz y Sara,  
por las horas robadas*



“Science is a wonderful thing if one does  
not have to earn one’s living at it.”

*Albert Einstein*



# Agradecimientos

Muchas personas merecen un reconocimiento en este apartado por su influencia en mi desarrollo como médico e investigador.

En primer lugar al Dr. Ángel Arenal, no sólo por hacerme partícipe de este trabajo y haber confiado en mí para colaborar en él, sino por haberme estimulado, desafiado y enseñado desde residente en qué consiste la electrofisiología. Además, resulta imprescindible dar las gracias a todas aquellas personas que han hecho posible este estudio: a los pacientes que accedieron a participar, al personal de la Consulta de Investigación de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón y al resto de investigadores y centros participantes. Sin ellos este trabajo no habría visto la luz.

Al Prof. Francisco J. Fernández-Avilés, por su apoyo en mi formación como residente y becario de arritmias, así como por la confianza depositada y su apuesta por mi desarrollo profesional ya como adjunto del servicio de Cardiología del Gregorio Marañón.

A todos mis compañeros de la Unidad de Arritmias, a los Dres. Esteban González-Torrecilla y Felipe Atienza, por su paciencia conmigo para enseñarme y por su ejemplo como cardiólogos con vocación investigadora. Al Dr. Alejandro Carta por su estímulo y desafío constante. Al resto de miembros de la sección, los técnicos Antonio Moratalla y Juan Luis Martín, al personal de enfermería, en especial a Marifé por cuidarme a lo largo de estos años. A Gonzalo Ríos-Muñoz, por sus enseñanzas y ayudas con L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X.

Al resto de compañeros del servicio de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón, donde me he “criado” como médico y cardiólogo. En especial al Dr. Javier Bermejo,

por transmitirme la importancia de la formación estadística para el rigor y buen hacer científico, así como por su inestimable ayuda con *R*.

A mi amigo el Dr. Tomás Datino, con el que tantas horas he compartido dentro y fuera de la sala, fuente de inspiración y ánimo tanto a nivel personal como profesional.

Al Dr. Antonio Arribas, no sólo por su revisión crítica y desinteresada de este trabajo, sino por su ejemplo de cómo ser un buen cardiólogo.

Por último, merece una mención especial mi familia. Beatriz, mi compañera de viaje, ejemplo de vida y de lucha constante; Sara, la luz de cada día y mis padres y hermanos, por su apoyo incondicional. Gracias a ellos soy lo que soy.

# Índice Abreviado

Abreviaturas	VII
Resumen	IX
Abstract	XIII
Lista de Figuras	XVII
Lista de Tablas	XIX
1. Introducción	1
2. Hipótesis y justificación del estudio	61
3. Objetivos	63
4. Material y Métodos	65
5. Resultados	81
6. Discusión	101
7. Conclusiones	117
Bibliografía	119
A. Centros participantes	135
B. Comités del estudio	137
C. Dictamen del Comité Ético	139
D. Cuestionario de Salud SF-36	143



# Índice

<b>Abreviaturas</b>	<b>VII</b>
<b>Resumen</b>	<b>IX</b>
<b>Abstract</b>	<b>XIII</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>XVII</b>
<b>Lista de Tablas</b>	<b>XIX</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Arritmias ventriculares. Generalidades . . . . .	1
1.1.1. Concepto y mecanismos . . . . .	1
1.1.2. Clasificación . . . . .	4
1.1.3. Perspectiva histórica . . . . .	6
1.2. Arritmias ventriculares en la cardiopatía isquémica . . . . .	9
1.2.1. Mecanismos . . . . .	9
1.2.1.1. TV polimórficas y fibrilación ventricular . . . . .	9
1.2.1.2. Taquicardias ventriculares monomórficas . . . . .	10
1.2.2. Epidemiología y relevancia del problema . . . . .	11
1.3. Prevención de muerte súbita: el desfibrilador automático implantable . . . . .	13
1.4. Impacto clínico de las TVMS post-infarto . . . . .	15
1.5. Estrategias para la prevención de recurrencias . . . . .	18
1.5.1. Fármacos antiarrítmicos . . . . .	18
1.5.1.1. $\beta$ -bloqueantes . . . . .	20
1.5.1.2. Amiodarona . . . . .	22
1.5.1.3. Sotalol . . . . .	29
1.5.1.4. Otros antiarrítmicos . . . . .	30
1.5.2. Fármacos no antiarrítmicos . . . . .	32
1.5.3. Ablación con catéter . . . . .	33
1.5.3.1. Ablación convencional . . . . .	34
1.5.3.2. Ablación de sustrato . . . . .	39

1.5.3.3.	¿Cómo se evalúa el resultado de la ablación? . . . . .	45
1.5.3.4.	Resultados y limitaciones . . . . .	46
1.5.3.5.	Complicaciones . . . . .	52
1.5.4.	Fármacos o ablación. Estudios previos. . . . .	55
1.5.5.	Recomendaciones actuales . . . . .	56
<b>2.</b>	<b>Hipótesis y justificación del estudio</b>	<b>61</b>
<b>3.</b>	<b>Objetivos</b>	<b>63</b>
<b>4.</b>	<b>Material y Métodos</b>	<b>65</b>
4.1.	Diseño del estudio . . . . .	65
4.2.	Criterios de inclusión y exclusión . . . . .	66
4.3.	Aleatorización . . . . .	68
4.4.	Seguimiento . . . . .	68
4.5.	Descripción de los tratamientos . . . . .	69
4.5.1.	Ablación con catéter . . . . .	69
4.5.2.	Fármacos antiarrítmicos . . . . .	72
4.6.	Programación del desfibrilador . . . . .	73
4.7.	Descripción y definición de los eventos del estudio . . . . .	74
4.8.	Análisis estadístico . . . . .	76
4.8.1.	Análisis post hoc . . . . .	78
<b>5.</b>	<b>Resultados</b>	<b>81</b>
5.1.	Pacientes . . . . .	81
5.2.	Objetivo primario . . . . .	84
5.2.1.	Heterogeneidad del efecto del tratamiento . . . . .	88
5.3.	Componentes de evento primario . . . . .	90
5.3.1.	Complicaciones relacionadas con los tratamientos . . . . .	91
5.4.	Objetivos secundarios . . . . .	93
5.4.1.	Impacto en las hospitalizaciones por causa cardíaca . . . . .	94
5.4.2.	Evolución de la función ventricular . . . . .	94
5.4.3.	Cambios en la calidad de vida . . . . .	94
5.5.	Análisis post hoc adicionales . . . . .	97
5.5.1.	Endpoint del ensayo BERLIN-VT . . . . .	97
5.5.2.	Endpoint del ensayo VANISH . . . . .	98
5.5.3.	Ablación frente a amiodarona . . . . .	99
<b>6.</b>	<b>Discusión</b>	<b>101</b>
6.1.	Hallazgos principales . . . . .	101
6.2.	Ablación o fármacos antiarrítmicos: balance entre eficacia y seguridad .	102

6.3. ¿Es útil la ablación profiláctica? . . . . .	105
6.4. ¿Qué pacientes podrían beneficiarse más de la ablación? . . . . .	108
6.5. Objetivos secundarios . . . . .	110
6.6. Implicaciones clínicas . . . . .	111
6.7. Limitaciones . . . . .	112
6.8. Perspectivas futuras . . . . .	115
<b>7. Conclusiones</b>	<b>117</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>119</b>
<b>A. Centros participantes</b>	<b>135</b>
<b>B. Comités del estudio</b>	<b>137</b>
<b>C. Dictamen del Comité Ético</b>	<b>139</b>
<b>D. Cuestionario de Salud SF-36</b>	<b>143</b>



# Abreviaturas

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ARA-II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
AV	Aurículo-ventricular
DAI	Desfibrilador automático implantable
EAT	Estimulación anti-taquicardia
ECG	Electrocardiograma
EGM	Electrograma
ESC	Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology)
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FFAA	Fármacos antiarrítmicos
FV	Fibrilación ventricular
HR	Hazard ratio (Cociente de riesgos instantáneos)
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
lpm	Latidos por minuto
NNT	Número necesario tratar
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio (Razón de probabilidades)

SF-36	Cuestionario de salud de 36 ítems
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TV	Taquicardia ventricular
TVMS	Taquicardia ventricular monomórfica sostenida

# Resumen

## Introducción

El desfibrilador automático implantable (DAI) es el tratamiento fundamental para prevenir la muerte súbita en pacientes con cardiopatía isquémica que presentan arritmias ventriculares; sin embargo, no sirve para evitar la aparición de nuevos episodios. Las recurrencias de taquicardia ventricular (TV) son frecuentes tras un primer evento arrítmico y pueden ocasionar descargas apropiadas del DAI, tormenta eléctrica, descompensación e insuficiencia cardiaca, con el consiguiente incremento de la morbimortalidad.

Por ello, desde el punto de vista clínico, se hace necesario considerar estrategias encaminadas a la prevención de recurrencias. Tanto la ablación con catéter como los fármacos antiarrítmicos (FFAA) son alternativas válidas y atractivas, pero ambos presentan potenciales efectos adversos que pueden contrarrestar los posibles beneficios teóricos de ambos. La amiodarona es muy eficaz como FFAA pero sus efectos secundarios obligan a suspender el tratamiento en un porcentaje alto de pacientes, sobre todo si se emplea durante largo tiempo. Otros, como el sotalol, son menos eficaces y potencialmente proarrítmicos. Por estas limitaciones, la ablación con catéter ha emergido en los últimos años como alternativa a los FFAA. Sin embargo, no está exenta de complicaciones agudas potencialmente graves, incluyendo tasas de mortalidad no despreciables en el primer mes tras la ablación.

Hasta la fecha no existen ensayos clínicos randomizados que comparen directamente la ablación frente a FFAA como tratamiento de primera línea para el manejo de pacientes con infarto de miocardio antiguo que sufren taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas (TVMSs). Esta fue la motivación para llevar a cabo el SURVIVE-VT (*Substrate Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Symptomatic Ventricular Tachycardia in Ischemic Heart Disease*), que se diseñó para comparar la eficacia y seguridad de ambas terapias de cara a decidir la mejor estrategia terapéutica tras un episodio de TVMS en pacientes sin tratamiento antiarrítmico previo.

## Métodos

El SURVIVE-VT fue un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, realizado con financiación pública, que incluyó a pacientes con cardiopatía isquémica por infarto de miocardio previo y 1) TVMSs tratadas con descargas del DAI o 2) TVMSs tratadas con estimulación anti-taquicardia (EAT) siempre que estas hubieran causado síncope o presíncope o 3) TVMSs en pacientes sin DAI pero con indicación de recibirlo (este criterio se añadió *a posteriori* tras aprobación del Comité Ejecutivo del estudio para facilitar el reclutamiento). Los pacientes fueron randomizados de forma 1:1 a recibir ablación completa de sustrato endocárdica o FFAA. La ablación se realizó en ritmo sinusal, minimizando la inducción de TVs durante el procedimiento. En el grupo de FFAA los pacientes recibieron amiodarona+ $\beta$ -bloqueantes como estrategia de elección, amiodarona sola si presentaban contraindicación para  $\beta$ -bloqueantes o sotalol $\pm\beta$ -bloqueantes si existía contraindicación para el uso amiodarona. Los pacientes fueron seguidos durante un periodo de 24 meses.

El objetivo primario del estudio fue un combinado de muerte cardiovascular, descarga apropiada del DAI, hospitalización por empeoramiento de insuficiencia cardiaca o complicaciones graves asociadas al tratamiento. Dentro de los objetivos secundarios se incluyeron cada uno de los componentes del objetivo primario, la incidencia de ingresos por causas arrítmicas y por cualquier causa cardiovascular, la tasa de terapias del DAI (apropiadas e inapropiadas), la tasa de recurrencias de TV, cambios en la calidad de vida y la evolución de la función ventricular.

Todos los análisis se realizaron por intención de tratar. La supervivencia libre de eventos, el cociente de riesgos instantáneos o hazard ratio (HR) y los intervalos de confianza (ICs) se calcularon mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, mientras que las curvas de supervivencia y las diferencias entre los dos grupos se analizaron mediante curvas de Kaplan-Meier. Asimismo, para el objetivo primario se realizaron análisis de sensibilidad (*post hoc*) de cara a evaluar la robustez y consistencia de los hallazgos, que incluyeron: 1) un modelo de Cox ajustado por covariables relevantes (edad, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y ciclo de la taquicardia índice), 2) diferentes modificaciones del análisis por intención de tratar y 3) un modelo de Cox de efectos mixtos, incluyendo el centro reclutador como efecto aleatorio. El resto de objetivos secundarios y variables descriptivas se analizaron empleando el test pareado de rangos de Wilcoxon o la suma de rangos de Mann-Whitney, la *t* de student para datos independientes o apareados, la  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher según fuese necesario.

## Resultados

Desde septiembre de 2010 hasta julio de 2017 se incluyeron 145 pacientes en 9 centros nacionales con experiencia en ablación de TV. De ellos 72 fueron aleatorizados a tratamiento con ablación (aunque 1 sujeto de este grupo fue excluido por violar los criterios de inclusión) y 73 a recibir FFAA. Tras 24 meses de seguimiento, el objetivo primario ocurrió en 20 (28,2 %) de los 71 pacientes aleatorizados al grupo de ablación y en 34 (46,6 %) de los 73 pacientes del grupo de FFAA (HR 0,52, IC del 95 % 0,30-0,90;  $p=0,021$ ). Los diferentes análisis de sensibilidad fueron consistentes con el análisis principal. La diferencia en el evento primario se debió fundamentalmente a una reducción significativa en las complicaciones relacionadas con el tratamiento (9,9 % vs 28,8 %; HR 0,30, IC 95 % 0,13-0,71;  $p=0,006$ ). También hubo menos hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, aunque no fueron estadísticamente significativas (11,3 % vs 17,8 %; HR 0,56, IC 95 % 0,23-1,35;  $p=0,198$ ).

Un evento adverso mucho más frecuente en el grupo de FFAA fue la aparición de arritmias graves como la tormenta eléctrica y las TVMSs lentas no detectadas por el DAI o de carácter incesante (20,5 % en el grupo de FFAA vs 4,2 % en el grupo de ablación,  $p=0,005$ ). Esto se tradujo en una menor incidencia de hospitalizaciones debidas a arritmias ventriculares en el grupo de ablación (7,0 % vs 27,4 %, HR 0,21, IC 95 % 0,08-0,57,  $p=0,002$ ). Sin embargo, no existieron diferencias en la tasa global de recurrencias de arritmias ventriculares ni en las descargas o terapias del DAI; tampoco en mortalidad global o cardiovascular. Asimismo, no hubo cambios en la calidad de vida o en la función ventricular entre el inicio y el final del estudio dentro de los pacientes de cada grupo.

## Conclusiones

En pacientes con infarto de miocardio previo que presentan TVMS o descargas del DAI, la ablación con catéter basada en sustrato se asoció con una menor tasa del evento primario, —que incluía muerte cardiovascular, terapias apropiadas del DAI, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o complicaciones graves relacionadas con el tratamiento—, en comparación con FFAA. Esta reducción fue fundamentalmente a expensas de una menor incidencia de complicaciones graves en el grupo de ablación.

Estos resultados sugieren que la ablación con catéter podría ser el tratamiento de elección, por delante de los FFAA, en pacientes que presentan un episodio de TVMS.



# Abstract

## Background

Implantable cardioverter-defibrillators (ICD) are the mainstream therapy to prevent sudden cardiac death in patients with ventricular arrhythmias and previous myocardial infarction but, although very effective in terminating ventricular tachycardias (VTs), they do not prevent new episodes. VT recurrences are common after a first arrhythmic event and may cause appropriate ICD shocks, electric storm or heart failure that, in turn, can increase morbidity and mortality.

For these reasons, clinicians may consider strategies, such as antiarrhythmic drugs (AAD) or catheter ablation, aimed at reducing VT recurrences. Both are valid and attractive options but the hypothetical benefits of these therapies may be counterbalanced by their potential complications or side effects. Amiodarone is an effective antiarrhythmic agent but have significant side effects causing treatment discontinuation in a high proportion of patients, particularly if needed for long-term. Other AADs, as sotalol, are less effective and potentially proarrhythmic. Because of these limitations, catheter ablation emerges as an attractive alternative, improving outcomes in patients with VT recurrences despite AAD in comparison to escalation of AAD therapy. Nevertheless, potential acute complications including a non-negligible mortality within the first month of the procedure may discourage physicians and patients to consider it before AAD.

Thus, the better strategy to manage patients with ischaemic heart disease who suffer sustained monomorphic VTs, besides ICD implantation, is still unknown, and, to date, a randomized trial comparing both therapies in AAD-naïve patients has not been published. This gap of knowledge motivated the design of the SURVIVE-VT trial (*Substrate Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Symptomatic Ventricular Tachycardia in Ischemic Heart Disease*) aimed at comparing substrate-based catheter ablation with AAD as the first-line strategy in patients with ischemic cardiomyopathy and symptomatic VT or ICD shocks for a composite efficacy and safety outcome.

## Methods

We conducted a prospective, investigator-initiated, multicenter, randomized trial including subjects with ischemic cardiomyopathy due to previous myocardial infarction who presented 1) VT treated with ICD shock, 2) VT treated antitachycardia pacing (if causing syncope or presyncope) or 3) VT with indication of ICD implantation. Patients were 1:1 randomized to receive either complete endocardial substrate-based catheter ablation or antiarrhythmic therapy. Subjects in the AAD group received amiodarone plus  $\beta$ -blockers as the preferred strategy, amiodarone alone if  $\beta$ -blockers were contraindicated or sotalol $\pm\beta$ -blockers if amiodarone was contraindicated. Patients were followed for up to 24 months.

The primary endpoint was a composite of cardiovascular death, appropriate ICD shock, unplanned hospitalization for worsening heart failure or severe treatment-related complications. The secondary endpoints included the components of the primary endpoint, hospitalizations for cardiac arrhythmias and cardiovascular reasons, appropriate and inappropriate ICD therapies, recurrent VTs, and changes in quality-of-life and left ventricular ejection fraction.

All the analysis were performed according to the intention-to-treat principle. Survival analyses based on the time-to-first-event were used to estimate and compare the incidence of the primary outcome and secondary time-dependent outcomes. Kaplan-Meier analysis was used to estimate the event survival rates and log-rank tests were used to compare survival differences. Hazard ratios (HR) and confidence intervals (CIs) were calculated with Cox proportional-hazard models. For the primary outcome, several *post hoc* sensitivity analyses were performed to evaluate the robustness of the findings, including an adjusted Cox model considering relevant covariables (age, left ventricular ejection fraction, and tachycardia cycle length), a mixed effects Cox model accounting for enrolling site as a random effect, and different modifications to the intention-to-treat analysis. All other secondary outcomes and descriptive variables were tested with paired Wilcoxon or the Mann-Whitney rank-sum test, the Student *t* test (paired or unpaired), the  $\chi^2$  or the Fisher's exact test, as appropriate.

## Results

From September 2010 through July 2017, 145 patients were enrolled in 9 Spanish centres. After randomization, 72 were allocated to undergo catheter ablation and 73 to receive AAD, although one patient in the ablation group was excluded immediately because did not meet the inclusion criteria. After 24 months, the primary outcome occurred in 20 (28.2%) of the 71 patients assigned to the ablation group and in 34 (46.6%) of the 73 patients with AAD group (HR 0.52, 95% CI 0.30-0.90,  $p=0.021$ ). The sensitivity analysis were all consistent with the primary analysis. The difference in

the primary outcome was mainly driven by a significant reduction in treatment-related complications (9.9 % vs 28.8 %, HR 0.30, 95 % CI 0.13-0.71, p=0.006). Additionally, there was a lower rate in hospitalization for worsening heart failure although the difference was not statistically significant (11.3 % vs 17.8 %, HR 0.56, IC 95 % 0.23-1.35, p=0.198).

A common adverse event related to AAD was the occurrence of severe arrhythmic events, as electric storm and slow or incessant VT (20.5 % in the AAD group vs 4.2 % in the ablation group, p=0.005). This led to less hospitalizations for cardiac arrhythmias in the ablation group (7.0 % vs 27.4 %, HR 0.21, IC 95 % 0.08-0.57, p=0.002). There were no differences in the recurrence rate of ventricular arrhythmias, ICD therapies or shocks, nor in overall or cardiovascular mortality. There were no changes in left ventricular ejection fraction or quality-of-life.

## **Conclusions**

In patients with ischemic cardiomyopathy and prior myocardial infarction who have VT or ICD shock, catheter ablation was associated with a significantly lower rate of the composite outcome of cardiovascular death, appropriate ICD shock, hospitalization due to heart failure, or severe treatment-related complications in comparison to AAD. This was at the expense of a much lower incidence of severe treatment-related adverse events.

These results reinforce the role of catheter ablation and suggest that it might be considered the first-line therapy after an episode of SMVT in AAD-naïve patients.



# Lista de Figuras

1.1. Mecanismos de las arritmias cardíacas . . . . .	3
1.2. Tipos de arritmias ventriculares según morfología . . . . .	5
1.3. Primera representación gráfica de una fibrilación ventricular . . . . .	7
1.4. Primer documento electrocardiográfico de extrasístoles ventriculares . . . . .	8
1.5. Taquicardia ventricular monomórfica post-infarto . . . . .	11
1.6. Modos de terapia del desfibrilador automático implantable . . . . .	14
1.7. Descargas apropiadas del DAI en prevención secundaria . . . . .	16
1.8. Cartografía de activación . . . . .	35
1.9. Cartografía de encarrilamiento . . . . .	36
1.10. Cartografía de estimulación . . . . .	37
1.11. Limitaciones de la cartografía de estimulación . . . . .	38
1.12. Mapa de sustrato . . . . .	40
1.13. Catéteres de mapeo multielectrodo . . . . .	41
1.14. Detección de sustrato mediante mapas de activación de isocronas . . . . .	42
1.15. Detección de sustrato mediante estimulación con extraestímulos . . . . .	43
1.16. Recurrencias según el tiempo de seguimiento en estudios de ablación de sustrato . . . . .	48
1.17. Metaanálisis de los ensayos clínicos de ablación de TV en cardiopatía isquémica . . . . .	51
1.18. Curva K-M del endpoint primario del estudio VANISH . . . . .	56
5.1. Diagrama del flujo de pacientes a lo largo del ensayo. . . . .	83
5.2. Curvas Kaplan-Meier del evento primario . . . . .	86
5.3. Heterogeneidad del efecto del tratamiento . . . . .	89
5.4. Curvas Kaplan-Meier de los componentes del evento primario . . . . .	90
5.5. Curvas Kaplan-Meier de objetivos secundarios significativos . . . . .	95

5.6. Evolución de la FEVI en los grupos del estudio . . . . .	96
5.7. Resultados de la calidad de vida en los grupos del estudio . . . . .	96
5.8. Curvas Kaplan-Meier usando el evento primario del estudio BERLIN VT	97
5.9. Curvas Kaplan-Meier usando el evento primario del estudio VANISH .	98
5.10. Curvas Kaplan-Meier comparando ablación frente a amiodarona . . . .	99

# Lista de Tablas

1.1.	Clasificación revisada y actualizada de los fármacos antiarrítmicos . . . .	19
1.2.	Resumen de las características principales de los fármacos antiarrítmicos empleados para el tratamiento de las TVMS post-infarto. . . . .	25
1.3.	Estrategias de ablación de sustrato . . . . .	44
1.4.	Resumen de estudios recientes y relevantes sobre ablación de sustrato en cardiopatía isquémica . . . . .	49
1.5.	Complicaciones mayores de la ablación con catéter de taquicardias ventriculares en pacientes con cardiopatía estructural. . . . .	54
1.6.	Recomendaciones sobre el uso de fármacos y/o ablación para el tratamiento y prevención de las arritmias ventriculares en la cardiopatía isquémica crónica . . . . .	58
4.1.	Organigrama de visitas y evaluaciones durante el estudio . . . . .	69
5.1.	Características demográficas y clínicas basales de los pacientes. . . . .	82
5.2.	Datos del episodio índice y la programación del desfibrilador. . . . .	84
5.3.	Características de los procedimientos de ablación. . . . .	85
5.4.	Pautas de FFAA recibidos por los pacientes del ensayo clínico. . . . .	85
5.5.	Eventos crudos, análisis de regresión de Cox y supervivencia libre de eventos a 2 años estimada con Kaplan-Meier. . . . .	87
5.6.	Análisis de sensibilidad del evento primario. . . . .	88
5.7.	Relación de eventos adversos atribuibles a los tratamientos del ensayo clínico. . . . .	92
5.8.	Detalles de los eventos relacionados con el procedimiento de ablación. .	92
5.9.	Detalles de los eventos relacionados con el tratamiento antiarrítmico. .	93



# 1

## Introducción

### 1.1. Arritmias ventriculares. Generalidades

#### 1.1.1. Concepto y mecanismos

Las taquicardias ventriculares se definen como un ritmo cardiaco con una frecuencia cardiaca superior a 100 latidos por minuto que se origina por debajo de la bifurcación del haz de His, esto es, en el tejido específico de conducción, en el músculo ventricular o en ambos, siendo completamente independiente de las aurículas y del nodo aurículo-ventricular (AV).

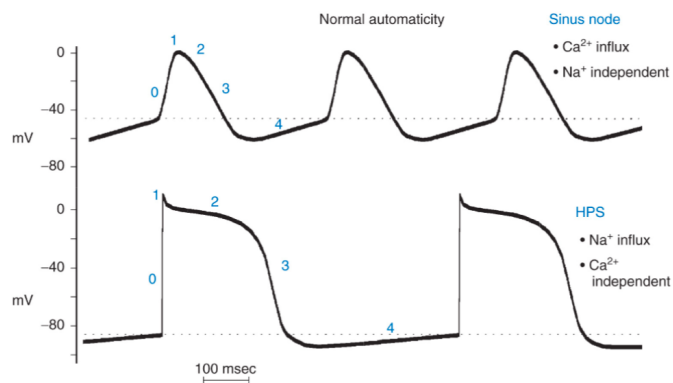
Hay 3 mecanismos fundamentales implicados en la génesis de las arritmias cardiacas y, por tanto, en las arritmias ventriculares: el automatismo, la actividad desencadenada y la reentrada. Su conocimiento es relevante ya que, como veremos en apartados sucesivos, presenta relación con el contexto en que estas arritmias aparecen y, además, tiene implicaciones terapéuticas. Estos mecanismos se describen a continuación de forma resumida.

El *automatismo* es la capacidad que tienen ciertas células cardiacas de despolarizarse espontáneamente y, una vez alcanzan el potencial umbral, iniciar sin necesidad de estimulación previa un potencial de acción que se propague al resto

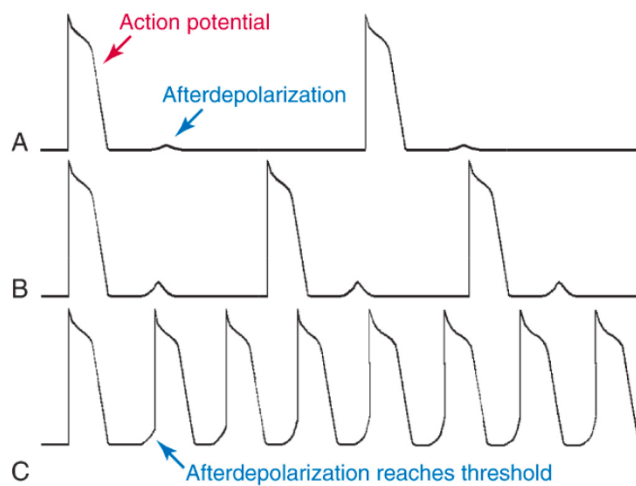
de células. Esta propiedad la tienen de forma natural las células cardíacas que tienen función de marcapasos, como las del nodo sinusal, nodo AV o el sistema His-purkinje. En ciertas circunstancias, si se producen alteraciones significativas en el potencial transmembrana celular, el automatismo puede aparecer en cualquier otra célula cardíaca (figura 1.1A).

La *actividad desencadenada* es un mecanismo por el cual los potenciales de acción son generados por oscilaciones despolarizantes en el potencial de membrana celular tras una o varias despolarizaciones (potenciales de acción) previos y que se conocen como post-potenciales o post-despolarizaciones. Si alguna de estas despolarizaciones alcanza el potencial umbral, se genera un impulso eléctrico que a su vez puede dar lugar a nuevos post-potenciales y, en caso de que este proceso se perpetúe, ocasionar arritmias sostenidas. Asimismo, la actividad desencadenada puede inducir arritmias por reentrada. Es importante notar que, a diferencia del automatismo, que es una capacidad intrínseca de las células, la actividad desencadenada depende de impulsos previos (figura 1.1B).

Por último, *la reentrada* es la propagación de forma continuada de un impulso eléctrico en un circuito —no se extingue espontáneamente como ocurre con la actividad eléctrica cardíaca normal—, de forma que una vez se ha propagado vuelve al punto de origen para volver a excitar el tejido, que no se encuentra refractario sino que ha recuperado la excitabilidad al menos parcialmente (figura 1.1C).<sup>1</sup> Para que se produzca la reentrada son necesarias tres circunstancias, descritas ya por Mines en 1913:<sup>2</sup> 1) debe existir una zona inexcitable central que actúe como barrera del impulso eléctrico, ya sea anatómica (reentrada anatómica) o funcional (reentrada funcional), 2) debe existir una zona de conducción lenta que permita que el tejido tenga tiempo para recuperar su excitabilidad, y 3) debe existir bloqueo unidireccional, de forma que el impulso se propague en una única dirección en el circuito.<sup>1</sup>



(A) Automatismo



(B) Actividad desencadenada



(C) Reentrada

**Figura 1.1:** Mecanismos generales responsables de las arritmias cardiacas. Reproducido de Issa et al.<sup>1</sup> con permiso de Elsevier.

### 1.1.2. Clasificación

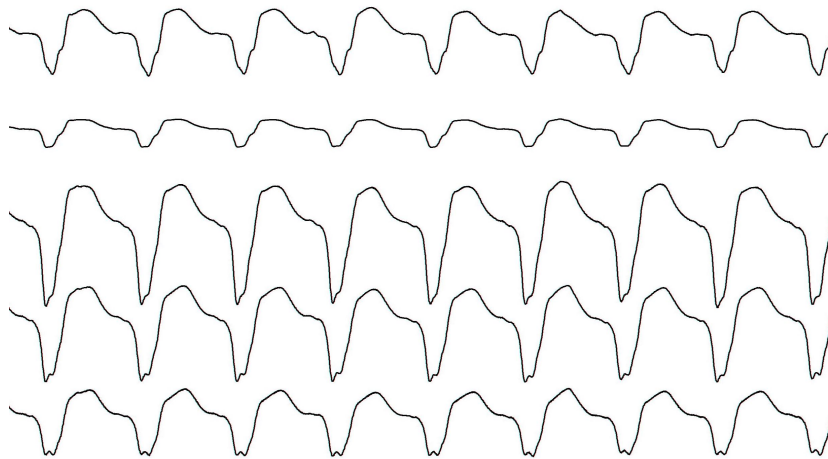
Existen muchas formas de describir y clasificar las arritmias ventriculares, en función de diferentes características. Las más empleadas se basan en su morfología, su duración o su mecanismo. A continuación se citan los términos más comúnmente utilizados junto a sus definiciones.<sup>3</sup>

#### Según morfología (figura 1.2)

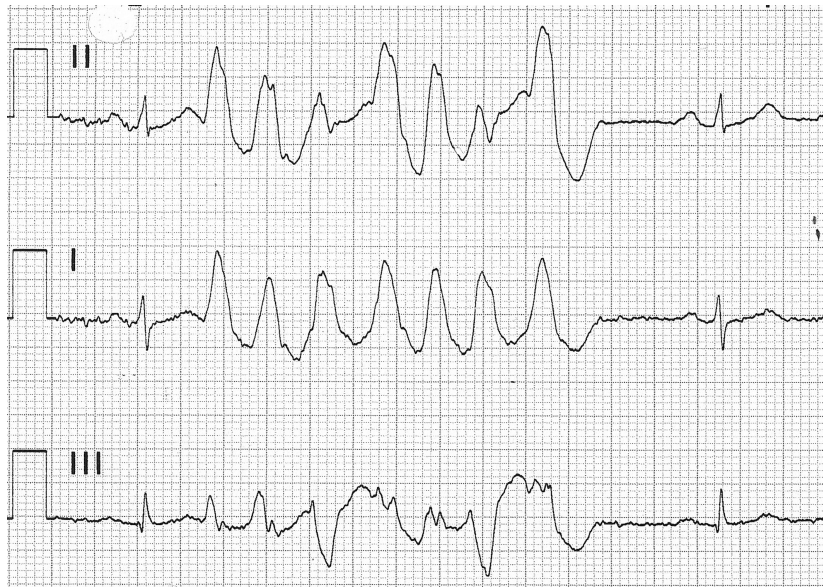
- **Taquicardia ventricular (TV) monomórfica:** la morfología del QRS es igual o similar latido a latido. Pueden existir ciertas variaciones al inicio de la taquicardia, pero la morfología debe estabilizarse posteriormente.
- **TV polimórfica:** tiene un cambio en la morfología del QRS latido a latido y con irregularidad marcada del ritmo. Un tipo de TV polimórfica es la *torsades de pointes* donde se observan variaciones continuas del eje de los QRS. Es importante distinguirla de la **TV pleomórfica** en la que existen, dentro del mismo episodio de TV, más de una morfología diferente pero no existen cambios continuos.
- **Fibrilación ventricular (FV):** ritmo caótico, irregular, cuya actividad eléctrica se presenta en el electrocardiograma (ECG) como ondulaciones de amplitud y morfología variable, sin complejos QRS distinguibles.

#### Según duración

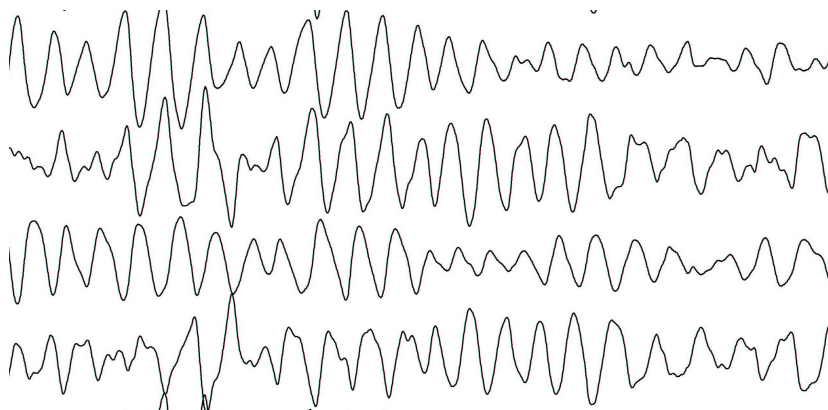
- **TV no sostenida:** tres o más latidos ventriculares continuados pero con terminación espontánea y duración inferior a 30 segundos.
- **TV sostenida:** TV con una duración superior a 30 segundos o que requiere una intervención para su terminación, ya sea cardioversión o sobreestimulación.
- **TV incesante:** es aquella TV sostenida que recurre precozmente a pesar de interrumpirla y persiste varias horas.



(A) Taquicardia ventricular monomórfica



(B) Taquicardia ventricular polimórfica



(C) Fibrilación ventricular

**Figura 1.2:** Ejemplos de arritmias ventriculares según morfología.

- **TV repetitiva:** a diferencia de la anterior, son episodios de TV no sostenida, autolimitados, que se repiten en el tiempo en múltiples ocasiones.
- **Tormenta eléctrica:** se define por la presencia de 3 o más episodios de TV sostenida en 24 horas, cada uno de ellos precisando algún tipo de intervención para su terminación.

#### Según mecanismo

- **TV focal:** son las arritmias que se originan en un punto concreto y se extiende de forma centrífuga en todas las direcciones. Son arritmias generalmente causadas por automatismo o actividad desencadenada, aunque pequeñas reentradas también pueden dar este aspecto focal.
- **TV reentrante:** son aquéllas que están producidas por reentradas más o menos grandes, generalmente en relación con cicatrices miocárdicas.

### 1.1.3. Perspectiva histórica

Los hitos fundamentales que han marcado el avance en el conocimiento de las arritmias ventriculares, su fisiopatología y mecanismos, así como el desarrollo de terapias para su prevención y/o tratamiento se han producido fundamentalmente en las últimas décadas. Sin embargo, desde mucho antes encontramos referencias a lo que podría ser la FV y a la muerte súbita. En el papiro de Ebers, hacia el año 3500 a.C, se puede leer:

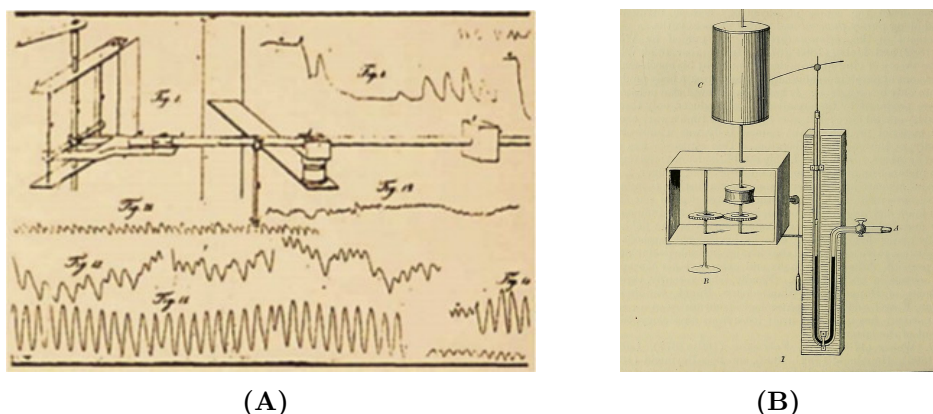
“Cuando el corazón está enfermo su trabajo se desarrolla de forma imperfecta: los vasos que salen del corazón se convierten en inactivos, por lo que no se pueden sentir... si el corazón tiembla, tiene poca fuerza y claudica, la enfermedad está avanzando y la muerte está cerca.”

Por su parte Hipócrates, el fundador de la medicina moderna, en sus Aforismos (Libro II, aforismo 41) describe en el siglo V-IV a.C:

“Los que frecuentemente padecen rigurosos desmayos sin causa manifiesta, mueren de repente.”

Muchos años más tarde, ya en el año 1543 d.C, Andrea Vesalio describe “el aleteo del corazón como un gusano” en animales de experimentación que mantenía vivos con el pecho abierto.

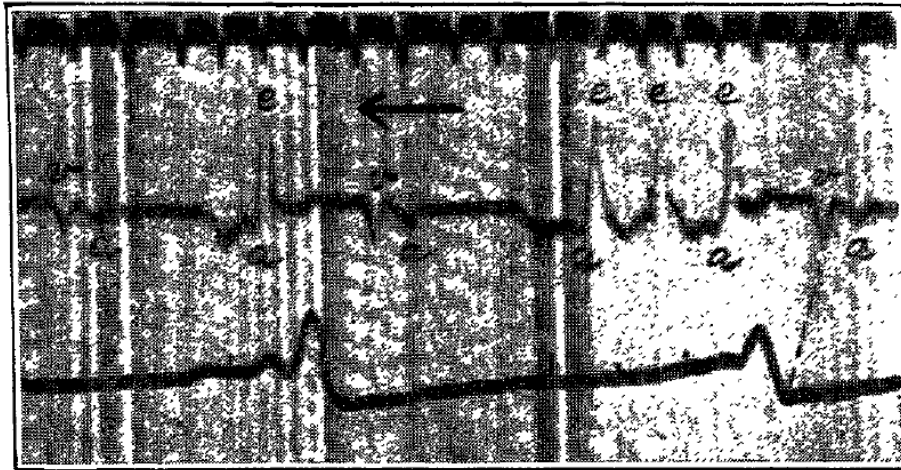
Sin embargo, no fue hasta 1849 cuando encontramos la primera documentación gráfica de una FV. Carl Ludwig y Hoffa indujeron mediante corrientes eléctricas a perros un ritmo irregular y rápido, que provocaba ausencia de gasto cardiaco y lo documentaron con un quimógrafo, un dispositivo diseñado para reflejar en papel diferentes fenómenos biológicos, como la presión arterial, a lo largo del tiempo (figura 1.3).<sup>4</sup>



**Figura 1.3:** Primera representación gráfica de una fibrilación ventricular por Hoffa en el laboratorio de Ludwig (A) empleando un quimógrafo (B) que éste había desarrollado para el estudio de fenómenos fisiológicos. Reproducido de Hoffa y Ludwig.<sup>4</sup>

Posteriormente, ya en el siglo XX se obtuvo con electrocardiograma el primer documento de una TV. La reportó Lewis en el año 1909 (figura 1.4) en un paciente con “pulso irregular” en el que se documentó una TV no sostenida de 11 latidos.<sup>5</sup>

No obstante, el entendimiento y la comprensión de los mecanismos electrofisiológicos de las arritmias ventriculares, su caracterización y su relación con diferentes entidades/cardiopatías, se produjo ya con el desarrollo de la electrofisiología a lo largo de la segunda mitad del siglo XX. El grupo de Wellens describió por primera vez en 1972 la inducción y terminación de forma reproducible de TVs mediante



**Figura 1.4:** Primer documento electrocardiográfico de una taquicardia ventricular no sostenida reportado por Lewis en 1909 (trazado superior) acompañado de la curva de pulso radial (trazado inferior). El registro se lee de derecha a izquierda. La *a* representa la onda P, la *v* el QRS mientras que los latidos ventriculares están marcados con la letra *e*. Reproducido de Lewis,<sup>5</sup> con permiso de Elsevier.

estimulación ventricular.<sup>6</sup> En esa misma época, con el desarrollo del mapeo endocárdico, el grupo de Pennsylvania, con Mark Josephson a la cabeza, contribuyó notablemente a la comprensión de los mecanismos de las taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas (TVMSs), describieron las características de los electrogramas (EGMs) intracavitarios y correlacionaron la presencia de EGMs patológicos con la inducción de estas arritmias.<sup>7</sup> Finalmente, con muestras procedentes de tejidos resecados de cirugías cardíacas, se estableció la relación entre dichos EGM y la cicatriz del infarto de miocardio.<sup>8</sup>

A la luz de estos hallazgos, comenzaron a plantearse distintas alternativas de tratamiento para las arritmias ventriculares. A finales de los años 70 se describieron diferentes técnicas quirúrgicas para resecar el tejido patológico guiándose por técnicas de mapeo o inspección visual de la cicatriz post-infarto. Inicialmente, Guiraudon et al. practicaron ventriculotomías rodeando el tejido patológico,<sup>9</sup> mientras que Josephson et al. realizaron resección de tejido subendocárdico con tasas de éxito clínico muy altas (92 %) pero también con alta mortalidad (15 %).<sup>10</sup> Más tarde comenzó a emplearse la crioblación intraoperatoria dirigida a las zonas con EGM fragmentados y/o potenciales tardíos.<sup>11</sup> Sin embargo, no fue hasta las décadas de los 80 y 90 cuando se desarrollaron

las técnicas de ablación con catéter, inicialmente empleando fulguración con corriente continua y posteriormente con radiofrecuencia.<sup>12</sup> Ya en el presente siglo, tras la aparición de los sistemas de mapeo y reconstrucción electroanatómica primero, y el desarrollo de catéteres multielectrodo de alta definición después, se fue refinando la técnica de mapeo y ablación de las TVMS post-infarto hasta llegar a las estrategias empleadas en la actualidad, tal y como se describen en el apartado 1.5.3.<sup>3,13-15</sup>

## 1.2. Arritmias ventriculares en la cardiopatía isquémica

En este capítulo se revisan la fisiopatología de las arritmias ventriculares asociadas al infarto de miocardio, su implicación clínica y las opciones terapéuticas disponibles para su tratamiento.

### 1.2.1. Mecanismos

Existen dos contextos bien diferenciados en el que pueden aparecer arritmias ventriculares en pacientes con infarto de miocardio, las arritmias del evento agudo y las de los sujetos con infarto crónico. Sus mecanismos, su pronóstico y su manejo son completamente diferentes.

#### 1.2.1.1. TV polimórficas y fibrilación ventricular

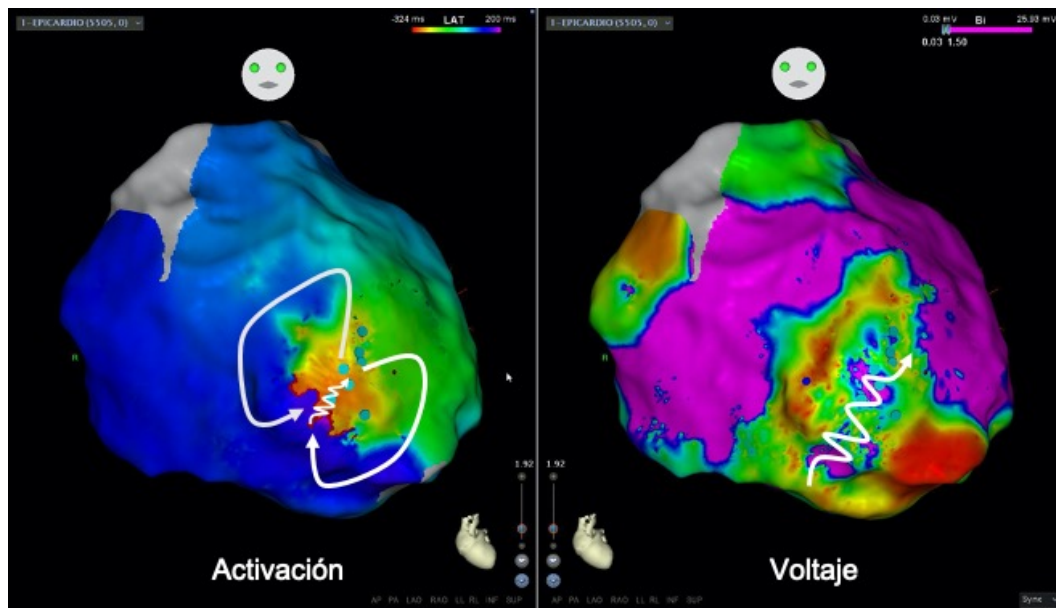
En situaciones de isquemia aguda, los miocitos se encuentran parcialmente despolarizados generándose desacoplamiento entre ellos que, a su vez, ocasiona disminución de la velocidad de conducción local. Sin embargo, las células de las fibras de Purkinje presentan una mayor resistencia a la isquemia que los miocitos por lo que pueden persistir viables dentro de la zona infartada. En ese ambiente de isquemia, variaciones en el  $\text{Ca}^{++}$  intracelular puede desencadenar potenciales de acción que den

lugar a extrasistolia ventricular (actividad desencadenada por post-despolarizaciones tardías). Ésta generalmente se origina en los bordes de la cicatriz y, dada la complejidad de la red de Purkinje, pueden existir múltiples morfologías en un mismo paciente. Cuando la extrasistolia es muy frecuente y tiene un acoplamiento suficientemente corto, puede dar lugar a su vez a TVs, generalmente polimórficas o FV. Aunque suelen ser episodios aislados, en ocasiones se pueden convertir en una verdadera tormenta arrítmica, con episodios múltiples difíciles de controlar que requieren cardioversiones repetidas.<sup>13</sup>

#### 1.2.1.2. Taquicardias ventriculares monomórficas

A diferencia de las anteriores, las TVMS se producen en pacientes con infarto de miocardio crónico por un mecanismo de reentrada anatómica que está en íntima relación con la cicatriz del infarto,<sup>16,17</sup> de forma que circuito se forma en torno a ésta (figura 1.5). Como se describe en el apartado 1.1.1, para que una reentrada se mantenga es necesario y fundamental que exista una zona de conducción lenta en el interior del circuito ya que, para que se perpetúe el impulso eléctrico, éste debe volver al punto de partida y volver a excitar el tejido que previamente se había despolarizado y, para ello, este tejido debe estar recuperado para una nueva activación. Si la activación por el circuito es rápida, el siguiente impulso eléctrico encontrará el tejido refractario y se extinguirá. Esta parte del circuito en cuyo interior la conducción es lenta lo que se denomina el istmo crítico.<sup>13-15</sup>

Las características histológicas claves de la cicatriz que favorecen la aparición de circuitos de reentrada son la presencia de: 1) tejido heterogéneo, constituido por haces de miocitos viables rodeados por colágeno, fibroblastos y miofibroblastos, y 2) cicatriz (o escara) densa.<sup>8,18,19</sup> Este tejido heterogéneo forma canales que atraviesan el interior de la cicatriz y se conectan con zonas de tejido sano, mientras que las áreas de escara densa crean zonas de bloqueo anatómico en torno a dichos canales.<sup>20</sup> Éste es el sustrato en el que se crean zonas con bloqueo unidireccional y conducción lenta que pueden dar lugar a los circuitos de reentrada, cuyos istmos críticos son precisamente los



**Figura 1.5:** Taquicardia ventricular monomórfica post-infarto causada por una reentrada relacionada con cicatriz. A la derecha se presenta el mapa de voltaje del epicardio del ventrículo izquierdo de un paciente con infarto anterior crónico y TVMS. En medio de la cicatriz (color rojo) existe un corredor de tejido heterogéneo (flecha) que conecta la cicatriz con tejido sano (color magenta), es el istmo crítico del circuito. A la izquierda se muestra el mapa de activación durante la taquicardia en el mismo paciente. El impulso se propaga lentamente por el istmo crítico (canal de conducción lenta) y tras su emergencia en el tejido sano se propaga siguiendo una figura de 8 para volver al punto de partida, la entrada del istmo, y dar lugar al siguiente latido.

canales de conducción lenta. La relación entre los canales de conducción lenta y el tejido heterogéneo con el desarrollo de arritmias ventriculares ha sido mostrada en múltiples trabajos. De hecho, la extensión del tejido heterogéneo cuantificada por resonancia magnética cardíaca se ha relacionado con la inducibilidad de TVs, con su longitud de ciclo<sup>21</sup> y con la mortalidad.<sup>22,23</sup> También se ha observado que los canales de tejido heterogéneo son más frecuentes en los pacientes con TVs clínicas que en los que no las presentan.<sup>24</sup> Es decir, el tejido heterogéneo y la presencia de canales de conducción lenta en la cicatriz son factores fundamentales para que un paciente con infarto crónico presente TVMSs a lo largo de su evolución.<sup>13</sup>

### 1.2.2. Epidemiología y relevancia del problema

Dentro de las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en las regiones desarrolladas, incluyendo Europa y Norteamérica.

Según datos actualizados de 2021 de la American Heart Association (AHA), cada 39 segundos hay un infarto de miocardio en Estados Unidos y, aunque la mortalidad se ha ido reduciendo en los últimos años, la prevalencia e incidencia de la enfermedad y sus factores de riesgo sigue siendo muy alta.<sup>25</sup>

Hasta hace unos años, la incidencia de TVs en el contexto de un evento isquémico agudo se estimaba en torno al 3%, pero gracias a la actuación precoz y a las terapias de reperfusión actuales, que han reducido significativamente el tiempo de isquemia y el tamaño del infarto, su incidencia ha caído por debajo del 1% en pacientes con revascularización exitosa.<sup>26</sup> Sin embargo, la prevalencia de las arritmias ventriculares y muerte cardiaca súbita ha permanecido estable en el tiempo, debido en parte al envejecimiento de la población, que ha aumentado el número de pacientes supervivientes en riesgo de desarrollar arritmias en su evolución.<sup>15</sup> La incidencia de TVMSs en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM) no es un fenómeno lineal en el tiempo. Existe un primer pico inicial en los 3 primeros meses, y las arritmias que aparecen en este periodo se asocian con una mortalidad a los 2 años del 40-50%.<sup>27</sup> Después, la incidencia desciende pudiendo aparecer de forma tardía en el 1-2% de los pacientes, generalmente varios años después del infarto. La mortalidad anual en pacientes que sufren estas arritmias más tardías se encuentra entre el 5% y el 15%.<sup>15</sup> Una vez que aparecen las TVMS el riesgo de recurrencia de eventos es relativamente alta, como se verá en el apartado 1.4, con el consiguiente impacto clínico negativo en los pacientes.

Por todo ello, tanto la prevención de la muerte súbita como el tratamiento de las TVMSs se han convertido en importantes retos en el campo de la cardiopatía isquémica, a los que se ha respondido con la aparición del desfibrilador automático implantable (DAI) y el desarrollo de la ablación con radiofrecuencia.

### 1.3. Prevención de muerte súbita: el desfibrilador automático implantable

Brevemente, el DAI consiste en un cable o electrodo con coil(s) de desfibrilación y terminales para estimulación y sensado así como una carcasa donde se incluye la batería, los condensadores de alto voltaje, toda la circuitería electrónica y los microprocesadores. Una vez implantado en los pacientes, es capaz de identificar arritmias ventriculares y tratarlas precozmente bien mediante estimulación anti-taquicardia (EAT) o administrando descargas (figura 1.6). La EAT consiste en la administración de trenes de estimulación a frecuencia más rápida que el ciclo de la taquicardia detectada (la cantidad, duración y ciclo son programables) para interrumpirla. Su ventaja fundamental radica en el carácter indoloro e imperceptible para el paciente; sin embargo, no siempre son capaces de terminar las TV e incluso pueden acelerarla o inducir FV. Por el contrario, las descargas interrumpen muy eficazmente tanto los episodios de TV como de FV pero, si el paciente no ha llegado a perder la consciencia, son dolorosas. Existen múltiples características programables en los DAI modernos, tanto de la detección de arritmias como de las terapias administradas, con el objetivo de discriminar adecuadamente las arritmias ventriculares y las supraventriculares y de minimizar la administración de terapias.<sup>28,29</sup>

No cabe duda de que su aparición ha revolucionado por completo la prevención de muerte súbita. Los resultados de los estudios AVID,<sup>30</sup> CIDS<sup>31</sup> y CASH<sup>32</sup> así como un posterior meta-análisis de los mismos,<sup>33</sup> publicados hace ya más de 20 años, mostraron una reducción del 50% en la mortalidad arrítmica y del 28% de la mortalidad total con el DAI, en comparación con los fármacos antiarrítmicos (FFAA), en pacientes que sobreviven a una parada cardiaca o que presentan arritmias ventriculares hemodinámicamente inestables o con síncope fuera del contexto de un IAM. Desde entonces se ha establecido, aunque existen ciertos aspectos discutibles, la indicación de implante de DAI a todo paciente con cardiopatía isquémica previa que haya presentado TVMS. Asimismo, ha demostrado su valor en pacientes sin eventos



arrítmicos previos (prevención primaria) asumiendo que son sujetos con un riesgo suficientemente elevado de desarrollarlos en el futuro.<sup>34-36</sup>

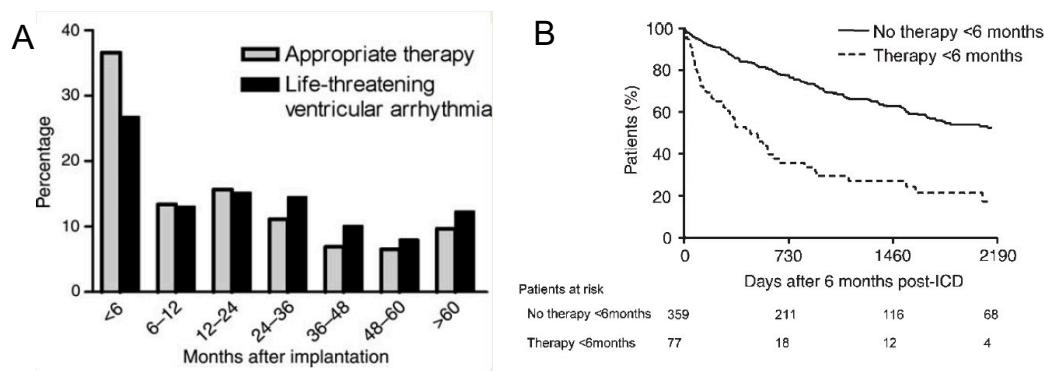
Desde los primeros modelos desarrollados en los años 80, donde los dispositivos eran de gran tamaño, de implante necesariamente quirúrgico y con baterías de corta duración, la evolución tecnológica no ha cesado y su uso se ha incrementado de forma notable.<sup>29</sup> Sin embargo, aunque es cierto que salva vidas, el DAI no previene la aparición de nuevas arritmias ventriculares, es una terapia costosa y, además, no es inocua. En primer lugar, existen complicaciones propias del implante (p.ej: neumotórax, perforación cardiaca) o que pueden aparecer en relación con la herida y/o el dispositivo (p.ej: infección, endocarditis, fractura del electrodo) a corto, medio y largo plazo.<sup>37-39</sup> Asimismo, como veremos a continuación, las descargas del DAI tienen un impacto importante en los pacientes.

## 1.4. Impacto clínico de las TVMS post-infarto

Una vez resuelta la prevención de muerte súbita con el implante de un DAI, cabe preguntarse si existe la necesidad de instaurar un tratamiento profiláctico para recurrencias de TVMS en pacientes que ya han tenido eventos; es decir, cuando el DAI se implanta en prevención secundaria. Para ello, es importante plantearse 2 cuestiones: 1) la probabilidad de que las TVMS recurran y 2) el efecto que estas recurrencias tienen en los pacientes.

Cuando un paciente presenta TVMS el riesgo de recurrencia de eventos es alto y, generalmente, es mayor al principio, especialmente tras una terapia previa (figura 1.7),<sup>40-43</sup> aunque lo cierto es que la incidencia real es difícil de conocer con precisión. Las cifras publicadas son muy variables en los estudios, oscilando entre el 20%-52% en los primeros 5 años<sup>40,42,44-47</sup> y, además, estos datos proceden del análisis de las terapias recibidas por pacientes portadores de DAI en el seguimiento. Esto hace que la incidencia esté, en cierta medida, sobreestimada ya que implica asumir que toda terapia apropiada del DAI es una terapia absolutamente necesaria y equivale a una

vida salvada o un evento arrítmico grave. De hecho, la tasa de eventos arrítmicos graves en los grupos control de los ensayos clínicos pivotaes de DAI son aproximadamente la mitad que las terapias apropiadas recibidas en los grupos aleatorizados a implante de dispositivo.<sup>48</sup> Por otro lado, diversos estudios han mostrado que una simple optimización en la programación del DAI, prolongando los tiempos de detección, es capaz de reducir las terapias apropiadas de forma significativa.<sup>49,50</sup> Por ejemplo, en el ensayo clínico ADVANCE III, en los pacientes con DAI en prevención secundaria que fueron randomizados a la estrategia de detección prolongada las terapias apropiadas se redujeron un 23% y las descargas apropiadas un 35%.<sup>51</sup>



**Figura 1.7:** Incidencia de descargas apropiadas tras implante de DAI en prevención secundaria. La incidencia de descargas apropiadas es más frecuente en los primeros 6 meses que en los sucesivos (A). La ocurrencia de estas descargas precoces supone un riesgo muy superior de eventos sucesivos (B). Reproducido de Borleffs et al.<sup>40</sup> con permiso de Oxford University Press.

El segundo aspecto a considerar es el impacto clínico que tienen estas recurrencias y esto dependerá, en gran medida, de su modo de presentación. En sujetos portadores de DAI, como en el contexto que nos ocupa, si las arritmias son adecuadamente detectadas por el dispositivo, ocasionarán terapias en forma de EAT o descargas si éstas no ceden o son muy rápidas, aunque a veces la propia TV puede causar síncope antes de la terapia.

Las descargas del DAI tienen un efecto deletéreo relevante en los pacientes, no solo porque conllevan un riesgo de inestabilidad clínica y/o hemodinámica, especialmente si son repetidas, ocasionando visitas a urgencias o ingreso hospitalario, sino que, además, causan deterioro de la calidad de vida e impacto psicológico significativo en los pacientes

que las sufren.<sup>52-59</sup> Asimismo, las descargas se asocian con un aumento de la mortalidad global en pacientes con DAI en prevención primaria<sup>53</sup> y secundaria,<sup>43</sup> aunque no parece que exista una relación causal entre ambas, sino que probablemente se trate de un marcador de peor situación clínica en los pacientes que tienen arritmias. Por último, las descargas repetidas suponen un desgaste adicional en la batería de los dispositivos.<sup>60,61</sup>

Ocasionalmente, si la frecuencia de la TVMS es más lenta que la ventana de detección programada en el DAI, ésta podría no ser detectada y, por tanto, no tratada. En este caso, sobre todo si su duración es prolongada o tienen carácter incesante, pueden desencadenar también deterioro hemodinámico en el paciente, causando insuficiencia cardiaca, edema de pulmón y/o shock cardiogénico.

Finalmente, existe una forma de presentación especialmente grave que merece ser destacada, la tormenta arrítmica (véase definición en la página 6). Hasta un 10 % de pacientes pueden presentar esta entidad, que es un factor independiente de mal pronóstico y se relaciona con una mayor mortalidad.<sup>62-64</sup>

Por tanto, teniendo en cuenta el impacto que tienen las recurrencias arrítmicas, su reducción, a priori, parece un objetivo razonable y deseable a perseguir en los pacientes. Para ello disponemos fundamentalmente de dos alternativas, el tratamiento farmacológico y la ablación con catéter. Ambas presentan ventajas e inconvenientes, inherentes a sus características intrínsecas, ya que una, aunque va dirigida a eliminar las arritmias, tiene un carácter invasivo con complicaciones asociadas, mientras que la otra no tiene potencial curativo e implica la toma de medicación de forma continuada y la exposición a sus efectos secundarios. Además, no son necesariamente excluyentes y podrían emplearse en combinación si fuese necesario. Se describen a continuación ambas estrategias.

## 1.5. Estrategias para la prevención de recurrencias

### 1.5.1. Fármacos antiarrítmicos

Los FFAA son un grupo muy heterogéneo de fármacos que se emplean para el tratamiento de las arritmias cardíacas. Clásicamente se agrupan siguiendo el esquema propuesto por Vaughan Williams en función del efecto sobre el potencial de acción celular y los correspondientes canales celulares implicados, asumiendo que estos fármacos tienen un mecanismo de acción predominante sobre ellos.<sup>65</sup> Brevemente, los fármacos del grupo I son bloqueantes de canales de sodio, el grupo II los  $\beta$ -bloqueantes, el grupo III los bloqueantes de canales de potasio y el grupo IV los bloqueantes de canales de calcio. Sin embargo, con los avances producidos en el campo de la electrofisiología cardíaca, que han llevado a un mejor conocimiento de los mecanismos de acción de estos fármacos y a la aparición de nuevas dianas terapéuticas, esta clasificación ha quedado algo desfasada pues la mayoría de ellos tienen efectos en múltiples canales y, además, no daba cabida a algunos de los FFAA conocidos. Se han planteado diferentes alternativas, como el Gambito Siciliano, que tiene en cuenta los mecanismos de acción específicos de cada fármaco y su efecto clínico.<sup>66</sup> Más recientemente se ha propuesto una versión revisada y ampliada de la clasificación de Vaughan Williams, intentando mantener el esquema original debido a su simplicidad y utilidad práctica, pero dando cabida a nuevos mecanismos de acción y fármacos de más reciente aparición (tabla 1.1).<sup>67</sup>

De todos los FFAA disponibles, muchos de ellos no se recomiendan en pacientes con cardiopatía estructural. A raíz del estudio CAST,<sup>68</sup> en el que se emplearon fármacos del grupo IC con intención de suprimir la extrasistolia ventricular en sujetos con infarto de miocardio reciente, y que se tuvo que interrumpir prematuramente debido a un exceso de mortalidad (arrítmica y por shock) en el grupo que recibió tratamiento respecto al grupo placebo, estos fármacos quedaron contraindicados en este contexto.

Nos detendremos, por tanto, en los FFAA disponibles para el tratamiento crónico

**Tabla 1.1:** Clasificación revisada y actualizada (2018) de los fármacos antiarrítmicos.<sup>67</sup>

<b>Clase 0: Bloqueantes de canales HCN<sup>a</sup></b>
<i>Ivabradina</i>
<b>Clase I: Bloqueantes de canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje</b>
Ia: disociación intermedia <i>Procainamida, disopiramida, quinidina, ajmalina</i>
Ib: disociación rápida <i>Lidocaína, mexiletina</i>
Ic: disociación lenta <i>Flecainida, propafenona</i>
Id: corriente tardía <i>Ranolazina</i>
<b>Clase II: Agonistas y antagonistas autonómicos</b>
IIa: $\beta$ -bloqueantes No selectivos: <i>carvedilol, propranolol, nadolol</i> Selectivos: <i>atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol</i>
IIb: $\beta$ -agonistas no selectivos <i>Isoproterenol</i>
IIc: inhibidores del receptor muscarínico M2 <i>Atropina, anisodamina, hioscina, escopolamina</i>
IId: activadores del receptor muscarínico M2 <i>Digoxina, carbachol, pilocarpina, metacolina</i>
IIe: activadores del receptor de adenosina A1 <i>Adenosina</i>
<b>Clase III: Bloqueantes y activadores de canales de K<sup>+</sup></b>
IIIa: bloqueantes de canales de K <sup>+</sup> voltage-dependientes <i>Amiodarona, dronedarona, sotalol, ibutilide, dofetilide, vernakalant</i>
IIIb: activadores de canales de K <sup>+</sup> dependientes de metabolismo <i>Nicorandil, pinacidil</i>
<b>Clase IV: Moduladores del manejo del Ca<sup>++</sup></b>
IVa: bloqueantes de canales de Ca <sup>++</sup> de membrana <i>Verapamil, diltiazem, bepridil</i>
IVa: bloqueantes de canales de Ca <sup>++</sup> intracelulares <i>Flecainida, propafenona</i>
<b>Clase V: Bloqueantes de canales mecanosensitivos</b>
No existen fármacos disponibles
<b>Clase VI: Bloqueantes de <i>gap junctions</i></b>
No existen fármacos disponibles
<b>Clase VII: Fármacos no antiarrítmicos con propiedades antiarrítmicas</b>
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina Bloqueantes del receptor de la angiotensina Ácidos grasos omega-3 Estatinas

<sup>a</sup>Canales activados por hiperpolarización y mediados por nucleótidos cíclicos

y la prevención de las arritmias ventriculares en pacientes con cardiopatía isquémica, que fundamentalmente son los fármacos  $\beta$ -bloqueantes (clase II) y la amiodarona y el sotalol, ambos incluidos en el grupo III pero con efectos también a otros niveles.

Por último, se mencionan otras alternativas como la mexiletina, la dronedarona<sup>69</sup> o la ranolazina<sup>70</sup> pero su uso ha sido más bien anecdótico, fuera de indicación establecida y sin el respaldo de las guías de práctica clínica (véase tabla 1.6).<sup>71,72</sup>

#### 1.5.1.1. $\beta$ -bloqueantes

Los  $\beta$ -bloqueantes son un grupo heterogéneo de fármacos que antagonizan los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Sus beneficios cardiovasculares son múltiples y bien conocidos, lo que hace que sean uno de los grupos de fármacos cardiovasculares más empleados en la práctica diaria, sobre todo en el campo de la insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica.<sup>73</sup> Los receptores  $\beta_1$  se encuentran fundamentalmente a nivel cardiaco mientras que los  $\beta_2$  están en los vasos periféricos y bronquiales. Asimismo, algunos de estos fármacos tienen efectos adicionales como acción sobre los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  del músculo liso, actividad simpaticomimética intrínseca o favoreciendo la producción de óxido nítrico. Las diferencias entre unos y otros se basan precisamente en la selectividad sobre los diferentes receptores y estos efectos asociados.

Una explicación detallada sobre estos fármacos está fuera del objeto de la presente tesis y se puede encontrar en otras fuentes bibliográficas.<sup>74,75</sup> Nos centraremos aquí en sus propiedades antiarrítmicas y, específicamente, en los potenciales beneficios que pueden aportar a los pacientes con cardiopatía isquémica crónica en cuanto a la prevención y tratamiento de arritmias ventriculares.

#### Mecanismo de acción y efectos electrofisiológicos

Los efectos antiarrítmicos de los  $\beta$ -bloqueantes se deben a su acción sobre los receptores  $\beta_1$ . Al bloquear la activación simpática, se origina reducción de la frecuencia cardiaca, de la conducción AV y de la contractilidad miocárdica. No obstante, sus efectos electrofisiológicos son muy complejos ya que interfieren en muchas corrientes

iónicas.<sup>74</sup> En su conjunto, acaban influyendo en todos los mecanismos arritmogénicos, disminuyendo el automatismo, la actividad desencadenada y la reentrada.

### Farmacocinética

Dado que existen múltiples tipos de  $\beta$ -bloqueantes disponibles, una revisión minuciosa queda fuera del ámbito de este texto. Las propiedades farmacocinéticas de algunos de los más empleados se resumen en la tabla 1.2.

### Efectos secundarios

Los efectos secundarios comunes a todos los  $\beta$ -bloqueantes son fundamentalmente los cardiovasculares, pudiendo provocar o agravar disfunción sinusal o trastorno de la conducción AV, siendo estos efectos menos frecuentes en aquéllos con actividad simpática intrínseca. También pueden causar empeoramiento de la insuficiencia cardiaca si no se titulan adecuadamente y, si además tienen propiedades vasodilatadoras, hipotensión.

Muchos pacientes describen astenia, fatigabilidad y cansancio tras el inicio de la medicación. En algunos casos, sobre todo los liposolubles, existen efectos a nivel de sistema nervioso central como la depresión, insomnio y pesadillas. También son frecuentes la disminución de la libido y disfunción eréctil. Finalmente inhiben la sensación de hipoglucemia en diabéticos.<sup>74,76</sup>

En sujetos con alto riesgo de desarrollar un evento adverso grave (p. ej: antecedentes de broncoespasmo severo, bradicardia o bloqueo de alto grado, depresión grave) se considera contraindicado el uso de  $\beta$ -bloqueantes. No obstante, dados los múltiples beneficios que estos fármacos aportan a nivel cardiovascular, cualquiera de estas circunstancias, salvo en los casos más extremos, debe considerarse una contraindicación relativa si el beneficio potencial supera estos riesgos o éstos se pueden minimizar.<sup>74</sup>

### Interacciones relevantes

Las interacciones fundamentales que presentan estos fármacos son con otros

antiarrítmicos con efectos similares en el sistema de conducción o que depriman la contractilidad cardiaca, ya que se incrementa el riesgo de disfunción sinusal, de bloqueo AV o de descompensación de insuficiencia cardiaca.

#### Dosis y administración

Las dosis de algunos de los  $\beta$ -bloqueantes más empleados (pueden emplearse otros) se resumen en la tabla 1.2.

#### **1.5.1.2. Amiodarona**

La amiodarona es un derivado iodado del benzofurano y, aunque inicialmente se diseñó como fármaco antianginoso, pronto se descubrieron sus efectos antiarrítmicos hasta convertirse en uno de los FFAA más empleados en la práctica clínica diaria.

#### Mecanismo de acción

Se trata de un antiarrítmico con efectos a múltiples niveles. Además de bloquear los canales de potasio encargados de la repolarización, motivo por el que se le incluye en el grupo III, bloquea los canales de sodio y calcio, y tiene propiedades antiadrenérgicas. Se puede usar tanto de forma oral, que será la que aquí nos referiremos, como intravenosa, existiendo diferencias en su acción en función de la vía de administración. Parece que sus efectos fundamentales durante su administración intravenosa son los de clase II y IV (bloqueo  $\beta$ -adrenérgico y de canales de calcio respectivamente), produciendo escasos efectos sobre la duración del potencial de acción y los periodos refractarios auriculares y ventriculares, mientras que el efecto de clase III se observa con el tratamiento crónico por vía oral. Asimismo, tiene cierto efecto vasodilatador periférico y coronario.<sup>76</sup>

#### Farmacocinética

En su forma oral la amiodarona tiene una biodisponibilidad del 30-70 %, con una lenta absorción intestinal. Tras su absorción, tiene un importante metabolismo hepático por los citocromos CYP450, 3A4 y 2C8, convirtiéndose en desetilamiodarona, un metabolito con tanto o más efecto antiarrítmico que la propia amiodarona.<sup>77,78</sup>

Además, es muy lipofílica y se une ampliamente a proteínas plasmáticas. Por tanto, tiene un gran volumen de distribución por lo que se extiende, aunque lentamente, de forma muy amplia por muchos tejidos. Estas características explican por qué necesita tiempos largos para conseguir niveles plasmáticos y concentraciones cardiacas adecuadas, y lo hace tras haberse depositado previamente en múltiples órganos, especialmente en el corazón —donde alcanza niveles 10-50 veces superiores a los del plasma—, tejido adiposo, hígado, pulmones y piel.<sup>76,79,80</sup> Esto hace que el tiempo hasta conseguir efectos clínicos cuando se emplea por vía oral sea muy prolongado, incluso de meses. Del mismo modo, una vez se interrumpe el tratamiento, aunque los niveles plasmáticos se reducen a la mitad en 3-10 días, el fármaco persiste en tejidos periféricos y se elimina lentamente, con vida media de eliminación que va desde los 60 días hasta los 6 meses.<sup>76,78,80,81</sup>

Tanto la amiodarona como la desetilamiodarona se excretan por vía biliar, glándulas lacrimales y piel, por lo que no precisa reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal; pero tampoco es dializable.<sup>76,78</sup>

#### Efectos secundarios

Los efectos adversos se han descrito hasta en el 75 % de los pacientes al cabo de 5 años de tratamiento y obligan a discontinuar el tratamiento en un 18-37 %.<sup>45,82</sup> Su extenso depósito en los diferentes tejidos del organismo, junto con sus efectos a nivel de múltiples canales en las células cardiacas, explican sus diversos efectos secundarios, que se resumen en la tabla 1.2. Su aparición, en general, está relacionada con la dosis y la duración del tratamiento y, por tanto, se deben emplear de mantenimiento las menores dosis posibles mientras se mantenga su eficacia, aunque sin olvidar que estos efectos también pueden ocurrir con dosis bajas. La mayoría son reversibles una vez se suspende el tratamiento. Algunos de ellos, sobre todo los neurológicos y gastrointestinales, son más frecuentes al inicio del tratamiento durante la fase de carga, mejorando con las dosis de mantenimiento.

- Efectos cardiovasculares

El efecto de la amiodarona sobre los nodos sinusal y AV puede ocasionar bradicardia sinusal —especialmente en pacientes mayores o con disfunción sinusal previa—, trastorno de conducción y bloqueo AV, mientras que su acción sobre la fase III del potencial de acción de las células miocárdicas causa prolongación del intervalo QT. No obstante, su acción multicanal probablemente explica que el riesgo de *torsades des pointes* sea tan bajo.<sup>76,78</sup> También puede producir hipotensión, sobre todo cuando se emplea de forma intravenosa.

- Disfunción tiroidea

La amiodarona puede producir tanto hipo como hiperfunción tiroidea; estas alteraciones pueden afectar desde el 4-5 % hasta el 20-30 % de los pacientes según la ingesta de yodo y si se incluyen también los casos subclínicos.<sup>83-85</sup> Los efectos sobre las hormonas tiroideas son diversos. Por un lado, dado su alto contenido en yodo, origina una disminución de la síntesis de hormonas tiroideas mientras que, por otro, bloquea la conversión de tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) a nivel periférico y la entrada de T3 en las células,<sup>78</sup> aumentando ligeramente los niveles de T4 y reduciendo los de T3.<sup>86</sup> Por ello, en pacientes en tratamiento con amiodarona se recomienda control de hormonas tiroideas basalmente, cada 3-6 meses durante el primer año y cada 6-12 meses posteriormente.

El hipotiroidismo es el trastorno más frecuente, sobre todo en zonas sin déficit de ingesta de yodo. Se manifiesta de forma subclínica en un 25 % de los casos y es manifiesto en un 2-6 %, requiriendo la suspensión del tratamiento y/o tratamiento sustitutivo.

**Tabla 1.2:** Resumen de las características principales de los fármacos antiarrítmicos empleados para el tratamiento de las TVMS post-infarto.

Fármaco	Disponibilidad oral (%)	Vida media plasmática	Unión a proteínas (%)	Eliminación	Dosis	Efectos secundarios
<b>Grupo I</b>						
Mexiletina	>90	10-12h	60-70	Hígado	200-400 mg/8h	Digestivos: náuseas, vómitos y diarrea Neurológicos: mareos, temblor, ataxia
<b>Grupo II</b>						
Bisoprolol <sup>a</sup>	80	9-12 h	30	Hígado y riñón	1,25-10 mg/d	Cardiovasculares: bradicardia sinusal, bloqueo AV, hipotensión
Carvedilol <sup>b</sup>	30	7-10h	98	Hígado	6,25-25 mg/12h	Astenia, fatigabilidad, cansancio, depresión
Metoprolol <sup>a</sup>	50	3-4h	10-12	Hígado	25-100 mg/12h	Neurológicos: insomnio, pesadillas
Nebivolol <sup>a</sup>	12	11-30h	98	Hígado y riñón	2,5-10 mg/d	Disminución de la libido, disfunción eréctil
<b>Grupo III</b>						
Amiodarona	35-65	53 días	99	Hígado	50-400 mg/d (mantenimiento)	Cardiovasculares: bradicardia sinusal, bloqueo AV Tiroideos: hiper e hipotiroidismo Digestivos: náuseas, vómitos, estreñimiento Neurológicos: temblor, ataxia, neuropatía periférica, miopatía proximal Cutáneos: fotosensibilidad, coloración azul-grisácea Oculares: depósitos corneales, neuritis óptica Toxicidad hepática Toxicidad pulmonar
Sotalol	>90	7-18h	85	Riñón	40-160 mg/12h	Cardiovasculares: bradicardia sinusal, bloqueo AV, prolongación del QT Otros: igual que otros $\beta$ -bloqueantes (ver Grupo II)

<sup>a</sup> $\beta$ 1-selectivo<sup>b</sup>bloqueante  $\alpha$

El hipertiroidismo es mucho menos frecuente (1%) pero tiene mayor repercusión pues puede precipitar episodios arrítmicos y debe descartarse en caso de recurrencias en pacientes que están empleando ya amiodarona. Existen dos tipos de tirotoxicosis inducida por amiodarona. La tipo I se produce por aumento en la síntesis de hormonas debido a la sobrecarga de yodo en pacientes con patología tiroidea previa (bocio, adenoma, enfermedad de Graves-Basedow, etc...), debe tratarse con fármacos antitiroideos (tiamizol) que bloquean la síntesis de hormonas y no suele resolverse únicamente con la retirada del fármaco por lo que, tras alcanzar niveles normales de hormonas, suele precisar el tratamiento de la patología de base. La tipo II (o tiroiditis destructiva) tiene un mecanismo inflamatorio por el que se origina la destrucción de tejido tiroideo y la consiguiente liberación de T4 y T3 en el organismo; aunque en ocasiones se resuelve espontáneamente, se trata habitualmente con corticoides. En cualquiera de las dos formas de tirotoxicosis puede ser preciso realizar una tiroidectomía, sobre todo si se plantea mantener el tratamiento con amiodarona.<sup>78</sup>

- Toxicidad pulmonar

Exceptuando los efectos secundarios cardiacos, la afectación pulmonar es el efecto adverso más grave, pudiendo provocar la muerte hasta en el 10% de los pacientes que la presentan.<sup>84</sup> Su mecanismo es desconocido y puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, desde los 6 días del inicio del tratamiento hasta años después de haberlo empezado. Se caracteriza por una fibrosis intersticial difusa que origina un trastorno de la difusión pulmonar. Cursa con disnea, tos seca, fiebre e hipoxia. Se recomienda como método de despistaje la realización de radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar incluyendo test de difusión al menos 1-2 veces al año.

- Trastornos gastrointestinales

Es frecuente, sobre todo en la fase de impregnación, la aparición de náuseas, vómitos, estreñimiento o pérdida de apetito, que generalmente mejoran con las

dosis de mantenimiento.

- Toxicidad hepática

Lo más frecuente es observar elevación de las enzimas hepáticas, que puede ocurrir en un 15-30 % de los sujetos. Mucho más raros, aunque posibles, son la hepatitis e incluso la cirrosis.

- Trastornos oculares

Las afectaciones oculares más frecuentes son los microdepósitos corneales, que aparecen en el 90 % de los pacientes, aunque generalmente son asintomáticos y reversibles al suspender la medicación. La neuritis óptica es mucho más rara, aumentando su incidencia con la duración del tratamiento, y puede causar ceguera permanente.<sup>87</sup>

- Afectación cutánea

El depósito del fármaco en la piel causa fotosensibilidad, por lo que se recomienda evitar la exposición solar directa en la piel, cubriéndola completamente y/o empleando protectores solares. También es frecuente que adquiera cierto tono azulado-grisáceo. Otros efectos secundarios que pueden aparecer son la alopecia o el rash cutáneo.

- Síntomas neurológicos

Las series más recientes describen afectación neurológica en menos del 5 % de los pacientes, siendo los más frecuentes el temblor, la ataxia, la neuropatía periférica, la miopatía de predominio proximal así como las alteraciones de la memoria y del sueño. Los efectos neurológicos parecen ser dosis-dependientes.<sup>78,88</sup>

### Interacciones relevantes

Conocidos los efectos electrofisiológicos que produce la amiodarona —disminución del automatismo sinusal, retraso en la conducción a nivel del nodo AV y prolongación del QT—, es fácil deducir que debe evitarse el uso concomitante de cualquier otro

fármaco que pueda ocasionar efectos aditivos, como son otros antiarrítmicos del grupo I o III, los calcio-antagonistas o cualquier otra medicación (pueden consultarse en <http://www.crediblemeds.org>) o circunstancia (p. ej: hipopotasemia, hipomagnesemia) que causen prolongación del intervalo QT.

Tanto la amiodarona como la desetilamiodarona son inhibidores del citocromo P450 y algunos transportadores como la P-glicoproteína y el transportador de cationes orgánico 2, y, además, la amiodarona es metabolizada por el citocromo P3A4 lo que hace que tenga múltiples interacciones con otros fármacos fuera del ámbito de los antiarrítmicos. Se mencionan a continuación los más relevantes. Brevemente, la amiodarona incrementa los niveles de digoxina —lo que puede favorecer la intoxicación digitalica—, de mexiletina así como de warfarina y de los nuevos anticoagulantes orales, con el consiguiente aumento del riesgo de sangrado. También altera el metabolismo de las estatinas, incrementando el riesgo de miopatía y rabdomiolisis. El zumo de pomelo y los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana aumentan los niveles de amiodarona. Finalmente, se ha descrito riesgo de bradicardia severa en asociación con ciertos antivirales empleados para la hepatitis C (daclatasvir, sofosbuvir) sin que esté claro el mecanismo de esta interacción.

### Dosis y administración

Dado que la amiodarona tiene una lenta distribución por los tejidos y necesita tiempos prolongados para conseguir niveles plasmáticos óptimos, para su uso se suele emplear una dosis de carga durante 4-8 semanas —variable en función de la velocidad a la que queramos conseguir el efecto—, seguida de una dosis de mantenimiento de  $\leq 200$  mg/día, intentando que sea la menor dosis posible, siempre y cuando sea eficaz, para minimizar los efectos secundarios (p.ej: 200 mg/8h durante 2-4 semanas, 200 mg/12h durante 4 semanas y finalmente 200 mg/día).

### 1.5.1.3. Sotalol

#### Mecanismo de acción y efectos electrofisiológicos

Además de sus propiedades como bloqueante adrenérgico  $\beta_1$  no selectivo sin actividad simpaticomimética intrínseca (efecto de clase II), el sotalol tiene un efecto predominante de clase III inhibiendo la corriente de potasio  $I_{Kr}$ . El sotalol es una mezcla racémica de dextro y levo isómeros con la peculiaridad de que éstos tienen diferentes propiedades, mientras que ambos comparten el efecto de clase III, sólo el l-sotalol tiene los efectos de clase II, que podría contrarrestar los riesgos asociados al bloqueo puro de la corriente  $I_{Kr}$ . De hecho, el d-sotalol aumentó la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio antiguo o reciente y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida en el estudio SWORD.<sup>89</sup>

En base a su mecanismo de acción, el sotalol produce una disminución del automatismo del nodo sinusal y retraso en la conducción a nivel del nodo AV (efecto de clase II) así como prolongación del potencial de acción y de los periodos refractarios en aurículas y ventrículos (efecto clase III).

#### Farmacocinética

El sotalol se absorbe de forma prácticamente completa, con una biodisponibilidad oral  $>90\%$ , alcanzándose concentraciones pico en 2,5-4 horas tras la dosis. Es hidrofílico, no se une a proteínas plasmáticas y su excreción es puramente renal por lo que hay que tener precaución en pacientes con insuficiencia renal y está contraindicado en sujetos con aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min. Su vida media es de unas 12 horas.

#### Efectos secundarios

Sus efectos secundarios vienen derivados de su mecanismo de acción. El bloqueo adrenérgico a nivel de las células del sistema de conducción causa bradicardia sinusal y enlentecimiento de la conducción AV, que en ocasiones pueden ser sintomáticas u originar diferentes grados de bloqueo AV, mientras que el bloqueo de las corrientes

de potasio prolonga el intervalo QT y supone un aumento del riesgo de arritmias polimórficas (*torsades des pointes*). Por ello, es obligado un control con ECG al inicio del tratamiento con sotalol.

Algunos efectos secundarios derivados del  $\beta$ -bloqueo, y comunes al resto de  $\beta$ -bloqueantes, son hipotensión, astenia, fatigabilidad y cansancio. Asimismo, puede precipitar descompensación de insuficiencia cardiaca al reducir la contractilidad miocárdica debido a su efecto inotrópico negativo.<sup>90,91</sup>

#### Interacciones relevantes

Los efectos electrofisiológicos son los mismos que los descritos para la amiodarona (i.e: disminución del automatismo sinusal, retraso en la conducción a nivel del nodo AV y prolongación del QT) por lo que, al igual que ésta, debe evitarse el uso concomitante de otros antiarrítmicos del grupo I o III, calcio-antagonistas, digoxina o cualquier otro fármaco que prolongue el intervalo QT.

#### Dosis y administración

La dosis mínima para conseguir efecto de clase III es 160 mg al día; por tanto, el tratamiento suele iniciarse, si la función renal es  $>60$  mL/min y el intervalo QT es  $<450$  ms, con 80 mg/12 horas, pudiendo incrementarse cada 2-3 días hasta 160-320 mg/día repartido en 2 tomas siempre y cuando el intervalo QT corregido sea  $<500$  ms. Dado el riesgo de prolongación del QT, se recomienda realizar monitorización electrocardiográfica al inicio del tratamiento durante al menos 3 días, por lo que suele empezarse y titularse en el ámbito hospitalario.

#### **1.5.1.4. Otros antiarrítmicos**

Existen pocas alternativas más allá de la amiodarona, el sotalol y los  $\beta$ -bloqueantes, para el tratamiento crónico de las arritmias ventriculares en el contexto de la cardiopatía isquémica.

Algunos fármacos, como la lidocaína (clase IB) o el ibutilide (clase III), son de uso

exclusivamente intravenoso por lo que pueden servir para el manejo agudo de las TVMS pero no como tratamiento de mantenimiento. Es cierto que en los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos, como azimilide o celivarona, pero que nunca llegaron a salir al mercado. La ranolazina se ha empleado con cierto éxito<sup>70,92</sup> aunque su uso no se ha extendido y es todavía marginal. Se ha descrito la reducción de arritmias ventriculares con dronedarona de forma anecdótica,<sup>69</sup> teniendo en cuenta además que se ha asociado con una mayor mortalidad en pacientes con disfunción ventricular grave y mala clase funcional, lo que limita mucho su uso en este contexto.<sup>93,94</sup> Por último, el dofetilide, aunque ha mostrado reducción de los episodios de arritmias ventriculares y terapias del DAI,<sup>95</sup> es raramente empleado y, además, no está disponible en nuestro país.

Mencionamos con algo más de detalle la mexiletina ya que, aunque no tiene una recomendación en guías de práctica clínica y documentos de consenso (véase tabla 1.6), puede emplearse asociada a otros antiarrítmicos, o en algunos casos como alternativa a éstos.<sup>96</sup>

La mexiletina es un bloqueante de la corriente rápida de sodio con unión y disociación rápida de su receptor en el canal y, por tanto, incluido en el grupo IB. Al contrario que los antiarrítmicos IA y IC no produce retraso en la velocidad de conducción, en la duración del potencial de acción ni en el intervalo QT. Además, actúa más selectivamente en tejido ventricular enfermo que en el tejido ventricular normal o el tejido auricular.<sup>76,97</sup> Tiene una biodisponibilidad superior al 90 %. Se une a proteínas en un 60-70 %, tiene una vida media de unas 10-12 horas y su metabolismo es fundamentalmente hepático (80-90 %) a través de los citocromos CYP1A2 y CYP2D6, por lo que no precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal,<sup>76,97</sup> atraviesa la barrera placentaria y se excreta por leche materna. Además de las interacciones con otros FFAA, los inhibidores o inductores de los citocromos encargados de su metabolización pueden alterar los efectos de la mexiletina, y esto incluye inhibidores de la proteasa (empleados para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana) o inhibidores de la recaptación de serotonina.<sup>76,97</sup>

Sus efectos secundarios más frecuentes (30-40 % de los pacientes), y que suelen limitar la dosis máxima de empleo, son los gastrointestinales, principalmente náuseas, vómitos y diarrea. En un 10-20 % de sujetos pueden aparecer efectos adversos neurológicos, como mareos, temblor, ataxia, parestesias o visión borrosa. Sin embargo, los más importantes a considerar, aunque excepcionales, son las alteraciones hematológicas, como leucopenia, trombocitopenia o agranulocitosis.<sup>76</sup>

El tratamiento se suele comenzar con 150-200 mg vía oral cada 8-12 horas y titular la dosis hasta 200-300 mg cada 8-12 horas, siendo la dosis máxima 1200 mg/d aunque raramente se emplean dosis superiores a 800-900 mg/d.<sup>76,97</sup>

### 1.5.2. Fármacos no antiarrítmicos

Existen algunos fármacos que forman parte del tratamiento de los pacientes con disfunción ventricular que, aunque no tienen propiedades antiarrítmicas, han demostrado reducir la mortalidad total, incluyendo la muerte súbita y pueden contribuir a reducir la carga arrítmica.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinas (IECAs) y/o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), asociados a  $\beta$ -bloqueantes, han mostrado reducir la mortalidad súbita del 15-20 %, <sup>98,99</sup> mientras que la nueva combinación con un inhibidor de la neprilisina (sacubitril/valsartan), añadido al tratamiento médico estándar de  $\beta$ -bloqueantes e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), se ha asociado a una reducción de la mortalidad súbita en un 20 % comparado con enalapril solo y, en pacientes portadores de DAI, esta reducción llegó a ser del 50 %.<sup>100</sup>

También los inhibidores del SRAA se han asociado a una menor incidencia de muerte súbita (en torno al 20 %) en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular, aunque estos datos proceden de ensayos clínicos que incluyeron predominantemente pacientes sin DAI.<sup>101</sup>

Por último, más recientemente se ha reportado un análisis *post hoc* del ensayo

clínico DAPA-HF, donde la dapaglifozina, un inhibidor del cotransportador SGLT2, mostró una reducción de eventos arrítmicos graves, parada cardiaca o muerte súbita (hazard ratio (HR) 0,79, intervalo de confianza (IC) 95 0,63-0,99,  $p=0,037$ ).<sup>102</sup>

No obstante, todos estos datos hay que tomarlos con cierta prudencia ya que proceden de análisis secundarios de los ensayos clínicos pivotaes de los respectivos fármacos, que no fueron diseñados específicamente para analizar la reducción de eventos arrítmicos. En este sentido, la evidencia disponible no es suficiente para sustituir a las terapias que se han descrito previamente, pero sí es importante remarcar que resulta fundamental, si se pretende minimizar los eventos arrítmicos, que los pacientes tengan el tratamiento médico optimizado de acuerdo a su cardiopatía.<sup>71,72</sup>

### 1.5.3. Ablación con catéter

Las limitaciones inherentes al uso de FFAA, fundamentalmente la exposición a sus efectos secundarios en el largo plazo, han originado la búsqueda de alternativas terapéuticas para prevenir recurrencias de las TVMSs. En este sentido, la ablación con catéter ha emergido con fuerza para el tratamiento de las arritmias en general y de las TVs en particular.

Brevemente, la ablación con catéter de TV post-infarto es un procedimiento invasivo en el que, salvo excepciones, es preciso acceder al ventrículo izquierdo empleando acceso femoral arterial (abordaje retroaórtico) o venoso (abordaje transeptal) para mapear el endocardio ventricular y posteriormente realizar la ablación. Asimismo, se suelen emplear 1-2 catéteres más introducidos mediante acceso venoso que servirán para realizar estimulación y/o como referencia eléctrica y anatómica. En ocasiones es preciso mapear y realizar ablación en el epicardio, accediendo de forma percutánea mediante punción subxifoidea<sup>103</sup> o quirúrgica.<sup>104,105</sup> Si bien puede realizarse con sedación en la mayoría de los pacientes, en aquellos más inestables o si se planea un acceso epicárdico, puede requerirse anestesia general. Por las características del procedimiento, aun en el caso de que se realice de forma programada, suele requerirse

ingreso hospitalario al menos una noche.

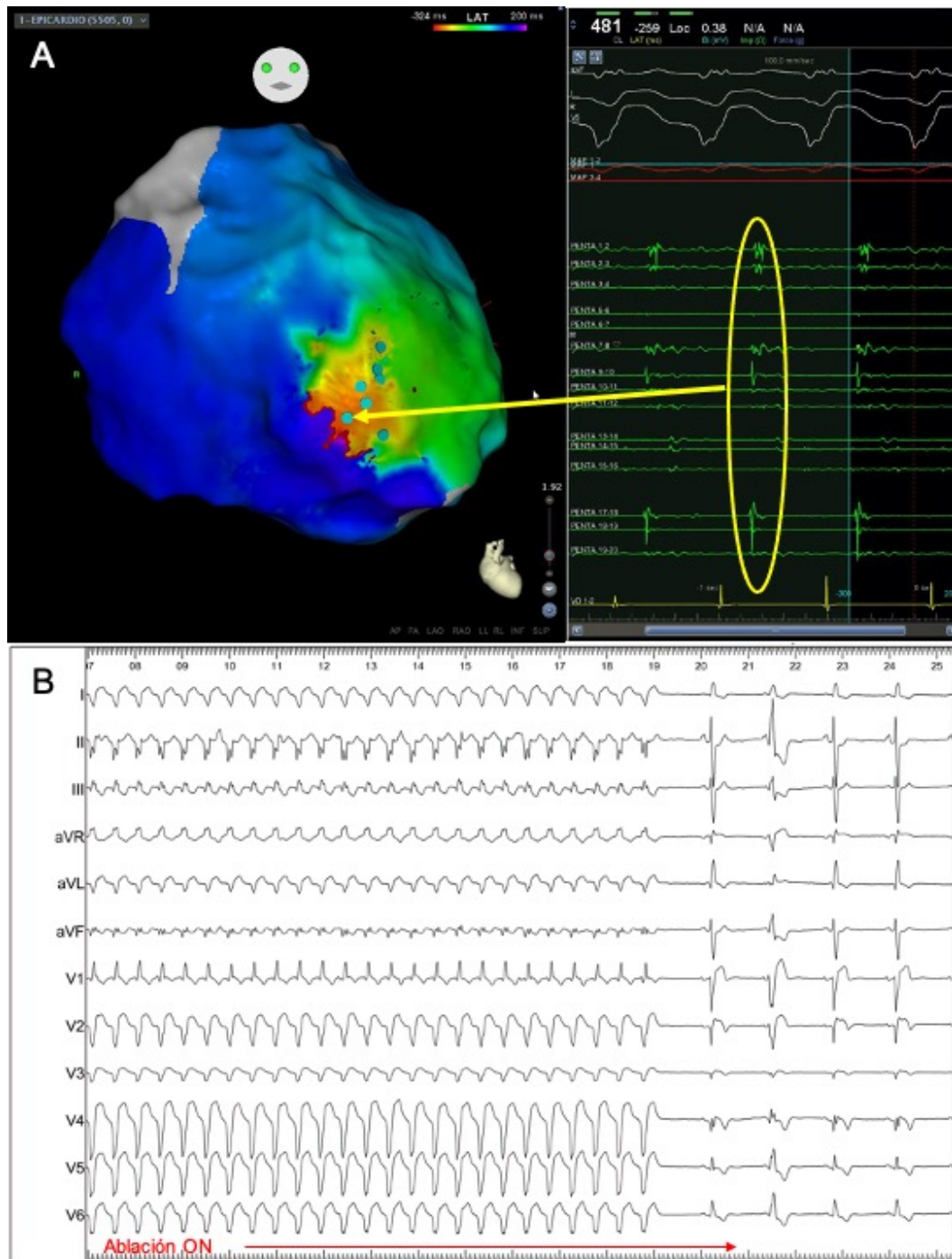
Como se ha expuesto en el apartado 1.2.1.2, la parte fundamental del circuito de las TVMSs es el istmo crítico, un corredor de tejido viable embebido en el interior de la cicatriz, rodeado de zonas inexcitables, y que presenta conducción lenta. Su identificación y eliminación es el fundamento de los procedimientos de ablación con catéter. La consecución de este objetivo se puede lograr mediante diferentes estrategias que globalmente agrupamos en dos: la ablación convencional y la ablación de sustrato. Ambas se detallan de forma pormenorizada en los siguientes apartados (1.5.3.1 y 1.5.3.2).

#### 1.5.3.1. Ablación convencional

Esta estrategia se centra en la búsqueda y definición del istmo crítico de las TVMSs durante la taquicardia para su posterior ablación. Para ello se emplean dos métodos fundamentales de mapeo o cartografía: de activación y de encarrilamiento.

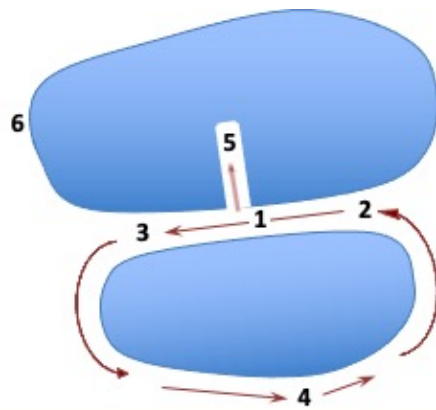
La **cartografía de activación** consiste en identificar con el catéter, durante taquicardia, áreas con electrogramas EGMs mesodiastólicos o presistólicos (figura 1.8), ya que se ha demostrado que son marcadores sensibles de las zonas de conducción lenta del circuito de la TVs. De hecho, zonas con un tiempo entre el EGM y el QRS superior a 100 ms se asocian con una mayor probabilidad de éxito de la ablación.<sup>106</sup> El problema es que estos marcadores no son muy específicos y no permiten discriminar los verdaderos istmos críticos de otras zonas de la cicatriz que se activen de forma pasiva (*bystander*) por lo que son necesarias maniobras adicionales para confirmar su participación en el circuito.<sup>107</sup>

La **cartografía de encarrilamiento** es más específica que la cartografía de activación pero consume tiempo y no se puede aplicar en TVs no toleradas. Se realiza estimulando con una longitud de ciclo inferior a la de la TV desde distintos puntos del circuito, seleccionados por la presencia de EGMs medio y presistólicos durante taquicardia. Se evalúa la morfología durante la estimulación (presencia de



**Figura 1.8:** Cartografía de activación del mismo paciente que en la figura 1.5. El mapeo durante taquicardia (panel A) muestra la presencia de EGMs mesodiastólicas en el interior de la cicatriz. La confirmación de su participación en el circuito de la TVMSs requiere de maniobras adicionales. En este caso, la ablación en dicho punto (panel B) interrumpe la taquicardia en 10 segundos.

fusión manifiesta o fusión oculta), el ciclo de retorno (diferencia entre el intervalo post-estimulación y la longitud de ciclo de la taquicardia) y la diferencia de tiempos de conducción entre el EGM local con el QRS (durante la taquicardia) y el estímulo-QRS (durante estimulación). El análisis de estos tres parámetros nos permitirá confirmar el carácter reentrante de la taquicardia —si existe fusión—, analizar la proximidad al circuito y determinar si nos encontramos dentro de un istmo protegido o no (figura 1.9). Si estimulamos dentro del istmo protegido obtendremos una morfología idéntica a la TV (fusión oculta) y el ciclo de retorno inferior a 30 ms. Además, una diferencia entre el EGM local-QRS y estímulo-QRS inferior a 30 ms identifica puntos de ablación exitosa con alta sensibilidad y especificidad.



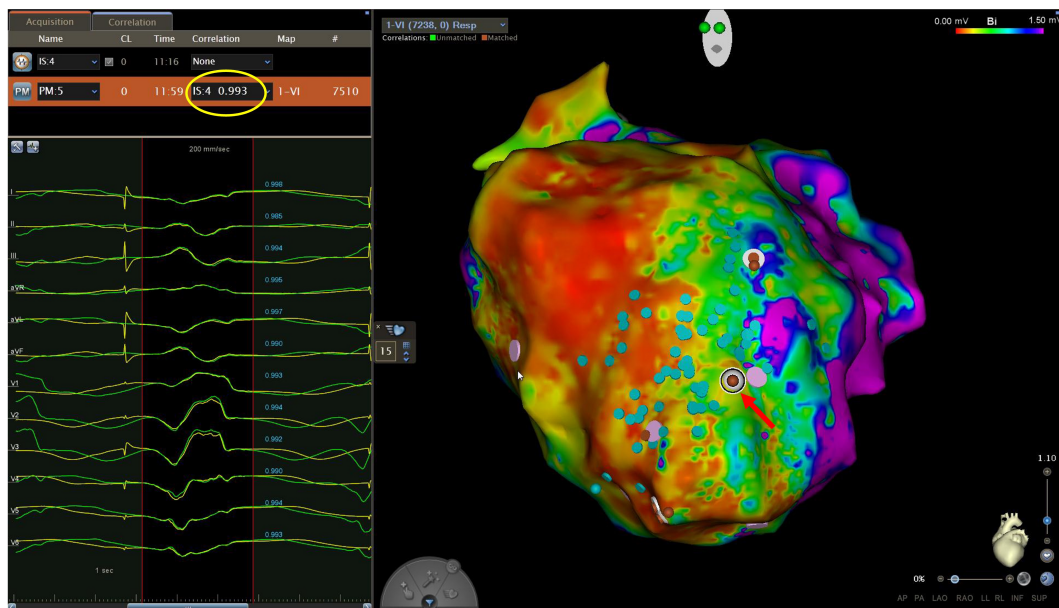
Lugar	EGM en TV	Encarrilamiento		
		Fusión oculta	Ciclo de retorno	Estímulo-QRS
Istmo <sup>1</sup>	Mesodiastólico	Sí	<30 ms	≈ EGM-QRS*
Entrada <sup>2</sup>	Protodiastólico	Sí	<30 ms	Variable <sup>†</sup>
Salida <sup>3</sup>	Presistólico	Sí	<30 ms	≈ EGM-QRS*
Resto del circuito <sup>4</sup>	Sistólico	No	<30ms	No aplica
Bystander <sup>5</sup>	Mesodiastólico	Sí	>30ms	> EGM-QRS
Fuera del circuito <sup>6</sup>	Variable	No	>30ms	No aplica

\*  $\pm 20$ ms

<sup>†</sup> Según el grado de captura ortodrómica y antidrómica

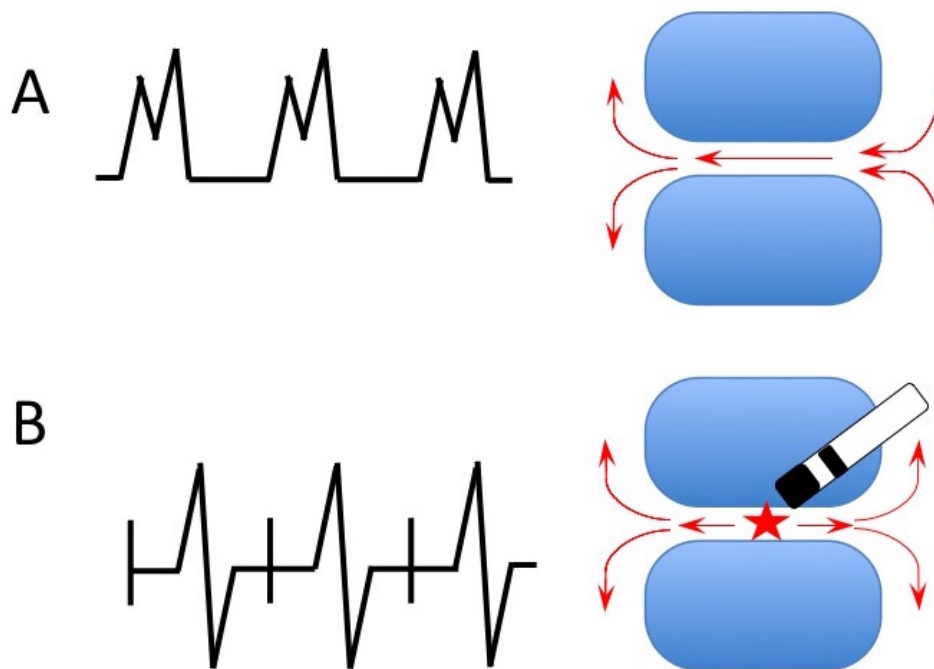
**Figura 1.9:** Cartografía de encarrilamiento. En la parte superior se representa esquemáticamente el circuito de una TVMS. La localización del electrograma durante la misma y la respuesta al encarrilamiento, analizando la presencia de fusión oculta, el ciclo de retorno y el tiempo estímulo-QRS desde diferentes puntos, nos permiten determinar si nos encontramos fuera del circuito o dentro y, si es así, en qué parte. Los diferentes patrones se presentan en la tabla. Reproducido de Ávila y Arenal<sup>13</sup> con permiso de CTO Editorial.

Estas dos maniobras se pueden complementar con la **cartografía de estimulación** cuyo objetivo es, estimulando en ritmo sinusal, reproducir la morfología de la taquicardia clínica. Una concordancia exacta (en 12 de 12 derivaciones) indica que estamos en el punto de salida de la TV (o muy próximos a ella, generalmente a menos de 2 cm) (figura 1.10). Esta maniobra tiene varias limitaciones. En primer lugar, al estimular en zonas de cicatriz puede ser necesario emplear altas salidas, lo que puede provocar captura local de una zona amplia, limitando la precisión de la maniobra. En segundo lugar, a diferencia de las TV focales, en las macrorrentantes la estimulación dentro del istmo protegido, que es el objetivo de la ablación, puede dar una morfología del QRS diferente a la de la taquicardia si el impulso eléctrico emerge de la cicatriz simultáneamente por la entrada y la salida del circuito, en lugar de sólo por la salida (figura 1.11).



**Figura 1.10:** Cartografía de estimulación para identificar la salida de una TVMS en un paciente con infarto de miocardio crónico anterior. Se realiza estimulación con el catéter (flecha roja) desde el borde de la cicatriz. El QRS producido por la estimulación (panel izquierdo, en amarillo) se presenta superpuesto al de la taquicardia clínica (en verde). Éste reproduce con una concordancia del 99 % el QRS de la TV y existe intervalo estímulo-QRS corto, identificando adecuadamente el punto de salida de la TVMS.

Con todo, el principal problema de la ablación convencional es que tanto la cartografía de activación como la de encarrilamiento deben realizarse durante taquicardia, y eso marca sus limitaciones fundamentales. Primero, para poder realizar



**Figura 1.11:** Limitaciones de la cartografía de estimulación. Durante taquicardia (panel A), la activación que se produce en el istmo crítico es unidireccional, dando lugar a una determinada morfología del QRS en función del sentido en que se produzca la activación ventricular. Sin embargo, al estimular en ritmo sinusal (panel B), el impulso puede propagarse en dos direcciones, hacia la entrada y la salida del circuito, produciendo una activación del ventrículo diferente y, por tanto, originando un QRS también distinto al de la TVMS clínica a pesar de estar en la zona crítica del circuito. Reproducido de Ávila y Arenal<sup>13</sup> con permiso de CTO Editorial.

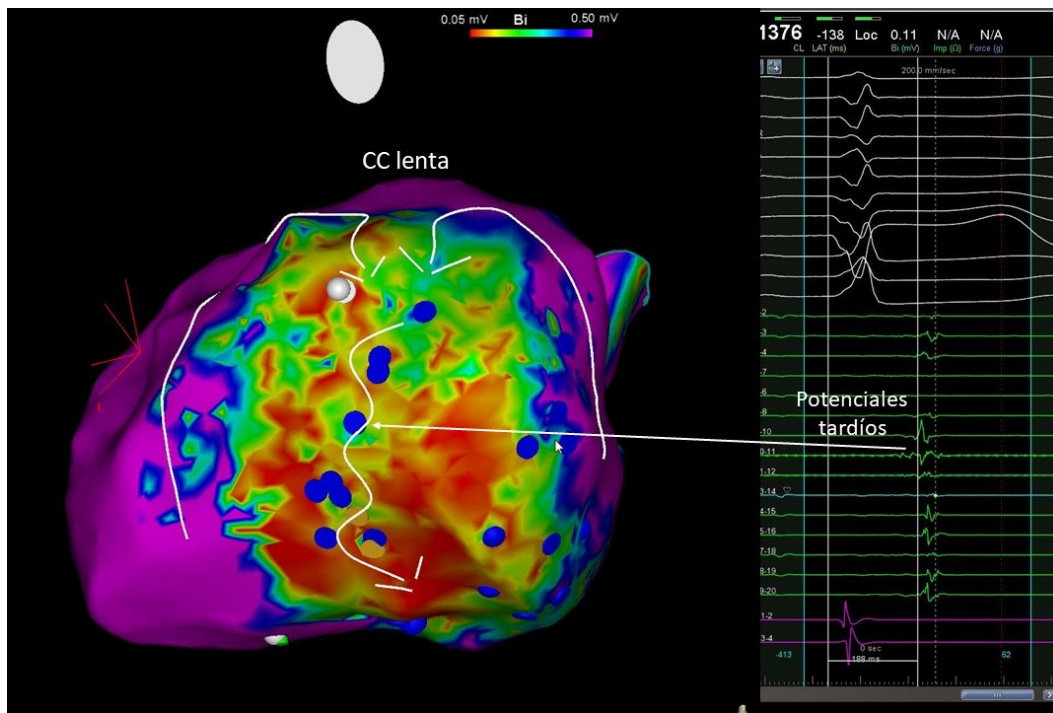
un mapeo riguroso y emplear las maniobras descritas es preciso inducir la taquicardia y que esta dure un cierto tiempo de forma estable. Sin embargo, hasta el 50 % de las TVs inducidas son mal toleradas o provocan deterioro hemodinámico con necesidad de interrumpirla mediante sobreestimulación o cardioversión, mientras que en otras ocasiones estas TVMSs se autolimitan, lo que impide su estudio, o degeneran en FV. Segundo, no es infrecuente inducir diferentes taquicardias en un mismo paciente, lo que implica repetir estas maniobras en múltiples ocasiones, alargando los procedimientos de forma considerable. Finalmente, en el supuesto de no inducir taquicardias, ninguna de estas maniobras se puede aplicar.<sup>108</sup>

### 1.5.3.2. Ablación de sustrato

Para intentar superar las limitaciones del abordaje convencional de ablación, sobre todo la necesidad de realizar las maniobras durante taquicardia, en los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias basadas en la identificación y eliminación del sustrato arrítmico durante ritmo sinusal; es lo que conocemos como **ablación de sustrato** cuyo objetivo es caracterizar de forma precisa la cicatriz e identificar los istmos críticos en su interior para eliminarlos mediante la ablación. A esta tarea ha contribuido enormemente el desarrollo tecnológico acaecido en los últimos años, con la aparición de los sistemas de navegación que permiten realizar una reconstrucción electroanatómica tridimensional de la cavidad estudiada (en este caso el ventrículo izquierdo), anotando los voltajes y tiempos de activación a medida que se va recorriendo con el catéter la superficie cardiaca.

Desde el punto de vista eléctrico, la cicatriz se define por la presencia de EGMs de un voltaje inferior a 1,5mV y, dentro de ésta, se encuentra la escara densa que es aquella que tiene un voltaje inferior a 0,5mV. El tejido con un rango de voltajes intermedios (entre 0,5 y 1,5 mV) se denomina tejido heterogéneo. Desde el punto de vista anatómico los istmos son “pasillos” de tejido en el interior de las cicatrices con un voltaje ligeramente superior (existen miocitos viables) al de las estructuras de alrededor (figura 1.12).

La conducción lenta se pone de manifiesto por la presencia de EGMs de bajo voltaje y con múltiples componentes, algunos de los cuales están retrasados y se registran más allá del final del QRS.<sup>109-111</sup> Lo cierto es que no existe una definición homogénea de estos EGMs y en la literatura los podemos encontrar como EGMs con componentes aislados y/o tardíos, potenciales tardíos (*late potentials*) o actividad ventricular local anormal (*local abnormal ventricular activity*), aunque el trasfondo de todos ellos es el mismo y traducen la presencia de conducción lenta (figura 1.12). Es frecuente identificar una secuencia de estos EGMs en diferentes zonas de la cicatriz,

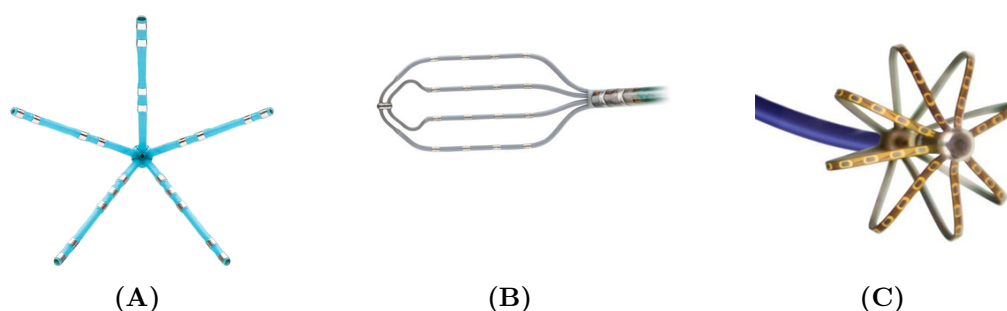


**Figura 1.12:** Mapa de sustrato del ventrículo izquierdo de un paciente con infarto de miocardio crónico lateral. La cicatriz densa (con voltaje  $\leq 0,5\text{mV}$ ) es todo aquello que no es de color magenta. En medio de la cicatriz se observa un corredor de tejido heterogéneo con potenciales tardíos durante ritmo sinusal en su interior, marcados con puntos azules y mostrados en el panel derecho.

desde los bordes (o entradas) donde estos EGMs estarán más próximos a la señal ventricular de campo lejano, hasta el interior, donde serán más tardíos. No obstante, es importante reseñar que no todas las zonas con estas características se corresponderán con istmos críticos de las TVMSs que estemos estudiando pues puede tratarse de zonas “ciegas”, fondos de saco en el interior de la cicatriz que no forman parte del circuito de las taquicardias. La relación entre los istmos críticos y el circuito de una determinada TVMS precisaría de maniobras adicionales, como la cartografía de estimulación con las limitaciones ya mencionadas (figura 1.10).

Por tanto, el primer paso en la ablación de sustrato es la reconstrucción electroanatómica del ventrículo izquierdo apoyándonos en un navegador. Es fundamental caracterizar minuciosamente las cicatrices, asegurando un buen contacto del catéter con la pared ventricular para evitar crear falsas zonas de bajo voltaje que en realidad se deben a mal contacto. Una vez definidas la/s cicatriz/ces, es preciso

mapearlas buscando y marcando las zonas con EGMs que encontremos en su interior. Esto debe hacerse tanto en ritmo sinusal como con estimulación desde diferentes puntos (fundamentalmente el ápex del ventrículo derecho) para facilitar la identificación de los componentes aislados y/o tardíos, que pueden quedar ocultos en el EGM de campo lejano.<sup>111,112</sup> Actualmente disponemos de nuevos catéteres multielectrodo (15-20 electrodos, figura 1.13) que se acomodan fácilmente a la superficie ventricular con lo que podemos mejorar el detalle y fidelidad de los mapas electroanatómicos, y permiten recoger y analizar miles de puntos en poco tiempo.<sup>113</sup> La detección de canales que se puedan corresponder a istmos críticos se realiza con ajustes secuenciales de voltaje, reduciendo los límites hasta 0,1mV, pues éstos frecuentemente se encuentran en zonas de escara densa (figura 1.12).<sup>114</sup> Hoy en día, esta parte de la ablación de sustrato se realiza de forma rutinaria en los procedimientos de ablación de TV independientemente de cuál sea posteriormente la estrategia a seguir para la ablación.

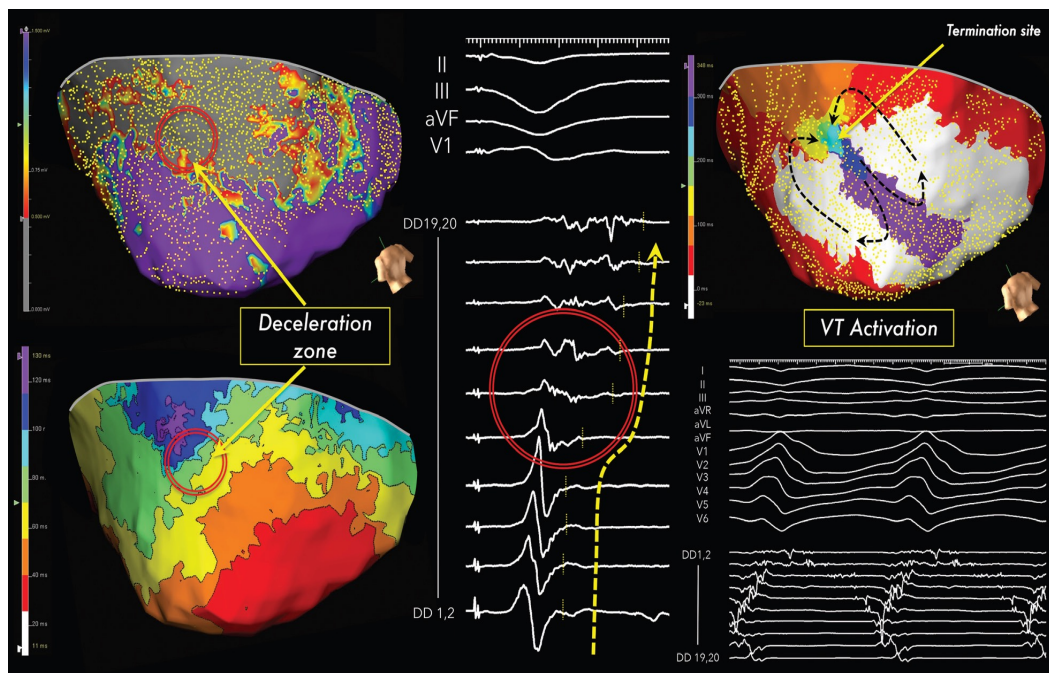


**Figura 1.13:** Ejemplos de catéteres multielectrodo disponibles en la actualidad para el mapeo de alta densidad y alta definición: (A) Catéter Pentaray (Biosense Webster, Diamond Bar, California, US); (B) Catéter HD grid (Abbott, St. Jude Medical, Minnesota, US); (C) Intellimap Orion (Boston Scientific, Natick, Massachusetts, US).

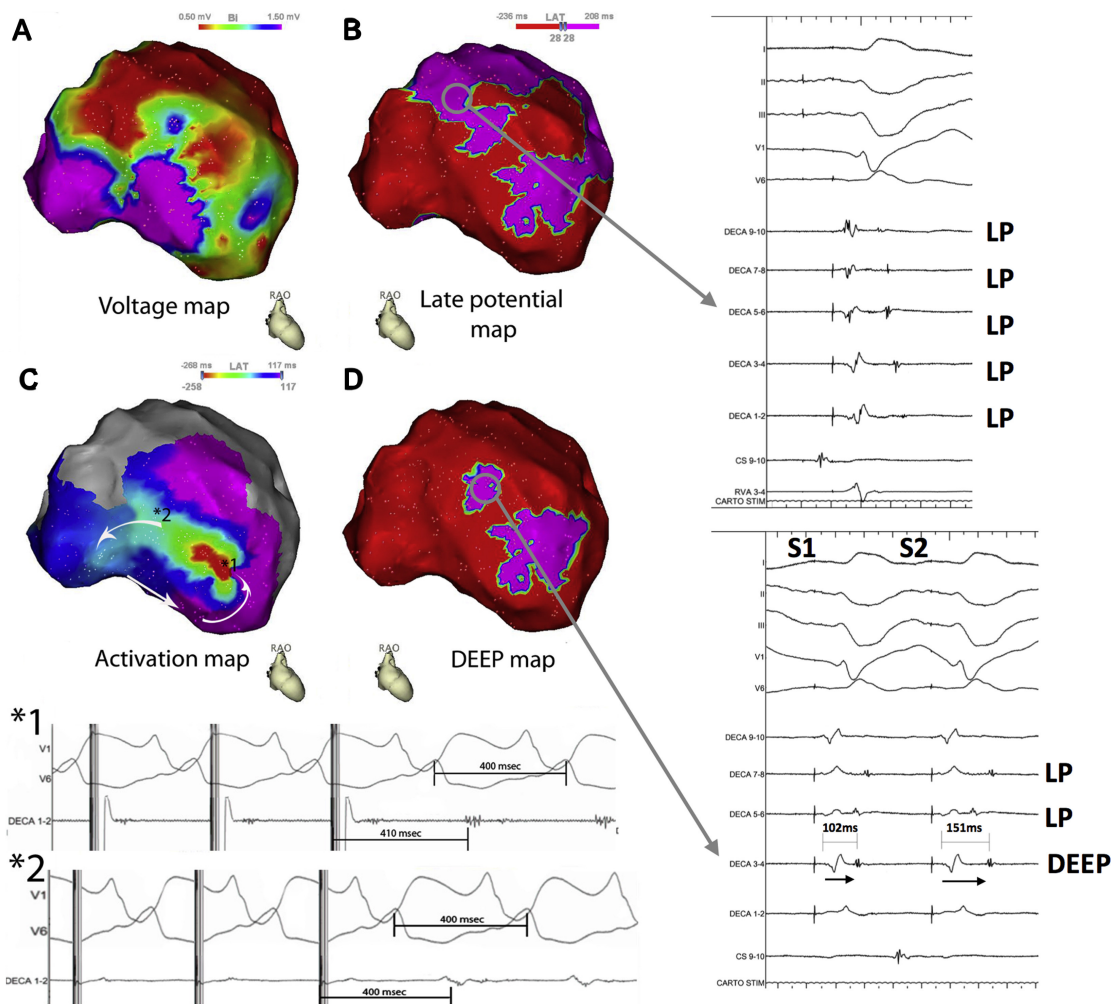
Puesto que no siempre los canales de voltaje observados, aún teniendo potenciales tardíos en su interior, se relacionan con TVMS, se han propuesto estrategias que añaden a la información anatómica o de voltaje características funcionales de los canales en la cicatriz, de cara a aumentar la especificidad en cuanto a la detección de istmos críticos y evitando la inducción y las maniobras de estimulación. Se basan en la documentación, no sólo de potenciales tardíos, sino de zonas de conducción lenta (o deceleración) empleando mapas de activación con isocronas (figura 1.14) y/o conducción decremental

utilizando estimulación con extraestímulos (figura 1.15).<sup>115-117</sup>

Una vez elaborado el mapa se procede a eliminar el sustrato con ablación. Se han propuesto diversas estrategias dirigidas principalmente al sustrato y evitando o minimizando la inducción de TVs (tabla 1.3).<sup>111,118-122</sup>

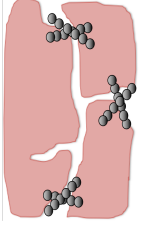

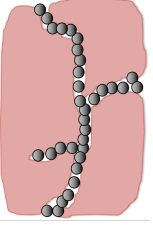
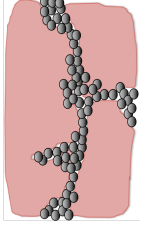

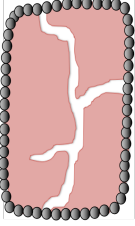


**Figura 1.14:** Detección de sustrato mediante mapas de activación de isocronas. El mapa de activación de isocronas durante ritmo sinusal o estimulación (panel izquierdo, abajo) complementa al de voltaje (panel izquierdo, arriba) pues muestra zonas de conducción lenta o deceleración en el interior de la cicatriz. En dicha región existen potenciales tardíos (panel central) y la zona de máxima deceleración (donde las isocronas están más próximas) coincide con el istmo crítico de la TV (panel derecho). Reproducido de Aziz et al.<sup>115</sup> con permiso de Wolkers Kluwer.



**Figura 1.15:** Detección de sustrato mediante estimulación con extraestímulos. El mapa de voltaje convencional (panel A) muestra zonas de tejido heterogéneo en la cicatriz donde existen potenciales tardíos (*late potentials* o LP) (panel B). Éstos ocupan una zona amplia del ventrículo por lo que, si lo planteamos como objetivo de ablación ésta tendría que ser muy extensa. El mapa de activación (panel C) muestra que el istmo crítico se encuentra en una zona mucho más concreta (entre los puntos 1 y 2). Los potenciales tardíos decrementales (*decrement-evoked potential* o DEEP), al tener en cuenta las propiedades electrofisiológicas del tejido, son mucho más específicos que cualquier otro potencial tardío y su identificación en un mapa (panel D) permite realizar ablaciones más focales o selectivas. Reproducido de Porta-Sánchez et al.<sup>117</sup> con permiso de Elsevier.

**Tabla 1.3:** Estrategias de ablación de sustrato propuestas por diferentes grupos y representación esquemática.<sup>a</sup>

Estrategia	Sustrato buscado	Esquema	Objetivo del procedimiento	Extensión de la ablación
Líneas	Istmos		Bloquear los istmos identificados	+++
Eliminación de potenciales tardíos	LPs <sup>b</sup>		Eliminación de todos los LPs	++
Eliminación de LAVAs <sup>c</sup>	LAVAs		Eliminación de todos los LAVAs	++++
Homogeneización de la escara	Todos los EGMs anormales		Homogeneizar la escara	++++
<i>Dechanneling</i>	Entrada de los canales		Bloquear la entrada de los canales	+++
Aislamiento eléctrico de la escara	Bordes de la escara		Aislar eléctricamente la escara	++++

<sup>a</sup>Reproducido de Ávila y Arenal<sup>13</sup> con permiso de CTO Editorial.

<sup>b</sup>LPs (*late potentials*): electrogramas separados por >50ms<sup>110</sup> o >20ms<sup>111</sup> o >20ms del EGM local, tras el final del QRS y <1.5mV.<sup>119</sup>

<sup>c</sup>LAVAs (*local abnormal ventricular activity*): potenciales ventriculares, “agudos”, de alta frecuencia, posiblemente de baja amplitud, distintos del *far-field* ventricular, que puede ocurrir durante o después del mismo en ritmo sinusal o puestos de manifiesto con maniobras de estimulación.<sup>112</sup>

### 1.5.3.3. ¿Cómo se evalúa el resultado de la ablación?

Evaluar el resultado agudo de un procedimiento de ablación resulta fundamental, entre otras cosas, para determinar el momento de darlo por finalizado. Sin embargo, el objetivo ideal a conseguir durante un procedimiento de ablación con catéter es todavía materia de debate.

Clásicamente se evaluaba de inducibilidad de TVMSs al final del procedimiento mediante estimulación ventricular programada, siendo el objetivo ideal la ausencia de inducibilidad de ninguna TVMS y, si esto no fuese posible, conseguir al menos que no se induzca la TV clínica. Este abordaje tiene sentido desde el punto de vista fisiopatológico, pues es un modo simple y sencillo de evaluar el impacto que ha tenido la lesión creada en el circuito de la taquicardia, al menos en el momento agudo.

Además, la respuesta a la estimulación ventricular programada se ha relacionado de forma independiente con la recurrencia de arritmias ventriculares a largo plazo. Un meta-análisis que evaluó específicamente el papel de esta técnica en pacientes con TV post-infarto mostró que los pacientes no inducibles tuvieron mucha menor probabilidad de recurrencias, no sólo respecto a pacientes en los que la TV clínica seguía siendo inducible (odds ratio (OR) 0,10), sino también en relación a los que se inducía alguna TV aunque fuese no clínica (OR 0,49).<sup>123</sup> En los últimos años, se ha sugerido que la realización de este test unos días después de la ablación, en lugar de justo al final del procedimiento como se suele realizar habitualmente, presenta mayor capacidad predictiva.<sup>124,125</sup>

No obstante, esta técnica tiene algunas limitaciones que deben ser conocidas: 1) la inducción de arritmias no deja de ser un evento probabilístico, con variaciones descritas en la inducción en diferentes días sin que medie tratamiento o intervención, 2) no tiene una sensibilidad y especificidad perfectas para predecir recurrencias, y 3) tanto los protocolos descritos en la estimulación programada como la definición de “no inducibilidad” han variado entre estudios, pues se puede incluir en la definición la inducción o no únicamente de la TV clínica o, por el contrario, de cualquier TV aunque

ésta no se hubiese documentado previamente.<sup>108</sup>

Aunque se trata de un método imperfecto, en el documento de consenso sobre ablación con catéter de arritmias ventriculares se recomienda utilizar la estimulación programada para evaluar el resultado de la ablación<sup>3</sup> y, de hecho, la no inducibilidad sigue empleándose como parte del objetivo agudo del procedimiento en la mayoría de los centros.<sup>126</sup>

Con la irrupción de la ablación de sustrato se han propuesto otras formas de evaluar el resultado de la ablación, basadas en la estrategia seguida (tabla 1.3). A pesar de ello, en la mayoría de los casos estos métodos se han usado en combinación con la estimulación ventricular programada para testar inducibilidad.

#### 1.5.3.4. Resultados y limitaciones

Estudios multicéntricos pero no randomizados realizados a comienzos del siglo XXI, procedentes de centros pioneros en el tratamiento con catéter de las arritmias ventriculares, sugirieron que esta técnica era eficaz para prevenir las recidivas.<sup>127,128</sup> No obstante, en estos momentos iniciales, las tasas de complicaciones eran altas e incluso, en algunos contextos como en el de la tormenta arrítmica, con una mortalidad relacionada con el procedimiento no despreciable, que podía llegar al 10 %.<sup>129</sup> De hecho, en estos primeros años normalmente se reservaba la ablación como último recurso, tras múltiples episodios de TV o descargas del DAI a pesar de tratamiento antiarrítmico.<sup>130</sup>

Con las mejoras tecnológicas y la experiencia adquirida, la ablación se ha ido expandiendo y empleando con mayor frecuencia en pacientes con arritmias ventriculares. Aunque podría pensarse que la eliminación del circuito responsable de las TVMSs podría ser curativa y evitar el uso de otras terapias, lo cierto es que no es así en la mayoría de los casos. Fundamentalmente por dos motivos: 1) porque la irreversibilidad de las lesiones creadas no se puede garantizar y 2) porque nada hace pensar que el sustrato arrítmico en el contexto de la cardiopatía isquémica (o en otros) sea estático, es decir, no cambie. Más bien al contrario, el largo tiempo que suele

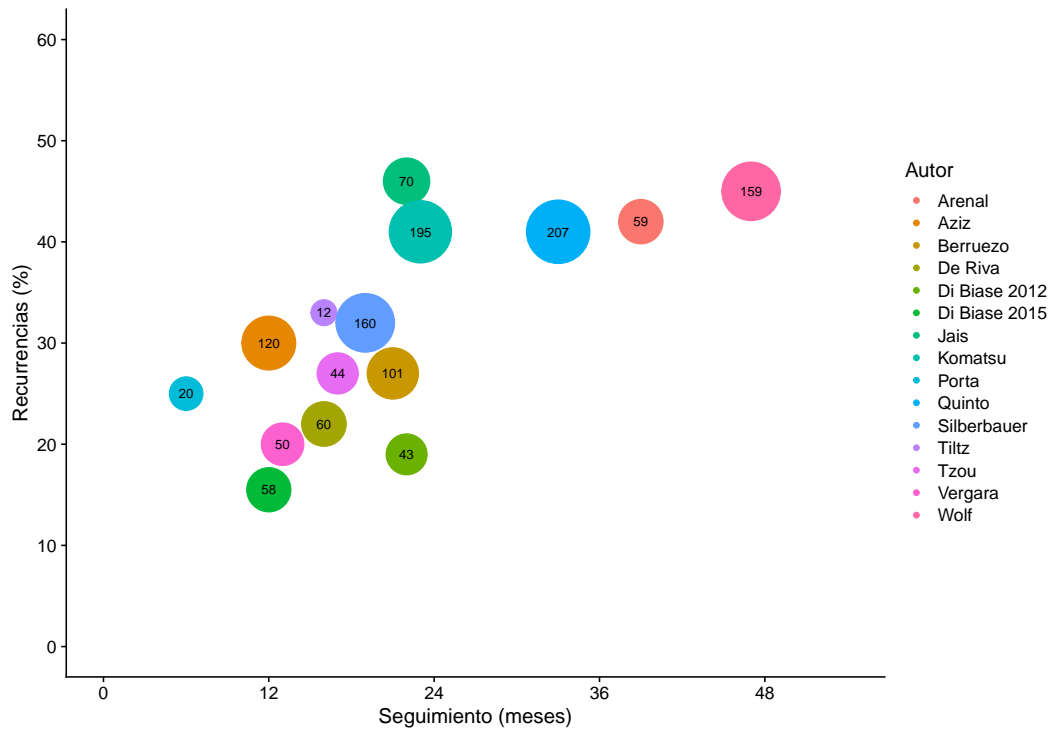
transcurrir entre el infarto y los episodios de TVMSs observado en múltiples estudios, así como la caracterización de la cicatriz mediante resonancia magnética con gadolinio de forma seriada en pacientes con infartos previos, sugieren que con el tiempo se van produciendo pequeños cambios que finalmente acaban creando el caldo de cultivo ideal para la aparición de TVMSs.<sup>131</sup> Así pues, la ablación debe considerarse más bien una terapia encaminada a reducir la carga arrítmica y que sirve como coadyuvante a otras, fundamentalmente el DAI, pero no como sustituta del mismo.<sup>71,72</sup>

Pero aunque las recurrencias son relativamente frecuentes, entre 29-39 % a 18-24 meses,<sup>132</sup> lo cierto es que tiene beneficios innegables, como son la reducción marcada de la carga arrítmica<sup>133,134</sup> y la posibilidad de retirar los FFAA en una amplia mayoría de pacientes.<sup>134</sup> Asimismo, el hecho de conseguir ausencia de recurrencias en el seguimiento se ha asociado con menor mortalidad y necesidad de trasplante cardiaco, sobre todo en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida.<sup>135</sup> Finalmente, cabe destacar que puede resultar un procedimiento salvador en contextos graves como la tormenta arrítmica.<sup>136</sup>

Existen determinadas circunstancias que pueden influir en la eficacia de la ablación, algunas clínicas y otras relativas al procedimiento. La realización de ablación mucho tiempo después de la aparición de una TV,<sup>130,137</sup> el uso concomitante de amiodarona<sup>138</sup>, la FEVI deprimida<sup>134</sup>, la mayor cantidad de escara<sup>139</sup>, la presencia de cicatrices septales o la existencia de canales transmurales<sup>140</sup> son algunos de los factores que se asocian a mayores recurrencias. De los factores del procedimiento, el factor fundamental es conseguir una ablación exitosa, eliminando todo el sustrato y/o consiguiendo la no inducibilidad, ya que es el principal factor asociado a menores recurrencias en el seguimiento<sup>112,119,134</sup>

Las características y los resultados de los estudios observacionales más relevantes y recientes centrados en ablación de sustrato se encuentran resumidos en la tabla 1.4 y la figura 1.16. Quizás animados por estos resultados la ablación ha ido ganando popularidad y va pasando a ser una opción a considerar como tratamiento de primera línea, sobre todo en el contexto de la cardiopatía isquémica.<sup>126</sup> No obstante, a pesar

de la cantidad de estudios observacionales, hay pocos ensayos clínicos que comparen la ablación frente a otras estrategias.



**Figura 1.16:** Representación gráfica de la tasa de recurrencias según el tiempo de seguimiento en diferentes estudios de ablación de sustrato de TVMS. El tamaño de los círculos es proporcional al número de pacientes de cada estudio (presentado en el interior). Actualizado de Ávila y Arenal<sup>13</sup> con permiso de CTO Editorial.

**Tabla 1.4:** Resumen de estudios recientes y relevantes sobre ablación de sustrato en cardiopatía isquémica.<sup>a</sup>

Autores	Año	N	Estrategia	Endpoint	Éxito	Acceso epicárdico	Tiempo RF (min)	Seguimiento (meses)	Recurrencia	Complicaciones mayores
Di Biase <sup>b</sup>	2012	43	Homogeneización cicatriz	NI	100%	100%	74±21	22	19%	0%
Jais	2012	70 (CI 56)	Eliminación LAVA	Eliminación LP	70%	30%	23±11	22 (14-27)	46%	8,60%
Vergara	2012	50 (CI 34)	Eliminación LP	Eliminación LP	84%	36%	NR	13±4	20%	NR
Arenal	2013	59	Eliminación LP	Eliminación LP	80%	No	11±5	39±21	42%	0%
Tilz	2014	12	Aislamiento de la cicatriz	Aislamiento de la cicatriz	50%	No	53±15	16 (10-26)	33%	8,30%
Silberbauer	2014	160	Eliminación LP	Eliminación LP + NI	43%	20%	26 <sup>c</sup>	19 (12-29)	32%	5,50%
Berruero	2015	101 (CI 75)	Eliminación canales	1) Eliminación de canales 2) NI	1) 84% 2) 73%	27%	28±16	21 (11-29)	27%	6,90%
Tzou	2015	44 (CI 32)	Aislamiento de la cicatriz	Aislamiento de la cicatriz	84%	14%	NR	17±9	14%	4,50%
Komatsu	2015	195 (CI 144)	Eliminación LAVA	Eliminación LAVA + NI	49%	41%	28±15	23 (7-38)	41%	5%
Di Biase <sup>b</sup>	2015	58	Eliminación LP	Eliminación LP	84%	10%	68±21	12	15,50%	5%
Wolf	2018	159	Eliminación LAVA	1) Eliminación LAVA 2) NI	1) 64% 2) 85%	78%	36±20	47 (33-82)	45%	7,50%
De Riva	2018	60	Potenciales decrementales	Eliminación de potenciales decrementales + NI	90% (NI)	10%	15 (10-21)	16 (8-23)	22%	5%
Porta	2018	20	Potenciales decrementales	Eliminación de potenciales decrementales + NI	80% (NI)	0%	31±11	6	25%	NR
Aziz	2019	120 (CI 60)	Zona de deceleración	Zona de deceleración + NI	NR	59%	29 (21-38)	12±10	30% (20% en CI)	8%
Quinto	2021	207 (CI 104)	Eliminación canales	1) Eliminación canales 2) NI	1) 71% 2) 66%	36%	16 (10-24)	33,5	41,40%	4,80%

<sup>a</sup>Modificado de Ávila y Arenal<sup>13</sup> con permiso de CTO Editorial.<sup>b</sup>Subgrupo de pacientes en los que se hizo ablación de sustrato.<sup>c</sup>Estimado (sólo se reporta por subgrupos, no en el total de pacientes).

Seguimiento expresado en media±desviación estándar o mediana (rango intercuartílico).

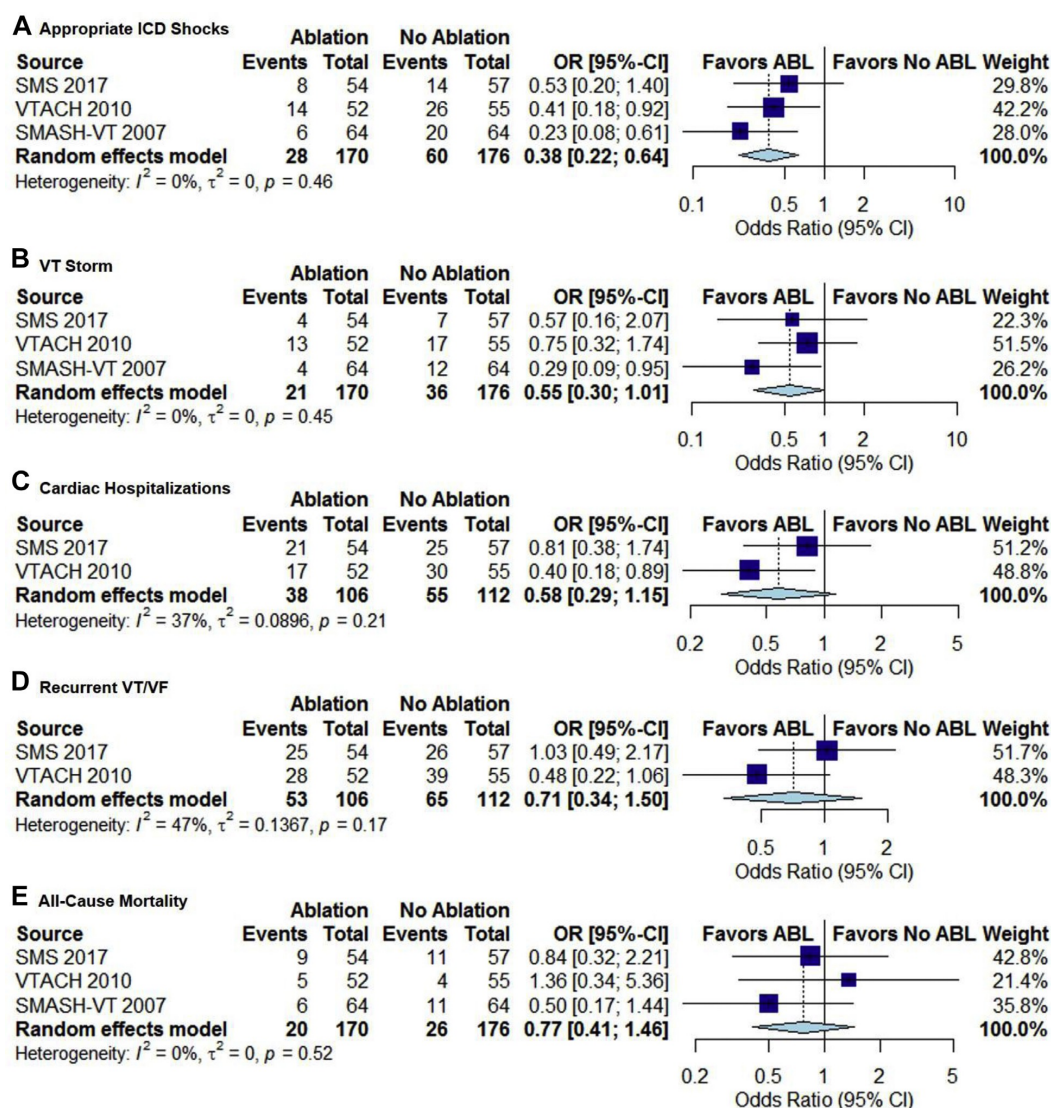
CI: cardiopatía isquémica; LP: como en tabla 1.3; LAVA: como en tabla 1.3; NI: no inducibilidad; NR: no reportado; RF: radiofrecuencia.

En el año 2007 se publicó el estudio SMASH-VT (*Substrate Mapping and Ablation in Sinus Rhythm to Halt Ventricular Tachycardia*),<sup>47</sup> en el que se incluyeron 128 pacientes con infarto de miocardio previo e indicación de DAI por haber presentado FV, TV no tolerada o síncope y TV inducible, o bien pacientes portadores de un DAI en prevención primaria que hubiesen recibido un choque apropiado. Se comparó la ablación con radiofrecuencia basada en sustrato (según lo descrito en el apartado 1.5.3.2) frente al tratamiento médico estándar de la cardiopatía isquémica, con especial hincapié en un adecuado uso  $\beta$ -bloqueantes e IECAs/ARA-II. Ningún paciente estaba recibiendo ni recibió tratamiento antiarrítmico. La ablación supuso una reducción significativa de las terapias del DAI del 65 % (HR 0,35, IC 95 % 0,15-0,78,  $p=0,007$ ) y una reducción de los choques del 73 % (HR 0,27, IC 95 % 0,11-0,67,  $p=0,003$ ), con una tendencia a presentar menor incidencia de tormenta arrítmica (6 % vs 19 %,  $p=0,06$ ).

En el estudio VTACH (*Catheter Ablation of Stable Ventricular Tachycardia Before Defibrillator Implantation in Patients with Coronary Heart Disease*),<sup>46</sup> por su parte, se analizó el efecto de la ablación en 107 pacientes con cardiopatía isquémica crónica a los que se iba a implantar un DAI tras un episodio de TVMS clínicamente estable, bien tolerada hemodinámicamente. A los 2 años de seguimiento el 47 % de los pacientes sometidos a ablación estaban libres de recurrencias frente al 29 % del grupo control, siendo este efecto especialmente marcado en pacientes con FEVI  $>30$  %. En este caso, un 35 % de los pacientes en cada grupo estaban recibiendo amiodarona en el momento de la randomización mientras que a los 12 meses había un 26 % en el grupo de ablación y un 31 % en el grupo control con este tratamiento.

Más reciente es el estudio SMS (*Substrate Modification Study*),<sup>141</sup> en el que se incluyeron 111 pacientes con TV clínicamente inestable o parada cardiaca y/o síncope con TV inducible en un estudio electrofisiológico que fueron randomizados a ablación (y DAI) frente a sólo DAI. El objetivo primario, que fue el tiempo hasta la primera recurrencia de TV/FV, no fue diferente en ambos grupos aunque sí se redujo la cantidad total de recurrencias cuando se incluyeron aquellos episodios repetidos en un mismo paciente.

Por último, en 2019 se publicó un metaanálisis específicamente centrado en estudios de la ablación con catéter en cardiopatía isquémica.<sup>142</sup> La ablación se asoció a una reducción de las descargas apropiadas del DAI y de la tormenta arrítmica, aunque sin encontrarse un efecto significativo en la recurrencia global de TV/FV ni en la mortalidad (figura 1.17).



**Figura 1.17:** Odds ratios combinados de los ensayos clínicos que comparan ablación frente a tratamiento estándar (sin uso rutinario de FFAA) en sujetos con cardiopatía isquémica evaluando terapias apropiadas del DAI (A), tormenta arrítmica (B), ingresos por causa cardiovascular (C), TV/FV recurrente (D) y mortalidad global (E). Reproducido de Martínez et al.<sup>142</sup> con permiso de Elsevier.

### 1.5.3.5. Complicaciones

La ablación con catéter tiene complicaciones a tener en cuenta, algunas de ellas graves, y que derivan de su carácter invasivo, de que se trata de un procedimiento complejo y, generalmente, se realiza en pacientes con cardiopatía avanzada, que son los que tienen más riesgo de sufrir arritmias ventriculares.

Se suelen definir las complicaciones mayores como aquéllas que suponen prolongación del ingreso hospitalario, nueva hospitalización, intervención para su tratamiento o que resultan en daño relevante o muerte (tabla 1.5). Entre ellas se incluyen las complicaciones vasculares (las más frecuentes), deterioro hemodinámico, descompensación de insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico o taponamiento, lesiones neurológicas (accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio), daño valvular o coronario, infarto de miocardio y el fallecimiento intrahospitalario. El resto se consideran complicaciones menores.<sup>3</sup> Dichas complicaciones aparecen en el primer mes (generalmente en las primeras 24-48h) y, dado que no las presentan los FFAA, son probablemente la principal barrera para que muchos médicos y/o pacientes opten por el tratamiento farmacológico como primera opción para el manejo de sujetos con arritmias ventriculares o descargas del DAI.

La incidencia global de complicaciones es difícil de conocer con certeza, ya que depende de múltiples circunstancias, como el contexto clínico en que se realice (p.ej: situaciones de urgencia como la tormenta eléctrica, pacientes en TV incesante o con deterioro clínico y/o hemodinámico) o la procedencia de los datos, pues se ha visto que son ligeramente superiores en estudios de vida real en comparación con los ensayos clínicos.<sup>143</sup> En conjunto se puede decir que la tasa global oscila entre el 7-15 %, incluyendo un 4-11,2 % de complicaciones mayores y un 0-3 % de mortalidad intrahospitalaria, valores que se han mantenido constantes en los últimos años a pesar del aumento notable del volumen de casos, la experiencia acumulada y los avances tecnológicos.<sup>3,144,145</sup> En un amplio estudio que analizó más de 4500 procedimientos de ablación de TV post-infarto realizados en múltiples hospitales de EEUU entre 2002 y

2011, se constató un incremento significativo en el empleo de la técnica, mientras que la tasa de complicaciones y la mortalidad intrahospitalaria se mantuvieron constantes.<sup>144</sup>

Un aspecto clave de cara a generalizar el uso de la ablación con catéter y/o establecerlo como tratamiento preferente respecto al farmacológico, como ocurre con cualquier técnica invasiva, es conseguir que se pueda realizar de la forma más segura posible, con una tasa de complicaciones baja.

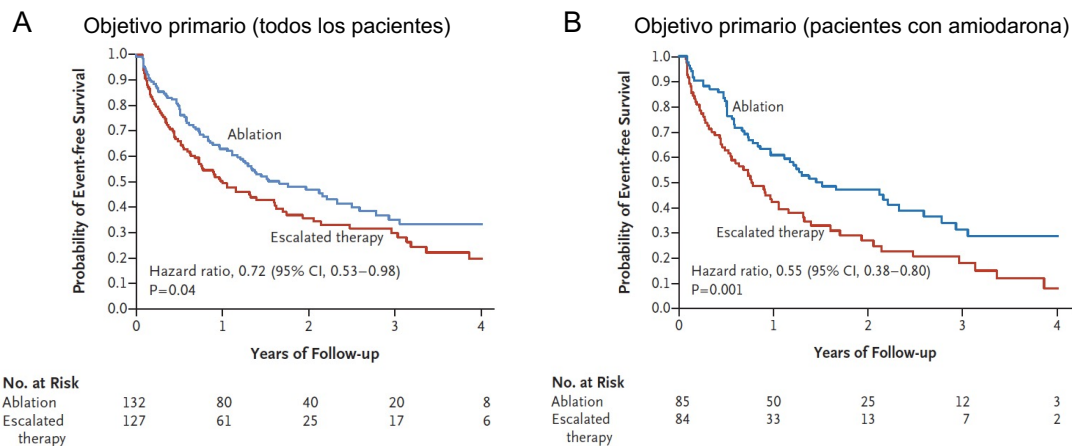
**Tabla 1.5:** Complicaciones mayores de la ablación con catéter de taquicardias ventriculares en pacientes con cardiopatía estructural.

<b>Complicaciones</b>	<b>Incidencia</b>	<b>Mecanismos</b>
Mortalidad intrahospitalaria	0-3 %	Recurrencia de TV, ICC, complicaciones graves
Neurológicas <i>ACV, AIT, hemorragia</i>	0-2,7 %	Embolias sistémicas, anticoagulación
Pericárdicas <i>Taponamiento, derrame, pericarditis</i>	0-2,7 %	Manipulación con el catéter, ablación, perforación epicárdica
Bloqueo AV	0-1,4 %	Ablación próxima al sistema de conducción
Lesión coronaria/infarto	0,4-1,9 %	Ablación próxima a arterias coronarias, manipulación al cruzar la válvula aórtica
Insuficiencia cardiaca/edema de pulmón	0-3 %	Irrigación, inducción de TV, descarga de catecolaminas
Lesión valvular	0-0,7 %	Manipulación del catéter al cruzar la válvula aórtica, atrapamiento del catéter en la mitral, ablación en músculos papilares
Descompensación aguda/deterioro hemodinámico	0-11 %	Sobrecarga de líquidos, hipotensión por TV, anestesia
Lesión vascular	0-6,9 %	Acceso femoral arterial, manipulación del catéter
<b>Total complicaciones mayores</b>	<b>3,8-11,24 %</b>	
<b>Total complicaciones</b>	<b>7-14,7 %</b>	

#### 1.5.4. Fármacos o ablación. Estudios previos.

No existen comparaciones directas entre FFAA y la ablación con catéter como primera línea para el tratamiento de las arritmias ventriculares. En 2015 se publicó un ensayo clínico piloto, el CALYPSO (*Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator*), con intención de comparar la ablación frente a FFAA.<sup>146</sup> Se incluyeron únicamente 27 pacientes (13 en el grupo de ablación y 14 en el de FFAA) de 243 evaluados, la mayoría de los cuales fueron excluidos porque ya estaban con tratamiento antiarrítmico previo, lo que muestra la dificultad de llevar a cabo este tipo de estudios. Los resultados en cuanto a eficacia y seguridad tienen poco valor considerando el pequeño tamaño muestral. El gran ensayo clínico randomizado que ha comparado estas dos estrategias ha sido el VANISH (*Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalated Antiarrhythmic Drug Therapy in Ischemic Heart Disease*),<sup>147</sup> pero en un contexto diferente, puesto que incluyó a pacientes con TV a pesar de estar ya con FFAA y, por tanto, no valorando la ablación como un tratamiento de primera línea. Un total de 259 pacientes fueron randomizados a recibir ablación con catéter (continuando con el FFAA) o a incrementar el tratamiento antiarrítmico, y esto incluía asociar amiodarona si no se estaba tomando, aumentar la dosis de amiodarona si se tomaba menos de 300 mg/d o asociar mexiletina si ya se recibía 300 mg/d o más. El objetivo primario del estudio fue el evento combinado de mortalidad, tormenta arrítmica o descarga del DAI. Tras un seguimiento medio de 28 meses, este evento combinado ocurrió significativamente menos en los pacientes que recibieron ablación frente a los que se escaló el tratamiento (59.1 % frente al 68,5 %, HR 0,72, p=0,04). Este beneficio fue especialmente relevante en los pacientes que tenían como antiarrítmico de base amiodarona (figura 1.18).

Con la salvedad de este estudio, el resto de intentos de comparación entre FFAA y ablación provienen de metaanálisis. En 2016, Santangeli et al.<sup>148</sup> reportaron los datos de un primer metaanálisis que incluyó 8 estudios de FFAA y 6 de ablación. Tanto los FFAA (OR 0,66; p=0,037), sobre todo a expensas de los estudios que



**Figura 1.18:** Curvas Kaplan-Meier del objetivo primario del estudio VANISH en toda la cohorte (A) y en el subgrupo de pacientes que estaban recibiendo amiodarona como tratamiento de base (B). Reproducido con permiso de Sapp et al.<sup>147</sup>, Copyright Massachusetts Medical Society.

incluyeron amiodarona (OR 0,31;  $p < 0,001$ ) como la ablación (OR 0,45;  $p = 0,001$ ) redujeron de forma significativa las terapias apropiadas del DAI comparados con la medicación estándar, pero sin efectos en la mortalidad durante el seguimiento. En un intento de comparación indirecta entre la ablación y los FFAA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Más recientemente se ha publicado un nuevo metaanálisis en red,<sup>149</sup> incluyendo nuevos estudios y empleando un análisis estadístico moderno con técnicas bayesianas, aunque las conclusiones son similares al previo. Se confirma que la amiodarona es el FFAA más eficaz y tanto la amiodarona (HR 0,33; intervalo de credibilidad del 95 % 0,15-0,76) como la ablación (HR 0,52; intervalo de credibilidad del 95 % 0,30-0,89) se asociaron significativamente con menos descargas del DAI, sin encontrarse diferencias entre ambas (HR 0,63; intervalo de credibilidad del 95 % 0,27-1,53). Asimismo, ninguno de los tratamientos tuvo impacto en la mortalidad.

### 1.5.5. Recomendaciones actuales

Se pueden encontrar recomendaciones sobre el manejo de las arritmias ventriculares y el uso tanto de FFAA como de la ablación con catéter en diversos documentos y guías de práctica clínica, que se presentan resumidas en la tabla 1.6. En general, y en este aspecto hay acuerdo, la ablación con catéter se recomienda

en pacientes con episodios recurrentes de TV o tormenta arrítmica, sobre todo si ha fracasado el tratamiento previo con FFAA, o bien si éstos no son tolerados o no se quieren emplear por algún motivo (decisión del paciente, riesgo de efectos adversos, etc...).

Sin embargo, hay discordancias en la actitud a seguir tras un primer episodio de TV. Mientras que las guías de muerte súbita y arritmias ventriculares de la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology) (ESC) de 2015<sup>71</sup> proponen ambas alternativas, ablación con catéter o FFAA, tras un primer episodio (clase IIa, nivel de evidencia B), dejando la elección al médico tratante, las guías americanas de 2017 del American College of Cardiology (ACC) y la AHA<sup>72</sup> no abogan expresamente por comenzar tratamiento tras un episodio único de TV y propone un manejo progresivo en pacientes con episodios recurrentes, empezando con FFAA como primera elección (clase I, nivel de evidencia B-R) y ablación con catéter si estos fallan o existe intolerancia (clase I) a amiodarona (nivel de evidencia B-R) u otros FFAA (nivel de evidencia B-NR), mientras que se considera su uso potencial como primera línea con una recomendación clase IIb (nivel de evidencia C-LD). Estas recomendaciones son muy similares a las presentadas en el documento de consenso de ablación con catéter de arritmias ventriculares.<sup>3</sup>

A pesar de esto, según los resultados de una reciente encuesta, en pacientes con cardiopatía isquémica previa que presentan un episodio de TV, la ablación es la estrategia preferida por la mayoría de los centros en Europa.<sup>126</sup>

**Tabla 1.6:** Resumen de las recomendaciones sobre el uso de fármacos y/o ablación para el tratamiento y prevención de las arritmias ventriculares en la cardiopatía isquémica crónica.<sup>3,71,72</sup>

Recomendaciones	Clase, NE
<i>Guías europeas (ESC) de arritmias ventriculares y muerte súbita 2015</i>	
Podría considerarse el uso de amiodarona para el alivio de síntomas relacionados con arritmias ventriculares en pacientes con infarto de miocardio antiguo, pero no tiene efecto sobre la mortalidad.	IIb B
Se recomienda amiodarona o ablación con catéter en pacientes con descargas recurrentes del DAI secundarias a TV sostenidas.	I B
Se recomienda la ablación quirúrgica en TV refractarias a fármacos antiarrítmicos tras fracaso de ablación convencional.	I B
Debería considerarse el tratamiento con amiodarona para prevenir TV en pacientes con o sin DAI.	IIa C
Debería considerarse amiodarona o ablación con catéter tras un primer episodio de TV sostenida en pacientes con DAI.	IIa B
Puede considerarse el uso de amiodarona en pacientes con TV/FV como alternativa al DAI en caso de que éste no esté disponible, esté contraindicado por razones médicas o sea rechazado por el paciente.	IIb C
El uso de bloqueantes de canales de sodio (antiarrítmicos clase IC) está contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.	III B
<i>Guías americanas (ACC/AHA/HRS) de arritmias ventriculares y muerte súbita 2017</i>	
En pacientes con cardiopatía isquémica y arritmias ventriculares recurrentes con síntomas significativos o descargas del DAI a pesar de adecuada programación del dispositivo, el tratamiento con betabloqueantes, amiodarona o sotalol es útil para reducir arritmias recurrentes.	I B-R
En pacientes con infarto de miocardio previo y episodios recurrentes de TVs sostenidas o que se presentan con tormenta arrítmica y han fracasado o son intolerantes la amiodarona u otros antiarrítmicos, se recomienda la ablación con catéter.	I B-R (amio) I B-NR (otros)
En pacientes con cardiopatía isquémica y descargas del DAI por TVMS, o TVMS sintomática recurrente o hemodinámicamente tolerada, la ablación con catéter puede considerarse como primera línea terapéutica para reducir recurrencias.	IIb C-LD
En pacientes con infarto de miocardio previo, los antiarrítmicos de clase IC no deben usarse.	III B-R

Tabla 1.6: (continúa...)

Recomendaciones	Clase, NE
<i>Documento de consenso sobre ablación con catéter de arritmias ventriculares 2019</i>	
En pacientes que presentan TV monomórficas recurrentes a pesar de tratamiento crónico con amiodarona, se recomienda ablación con catéter en lugar de escalar tratamiento antiarrítmico.	I B-R
En pacientes que presentan TV monomórficas recurrentes a pesar de FFAAs o cuando éstos están contraindicados o no se toleran, se recomienda la ablación con catéter para reducir las TV recurrentes.	I B-NR
En pacientes con tormenta arrítmica refractaria a FFAA, se recomienda la ablación con catéter.	I B-NR
En pacientes con TVs monomórficas recurrentes, en los que los FFAAs no se quieren emplear, puede ser útil la ablación con catéter.	IIa C-EO
En pacientes con DAI que presentan un primer episodio de TV monomórfica, se puede considerar la ablación con catéter para reducir el riesgo de TVs recurrentes o terapias del DAI.	IIb A
En pacientes con infarto de miocardio previo y episodios recurrentes de TV sostenida sintomática en los que la ablación con catéter endocárdica no ha sido exitosa y que tienen ECG, mapa endocárdico o evidencia por pruebas de imagen de sustrato subepicárdico, se puede considerar la ablación epicárdica.	IIb C-LD



## 2

# Hipótesis y justificación del estudio

En pacientes con infarto de miocardio previo que presentan TVMS, el DAI es la terapia fundamental para prevenir la muerte súbita. Sin embargo, la recurrencia de eventos arrítmicos es frecuente y tiene consecuencias importantes, pudiendo provocar descompensación de insuficiencia cardiaca, tormenta arrítmica o descargas repetidas del DAI. Todo ello tiene impacto deletéreo en la calidad de vida y aumenta la morbilidad e incluso la mortalidad de estos pacientes. Así pues, en este contexto, es razonable plantear el empleo de estrategias para prevenir la aparición de nuevas arritmias, fundamentalmente tratamiento con FFAA o considerar la realización de un procedimiento de ablación. Sin embargo, como se ha descrito, ninguna de estas dos opciones está exenta de riesgos. Por un lado, los FFAA tienen efectos secundarios significativos que obligan a su retirada en un porcentaje alto de pacientes<sup>45</sup> y, por otro, la ablación tiene complicaciones que, aunque poco frecuentes, son potencialmente graves.<sup>3,144,145</sup>

En este contexto existe una laguna en la evidencia científica y son necesarios, así se reconoce en las guías de práctica clínica y en documentos de consenso sobre el manejo arritmias ventriculares, estudios encaminados a decidir cuál es la mejor estrategia terapéutica inicial en pacientes con TVMS más allá del implante de DAI.<sup>3,71</sup>

Para intentar dar respuesta a este problema clínico no resuelto, se diseñó y llevó a

cabo el ensayo clínico SURVIVE-VT (*Substrate Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Symptomatic Ventricular Tachycardia in Ischemic Heart Disease*). La hipótesis del estudio es que la ablación, centrada en la eliminación de todo el sustrato arrítmico posible pero simplificando el procedimiento de forma que se evite la inducción repetida de arritmias, —haciéndolo mucho más tolerable para el paciente y, por tanto, minimizando las complicaciones—, es superior a los FFAA considerando el balance entre la eficacia y la seguridad de ambos tratamientos.

# 3

## Objetivos

El **objetivo principal** del ensayo clínico SURVIVE-VT fue comparar, en términos de eficacia y seguridad, la ablación completa de sustrato endocárdico durante ritmo sinusal, evitando las inducciones repetidas de TV durante el procedimiento, frente al uso de FFAA en pacientes con infarto de miocardio previo que hubiesen presentado descarga del DAI o TVMS sintomáticas. Para ello se analizó, al cabo de 2 años de seguimiento, la incidencia del evento combinado de muerte cardiovascular, descarga apropiada del DAI, hospitalización por empeoramiento de insuficiencia cardíaca o por complicación grave relacionada con el tratamiento, bien derivada del procedimiento de ablación o por un efecto secundario grave del FFAA.

Los **objetivos secundarios** fueron analizar el impacto y evaluar la existencia de diferencias entre ambos tratamientos en:

- La mortalidad cardiovascular y en la mortalidad total.
- La incidencia de terapias apropiadas DAI: descargas, EAT y terapias totales.
- Las tasas de recurrencia de TV.
- Las hospitalizaciones por arritmias ventriculares, por insuficiencia cardíaca o por cualquier causa cardiovascular.

- La incidencia de eventos arrítmicos graves como la TV lenta no detectada por el DAI, TV incesante o tormenta eléctrica.
- La incidencia de complicaciones o efectos secundarios graves relacionados con cada uno de los tratamientos.
- Las terapias inapropiadas del DAI: descargas, EAT y totales.
- La evolución de la función ventricular a largo del seguimiento.
- El impacto sobre la calidad de vida.

# 4

## Material y Métodos

### 4.1. Diseño del estudio

El SURVIVE-VT fue un ensayo clínico fase IV, propuesto por los investigadores, patrocinado por instituciones académicas, randomizado y controlado, llevado a cabo en 9 centros del país, todos ellos con experiencia en realizar ablación de sustrato de TVs. Los centros participantes y los investigadores de cada centro se detallan en el apéndice A. El Comité Ejecutivo diseñó y llevó a cabo el ensayo clínico. Los detalles y la composición de los diferentes comités del estudio, así como los centros participantes están detallados en el apéndice B. La Fundación de Investigación Biomédica Hospital Gregorio Marañón fue el centro coordinador del estudio. El protocolo del estudio fue aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios así como por el Comité Ético de cada centro participante (apéndice C). Todos los pacientes fueron informados adecuadamente y dieron su consentimiento por escrito para participar.

La randomización y la monitorización clínica del estudio se llevaron a cabo por Alpha Bioresearch SL., que también actuó como centro coordinador de datos. El estudio fue financiado con fondos del Instituto de Salud Carlos III y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (EC08/0296), con apoyo adicional no condicionado

de Biosense Webster (Diamond Bar, California). El ensayo clínico está registrado en ClinicalTrials.gov con el identificador NCT03734562 y en la base de ensayos clínicos europeos EudraCT con el número 2009-011163-36.

## 4.2. Criterios de inclusión y exclusión

### Criterios de inclusión

Fueron elegibles para participar en el ensayo clínico aquellos pacientes con infarto de miocardio previo, que estando con tratamiento médico óptimo, habían presentado TVMS tratada con descarga del DAI o tratada con EAT si ésta se había acompañado de síncope o presíncope. De cara a potenciar el reclutamiento, en el año 2013 el Comité Ejecutivo del estudio propuso como nuevo criterio incluir a pacientes que debutasen con TVMS hemodinámicamente inestable o síncope. Dicho criterio fue implementado tras su aprobación por el Comité Ético.

Así pues, los criterios de inclusión fueron:

1. Edad superior o igual a 18 años.
2. Historia de infarto de miocardio antiguo (antigüedad superior a 6 semanas en el momento del reclutamiento).
3. Tratamiento médico óptimo que incluyera toda medicación indicada en pacientes con disfunción ventricular, es decir,  $\beta$ -bloqueantes y vasodilatadores (la intolerancia a  $\beta$ -bloqueantes no se consideraba un criterio de exclusión), y haber presentado:

a) Al menos una descarga por TVMS (independientemente de su ciclo).

Asimismo, se incluyeron pacientes cuyos episodios de TV habían provocado síncope o presíncope, aunque hubiesen respondido EAT. El episodio índice debía haberse producido en los 6 meses previos al momento de la inclusión.

o

- b) TVMS (independientemente del ciclo) que suponga una indicación formal para implante de DAI.

#### Criterios de exclusión

Fueron criterios de exclusión del estudio las siguientes condiciones:

1. Tratamiento antiarrítmico crónico concomitante o indicación para recibirlo (ej: episodios de fibrilación auricular previos con descargas inapropiadas). El episodio índice debía producirse en ausencia de tratamiento con FFAA (no fue un criterio de exclusión el tratamiento con FFAA de forma aguda durante el ingreso del episodio índice).
2. Uso de otros FFAA diferentes al experimental como tratamiento concomitante (p. ej: dronedarona).
3. Procedimiento de ablación de sustrato en los 6 meses previos a la inclusión.
4. Sustrato arritmogénico no relacionado con infarto de miocardio crónico.
5. Presencia de trombo intraventricular.
6. Contraindicación para anticoagulación.
7. Doble prótesis mitral y aórtica.
8. Creatinina sérica superior 2,5mg/dl.
9. FEVI inferior al 10 %.
10. Clase funcional IV de la New York Heart Association (NYHA).
11. Angina inestable no tratable.
12. Contraindicaciones para el tratamiento con amiodarona y sotalol (la contraindicación para uno solo de los fármacos no es un criterio de exclusión).
13. Esperanza de vida inferior a 3 años.
14. Negativa a firmar el consentimiento informado.
15. Embarazo y/o lactancia.
16. Mujeres en edad reproductiva.

### 4.3. Aleatorización

Tras confirmar que los pacientes eran elegibles para el ensayo clínico, se les ofrecía participar en el mismo. Sólo tras la firma del consentimiento informado, los sujetos eran aleatorizados de modo 1:1 a recibir ablación con catéter (grupo de ablación) o FFAA (grupo de FFAA). Dado el carácter invasivo de procedimiento de ablación, tanto los pacientes como sus médicos tratantes eran conscientes del tratamiento asignado. El Comité de Adjudicación de Eventos no conocía el tratamiento recibido por los pacientes. La aleatorización se realizó mediante el empleo de sobres prenumerados, sellados y opacos, agrupados en bloques permutados de 4 y un generador de números aleatorios. Cada vez que se solicitaba una randomización, el centro de aleatorización asignaba un número, se abría el sobre con el tratamiento a recibir y se informaba al investigador por teléfono. Una vez realizada la aleatorización, a los sujetos del grupo de ablación se les debía realizar el procedimiento en los siguientes 15 días mientras que los sujetos del grupo de FFAA comenzaban inmediatamente con el tratamiento médico.

### 4.4. Seguimiento

Tras la inclusión se realizó una valoración inicial de cara a recoger información demográfica y médica de los participantes, incluyendo un ECG, un ecocardiograma, analítica completa (hemograma, coagulación, iones, función renal, perfil hepático y hormonas tiroideas), medicación concomitante así como la versión española del cuestionario de salud de 36 ítems (SF-36)<sup>150</sup> (disponible en el apéndice D). Se realizaron 8 visitas de seguimiento, a los 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses desde la inclusión. Estas visitas consistían en una evaluación clínica y del tratamiento médico, exploración física, ECG, interrogación del DAI, despistaje de arritmias ventriculares y valoración de posibles eventos adversos. El Comité de Adjudicación de Eventos interpretó las interrogaciones del dispositivo y revisó todos los eventos adversos de cara a determinar su posible relación con el tratamiento asignado. Se realizaron ecocardiogramas de control a los 3,

12 y 24 meses; radiografía de tórax y analíticas a los 6, 12, 18 y 24 meses; y el SF-36 se reevaluó a los 6, 12 y 24 meses.

En la tabla 4.1 se presenta el calendario de seguimiento y las pruebas realizadas en cada uno de los seguimientos del estudio, de acuerdo al protocolo del mismo.

**Tabla 4.1:** Organigrama de visitas y evaluaciones durante el estudio

VISITA	-1	1	2	3	4	5	6	7	8
	Screening	Inclusión	Seg.	Seg.	Seg.	Seg.	Seg.	Seg.	Final
Meses	-7 a 0 días	0	1	3	6	9	12	18	24
Consentimiento informado	X								
Crit. inclusión/exclusión	X								
Aleatorización		X							
Historia clínica	X								
Exploración física	X		X	X	X	X	X	X	X
Tratamientos concomitantes	X								
Medicación de estudio			X	X	X	X	X	X	X
ECG	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ablación o inicio FFAA		X							
Ecocardiograma	X			X			X		X
Rx. Tórax					X		X	X	X
Analítica	X				X		X	X	X
Revisión de DAI			X	X	X	X	X	X	X
Cuestionario SF-36	X				X		X		X
Eventos adversos no graves			X	X	X	X	X	X	X
Eventos adversos graves			X	X	X	X	X	X	X

## 4.5. Descripción de los tratamientos

### 4.5.1. Ablación con catéter

Por protocolo, el procedimiento de ablación debía realizarse en los siguientes 15 días a la aleatorización utilizando una estrategia de ablación completa de sustrato endocárdico, con el objetivo de eliminar todo el sustrato arritmogénico posible y **evitando la inducibilidad de taquicardias**. Para el estudio electrofisiológico se emplearon al menos 2 catéteres cuadripolares colocados en el His y en el ápex o tracto de salida del ventrículo derecho, como referencias para el mapeo y para estimular. El abordaje del ventrículo izquierdo se realizó mediante acceso retroaórtico o transeptal.

Se empleó sistema de mapeo electroanatómico tridimensional en todos los casos. La ablación se realizó con catéteres de punta irrigada de 3,5mm.

#### Mapa de voltaje endocárdico e identificación del sustrato

Se debía realizar un detallado mapa de voltaje endocárdico durante ritmo sinusal o estimulando el ápex del ventrículo derecho a un ciclo de 600ms. Para definir de forma lo más exacta posible el sustrato arrítmico, se exploraron múltiples zonas del ventrículo, con una separación máxima entre puntos de 10mm en la zona de bajo voltaje . El mapeo de la cicatriz se realizó del siguiente modo:

1. Definición y medida del área de cicatriz total y la cicatriz densa fijando los límites de voltaje en 1,5mV y 0,5mV.
2. Identificación de los EGMs con componentes aislados y/o potenciales tardíos así como de los canales de conducción lenta siguiendo la metodología previamente descrita por nuestro grupo.<sup>111,114</sup> Éstos se definieron como aquellos EGMs registrados en la cicatriz o su borde y tenían componentes dobles o múltiples separados por una línea isoeletrica  $\geq 50$ ms o con señales de muy baja amplitud. Los canales de conducción lenta se definieron como corredores de estos EGMs, bien diferenciados del tejido circundante por un mayor voltaje y conectados al miocardio sano en al menos un punto. Los mapas de voltaje se analizaron modificando los puntos de corte de voltaje superior e inferior para identificar dichos canales en el interior de la cicatriz.
3. Topoestimulación desde las zonas de EGMs identificadas y desde los canales de conducción lenta intentando reproducir la morfología de la TV documentada (bien el ECG o el EGM almacenado en el DAI).

Es importante reseñar que la inducción de TV no era necesaria ni se recomendó para guiar la ablación.

#### Ablación completa del sustrato endocárdico

En todos los pacientes se debía llevar a cabo una ablación completa del sustrato endocárdico, esto es, todas las áreas anormales del ventrículo, asociadas con conducción lenta, tales como los EGMs con componentes aislados y/o potenciales tardíos y los canales de conducción lenta debían ser objetivo de la ablación. Los parámetros de radiofrecuencia recomendados eran: aplicaciones de hasta 60 a 120 segundos en cada punto, con una temperatura objetivo máxima de 45°C y potencias entre 30 y 50W. La irrigación con suero salino estaba programada basalmente a 2 ml/min, incrementándose a 17-30 ml/min durante las aplicaciones en función de la potencia administrada. Los objetivos del procedimiento eran:

1. Eliminación de todos los EGMs con componentes aislados y/o potenciales tardíos y los EGMs localizados en los canales de conducción lenta.
2. Ausencia de captura local a 10 mA x 2 ms en los sitios donde dichos EGMs habían sido marcados.

Siempre y cuando hubiese documento de la TV clínica, la recomendación para los operadores era eliminar también su inducibilidad. Sin embargo, la ablación no se realizaba nunca durante TV a menos que se indujese de forma espontánea y fuese bien tolerada. El protocolo de estimulación ventricular programada para valorar inducibilidad se realizó únicamente tras la ablación de sustrato y a criterio del operador responsable del procedimiento. En caso de que la TV clínica siguiese siendo inducible se realizaban aplicaciones adicionales en la zona de la cicatriz relacionada con la misma.

#### Protocolo de anticoagulación

Tras el acceso al ventrículo izquierdo se empleó heparina sódica intravenosa para mantener un tiempo de coagulación activada >250s. Después del procedimiento, 6 horas después de la retirada de introductores, se comenzó anticoagulación oral que se mantuvo durante al menos 1 mes o de forma indefinida si el paciente tenía indicación de anticoagulación crónica.

### 4.5.2. Fármacos antiarrítmicos

Los pacientes asignados al grupo de FFAA comenzaron el tratamiento antiarrítmico el día de la randomización. Se establecieron 3 posibles pautas de tratamiento:

#### Pauta #1: Amiodarona + carvedilol

- Amiodarona con dosis de carga de 400 mg/12h durante 2 semanas seguido de 200 mg/12h 4 semanas y desde entonces 200 mg/d como dosis de mantenimiento.
- Carvedilol titulado según tolerancia clínica y frecuencia cardíaca. La dosis objetivo era de 25 mg/12h. Se permitía el uso de otro betabloqueante a criterio del investigador responsable, su dosis objetivo sería la equivalente a la descrita para el carvedilol.

#### Pauta #2: Sotalol + carvedilol

- Sotalol titulado hasta dosis de 120 mg/12h u 80 mg/8h. Se realizó ajuste de dosis en caso de aclaramiento de creatinina  $<60$  ml/min.
- Carvedilol u otro betabloqueante según lo descrito en la *pauta #1*.

#### Pauta #3: Amiodarona

- Amiodarona según lo descrito en la *pauta #1*.

A menos que existiesen contraindicaciones, los pacientes debían ser tratados según la *pauta #1*, ya que está considerada como la estrategia más eficaz.<sup>45</sup> Aquellos pacientes con contraindicación para recibir tratamiento con amiodarona, fueron tratados según la *pauta #2* y, finalmente, los pacientes con contraindicaciones o intolerancia a  $\beta$ -bloqueantes recibieron la *pauta #3*. Debido a sus efectos inotrópicos negativos y su riesgo proarrítmico de *torsades des pointes*, el sotalol se evitó en pacientes con disfunción ventricular muy grave (FEVI  $<20$  %).

## 4.6. Programación del desfibrilador

De cara a minimizar sesgos en la detección de arritmias en el seguimiento, la programación de los DAIs tras la aleatorización se realizó de acuerdo a un protocolo estandarizado. Dado que ni los fabricantes ni los modelos de dispositivos iban a ser homogéneos y que existen variaciones en los algoritmos de detección y en las formas de programación entre ellos, se establecieron unas líneas generales a las que ceñirse de acuerdo a las peculiaridades de cada modelo de DAI:

- Zona de TV/TV1: frecuencia de detección 15-20 latidos por minuto (lpm) por debajo de la TV más lenta documentada en el paciente, hasta un máximo de 320ms. En esta zona se programaron EATs con 4 ráfagas de 10 estímulos al 91 % de la longitud de ciclo de la taquicardia, pero no descargas.
- Zona de TV rápida/TV2: detección desde 320 a 260ms. Se programó una ráfaga de EAT (bien 6 estímulos al 84% u 8 al 88% de la longitud del ciclo de la taquicardia, seguidas de descargas a máxima energía.
- Zona de FV: detección por debajo de 260ms con descargas a máxima energía y EAT antes o durante la carga si estuviese disponible.
- Frecuencia de estimulación basal a 40-50 lpm a menos que existiese indicación de estimulación permanente.
- Activación de los discriminadores de diagnóstico de taquicardias supraventriculares con el fin de minimizar las terapias inapropiadas (morfología, inicio súbito, estabilidad, algoritmos específicos en dispositivos doble cámara) así como retraso en la administración de la terapia (al menos 2 minutos).

Tras la publicación de los ensayos clínicos MADIT-RIT<sup>49</sup> y ADVANCE-III<sup>50</sup> en 2012 y 2013 respectivamente, se recomendaron encarecidamente programaciones con retraso del tiempo a terapia o prolongación de los intervalos de detección tal y como se realizó en dichos estudios.

## 4.7. Descripción y definición de los eventos del estudio

De cara a valorar adecuadamente el potencial papel de los tratamientos objeto de estudio se analizaron aspectos relativos no sólo a su eficacia sino también a la seguridad de los mismos.

Así, para el **evento primario** del ensayo clínico se evaluó la incidencia al cabo de los 2 años de seguimiento del evento compuesto por:

1. Muerte cardiovascular: muerte súbita, insuficiencia cardiaca refractaria o infarto de miocardio.
2. Descarga apropiada del DAI.
3. Hospitalización por empeoramiento de insuficiencia cardiaca.
4. Complicación grave relacionada con el procedimiento de ablación con catéter o efecto secundario grave relacionado con el fármaco antiarrítmico.

La hospitalización por empeoramiento de insuficiencia cardiaca se definió como la estancia hospitalaria de al menos una noche requiriendo diuréticos intravenosos o incremento sustancial en la dosis oral (al menos 40 mg de furosemida / 10 mg de torasemida o dosis equivalente).

Las complicaciones graves relacionadas con cualquiera de los dos tratamientos incluían la aparición de TV incesante o lenta, por debajo de la ventana de detección del DAI, la insuficiencia cardiaca aguda o empeoramiento de insuficiencia cardiaca crónica que prolongase la estancia hospitalaria y la muerte atribuible al tratamiento.

Las complicaciones graves específicamente relacionadas con el procedimiento de ablación incluían el accidente isquémico transitorio o cerebrovascular, el infarto de miocardio, el sangrado que requiriese transfusión, el derrame pericárdico severo, el taponamiento cardiaco, o las complicaciones vasculares que requiriesen cirugía.

Las complicaciones graves relacionadas con los FFAA se definieron como la aparición de:

- Bradicardia grave, definida como frecuencia cardiaca menor a 40 lpm o entre 40 y 60 lpm si se acompañaba de síntomas de insuficiencia cardiaca, presíncope o síncope.
- Hipertiroidismo clínico, definido como una hormona estimulante del tiroides (TSH) menor de 0.5 mcU/ml o indetectable y elevación de T3 y/o T4.
- Hipotiroidismo clínico, definido por un incremento de la TSH y reducción de T3/T4.
- Toxicidad hepática, definida por una elevación de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y/o de la gamma-glutamil transferasa (GGT) de al menos 2 veces comparado con sus niveles basales.
- Toxicidad pulmonar, definida por la aparición de fibrosis pulmonar confirmada en la radiografía de tórax y con test de difusión.

El Comité de Seguridad y Monitorización de Datos realizó análisis intermedios de seguridad a lo largo del ensayo clínico, cada 6 meses o antes si fue preciso debido a algún evento relevante. Asimismo, se definieron unos **criterios de interrupción del estudio** en caso de existir problemas de seguridad en relación con uno o ambos tratamientos. Estos criterios fueron:

1. Mortalidad en el seguimiento superior al 10 % en los primeros 180 días.
2. Tasa de complicaciones graves relacionadas con la ablación (tal y como se han definido) superiores al 5 %.
3. Tasa de complicaciones graves relacionadas con los FFAA superiores al 20 % en los primeros 180 días.

Además del evento principal, en el protocolo se especificaron una serie de **eventos secundarios** a analizar, que incluyeron:

1. Evaluación de la incidencia de cada uno de los componentes del objetivo primario.
2. Mortalidad global por cualquier causa.
3. Terapias apropiadas del DAI: incidencia de ATP e incidencia de terapias totales.
4. Recurrencia de TV documentada.
5. Hospitalización por arritmias ventriculares.
6. Hospitalización por cualquier causa cardiovascular.
7. Incidencia combinada de TV lenta no detectada por el DAI, TV incesante o tormenta eléctrica.
8. Terapias inapropiadas del DAI: incidencia de descargas, incidencia de ATP e incidencia de terapias totales.
9. Evolución de la FEVI a lo largo del seguimiento.
10. Cambios en la calidad de vida, evaluados mediante el SF-36.

Finalmente, a raíz de la publicación de los ensayos clínicos VANISH<sup>147</sup> y BERLIN-VT (*Preventive or Deferred Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Defibrillator*)<sup>151</sup>, y con fines únicamente exploratorios, se analizaron los eventos primarios tal y como se definieron en dichos estudios en nuestra cohorte de pacientes. El evento primario del VANISH fue el compuesto por mortalidad total, tormenta eléctrica o terapia apropiada del DAI con un periodo de *blanking* de 30 días, mientras que en el BERLIN-VT fue el compuesto por mortalidad total e ingreso (al menos una noche) por arritmias ventriculares sintomáticas o por empeoramiento de insuficiencia cardiaca.

## 4.8. Análisis estadístico

Se estimó una incidencia acumulada del evento primario del 40% en el grupo de FFAA tras 2 años de seguimiento. Para detectar con una potencia del 80% una reducción del riesgo absoluto del 20% (50% del riesgo relativo) en el evento primario con un nivel de confianza del 5% (2 colas), se calculó, empleando la  $\chi^2$  con corrección de continuidad, un tamaño muestral de 180 sujetos. No se planificó un incremento del

tamaño muestral en función de las pérdidas durante el seguimiento ya que el análisis se iba a realizar por intención de tratar y porque las pérdidas, según los datos de ensayos clínicos de pacientes portadores de DAI, son en general muy bajas.

El reclutamiento de pacientes comenzó en septiembre de 2010. Dada la baja tasa de inclusión de pacientes se autorizaron por parte del Comité Ejecutivo extensiones del periodo de reclutamiento. En Julio de 2017 se habían incluido un total de 145 pacientes (80.6% de los 180 inicialmente planeados). Considerando el ritmo de inclusión, se estimó que alcanzar el tamaño muestral original llevaría al menos 2 años más por lo que el Comité Ejecutivo del estudio decidió parar el reclutamiento y analizar los resultados.

Todos los análisis se llevaron a cabo siguiendo el principio de intención de tratar. Las variables continuas se presentan como media $\pm$ desviación estándar o mediana y percentiles 25-75 en función de si seguían o no una distribución normal, mientras que las variables categóricas se resumen como frecuencias y porcentajes.

Se utilizó el análisis de supervivencia basado en el tiempo al primer evento para estimar y comparar las tasas de incidencia del evento primario del estudio así como los eventos secundarios tiempo-dependientes. El resto de eventos secundarios se analizó empleando la suma de rangos de Mann-Whitney, la  $t$  de student para datos independientes o apareados, la  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher según fuese necesario. Se obtuvieron curvas de supervivencia Kaplan-Meier para estimar la tasa de supervivencia libre de eventos y se compararon las diferencias de supervivencia entre los grupos mediante el test *log-rank*. Se calcularon los cocientes de riesgo instantáneos, en adelante hazard ratio (HR), y sus intervalos de confianza (ICs) del 95% mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. La asunción de la proporcionalidad de riesgos se analizó y confirmó tanto visualmente, con gráficas representando las curvas de supervivencia (log-log) frente al logaritmo del tiempo, como estadísticamente chequeando los residuales de Schoenfeld.<sup>152</sup> Los pacientes que abandonaron el estudio o se perdieron en el seguimiento se censuraron en el momento de último contacto. No hubo valores perdidos en las variables basales principales (edad, sexo y FEVI). No se

emplearon técnicas de imputación para valores perdidos en otras variables.

Todos los tests estadísticos fueron de 2 colas y un valor  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativos. El análisis estadístico se realizó con el programa *R* versión 4.0.2,<sup>153</sup> y los paquetes *rms*,<sup>154</sup> *Hmisc*,<sup>155</sup> *survival*,<sup>156</sup> *survminer*<sup>157</sup> y *ggplot2*.<sup>158</sup>

#### 4.8.1. Análisis post hoc

Aunque no estaban especificados en el plan estadístico inicial del estudio, se llevaron a cabo una serie de análisis adicionales.

En primer lugar se realizó, mediante regresión de Cox, un análisis del objetivo primario ajustando el efecto del tratamiento por ciertas características basales que se consideraron clínicamente relevantes: la edad, la FEVI y el ciclo de la TV índice. Este análisis, además de evaluar el papel del tratamiento ajustado por dichas variables, permite analizar la heterogeneidad del efecto del tratamiento en función de las mismas. Para ello, se representó la supervivencia libre del evento primario a los 24 meses del seguimiento para ambos brazos de tratamiento en función de cada una de estas variables (véase apartado 5.2.1, página 88). La elección de estas variables no es arbitraria. A la hora de comparar una estrategia de tratamiento invasiva, como la ablación, frente a otra basada en tratamiento médico, tiene sentido evaluar el comportamiento de las dos estrategias de tratamiento objeto de estudio en función de la edad de los sujetos, mientras que es razonable pensar que la FEVI y el ciclo de la TV pueden influir tanto en la eficacia como en los efectos adversos de ambos tratamientos, condicionando así su riesgo/beneficio neto. Aunque son contextos diferentes, estas variables han resultado ser relevantes en algunos de los ensayos clínicos previos sobre la ablación de TV. De hecho, el análisis de subgrupos del estudio VANISH<sup>147</sup> mostró unos mejores resultados de la ablación en comparación con la escalada de FFAA en sujetos con menor FEVI, mayor edad y TV más lentas evaluando un objetivo de eficacia. Por el contrario, en el VTACH<sup>46</sup> la relación de la ablación con la FEVI fue la inversa, pues los sujetos con mayor beneficio fueron aquéllos con FEVI menos deteriorada.

En segundo lugar, se realizaron análisis de sensibilidad, que son modificaciones del análisis por intención de tratar, para evaluar la robustez de los hallazgos principales. Éstos fueron:

1. Análisis por intención de tratar modificado, incluyendo aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de FFAA o se sometieron al procedimiento de ablación.
2. Análisis según tratamiento recibido, incluyendo los pacientes según el tratamiento que realmente recibieron.
3. Análisis según tratamiento recibido (2), igual que el anterior pero censurando a los pacientes que se cruzaron de tratamiento antes de alcanzar el *endpoint* primario en el momento del cruce.
4. Análisis por protocolo, analizando los pacientes que recibieron el tratamiento tal cual les fue asignado en la aleatorización.

Asimismo, para evaluar las potenciales variaciones del efecto del tratamiento en los diferentes centros participantes, se realizó un análisis de modelos mixtos del evento primario del estudio, ajustando el tratamiento asignado (efecto fijo) por el centro donde se incluyó el sujeto (efecto aleatorio).

Finalmente, se realizaron algunos análisis con fines exploratorios. Se analizó el evento primario de los estudios VANISH<sup>147</sup> y BERLIN-VT<sup>151</sup> en nuestra cohorte. Para ello, se reanalizaron y reclasificaron los eventos de los participantes del ensayo clínico de acuerdo a la definición de dichos eventos primarios (ver Sección 4.7, página 76). Por último, dado que la amiodarona es el FFAA más eficaz, se comparó el *endpoint* primario del estudio entre los sujetos del grupo de ablación y aquéllos del grupo de FFAA que recibieron amiodarona.



# 5

## Resultados

### 5.1. Pacientes

El estudio se llevó a cabo desde septiembre de 2010 hasta julio de 2017, incluyéndose un total de 145 pacientes. Tras la aleatorización, 72 pacientes fueron asignados a recibir ablación con catéter y 73 a recibir FFAA, aunque un paciente del grupo de ablación fue excluido justo después de la misma por no cumplir los criterios de inclusión, quedando un total de 144 pacientes. Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos (tabla 5.1) estaban adecuadamente balanceadas, sin diferencias significativas entre ambos grupos excepto en el uso de  $\beta$ -bloqueantes. La taquicardia que motivó la inclusión en el estudio fue una descarga del DAI en 115 sujetos, TV con síncope en 7 y TV mal tolerada sin síncope en 22. Además, 112 (78 %) pacientes habían presentado 2 o más TVs. Datos adicionales acerca del episodio índice, tipo de dispositivo implantado y su programación al alta se describen en la tabla 5.2.

Entre los 71 sujetos del grupo de ablación en 6 no se realizó el procedimiento: 2 por razones médicas, 3 retiraron el consentimiento y abandonaron el estudio y 1 rechazó someterse a la ablación y recibió FFAA. Las características de los procedimientos de ablación se describen en la tabla 5.3. Entre los 73 pacientes del grupo de FFAA, 3 no recibieron el tratamiento: 1 retiró el consentimiento, 1 falleció de insuficiencia

cardiaca congestiva durante el ingreso y otro recibió ablación (violación de protocolo). De los 70 pacientes que recibieron la medicación antiarrítmica, el 86 % fue tratado con amiodarona bien sola (N=34) o en combinación con  $\beta$ -bloqueantes (N=27), mientras que el 14 % restante recibió sotalol (tabla 5.4).

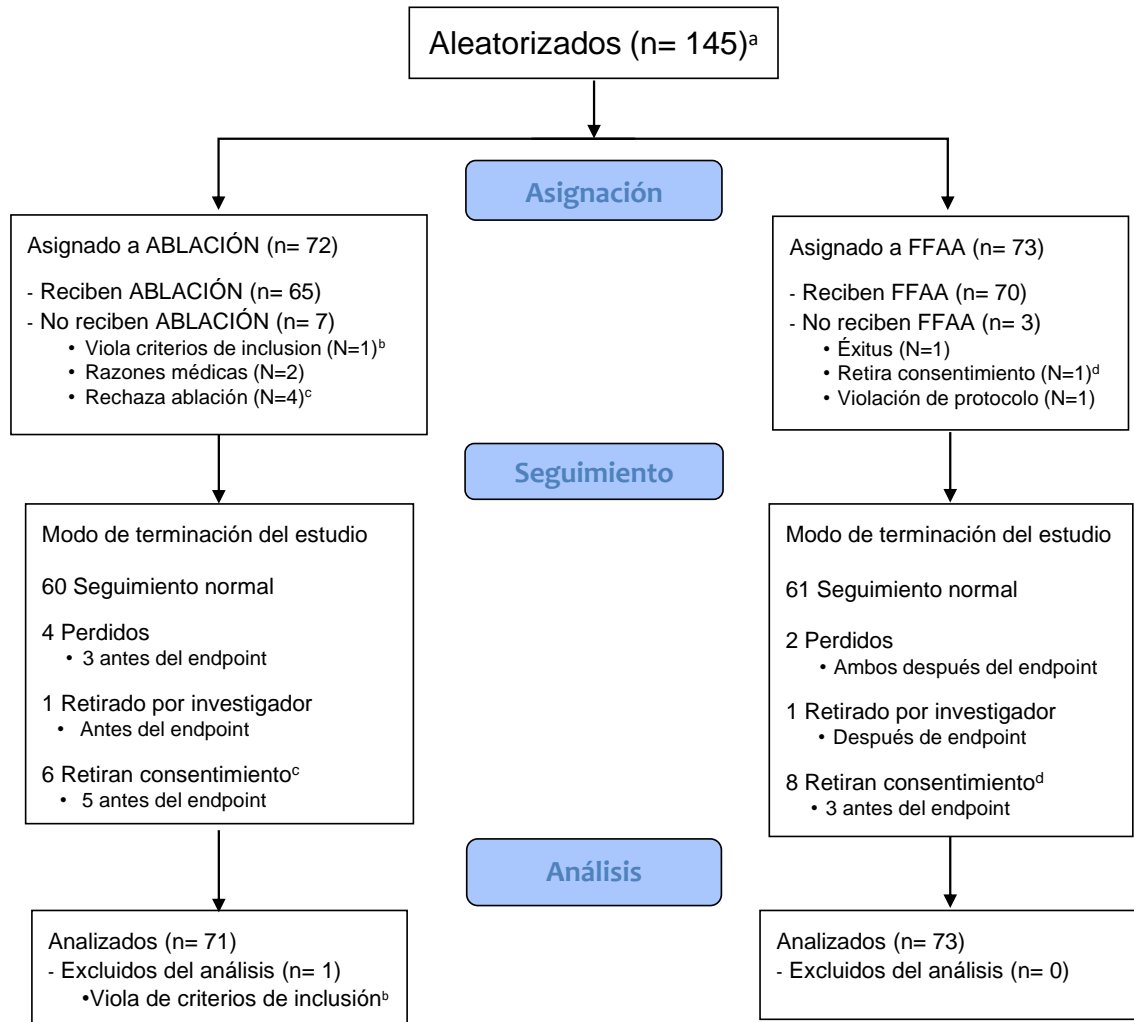
Los detalles del flujo de pacientes en el estudio se muestra en la figura 5.1.

**Tabla 5.1:** Características demográficas y clínicas basales de los pacientes.

	<b>Ablación</b> (N=71)	<b>FFAA</b> (N=73)
Edad, años	70 (63-75)	71 (64-76)
Varón, n (%)	70 (98,6)	68 (93,2)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27,3 (25,2-31,6)	27,6 (25,9-30,0)
Hipertensión, n (%)	56 (78,9)	47 (64,4)
Diabetes, n (%)	21 (29,6)	15 (20,5)
Insuficiencia renal, n (%)	8 (11,3)	7 (9,6)
Creatinina, mg/dl	1,05 (0,87-1,28)	1,02 (0,88-1,15)
Creatinina $\geq 1,5$ mg/dl, n (%)	11 (16,2)	7 (9,7)
Tiempo desde infarto, años	14 (6-24)	14 (7-23)
Localización del infarto, n (%)		
Anterior	25 (35,2)	31 (42,5)
Inferior	46 (64,8)	40 (54,8)
Lateral	6 (8,5)	12 (16,4)
Cirugía coronaria previa, n (%)	18 (26,5)	12 (17,1)
ICP previo, n (%)	26 (38,2)	26 (37,1)
No revascularización, n (%)	25 (36,8)	33 (47,1)
Fracción de eyección, %	35 (26-41)	33 (25-40)
FEVI $\leq 30$ %, n (%)	31 (43,7)	36 (49,3)
Clase funcional NYHA, n (%)		
I	31 (44,3)	31 (42,5)
II	33 (47,1)	37 (50,7)
III	6 (8,6)	5 (6,8)
FA o flutter, n (%)	9 (13,6)	8 (12,3)
Tratamiento, n (%)		
Beta-bloqueantes	69 (97,2)	62 (86,1)
IECAs o ARA-II	70 (98,6)	65 (90,3)
Inhibidores SRAA	39 (55,7)	42 (60,9)
Seguimiento, meses	23,8 (16,6-24)	23,3 (9,4-23,9)

FA: fibrilación auricular, ICP: intervencionismo coronario percutáneo

Todos los pacientes, excepto el mencionado que falleció durante el ingreso, tenían un DAI implantado, 138 antes de su inclusión y a 5 se les implantó durante el ingreso



<sup>a</sup>No se requirió registro de los screening realizados. Por tanto, no se dispone de datos ni del número de pacientes candidatos evaluados.

<sup>b</sup>El paciente fue excluido del seguimiento y posterior análisis.

<sup>c</sup>3 pacientes rechazaron ablación y retiraron el consentimiento.

<sup>d</sup>1 paciente retiró el consentimiento antes de recibir FFAA.

**Figura 5.1:** Diagrama del flujo de pacientes a lo largo del ensayo.

hospitalario. A lo largo del ensayo clínico se produjo cruzamiento de pacientes entre grupos, todos ellos tras haber presentado recurrencia de TV, aunque fue mucho más frecuente en los pacientes aleatorizados a FFAA (HR 0,40; IC 95 % 0,17-0,92;  $p=0,031$ ). En concreto, 8 pacientes (10,1 %) del grupo de ablación se cruzaron a FFAA mientras que 18 (24,3 %) del grupo de FFAA recibieron ablación con catéter. Estos cruces ocurrieron antes de alcanzar el objetivo primario en 4 pacientes del grupo de ablación y en 1 del grupo de FFAA. Además, en 3 sujetos del grupo de ablación se realizó un segundo procedimiento también por recurrencia de TV.

**Tabla 5.2:** Datos del episodio índice y la programación del desfibrilador.

	<b>Ablación (N=71)</b>	<b>FFAA (N=73)</b>
Episodio índice		
Longitud de ciclo, ms	313±63	317±61
TV rápida (<320ms), n (%)	38 (55,1)	40 (57,1)
DAI antes de inclusión, n (%)	68 (95,8)	70 (95,9)
DAI tras inclusión, n (%)	2 (2,8)	3 (4,1)
Tipo de dispositivo, n (%)		
Monocameral	55 (77,5)	54 (75,0)
Bicameral	5 (7,0)	5 (6,9)
Resincronizador	11 (15,5)	13 (18,1)
Clasificación del episodio índice en el DAI, n (%)		
Zona FV	12 (17,6)	10 (14,3)
Zona TV rápida/TV2	41 (60,3)	44 (62,9)
Zona TV1	15 (22,1)	16 (22,9)
Programación al alta		
Zona FV, ms	290 (270-300)	283 (260-300)
Zona TV rápida/TV2, ms	320 (320-335)	324 (320-353)
Zona TV1, ms	375 (353-390)	370 (357-395)

## 5.2. Objetivo primario

En los 24 meses de seguimiento, el evento primario ocurrió en 20 (28,2 %) pacientes del grupo de ablación y en 34 (46,6 %) del grupo de FFAA, lo que supone una reducción del 48 % (HR 0,52; IC 95 % 0,30-0,90;  $p=0,021$  mediante regresión de Cox).

**Tabla 5.3:** Características de los procedimientos de ablación.

	N=66 <sup>a</sup>
Duración, min	200 (115-250)
Navegador	
Ensite	5 (7,6)
Carto	61 (92,4)
N de puntos del mapa	519 (318-840)
Cicatriz <0,5mV, cm <sup>2</sup>	15,0 (6,75-28,4)
Cicatriz <1,5mV, cm <sup>2</sup>	44,2 (17,9-79,9)

<sup>a</sup>1 paciente del grupo de FFAA recibió ablación

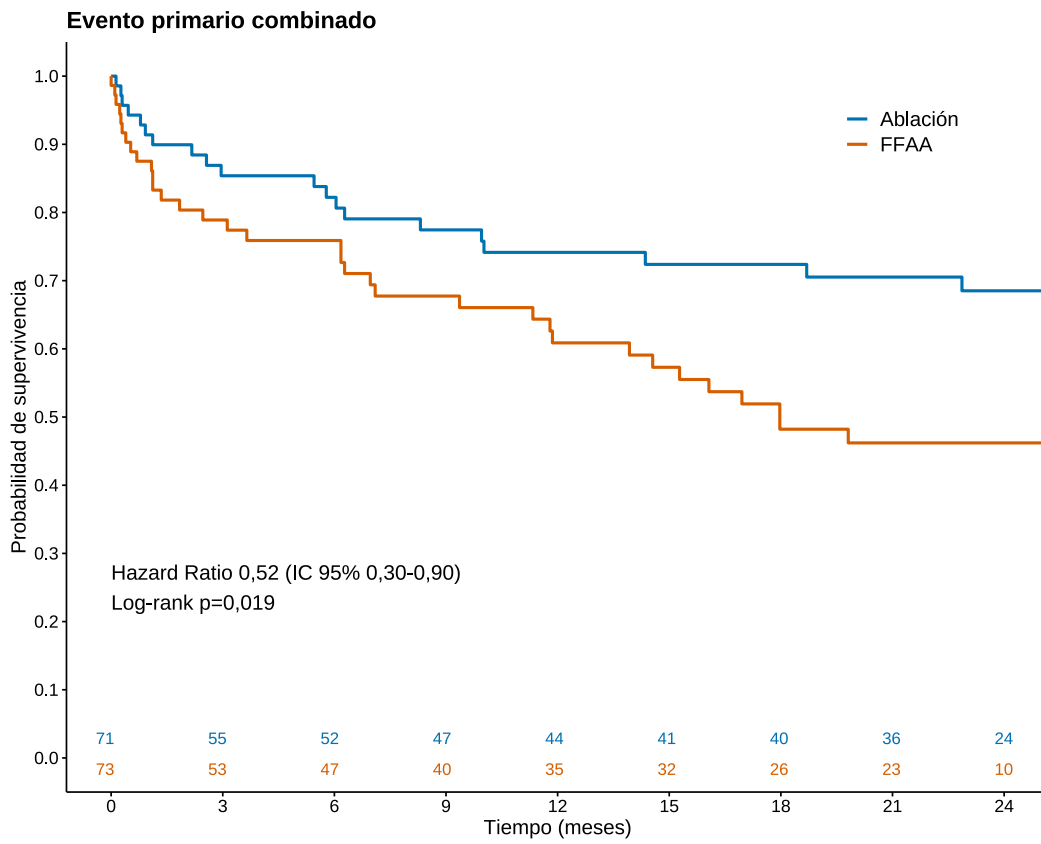
**Tabla 5.4:** Pautas de FFAA recibidos por los pacientes del ensayo clínico.

	Ablación N=1 <sup>a</sup>	FFAA N=70 <sup>b</sup>	Total N=71
Pauta #1	0	27 (38,6)	27 (38,0)
Pauta #2	1 (100)	9 (12,8)	10 (14,1)
Pauta #3	0	34 (48,6)	34 (47,9)

<sup>a</sup>Rechazó ablación y recibió FFAA

<sup>b</sup>3 sujetos no recibieron FFAA (ver figura 5.1)

La supervivencia libre del evento primario estimado con el método Kaplan-Meier a 1 y 2 años fue del 74,2% y 68,5% en el grupo de ablación mientras que fue de 60,9% y 46,2% en el grupo de FFAA, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,019$  mediante el test log-rank). El número necesario tratar (NNT) para prevenir un *endpoint* primario fue de aproximadamente 5 pacientes (4,6; IC 95% 2,5-25). La incidencia cruda de eventos en ambos grupos, los resultados de la regresión de Cox y las estimaciones de Kaplan-Meier a 2 años se presentan en la tabla 5.5 mientras que las curvas de supervivencia Kaplan-Meier del evento primario se muestran en las figura 5.2.



**Figura 5.2:** Curvas de Kaplan-Meier comparando la supervivencia libre del evento primario en ambos brazos del estudio.

Tabla 5.5: Eventos crudos, análisis de regresión de Cox y supervivencia libre de eventos a 2 años estimada con Kaplan-Meier.

Evento	Ablación		FFAA		Hazard Ratio		Cox <sup>a</sup>		Supervivencia estimada 2 años (KM)		Log-rank <sup>a</sup>
	N=71	N=73	N=73	N=73	(95% IC)			Ablación	FFAA		
<b>Evento primario y componentes</b>											
Mortalidad cardiovascular	20 (28,2)	34 (46,6)	0,52 (0,30-0,90)	0,021	68,5 (57,8-81,1)	46,2 (35,1-60,8)	0,019				
Descargas apropiadas del DAI	3 (4,2)	3 (4,1)	0,93 (0,19-4,61)	0,929	94,3 (88,2-100)	95,3 (90,3-100)	0,930				
Hospitalización por IC	12 (16,9)	13 (17,8)	0,88 (0,40-1,93)	0,749	80,3 (70,8-91,0)	77,4 (67,1-89,2)	0,750				
Complicaciones graves del tratamiento	8 (11,3)	13 (17,8)	0,56 (0,23-1,35)	0,198	86,6 (78,3-95,8)	77,6 (67,4-89,3)	0,190				
	7 (9,9)	21 (28,8)	0,30 (0,13-0,71)	0,006	89,5 (82,4-97,2)	67,0 (56,1-79,8)	0,003				
<b>Eventos secundarios y post hoc</b>											
Mortalidad global	3 (4,2)	4 (5,5)	0,69 (0,15-3,08)	0,624	94,3 (88,2-100)	92,9 (86,2-100)	0,622				
Terapias apropiadas del DAI	18 (25,4)	16 (21,9)	1,02 (0,52-2,01)	0,950	72,3 (61,9-84,5)	72,7 (61,9-85,3)	0,950				
ATP apropiadas del DAI	8 (11,4)	12 (16,4)	0,54 (0,22-1,34)	0,186	88,6 (80,9-96,9)	80,0 (70,3-91,0)	0,179				
Cualquier TV documentada	19 (26,8)	21 (28,8)	0,79 (0,43-1,49)	0,417	71,2 (60,7-83,5)	64,8 (53,6-78,5)	0,470				
Ingreso por arritmias ventriculares	5 (7,0)	20 (27,4)	0,21 (0,08-0,57)	0,002	92,1 (85,7-99,1)	65,8 (54,4-79,5)	<0,001				
Ingreso por causa cardíaca	13 (18,3)	27 (37,0)	0,42 (0,22-0,82)	0,011	79,6 (70,2-90,3)	55,9 (44,4-70,2)	0,008				
TV no detectada/incesante/tormenta arrítmica	3 (4,2)	15 (20,5)	0,17 (0,05-0,58)	0,005	95,2 (90,0-100)	75,5 (65,3-87,4)	0,002				
Tormenta arrítmica	2 (2,8)	5 (6,8)	0,38 (0,07-1,98)	0,252	96,6 (92,1-100)	92,3 (85,9-99,1)	0,234				
TV lenta no detectada	2 (1,4)	10 (13,7)	0,18 (0,04-0,84)	0,028	97,1 (93,3-100)	82,8 (73,5-93,3)	0,014				
Terapias inapropiadas del DAI	2 (2,8)	4 (5,5)	0,45 (0,08-2,48)	0,362	96,7 (92,3-100)	92,8 (86,2-99,9)	0,350				
Descargas inapropiadas del DAI	2 (2,8)	4 (5,5)	0,45 (0,08-2,48)	0,362	96,7 (92,3-100)	92,8 (86,2-99,9)	0,350				
ATP inapropiadas del DAI	2 (2,8)	1 (1,4)	1,84 (0,17-20,3)	0,618	96,7 (92,3-100)	98,0 (94,2-100)	0,613				
Evento primario del BERLIN-VT	11 (15,5)	30 (41,1)	0,31 (0,15-0,61)	<0,001	82,6 (73,7-92,6)	50,4 (38,8-65,4)	<0,001				
Evento primario del VANISH	12 (16,9)	13 (17,8)	0,89 (0,40-1,94)	0,765	80,3 (70,8-91,0)	76,8 (66,2-88,9)	0,765				

<sup>a</sup>Valores p

Los resultados de los diferentes análisis de sensibilidad realizados son consistentes con los resultados del análisis principal (tabla 5.6) y confirman su robustez. El análisis ajustado por edad, función ventricular y ciclo de la TV índice (HR 0,49; IC 95 % 0,28-0,86;  $p=0,013$ ) así como el ajustado por el centro de reclutamiento (HR 0,51; IC 95 % 0,30-0,90;  $p=0,019$ ), considerado éste como efecto aleatorio, no supusieron una modificación relevante del efecto estimado del tratamiento. Similares resultados se observaron con los análisis de intención de tratar modificado según tratamiento recibido y por protocolo (tabla 5.6).

**Tabla 5.6:** Análisis de sensibilidad del evento primario.

	<b>Grupo Ablación</b>	<b>Grupo FFAA</b>	<b>HR (95 % IC)</b>	<b>Regresión Cox</b>
<b>Intención-de-tratar</b>	20 (28,2), N=71	34 (46,6), N=73	0,52 (0,30-0,90)	0,021
Supervivencia <sup>a</sup> a 2 años	68,5 %	46,2 %		
<b>Ajustado por edad, FEVI y ciclo de la TV</b>	68,4 %	43,8 %	0,49 (0,28-0,86)	0,013
<b>Análisis de Sensibilidad</b>				
Intención de tratar modificado	20 (30,3), N=66	33 (46,5), N=71	0,54 (0,31-0,95)	0,032
Supervivencia <sup>a</sup> a 2 años	68,0 %	46,7 %		
Según tratamiento	20 (30,3), N=66	33 (46,5), N=71	0,54 (0,31-0,95)	0,032
Supervivencia <sup>a</sup> a 2 años	68,0 %	46,7 %		
Según tratamiento (2)	20 (30,3), N=66	33 (46,5), N=71	0,56 (0,32-0,97)	0,040
Supervivencia <sup>a</sup> a 2 años	67,4 %	46,7 %		
Por protocolo	20 (30,8), N=65	33 (47,1), N=70	0,54 (0,31-0,94)	0,031
Supervivencia <sup>a</sup> a 2 años	67,5 %	45,8 %		

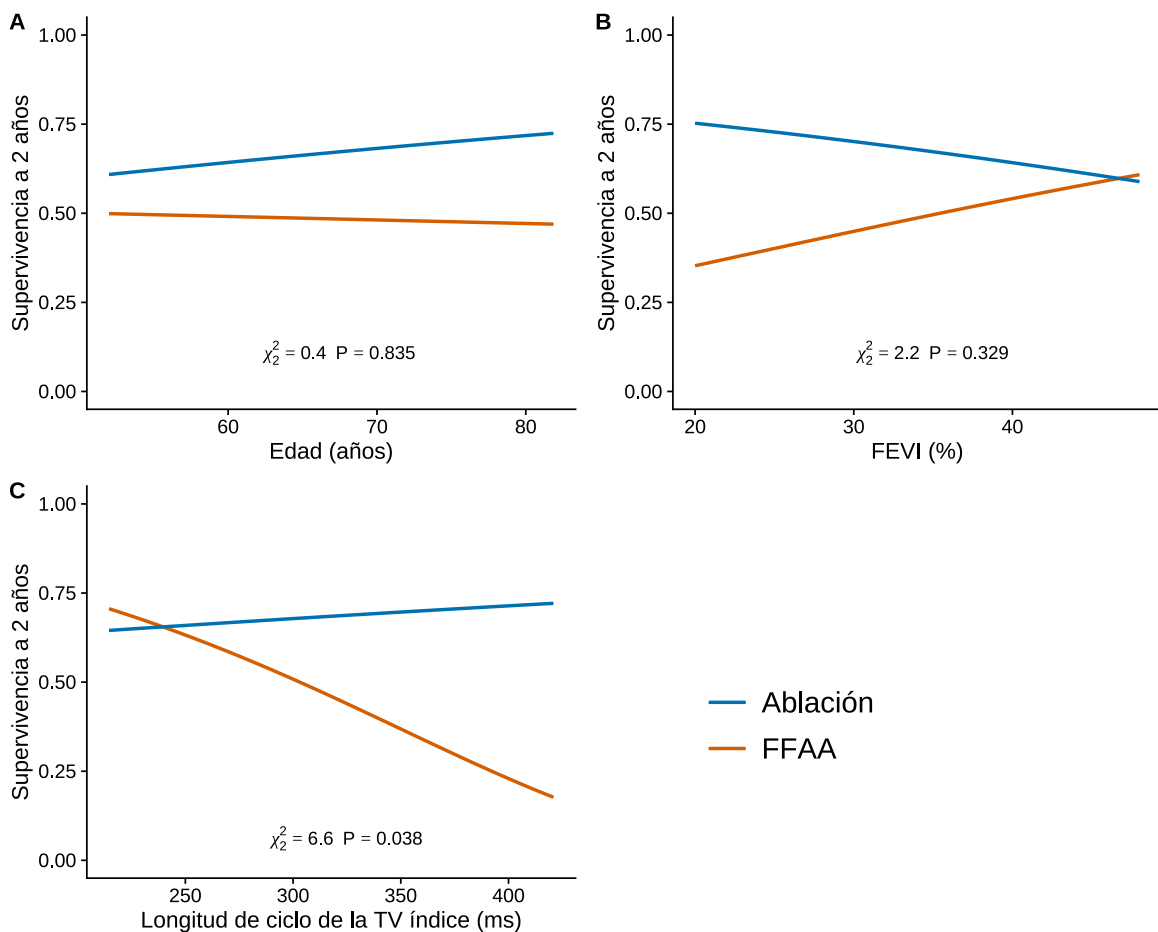
<sup>a</sup>Supervivencia libre de eventos estimada mediante Kaplan-Meier

### 5.2.1. Heterogeneidad del efecto del tratamiento

Aunque no estaba especificado en el análisis estadístico inicial del estudio, se evaluó el objetivo principal ajustado por 3 variables que son clínicamente relevantes: la edad, la FEVI y el ciclo de la TV índice, y cuyos resultados se presentan gráficamente en la figura 5.3.

La supervivencia libre del evento primario a 2 años, es homogénea en ambos tratamientos en función de la edad. A medida que disminuye la FEVI existe una mayor diferencia entre ambos tratamientos, con una mayor tasa de eventos en el grupo de

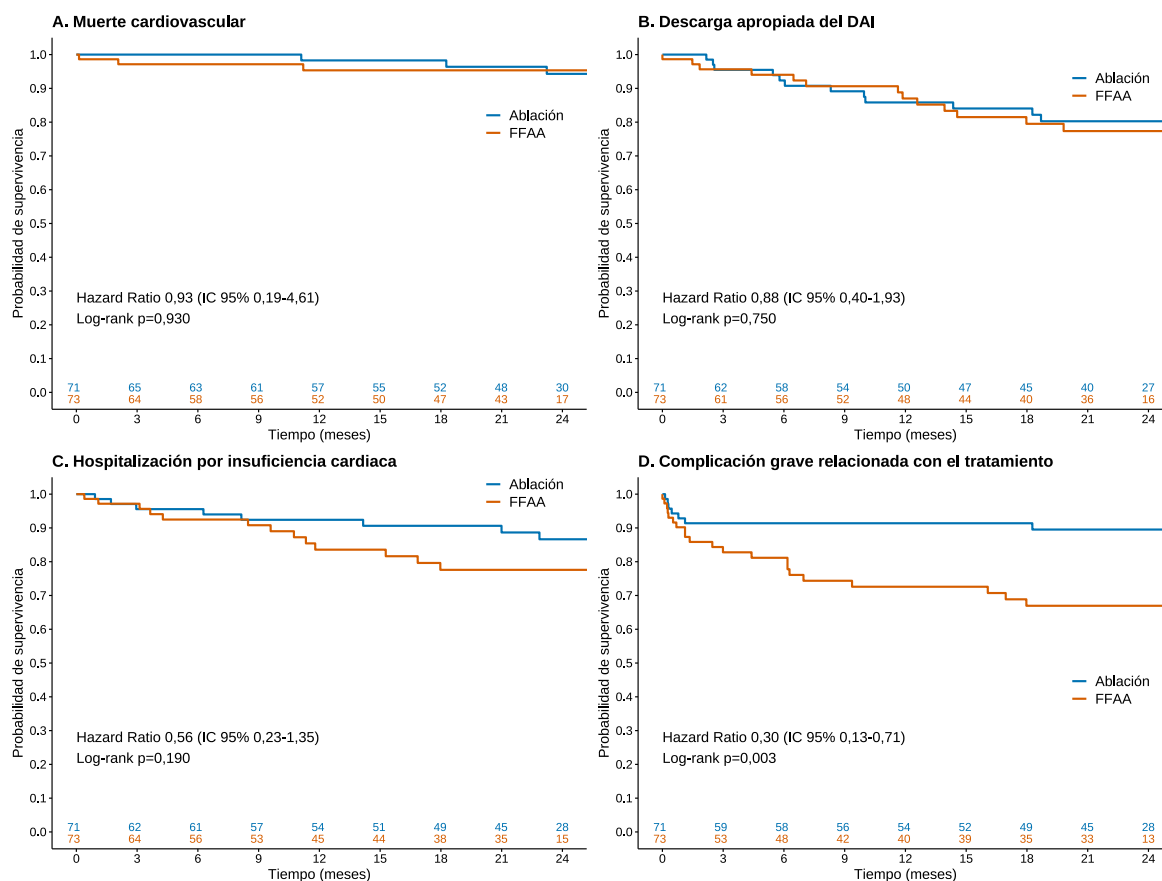
FFAA, aunque no es estadísticamente significativa. Finalmente, sí hay una interacción relevante entre el tipo de tratamiento y el ciclo de la TV índice ( $p < 0,05$  para la interacción). La supervivencia libre de eventos es similar entre ambos grupos en las TVs más rápidas. Sin embargo, a medida que el ciclo es mayor (las TV son más lentas) la diferencia entre la supervivencia libre del evento principal a 2 años se acentúa entre ambos grupos. El efecto en el grupo de ablación es homogéneo en todo el espectro de ciclos mientras que se reduce drásticamente en el grupo de FFAA a medida que aumenta el ciclo.



**Figura 5.3:** Se presenta gráficamente la supervivencia libre del evento primario a 2 años en función de la edad (A), la FEVI (B) y el ciclo de la taquicardia índice (C). En cada gráfico se presenta la relación de cada una de las variables, ajustando las otras dos a su valor mediano. Se observa un efecto bastante homogéneo de la ablación (supervivencia libre del objetivo primario con escasas variaciones) independientemente de estas variables. Sin embargo, los FFAA muestran una reducción de su efecto a medida que disminuye la FEVI, aunque no es estadísticamente significativo, y, especialmente, a medida que aumenta el ciclo de la TV.

### 5.3. Componentes de evento primario

Analizando por separado cada uno de los componentes que forman el evento primario del estudio, encontramos una incidencia similar de mortalidad cardiovascular (4,2 % vs 4,1 %;  $p=0,929$ ) y de terapias apropiadas del DAI (16,9 % vs 17,8 %;  $p=0,749$ ); hubo una menor, aunque no significativa, incidencia de ingresos por insuficiencia cardiaca (11,3 % vs 17,8 %;  $p=0,198$ ) y una reducción marcada en los eventos adversos o complicaciones relacionadas con el tratamiento (9,9 % vs 28,8 %; HR 0,30; IC 95 % 0,13-0,71;  $p=0,006$ ) (tabla 5.5 y figura 5.4).



**Figura 5.4:** Curvas de Kaplan-Meier comparando la supervivencia libre de los distintos componentes del evento primario en los grupos del estudio: muerte cardiovascular (A), descargas apropiadas del DAI (B), hospitalización por insuficiencia cardiaca (C) y complicaciones graves relacionadas con el tratamiento (D).

De los 21 pacientes que tuvieron ingreso por insuficiencia cardíaca, la mayoría se encontraban en clase funcional II-III de la NYHA (86 % frente al 52 % en los pacientes que no precisaron el ingreso,  $p=0,004$ ), mientras que no hubo diferencias

estadísticamente significativas en la FEVI entre los pacientes que ingresaron frente a los que no (30 % [25-35] vs 35 % [25-40];  $p=0,256$ ).

### 5.3.1. Complicaciones relacionadas con los tratamientos

A lo largo del estudio hubo 7 (4,8 %) muertes, 3 (4,2 %) en el grupo de ablación y 4 (5,5 %) en el de FFAA, ninguna de las cuales fue atribuible al tratamiento asignado. La relación de eventos adversos relacionados con cada uno de los tratamientos se describe en la tabla 5.7 y detalladamente en cada uno de los grupos en las tablas 5.8 y 5.9. En concreto, en el grupo de ablación hubo 8 eventos adversos graves en 7 pacientes (9,9 %), tablas 5.7 y 5.8). Todos los eventos ocurrieron en el primer mes tras la ablación y se resolvieron completamente y sin secuelas. Por el contrario, en el grupo de FFAA hubo 23 eventos en 21 sujetos (28,8 %, tablas 5.7 y 5.9), 8 de los cuales estaban recibiendo amiodarona junto a  $\beta$ -bloqueantes (pauta #1), 3 sotalol (pauta #2) y 8 amiodarona (pauta #3). Una complicación frecuente del tratamiento antiarrítmico fue la aparición de TV lenta, incesante o no detectada por el DAI por estar por debajo de la ventana de detección. Asimismo, hubo algunas complicaciones menores (no incluidas en el evento primario del estudio). En el grupo de ablación 1 sujeto tuvo hematoma femoral que no requirió transfusión mientras que en el grupo de FFAA 6 pacientes tuvieron hipotiroidismo subclínico y 1 fototoxicidad, todos ellos tomando amiodarona (pautas #1 y #3).

**Tabla 5.7:** Relación de eventos adversos atribuibles a los tratamientos del ensayo clínico.

	<b>Ablación</b> N=71	<b>FFAA</b> N=73
<b>Mayores<sup>a</sup></b>	8 eventos en 7 pacientes	23 eventos en 21 pacientes
TV lenta o incesante	2	15
Hipertiroidismo	0	1
Hipotiroidismo	0	1
Toxicidad pulmonar	0	2
Bradicardia marcada o no tolerada	0	4
Derrame pericárdico severo	1	0
Edema agudo de pulmón	1	0
Shock cardiogénico	1	0
Pseudoaneurisma que requiere cirugía	1	0
Ictus isquémico/accidente isquémico transitorio	2	0
<b>Menores</b>		
Hematoma femoral	1	0
Hipotiroidismo subclínico	2	6
Fototoxicidad	0	1

<sup>a</sup>Incluidos en el evento principal

**Tabla 5.8:** Detalles de los eventos relacionados con el procedimiento de ablación.

<b>Paciente</b>	<b>Evento</b>	<b>Tiempo</b> (meses)	<b>Acción y comentarios</b>
#21	Ictus	<1	Hospitalización prolongada, resolución
	Pseudoaneurisma	<1	Cirugía, resolución
#44	Ictus	1	Hospitalización, resolución
#63	Shock cardiogénico	1	Hospitalización, resolución
#96	TV incesante	1	Hospitalización, ablación
#97	Derrame pericárdico	1	Drenaje pericárdico, resolución
#102	TV incesante	1	Hospitalización, resolución
#143	Edema agudo de pulmón	<1	Hospitalización prolongada, resolución

**Tabla 5.9:** Detalles de los eventos relacionados con el tratamiento antiarrítmico.

Paciente	Pauta FFAA	Evento	Tiempo (meses)	Acción, comentarios
#24	#3	Bradicardia sinusal	1	Hospitalización, resolución
#25	#3	Bradicardia sinusal e insuficiencia renal	<1	Hospitalización, resolución
#30	#3	Disnea, bradicardia	1	Suspensión de amiodarona
#35	#1	TV lenta	5	Hospitalización, ablación
#36	#1	TV lenta	7	Hospitalización, ablación
#40	#1	Bradicardia/intolerancia	3	Suspensión de amiodarona
		TV lenta	4	Hospitalización, ablación
#43	#3	Hipotiroidismo	7	Suspensión de amiodarona
#58	#1	TV lenta	17	Hospitalización, ablación
#68	#1	Hipertiroidismo	2	Suspensión de amiodarona
#75	#2	TV lenta	9	Hospitalización, ablación
#76	#2	TV lenta	1	Hospitalización
#80	#3	Toxicidad pulmonar	2	Suspensión de amiodarona, resolución
#87	#3	TV incesante	1	Hospitalización, ablación
#93	#1	TV incesante	1	Hospitalización
#101	#1	TV lenta	1	Hospitalización, ablación
		Toxicidad pulmonar	7	Suspensión de amiodarona
#104	#3	TV lenta	5	Hospitalización, ablación
#106	#3	TV lenta	17	Hospitalización, ablación
#128	#2	TV incesante	2	Hospitalización, ablación
#133	#3	TV lenta	1	Hospitalización, ablación
#134	#3	TV incesante	7	Hospitalización
#140	#1	TV incesante	1	Hospitalización

## 5.4. Objetivos secundarios

La incidencia de eventos de los diferentes objetivos secundarios (tiempo-dependientes) del estudio se han descrito en la tabla 5.5. Dentro de éstos se encuentra el análisis de cada uno de los componentes del evento primario combinado, que ya se han comentado anteriormente. Los resultados de la evaluación de la FEVI y de la calidad de vida a lo largo del estudio se presentan por separado en las secciones 5.4.2 y 5.4.3.

En términos de eficacia, ambos tratamientos ofrecieron resultados similares, observándose tasas de descargas o terapias del DAI, así como de recurrencia de cualquier TV documentada, superponibles entre los grupos (tabla 5.5). Al final de los 2 años de seguimiento, el 71,2% de los pacientes en el grupo de ablación y el 64,8% en el grupo de FFAA estuvieron libres de recurrencias de TV ( $p=0,470$ , log-rank). Asimismo, no hubo diferencias en las terapias y descargas inapropiadas, que fueron muy escasas en

ambos grupos (2,8 % vs 5,5 %;  $p=0,362$  por regresión de Cox).

#### 5.4.1. Impacto en las hospitalizaciones por causa cardíaca

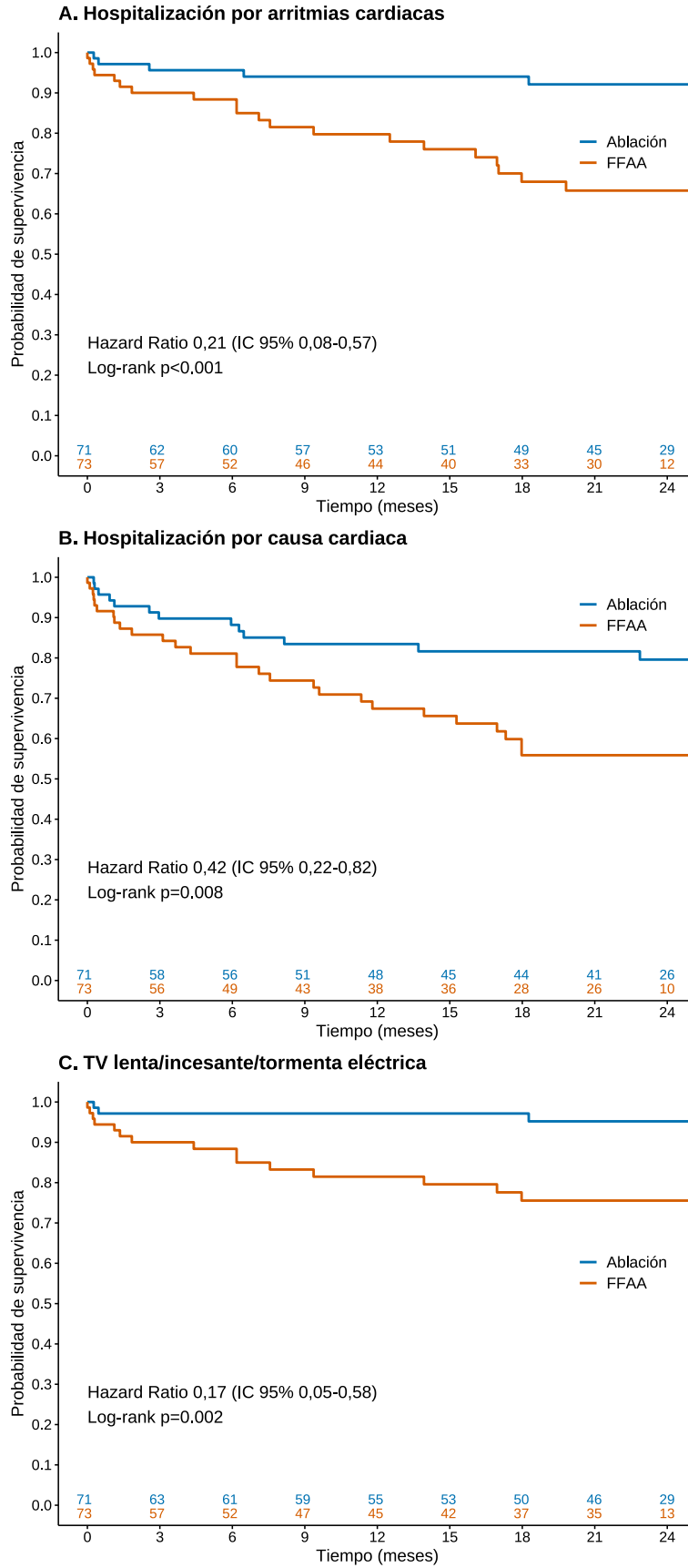
Además de la menor tasa de ingresos por insuficiencia cardíaca, es muy destacable que los ingresos relacionados con arritmias ventriculares (HR 0,21; IC 95 % 0,08-0,57;  $p=0,002$ ) y los ingresos totales por cualquier causa cardiovascular (HR 0,42; IC 95 % 0,22-0,82;  $p=0,011$ ), fueron mucho menores en el grupo de pacientes sometidos a ablación respecto a los que recibieron FFAA (tabla 5.5 y figura 5.5, A y B). En gran parte, esto se explica por una reducción marcada en la incidencia de eventos arrítmicos graves, que habitualmente requieren hospitalización, como las TVs lentas, incesantes y los episodios de tormenta eléctrica, que se redujeron más de un 80 % (HR 0,17; IC 95 % 0,05-0,58;  $p=0,005$ ) en el grupo de ablación (tabla 5.5 y figura 5.5, C).

#### 5.4.2. Evolución de la función ventricular

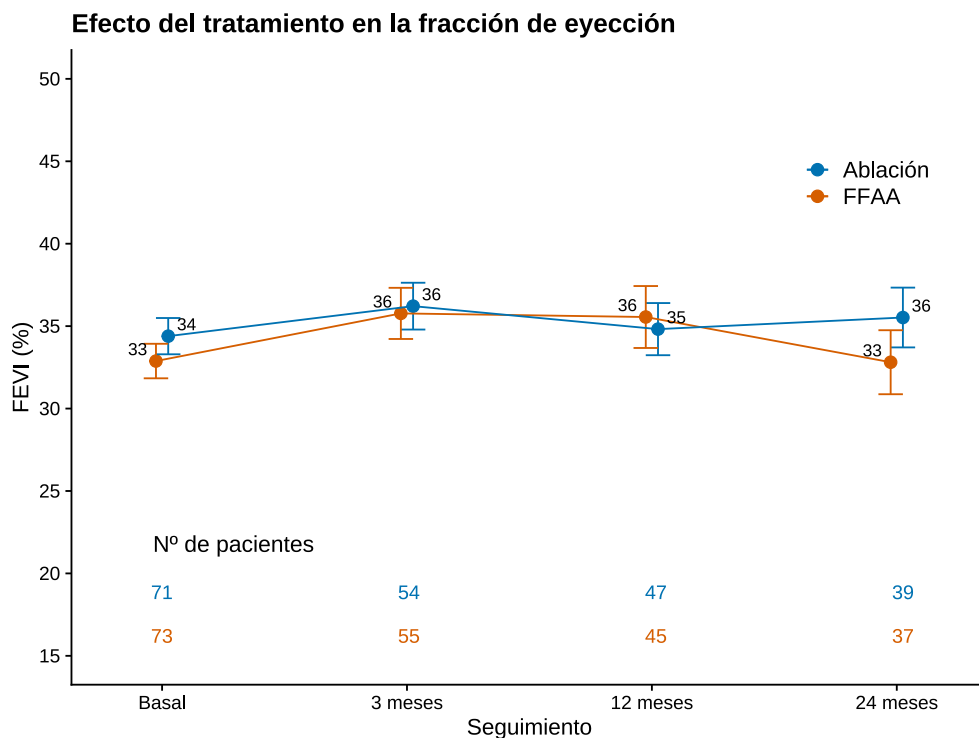
Se dispone del valor basal de la FEVI en todos los pacientes de ambos grupos mientras que al final del estudio existen datos de 76 (52,7 % de la cohorte), 39 (54,9 %) en el grupo de ablación y 37 (50,7 %) en el de FFAA). No se observaron diferencias basales en la FEVI entre grupos y ésta se mantuvo estable a lo largo del seguimiento en ambos grupos en aquellos sujetos en los que fue evaluada (figura 5.6,  $p>0,05$  para las comparaciones entre basal y final).

#### 5.4.3. Cambios en la calidad de vida

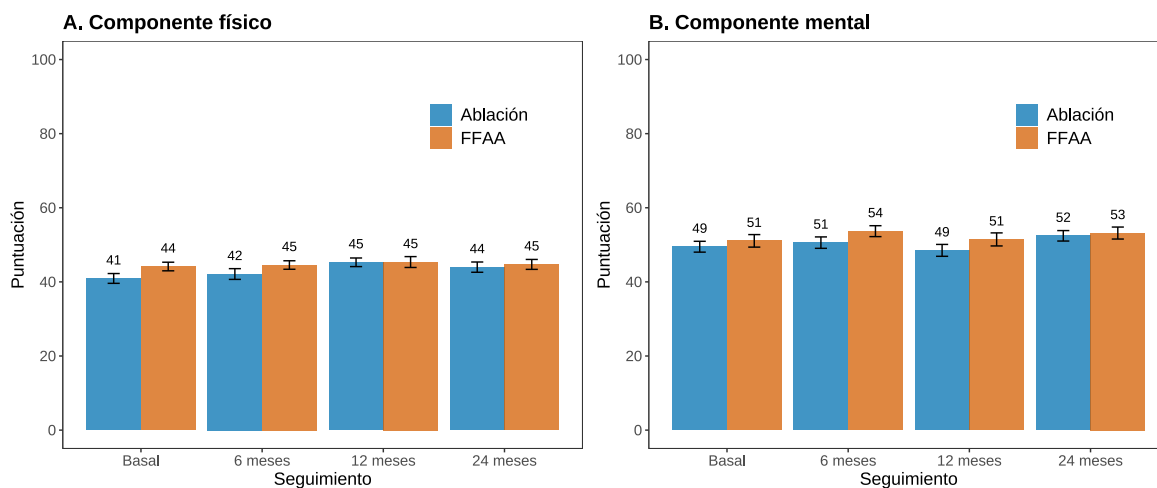
Al inicio del estudio 97 pacientes (68 % de la cohorte) contestaron la encuesta de calidad de vida y 76 lo hicieron al final del mismo (53,5 %). No se observaron diferencias basales significativas entre grupos y tampoco modificaciones en los componentes físico y mental de la calidad de vida a lo largo del estudio en ninguno de los dos grupos (figura 5.7,  $p>0,05$  para las comparaciones basales y entre basal y final en cada grupo).



**Figura 5.5:** Curvas de Kaplan-Meier comparando la supervivencia libre de los eventos secundarios significativos en ambos brazos del estudio. A) Hospitalización por arritmias ventriculares; B) Hospitalización por causa cardiovascular y C) Taquicardia ventricular lenta, incesante o tormenta eléctrica.



**Figura 5.6:** Evolución de la FEVI a lo largo del ensayo clínico en ambos grupos.

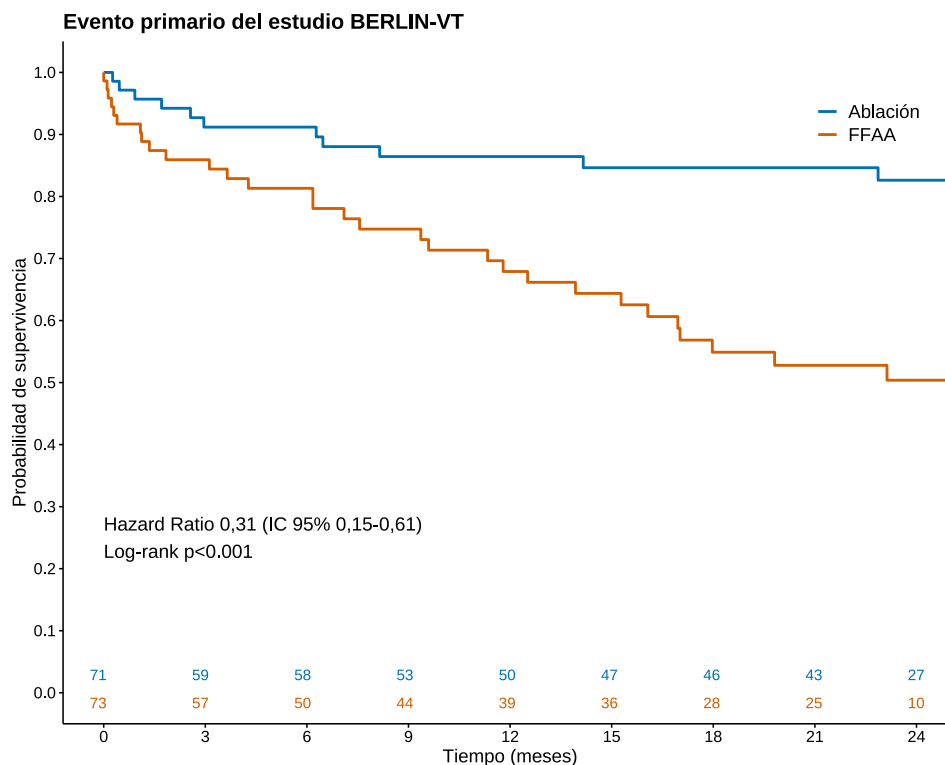


**Figura 5.7:** Evolución de la calidad de vida evaluada con el cuestionario SF-36 a lo largo del ensayo clínico. Se presentan los resultados agrupados de los componentes físico (A) y mental (B).

## 5.5. Análisis post hoc adicionales

### 5.5.1. Endpoint del ensayo BERLIN-VT

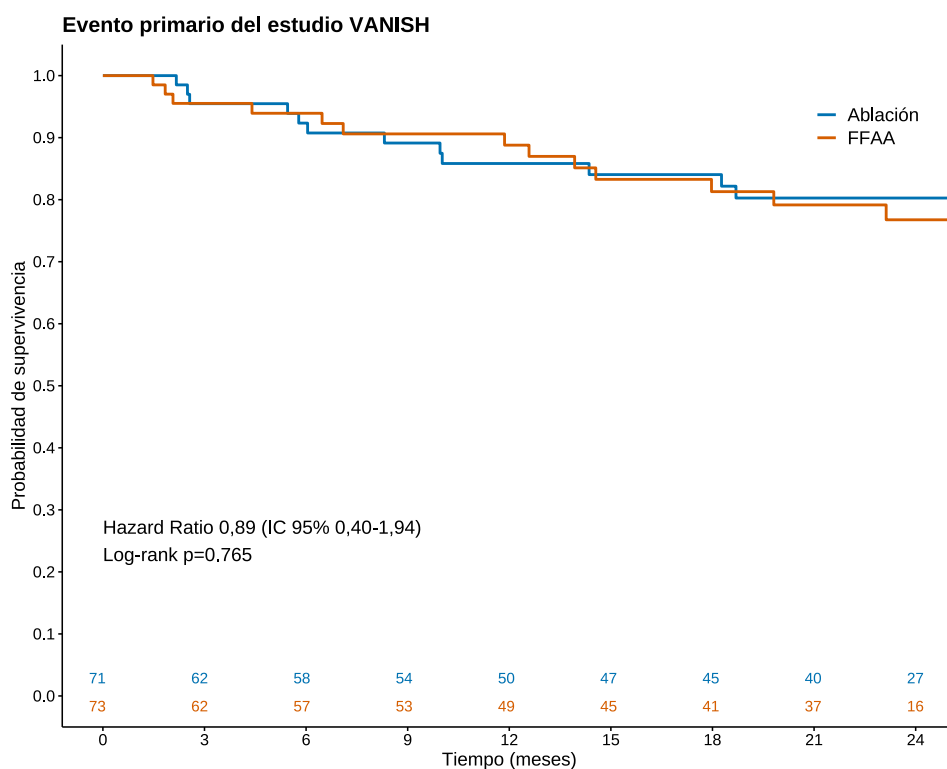
Los resultados del ensayo clínico BERLIN-VT<sup>151</sup> publicados a finales de 2019 cuestionan la utilidad de la ablación de TV “preventiva”, al no observar diferencias frente a una estrategia de ablación diferida (tras al menos 3 descargas apropiadas). Por tanto, analizamos *a posteriori* el objetivo primario de dicho estudio en los sujetos participantes del SURVIVE-VT. Este análisis mostró una reducción significativa en el *endpoint* combinado de mortalidad por cualquier causa u hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca o TV del 69 % en el grupo de ablación (HR 0,31; IC 95 % 0,15-0,61;  $p < 0,001$ ) en comparación con los FFAA (tabla 5.5 y figura 5.8).



**Figura 5.8:** Curvas Kaplan-Meier del análisis realizado empleando como evento primario el definido en el estudio BERLIN VT.

### 5.5.2. Endpoint del ensayo VANISH

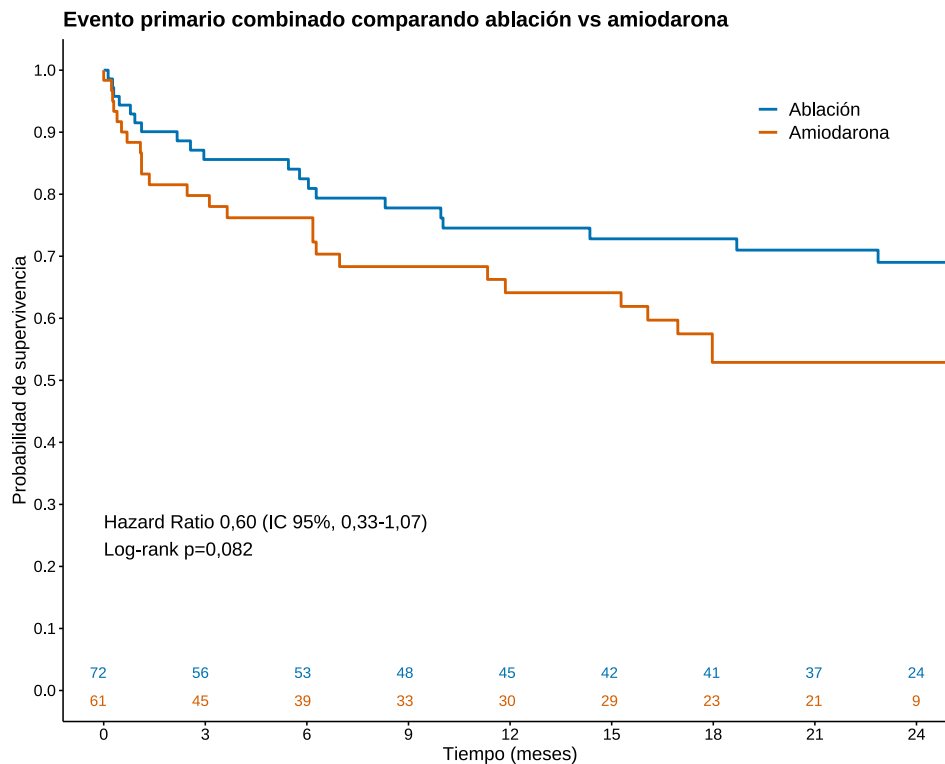
El análisis del objetivo primario del ensayo clínico VANISH, que evalúa únicamente eficacia —se trataba de un evento compuesto por mortalidad total, tormenta eléctrica o descargas apropiadas del DAI tras un periodo de 30 días desde la randomización—, aplicado a nuestros pacientes, no mostró diferencias entre la ablación con catéter o los FFAA como primera línea de terapia para el tratamiento de las TVMS (HR 0,89; IC 95 % 0,40-1,94;  $p=0,765$ , tabla 5.5). Las curvas de supervivencia Kaplan-Meier se muestran en la figura 5.9.



**Figura 5.9:** Curvas Kaplan-Meier del análisis realizado empleando como evento primario el definido en el estudio VANISH.

### 5.5.3. Ablación frente a amiodarona

Un meta-análisis reciente<sup>149</sup> ha confirmado que la amiodarona es más eficaz que el sotalol, por lo que cabría pensar que los resultados podrían haber sido diferentes si todos los pacientes hubieran sido tratados con amiodarona. Los resultados de la comparación de los pacientes del grupo de FFAA que recibieron amiodarona frente al grupo de ablación fueron consistentes con el análisis principal del estudio, con una menor tasa de eventos globales en el grupo de ablación (HR 0,61; IC 95 % 0,34-1,09; p=0,096) aunque no alcanzó la significación estadística por falta de potencia. Es reseñable que la tasa de complicaciones relacionadas con el tratamiento fueron muy inferiores en los pacientes que recibieron ablación (HR 0,29; IC 95 % 0,11-0,70; p=0,006). Las curvas de supervivencia relacionadas con este análisis se presentan en la figura 5.10.



**Figura 5.10:** Curvas Kaplan-Meier comparando el evento primario del estudio en los pacientes del grupo de ablación frente a los que recibieron amiodarona.



# 6

## Discusión

### 6.1. Hallazgos principales

En este ensayo clínico se incluyeron a pacientes con infarto de miocardio previo y portadores de DAI que tuvieron TVMS tratadas con descargas del DAI o con EAT (en este caso siempre que la TVMS hubiese provocado síncope o presíncope) o bien pacientes que debutaron con TVMS y tenían indicación de implante de DAI. Los pacientes se aleatorizaron a ablación con catéter basada en sustrato frente a FFAA.

El tratamiento con ablación se asoció con una reducción significativa (del 48 %) del evento primario combinado, que incluía descargas apropiadas del DAI, muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca y/o eventos adversos graves relacionadas con el tratamiento, en comparación con el uso de FFAA. Además, se observó una reducción del 58 % en las hospitalizaciones por causa cardiovascular (global) y del 79 % en los ingresos por arritmias ventriculares, con una reducción muy marcada (83 %) en la incidencia de eventos arrítmicos graves como las TV lentas o incesantes y la tormenta eléctrica en el grupo tratado con ablación. No hubo cambios en la FEVI ni en la calidad de vida.

Es importante destacar que estos resultados son muy consistentes en los diferentes análisis de sensibilidad realizados, lo que confirma la robustez de los mismos (véase

tabla 5.6, página 88).

A pesar de que la aleatorización garantiza, *a priori*, una adecuada distribución de las características basales de los pacientes, desde el punto de vista estadístico es más adecuado realizar un análisis de supervivencia incluyendo no solo la variable del tratamiento en estudio sino otras covariables relevantes, pues permite estimar el HR ajustado por dichas variables. Estos motivos nos llevaron a realizar este análisis *post hoc*, pues no estaba especificado en el plan estadístico inicial. En este caso, el análisis ajustado por edad, FEVI y ciclo de la TV es muy similar al principal.

Otros análisis de sensibilidad realizados consistieron en diferentes modificaciones del análisis por intención de tratar, tal y como se describe en la metodología (apartado 4.8.1, página 78). Aunque el análisis por intención de tratar es el único que garantiza que se mantenga la aleatorización sin sesgos, en ocasiones, por ejemplo cuando existen desviaciones del protocolo frecuentes, cruces (*crossover*) de pacientes de un grupo a otro o cambios en el tratamiento asignado, puede resultar de utilidad excluir los sujetos que por algún motivo no recibieron ningún tratamiento o analizar los pacientes según el tratamiento que realmente recibieron de cara a evaluar la diferencia entre ambos. Los resultados de todos estos análisis fueron igualmente consistentes con el análisis principal (tabla 5.6, página 88).

## 6.2. Ablación o fármacos antiarrítmicos: balance entre eficacia y seguridad

Es frecuente en los ensayos clínicos evaluar la eficacia de dos terapias y utilizar este evento como el objetivo primario del estudio, analizando también complicaciones o efectos adversos derivados de los tratamientos empleados de forma secundaria. Sin embargo, a la hora de comparar una terapia o estrategia respecto a otra hay que tener en cuenta ambos aspectos y evaluar el beneficio clínico neto. Por ello, en este ensayo clínico, y es un aspecto novedoso, se empleó un evento combinado que incluyese

parámetros de eficacia, pero también de seguridad, de cara a analizar globalmente tanto las ventajas como los inconvenientes de ambas estrategias. Los resultados del SURVIVE-VT confirman que, poniendo en la balanza eficacia y seguridad, la ablación con catéter supera a los FFAA como tratamiento de primera línea para las TVMS en pacientes con infarto de miocardio.

Las dos estrategias terapéuticas evaluadas en el SURVIVE-VT han demostrado tener similar eficacia para prevenir terapias del DAI en general y descargas —que son la terapia más deletérea y con más impacto psicológico— en particular. De hecho, el principal beneficio de la ablación se debe a una reducción drástica de las complicaciones asociadas al tratamiento, y más discretamente por una reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (tabla 5.5).

Es muy importante destacar el perfil de seguridad mostrado por la ablación con catéter en este ensayo clínico. A pesar de ser un procedimiento invasivo, la ablación basada en una estrategia de sustrato, evitando inducibilidad de TVMS, resultó ser bastante segura. Hubo 6 complicaciones graves relacionadas con el procedimiento en 5 pacientes (7% del grupo), todas se resolvieron de forma completa y no hubo ningún fallecimiento relacionado con la ablación (tablas 5.7 y 5.8). Estas cifras son acordes a las reportadas en ensayos clínicos previos sobre la ablación del sustrato profiláctica, donde las tasas de complicaciones oscilan entre 2,8% y 8,7%. En estos ensayos clínicos, incluyendo el nuestro, sólo hubo una muerte en más de 500 pacientes en el primer mes de la ablación.<sup>46,47,141,147,151</sup> También se han reportado bajas tasas de complicaciones y de mortalidad precoz en un registro nacional multicéntrico reciente usando una estrategia similar de ablación en ritmo sinusal, evitando inducibilidad.<sup>159</sup> Sin embargo, hay que tener en cuenta que estas complicaciones son significativamente mayores en escenarios clínicos más complejos. En una cohorte contemporánea de pacientes con cardiopatía estructural y TV tratada con ablación, la mortalidad precoz (en el primer mes) fue del 5% y las variables que se asociaron a una mayor incidencia fueron la FEVI, la función renal y la presentación como tormenta eléctrica.<sup>129</sup> Es decir, los sujetos que tienen una peor situación clínica tienen también mayor riesgo de complicaciones y de mortalidad.

Existen dos factores que pueden contribuir a la menor tasa de complicaciones observada en este estudio, donde se realiza ablación profiláctica basada en sustrato frente al abordaje convencional: por un lado, que los pacientes están en mejor condición clínica y por otro, muy importante, que no se requiere la inducción de TV para llevar a cabo el procedimiento. La estrategia de ablación estándar basada en la inducción de TV y cartografía durante taquicardia, puede ser muy mal tolerada por el paciente, pues a menudo son TV rápidas, con compromiso hemodinámico asociado, requiriendo descargas (frecuentemente repetidas) para terminarlas. Esto prolonga el procedimiento si lo comparamos con la estrategia basada en ablación de sustrato,<sup>160</sup> lo que se ha relacionado a un incremento en la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.<sup>151</sup> De hecho, ningún estudio ni metaanálisis realizado hasta la fecha ha demostrado mejores resultados con la estrategia de ablación convencional respecto a la ablación de sustrato.<sup>161,162</sup> Más bien al contrario, el ensayo clínico VISTA (*Ablation of Stable VTs Versus Substrate Ablation in Ischemic Cardiomyopathy*) sugiere que la ablación de sustrato, evitando la inducción de TV, es superior a la convencional, con menores tasas de hospitalizaciones.<sup>160</sup>

A pesar de su eficacia, los efectos secundarios son la principal limitación de los FFAA. La amiodarona, que ha mostrado ser el más eficaz para el tratamiento de las arritmias ventriculares en pacientes con infarto de miocardio,<sup>149</sup> fue el fármaco recibido por el 86 % de los pacientes aleatorizados a fármacos mientras que el resto recibió sotalol. A lo largo del SURVIVE-VT, 21 pacientes en el grupo de FFAA tuvieron complicaciones graves atribuidas al fármaco recibido (18/21 estaban siendo tratados con amiodarona) que obligaron a interrumpir el tratamiento, incluyendo bradicardia no tolerada (N=4), toxicidad pulmonar (N=2) y trastornos tiroideos (N=2). Sin embargo, lo más relevante es que 15 sujetos tuvieron TVMS incesante y/o lenta, en 10 de los cuales ésta tuvo una duración prolongada y no fue detectada por el DAI, requiriendo hospitalización por deterioro hemodinámico. Es razonable pensar que las TVMSs lentas o incesantes son consecuencia del enlentecimiento en la conducción que causan los FFAA; no en vano los efectos proarrítmicos son una de las complicaciones más

temidas de estos fármacos. Estos eventos ocurrieron a pesar de programar un umbral de detección de las TV en el DAI 60 ms por debajo del ciclo de la taquicardia clínica y esta programación fue idéntica en ambos grupos del estudio (véase tabla 5.2). Este evento adverso también puede ocurrir tras la ablación, en caso de que se produzca una modificación del sustrato arrítmico pero sin eliminación completa del mismo durante el procedimiento. Sin embargo, sólo ocurrió en 2 sujetos del grupo de ablación. Hallazgos similares se han reportado en el ensayo clínico VANISH<sup>147</sup> que comparó ablación frente a escalada del tratamiento antiarrítmico (incrementar la dosis o asociar fármacos) para el tratamiento de recurrencias de TV post-infarto en pacientes ya tratados con FFAA. En este estudio hubo más cardioversiones y más TV no detectadas por el DAI en el grupo asignado a escalar tratamiento antiarrítmico frente a los que recibieron ablación.

No cabe duda de que es difícil comparar la seguridad de un tratamiento médico y un tratamiento invasivo ya que la naturaleza de las complicaciones asociadas a una y otra estrategia son muy distintas. Aún así, es preciso tenerlas en cuenta, y en el grupo de FFAA se incluyeron eventos con importante impacto clínico, bien porque suponían suspender la medicación o porque requerían ingreso hospitalario y/o medidas adicionales. Tampoco deben extrañarnos los resultados observados en este estudio; hallazgos parecidos —mejores resultados de la ablación frente a FFAA como primera línea de tratamiento y similares complicaciones—, han sido reportados en pacientes con fibrilación auricular.<sup>163,164</sup>

### 6.3. ¿Es útil la ablación profiláctica?

A la luz de los resultados de este estudio cabe preguntarse qué hubiera ocurrido si, puesto que el problema fundamental del grupo que recibió FFAA han sido sus efectos secundarios, no se hubiese administrado ningún tratamiento antiarrítmico y hubiese sido simplemente un grupo control. De hecho, quizás un diseño ideal habría sido emplear 3 grupos: ablación, FFAA y control para poder comparar las 3 estrategias. Sin embargo, es poco realista plantear un diseño de ese tipo habida cuenta de lo difícil

que ya es reclutar pacientes para los estudios de ablación de TV.<sup>146</sup>

Además, ya existe evidencia que refuta el manejo expectante. Los estudios SMASH-VT y VTACH, que incluyeron también a pacientes con infarto de miocardio previo, se diseñaron para comparar la ablación frente al tratamiento médico estándar y en ambos se mostró una reducción de recurrencias de TV y/o descargas/terapias del DAI. Sin embargo, los efectos secundarios no formaban parte del evento principal no se tuvieron en cuenta.

Más recientemente se han comunicado los resultados del PAUSE-SCD (*Pan-Asia United States PrEvention of Sudden Cardiac Death Catheter Ablation Trial*, NCT02848781),<sup>165</sup> con un diseño similar —aleatorización a ablación de TV frente tratamiento estándar—, incluyendo a 121 pacientes con diferentes tipos de miocardiopatías y que ha sido llevado a cabo exclusivamente en Asia. Además, al ser más actual, se emplearon de forma rutinaria tecnologías modernas como catéteres multielectrodo para mapeo de alta densidad. El objetivo primario del estudio fue el evento combinado de recurrencias de TV, reingreso por causa cardiovascular (que incluía los ingresos ocasionados por complicaciones derivadas del procedimiento) o muerte. Este *endpoint* primario fue menos frecuente en el grupo de ablación que en el de tratamiento estándar (45 % vs 59 %, HR 0,58, IC 95 % 0,35-0,96; p=0,036) y viene a apoyar los resultados del SMASH-VT<sup>47</sup> y el VTACH.<sup>46</sup>

Los resultados del ensayo clínico BERLIN-VT<sup>151</sup> podrían cuestionar la utilidad de la ablación profiláctica o preventiva, planteando la posibilidad de relegar la ablación a episodios sucesivos de arritmias. En este estudio se incluyeron 163 pacientes (159 en el análisis) con TVMS y, por tanto, indicación de implante de DAI en prevención secundaria y con disfunción ventricular ligera o moderada (FEVI entre el 30-50 %). Se comparó la realización de ablación profiláctica (antes del implante del DAI) frente a realizarla de forma diferida (tras 3 descargas apropiadas) en un objetivo principal combinado que incluía mortalidad por cualquier causa y hospitalización por 1) TV sintomática o 2) empeoramiento de insuficiencia cardíaca, sin que se encontraran diferencias entre ambos grupos (HR 1,09; IC 95 % 0,62-1,92; p=0,77).

Sin embargo, si desgranamos este evento combinado, vemos que sí existe una reducción en las hospitalizaciones por TV sintomática (también en la recurrencia de arritmias ventriculares) pero esto se vio contrarrestado por una mayor mortalidad —aunque sólo 1 de los 6 fallecimientos fue de causa cardíaca— y, sobre todo, por una mayor tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en el grupo de ablación profiláctica (10,4% vs 2,4% en el grupo de ablación diferida).

Existen varias causas que pueden explicar estos hallazgos. En primer lugar, existen datos que sugieren que en el grupo de ablación profiláctica los pacientes estaban en peor condición clínica: aunque no se reportan diferencias estadísticamente significativas, sí había una mayor proporción de sujetos en clase funcional II-III de la NYHA (79,9% vs 67,5%) y una mayor tasa de implante de dispositivos de resincronización cardíaca (11% vs 3,6%). En segundo lugar, y más importante, es probable que el mayor número de ingresos por insuficiencia cardíaca esté en relación con la estrategia de ablación empleada en el estudio, pues se requería inicialmente la inducción de TV y su cartografía, con el objetivo de eliminar todas las taquicardias inducibles. La sobrecarga de volumen en relación con la ablación y la inducción de múltiples TVs pudieron ocasionar el deterioro clínico y hemodinámico de estos pacientes. De hecho, los pacientes que tuvieron con ingreso por insuficiencia cardíaca tuvieron procedimientos mucho más prolongados que aquéllos que no lo tuvieron ( $228 \pm 38$  vs  $167 \pm 59$  minutos,  $p=0,0048$ ) y, además, tenían mucho más frecuentemente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (50% vs 8,8%,  $p=0,018$ ).

Es cierto que las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo de ablación diferida en el ensayo BERLIN-VT son muy inferiores a las encontradas en el grupo de ablación del SURVIVE-VT (supervivencia libre a 2 años estimada por Kaplan-Meier de 5,4% [según la tabla S5 del material suplementario de dicha publicación] frente a 13,4%), pero no se puede olvidar que en el BERLIN-VT se excluyeron los pacientes con disfunción ventricular grave ( $FEVI < 30\%$ ).<sup>151</sup> De hecho, la FEVI media del BERLIN-VT fue del  $41 \pm 6$  mientras que en el SURVIVE-VT la FEVI mediana fue 34%.

## 6.4. ¿Qué pacientes podrían beneficiarse más de la ablación?

Como se ha explicado anteriormente (véase apartado 5.2.1) el análisis de la heterogeneidad del efecto del tratamiento se realizó mediante un modelo de regresión de Cox ajustado incluyendo en el análisis tres variables de gran relevancia clínica (edad, FEVI y ciclo de la TV) junto con el tratamiento (ablación vs FFAA) y las interacciones entre ellas. Para evaluar diferencias en el efecto del tratamiento se calculó la supervivencia libre del objetivo primario a los dos años y se representó gráficamente en función de cada una de las variables y estratificado por un tratamiento, de forma que se puede evaluar cómo cambia en función de los diferentes valores de las variables así como las diferencias entre un tratamiento y otro (véase figura 5.3). Este tipo de análisis, y no los análisis de subgrupos clásicamente presentados en los ensayos clínicos, se consideran mucho más apropiados.<sup>166</sup>

Es interesante destacar que en nuestro estudio no existen modificaciones significativas en función de la edad de los pacientes, con supervivencias mayores en el grupo de ablación para todos los rangos de edad, mientras que sí existe una importante interacción y efecto diferencial del tratamiento en función del ciclo de la TV. Así, se observa cómo los sujetos con taquicardias más lentas (mayor longitud de ciclo) tuvieron una supervivencia libre de objetivo primario muy inferior con los FFAA que con la ablación, mientras que ambos tratamientos se comportaron de forma similar en aquellos con taquicardias más rápidas. Por último, parece existir una tendencia a mayor beneficio con la ablación respecto a los FFAA a medida que disminuye la FEVI, aunque estas diferencias no fueron significativas.

A la hora de comparar un tratamiento invasivo respecto a un tratamiento médico es importante valorar la influencia de la edad en el efecto de dichos tratamientos. Uno podría pensar que los tratamientos más invasivos en pacientes mayores implican un mayor riesgo de eventos adversos relevantes que se contraponga al posible beneficio de la técnica. Sin embargo, no conviene olvidar que los FFAA también tienen efectos

secundarios relevantes (insuficiencia cardíaca, bradicardia sintomática, etc. . .) y es razonable pensar que los pacientes de mayor edad sean también más susceptibles a este tipo de complicaciones. En nuestro estudio, la balanza riesgo/beneficio fue favorable a la ablación para todos los rangos de edad.

Más importante aún es el efecto en relación con el ciclo de la TV, donde el beneficio de la ablación se dispara respecto a los FFAA (figura 5.3, panel C). Las TV más lentas tienen un circuito más estable, con mayor *gap* excitable que las TV más rápidas. Uno de los efectos de los FFAA es precisamente enlentecer la velocidad de conducción y, por tanto, aumentan el *gap* excitable, haciendo que las TVs sean más estables. Tiene sentido pensar que esto es más probable o potencialmente más peligroso en aquellas TV que de por sí ya son lentas. De hecho, un hallazgo importante en nuestro estudio es que los pacientes del grupo de FFAA tuvieron muchos más episodios de taquicardia lentas que el grupo de ablación. Este efecto beneficioso de la ablación frente al aumento de FFAA en sujetos con taquicardias más lentas también se observó en el análisis de subgrupos del VANISH.<sup>147</sup>

Por último, en cuanto a la FEVI, el análisis muestra una tendencia a mayor diferencia entre ambos tratamientos a medida que la FEVI se reduce, ajustado por edad y ciclo de la TV. Existen ciertas discrepancias entre estudios respecto al beneficio de la ablación según la función ventricular. Mientras que en los estudios SMASH-VT<sup>47</sup> y VTACH<sup>46</sup>, los pacientes que más beneficio obtuvieron con la ablación frente a manejo estándar, sin uso rutinario de FFAA, fueron aquéllos con FEVI >30 %, en el VANISH<sup>147</sup> fueron los sujetos con FEVI <30 % en los que hubo más beneficio de la ablación frente al aumento del tratamiento antiarrítmico. Ya se ha mencionado cómo en el recientemente publicado BERLIN-VT<sup>151</sup>, que sólo incluyó a pacientes con FEVI >30 %, la ablación profiláctica no fue superior a una estrategia de ablación diferida. Hay que mencionar que sólo en el VTACH<sup>46</sup> la aleatorización se estratificó en función de la FEVI, mientras que en los otros estudios los datos proceden de los análisis de subgrupos y no están ajustados por otras variables. Esto, junto con el hecho de categorizar la FEVI, aunque sea con un punto de corte clínicamente relevante, puede explicar estas variaciones en

los hallazgos. Son necesarios más estudios, específicamente diseñados a tal efecto, para valorar el papel de la ablación en función de la FEVI.

## 6.5. Objetivos secundarios

El objetivo buscado con la ablación no es otro que la eliminación de tejido viable embebido en el interior de las cicatrices de un infarto de miocardio. Uno de los temores existentes en relación con esta técnica, sobre todo en sus inicios, era el impacto deletéreo que podía tener esta destrucción de tejido en la función ventricular. Sería esperable que este efecto fuera mayor en el caso de ablaciones muy extensas, como en la ablación de sustrato, frente a las estrategias convencionales. Del mismo modo, existen algunos FFAA con efectos inotrópicos negativos, como el sotalol, que podrían deteriorar la FEVI. Por ello, dentro de los objetivos secundarios, se analizó su evolución a lo largo del ensayo clínico sin encontrarse cambios en la misma (figura 5.6) ni en el grupo de ablación ni en el de FFAA. Estos datos confirman lo ya descrito en estudios previos, y es que la ablación realizada en el interior de la cicatriz no tiene impacto en la FEVI.<sup>47,160</sup>

Otro de los objetivos secundarios fue la valoración de la calidad de vida, mediante el empleo del cuestionario SF-36. No se observaron cambios en los componentes físico y mental de la escala a lo largo del seguimiento dentro de cada grupo ni entre los dos grupos del estudio. Mejoras en la calidad de vida sí se han observado en sujetos sometidos a ablación con catéter en otros sustratos como la fibrilación auricular, sin embargo, no ha sido el caso en el contexto de las arritmias ventriculares y en ese sentido nuestros hallazgos son acordes a los de otros grupos. Es posible que en gran medida la calidad de vida venga determinada por la presencia o no de descargas del DAI, que son la experiencia con más impacto psicológico en los pacientes. El hecho de que los dos grupos recibiesen un tratamiento —es decir, no existió un grupo control—, hizo que la tasa de estas terapias en ambos haya sido muy baja y esto explique en parte la ausencia de diferencias entre el grupo de ablación y el grupo de FFAA.

La evaluación de la calidad de vida tiene, *per se*, ciertas limitaciones

fundamentalmente derivadas de la propia herramienta empleada, el cuestionario SF-36, que contiene múltiples ítems (véase apéndice D) lo que dificulta una tasa de respuestas elevada. De hecho, en nuestra cohorte, sólo el 68 % contestaron al inicio del estudio y poco más del 50 % al final. En cualquier caso, y pese a esta consideración, los datos obtenidos son claros y, como se aprecia en la figura 5.7 las puntuaciones apenas varían a lo largo del seguimiento, en concordancia con lo previamente reportado.<sup>46,151</sup>

## 6.6. Implicaciones clínicas

Ya vimos en el apartado 1.5.5 (página 56) cómo en las guías de práctica clínica internacionales actuales existen discrepancias y no proporcionan recomendaciones claras acerca del tratamiento para prevenir recurrencias de las arritmias ventriculares (tabla 1.6). Estas discrepancias se deben probablemente al hecho de que ambas estrategias son capaces de reducir las recurrencias con un razonable perfil de seguridad, que no existen ensayos clínicos randomizados que comparen ambos tratamientos y, porque el momento adecuado de comenzar está todavía en discusión. De hecho, el reciente documento de consenso de expertos sobre ablación de TV ya menciona la existencia de falta de evidencia en este contexto y la necesidad de ensayos clínicos que aborden esta cuestión.<sup>3</sup>

Estas recomendaciones están basadas en estudios que ya se han comentado a lo largo de la discusión. En un estudio ya antiguo, Pacifico et al.<sup>167</sup> mostraron la capacidad del sotalol para reducir descargas del DAI. Posteriormente, el ensayo clínico OPTIC (*Comparison of Beta-Blockers, Amiodarone plus Beta-Blockers, or Sotalol for Prevention of Shocks from Implantable Cardioverter Defibrillators*)<sup>45</sup> mostró la superioridad de amiodarona con respecto a sotalol y los betabloqueantes en la reducción de choques del DAI, aunque con necesidad de interrumpir el tratamiento en 1 año en un porcentaje relevante de sujetos (18.2 % en el grupo de amiodarona y 23.5 % en el de sotalol). Por otro lado, el SMASH-VT<sup>47</sup> y el VTACH<sup>46</sup> propugnan el papel de la ablación. Sin embargo, una comparación directa entre ambas estrategias solo se ha

realizado en pacientes con recurrencias a pesar de tratamiento antiarrítmico previo en el VANISH,<sup>147</sup> pero no como primera línea de tratamiento. Únicamente disponemos de un meta-análisis de ensayos clínicos randomizados que intenta comparar, aunque de forma indirecta, la ablación con catéter y diferentes FFAA (en 2 se emplea amiodarona, en 5 sotalol, en 2 celivarona y en 1 azimilide).<sup>148</sup> En ambas estrategias se observa reducción en cuanto a recurrencias de TV pero no en la mortalidad total y no se encuentran diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Por tanto, en este sentido el SURVIVE-VT aporta información relevante y responde a un dilema clínico no resuelto. En base a los resultados de este ensayo, la ablación con catéter podría considerarse antes que los FFAA como primera línea de tratamiento en pacientes con infarto de miocardio previo, portadores de un DAI y TVMSs, no tanto por su eficacia en prevenir descargas del DAI, sino porque, para conseguir la misma eficacia, los efectos secundarios graves son mucho menores en comparación con los FFAA. De hecho, el NNT es muy bajo, siendo necesario tratar a sólo 5 pacientes para evitar un evento primario. Además, aunque esta actitud no estaba protocolizada en el estudio y quedó a criterio de los investigadores, lo cierto es que un porcentaje relevante de los pacientes del grupo de FFAA (N=18, 24,3%) acabaron realizándose un procedimiento de ablación por TV, todos menos 1 tras haber alcanzado el evento primario del estudio.

Finalmente, el beneficio neto de la ablación es muy probable que aumente con seguimientos más largos puesto que lo que puede penalizar a la ablación, las complicaciones, ocurren pronto tras el procedimiento mientras que la incidencia de efectos relacionados con los FFAA tenderán a aumentar cuanto mayor tiempo se mantengan.

## 6.7. Limitaciones

Este ensayo clínico tiene varias limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. Primero, y esto es una constante en otros ensayos clínicos sobre ablación de TV,

el reclutamiento fue más lento de lo esperado y, de hecho, no se alcanzó el tamaño muestral inicialmente calculado. Asimismo, durante el reclutamiento no se realizó una recogida de datos de los pacientes evaluados pero que finalmente no se incluyeron, ni tampoco de las causas por las que no fueron incluidos. Por tanto, no se puede aportar información más que especulativa sobre los motivos que han dificultado el reclutamiento, aunque probablemente sean múltiples. Por un lado, la necesidad de contar con centros especializados en ablación de TV, de forma que se garanticen unos adecuados estándares de calidad en cuanto a resultados y complicaciones, limita la cantidad de posibles centros participantes. Otro factor limitante es el rechazo de los pacientes a participar en un ensayo que implica la elección aleatoria de un tratamiento invasivo frente a un tratamiento farmacológico. Sin embargo, en nuestra experiencia, como también se ha reportado en el estudio CALYPSO,<sup>146</sup> la principal limitación fue el número de pacientes que ya estaban tomando FFAA y que era uno de los criterios de exclusión del estudio. Considerando las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica, muchos de los paciente que sufren una o más descargas del DAI, sobre todo si se producen en el domicilio y el paciente no acude a urgencias, son manejados por su médico habitual con FFAA, fundamentalmente amiodarona, por lo que no pueden ser incluidos en este tipo de ensayos clínicos.

Segundo, a pesar de ser un estudio multicéntrico, solo se llevó a cabo en 9 centros especializados en ablación de TV, lo que puede limitar la generalización de estos resultados y su aplicabilidad en centros menos experimentados. De hecho, la ventaja fundamental observada en la ablación frente a los FFAA es la menor incidencia de eventos adversos relacionados con los tratamientos, lo que necesariamente implica que estos procedimientos se realicen en centros con bajas tasas de complicaciones.

Tercero, este ensayo clínico se circunscribe a pacientes con cardiopatía isquémica con infarto de miocardio previo y, por tanto, estos resultados no son extrapolables a otras miocardiopatías como la miocardiopatía dilatada, la arritmogénica o la hipertrófica. Aunque existen aspectos comunes en el sustrato arrítmico de las distintas entidades, en relación con la existencia de cicatriz miocárdica y presencia de zonas de

conducción lenta, ni la localización ni las características de éstas son comparables a la cicatriz isquémica. Por ejemplo, mientras que en la cardiopatía isquémica el sustrato de las TVMS es predominantemente endocárdico y se encuentra en zonas de miocardio adelgazado, en la miocardiopatía arritmogénica el sustrato es epicárdico y, por tanto, la ablación tiene mayor complejidad y mayores complicaciones asociadas.

En cuarto lugar, a lo largo de los años en que se llevó a cabo el estudio han ido surgiendo innovaciones tecnológicas muy relevantes en el campo de la ablación con catéter. Los sistemas de navegación han evolucionado mejorando la resolución de las cartografías, han surgido catéteres multielectrodo (figura 1.13) que permiten realizar mapeos de alta densidad de forma más rápida y con una capacidad de definir la cicatriz e identificar EGMs patológicos muy superior a los catéteres convencionales; por último, se han desarrollado catéteres de ablación con sensor de fuerza, que permiten evaluar el contacto del catéter con el tejido en el momento de la ablación.<sup>3</sup> Todos estos avances, junto con la mayor experiencia adquirida, podrían mejorar los resultados de la ablación de TV y reducir sus complicaciones.

Quinto, se recogieron pocas variables relativas a los procedimientos de ablación realizados. En concreto, no se dispone de parámetros específicos de la ablación realizada (tiempo de ablación, parámetros de potencia empleados, etc...), si se realizó o no inducción de TV o la eficacia de la misma. Esto impide analizar información relevante sobre los procedimientos y su comparación con otros estudios. A la hora de diseñar un ensayo clínico y determinar las variables a recoger son muchas las consideraciones a tener en cuenta. La presencia de una excesiva cantidad de datos puede dificultar la recogida completa de información y limitar la participación en el ensayo de otros investigadores. En este caso, se planteó un estudio con una orientación clínica clara, que implica ya una recogida amplia de variables (>200) por lo que se decidió prescindir de variables más específicas de la ablación.

Sexto, el cálculo del tamaño muestral del ensayo clínico se realizó en base al evento primario (combinado) del estudio y, por tanto, la potencia estadística es insuficiente para evaluar cada uno de los componentes del evento primario u otros objetivos, como

pueden ser el impacto en la mortalidad de ambos tratamientos, la recurrencia de TVs o cualquiera de los otros eventos secundarios.

Por último, tal y como se ha explicado en la metodología (sección 4.8.1, página 78) algunos de los análisis realizados no estaban recogidos en el plan estadístico inicial del estudio y fueron realizados *post hoc*, por lo que sus resultados deben considerarse meramente exploratorios y, como tales, generadores de hipótesis, pero precisarán ser ratificados en estudios futuros.

## 6.8. Perspectivas futuras

Los resultados del SURVIVE-VT aportan luz a una dilema clínico no resuelto, como es el manejo de los pacientes con TVMS sintomáticas pero que se salen de las situaciones de urgencia, como la tormenta eléctrica. Sería importante corroborar estos resultados con nuevos ensayos clínicos, y un mayor número de pacientes. En este sentido, aunque el SURVIVE-VT es el primero en ver la luz, se encuentran en marcha al menos otros 4 ensayos clínicos: el VANISH2 (*Ventricular Tachycardia Antiarrhythmics or Ablation In Structural Heart Disease 2*, NCT02830360), el IMPRESS (*Initial Management of Patients Receiving a Single Shock*, NCT03531502), el PARTITA (*Does Timing of VT Ablation Affect Prognosis in Patients With an Implantable Cardioverter-defibrillator?*, NCT01547208) y el PREVENTIVE VT (*Impact of PREVENTIVE Substrate Ablation of Coronary Chronic Total Occlusion on Implantable cardioVerTer-Defibrillator Interventions*, NCT03421834) cuyos resultados, que se esperan para los próximos años, podrán arrojar más luz respecto al papel de la ablación precoz, tras una terapia del DAI y su comparación con FFAA.

Asimismo, sería recomendable desarrollar nuevos estudios, contemporáneos (i.e: con la mayor experiencia acumulada, con las tecnologías y modos de programación de los DAI actuales) que permitan confirmar el papel que tiene la ablación profiláctica frente a una actitud expectante tras un episodio de TV, sobre todo en el contexto de la cardiopatía isquémica.

Por último, puesto que las recurrencias de TV tienden a producirse precozmente tras un evento previo, podrían valorarse otras alternativas al tratamiento con FFAA de forma continuada, como por ejemplo limitar el uso del fármaco a un tiempo determinado (p.ej: 6-12 meses) evitando la exposición crónica.

# 7

## Conclusiones

El estudio SURVIVE-VT es un ensayo clínico aleatorizado, nacional, multicéntrico, que incluyó pacientes con infarto de miocardio previo que habían presentado descargas del DAI o TV documentada y tenían indicación de implante de DAI. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ablación endocárdica con catéter basada en sustrato o FFAA con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de ambos tratamientos.

Las conclusiones de este ensayo clínico son:

1. La ablación con catéter se asoció con una reducción del 48% en la tasa del evento primario, que incluía muerte cardiovascular, descargas apropiadas del DAI, hospitalización por insuficiencia cardíaca o complicaciones graves relacionadas con el tratamiento, en comparación con el uso de FFAA.
2. Esta reducción fue, sobre todo, a expensas de una menor incidencia de efectos adversos graves relacionados con el tratamiento.
3. El evento adverso fundamental fue la aparición TVMS lentas/incesantes por debajo de la ventana de detección del DAI, que fue mucho más frecuente en el grupo tratado con FFAA que en el de ablación.
4. Esto se tradujo en una reducción del 79% en los ingresos por arritmias ventriculares y del 58% en los ingresos por causa cardíaca.

5. Las diferencias en el evento primario se hicieron más evidentes a medida que el ciclo de la TV de los pacientes era más lento.
6. No hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular ni en la mortalidad total entre ambos grupos.
7. No hubo diferencias significativas en las descargas ni las terapias apropiadas o inapropiadas del DAI entre ambos grupos.
8. No hubo cambios en la FEVI ni en la calidad de vida a lo largo del estudio en ninguno de los grupos.

A la luz de estos resultados, la ablación de sustrato endocárdica realizada en ritmo sinusal, evitando inducir TVs, podría considerarse como la primera opción terapéutica por delante de los FFAA en pacientes con infarto de miocardio previo que presentan TVMS y/o descargas del DAI.

Los resultados de esta tesis han sido aceptados para su publicación en el *Journal of the American College of Cardiology*.

# Bibliografía

1. Issa Z, Miller JM y Zipes DP. Chapter 3: Electrophysiological Mechanisms of Cardiac Arrhythmias. En: *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 3ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2019:51-80.
2. Mines GR. On Dynamic Equilibrium in the Heart. *J Physiol* 1913;46:349-83.
3. Cronin EM, Bogun FM, Maury P et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS Expert Consensus Statement on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020;17:e2-e154.
4. Hoffa M y Ludwig C. Einige Neue Versuche Uber Herzbewegung. *Zeitschrift Rationelle Medizin* 1850;9:107-44.
5. Lewis T. Single and Successive Extra-Systoles. *Lancet*. Originally Published as Volume 1, Issue 4458 1909;173:382-5.
6. Wellens HJ, Schuilenburg RM y Durrer D. Electrical Stimulation of the Heart in Patients with Ventricular Tachycardia. *Circulation* 1972;46:216-26.
7. Josephson ME. Electrophysiology of Ventricular Tachycardia: *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1134-48.
8. Fenoglio JJ, Pham TD, Harken AH, Horowitz LN, Josephson ME y Wit AL. Recurrent Sustained Ventricular Tachycardia: Structure and Ultrastructure of Subendocardial Regions in Which Tachycardia Originates. *Circulation* 1983;68:518-33.
9. Guiraudon G, Fontaine G, Frank R, Escande G, Etievent P y Cabrol C. Encircling Endocardial Ventriculotomy: A New Surgical Treatment for Life-Threatening Ventricular Tachycardias Resistant to Medical Treatment Following Myocardial Infarction. *Ann Thorac Surg* 1978;26:438-44.
10. Josephson ME, Harken AH y Horowitz LN. Endocardial Excision: A New Surgical Technique for the Treatment of Recurrent Ventricular Tachycardia. *Circulation* 1979;60:1430-9.

11. Guiraudon GM, Thakur RK, Klein GJ, Yee R, Guiraudon CM y Sharma A. Encircling Endocardial Cryoablation for Ventricular Tachycardia after Myocardial Infarction: Experience with 33 Patients. *Am Heart J* 1994;128:982-9.
12. Hartzler GO. Electrode Catheter Ablation of Refractory Focal Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:1107-13.
13. Ávila P y Arenal Á. Capítulo 23: Taquicardias Ventriculares En Cardiopatía Isquémica. En: *Cardio Arritmias*. 1ª ed. Vol. II. 2 vols. Madrid: CTO Editorial, 2016:441-58.
14. Josephson ME. Chapter 13: Catheter and Surgical Ablation in the Therapy of Arrhythmias. En: *Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. 5.ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016:441-633.
15. Issa Z, Miller JM y Zipes DP. Chapter 22: Ventricular Arrhythmias in Ischemic Heart Disease. En: *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 3ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2019:748-815.
16. Horowitz LN, Josephson ME y Harken AH. Epicardial and Endocardial Activation during Sustained Ventricular Tachycardia in Man. *Circulation* 1980;61:1227-38.
17. De Bakker JM, Janse MJ, Van Capelle FJ y Durrer D. Endocardial Mapping by Simultaneous Recording of Endocardial Electrograms during Cardiac Surgery for Ventricular Aneurysm. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:947-53.
18. De Bakker JM, Coronel R, Tasseron S et al. Ventricular Tachycardia in the Infarcted, Langendorff-perfused Human Heart: Role of the Arrangement of Surviving Cardiac Fibers. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1594-607.
19. De Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ et al. Slow Conduction in the Infarcted Human Heart. 'Zigzag' Course of Activation. *Circulation* 1993;88:915-26.
20. De Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ et al. Reentry as a Cause of Ventricular Tachycardia in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease: Electrophysiologic and Anatomic Correlation. *Circulation* 1988;77:589-606.
21. Wijnmaalen AP, SchaliJ MJ, von der Thüsen JH, Klautz RJM y Zeppenfeld K. Early Reperfusion during Acute Myocardial Infarction Affects Ventricular Tachycardia Characteristics and the Chronic Electroanatomic and Histological Substrate. *Circulation* 2010;121:1887-95.
22. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A et al. Infarct Tissue Heterogeneity by Magnetic Resonance Imaging Identifies Enhanced Cardiac Arrhythmia Susceptibility in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2007;115:2006-14.

23. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA et al. Characterization of the Peri-Infarct Zone by Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is a Powerful Predictor of Post-Myocardial Infarction Mortality. *Circulation* 2006;114:32-9.
24. Haqqani HM y Marchlinski FE. Electrophysiologic Substrate Underlying Postinfarction Ventricular Tachycardia: Characterization and Role in Catheter Ablation. *Heart Rhythm* 2009;6 (8, Suppl):S70-6.
25. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update | *Circulation*. 2021. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000950> (visitado 12-07-2021).
26. Goldberg RJ, Yarzebski J, Spencer FA, Zevallos JC, Lessard D y Gore JM. Thirty-Year Trends (1975-2005) in the Magnitude, Patient Characteristics, and Hospital Outcomes of Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated by Ventricular Fibrillation. *Am J Cardiol* 2008;102:1595-601.
27. Volpi A, Cavalli A, Turato R, Barlera S, Santoro E y Negri E. Incidence and Short-Term Prognosis of Late Sustained Ventricular Tachycardia after Myocardial Infarction: Results of the Gruppo Italiano per Lo Studio Della Sopravvivenza Nell'Infarto Miocardico (GISSI-3) Data Base. *Am Heart J* 2001;142:87-92.
28. Efimov I, Gutbrod S y Meyers J. Tachycardia Termination by Shocks and Pacing. En: *Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy*. 5ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2017:190-212.
29. Zareba W, Aktas MK y Lau CP. Defibrillation Therapy. En: *Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy*. 5ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2017:464-81.
30. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators I. A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from near-Fatal Ventricular Arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
31. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) : A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator against Amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-302.
32. Kuck KH, Cappato R, Siebels J y Ruppel R. Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Cardiac Arrest : The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54.

33. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R et al. Meta-Analysis of the Implantable Cardioverter Defibrillator Secondary Prevention Trials. AVID, CASH and CIDS Studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator Study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071-8.
34. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
35. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
36. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
37. Van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJW, SchaliJ MJ y van Erven L. Implantation-Related Complications of Implantable Cardioverter-Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Devices: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:995-1000.
38. Kleemann T, Becker T, Doenges K et al. Annual Rate of Transvenous Defibrillation Lead Defects in Implantable Cardioverter-Defibrillators over a Period of >10 Years. *Circulation* 2007;115:2474-80.
39. Sohail MR, Eby EL, Ryan MP, Gunnarsson C, Wright LA y Greenspon AJ. Incidence, Treatment Intensity, and Incremental Annual Expenditures for Patients Experiencing a Cardiac Implantable Electronic Device Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003929.
40. Borleffs CJW, van Erven L, Schotman M et al. Recurrence of Ventricular Arrhythmias in Ischaemic Secondary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Recipients: Long-Term Follow-up of the Leiden out-of-Hospital Cardiac Arrest Study (LOHCAT). *Eur Heart J* 2009;30:1621-6.
41. Van Welsenes GH, van Rees JB, Borleffs CJW et al. Long-Term Follow-up of Primary and Secondary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Patients. *EP Europace* 2011;13:389-94.
42. Schaer B, Kühne M, Reichlin T, Osswald S y Sticherling C. Incidence of and Predictors for Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients with a Secondary Preventive Implantable Cardioverter-Defibrillator Indication. *EP Europace* 2016;18:227-31.

43. Almeahmadi F, Porta-Sánchez A, Ha ACT et al. Mortality Implications of Appropriate Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy in Secondary Prevention Patients: Contrasting Mortality in Primary Prevention Patients From a Prospective Population-Based Registry. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006220.
44. Mont L, Valentino M, Sambola A, Matas M, Aguinaga L y Brugada J. Arrhythmia Recurrence in Patients with a Healed Myocardial Infarction Who Received an Implantable Defibrillator: Analysis According to the Clinical Presentation. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:351-7.
45. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS et al. Comparison of Beta-Blockers, Amiodarone plus Beta-Blockers, or Sotalol for Prevention of Shocks from Implantable Cardioverter Defibrillators: The OPTIC Study: A Randomized Trial. *JAMA* 2006;295:165-71.
46. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L et al. Catheter Ablation of Stable Ventricular Tachycardia before Defibrillator Implantation in Patients with Coronary Heart Disease (VTACH): A Multicentre Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2010;375:31-40.
47. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P et al. Prophylactic Catheter Ablation for the Prevention of Defibrillator Therapy. *N Engl J Med* 2007;357:2657-65.
48. Tung R, Zimetbaum P y Josephson ME. A Critical Appraisal of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1111-21.
49. Moss AJ, Schuger C, Beck CA et al. Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275-83.
50. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C et al. Effect of Long-Detection Interval vs Standard-Detection Interval for Implantable Cardioverter-Defibrillators on Antitachycardia Pacing and Shock Delivery: The ADVANCE III Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013;309:1903-11.
51. Kloppe A, Proclemer A, Arenal A et al. Efficacy of Long Detection Interval Implantable Cardioverter-Defibrillator Settings in Secondary Prevention Population: Data from the Avoid Delivering Therapies for Nonsustained Arrhythmias in ICD Patients III (ADVANCE III) Trial. *Circulation* 2014;130:308-14.
52. Moss AJ, Greenberg H, Case RB et al. Long-Term Clinical Course of Patients after Termination of Ventricular Tachyarrhythmia by an Implanted Defibrillator. *Circulation* 2004;110:3760-5.

53. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS et al. Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;359:1009-17.
54. Bilge AK, Ozben B, Demircan S, Cinar M, Yilmaz E y Adalet K. Depression and Anxiety Status of Patients with Implantable Cardioverter Defibrillator and Precipitating Factors. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:619-26.
55. Credner SC, Klingenhoben T, Mauss O, Sticherling C y Hohnloser SH. Electrical Storm in Patients with Transvenous Implantable Cardioverter-Defibrillators: Incidence, Management and Prognostic Implications. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1909-15.
56. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS et al. Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks in MADIT II: Frequency, Mechanisms, Predictors, and Survival Impact. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1357-65.
57. Kamphuis HC, de Leeuw JR, Derksen R, Hauer RN y Winnubst JA. Implantable Cardioverter Defibrillator Recipients: Quality of Life in Recipients with and without ICD Shock Delivery: A Prospective Study. *Europace* 2003;5:381-9.
58. Sears SE y Conti JB. Understanding Implantable Cardioverter Defibrillator Shocks and Storms: Medical and Psychosocial Considerations for Research and Clinical Care. *Clin Cardiol* 2003;26:107-11.
59. Villacastin J, Almendral J, Arenal A et al. Incidence and Clinical Significance of Multiple Consecutive, Appropriate, High-Energy Discharges in Patients with Implanted Cardioverter-Defibrillators. *Circulation* 1996;93:753-62.
60. Schaer BA, Koller MT, Sticherling C, Altmann D, Joerg L y Osswald S. Longevity of Implantable Cardioverter-Defibrillators, Influencing Factors, and Comparison to Industry-Projected Longevity. *Heart Rhythm* 2009;6:1737-43.
61. Boriani G, Ritter P, Biffi M et al. Battery Drain in Daily Practice and Medium-Term Projections on Longevity of Cardioverter-Defibrillators: An Analysis from a Remote Monitoring Database. *Europace* 2016;18:1366-73.
62. Exner DV, Pinski SL, Wyse DG et al. Electrical Storm Presages Nonsudden Death: The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *Circulation* 2001;103:2066-71.
63. Verma A, Kilicaslan F, Marrouche NF et al. Prevalence, Predictors, and Mortality Significance of the Causative Arrhythmia in Patients with Electrical Storm. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1265-70.

64. Gatzoulis KA, Andrikopoulos GK, Apostolopoulos T et al. Electrical Storm Is an Independent Predictor of Adverse Long-Term Outcome in the Era of Implantable Defibrillator Therapy. *Europace* 2005;7:184-92.
65. Vaughan Williams EM. A Classification of Antiarrhythmic Actions Reassessed After a Decade of New Drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129-47.
66. The Sicilian Gambit. A New Approach to the Classification of Antiarrhythmic Drugs Based on Their Actions on Arrhythmogenic Mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1991;84:1831-51.
67. Lei M, Wu L, Terrar DA y Huang CLH. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation* 2018;138:1879-96.
68. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
69. Fink A, Duray GZ y Hohnloser SH. A Patient with Recurrent Atrial Fibrillation and Monomorphic Ventricular Tachycardia Treated Successfully with Dronedarone. *EP Europace* 2011;13:284-5.
70. Bunch TJ, Mahapatra S, Murdock D et al. Ranolazine Reduces Ventricular Tachycardia Burden and ICD Shocks in Patients with Drug-Refractory ICD Shocks. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:1600-6.
71. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
72. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2018;15:e73-e189.
73. Martínez-Milla J, Raposeiras-Roubín S, Pascual-Figal DA e Ibáñez B. Papel de los bloqueadores beta en la enfermedad cardiovascular en 2019. *Rev Esp Cardiol* 2019;72:844-52.
74. Tamargo J, Caballero R y Delpón E. Beta-Blockers as Antiarrhythmic Agents. En: *Antiarrhythmic Drugs*. Current Cardiovascular Therapy. Springer International Publishing, 2020:204-62. DOI: [10.1007/978-3-030-34893-9\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-34893-9_4).

75. Boden WE. 1. Drugs for Ischemic Heart Disease. En: *Opie's Cardiovascular Drugs: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 9ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2021:1-95.
76. Verma A. 9. Antiarrhythmic Drugs. En: *Opie's Cardiovascular Drugs: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 9ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2021:533-92.
77. Nattel S, Davies M y Quantz M. The Antiarrhythmic Efficacy of Amiodarone and Desethylamiodarone, Alone and in Combination, in Dogs with Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1988;77:200-8.
78. Tamargo J, Caballero R y Delpón E. Class III Antiarrhythmic Drugs. En: *Antiarrhythmic Drugs. Current Cardiovascular Therapy*. Springer International Publishing, 2020:129-203. DOI: [10.1007/978-3-030-34893-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-34893-9_3).
79. Nattel S. Pharmacodynamic Studies of Amiodarone and Its Active N-desethyl Metabolite. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8:771-7.
80. Connolly SJ. Evidence-Based Analysis of Amiodarone Efficacy and Safety. *Circulation* 1999;100:2025-34.
81. Vassallo P y Trohman RG. Prescribing Amiodarone: An Evidence-Based Review of Clinical Indications. *JAMA* 2007;298:1312-22.
82. Bokhari F, Newman D, Greene M, Korley V, Mangat I y Dorian P. Long-Term Comparison of the Implantable Cardioverter Defibrillator versus Amiodarone: Eleven-Year Follow-up of a Subset of Patients in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation* 2004;110:112-6.
83. Loh KC. Amiodarone-Induced Thyroid Disorders: A Clinical Review. *Postgraduate Medical Journal* 2000;76:133-40.
84. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S y January CT. Adverse Effects of Low Dose Amiodarone: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:791-8.
85. Batcher EL, Tang XC, Singh BN et al. Thyroid Function Abnormalities during Amiodarone Therapy for Persistent Atrial Fibrillation. *Am J Med* 2007;120:880-5.
86. Harjai KJ y Licata AA. Effects of Amiodarone on Thyroid Function. *Ann Intern Med* 1997;126:63-73.
87. Cheng HC, Yeh HJ, Huang N, Chou YJ, Yen MY y Wang AG. Amiodarone-Associated Optic Neuropathy: A Nationwide Study. *Ophthalmology* 2015;122:2553-9.
88. Orr CF y Ahlskog JE. Frequency, Characteristics, and Risk Factors for Amiodarone Neurotoxicity. *Arch Neurol* 2009;66.

89. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H et al. Effect of D-Sotalol on Mortality in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Recent and Remote Myocardial Infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996;348:7-12.
90. Hohnloser SH y Woosley RL. Sotalol. *N Engl J Med* 1994;331:31-8.
91. Manoach M y Tribulova N. Sotalol: The Mechanism of Its Antiarrhythmic-Defibrillating Effect. *Cardiovascular Drug Reviews* 2001;19:172-82.
92. Zareba W, Daubert JP, Beck CA et al. Ranolazine in High-Risk Patients With Implanted Cardioverter-Defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:636-45.
93. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV et al. Increased Mortality after Dronedarone Therapy for Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.
94. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, Aikat S y Mukherjee D. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes with Dronedarone in Patients with Atrial Fibrillation or Heart Failure. *Am J Cardiol* 2012;110:607-13.
95. Baquero GA, Banchs JE, Depalma S et al. Dofetilide Reduces the Frequency of Ventricular Arrhythmias and Implantable Cardioverter Defibrillator Therapies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:296-301.
96. Gao D, Van Herendaal H, Alshengeiti L et al. Mexiletine as an Adjunctive Therapy to Amiodarone Reduces the Frequency of Ventricular Tachyarrhythmia Events in Patients with an Implantable Defibrillator. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:199-204.
97. Shenasa M, Shenasa MA y Smith M. Class I Antiarrhythmic Drugs: Na<sup>+</sup> Channel Blockers. En: *Antiarrhythmic Drugs*. Ed. por Martínez-Rubio A, Tamargo J y Dan GA. Current Cardiovascular Therapy. Cham: Springer International Publishing, 2020:31-105. DOI: [10.1007/978-3-030-34893-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-34893-9_2).
98. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y y Pfeffer MA. Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition on Sudden Cardiac Death in Patients Following Acute Myocardial Infarction. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:598-604.
99. Solomon SD, Wang D, Finn P et al. Effect of Candesartan on Cause-Specific Mortality in Heart Failure Patients: The Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2004;110:2180-3.

100. Desai AS, McMurray JJV, Packer M et al. Effect of the Angiotensin-Receptor-Neprilysin Inhibitor LCZ696 Compared with Enalapril on Mode of Death in Heart Failure Patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990-7.
101. Rossello X, Ariti C, Pocock SJ et al. Impact of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on the Risk of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure and Left-Ventricular Systolic Dysfunction: An Individual Patient-Level Meta-Analysis of Three Randomized-Controlled Trials. *Clin Res Cardiol* 2019;108:477-86.
102. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS et al. Effect of Dapagliflozin on Ventricular Arrhythmias, Resuscitated Cardiac Arrest, or Sudden Death in DAPA-HF. *Eur Heart J* 2021;42:3727-38.
103. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A y Pilleggi F. A New Technique to Perform Epicardial Mapping in the Electrophysiology Laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:531-6.
104. Soejima K, Couper G, Cooper JM, Sapp JL, Epstein LM y Stevenson WG. Subxiphoid Surgical Approach for Epicardial Catheter-Based Mapping and Ablation in Patients with Prior Cardiac Surgery or Difficult Pericardial Access. *Circulation* 2004;110:1197-201.
105. Michowitz Y, Mathuria N, Tung R et al. Hybrid Procedures for Epicardial Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia: Value of Surgical Access. *Heart Rhythm* 2010;7:1635-43.
106. Bogun F, Kim HM, Han J et al. Comparison of Mapping Criteria for Hemodynamically Tolerated, Postinfarction Ventricular Tachycardia. *Heart Rhythm* 2006;3:20-6.
107. Bogun F, Bahu M, Knight BP et al. Comparison of Effective and Ineffective Target Sites That Demonstrate Concealed Entrainment in Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Radiofrequency Ablation of Ventricular Tachycardia. *Circulation* 1997;95:183-90.
108. Santangeli P, Frankel DS y Marchlinski FE. End Points for Ablation of Scar-Related Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:949-60.
109. Nakahara S, Tung R, Ramirez RJ et al. Characterization of the Arrhythmogenic Substrate in Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy Implications for Catheter Ablation of Hemodynamically Unstable Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2355-65.

110. Bogun F, Good E, Reich S et al. Isolated Potentials during Sinus Rhythm and Pace-Mapping within Scars as Guides for Ablation of Post-Infarction Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2013-9.
111. Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M et al. Ablation of Electrograms with an Isolated, Delayed Component as Treatment of Unmappable Monomorphic Ventricular Tachycardias in Patients with Structural Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:81-92.
112. Jais P, Maury P, Khairy P et al. Elimination of Local Abnormal Ventricular Activities: A New End Point for Substrate Modification in Patients with Scar-Related Ventricular Tachycardia. *Circulation* 2012;125:2184-96.
113. Berte B, Relan J, Sacher F et al. Impact of Electrode Type on Mapping of Scar-Related VT. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:1213-23.
114. Arenal A, del Castillo S, Gonzalez-Torrecilla E et al. Tachycardia-Related Channel in the Scar Tissue in Patients With Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardias: Influence of the Voltage Scar Definition. *Circulation* 2004;110:2568-74.
115. Aziz Z, Shatz D, Raiman M et al. Targeted Ablation of Ventricular Tachycardia Guided by Wavefront Discontinuities During Sinus Rhythm: A New Functional Substrate Mapping Strategy. *Circulation* 2019;140:1383-97.
116. De Riva M, Naruse Y, Ebert M et al. Targeting the Hidden Substrate Unmasked by Right Ventricular Extrastimulation Improves Ventricular Tachycardia Ablation Outcome After Myocardial Infarction. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2018;4:316-27.
117. Porta-Sánchez A, Jackson N, Lukac P et al. Multicenter Study of Ischemic Ventricular Tachycardia Ablation With Decrement-Evoked Potential (DEEP) Mapping With Extra Stimulus. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2018;4:307-15.
118. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ et al. Endo-Epicardial Homogenization of the Scar versus Limited Substrate Ablation for the Treatment of Electrical Storms in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:132-41.
119. Vergara P, Trevisi N, Ricco A et al. Late Potentials Abolition as an Additional Technique for Reduction of Arrhythmia Recurrence in Scar Related Ventricular Tachycardia Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:621-7.
120. Tilz RR, Makimoto H, Lin T et al. Electrical Isolation of a Substrate after Myocardial Infarction: A Novel Ablation Strategy for Unmappable Ventricular Tachycardias—Feasibility and Clinical Outcome. *Europace* 2014;16:1040-52.

121. Tzou WS, Frankel DS, Hegeman T et al. Core Isolation of Critical Arrhythmia Elements for Treatment of Multiple Scar-Based Ventricular Tachycardias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:353-61.
122. Berruezo A, Fernandez-Armenta J, Andreu D et al. Scar Dechanneling: New Method for Scar-Related Left Ventricular Tachycardia Substrate Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:326-36.
123. Ghanbari H, Baser K, Yokokawa M et al. Noninducibility in Postinfarction Ventricular Tachycardia as an End Point for Ventricular Tachycardia Ablation and Its Effects on Outcomes: A Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:677-83.
124. Frankel DS, Mountantonakis SE, Zado ES et al. Noninvasive Programmed Ventricular Stimulation Early after Ventricular Tachycardia Ablation to Predict Risk of Late Recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1529-35.
125. Oloriz T, Baratto F, Trevisi N et al. Defining the Outcome of Ventricular Tachycardia Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e005602.
126. Tilz RR, Lenarczyk R, Scherr D et al. Management of Ventricular Tachycardia in the Ablation Era: Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2018;20:209-13.
127. Calkins H, Epstein A, Packer D et al. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients with Structural Heart Disease Using Cooled Radiofrequency Energy: Results of a Prospective Multicenter Study. Cooled RF Multi Center Investigators Group. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1905-14.
128. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A et al. Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation Guided by Electroanatomic Mapping for Recurrent Ventricular Tachycardia after Myocardial Infarction: The Multicenter Thermocool Ventricular Tachycardia Ablation Trial. *Circulation* 2008;118:2773-82.
129. Santangeli P, Frankel DS, Tung R et al. Early Mortality After Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Structural Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2105-15.
130. Frankel DS, Mountantonakis SE, Robinson MR, Zado ES, Callans DJ y Marchlinski FE. Ventricular Tachycardia Ablation Remains Treatment of Last Resort in Structural Heart Disease: Argument for Earlier Intervention. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:1123-8.
131. Jáuregui B, Soto-Iglesias D, Penela D et al. Follow-Up After Myocardial Infarction to Explore the Stability of Arrhythmogenic Substrate. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2020;6:207-18.

132. Anderson RD, Ariyaratna N, Lee G et al. Catheter Ablation versus Medical Therapy for Treatment of Ventricular Tachycardia Associated with Structural Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Comparison with Observational Studies. *Heart Rhythm* 2019;16:1484-91.
133. Wolf M, Sacher F, Cochet H et al. Long-Term Outcome of Substrate Modification in Ablation of Post-Myocardial Infarction Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e005635.
134. Quinto L, Sanchez-Somonte P, Alarcón F et al. Ventricular Tachycardia Burden Reduction after Substrate Ablation: Predictors of Recurrence. *Heart Rhythm* 2021;18:896-904.
135. Tung R, Vaseghi M, Frankel DS et al. Freedom from Recurrent Ventricular Tachycardia after Catheter Ablation Is Associated with Improved Survival in Patients with Structural Heart Disease: An International VT Ablation Center Collaborative Group Study. *Heart Rhythm* 2015;12:1997-2007.
136. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N 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.
137. Dinov B, Arya A, Bertagnolli L et al. Early Referral for Ablation of Scar-Related Ventricular Tachycardia Is Associated with Improved Acute and Long-Term Outcomes: Results from the Heart Center of Leipzig Ventricular Tachycardia Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:1144-51.
138. Di Biase L, Romero J, Du X et al. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Ischemic Cardiomyopathy: Impact of Concomitant Amiodarone Therapy on Short- and Long-Term Clinical Outcomes. *Heart Rhythm* 2021;18:885-93.
139. Ávila P, Pérez-David E, Izquierdo M et al. Scar Extension Measured by Magnetic Resonance-Based Signal Intensity Mapping Predicts Ventricular Tachycardia Recurrence After Substrate Ablation in Patients With Previous Myocardial Infarction. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2015;1:353-65.
140. Quinto L, Sanchez P, Alarcón F et al. Cardiac Magnetic Resonance to Predict Recurrences after Ventricular Tachycardia Ablation: Septal Involvement, Transmural Channels, and Left Ventricular Mass. *Europace* 2021;23:1437-45.
141. Kuck Karl-Heinz, Tilz Roland Richard, Deneke Thomas et al. Impact of Substrate Modification by Catheter Ablation on Implantable Cardioverter-Defibrillator Interventions in Patients With Unstable Ventricular

- Arrhythmias and Coronary Artery Disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e004422.
142. Martinez BK, Baker WL, Konopka A et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Ischemic Heart Disease. *Heart Rhythm* 2020;17:e206-e219.
143. Pothineni NV, Deshmukh A, Padmanabhan D et al. Complication Rates of Ventricular Tachycardia Ablation: Comparison of Safety Outcomes Derived from Administrative Databases and Clinical Trials. *Int J Cardiol* 2015;201:529-31.
144. Palaniswamy C, Kolte D, Harikrishnan P et al. Catheter Ablation of Postinfarction Ventricular Tachycardia: Ten-year Trends in Utilization, in-Hospital Complications, and in-Hospital Mortality in the United States. *Heart Rhythm* 2014;11:2056-63.
145. Quesada A, Cózar R y Anguera I. Registro Español de Ablación con Catéter. XIX Informe Oficial de la Asociación del Ritmo Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (2019). *Rev Esp Cardiol* 2020;73:1049-60.
146. Al-Khatib SM, Daubert JP, Anstrom KJ et al. Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator (CALYPSO) Pilot Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:151-7.
147. Sapp JL, Wells GA, Parkash R et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med* 2016;375:111-21.
148. Santangeli P, Muser D, Maeda S et al. 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;13:1552-9.
149. Kheiri B, Barbarawi M, Zayed Y et al. Antiarrhythmic Drugs or Catheter Ablation in the Management of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007600.
150. Alonso J, Prieto L y Antó JM. La versión española del SF-36 HealthSurvey (Cuestionario de salud SF36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995;104:771-6.
151. Willems S, Tilz RR, Steven D et al. Preventive or Deferred Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Defibrillator (BERLIN VT): A Multicenter Randomized Trial. *Circulation* 2020;141:1057-67.

152. Kleinbaum DG y Klein M. Chapter 4: Evaluating the Proportional Hazards Assumption. En: *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. 3<sup>a</sup> ed. Statistics for Biology and Health. Springer, 2012:161-200.
153. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2021. URL: <https://www.R-project.org/>.
154. Harrell Jr FE. Rms: Regression Modeling Strategies. 2020. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=rms>.
155. Harrell Jr. FE. Hmisc: Harrell Miscellaneous. 2021. URL: <https://hbiostat.org/R/Hmisc/>.
156. Therneau TM. Survival: Survival Analysis. 2021. URL: <https://github.com/therneau/survival>.
157. Kassambara A, Kosinski M y Biecek P. Survminer: Drawing Survival Curves Using Ggplot2. 2021. URL: <https://rpkgs.datanovia.com/survminer/index.html>.
158. Wickham H, Chang W, Henry L et al. Ggplot2: Create Elegant Data Visualisations Using the Grammar of Graphics. 2021. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=ggplot2>.
159. Fernández-Armenta J, Soto-Iglesias D, Silva E et al. Safety and Outcomes of Ventricular Tachycardia Substrate Ablation During Sinus Rhythm: A Prospective Multicenter Registry. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:1435-48.
160. Di Biase L, Burkhardt JD, Lakkireddy D et al. Ablation of Stable VTs Versus Substrate Ablation in Ischemic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2872-82.
161. Fernández-Armenta J, Penela D, Acosta J et al. Substrate Modification or Ventricular Tachycardia Induction, Mapping, and Ablation as the First Step? A Randomized Study. *Heart Rhythm* 2016;13:1589-95.
162. Kumar S, Baldinger SH, Romero J et al. Substrate-Based Ablation Versus Ablation Guided by Activation and Entrainment Mapping for Ventricular Tachycardia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:1437-47.
163. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2021;384:305-15.
164. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2021;384:316-24.

165. Tung R. A Randomized Trial Of Early First-Line Catheter Ablation For Ventricular Tachycardia: Results From The Pan-Asia United States Prevention Of Sudden Cardiac Death Trial (PAUSE-SCD). Heart Rhythm Society Meeting (Boston). 2021.
166. Harrell Jr FE. Introduction to Survival Analysis. En: *Regression Modeling Strategies*. 2ª ed. Springer, 2015:399-422. DOI: [10.1007/978-3-319-19425-7\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-319-19425-7_17).
167. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH et al. Prevention of Implantable-Defibrillator Shocks by Treatment with Sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1855-62.

# Apéndice A

## Centros participantes

### **CENTROS E INVESTIGADORES (en orden de reclutamiento)**

#### **Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid**

Ángel Arenal (Principal Investigator), Pablo Ávila, Francisco Fernández-Avilés, Gerard Loughlin, Alejandro Carta, Felipe Atienza, Esteban González-Torrecilla, Tomás Datino

#### **Hospital Clinic, Barcelona**

Antonio Berruezo, Juan Fernández-Armenta, Juan Acosta

#### **Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca**

Javier Jiménez-Candil, Jesús Hernández, José L. Moríñigo

#### **Hospital General Virgen de las Nieves, Granada**

Luis Tercedor, Pablo J. Sánchez, Miguel Álvarez, Manuel Molina, Juan Jiménez

#### **Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo**

David Calvo, José Manuel Rubín López

#### **Hospital Doce de Octubre, Madrid**

Fernando Arribas, Adolfo Fontenla

#### **Complejo Hospitalario San Pedro de Alcántara, Cáceres**

Javier Fernández-Portales

#### **Hospital Universitario La Paz, Madrid**

José Luis Merino, Sergio Castrejón

#### **Hospital Ramón y Cajal, Madrid**

Antonio Hernández-Madrid



# Apéndice B

## Comités del estudio

### **Comité Ejecutivo**

El Comité Ejecutivo estaba compuesto por investigadores expertos en el campo de la ablación de TV y la terapia con dispositivos. Este comité diseñó y llevó a cabo el estudio. Además, evaluó las recomendaciones del Comité de Seguridad y Monitorización de Datos. Este comité fue el responsable de la terminación prematura del estudio (antes de alcanzar el tamaño muestral estimado). Además, este comité revisó el trabajo final y es el responsable de presentar y publicar los resultados del estudio.

Miembros: Ángel Arenal (Coordinador), Antonio Berruezo, Fernando Arribas, José L. Merino, Javier Jiménez-Candil, Luis Tercedor, David Calvo, Javier Fernández Portales.

### **Comité de Seguridad y Monitorización de Datos**

El Comité de Seguridad y Monitorización de Datos fue nombrado por el Comité Ejecutivo y estaba compuesto por tres miembros independientes con experiencia en ensayos clínicos pero sin ser investigadores del estudio. Este comité fue el responsable de verificar la seguridad de los pacientes, de proponer análisis internos si los datos de seguridad sugerían que alguno de los tratamientos podrían asociarse a eventos adversos graves y de recomendar la terminación del estudio en caso de un riesgo inaceptable para los pacientes.

Miembros:

- Dr. Ángel Moya, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, España
- Dr. Roberto Muñoz, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España
- Dr. José Antonio García Robles, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

**Comité de Adjudicación de Eventos**

El Comité de Adjudicación de Eventos estaba constituido por tres expertos en el campo de la electrofisiología clínica y de las terapias con dispositivos. Recibían datos anonimizados en relación con los eventos clínicos y los registros de los DAI a través del Centro Coordinador de Datos. Este comité se encargaba de clasificar todos los eventos recibidos y determinar qué eventos cumplían los criterios de los diferentes objetivos del estudio.

Miembros:

- Dr. Agustín Pastor, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España
- Dra. Ana Sánchez, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España
- Dr. Dr. Miguel Ángel Arias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

## Apéndice C

### Dictamen del Comité Ético





Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid

OFICINA TÉCNICA - COMITÉ DE ÉTICA  
DEL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN

30 JUL. 2009

Comité  
Ético  
Investigación  
Clínica

SALIDA N.º ...836...

## DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA - ÁREA 1**

### CERTIFICA

Que ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**CÓDIGO:** FIBHGM-09-02

**TÍTULO:** "Ensayo clínico fase IV multicéntrico, con evaluación de endpoint en ciego, aleatorizado, controlado en dos grupos paralelos, para evaluar la eficacia y seguridad de la ablación de sustrato de las taquicardias ventriculares monomórficas versus fármacos antiarrítmicos en pacientes con descargas apropiadas de desfibrilador automático implantable"

**PROTOCOLO:** versión 2.0 de 2 de Julio de 2009.

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE:** versión 1.0 de 22 de diciembre de 2008.

**PROMOTOR:** Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón

y considera que :

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Además, el citado CEIC cumple las normas de BPC (CPMP / ICH / 135 / 95).

Este CEIC actuando como comité unicentrico de referencia acepta que dicho ensayo sea realizado en el centro siguiente por el investigador principal que se relaciona a continuación:

Dr. Ángel Arenal Maíz / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Lo que firmo en Madrid, a 29 de julio de 2009

Fdo: Dr. Fernando Díaz Otero

N.E.: 2009-011164-11

C.P.: FIBHGM-09-02

C.I.: 108/09



Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



**CÓDIGO:** FIBHGM-09-02

**TÍTULO:** "Ensayo clínico fase IV multicéntrico, con evaluación de endpoint en ciego, aleatorizado, controlado en dos grupos paralelos, para evaluar la eficacia y seguridad de la ablación de sustrato de las taquicardias ventriculares monomórficas versus fármacos antiaritmicos en pacientes con descargas apropiadas de desfibrilador automático implantable"

**PROTOCOLO:** versión 2.0 de 2 de Julio de 2009.

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE:** versión 1.0 de 22 de diciembre de 2008.

**PROMOTOR:** Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón

**D. FERNANDO DÍAZ OTERO, SECRETARIO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ÁREA1,**

**HACE CONSTAR QUE:**

- 1º En la reunión celebrada el día **27 de julio de 2009, acta 12/2009** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.
- 3º El CEIC-A1, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)
- 4º La composición actual del CEIC-A1 es la siguiente:

D. JOSÉ MANUEL ZUBELDIA ORTUÑO (Alergología - Presidente)  
D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología – Secretario)  
D. JUAN CARLOS ALONSO FARTO (Medicina Nuclear)  
D. ANTONIO ÁLVAREZ DE LA PEÑA (Licenciado en Derecho)  
D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología)  
Dª MARÍA ANTONIA BELTRÁN LÓPEZ (Enfermería)  
D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)  
D. EDUARDO FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ (Inmunología)  
Dª. CARMEN GONZÁLEZ SAN SEGUNDO (Oncología Radioterápica)  
Dª LEONOR MARÍA LAREDO VELASCO (Farmacología Clínica)  
Dª CARMEN MATEO RUIZ (Farmacia Atención Primaria)  
D. JESÚS MILLÁN NÚÑEZ-CORTÉS (Medicina Interna)  
Dª. MARÍA DE LOS ÁNGELES MUÑOZ FERNÁNDEZ (Biología)  
Dª ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)  
Dª MARÍA BELÉN PADILLA ORTEGA (Microbiología y Parasitología)  
D. LUIS PUENTE MAESTU (Neumología)  
Dª. MARÍA BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS (Anestesiología y Reanimación)  
Dª MARÍA MAGDALENA SALCEDO PLAZA (Aparato Digestivo)  
Dª. MARTA SÁNCHEZ-CELAYA DEL POZO (Medicina Familiar y Comunitaria)  
D. MANUEL SÁNCHEZ LUNA (Pediatria)  
Dª. MERCEDES SANZ SÁNCHEZ (Cirugía General y del Aparato Digestivo)

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Lo que firmo en Madrid, a 29 de julio de 2009

Fdo: Dr. Fernando Díaz Otero

N.E.: 2009-011164-11

C.P.: FIBHGM-09-02

C.I.: 108/09

# Apéndice D

## Cuestionario de Salud SF-36

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

(1) En general, usted diría que su salud es:

- 1) Excelente
- 2) Muy buena
- 3) Buena
- 4) Regular
- 5) Mala

(2) ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1) Mucho mejor ahora que hace un año
- 2) Algo mejor ahora que hace un año
- 3) Más o menos igual que hace un año
- 4) Algo peor ahora que hace un año
- 5) Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL

(3) Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1) Sí, me limita mucho
- 2) Sí, me limita un poco
- 3) No, no me limita nada

(4) Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1) Sí, me limita mucho
  - 2) Sí, me limita un poco
  - 3) No, no me limita nada
- (5) Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?
- 1) Sí, me limita mucho
  - 2) Sí, me limita un poco
  - 3) No, no me limita nada
- (6) Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?
- 1) Sí, me limita mucho
  - 2) Sí, me limita un poco
  - 3) No, no me limita nada
- (7) Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?
- 1) Sí, me limita mucho
  - 2) Sí, me limita un poco
  - 3) No, no me limita nada
- (8) Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?
- 1) Sí, me limita mucho
  - 2) Sí, me limita un poco
  - 3) No, no me limita nada
- (9) Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?
- 1) Sí, me limita mucho
  - 2) Sí, me limita un poco
  - 3) No, no me limita nada
- (10) Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?
- 1) Sí, me limita mucho
  - 2) Sí, me limita un poco
  - 3) No, no me limita nada
- (11) Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?
- 1) Sí, me limita mucho
  - 2) Sí, me limita un poco
  - 3) No, no me limita nada
- (12) Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

- 1) Sí, me limita mucho
- 2) Sí, me limita un poco
- 3) No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS

- (13) Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
  - 1) Sí
  - 2) No
- (14) Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?
  - 1) Sí
  - 2) No
- (15) Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
  - 1) Sí
  - 2) No
- (16) Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?
  - 1) Sí
  - 2) No
- (17) Durante las 4 últimas semanas, ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
  - 1) Sí
  - 2) No
- (18) Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
  - 1) Sí
  - 2) No
- (19) Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
  - 1) Sí

2) No

(20) Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1) Nada

2) Un poco

3) Regular

4) Bastante

5) Mucho

(21) ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

1) No, ninguno

2) Sí, muy poco

3) Sí, un poco

4) Sí, moderado

5) Sí, mucho

6) Sí, muchísimo

(22) Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1) Nada

2) Un poco

3) Regular

4) Bastante

5) Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

(23) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

1) Siempre

2) Casi siempre

3) Muchas veces

4) Algunas veces

5) Solo alguna vez

6) Nunca

(24) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1) Siempre
- 2) Casi siempre
- 3) Muchas veces
- 4) Algunas veces
- 5) Solo alguna vez
- 6) Nunca

(25) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1) Siempre
- 2) Casi siempre
- 3) Muchas veces
- 4) Algunas veces
- 5) Solo alguna vez
- 6) Nunca

(26) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1) Siempre
- 2) Casi siempre
- 3) Muchas veces
- 4) Algunas veces
- 5) Solo alguna vez
- 6) Nunca

(27) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1) Siempre
- 2) Casi siempre
- 3) Muchas veces
- 4) Algunas veces
- 5) Solo alguna vez
- 6) Nunca

(28) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste

- 1) Siempre
- 2) Casi siempre
- 3) Muchas veces
- 4) Algunas veces
- 5) Solo alguna vez
- 6) Nunca

(29) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1) Siempre
- 2) Casi siempre
- 3) Muchas veces
- 4) Algunas veces
- 5) Solo alguna vez
- 6) Nunca

(30) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1) Siempre
- 2) Casi siempre
- 3) Muchas veces
- 4) Algunas veces
- 5) Solo alguna vez
- 6) Nunca

(31) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1) Siempre
- 2) Casi siempre
- 3) Muchas veces
- 4) Algunas veces
- 5) Solo alguna vez
- 6) Nunca

(32) Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1) Siempre
- 2) Casi siempre
- 3) Algunas veces
- 4) Solo alguna vez
- 5) Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

(33) Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1) Totalmente cierta
- 2) Bastante cierta

- 3) No lo sé
- 4) Bastante falsa
- 5) Totalmente falsa

(34) Estoy tan sano como cualquiera.

- 1) Totalmente cierta
- 2) Bastante cierta
- 3) No lo sé
- 4) Bastante falsa
- 5) Totalmente falsa

(35) Creo que mi salud va a empeorar.

- 1) Totalmente cierta
- 2) Bastante cierta
- 3) No lo sé
- 4) Bastante falsa
- 5) Totalmente falsa

(36) Mi salud es excelente.

- 1) Totalmente cierta
- 2) Bastante cierta
- 3) No lo sé
- 4) Bastante falsa
- 5) Totalmente falsa