



# **Sustrato electroanatómico de la taquicardia ventricular de probable origen epicárdico en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica**

Tesis Doctoral

Doctorando

Óscar Cano Pérez

Co-Directores

José María Guerra Ramos

Joaquín Osca Asensi

Barcelona, Julio 2014



Universitat Autònoma de Barcelona







Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona

## **Tesis doctoral**

Sustrato electroanatómico de la taquicardia ventricular de  
probable origen epicárdico en pacientes con  
miocardiopatía dilatada no isquémica

### **Doctorando**

Óscar Cano Pérez

### **Co-Directores de la tesis**

Dr. José María Guerra Ramos  
Dr. Joaquín Osca Asensi

Julio de 2014

*Para Sandra, Carlos y Clara*

© Óscar Cano Pérez  
ISBN-10: 84-617-0804-0  
ISBN-13: 978-84-617-0804-8

Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita del titular del copyright, bajo las sanciones que establece la ley, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, incluidos la reprografía y el tratamiento informático, así como la distribución de ejemplares de este trabajo mediante el alquiler o préstamo público.

## Índice

Agradecimientos .....	7
Acrónimos .....	11
Presentación y justificación.....	13
Aprobación de la UAB.....	15
1. Introducción .....	17
2. Estado actual de la ablación de taquicardias ventriculares.....	19
2.1. <i>Metodología para la realización de procedimientos de ablación de TV</i> .....	22
2.2. <i>Taquicardias ventriculares y miocardiopatía dilatada no isquémica</i> .....	31
2.3. <i>Resultados de la ablación de TV</i> .....	38
3. Papel del epicardio en la patogénesis de la TV.....	43
3.1. <i>Evidencias sobre la existencia de un sustrato epicárdico en pacientes con arritmias ventriculares</i> .....	43
3.2. <i>Evidencias sobre la existencia de un sustrato epicárdico en pacientes con MCDNI y TVMS</i> .....	45
3.3. <i>¿Cómo identificar que una TV tiene un circuito epicárdico?</i> .....	47
3.4. <i>Técnica de acceso percutáneo al epicardio para mapeo y ablación</i> .....	50
3.5. <i>Aspectos relacionados con la seguridad de la ablación en el epicardio</i> .....	54
4. Hipótesis .....	57
5. Objetivos .....	59
6. Métodos y resultados: Artículos.....	61
7. Discusión .....	87
8. Conclusiones.....	97
9. Bibliografía.....	99



## Agradecimientos

La presentación de una tesis doctoral supone la culminación de un proceso de investigación largo, complejo y con innumerables altibajos a lo largo del camino pero que inexorablemente representa el esfuerzo, tesón y capacidad de trabajar en equipo no sólo del doctorando sino de todas y cada una de las personas que han participado a lo largo de todo el proceso.

Es por ello que llegados a este punto resulta obligatorio echar la vista atrás y reconocer públicamente los méritos y las aportaciones que han hecho posible la consecución de este proyecto.

Mis primeras palabras de agradecimiento van dirigidas al Dr. Francis E. Marchlinski, director del laboratorio de electrofisiología del *Hospital of the University of Pennsylvania*. Resulta imposible sintetizar en estas líneas la importancia e influencia que para mi formación como electrofisiólogo ha tenido mi estancia en su laboratorio. Suya es la génesis de la idea de este proyecto así como la orientación y la puesta a mi disposición de todos los medios necesarios para la consecución del mismo. De entre las muchas enseñanzas que el Dr. Machlinski me ha transmitido quisiera destacar aquí su inagotable capacidad de trabajo, la pasión por su profesión y que la búsqueda de la excelencia pasa por un nivel de exigencia máximo que empieza por aplicarse a uno mismo. Gracias por darme la oportunidad de trabajar a tu lado, por confiar en mi y tratarme como uno más de los miembros de tu equipo, y por exigirme siempre un poco más, porque así he aprendido que las grandes recompensas sólo se encuentran cuando el esfuerzo realizado es máximo.

A todos y cada uno de los electrofisiólogos del *Hospital of the University of Pennsylvania* que han participado en este proyecto: Dres. David J. Callans, Ralph J. Verdino, Sanjay Dixit, Edward Gerstenfeld, Fermin C. Garcia, David Lin, Joshua M. Cooper, Michael P. Riley, Mathew D. Hutchinson y Rupa Bala. Todos ellos me acogieron desinteresadamente, facilitaron mi trabajo y me permitieron enriquecerme con sus

enseñanzas. Mi agradecimiento también a Erica Zado y Carolyn Siwinski así como al resto del personal sanitario y administrativo que siempre mostraron su predisposición a ayudarme durante mi estancia en Philadelphia.

Durante mi formación como Cardiólogo en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia he tenido la suerte de compartir mi trabajo con grandes profesionales y personas de gran calidad humana. Quiero desde aquí mostrar mi agradecimiento a todo el Servicio de Cardiología encabezado por su Jefe de Servicio, el Dr. Antonio Salvador Sanz, quien siempre me ha mostrado su apoyo y confianza. También a todos los residentes con los que tuve la suerte de compartir mi periodo formativo y junto a los cuales me he desarrollado tanto en el ámbito profesional como en el personal.

Mención especial para mis compañeros en la Unidad de Arritmias, los Dres. José Olagüe, Dra. María-José Sancho-Tello, Dr. José Enrique Castro y Dr. Joaquín Osca. Vuestra dedicación y pasión por el mundo de las arritmias despertó mi interés en este campo ya desde los inicios de mi formación como Cardiólogo. No puedo más que agradecerlos que me hayáis permitido crecer profesionalmente a vuestro lado y que siempre me hayáis apoyado a lo largo de un trayecto no exento de dificultades.

Quisiera dedicar unas palabras al Dr. José María Guerra Ramos, co-director de esta tesis. Me has guiado por el buen camino con tu espíritu crítico pero conciliador siendo una parte fundamental para que este proyecto haya podido finalmente llegar a buen puerto. Te agradezco enormemente el esfuerzo realizado y que me hayas acogido de forma desinteresada.

A mis padres, verdaderos responsables de quien soy como persona. Me lo habéis dado todo y sois el espejo en el que me miro para mantener siempre los pies en el suelo y transmitir vuestras enseñanzas a mis propios hijos. A mis hermanos Jesús y Carlos porque siempre han estado a mi lado y sé que siempre podré recurrir a ellos.

Por último a mi familia. A Sandra, mi mujer y compañera de viaje. Gracias por tu enorme paciencia y comprensión, por el tiempo que has sacrificado para que pueda cumplir mis objetivos profesionales y por estar siempre a mi lado en los momentos más

difíciles. Y a mis pequeños hijos, Carlos y Clara, a quienes en un futuro no muy lejano espero poder enseñarles esta tesis doctoral como ejemplo de trabajo, constancia y superación.



## Acrónimos

ACT: activating clotting time

DAI: desfibrilador automático implantable

ECG: electrocardiograma

EV: extrasistolia ventricular

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

MCDI: miocardiopatía dilatada isquémica

MCDNI: miocardiopatía dilatada no isquémica

OAD: oblicua anterior derecha

OAI: oblicua anterior izquierda

PIPE: primer intervalo post-estimulación

RF: radiofrecuencia

TV: taquicardia ventricular

TVNS: taquicardia ventricular no sostenida

TVMS: taquicardia ventricular monomórfica sostenida

VD: ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo



## Presentación y justificación

La presente tesis doctoral es el resultado del trabajo realizado por el doctorando durante su estancia en el laboratorio de electrofisiología del *Hospital of the University of Pennsylvania* dirigido por el Dr. Francis E. Marchlinski. Este laboratorio es uno de los más reconocidos a nivel mundial en el ámbito de la electrofisiología clínica y presenta una amplia trayectoria de excelencia tanto en la investigación clínica como en la formación de nuevos electrofisiólogos.

La ablación de taquicardias ventriculares (TV) constituye sin duda alguna uno de los campos a los que históricamente más aportaciones ha realizado el laboratorio de la Universidad de Pensilvania. Este trabajo es el resultado de la integración del doctorando en la línea de investigación sobre ablación epicárdica de taquicardias ventriculares llevada a cabo en este centro. Fruto de esta colaboración son los dos artículos en revistas internacionales de gran factor de impacto que forman parte de esta tesis así como cinco comunicaciones en congresos internacionales. Además de ello, esta misma línea de investigación ha continuado posteriormente originando una gran producción científica en revistas internacionales de primer nivel.

De este modo, la presente tesis doctoral es un ejemplo de cómo la investigación se pone al servicio de la resolución de problemas clínicos. Parte de la constatación de que los resultados de la ablación endocárdica de las TVs en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica (MCDNI) son peores que en pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica (MCDI), plantea la hipótesis de que este hecho sea debido a que un mayor porcentaje de las taquicardias en estos pacientes tengan un circuito epicárdico, y consigue finalmente demostrar que efectivamente esta es una de las principales explicaciones de esta diferencia. Para ello se realiza una descripción detallada de las características electrofisiológicas del epicardio tanto en sujetos sanos como en pacientes con MCDNI y además ha permitido identificar potenciales complicaciones relacionadas con la ablación epicárdica.

La Universitat Autònoma de Barcelona permite la presentación de tesis doctorales bajo la modalidad de compendio de publicaciones según la aclaración número CO1 de l'Escola de Postgrau por la que los estudiantes que pertenecen a la normativa del RD 778/98 o anteriores pueden utilizar artículos para su tesis doctoral que hayan sido publicados con posterioridad al inicio de su programa de doctorado y antes de la inscripción de su tesis doctoral.

A continuación se muestran los resultados de los dos artículos publicados por el doctorando en el seno de la línea de investigación anteriormente comentada, se discuten sus implicaciones y limitaciones, y se comentan las nuevas líneas de investigación surgidas a partir de los mismos. Estos artículos son la base para la presentación de esta tesis doctoral.

## Aprobación de la tesis en el modo compendio de publicaciones



Universitat Autònoma de Barcelona -
Burguer General Escola de Postgrau
Salida
014 Numb. 20130002597
13/02/13 11:50:14

Exp. ED

Sr. Óscar Cano Pérez  
Lope de Rueda, 48-3  
46001 València

Vista la instància presentada per en/na Óscar Cano Pérez de sol·licitud de presentació de tesi doctoral com a compendi de publicacions,

De conformitat amb el que disposa la Normativa acadèmica de la UAB aplicable als estudis universitaris regulats de conformitat amb el RD 1393/2007, de 29 d'octubre, modificat pel RD 862/2010, de 2 de juliol (text refós aprovat per l'Acord de Consell de Govern de 2 de març de 2012),

### RESOLC

Acceptar la presentació de la tesi doctoral de Óscar Cano Pérez com a compendi de publicacions amb els articles següents:

- Cano, O.; Hutchinson, M. [et al.] "Electroanatomic Substrate and Ablation Outcome for Suspected Epicardial Ventricular Tachycardia in Left Ventricular Nonischemic Cardiomyopathy". A: *Journal of the American College of Cardiology* (2009; v. 54).
- Fan, R.; Cano, O. [et al.] "Characterization of the phrenic nerve course within the epicardial substrate of patients with nonischemic cardiomyopathy and ventricular tachycardia". A: *Heart Rhythm* (2009; v. 6; n. 1).

La Comissió de Doctorat,  
Per delegació

UAB  
Universitat Autònoma de Barcelona  
María Pilar Dellunde i Clavé  
Vicerrectora d'Investigacions

Pilar DELLUNDE CLAVÉ  
Vicerrectora d'Investigacions

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 13/02/2013

Contra aquesta resolució, que no esgota la via administrativa, les persones interessades poden interposar recurs d'alçada davant la Reitora Magnífica de la UAB, en el termini d'un mes, a comptar des del dia següent a la recepció d'aquesta notificació o, si s'escau, des del dia següent de la seva publicació, de conformitat amb el que preveu l'Article 215 de la Llei 39/2007, de 15 de novembre, de Règim Jurídic de les Administracions Públiques i del Procediment Administratiu Comú, modificada per la Llei 4/2009, de 13 de gener, i l'Article 76 de la Llei 1/2006, de 3 d'agost, de Règim Jurídic i de Procediment de les Administracions Públiques de Catalunya de la Generalitat de Catalunya.



## 1. Introducción

La miocardiopatía dilatada no isquémica (MCDNI) se define como una enfermedad del músculo cardíaco caracterizada por una disfunción mecánica y/o eléctrica en ausencia de enfermedad coronaria o valvular significativa, hipertensión o cardiopatía congénita [1]. La incidencia en adultos se estima en torno al 5-8% por 100.000 personas/año [2]. Es más frecuente en varones y sus manifestaciones clínicas pueden ser muy variables aunque la insuficiencia cardíaca congestiva progresiva es su forma de presentación clínica más frecuente. Los pacientes con MCDNI pueden presentar clínicamente distintas formas de arritmias ventriculares. Se ha descrito que hasta un 90% de ellos presentan extrasistolia ventricular (EV) mientras que entre un 40-60% tienen episodios de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS)[3-4].

La incidencia de taquicardia ventricular monomórfica sostenida (TVMS) en pacientes con MCDNI es baja y se ha estimado que ocurre en menos de un 5% de los pacientes [3-4]. Sin embargo, sus implicaciones clínicas son muy importantes ya que su aparición conlleva un elevado riesgo de muerte. El tratamiento de las arritmias ventriculares en este contexto se basa fundamentalmente en el implante de un desfibrilador automático implantable (DAI). No obstante, en los últimos años la ablación con catéter ha emergido como una terapia adyuvante de primera línea.

La ablación de TV en pacientes con miocardiopatía dilatada es un procedimiento frecuente en la práctica clínica actual. Los datos de la literatura muestran que la tasa de éxito de esta aproximación terapéutica es mayor en los casos de miocardiopatía dilatada de origen isquémico (MCDI) que en aquellos pacientes con MCDNI [5-7]. Sin embargo, la causa de esta diferencia no es bien conocida.

El abordaje clásico de la ablación de TV es endocárdico, y el sustrato anatómico endocárdico ha sido bien definido tanto en la MCDI como en la MCDNI. Sin embargo, las características del epicardio en estas patologías son menos conocidas. Además, los valores de referencia que sirven para definir como normal el epicardio han sido

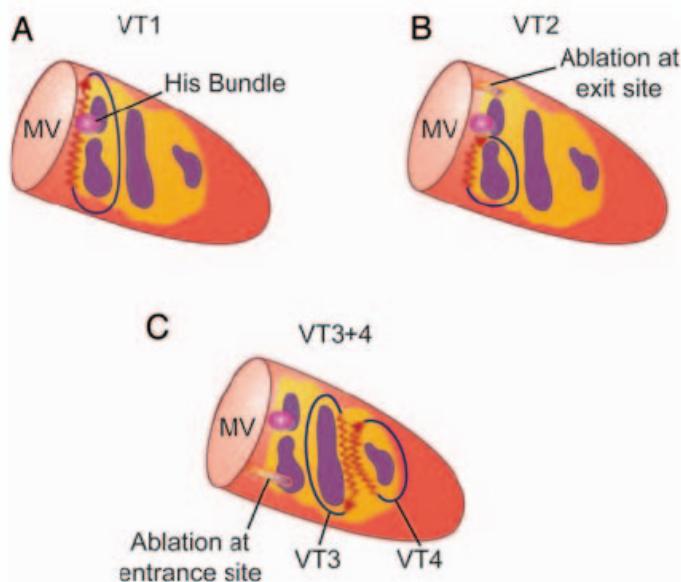
extrapolados de los valores de referencia obtenidos previamente en el endocardio. Esta aproximación puede constituir un error ya que el epicardio presenta características anatómicas propias, claramente diferenciadas del endocardio. De este modo, se ha propuesto que las diferencias en las tasas de éxito de la ablación entre las distintas formas de miocardiopatía podría ser explicada por la existencia de un sustrato epicárdico en la MCDNI no presente en la MCDI.

Mediante el presente proyecto pretendemos definir las características del epicardio de corazones sanos mediante la utilización de sistemas de mapeo electroanatómico para establecer así unos valores de referencia o normalidad. Posteriormente pretendemos utilizar dichos valores de referencia para describir el sustrato electroanatómico epicárdico de una población consecutiva de pacientes con MCDNI y con TV de probable origen epicárdico sometidos a un procedimiento de ablación con catéter. Por último, se estudiará la utilidad que tiene el conocimiento del sustrato epicárdico en las tasas de éxito de los procedimientos de ablación en este contexto y se valorarán aspectos referentes a la seguridad de la ablación epicárdica.

## 2. Estado actual de la ablación de taquicardias ventriculares

El implante de un DAI constituye actualmente la piedra angular del tratamiento de los pacientes con MCDI y MCDNI que presentan riesgo de muerte súbita debido al desarrollo de arritmias ventriculares [8-9]. El DAI puede terminar eficazmente los episodios de arritmias ventriculares pero no es capaz de prevenirlos. Diversos estudios han mostrado que los choques administrados por el DAI aumentan la mortalidad y empeoran la calidad de vida de los pacientes [10-12]. Además, este tratamiento no actúa ni modifica el sustrato arritmogénico. Este sustrato puede permanecer estable a lo largo del tiempo, pero también puede progresar y generar mayor número de activaciones por parte del desfibrilador. En ese caso el tratamiento farmacológico con betabloqueantes y amiodarona oral es capaz de disminuir el número de descargas del DAI en algunos pacientes. Sin embargo, el tratamiento con amiodarona a largo plazo lleva asociado un porcentaje importante de efectos secundarios y una tasa de abandono del tratamiento que ronda el 25% [13]. La ablación con catéter constituye hoy en día un tratamiento eficaz para el tratamiento de arritmias ventriculares incisantes así como para prevenir recurrencias de TV sostenidas [14-19].

La mayor parte de los pacientes que presentan episodios recurrentes de TV tienen un sustrato arrítmico definido por la presencia de áreas de escara. Estas escaras pueden ser consecuencia de la necrosis originada por un infarto de miocardio previo en el caso de los pacientes con MCDI o bien consecuencia de la sustitución de las fibras miocárdicas por tejido fibroso tal y como ocurre en los pacientes con MCDNI. En el interior de estas escaras existen fibras miocárdicas supervivientes que son viables y que junto a la fibrosis intersticial existente alrededor de los miocardiocitos favorecen que la conducción eléctrica se vea enlentecida en estas zonas creando regiones de bloqueo de conducción anatómico o funcional que son la base para que se produzcan fenómenos de reentrada [20]. El circuito de reentrada clásico cuenta con una entrada, una salida y un istmo que es la zona de conducción lenta del circuito. La zona de salida del circuito es la



La disponibilidad del ECG de superficie de la TV es muy importante para facilitar la planificación de los procedimientos de ablación. La morfología del QRS durante la taquicardia clínica sirve de guía durante el proceso de mapeo y ablación pudiendo servir para identificar la localización del sustrato arrítmico. A grandes rasgos, la presencia de una morfología de bloqueo de rama derecha en la derivación V1 sugiere un origen de la taquicardia en el ventrículo izquierdo (VI), mientras que la presencia de una morfología de bloqueo de rama izquierda en la misma derivación sugiere que la salida de la taquicardia se encuentra bien en el ventrículo derecho (VD) o en el tabique interventricular [23]. El eje del QRS durante la taquicardia también ayuda a localizar la salida del circuito. De este modo, un eje superior sugiere que la salida del circuito se localiza en la pared inferior mientras que un eje inferior sugiere que la salida se encuentra en zonas más craneales del ventrículo. La presencia de ondas S predominantes a partir de V3-V4 sugieren una salida más apical mientras que la presencia de ondas R dominantes en las mismas derivaciones sugieren un salida más basal. Por último, y como veremos en los apartados siguientes, también se han descrito algunos criterios electrocardiográficos que pueden sugerir que el epicardio participa en el circuito de una TV. Sin embargo, en muchas ocasiones no disponemos del ECG de 12 derivaciones de la TV clínica siendo esto más frecuente en aquellos pacientes que ya son portadores de un DAI y en los que el dispositivo es capaz de finalizar la taquicardia antes de que esta pueda ser registrada. En estos casos únicamente dispondremos de los electrogramas de la taquicardia almacenados por el dispositivo. Dichos electrogramas pueden ser también analizados y pueden ser utilizados para tratar de identificar la taquicardia clínica comparándolos con los electrogramas obtenidos durante las taquicardias inducidas en el laboratorio de electrofisiología [24].

## **2.1. Metodología para la realización de procedimientos de ablación de TV**

Para la planificación de la realización de un procedimiento de ablación de una TV debemos apoyarnos en la información clínica del paciente así como en el ECG de la taquicardia siempre que sea posible. Con esta información debemos planificar la cámara a la que accederemos (VD, VI o epicardio) así como la ruta de acceso (vía retrógrada aórtica o vía transeptal para acceder al VI). En cualquiera de los casos el paciente debe estar adecuadamente monitorizado y conectado a un desfibrilador externo. Habitualmente se emplean 1 ó 2 accesos venosos femorales que se utilizan para colocar un catéter de registro y estimulación en VD y para la realización de la punción transeptal en caso de que éste sea el acceso elegido para alcanzar el VI. Al mismo tiempo suele disponerse de un acceso arterial femoral que se utiliza tanto para obtener una monitorización invasiva de la presión arterial como para un eventual mapeo del VI por vía retrógrada aórtica.

Una vez situados los catéteres se puede iniciar el procedimiento realizando un protocolo de estimulación ventricular programada desde el catéter situado en el VD con la finalidad de inducir la TV clínica u otras arritmias. En el caso de que no se induzca la TV clínica o cuando se induzcan otras TVs no clínicas se procederá a realizar un mapeo de sustrato cuyo objetivo es identificar la presencia de escaras y de potenciales anómalos que pueden ser el sustrato del circuito de la TV. Por otra parte, si la TV clínica se induce pero es mal tolerada hemodinámicamente se interrumpirá bien mediante estimulación ventricular con trenes de impulsos o bien mediante cardioversión eléctrica pasando a realizar un mapeo de sustrato apoyado en la cartografía de estimulación. También podemos realizar inicialmente el mapa de voltaje/sustrato y, una vez completado este, realizar el protocolo de estimulación para intentar inducir la taquicardia. En el caso de que el mapeo se vaya a realizar en el VI se deberá proceder a la heparinización del paciente con el objetivo de obtener valores de ACT>250s.

### **2.1.1. Proceso de mapeo**

El proceso de mapeo de las TVs se realiza hoy en día con la ayuda de sistemas de

mapeo electroanatómico [25]. A través de ellos se consigue realizar una reconstrucción tridimensional de la anatomía cardíaca mediante la adquisición de puntos durante la manipulación del catéter de mapeo en la cámara de interés. La posición del catéter de mapeo es identificada por el sistema de navegación en cada momento dentro del mapa anatómico virtual lo cual permite reducir al máximo la dosis de escopia necesaria. En líneas generales estos sistemas permiten adquirir información tanto de amplitud o voltaje de las señales intracavitarias como información de tiempos de activación durante una taquicardia. En el primer caso los datos de amplitud de las señales se codifican en una escala de colores de tal forma que se pueden identificar fácilmente las zonas de escara o cicatriz (baja amplitud de las señales) configurando los denominados mapas de voltaje o sustrato. En el segundo caso el tiempo de activación de cada una de las zonas exploradas durante la taquicardia tomado con respecto a una referencia preestablecida, habitualmente el inicio del QRS en una derivación del ECG de superficie, también es codificado en colores que nos permiten crear un mapa de activación en taquicardia para así identificar el circuito de la misma.

En general, los circuitos de las TVs asociadas a escaras son grandes y el objetivo de la ablación suele ser la ablación de los istmos o de las salidas del circuito. Dependiendo de la inducibilidad y de la tolerancia hemodinámica de la TV se realizará un mapeo de voltaje/sustrato, mapeo de topoestimulación o bien un mapeo de activación en taquicardia.

#### *2.1.2. Mapeo de voltaje/sustrato*

Cuando la taquicardia no es inducible, no es sostenible o es mal tolerada hemodinámicamente la estrategia habitual implica la realización de un mapa de voltaje/sustrato. La amplitud de los electrogramas registrados en cualquier punto del endocardio guarda relación con la masa de tejido miocárdico subyacente y se sabe que se reduce cuando el miocardio es sustituido por tejido fibroso. Clásicamente los electrogramas normales se han definido como aquellos con una inscripción rápida, con morfología bifásica o trifásica, con una amplitud >3mV, una duración <70 msec y que se inscriben siempre durante el tiempo de duración del QRS en el ECG de superficie [26-28].

Utilizando sistemas de mapeo electroanatómico en pacientes con MCDI se han definido como anormales aquellas señales endocárdicas con una amplitud  $<1.5$  mV mientras que se habla de escara densa cuando la amplitud se encuentra por debajo de 0.5mV (Figura 2)[25]. Durante la adquisición de los puntos para la elaboración de los mapas de voltaje resulta fundamental disponer de un buen contacto entre el catéter y el tejido, ya que cuando este contacto no es el adecuado se pueden obtener puntos de bajo voltaje debidos al mal contacto y que no corresponden verdaderamente con zonas de escara. Este límite de 1.5mV es muy específico pero tiene una sensibilidad muy limitada por lo que no es útil para detectar la presencia de escaras intramurales o epicárdicas. Además de la amplitud de los voltajes, durante el mapeo de sustrato se pueden obtener otras señales consideradas como anormales. De este modo, las zonas de conducción lenta pueden dar lugar a señales fragmentadas con múltiples componentes de baja amplitud así como también a potenciales tardíos que son aquellos potenciales de baja amplitud que aparecen separados del electrograma ventricular principal y que habitualmente se inscriben una vez finalizado el QRS [29-30]. Estos potenciales anormales suelen encontrarse en las zonas correspondientes a los istmos de los circuitos de TV. Sin embargo, su sola presencia no significa que participen o sean una parte crítica del circuito de la taquicardia. Se requiere de la realización de maniobras de estimulación para poder determinar su papel en el circuito de la taquicardia. Por último, se ha demostrado que las escaras detectadas mediante el mapeo electroanatómico de voltaje guardan una buena relación con las escaras detectadas por técnicas de imagen como el realce tardío de gadolinio en resonancia magnética o mediante tomografía por emisión de positrones [31-32].

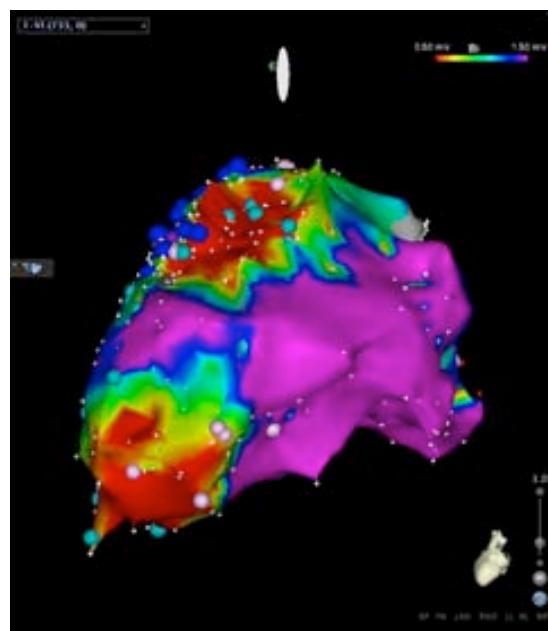


Figura 2. Mapa electroanatómico de voltaje endocárdico de VI en un paciente con MCDI. Las zonas de color púrpura corresponden a aquellos puntos con voltajes normales ( $>1.5\text{mV}$ ). Las zonas de color rojo corresponden a escara densa y presentan voltajes inferiores a  $0.5\text{mV}$ . Entre ambos límites existe una zona limítrofe codificada en colores que van del amarillo al azul y que corresponde a aquellos puntos con voltajes entre  $0.5-1.5\text{mV}$ . Visión lateral izquierda en la que se observa la presencia de dos grandes escaras, una en la cara anterior del VI y otra en la región apical.

#### 2.1.3. Mapeo de topoestimulación

El mapeo de topoestimulación se realiza cuando se dispone del ECG de 12 derivaciones de la taquicardia o bien cuando se ha conseguido inducir la taquicardia en el laboratorio pero el paciente no la tolera hemodinámicamente. Consiste en estimular durante el ritmo basal del paciente a una frecuencia similar a la de la taquicardia con el objetivo de obtener una morfología del QRS que sea idéntica a la morfología obtenida en taquicardia en las 12 derivaciones. Si se realiza estimulación demasiado rápida o demasiado lenta pueden producirse cambios morfológicos en el QRS dependientes de la frecuencia de estimulación [33]. La morfología del QRS registrada en el ECG de superficie viene determinada por el lugar de activación inicial del ventrículo y por la vía o recorrido a través del cual se realiza esta activación. Habitualmente pueden obtenerse morfologías idénticas a las de la taquicardia estimulando desde zonas correspondientes a la salida del circuito de la taquicardia. Sin embargo, la estimulación a lo largo de un área amplia es

capaz de resultar en morfologías muy similares a las de la taquicardia aunque no idénticas. El mapeo de topoestimulación puede ser utilizado para identificar la presencia de zonas de conducción lenta que de forma típica se caracterizan por la presencia de un retraso significativo entre el artefacto de estimulación y el inicio del QRS (estímulo-QRS). Durante la estimulación en el endocardio ventricular sano el mayor intervalo entre estímulo-QRS suele ser < 40 msec mientras que en aproximadamente el 50% de los sitios que tienen electrogramas fragmentados en ritmo sinusal el intervalo estímulo-QRS durante estimulación ventricular supera los 40 msec [34-35]. Estos hallazgos no suelen ser suficientes para decidir cuál es el mejor lugar para realizar la ablación. Sin embargo, la identificación de los lugares con retraso de la conducción en ritmo sinusal puede ser muy útil a la hora de identificar posibles puntos candidatos para la ablación que pueden posteriormente ser confirmados tras inducir la TV.

#### *2.1.4. Mapeo de activación durante la taquicardia*

Cuando la taquicardia es inducible y es tolerada hemodinámicamente permite la realización de un mapeo de activación. En este caso durante el mapeo se obtienen datos de tiempo de activación de cada una de las zonas del ventrículo en relación con una referencia que habitualmente suele ser el inicio del QRS en alguna derivación del ECG de superficie. En el caso de las taquicardias focales la localización del electrograma más precoz con respecto al inicio del QRS (electrogramas “presistólicos”) indicaría el lugar de origen de la taquicardia y sería el punto adecuado en el que realizar la ablación. Sin embargo, en el caso de las TVs asociadas a la presencia de zonas de fibrosis/cicatriz en las que la reentrada intramiocárdica es el mecanismo más frecuente no se puede identificar un punto de mayor precocidad. No obstante, la presencia de potenciales diastólicos de baja amplitud y aislados constituye frecuentemente un marcador de la presencia de un istmo estrecho en un circuito de reentrada y suelen constituir lugares en los que la ablación suele ser exitosa [36-39]. Estos potenciales diastólicos se generan como consecuencia de la propagación del frente de despolarización a través de fibras musculares aisladas que sobreviven en el interior de la escara y pueden observarse tanto en zonas proximales, centrales o de salida del circuito como también en algunos sitios considerados como “bystanders” o espectadores inocentes que nada tienen que ver con

el circuito de la taquicardia [40-41]. En estas circunstancias el mapeo mediante encarrilamiento sirve para diferenciar si un potencial diastólico tiene relevancia en el circuito de una determinada taquicardia. La imposibilidad de disociar el potencial diastólico de la taquicardia durante estimulación desde un lugar alejado del circuito apoya también que dicho potencial se origina en el circuito de la taquicardia y que no es un mero espectador inocente [36-37,39].

#### *2.1.5. Maniobras de encarrilamiento de la taquicardia*

El encarrilamiento se define como el reseteo constante de un circuito de reentrada mediante un tren de estímulos que es capaz de capturar el miocardio subyacente. Esta maniobra consiste en estimular a una frecuencia ligeramente más rápida que la de la taquicardia (habitualmente entre 20-30 msec más rápido). Durante el encarrilamiento el frente de activación estimulado alcanza el circuito de la taquicardia y se divide en dos frentes de onda: uno que viaja en el mismo sentido que el frente de activación de la taquicardia espontánea denominado frente ortodrómico; y otro que viaja en sentido contrario y que se denomina frente antidirómico [42]. De este modo, el frente de activación antidirómico resultante de la estimulación colisiona con el frente de activación de la taquicardia hasta extinguirse mientras que el frente ortodrómico se propaga a lo largo del circuito reseteando el mismo. La despolarización simultánea del ventrículo por un frente ortodrómico y antidirómico genera fusión en el ECG de superficie.

El encarrilamiento durante una TV por mecanismo de reentrada sirve para conocer la relación del lugar de estimulación con el circuito de la taquicardia. Cuando el lugar de estimulación se encuentra dentro del circuito de la taquicardia el denominado ciclo de retorno o primer intervalo postestimulación (intervalo entre el último electrograma estimulado y el primer electrograma espontáneo en el punto de estimulación) es idéntico al ciclo de la taquicardia. Cuanto más alejado se encuentre este punto del circuito de la taquicardia mayor será el ciclo de retorno. Por otro lado, cuando el lugar de estimulación se encuentra dentro del circuito de la taquicardia en un denominado istmo protegido (zona separada del tejido activable circundante) es posible encarrilar la taquicardia sin que se modifique la morfología del QRS, lo cual se denomina

encarrilamiento con fusión oculta (figura 3)[22,40,43]. El encarrilamiento con fusión oculta suele identificar istmos de los circuitos de taquicardia pero también puede observarse en zonas denominadas “bystanders” o “espectadores inocentes” aunque en estos casos el ciclo de retorno es mayor que el ciclo de la taquicardia.

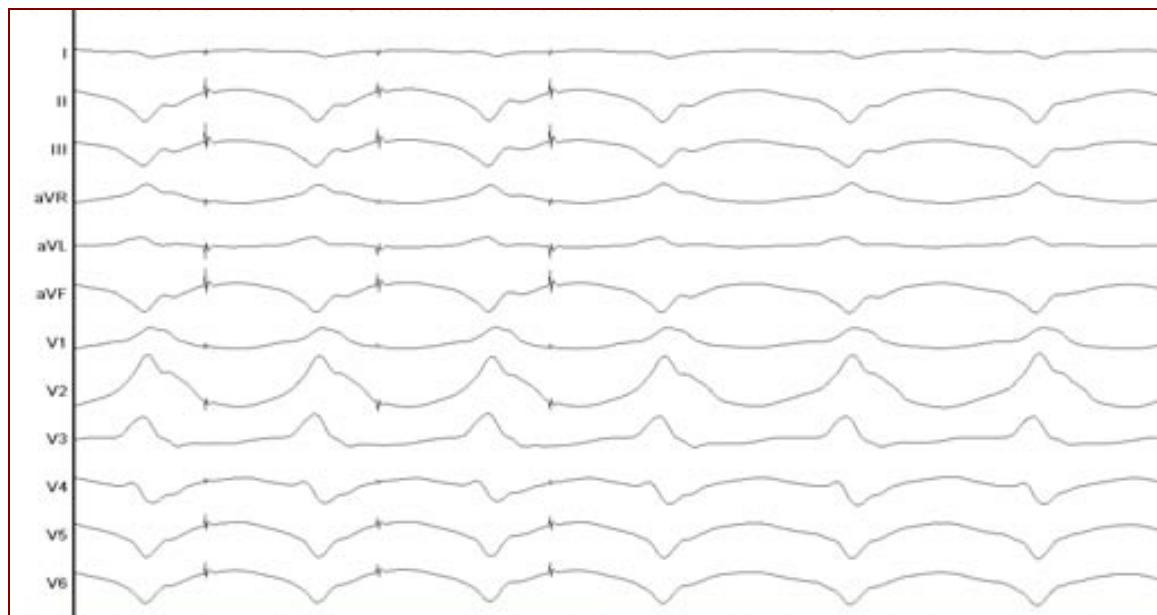
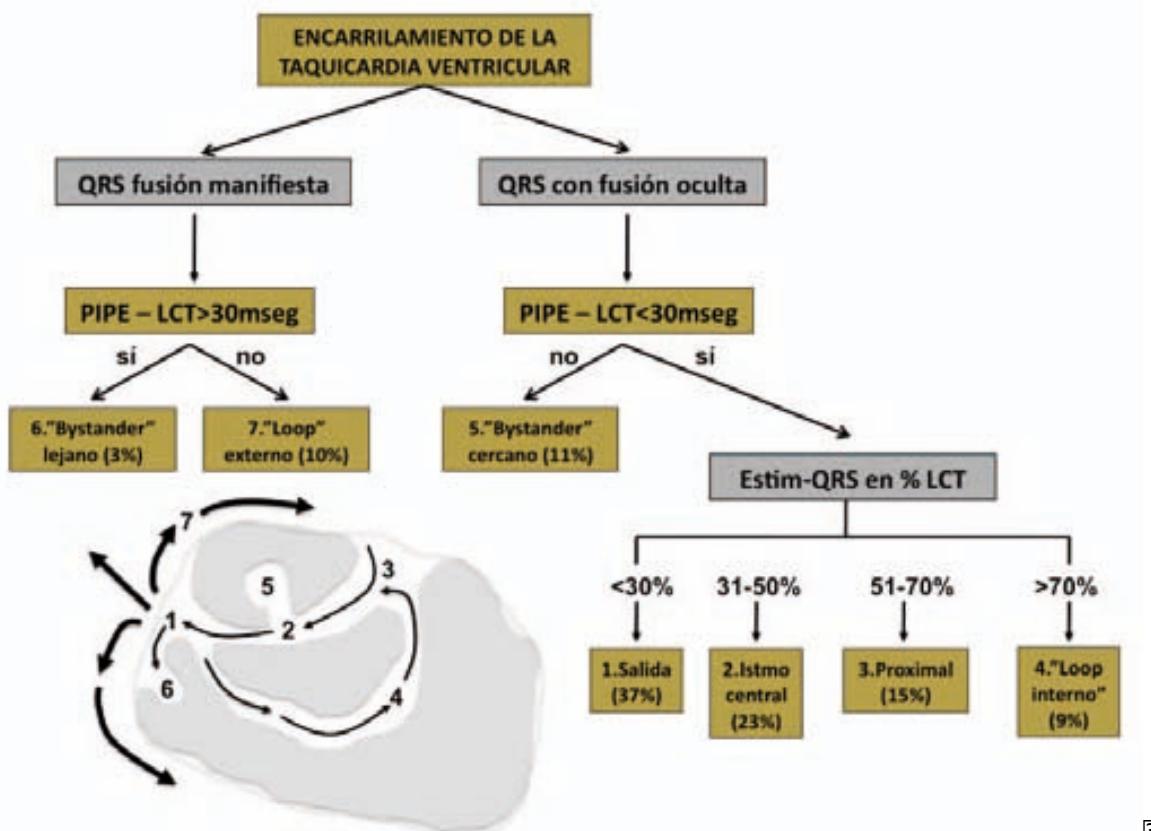


Figura 3: Encarrilamiento con fusión oculta de una TVMS en un paciente con MCDNI. Se muestran los 3 últimos latidos del encarrilamiento con una morfología idéntica del QRS estimulado respecto al QRS de la taquicardia espontánea. Se observa también un gran decalaje entre el estímulo y el inicio del QRS (estímulo-QRS).

Combinando la información aportada por el ciclo de retorno con la morfología del QRS durante el encarrilamiento (presencia de fusión oculta o manifiesta) podemos identificar en qué parte del circuito nos encontramos y en función de ello realizar una estimación de las posibilidades de éxito que tendría la ablación en ese punto (Figura 4).



?

?

VCTædriðiðSíðurCyð/SíðurSíðurHáðiðVsn

?

mencionadas. Una vez identificado se aplicará radiofrecuencia (RF) durante la taquicardia hasta observar su finalización o bien durante el ritmo sinusal hasta observar la desaparición de los potenciales anómalos. Al contrario de lo que ocurre en las ablaciones de taquicardias supraventriculares, para la ablación de TVs se requiere de la creación de lesiones de gran tamaño. Es por ello que hoy en día la utilización de catéteres con punta irrigada es la norma en este tipo de sustrato ya que permiten la aplicación de mayor energía con menor riesgo de formación de coágulos y consiguiendo lesiones más profundas.

La mejor estrategia para la ablación de TV todavía es desconocida hoy en día [46]. No se ha realizado ningún estudio aleatorizado que compare la ablación durante TV frente a la ablación de sustrato. La mayor parte de los estudios publicados hasta el momento incluyen pacientes en los que se mezclan estas estrategias de forma sistemática [47-48]. Tampoco existen datos sólidos que nos digan cuál debe ser el objetivo de la ablación, si la no inducibilidad de cualquier TV o si basta con que se consiga eliminar la TV clínica [47,49].

## **2.2. Taquicardias ventriculares y miocardiopatía dilatada no isquémica**

### *2.2.1. Sustrato anatómico en la MCDNI y su relación con la génesis de arritmias ventriculares*

Los estudios de necropsias realizados en pacientes con MCDNI han mostrado la existencia de zonas de cicatriz o escara visibles macroscópicamente hasta en un 14% de los pacientes. En el examen histológico, la MCDNI se caracteriza por la presencia de múltiples áreas parcheadas en las que los miocardiocitos han sido sustituidos por tejido fibroso. Estos hallazgos se observan fundamentalmente afectando al miocardio del VI (57% de las secciones estudiadas) pero también en un porcentaje significativo de secciones de VD (35%)[50]. Otros hallazgos frecuentes a nivel microscópico incluyen hipertrofia y atrofia de miocitos, “disarray” de miofibrillas, cambios nucleares así como desorganización del citoesqueleto [51-54]. Estos hallazgos histológicos no son específicos de la MCDNI y también pueden observarse en la MCDI o valvular. Sin embargo, y a diferencia de otras enfermedades del miocardio en las que la proliferación fibrosa acaba por detenerse, en la MCDNI la degeneración miocárdica y el acúmulo de colágeno es un proceso continuo.

Recientemente, diversos estudios han mostrado que este sustrato anatómico puede ser identificado mediante técnicas como el realce tardío de gadolinio utilizando resonancia magnética [55-59]. Con esta técnica, hasta en un 40-50% de los pacientes se detectan zonas parcheadas de fibrosis que de forma característica no siguen los trayectos de los vasos coronarios y que llegan a representar hasta un 12% de la masa miocárdica. Las zonas más frecuentemente afectadas por esta fibrosis son los segmentos basales del VI y se distribuye típicamente por el miocardio medio y por el epicardio.

La presencia de fibrosis en el tejido cardíaco predispone a la aparición tanto de arritmias auriculares como ventriculares [60]. Diversos estudios en animales han mostrado que cuanto mayor es el grado de fibrosis más fácil es la inducibilidad de arritmias ventriculares en los animales de experimentación [61-62]. Anderson et al. demostraron que en pacientes con MCDNI, la cantidad de fibrosis miocárdica se

correlacionaba con la severidad en las alteraciones de la propagación eléctrica a través del miocardio [63]. Además, este estudio mostró que una gran proporción de estos pacientes presentan una propagación anisotrópica no uniforme que constituiría el principal factor facilitador de la aparición de arritmias ventriculares en este contexto.

Siguiendo la misma línea, estudios más recientes han demostrado que la presencia de fibrosis miocárdica cuantificada en resonancia magnética cardíaca utilizando el realce tardío de gadolinio se asocia a un mayor riesgo de aparición de arritmias ventriculares así como a un peor pronóstico de los pacientes con MCDNI [58,64]. De tal forma que la aparición de arritmias ventriculares en los pacientes con MCDNI parece claramente relacionada con el tamaño de la zona de fibrosis o cicatriz [65]. Además del tamaño de la cicatriz, la arquitectura y composición de la misma parece jugar un papel muy importante en la facilitación de la génesis de arritmias. De este modo la fibrosis puede distribuirse de una forma compacta, parcheada o difusa [62]. La fibrosis parcheada es una de las formas más frecuentemente encontradas en pacientes con MCDNI y se caracteriza por la presencia de filamentos de colágeno imbrincados con fibras miocárdicas originando un importante enlentecimiento de la conducción eléctrica secundario a una conducción anisotrópica entre las fibras miocárdicas. Esta forma de distribución de la fibrosis predispone mucho más a la aparición de arritmias en comparación con la fibrosis compacta o difusa [62].

Además de la fibrosis anteriormente comentada, existen otros factores importantes que también contribuyen a la aparición de arritmias ventriculares en los pacientes con MCDNI. Estos factores adicionales incluyen el incremento de la dispersión de la refractariedad, alteraciones en la expresión y en la distribución de proteínas tipo conexina así como un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático [61,66-67].

### *2.2.2. Mecanismos de las TVs en pacientes con MCDNI*

Las TVs en pacientes con MCDNI pueden originarse por cualquiera de los tres mecanismos clásicamente reconocidos: automatismo exagerado, actividad desencadenada y reentrada. Se piensa que tanto la EV aislada como las TVNS típicas de estos pacientes están causadas por la presencia de actividad desencadenada, aunque el mecanismo exacto es hoy por hoy desconocido y no ha sido estudiado en humanos [3].

Sin embargo, y teniendo en cuenta el sustrato anatómico que acabamos de comentar, el mecanismo más frecuente en el caso de las TVMS es la reentrada asociada a la presencia de zonas de fibrosis o cicatriz intramiocárdica ( $\approx 90\%$  casos). La base anatómica de este mecanismo consiste en la presencia de islotes de fibras miocárdicas viables supervivientes rodeadas de tejido fibroso. La discontinuidad tisular resultante unida a la disrupción del acoplamiento eléctrico intercelular origina una conducción eléctrica anisotrópica alrededor de áreas eléctricamente silentes (zonas de fibrosis) que globalmente tienen como resultado un enlentecimiento de la conducción eléctrica. Esta conducción eléctrica enlentecida constituye el principal elemento facilitador de la reentrada intramiocárdica como principal mecanismo de la TVMS en este contexto.

Soejima et al. estudiaron un grupo de 28 pacientes con MCDNI y TVMS describiendo 3 tipos de TV basándose en la información obtenida utilizando mapeo electroanatómico de activación durante la taquicardia [6].

1. TV focal (9%): cuando el mapeo de activación muestra que el frente de activación se expande desde el punto de mayor precocidad hacia el resto del miocardio, no siendo posible el encarrilamiento de la taquicardia. En estos casos se presupone que el automatismo exagerado o la actividad desencadenada es el mecanismo de este tipo de taquicardias.
2. Reentrada rama-rama (2%): el potencial de His o de la rama derecha se encuentran estrechamente asociados a la TV basándose en el análisis de la forma de inicio de la taquicardia así como en las oscilaciones de la longitud de ciclo de la

misma. Además, la TV no puede volver a inducirse tras la ablación de la rama derecha o izquierda del haz de His.

3. Reentrada miocárdica (89%): la TV puede encarrilarse y no cumple los criterios de reentrada rama-rama. Es la forma más frecuente de TVMS encontrada en pacientes con MCDNI y TVMS.

Como acabamos de ver prácticamente el 90% de las TVMS en pacientes con MCDNI se producen por una reentrada miocárdica en relación con la presencia de zonas de fibrosis o cicatriz. Los datos que soportan este mecanismo son la posibilidad de inducir y terminar de forma reproducible la TV mediante estimulación eléctrica programada (aunque esto no pueda excluir por completo la actividad desencadenada), la capacidad de encarrilar o resetear la taquicardia con fusión y la presencia de actividad eléctrica continua a lo largo de todo el ciclo de la taquicardia que no puede disociarse de la misma mediante la introducción de extraestímulos.

### *2.2.3. Sustrato electrofisiológico de la TVMS en la MCDNI*

El sustrato electrofisiológico de los pacientes con MCDNI y TVMS es un fiel reflejo del sustrato anatómico que acaba de ser descrito en los apartados anteriores. Desde el punto de vista electrofisiológico, la principal consecuencia de la presencia de islotes de fibras miocárdicas viables rodeadas por tejido fibroso es la obtención de señales eléctricas de baja amplitud y fragmentadas en estas zonas. En los últimos años, distintos laboratorios han intentado caracterizar el sustrato electrofisiológico de la MCDNI mediante la determinación de la extensión y distribución de electrogramas anormales.

Clásicamente la presencia de zonas de fibrosis o cicatriz se ha definido por la presencia de alguno de los siguientes hallazgos:

1. Existencia de zonas de bajo voltaje en los mapas de voltaje del VI
2. Presencia de zonas con electrogramas fragmentados
3. Inexcitabilidad del miocardio durante estimulación ventricular a voltajes máximos
4. Evidencia de la presencia de escara por técnicas de imagen

##### 5. Presencia de una cicatriz debida a una incisión quirúrgica conocida

En este sentido, los estudios iniciales realizados en la Universidad de Pensilvania compararon los electrogramas obtenidos en ritmo sinusal en el miocardio ventricular de pacientes con MCDI con los de pacientes portadores de una MCDNI [28]. Para ello estudiaron las características de los electrogramas obtenidos en el endocardio del VI en 158 pacientes (132 con MCDI y 26 pacientes con MCDNI). Basándose en estudios previos realizados por el mismo grupo definieron un electrograma como normal cuando tenía una amplitud  $\geq 3\text{mV}$ , una duración  $\leq 70\text{mseg}$  y/o una relación amplitud/duración  $\geq 0.046\text{mV/mseg}$  [26-27,68]. Consideraron un electrograma como fragmentado cuando tenía una amplitud  $\leq 0.5\text{mV}$ , una duración  $\geq 133\text{ mseg}$  y/o una relación amplitud/duración  $\leq 0.005\text{mV/mseg}$ . Por último, definieron como electrogramas tardíos a todas aquellas señales que se extendían más allá de la finalización del QRS. Los pacientes con MCDNI mostraron un porcentaje de electrogramas anormales significativamente menor que el de los pacientes con MCDI (15% vs. 43%, P<0.001). De hecho sólo los 3 pacientes con MCDNI que habían presentado TV tenían electrogramas anormales mientras que en el grupo de MCDI había muchos pacientes que no habían presentado TV pero que sin embargo sí que tenían electrogramas anormales.

Dentro de los pacientes con MCDNI, la presencia de electrogramas anormales se ha relacionado con la arritmia clínica presentada, de tal forma que el mayor porcentaje de electrogramas anormales se obtiene en aquellos pacientes que han presentado una TVMS en comparación con aquellos que únicamente han presentado extrasistolia ventricular o TVNS. Los estudios de mapeo intraoperatorio realizados durante la colocación de electrodos de desfibrilación epicárdicos han mostrado resultados similares. De esta forma, aquellos pacientes en los que era posible inducir una TVMS mostraban un mayor porcentaje de electrogramas anormales tanto en el endocardio como en el epicardio en comparación con aquellos pacientes en los que no se podía inducir ninguna TV o en los que solo se podía inducir una FV [69]. Cabe destacar que en algunos de estos pacientes predominaban los electrogramas anormales obtenidos desde epicardio mientras que en otros pacientes la mayoría de las señales anormales se

obtenían en el endocardio. En cualquier caso y como ya se ha comentado anteriormente los pacientes con MCDNI que presentaban TV tenían un mayor grado de fibrosis que aquellos que no tenían arritmias ventriculares. Todos estos hallazgos hacen pensar que el circuito de la TV en algunos pacientes es endocárdico mientras que en otros implica también al epicardio.

Más recientemente el mapeo electroanatómico realizado con la ayuda de sistemas de navegación ha permitido un mejor conocimiento y definición del sustrato electrofisiológico de los pacientes con arritmias ventriculares. Mediante estos sistemas la información de voltaje de las señales obtenidas en el endocardio es codificada en una escala de colores permitiendo observar las zonas de escara o cicatriz representadas en un mapa tridimensional del VI. Como ya se ha comentado estos mapas de voltaje realizados en ritmo sinusal son de gran utilidad especialmente cuando la arritmia clínica es mal tolerada hemodinámicamente y no puede ser por tanto mapeada utilizando métodos electrofisiológicos convencionales. Es en estos casos en los que se ha propuesto la utilidad de realizar una ablación de sustrato basada en el conocimiento de las áreas de cicatriz identificadas mediante los mapas de voltaje. Marchlinski y colaboradores describieron por primera vez la utilidad de la realización de líneas de ablación para el tratamiento de TVs no mapeables basándose en la información aportada por los mapas de voltaje realizados en ritmo sinusal en pacientes tanto con MCDI como MCDNI [25]. Para ello tuvieron que definir previamente los valores de referencia de las señales obtenidas en el endocardio del VI y lo hicieron utilizando a 6 pacientes sin cardiopatía estructural en los que hicieron un mapeo electroanatómico en ritmo sinusal del endocardio de VD y/o VI. Registraron entre 71-168 puntos por paciente y la amplitud media de las señales bipolares registradas en el VD y VI fue de  $3.7 \pm 1.7$  mV y de  $4.8 \pm 3.1$  mV, respectivamente. El 95% de las señales obtenidas en VD y VI fueron  $>1.44$  mV y  $>1.55$  mV, respectivamente. Con estos resultados definieron como normales las señales endocárdicas  $>1.5$  mV y definieron de forma arbitraria como escara densa aquellas zonas con señales  $<0.5$  mV basándose en datos de su experiencia previa [26-27,68-70].

Posteriormente Hsia et al. describieron detalladamente el sustrato electrofisiológico de la TV en 19 pacientes con MCDNI y TVMS utilizando estos sistemas de mapeo electroanatómico [5]. Utilizando los valores de referencia previamente descritos por este mismo grupo (señales endocárdicas normales  $>1.5\text{mV}$  y escara densa  $<0.5\text{mV}$ ), los principales hallazgos de este estudio fueron: 1. que en todos los pacientes estudiados encontraron zonas confluentes de electrogramas anormales ( $<1.5\text{mV}$ ); 2. estas regiones con voltajes anormales presentaban una distribución característica apareciendo siempre en las regiones basal y lateral del VI siempre adyacentes al anillo mitral; 3. que las zonas con voltajes anormales suponían  $<25\%$  del total de la superficie del VI; y 4. las TVMS de los pacientes se originaban siempre en estas regiones de bajo voltaje.

Estudios posteriores han confirmado estos hallazgos. Soejima et al. estudiaron a 20 pacientes con MCDNI y TVMS. En todos los pacientes se encontró al menos un área de bajo voltaje en el endocardio del VI ( $<1.5\text{mV}$ ) y el 63% de las cicatrices se encontraban en las proximidades de uno de los cuatro anillos valvulares [6].

### **2.3. Resultados de la ablación de TV**

Diversos estudios han tratado de analizar la eficacia del tratamiento invasivo de las arritmias ventriculares. Los primeros datos presentes en la literatura provienen de series en las que se utilizaba la resección quirúrgica de aneurismas en pacientes con arritmias ventriculares tras un infarto de miocardio y que eran incontrolables con medicación antiarrítmica. Básicamente la técnica consistía en una escisión quirúrgica de todo el tejido fibroso correspondiente a la zona previamente infartada hasta llegar al límite con el tejido sano [71]. Inicialmente Guiraudon et al. identificaban el tejido a resecar mediante la simple inspección visual [72]. Posteriormente el mismo grupo perfeccionó la técnica guiando la resección mediante mapeo endocárdico convencional tanto en ritmo sinusal como durante TV con el objetivo de identificar con precisión el origen de la taquicardia. Una mejora sustancial del tratamiento quirúrgico de la TV fue la aportada por Josephson et al. [73]. Este grupo realizó mapeo intraoperatorio de la TV en 12 pacientes con infarto previo y TV refractaria al tratamiento antiarrítmico. El hallazgo más interesante fue que el mapeo intraoperatorio localizó el borde de la zona de fibrosis o cicatriz como el área crítica en el circuito de la taquicardia, una zona que no se solía resecar de forma sistemática en la aneurismectomía convencional realizada hasta ese momento. Inicialmente realizaron la aneurismectomía o ventriculotomía convencional y vieron como tras ella en 9 de los pacientes la TV continuaba siendo inducible. Tras esto y basándose en los hallazgos del mapeo intraoperatorio realizaban una resección del lugar determinado como origen de la TV llegando hasta la zona de miocardio sano. En esta serie de 12 pacientes se produjo una muerte intraoperatoria por shock cardiogénico y una muerte tardía por un aneurisma micótico pero los 10 pacientes restantes permanecieron libres de arritmias ventriculares en los 9-20 meses de seguimiento. Sin embargo, considerando en conjunto estos estudios iniciales lo cierto es que la tasa de inducibilidad de la TV tras la cirugía era extraordinariamente alta (hasta un 80%) y la supervivencia a los 5 años de seguimiento era de tan solo un 50-60%, siendo gran parte de la mortalidad atribuible al propio procedimiento quirúrgico [73]. Es por ello que el tratamiento quirúrgico de las arritmias ventriculares ha ido siendo progresivamente

abandonado y pasado a tener hoy en día un papel secundario o incluso testimonial.

### *2.3.1. Resultados de la ablación con catéter de TV en pacientes con miocardiopatía isquémica*

El desarrollo de la ablación endocárdica con catéter ha supuesto un avance crucial en el tratamiento de las arritmias ventriculares. Los malos resultados de la cirugía de las arritmias ventriculares que acabamos de comentar hicieron que se fuera abandonando y poco a poco sustituyendo por la ablación con catéter. Inicialmente se utilizó como fuente de energía el choque de corriente continua así como la fotocoagulación y la crioablación que, finalmente, serían sustituidas por la ablación transvenosa mediante RF [74-75].

Tres estudios no aleatorizados han estudiado el papel de la ablación endocárdica de TV en pacientes con infarto de miocardio previo y múltiples episodios de TV a pesar de recibir tratamiento farmacológico antiarrítmico [14,16-19]. La tasa de recurrencia de TV en estos estudios a 6, 8 y 12 meses de seguimiento fue del 45%, 56% y 49%, respectivamente con una mortalidad periprocedimiento de aproximadamente un 3%.

Por otro lado, actualmente sólo existen dos grandes estudios multicéntricos aleatorizados que han estudiado el papel profiláctico de la ablación con catéter en pacientes con miocardiopatía dilata isquémica y TV que iban a ser sometidos al implante de un DAI como prevención secundaria de muerte súbita con el objetivo de prevenir nuevos episodios de TV. El primero de ellos es el estudio SMASCH-VT en el que se incluyeron pacientes con arritmias ventriculares que cursaban con inestabilidad hemodinámica y con TV inducible durante el estudio electrofisiológico [17]. Para aumentar la población del estudio se permitió también incluir a pacientes que habían recibido un DAI como prevención primaria de muerte súbita tras su primer choque. Los pacientes no podían recibir fármacos antiarrítmicos del grupo I o III y fueron aleatorizados al implante de un DAI + ablación de sustrato de TV frente al implante aislado del DAI. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de TV entendida como la ausencia de terapias antitauquicardia o de choques administrados por

el desfibrilador. Con un seguimiento medio de  $22.5 \pm 5.5$  meses el brazo aleatorizado a DAI + ablación de TV experimentó una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de terapias administradas por el DAI en comparación con el grupo aleatorizado a implante de DAI aislado (12% vs. 33%, P=0.007). Del mismo modo se redujo el número de choques apropiados y hubo una tendencia a reducir la incidencia de tormentas eléctricas en el grupo ablacionado.

El otro gran estudio multicéntrico es el VTACH publicado en el año 2010 [16]. En este caso se trataba de conocer el papel de la ablación de la TV en una población con infarto previo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)≤50% y un episodio de TV hemodinámicamente estable. Nuevamente los pacientes eran aleatorizados a recibir un DAI o a recibir el DAI + ablación de la TV. En este caso y a diferencia de lo ocurrido en el estudio SMASCH-VT en el que se realizaba un procedimiento de ablación de sustrato exclusivamente, en el estudio VTACH se utilizó tanto la ablación de sustrato como el mapeo de activación y la topoestimulación. El estudio incluyó a un total de 110 pacientes y el objetivo primario fue el tiempo hasta la primera recurrencia de TV o de FV. Entre los resultados del estudio destaca que el tiempo medio hasta la primera recurrencia de una arritmia ventricular fue significativamente mayor entre los pacientes aleatorizados a ablación de la TV (18.6 meses vs. 5.9 meses). No hubo diferencias en cuanto a supervivencia global entre los dos grupos. El análisis de subgrupos reveló que los pacientes con FEVI<30% no obtenían ningún beneficio con la ablación mientras que los pacientes con FEVI>30% sí que prolongaban significativamente el tiempo hasta la primera recurrencia de arritmia ventricular.

Tomando en conjunto los resultados de todos estos estudios podemos hablar de una tasa de éxito agudo de la ablación de TV en la miocardiopatía isquémica que oscilaría entre un 41-89% y una supervivencia libre de arritmias ventriculares a medio-largo plazo (entre 6-31 meses seguimiento) que oscilaría entre un 46-88%. Estas diferencias tan marcadas en las tasas de éxito reportadas se deben fundamentalmente a la distinta forma de considerar el éxito o las recurrencias entre los diferentes estudios. Mientras que en algunos de ellos se entiende como éxito agudo la no inducibilidad de ninguna arritmia ventricular al finalizar el procedimiento, en otros se considera como

éxito la no inducibilidad de la arritmia clínica, aunque se puedan inducir otras arritmias no consideradas relevantes desde el punto de vista clínico.

### *2.3.2. Resultados de la ablación con catéter de TV en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica*

A diferencia de lo que ocurre en la miocardiopatía isquémica, no se dispone a día de hoy de ningún estudio aleatorizado que haya analizado el papel de la ablación con catéter en este contexto. Así pues, toda la evidencia disponible proviene de estudios observacionales. En general, el sustrato arritmogénico en la MCDNI es mucho más heterogéneo que el de la miocardiopatía isquémica. La ablación epicárdica suele ser necesaria con mucha mayor frecuencia en la ablación de TV en la MCDNI que en la miocardiopatía isquémica. Este hecho se explica porque a nivel anatomo-patológico se ha constatado que el frente de necrosis en la MCDI se extiende desde el subendocardio hacia las capas más externas, mientras que en la MCDNI puede haber una afectación predominante a nivel del epicardio[7,76]. La ablación guiada por sustrato en la MCDNI tiene en general unas tasas de éxito inferiores a las reportadas en pacientes con MCD isquémica [5,6].

El estudio multicéntrico más relevante del que se dispone fue publicado por Sacher y colaboradores en 2008 [77]. En él se incluyeron a 493 pacientes consecutivos a los que se les realizaron 623 procedimientos de ablación de TV. Doscientos trece pacientes eran portadores de una miocardiopatía isquémica, 149 de una MCDNI (incluyendo miocardiopatías dilatadas de origen valvular, cardiopatías congénitas, sarcoidosis y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho) y los 131 pacientes restantes no tenían cardiopatía estructural. Entre los resultados más destacables cabe resaltar que el éxito agudo del procedimiento, entendido como la no inducibilidad de ninguna TVMS al final del mismo, se consiguió en un 65% de los pacientes con MCDI frente a un 51% en los pacientes con MCDNI, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. También resulta importante destacar que se realizó ablación epicárdica con mucha mayor frecuencia entre los pacientes con MCDNI (17%) en comparación con

los pacientes con MCDI en los que sólo se requirió una ablación epicárdica en el 9% de los casos.

Considerando que el sustrato de la MCDNI es bien conocido y que el mecanismo fundamental de las TVMS es la reentrada alrededor de zonas de cicatriz o fibrosis de una forma muy similar al sustrato presente en la MCDI parece lógico pensar que las tasas de éxito de la ablación de TV en ambos casos deberían ser muy parecidas. Sin embargo, como acabamos de ver los datos presentes en la literatura muestran que existen grandes diferencias en cuanto a las tasas de éxito de la ablación entre ambos sustratos y esto podría ser explicado en gran parte por la presencia de un sustrato epicárdico adicional en los pacientes con MCDNI.

### **3. Papel del epicardio en la patogénesis de la TV**

#### ***3.1. Evidencias sobre la existencia de un sustrato epicárdico en pacientes con arritmias ventriculares***

Las primeras evidencias sobre la posible existencia de un sustrato epicárdico en las TVs provienen de estudios que analizaron la eficacia de la ablación quirúrgica de estas taquicardias. En su mayoría estos estudios incluyeron a pacientes con MCDI a los que se les realizaba un mapeo de la TV utilizando múltiples electrodos con los que se registraba simultáneamente la activación tanto del endocardio como del epicardio.

Utilizando esta metodología, Harris et al. describieron hasta 4 patrones de secuencias de activación ventricular durante las taquicardias [69]. La secuencia más frecuentemente encontrada consistía en una dispersión monorregional tanto en el endocardio como en el epicardio. El segundo de los patrones encontrados correspondía a una activación birregional que únicamente se observó en el epicardio. El tercero de los patrones era una activación en figura de ocho que únicamente se observó en el endocardio. El último patrón encontrado fue una secuencia de activación con una dispersión circular en ambas superficies (endocardio y epicardio).

En otro estudio sobre mapeo intraoperatorio de TVs en pacientes con MCDI, Kaltenbruner et al. analizaron retrospectivamente los mapas de isocronas endocárdicos y epicárdicos de 47 TVs inducidas en 28 pacientes [78]. Utilizando los electrogramas registrados desde 128 puntos del endocardio y epicardio identificaron hasta 5 tipo de secuencias de activación diferentes durante la TV: 1) reentrada a través de un circuito exclusivamente subendocárdico (25% pacientes); 2) reentrada a través de un circuito completamente subepicárdico (15% pacientes); 3) circuitos con mapeo incompleto pero en los que se identificaba un frente de activación subendocárdico que precedía al subepicárdico (75% pacientes); 4) circuitos con mapeo incompleto pero con un frente de activación subepicárdico que precede al subendocárdico (11% pacientes) y 5) frente de

activación en epicardio de VD que precede al frente de activación endocárdio del VI (25% pacientes).

La mayor parte de los datos provenientes de estos estudios indican que, entre un 85-97% de las TVs en estos pacientes tienen un origen o un punto crítico de su circuito situado a nivel subendocárdico o septal. Por lo tanto tan sólo entre un 3-15% de las TVs asociadas a la MCDI tendrían un circuito epicárdico [7,22,79-80]. En la mayor serie publicada hasta el momento sobre mapeo intraoperatorio endocárdico y epicárdico simultáneo, Harris et al. encontraron que las mayores precocidades durante la TV se registraban en el endocardio hasta en un 92.5% de las taquicardias mapeadas en 35 pacientes [69]. El mapeo intraoperatorio detallado resultaba de suma importancia puesto que condicionaba el tipo de procedimiento quirúrgico necesario para el abordaje de la taquicardia. De este modo si se estimaba que el origen o parte crítica del circuito de la taquicardia se encontraba en el subepicardio no era necesario realizar una ventriculotomía ya que ésta se podía abordar directamente mediante crioablación o fotocoagulación con láser desde la superficie epicárdica expuesta tras la esternotomía.

Otra de las particularidades de las TVs en pacientes con MCDI es el hallazgo de que la mayoría de los pacientes que mostraban la presencia de un circuito epicárdico no tenían aneurisma de la zona infartada y solía tratarse de pacientes con infartos de cara inferior [22,69-70].

### ***3.2. Evidencias sobre la existencia de un sustrato epicárdico en pacientes con MCDNI y TVMS***

Los primeros datos sugerentes de la presencia de un posible sustrato epicárdico en pacientes con TV y MCDNI provienen también del grupo de la Universidad de Pensilvania. En uno de los estudios ya comentado previamente, Cassidy et al. realizaron un mapeo endocárdico del VI en ritmo sinusal en 132 pacientes con cardiopatía isquémica y en 26 pacientes con MCDNI, analizando las características de los electrogramas registrados [28]. Clínicamente, la población estudiada pertenecía a uno de los siguientes 4 grupos: a) pacientes sin arritmias ventriculares; b) pacientes con TVNS; c) pacientes con parada cardíaca y d) pacientes con TVMS. Consideraron anormales aquellos potenciales que eran tardíos, estaban fragmentados o eran de baja amplitud. Uno de los hallazgos más interesantes de este estudio fue que los pacientes con MCDNI tenían un mapeo endocárdico relativamente normal (una media del 84% de los puntos mapeados se consideraron normales) en comparación con los pacientes con MCDI en los que aproximadamente el 50% de los puntos registrados fueron considerados como anormales. La otra conclusión interesante del estudio fue que la cantidad de electrogramas anormales encontrados en los pacientes que clínicamente habían presentado TVMS era significativamente superior a la de los otros 3 grupos clínicos estudiados. Para los autores estos resultados sugerían que en los pacientes con MCDNI el endocardio se encuentra escasamente afectado y que el sustrato electrofisiológico para las arritmias ventriculares en este contexto debía encontrarse a nivel intramural o epicárdico.

El mismo grupo ofreció posteriormente más datos sugerentes de un posible papel del sustrato epicárdico en las arritmias ventriculares de los pacientes con MCDNI. Hsia et al. estudiaron 19 pacientes consecutivos con MCDNI y TVMS. En 3 de esos pacientes disponían de registros epicárdicos obtenidos a través de un catéter situado en una vena epicárdica del seno coronario [5]. En los 3 pacientes se registraron señales fragmentadas y presistólicas desde el catéter situado en la vena epicárdica. Además, se

pudo obtener un encarrilamiento con fusión oculta desde el epicardio en los 3 casos. Todos estos hallazgos eran indicativos de un papel significativo del epicardio en el circuito de las TVs de esos pacientes.

Del mismo modo, Schweicker et al. estudiaron a pacientes consecutivos remitidos para ablación epicárdica tras ablación endocárdica no exitosa. Incluyeron pacientes con taquicardias supraventriculares y TVs (idiopáticas, isquémicas y 3 pacientes con MCDNI)[79]. En los 3 pacientes con MCDNI fueron capaces de identificar un circuito epicárdico y se realizó la ablación de la TV desde el epicardio de forma exitosa.

Soejima y colaboradores incluyeron en su estudio a 28 pacientes consecutivos con MCDNI y TV recurrente remitidos para ablación [6]. Se realizó mapeo electroanatómico epicárdico en 8 de ellos. En 10/22 pacientes en los que se identificó la reentrada intramiocárdica como mecanismo de la TV no se pudo realizar una ablación exitosa desde el endocardio y 7 de ellos fueron sometidos a una ablación epicárdica. Todos ellos mostraron en el mapeo electroanatómico la presencia de zonas de bajo voltaje compatibles con fibrosis en el epicardio. Como dato a destacar, el área de bajo voltaje o fibrosis encontrada en estos pacientes en el epicardio fue más extensa que las zonas de bajo voltaje encontradas en el endocardio en todos los casos (área media de escara endocárdica  $16.5 \pm 8.1 \text{cm}^2$  comparado con  $37.5 \pm 10.4 \text{cm}^2$  de área media de escara epicárdica). En 2 de ellos sólo existían zonas de bajo voltaje en el epicardio mientras que el mapeo electroanatómico del endocardio resultó completamente normal.

### **3.3. ¿Cómo identificar que una TV tiene un circuito epicárdico?**

La prueba definitiva de que una TV tiene un circuito epicárdico se obtiene mediante el mapeo de la taquicardia con el catéter de ablación situado en la propia superficie epicárdica. Sin embargo, existen formas indirectas que nos permiten sospechar el origen epicárdico de una TV. Sin duda alguna, las características morfológicas del ECG de la TV constituyen uno de los métodos fundamentales para tratar de identificar TVs con circuito epicárdico.

En este sentido Berruezo et al. [80] describieron 4 patrones o intervalos electrocardiográficos para tratar de identificar el origen epicárdico de una TV: 1. duración de la pseudo onda delta; 2. tiempo de deflexión intrinsecoide en V2; 3. complejo RS más corto, entendido como el intervalo desde el inicio del QRS al nadir de la onda S en cualquier derivación precordial y 4. anchura del QRS. La elección de estos parámetros se basaba en que si el origen de la activación ventricular era epicárdico se produciría una prolongación de la porción inicial del complejo QRS. Para ello analizaron 3 grupos de pacientes: 14 TVs ablacionadas con éxito desde el epicardio tras intentos fallidos desde el endocardio; 27 TVs ablacionadas con éxito desde el endocardio, y 28 TVs que no se pudieron ablacionar desde el endocardio. Los resultados mostraron que los pacientes con TVs ablacionadas desde el epicardio o que no se pudieron ablacionar desde el endocardio tenían los 4 patrones o intervalos estudiados significativamente más prolongados que los pacientes con TVs endocárdicas. Utilizando curvas ROC establecieron que una pseudo onda delta  $\geq 34$  msec, un tiempo de deflexión intrinsecoide en V2  $\geq 85$  msec y un complejo RS más corto  $\geq 121$  msec podían identificar el origen epicárdico de una TV con una sensibilidad que oscilaba entre el 76-87% y una especificidad entre el 85-95%.

Posteriormente otros autores identificaron la prolongación de la activación precordial del QRS medida a través de un índice de deflexión máxima  $\geq 0.55$  como predictora de un origen epicárdico en pacientes con TV idiopática [81]. Este índice se

obtiene tras dividir el intervalo desde el inicio del QRS hasta la deflexión de mayor amplitud del mismo (sea positiva o negativa) en cada una de las derivaciones precordiales (tiempo hasta la deflexión máxima), entre la duración del QRS.

Finalmente, de nuevo el grupo de la Universidad de Pensilvania publicó unos nuevos criterios electrocardiográficos con el objetivo de identificar el origen epicárdico de TVs en pacientes sin infarto de miocardio previo [82]. Para ello compararon la morfología del QRS durante topoestimulación desde zonas opuestas del endo y epicardio. La presencia de ondas Q en DI era más frecuente cuando se estimulaba desde zonas superiores (basales y apicales) del epicardio que del endocardio mientras que la ausencia de ondas Q en derivaciones inferiores permitía identificar el origen de las taquicardias a nivel basal superior del epicardio. La estimulación desde zonas inferiores epicárdicas (basales y apicales) se caracterizaba por la aparición de ondas Q en derivaciones inferiores. Por último, el mismo grupo publicó poco tiempo después unos criterios electrocardiográficos que trataban de identificar las TVs epicárdicas específicamente en pacientes con MCDNI [83]. Para ello realizaron maniobras de topoestimulación desde el endocardio y epicardio de 14 pacientes con MCDNI. Se utilizaron los criterios publicados previamente para tratar de identificar el origen epicárdico de las TVs. Identificaron 4 criterios que tenían una especificidad  $\geq 95\%$  con una sensibilidad  $\geq 20\%$  para identificar el origen epicárdico de los QRS obtenidos mediante topoestimulación. Esos 4 criterios fueron los siguientes: 1. presencia de ondas q en derivaciones inferiores; 2. onda pseudo-delta  $\geq 75\text{mseg}$ ; 3. índice de deflexión máxima  $\geq 0.59\text{mseg}$  y 4. onda Q en derivación I. Este algoritmo escalonado consiguió identificar el origen epicárdico del 95% de las topoestimulaciones estudiadas.

Otras formas indirectas para identificar circuitos epicárdicos de TVs incluyen el mapeo a través de catéteres introducidos en el seno coronario ya que registran actividad eléctrica del epicardio. La presencia de señales anómalas en los catéteres situados en el interior del seno coronario (potenciales tardíos, señales fragmentadas) así como maniobras de estimulación durante la TV realizadas desde el interior de las venas coronarias permitirían identificar el sustrato epicárdico antes de obtener el acceso

percutáneo al mismo. Por último, el fracaso reiterado de la ablación endocárdica puede sugerir también la presencia de un sustrato epicárdico siempre que se descarten otras posibles causas.

### **3.4. Técnica de acceso percutáneo al epicardio para mapeo y ablación de taquicardias**

En ausencia de adherencias, el espacio pericárdico es un espacio virtual que contiene entre 15-50 ml de fluido. La primera descripción de una nueva técnica de acceso percutáneo para realizar mapeo epicárdico de taquicardias fue realizada por Sosa y colaboradores en 1996 en pacientes con enfermedad de Chagas y TVs recurrentes tras intentos no exitosos de ablación endocárdica [84]. La técnica consistía en acceder al pericardio mediante una punción subxifoidea utilizando una aguja de punción epidural. Dicha punción se realiza unos 2-3 cm por debajo del apéndice xifoides con la ayuda de imagen radioscópica (habitualmente en proyección oblicua anterior izquierda) y mediante la inyección de pequeñas cantidades de contraste [85]. Cuando se accede al espacio pericárdico se observa la difusión del contraste yodado a través del mismo. En este punto se introduce una guía en el espacio pericárdico que se debe avanzar hasta que se consiga ver que transcurre a lo largo de la silueta cardíaca de ambos ventrículos en la proyección oblicua anterior izquierda (OAI)(Figura 5). Esto resulta fundamental para descartar una punción inadvertida del VD y el paso de la guía a su través hasta alojarse en aurícula derecha o arteria pulmonar. En este último caso la imagen radioscópica en proyección oblicua anterior derecha (OAD) o anteroposterior puede simular que la guía está alojada en el espacio pericárdico por lo que resulta fundamental ver que la guía rodea a ambos ventrículos en proyección OAI. Cuando se produce una punción inadvertida del VD esta no suele tener ninguna consecuencia clínica si únicamente se ha avanzado la guía. En estos casos se recomienda retirar lentamente la guía hasta alcanzar el espacio pericárdico [85]. Una vez confirmado que la guía se encuentra en el espacio pericárdico se colocará a su través un introductor que permitirá la introducción del catéter de mapeo y ablación del epicardio. La utilización de vainas deflectables puede facilitar todavía más el manejo del catéter en el espacio pericárdico. Estas vainas permiten la aspiración de sangre o del propio fluido de la irrigación del catéter de ablación a través de un puerto lateral siempre que la diferencia entre el diámetro de la vaina y del catéter introducido a su través así lo permitan. En caso

contrario se pueden introducir dos guías a través de una misma vaina para posteriormente hacer un intercambio e introducir dos vainas independientes, una de ellas dedicada a la aspiración de sangre o fluido durante el procedimiento. Cuando se introducen vainas largas en el espacio pericárdico resulta muy importante evitar el daño de las estructuras pericárdicas producido por la propia vaina. Para ello se recomienda avanzar la vaina siempre a través de una guía o a través del propio catéter. No se recomienda nunca dejar la vaina en el espacio pericárdico sin ningún catéter para evitar posibles laceraciones de estructuras vecinas.

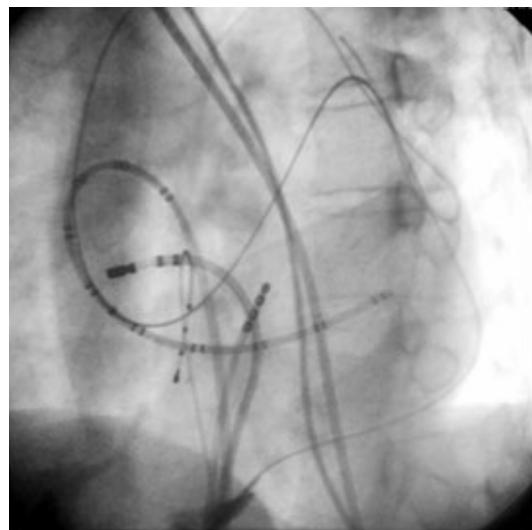


Figura 5: Proyección radiológica OAI en la que se observa una guía en el espacio pericárdico que transciere por la cara lateral del VI y atraviesa la línea media hacia las cavidades derechas confirmando que se encuentra en el espacio pericárdico. Reproducido con permiso de Tedrow U. et al. *Strategies for epicardial mapping and ablation of ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 2009;20:710-713.*

En general existen dos posibles aproximaciones para realizar la punción. Una primera consistiría en dirigir la aguja en sentido superior con muy poco ángulo respecto a la piel (entre 15-30º) con el objetivo de alcanzar el ápex de VD en la proyección OAD. De este modo se alcanza el espacio pericárdico en su vertiente anterior sobre la superficie del VD. Este acceso facilita el mapeo de la cara anterior de ambos ventrículos y para algunos autores sería más seguro ya que permitiría disminuir el riesgo de dañar

los vasos subdiafragmáticos [85]. La segunda aproximación consiste en dirigir la aguja más posterior (con un ángulo de 45º) y hacia el hombro izquierdo con lo cual se suele acceder al pericardio por la vertiente inferior de los ventrículos.

El procedimiento se suele realizar bajo anestesia general fundamentalmente debido a las posibles complicaciones graves que pueden surgir durante el mismo y que pueden hacer necesaria una intervención quirúrgica urgente [86]. No obstante, también se puede realizar bajo sedación profunda siempre que exista la posibilidad de cambiar a una anestesia general en caso de una evento adverso grave. Ambas estrategias cuentan con puntos favorables y desfavorables. De este modo, aunque la anestesia general facilita la punción pericárdica ya que se pueden controlar los movimientos respiratorios durante la misma, la presión positiva a la que somete a pacientes con cardiopatía estructural severa o enfermedades pulmonares puede ser muy perjudicial para ellos. Además, cuando el paciente bajo anestesia general ha recibido relajantes musculares la estimulación del nervio frénico puede que no produzca movimiento del diafragma dificultando la monitorización de la posible afectación del mismo durante las aplicaciones de RF.

A diferencia del acceso endocárdico al VI en el que es necesario mantener al paciente anticoagulado con heparina, la anticoagulación activa está contraindicada durante el acceso epicárdico debido a las posibles complicaciones que pueden surgir durante el mismo. Únicamente tras haber conseguido el acceso epicárdico y haber confirmado la ausencia de complicaciones hemorrágicas se podría acceder al endocardio del VI y mantener al paciente heparinizado.

Una de las posibles limitaciones del acceso epicárdico es la presencia de una cirugía cardíaca previa. En estos pacientes, la presencia de adherencias puede dificultar o incluso imposibilitar el acceso epicárdico y la ablación quirúrgica puede ser una alternativa [87-88].

Tras un procedimiento de ablación epicárdica los pacientes pueden presentar dolor torácico de características pericardíticas por lo que suele ser necesaria la administración de analgésicos/antiinflamatorios. Algunos grupos utilizan corticoides tópicos introducidos en el propio espacio pericárdico para tratar de disminuir la reacción

inflamatoria que suele producirse tras este tipo de procedimientos ya que han demostrado reducir la tasa de pericarditis en un modelo porcino [89].

Los estudios publicados hasta el momento muestran que la tasa de éxito de acceso al epicardio es superior al 90% en pacientes sin cirugía cardíaca previa. En aquellos pacientes que ya han sido sometidos a un procedimiento previo de ablación epicárdica la posibilidad de obtener un nuevo acceso epicárdico se ha estimado en torno a un 75%-88% [90].

### **3.5. Aspectos relacionados con la seguridad de la ablación con catéter en el epicardio**

Como ya se ha comentado, la ablación epicárdica de TV es un procedimiento técnicamente complejo y no exento de riesgos potencialmente graves (Tabla 1). La punción inadvertida de un vaso o de una cámara cardíaca es una de las principales preocupaciones a la hora de realizar un acceso epicárdico para la ablación de una TV. Aproximadamente entre un 10-20% de los pacientes presentan un sangrado pericárdico, especialmente cuando se ha producido una punción inadvertida del VD [85]. Este tipo de sangrado suele manejarse bien mediante aspiración a través de la propia vaina y no suele tener mayores consecuencias clínicas ni condicionar el proceso de mapeo y ablación. Normalmente se obtiene el acceso epicárdico antes de heparinizar al paciente en los casos en los que también se va a acceder al espacio endocárdico del VI.

Tabla 1. Principales complicaciones derivadas del acceso y ablación epicárdica.

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>1. Derrame pericárdico con taponamiento cardiaco</li><li>2. Punción inadvertida del VD o VI</li><li>3. Fístula pleuropericárdica</li><li>4. Fibrilación ventricular refractaria</li><li>5. Afectación o daño a arterias/venas coronarias</li><li>6. Lesión del nervio frénico</li><li>7. Vasoespasmo severo</li><li>8. Posible lesión de los nervios vago y laringeo recurrente</li><li>9. Lesión del esófago, hígado o bazo</li><li>10. Perforación viscerales abdominales (estómago/intestino)</li><li>11. Pericarditis recurrente resistente a fármacos</li><li>12. Desarrollo de pericarditis efusivo constrictiva</li><li>13. Fístula ventrículo derecho-peritoneal</li><li>14. Sangrado intraperitoneal por lesión de vasos subdiafragmáticos</li><li>15. Lesión del parénquima pulmonar o del árbol biliar por punción inadvertida</li></ul> |
|---|

Algunas de las complicaciones se relacionan con la técnica de acceso empleada. De este modo Killu y colaboradores han descrito que el acceso posterior se asocia con mayor frecuencia con complicaciones relacionadas con la afectación de estructuras extracardíacas [91]. El motivo es que durante el acceso posterior la aguja pasa por las proximidades o incluso a través de estructuras abdominales y alcanza el corazón con un ángulo mucho más perpendicular en comparación con lo que ocurre cuando se utiliza el acceso anterior. Es por este motivo que las posibilidades de que se produzca una complicación que afecte a estructuras infradiafragmáticas (hemoperitoneo, fístula abdomino-pericárdica, sangrado hepático) es mucho mayor cuando se utiliza el acceso posterior.

Más allá de las dificultades técnicas y posibles complicaciones relacionadas con el propio acceso al espacio pericárdico, la ablación en la superficie epicárdica presenta algunas peculiaridades que la diferencian de la ablación endocárdica. Una de las diferencias más notables es el potencial riesgo de lesión del nervio frénico izquierdo durante la ablación. El nervio frénico izquierdo desciende habitualmente por detrás de la vena braquiocefálica izquierda pasando posteriormente sobre el arco aórtico, tronco pulmonar y sobre la orejuela izquierda [92]. Desde aquí suele seguir un trayecto típico a lo largo de la pared lateral del VI, y esta zona suele ser precisamente una de las zonas objetivo de la ablación en pacientes con MCDNI. Las posibilidades de lesionar el nervio frénico durante las aplicaciones de RF se ven favorecidas por la propia estructura del mismo. De este modo se sabe que el nervio frénico es vulnerable al daño producido por hipertermia debido a sus inherentes propiedades aislantes que hacen que tienda a retener el calor tras la ablación [93]. Además, se sabe que el nervio frénico es más sensible al calor que el miocardio [94]. Para evitar la lesión del nervio frénico se recomienda realizar estimulación bipolar con alta energía en los lugares elegidos para la aplicación de RF con el objetivo de comprobar la ausencia de captura frénica y de este modo poder realizar la aplicación con seguridad. Mediante técnicas de estimulación sería posible delinear el recorrido del nervio frénico por la vertiente lateral del epicardio del VI para así evitar la lesión del mismo durante las aplicaciones de RF en el epicardio.

Otro de los aspectos importantes relacionados con la seguridad de la ablación en el epicardio es el potencial daño a las arterias coronarias ya que estas tienen un trayecto subepicárdico. Esto hace que antes de aplicar RF en el epicardio sea necesario realizar una angiografía coronaria para constatar que ningún vaso coronario se transurre por el lugar elegido para la ablación. Habitualmente se considera seguro realizar aplicaciones a una distancia entre 4-5 mm de un vaso epicárdico aunque hay que comprobar en la coronariografía que el catéter de ablación no entra en contacto con el vaso en ningún momento a lo largo de todo el ciclo cardíaco. La utilización de crioablación en lugar de RF podría ser teóricamente más segura para evitar el daño del nervio frénico aunque no existen estudios que avalen esta suposición.

Además de la posible afectación del nervio frénico y de las arterias coronarias, la ablación epicárdica también supone un riesgo potencial de daño al esófago, pulmones y grandes vasos.

#### **4. Hipótesis**

La TV en pacientes con MCDNI tiene un circuito epicárdico en un porcentaje elevado de pacientes. El conocimiento del sustrato epicárdico y la ablación de dichas taquicardias desde el epicardio mejoraría la eficacia de los procedimientos de ablación.



## 5. Objetivos

Los objetivos del presente estudio son:

### 5.1. Objetivos principales:

1. Describir las características electroanatómicas del epicardio en corazones sanos que permitan establecer valores de referencia.
2. Describir las características electroanatómicas del epicardio en pacientes con MCDNI y TV con posible origen epicárdico y establecer criterios que permitan diferenciar las zonas de escara o cicatriz del tejido sano.
3. Comparar las características electroanatómicas del epicardio y del endocardio en pacientes con MCDNI y TV con posible origen epicárdico para valorar la posible correlación entre ambos.

### 5.2. Objetivos secundarios:

1. Valorar la eficacia de los procedimientos de ablación en pacientes con MCDNI y TV con probable origen epicárdico.
2. Evaluar las complicaciones asociadas a los procedimientos de ablación epicárdica en pacientes con MCDNI.



## 6. Métodos y Resultados: Artículos

### 6.1. Artículo publicado #1

- Cano O, Hutchinson M, Lin D, Garcia F, Zado E, Bala R, Riley M, Cooper J, Dixit S, Gerstenfeld E, Callans D, Marchlinski FE. Electroanatomic substrate and ablation outcome for suspected epicardial ventricular tachycardia in left ventricular nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2009 Aug 25;54(9):799-808. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.032. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2010 Nov 30;56(23):1964.



QUARTERLY FOCUS ISSUE: HEART RHYTHM DISORDERS

# Electroanatomic Substrate and Ablation Outcome for Suspected Epicardial Ventricular Tachycardia in Left Ventricular Nonischemic Cardiomyopathy

Oscar Cano, MD,\*† Mathew Hutchinson, MD,\* David Lin, MD,\* Fermin Garcia, MD,\* Erica Zado, PA-C,\* Rupa Bala, MD,\* Michael Riley, MD, PhD,\* Joshua Cooper, MD,\* Sanjay Dixit, MD,\* Edward Gerstenfeld, MD,\* David Callans, MD,\* Francis E. Marchlinski, MD\*  
*Philadelphia, Pennsylvania; and Barcelona, Spain*

**Objectives** The aim of the study was to define the epicardial substrate and ablation outcome in patients with left ventricular nonischemic cardiomyopathy (NICM) and suspected epicardial ventricular tachycardia (VT).

**Background** Ventricular tachycardia in NICM often originates from the epicardium.

**Methods** Twenty-two patients with NICM underwent detailed endocardial and epicardial bipolar voltage maps and VT ablation for suspected epicardial VT. Eight patients with normal hearts and idiopathic VT served to define normal epicardial electrograms. Low-voltage regions were also assessed for wide ( $>80$  ms), split, or late electrograms.

**Results** Normal epicardial bipolar voltage was identified as  $>1.0$  mV on the basis of the reference population. Confluent low-voltage areas were present in 18 epicardial (82%) and 12 endocardial (54%) maps and were typically over basal lateral LV. In the 18 patients with epicardial VT on the basis of activation/pacemapping, the mean epicardial area was greater than the endocardial low-voltage area ( $55.3 \pm 33.5$  cm $^2$  vs.  $22.9 \pm 32.4$  cm $^2$ ,  $p < 0.01$ ). Epicardial low-voltage areas showed 49.7% wide ( $>80$  ms), split, and/or late electrograms rarely seen in the reference patients (2.3%). During follow-up of  $18 \pm 7$  months, ablation resulted in VT elimination in 15 of 21 patients (71%) including 14 of 18 patients (78%) with epicardial VT.

**Conclusions** In patients with NICM and VT of epicardial origin, the substrate is characterized by areas of basal LV epicardial  $>$  endocardial bipolar low voltage. The electrograms in these areas are not only small ( $<1.0$  mV) but wide ( $>80$  ms), split, and/or late, and help identify the substrate targeted for successful ablation. (J Am Coll Cardiol 2009;54:799–808) © 2009 by the American College of Cardiology Foundation

Endocardial ventricular tachycardia (VT) ablation in patients with left ventricular (LV) nonischemic dilated cardiomyopathy (NICM) is associated with lower success rates when compared with VT ablation in patients with ischemic cardiomyopathy (1–4). This difference in efficacy might be due to the presence of epicardial substrate and VT circuits in NICM that cannot be successfully ablated from the endocardium (1–4).

From the \*Electrophysiology Section, Cardiovascular Division, Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania; and the †Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. Drs. Hutchinson, Lin, Garcia, Bala, Riley, Cooper, Dixit, Gerstenfeld, Callans, and Marchlinski have all participated in clinical research protocols on endocardial ventricular tachycardia ablation in patients with coronary artery disease sponsored by Biosense Webster but unrelated to the paper's content.

Manuscript received February 9, 2009; revised manuscript received April 27, 2009, accepted May 5, 2009.

The relevance and characteristics of the epicardial substrate have been suggested in small series of patients but have not been clearly defined (3,4). The objective of this study was to describe and compare the endocardial and epicardial

See page 809

substrate and to evaluate the outcome with VT ablation in a consecutive series of patients with NICM and VT suspected of being of epicardial origin.

## Methods

**Study population.** Detailed electroanatomic data were obtained from 22 consecutive patients with an NICM diagnosis who underwent epicardial sinus rhythm mapping and VT ablation in our institution over a 5-year period from

## Abbreviations and Acronyms

AV = atrioventricular
ECG = electrocardiogram
ICD = implantable cardioverter-defibrillator
LP = late potential
LV = left ventricle/ventricular
NICM = nonischemic cardiomyopathy
RF = radiofrequency
VT = ventricular tachycardia

June 2002 to November 2007. This dataset was selected to permit long-term follow-up outcome data for at least 1 year in all surviving patients. The decision for an epicardial approach was made on the basis of the characteristics of the VT in the surface 12-lead electrocardiogram (ECG) suggesting an epicardial origin ( $n = 2$  patients) and/or failure of prior endocardial ablation ( $n = 20$  patients) (5,6). In all 22 patients (19 men, age  $56 \pm 13$  years, LV ejection fraction:  $30 \pm 13\%$ ) the diagnosis of NICM

was established by the absence of significant ( $>75\%$  stenosis) coronary artery disease, prior myocardial infarction, or primary valvular abnormalities. Other causes of dilated cardiomyopathy were also excluded, including right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, cardiac sarcoidosis, and alcoholic cardiomyopathy. All study patients had a previous history of spontaneous sustained monomorphic VT documented either by surface ECG or stored intracardiac electrograms from an implantable cardioverter-defibrillator (ICD). An additional group of 8 patients with no evidence of structural heart disease and idiopathic VT were also studied to establish normal reference values for epicardial electrograms. All procedures were performed following the institutional guidelines of the University of Pennsylvania Health System, and all patients provided written informed consent.

**Sinus rhythm electroanatomical mapping.** Electroanatomical mapping of the endocardium and the epicardium during the baseline rhythm was performed at the same procedure with the CARTO system (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, California) as previously described (2–4,7). A 4-mm solid distal-tip electrode and 2-mm ring electrode ablation catheter (NaviStar) or a 3.5-mm distal tip irrigated catheter (Navistar Thermocool, Biosense Webster Inc.) was used as the mapping catheter. Bipolar signals were filtered at 30 to 400 Hz and displayed at 200 mm/s. A detailed assessment of individual electrogram characteristics was also made offline. A retrograde transaortic approach was used to access the endocardial LV in all cases except 1 in which a transseptal puncture was necessary for LV endocardial access via the mitral orifice. Access to the pericardial space and epicardium was obtained with the technique described by Sosa et al. (8). Briefly, under general anesthesia, a Tuohy needle was introduced via a subxiphoid approach to gain access for sheath and mapping/ablation catheter placement.

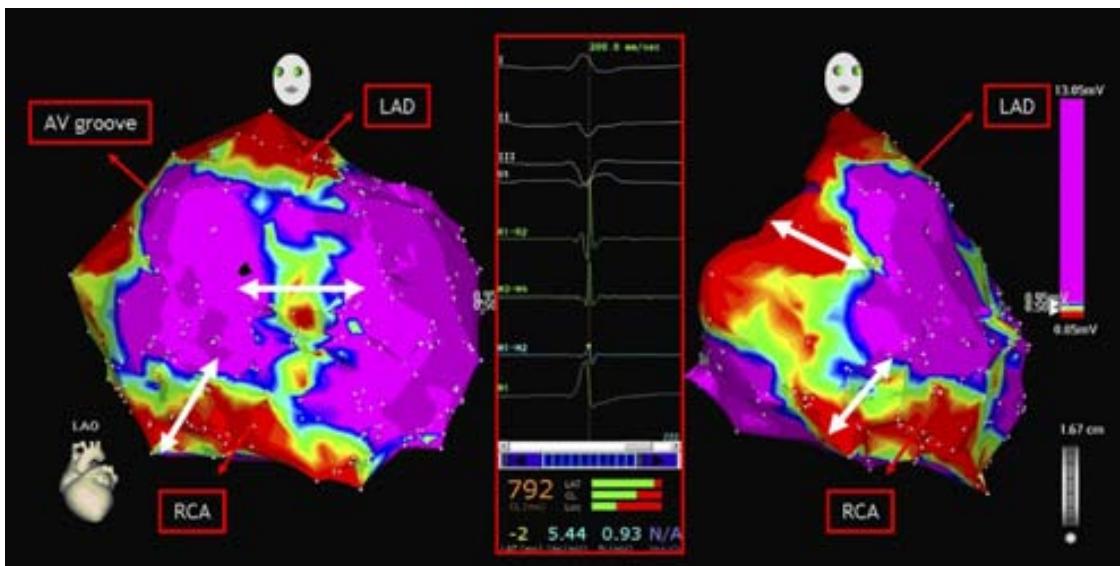
**Reference values for defining voltage abnormality with electroanatomical mapping.** The reference value for defining abnormal electrogram voltage in the LV endocardium was previously established at 1.5 mV with the CARTO

system (7). To define normal epicardial signal amplitude and characteristics, we studied 8 additional patients (3 men, mean age  $47 \pm 16$  years) with structurally normal hearts and idiopathic VT or frequent ventricular premature depolarizations who underwent epicardial mapping for suspected epicardial VT (Table 1). Detailed electroanatomical mapping of the epicardium was performed during sinus rhythm in all 8 patients with a 4-mm solid distal-tip electrode and 2-mm ring electrode ablation catheter (NaviStar). A mean of  $212 \pm 102$  epicardial points was recorded/patient. Low-voltage areas have been previously described around the atrioventricular (AV) groove as well as surrounding the large coronary vessels as a result of the normal distribution of fat tissue on the epicardium (9,10). To attempt to delineate the influence of fat and coronary anatomy and further define normal epicardial electrogram characteristics, we reassessed electrogram characteristics both before and after excluding the region within 1.5 cm of large epicardial coronary vessels defined by coronary angiography and those areas outside that margin (Fig. 1). In 3 of the 8 reference patients with idiopathic VT focal VT/ventricular premature depolarization origin was identified at the epicardial LV base in 2 patients and at the epicardial LV apex in 1 patient. No electrogram abnormalities were recorded in sinus rhythm from the sites of origin. In the 5 remaining patients an epicardial origin for VT was not identified despite the detailed mapping, and VTs were mapped and ablated from the aortic sinus of Valsalva ( $n = 3$ ), the coronary sinus ( $n = 1$ ), or the proximal anterior interventricular vein ( $n = 1$ ), consistent with their idiopathic VT syndrome.

**Abnormal electrogram morphology: definitions.** To further characterize low-amplitude signals on the epicardium, all low-amplitude signals were also analyzed offline to determine whether they: 1) were wide: electrograms  $>80$ -ms duration; 2) were split: electrograms with 2 or more distinct components with  $>20$ -ms isoelectric segment between peaks of individual components; or 3) demonstrated late potentials (LPs): electrograms with a distinct onset after the QRS. These electrogram characteristics were not considered mutually exclusive.

Baseline Characteristics of Reference Patients Without Structural Heart Disease Undergoing Epicardial Mapping					
Patient #	Age (yrs)	Sex	LVEF (%)	AAD at Time of Procedure	Clinical Arrhythmia
1	54	F	65	None	NSVT
2	44	F	60	None	PVC
3	50	M	60	Propafenone	SMVT
4	22	F	65	None	SMVT
5	37	M	55	None	SMVT
6	43	F	55	Sotalol	PVC
7	51	F	70	None	NSVT
8	78	M	60	Sotalol	PVC

AAD = antiarrhythmic drugs; LVEF = left ventricular ejection fraction; NSVT = nonsustained ventricular tachycardia; PVC = premature ventricular complex; SMVT = sustained monomorphic ventricular tachycardia.



**Figure 1** Epicardial Voltage Map of a Patient With a Structurally Normal Heart and Idiopathic Ventricular Tachycardia

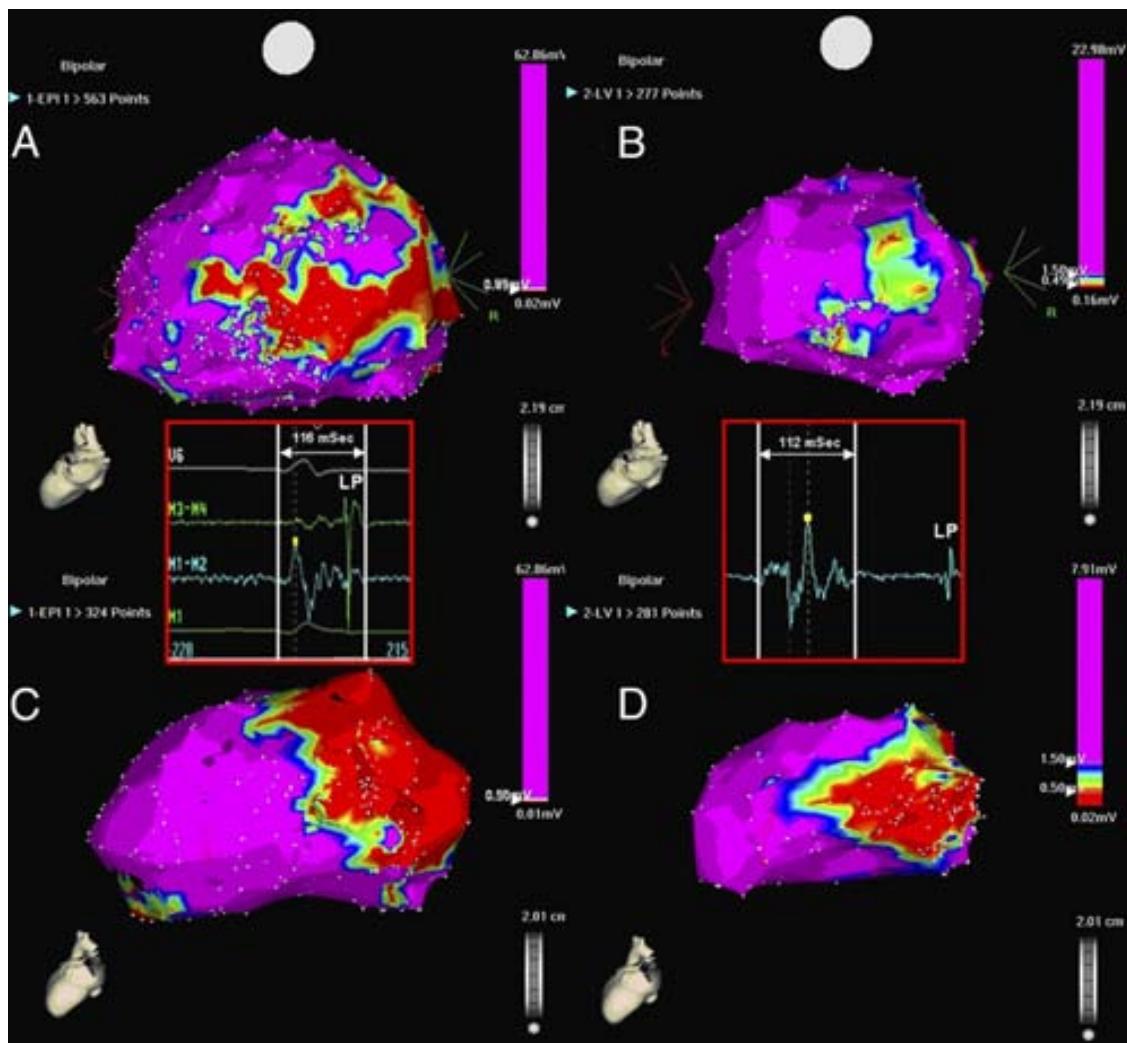
Left anterior oblique (left) and right anterior oblique (right) views showing low-voltage areas (<1.0 mV) corresponding to normal distribution of epicardial fat around the left anterior descending coronary artery (LAD), right coronary artery (RCA), and atrioventricular (AV) groove. These areas were excluded to calculate the normal reference values of epicardial bipolar signals by using an imaginary 1.5-cm width line (white arrow line) along the course of the coronary vessels and the AV groove defined by cine-angiography. An electrogram recorded from the AV groove low-voltage area is displayed in the middle of the figure. Note that low voltages in the AV groove are not associated with abnormal electrogram morphologic characteristics.

**Defining confluent area of low voltage.** The confluent area of low voltage on the endocardium and epicardium was measured with the area measurement software available on the CARTO mapping system (Fig. 2). On the epicardium the areas within 1.5 cm of the large epicardial coronary vessels and AV groove were excluded in the analysis of confluent epicardial low voltage. The coronary anatomy was defined by coronary angiography. Importantly, the percentage of abnormal electrograms that were late, wide, or split was also determined in all confluent epicardial low-voltage zones (including the AV groove and region of large epicardial vessels). We hypothesized that the area of confluent low amplitude in the course of coronary vessels and AV groove due to normal distribution of epicardial fat would tend to display otherwise normal signal morphologic characteristics. In contradistinction, the region of low voltage away from the epicardial vessels and AV groove would tend to show not only low-amplitude signals but also wide, late, and split electrograms consistent with an abnormal arrhythmogenic substrate. The confluent area of markedly low voltage (<0.5 mV) defined as “dense scar” was also assessed on the endocardium and epicardium after excluding the immediate perivascular region as described.

**Epicardial to endocardial distance.** To more completely define the electroanatomic substrate, the overall epicardial to endocardial distance was estimated at the region of VT site of origin and region of the planned ablation sites with the electroanatomic mapping system. At least 2 opposite points in each map were measured, and the mean distance obtained was

designated as the epicardial to endocardial distance (Fig. 3). To ensure an accurate estimation of the real distance, catheter contact was corroborated by the presence of stable intracardiac signals as well as with evidence of pacing capture from each point used for the distance measurements.

**Electrophysiological study and identification/ablation of epicardial VT.** All patients underwent programmed stimulation at right ventricular and LV endocardial sites. The stimulation protocol included the delivery of up to triple extrastimuli from 2:2 ventricular sites at 2:2 drive cycle lengths. Standard mapping techniques were then used. When the VT was stable and well-tolerated, endocardial and/or epicardial activation mapping and entrainment mapping were employed (11). If the VT was not well-tolerated or not reproducibly initiated, detailed characterization of the arrhythmia substrate was performed, and all sites demonstrating distinct LPs were identified. If the VT was not well-tolerated, pacemapping was used in and around the abnormal substrate to define the approximate exit site of the VT circuit within the substrate or a site with a long stimulus to QRS interval with a QRS match suggesting a more critical component of the VT circuit. The combination of LPs during sinus rhythm, a long stimulus–QRS interval during pacemapping, and a good pacemap QRS match suggested the likelihood of proximity to VT origin/circuit when a substrate-based ablation strategy was used (7,11–13). Substrate-based ablation from the site of the best pacemap targeted the region of defi abnormal substrate and was typically extended to incorporate surrounding LPs (<3-cm



**Figure 2** Epicardial and Endocardial LV Voltage Maps From 2 Patients With NICM and Epicardial VT

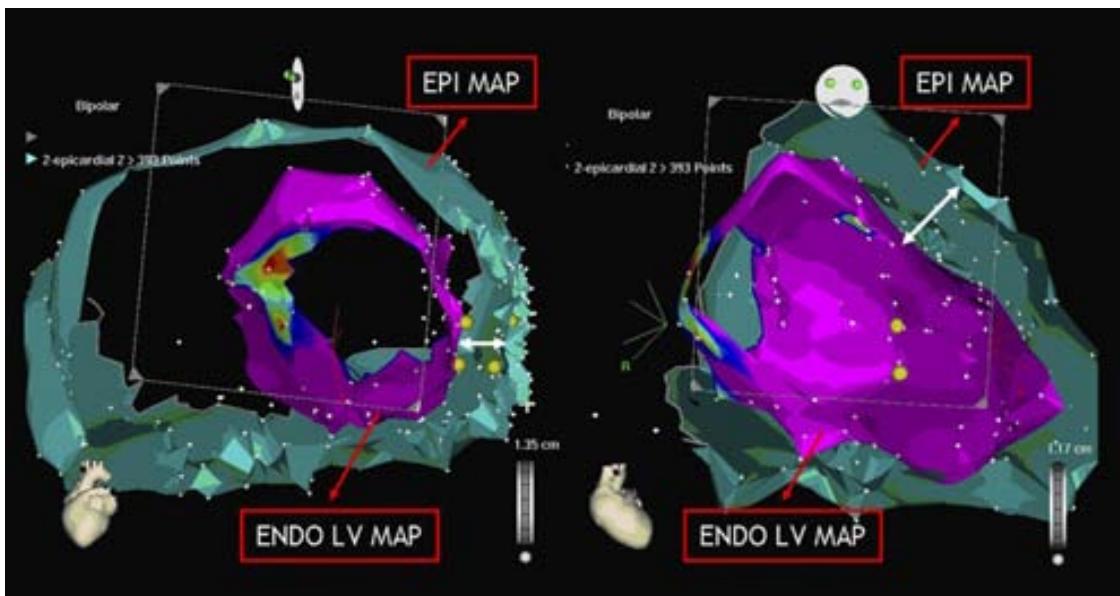
Epicardial (A, C) and endocardial left ventricular (LV) (B, D) voltage maps from 2 patients with nonischemic cardiomyopathy (NICM) and epicardial ventricular tachycardia (VT). Color range represents voltage amplitude. Purple-colored areas represent normal epicardium ( $>1.0$  mV) and endocardium ( $>1.5$  mV), and dense scar is depicted in red ( $<0.5$  mV). (A) Posteroanterior modified view of the epicardial voltage map showing a low-voltage zone in the basal and mid-lateral LV. (B) Endocardial LV voltage map of the same patient showing a smaller low-voltage area in the lateral wall with no dense scar ( $<0.5$  mV). Left lateral modified view of the epicardial (C) and endocardial LV map (D) of another patient showing scar distributed in proximity to the mitral annulus over the basal lateral LV. In both cases abnormal electrograms were recorded in the low-voltage zones (>80 ms, split, and late potentials [LP]).

distance) within the lesion set and to transect the substrate or extend as a line to an anatomic boundary but no closer than 1 cm to a coronary vessel or site demonstrating phrenic nerve capture with 10- to 20-mA pacing output. Successful elimination of targeted VT was used as proof of the suspected sites' participation in that VT. Typical parameters for effective lesion creation were not to exceed  $45^{\circ}\text{C}$  for an irrigated tip and  $55^{\circ}\text{C}$  for nonirrigated tip ablation, targeting an impedance drop of 12 to 15 ohms. The acute success of ablation was defi when sustained monomorphic VT could not be induced at the end of the procedure.

**Follow-up assessment.** Ventricular tachycardia recurrence after hospital discharge was assessed by interrogation of the

ICD (present in 21 of 22 patients), patient interview, and ECG recording obtained with the onset of any arrhythmia symptoms. The ICD was routinely programmed to include a monitor zone that identified rates  $>120$  beats/min to facilitate identification of any asymptomatic recurrences of VT.

**Statistics.** All electroanatomic measurements (number of points, total scar area, dense scar area, area with late and/or split potentials) were normally distributed with the 1-sample Kolmogorov-Smirnov test against a normal distribution. Continuous data are expressed as mean  $\pm$  SD or range, as appropriate. For comparing continuous variables, the Student paired *t* test was used when comparing endo-



**Figure 3** Epicardial to Endocardial Distance Measurements

Clipped planes in the left anterior oblique (left) and right anterior oblique views (right). White arrows show the endocardial (ENDO) to epicardial (EPI) distance in the lateral and the anterior wall, respectively, assessed with electroanatomic mapping. LV = left ventricular.

cardial and epicardial characteristics among the same patients, and the Student unpaired *t* test was used when comparing the characteristics of VT patients with control subjects with normal voltage. For comparison of noncontinuous variables, the McNemar test was used. A *p* value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Baseline characteristics of the 22 patients in the study are listed in Table 2. All patients had been previously treated with at least 1 antiarrhythmic drug. The mean LV ejection fraction was  $30 \pm 13\%$ , and the mean number of prior ablation attempts/patient was 1.8 (range 0 to 6 attempts/patient).

A total of 73 VTs were induced in the 22 patients (mean 3.3, range 1 to 7) with a mean cycle length of  $392 \pm 109$  ms. One or more epicardial VT circuits/origins could be identified in 18 patients. In the remaining 4 patients the VT circuit/origin was confined to the endocardium ( $n = 3$ ) or was presumed to be mid-myocardial ( $n = 1$ ) and did not involve the epicardium with the same detailed mapping/ablation techniques.

**Reference values for epicardial electrograms.** A mean of  $212 \pm 102$  epicardial points was recorded/patient from the 8 reference patients without structural heart disease. The mean bipolar epicardial electrogram amplitude was  $3.2 \pm 2.5$  mV, and 95% of all bipolar signal voltages were above 0.61 mV. The mean bipolar electrogram amplitude—once excluding the regions of large coronary vessels and AV groove—was  $3.6 \pm 2.6$  mV, and 95% of all bipolar signals were above 0.94 mV. On the basis of this analysis, we used

a signal amplitude  $> 1.0$  mV to define a normal amplitude on the epicardium.

The mean bipolar voltage registered in the distribution of the major coronary vessels and the AV groove was  $1.4 \pm 1.8$  mV with 95% of the signals above 0.19 mV (Fig. 1). These areas revealed a paucity of abnormal electrograms, with only 2.2% of signals being wide and 0.9% split, and none of the electrograms demonstrated any LP (Table 3).

**Low-voltage and dense scar areas.** The mean number of points recorded/patient with LV cardiomyopathy was  $227 \pm 127$  and  $363 \pm 147$  in the LV endocardial and epicardial maps, respectively (Tables 4 and 5). Low-voltage areas ( $> 2$   $\text{cm}^2$ ) were present in 12 of 22 LV endocardial maps (54%) and in 18 of 22 epicardial maps (82%) (*p* = NS). For the 22 study patients the mean low-voltage area on the endocardium was  $30.2 \pm 43.7$   $\text{cm}^2$  versus  $46.4 \pm 37.3$   $\text{cm}^2$  on the epicardium (*p* = 0.2). “Dense scar” areas ( $< 0.5$  mV) were present in 10 of 22 (45%) and 16 of 22 (73%) of the LV endocardial and epicardial maps, respectively (*p* = NS). Mean “dense scar” area tended to be greater on the epicardium ( $12.2 \pm 20.8$   $\text{cm}^2$  vs.  $27.2 \pm 32.1$   $\text{cm}^2$ , *p* = 0.07). A total of 10 patients showed an abnormal epicardial map with a normal endocardial map, whereas only 3 patients showed abnormal endocardial with normal epicardial map. Finally, in 1 patient both endocardial and epicardial maps showed no confluent area of low voltage. Seven patients had a considerably greater abnormal epicardial substrate (more than 10- $\text{cm}^2$  difference) compared with endocardial substrate, whereas in only 1 patient was this relationship reversed. Thus, 17 (77.2%) patients in the

**Table 2** Baseline Characteristics of Patients With Nonischemic Cardiomyopathy and VT

Patient #	Age (yrs)	Sex	LVEF (%)	ICD	AAD at Time of Procedure	No. of Prior Procedures	Epicardial VT and Substrate
1	52	M	30	Yes	Sotalol	1	Yes
2	70	M	30	Yes	IV lidocaine + sotalol	0	Yes
3	63	M	13	Yes	Amiodarone + mexiletine	1	No
4	39	M	50	Yes	IV procainamide	2	Yes
5	51	M	45	Yes	Metoprolol	1	Yes
6	35	M	10	Yes	Sotalol + amiodarone	1	No
7	65	M	40	Yes	Amiodarone	1	Yes
8	64	M	5	Yes	Amiodarone + mexiletine	1	Yes
9	50	M	45	Yes	Amiodarone	2	No
10	44	M	25	No	Metoprolol	2	Yes
11	75	F	40	Yes	Amiodarone	1	Yes
12	48	M	45	Yes	Propafenone	3	Yes
13	32	F	41	Yes	Metoprolol	1	Yes
14	71	M	16	Yes	Amiodarone + mexiletine	2	No
15	48	M	15	Yes	Amiodarone + IV lidocaine	2	Yes
16	59	M	20	Yes	Amiodarone	2	Yes
17	53	M	30	Yes	Amiodarone + mexiletine	5	Yes
18	65	M	35	Yes	Amiodarone + mexiletine	3	Yes
19	51	M	45	Yes	IV lidocaine	1	Yes
20	69	M	20	Yes	Amiodarone + IV lidocaine	1	Yes
21	78	M	25	Yes	Amiodarone + IV lidocaine	6	Yes
22	51	F	30	Yes	IV lidocaine	1	Yes

ICD = implantable cardioverter-defibrillator; IV = intravenous; VT = ventricular tachycardia; other abbreviations as in Table 1.

overall group had low-voltage areas predominantly over the epicardium, whereas only 4 (18.2%) patients had low-voltage areas predominantly over the endocardium.

All 18 patients with an epicardial VT circuit/origin demonstrated during the electrophysiological study based on entrainment and/or pacemapping had abnormal low-voltage areas consistent with scar on the epicardial map. The mean epicardial low-voltage area (<1.0 mV with abnormal electrograms) in this subgroup of patients was significantly larger than the endocardial low-voltage area ( $55.3 \pm 33.5 \text{ cm}^2$  vs.  $22.9 \pm 32.4 \text{ cm}^2$ ,  $p = 0.004$ ). Dense scar (<0.5 mV) was also more predominant in the epicardial maps of this group ( $33.3 \pm 32.5 \text{ cm}^2$  vs.  $10.5 \pm 19.6 \text{ cm}^2$ ,  $p = 0.01$ ).

Only 1 patient (6%) in this subgroup of patients had a larger endocardial versus epicardial low-voltage area (Fig. 4). In contrast (Table 6), patients in whom an epicardial VT circuit/origin could not be demonstrated and subsequently had an ablation attempt only from the endocardium ( $n = 4$ ) showed abnormal low-voltage areas only over the endocardium (mean area  $<1.5 \text{ mV}$ ,  $62.5 \pm 75.5 \text{ cm}^2$ , mean endocardial dense scar area  $15.7 \pm 25.3 \text{ cm}^2$ ). All 4 patients had small areas of low voltage recorded from the epicardium either along the course of the coronary arteries or the AV groove with rare abnormal electrograms (>80-ms width in 3.1%, split in 5.5%, none with LP) consistent with the observations also noted in the reference population.

**Distribution of low-voltage areas.** The 12 patients with low-voltage areas on the endocardial map had the abnormal low-voltage area located over the basal LV in proximity to the mitral and aortic valve annuli. One patient had the low-voltage area extending from the base to the apex. In the same manner, 16 of the 18 patients with epicardial low-voltage area demonstrated the abnormality over the basal LV (Fig. 2), typically involving the corresponding lateral LV free wall (13 of 18 patients, 72%). Of the remaining 2 patients with epicardial low-voltage areas and epicardial VT, 1 had the abnormal low-voltage distribution over the LV mid-lateral wall and 1 over the basal area involving the right ventricular free wall and extending well beyond the boundaries of the left anterior descending coronary artery over the basal LV.

**Distribution of abnormal electrograms.** Abnormal electrograms were measured as a percentage of the total number

**Table 3** Distribution of Abnormal Epicardial Electrograms in Epicardial Low-Voltage Areas

	Epicardial Normal Heart* (n = 8)	Epicardial NICM† (n = 18)	p Value
>80 ms	2.2%	27.5%	<0.001
Split	0.9%	33%	<0.001
LP	—	25.8%	<0.001
>80 ms + split	0.8%	25.7%	<0.001
>80 ms + LP	—	10.9%	<0.001
>80 ms + split + LP	—	10.6%	<0.001
>80 ms/split or LP	2.3%	49.7%	<0.001

Low voltage areas <1.0 mV. Results reported as percent of total electrograms sampled. \*In normal heart group, low-voltage area included signals along an imaginary 1.5-cm width line through the theoretical course of the left anterior descending artery, right coronary artery, and the atrioventricular groove—no abnormal signals were recorded away from these areas. †In the 18 nonischemic cardiomyopathy (NICM) patients, abnormal electrograms were assessed in the confluent abnormal low-voltages areas away from vascular structures.

LP = late potential.

**Table 4** Mapping Findings in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy and Ventricular Tachycardia

Patient #	Epicardial Involved	Map	No. of Points Mapped	Low-Voltage Area (cm <sup>2</sup> )	Percent of Surface	Percent of Dense Scar (<0.5 mV)	Location	Endo-Epi Distance (mm)
1	Yes	Endo	538	52.6	17.6%	4.8%	Basal-mid septum	25
		Epi	548	109.3	28.3%	21.2%	Basal-mid anterolateral	
2	Yes	Endo	210	—	—	—	—	17
		Epi	424	25.5	7.2%	—	Basal inferior	
3	No	Endo	156	—	—	—	—	5
		Epi	238	—	—	—	—	
4	Yes	Endo	95	—	—	—	—	18
		Epi	284	82.9	34.6%	16.5%	Basal inferolateral	
5	Yes	Endo	348	21.9	10.8%	1.4%	Basal inferolateral	17
		Epi	753	31.9	11.8%	6.7%	Basal inferolateral	
6	No	Endo	544	172.5	44.2%	14.9%	Basal-mid septum	14
		Epi	483	—	—	—	—	
7	Yes	Endo	282	46.5	22.6%	12.0%	Basal lateral	22
		Epi	329	63.7	21.7%	16.6%	Basal lateral	
8	Yes	Endo	277	20.2	7.0%	—	Basal lateral	15
		Epi	586	100.9	28.8%	18.3%	Basal-mid lateral	
9	No	Endo	336	40.5	18.5%	9.4%	Basal anteroseptal	10
		Epi	331	—	—	—	—	
10	Yes	Endo	152	—	—	—	—	13
		Epi	243	31.0	16.3%	8.7%	Basal inferior	
11	Yes	Endo	205	—	—	—	—	18
		Epi	475	3.7	2.1%	—	RV/LV base	
12	Yes	Endo	160	—	—	—	—	9
		Epi	476	22.1	7.6%	1.9%	Basal lateral	
13	Yes	Endo	119	—	—	—	—	15
		Epi	339	50.9	20.5%	—	Basal inferolateral	
14	No	Endo	203	37.3	14.8%	—	Basal anterolateral	14
		Epi	254	—	—	—	—	
15	Yes	Endo	194	41.2	19.7%	13.1%	Basal anteroseptal	21
		Epi	160	100.0	84.5%	79.1%	Basal-apex anterolateral	
16	Yes	Endo	155	—	—	—	—	15
		Epi	301	97.8	54.0%	48.2%	Basal-mid inferolateral	
17	Yes	Endo	249	124.7	49.8%	31.8%	Basal-apex inferolateral	11
		Epi	197	30.5	19.6%	14.4%	Basal anterolateral	
18	Yes	Endo	118	26.4	13.9%	6.6%	Basal septum	17
		Epi	275	55.0	19.9%	5.8%	Basal-mid anterolateral	
19	Yes	Endo	181	—	—	—	—	15
		Epi	393	35.0	13.0%	7.1%	Basal-mid inferolateral	
20	Yes	Endo	109	24.9	13.8%	3.6%	Basal-mid anterolateral	22
		Epi	153	51.6	20.8%	4.0%	Basal-apex anterolateral	
21	Yes	Endo	89	55.4	29.5%	12.5%	Basal inferolateral	14
		Epi	363	88.4	39.2%	31.8%	Basal inferolateral	
22	Yes	Endo	217	—	—	—	—	20
		Epi	376	15.8	7.5%	0.8%	Mid-lateral	

Low-voltage areas are considered as <1.5 mV with the endocardial (Endo) maps and <1.0 mV with the epicardial (Epi) maps.

LV = left ventricular; RV = right ventricular.

of electrograms recorded in each low-voltage region. In the 12 endocardial LV maps with confluent low-voltage areas, the mean percentage of electrograms from these regions included 33.9% that were >80-ms wide, 33.8% split, and 21.1% demonstrating LPs. In comparison and strikingly similar, in the confluent low-voltage areas in the 18 epicardial maps with associated epicardial VTs, 27.5% of electrograms were >80-ms wide, 33% split, and 25.8% showed

LPs (Table 3). Of note, an average of 49.7% of electrograms recorded from confluent epicardial areas of abnormal electrogram voltage demonstrated signals that were wide, split, or late. No patient with confluent areas of epicardial low voltage away from major coronary vasculature in the setting of NICM and epicardial VT had <20% of the recorded electrograms demonstrating the described abnormalities.

**Endocardial and Epicardial  
Electroanatomical Mapping Features**

	Endocardial LV (n = 22)	Epicardial Map (n = 22)
No. of points	228 ± 127	363 ± 147
Total area (cm <sup>2</sup> )	246 ± 62	366 ± 179
Low voltage*	12 (54)	18 (82)
Dense scar (<0.5 mV)	10 (45)	16 (73)

Values are mean ± SD or n (%). \*Low voltage considered as <1.5 mV for the endocardium and <1.0 mV for the epicardium for >2 cm<sup>2</sup> area.

LV = left ventricle.

**Epicardial to endocardial distance.** The endocardial to epicardial distance in the region of ablation was measured in all 22 patients (Fig. 3). The mean distance obtained in the overall group was 15.9 mm (range 8 to 25 mm). The group of patients with a demonstrated epicardial VT circuit/origin had a greater epicardial to endocardial distance when compared with patients without epicardial VT circuit/origin who were ablated only from the endocardium (16.9 mm, range 9 to 25 mm vs. 11.5 mm, range 8 to 14 mm, p = 0.02).

**Ablation results.** In the overall group, a mean of 13.5 ± 15.9 and 13.8 ± 10.8 radiofrequency (RF) lesions were applied to the endocardium and epicardium, respectively. The 4 patients whose VT was ablated only from the endocardium received a mean of 22.5 ± 17 RF lesions.

One patient had bleeding upon pericardial puncture presumably due to right ventricular puncture that required drainage. No endocardial ablation had been performed. In this patient, epicardial mapping was completed, but because of recurrent transient hypotension without further bleeding, the procedure was aborted before ablation could be per-

**Table 6**
**Comparison of Demographic  
and Clinical Characteristics of  
Patients With Endocardial Ablation  
Only With Those Patients With Epicardial VT**

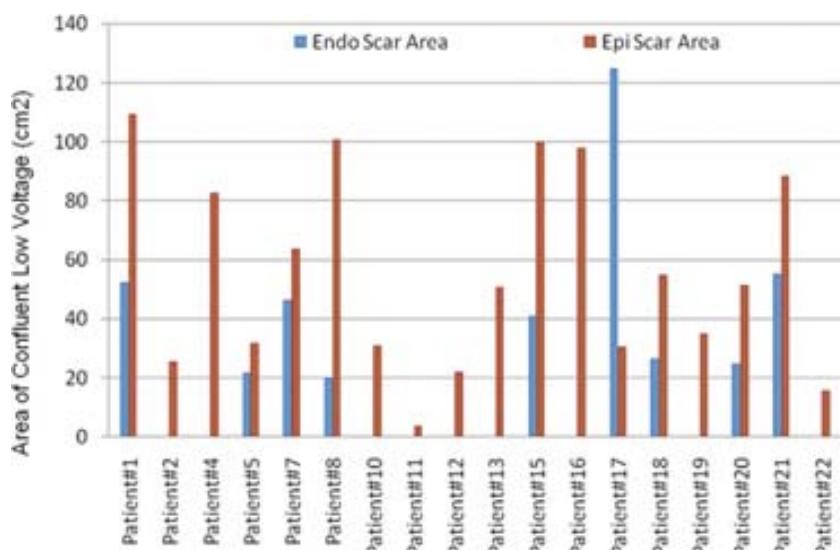
	NICM Endo Abl Only (n = 4)	NICM Epi Abl (n = 18)	Overall (n = 22)
Male sex	4 (100)	15 (83)	19 (86)
Age	55 (35–71)	56 (32–78)	56 (32–78)
EF (%)	21 ± 16	32 ± 12	30 ± 13
Clinical VT CL (ms)	445 ± 40	379 ± 90	396 ± 84
ICD	4 (100)	17 (94)	21 (95)
No. of prior procedures	1.5 (1–2)	1.8 (0–6)	1.8 (0–6)
No. of induced VTs	4.7 (3–7)	3 (1–6)	3.3 (1–7)

Values are n (%), mean (range), or mean ± SD.

CL = cycle length; EF = ejection fraction; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; NICM Endo Abl = patients with endocardial ventricular tachycardia circuit; NICM Epi Abl = patients with epicardial ventricular tachycardia circuit; VT = ventricular tachycardia.

formed, and no long-term sequelae were observed. Therefore, we have ablation results in 21 patients.

Radiofrequency energy delivery resulted in noninducibility of all VT in 14 of 21 patients (67%). Successful ablation in patients ablated only from the endocardium was achieved in 2 of the 4 patients. In 1 remaining patient with unsuccessful endocardial ablation, a rapid “non-clinical/non-targeted” VT was still inducible, and in the other patient, despite gradual slowing and termination of targeted VT, the arrhythmia remained inducible. Because no epicardial substrate was identified we presumed this latter VT was from an intramural source. Patients with a demonstrated epicardial substrate and probable epicardial involvement for the VT circuit/origin underwent acutely successful VT ablation in 71% of cases (12


**Figure 4** Epicardial and Endocardial Area of Confluent Low Voltage in the 18 Patients With Epicardial VT

Epicardial (Epi) (red) and endocardial (endo) (blue) area of confluent low voltage in the 18 patients with epicardial ventricular tachycardia (VT) identified on the basis of entrainment mapping, pacemapping, and successful elimination of VT with epicardial ablation.

of 17 patients). The remaining 5 patients who still had inducible VT at the end of the epicardial procedure had a coronary vessel or phrenic nerve capture within 1 cm of the desirable ablation location so that RF energy was not delivered at those sites. In the overall group, a nonirrigated catheter was used in the first 6 patients (27%), both nonirrigated and irrigated catheters in 6 patients and only an irrigated catheter in the last 10 patients studied. The transition to irrigated ablation occurred because of difficulty achieving adequate ( $>20$  W) epicardial power delivery in 2 of the first 6 patients that we believe might also have contributed to the lack of acute efficacy.

A minimum of 1 year follow-up was obtained for all surviving patients who underwent ablation (range 12 to 33 months, mean  $18 \pm 7$  months). Fifteen of the 21 patients (71%) had no VT during follow-up. Fourteen of these 15 patients underwent epicardial ablation.

During the first year of follow-up 2 patients underwent cardiac transplant, and 4 patients died during follow-up. No patient died suddenly. Two patients died from progressive heart failure, and 2 patients died from noncardiac causes. One additional patient underwent transplant at 16 months. Of these 7 patients with transplant or death, 4 had VT before death or transplant.

Of the 14 patients who survived  $>1$  year without transplant, 12 (86%) had no VT during follow-up. One patient had 2 isolated VT recurrences, and 1 additional patient had recurrent VT requiring repeat ablation and antiarrhythmic drug changes. Antiarrhythmic medications were not routinely eliminated after ablation. Of the 14 surviving patients, 5 were taking amiodarone at a dose  $\geq 200$  mg/day, and 3 patients were taking sotalol.

## Discussion

This is the first study to establish criteria for normal bipolar epicardial electrograms and then to use this reference data to characterize the epicardial electroanatomical substrate in a large series of patients with NICM. Our results show that patients with NICM and VT suspected to originate from the epicardium, either because the 12-lead ECG was suggestive or because previous unsuccessful endocardial ablation had been attempted, are likely to have a large epicardial substrate represented by confluent low-voltage areas with abnormal electrogram signals consistent with scar in up to 82% of patients. Moreover, in patients with confirmed epicardial VT on the basis of entrainment and/or pacemapping, the epicardial scar area was larger than the endocardial LV scar area. Finally, these epicardial low-voltage areas have a typical distribution similar to that previously described for endocardial LV maps, usually located in basal lateral areas of the LV (1,2).

Previous studies had reported the endocardial and/or epicardial features in patients with ischemic dilated cardiomyopathy and in a smaller number of patients with NICM (1–4,13–15). Soejima et al. (3) described the epicardial electroanatomical characteristics of 7 patients with NICM

not amenable to endocardial VT ablation. All of these patients had low-amplitude regions in the epicardium consistent with scar. The average epicardial scar area was  $37.5 \pm 10.4$  cm $^2$ , which was only modestly lower than the epicardial mean low-voltage area in the 18 patients included in our study who demonstrated an epicardial substrate and VT origin ( $55.3 \pm 33.5$  cm $^2$ ).

Low-voltage areas have been described in the epicardium as a result of the normal distribution of fat tissue (9,10). The presence of epicardial fat might also represent an important obstacle to the effectiveness of VT ablation. To avoid a misclassification of low-voltage areas due to epicardial fat or major coronary vasculature as abnormal, we established a reference standard in 8 patients without structural heart disease and idiopathic VT. Our results show that normal epicardial electrograms demonstrate bipolar signal amplitude that is typically above 0.94 mV; whereas signal amplitude associated with fat and/or large vessel coronary anatomy might demonstrate significantly lower amplitude. Importantly, despite the lower amplitude, the presence of “abnormal” electrogram signal characteristics in these areas is indeed unusual (2.3%). In contrast, within “true low-voltage areas” in NICM and epicardial VT, nearly 50% of electrograms are typically markedly abnormal. In fact, the minimum percentage of abnormal electrograms in the low-voltage area associated with an epicardial VT was 20%. Thus, the decision about whether a low-voltage epicardial area is really “scar” and represents an appropriate substrate for VT should rely on location and extent of the confluent voltage abnormality as well as on the presence of abnormal electrogram signals ( $>80$  ms, split, or LP). The presence of LPs seems to be most specific for identifying the epicardial VT substrate in that they were never observed in the reference group (Table 3).

Another important finding of the study is the fact that patients with an epicardial VT circuit/origin are more likely to have a greater epicardial to endocardial distance determined by electroanatomic mapping than patients who can be successfully ablated from the endocardium. In the presence of a greater distance, ablation lesions delivered from the endocardial surface might not reach the deeper intramural or epicardial aspect of the circuit even with irrigated ablation.

Finally, long-term elimination of VT was achieved in the majority of patients with aggressive epicardial ablation. This supports data from other smaller series and emphasizes the importance of this approach in the management of VT in this setting (3). Despite the VT control, a significant number of patients ultimately required transplant, and overall mortality remained high in this patient population. **Study limitations.** The study population with NICM was selected in that the patients had either failed previous endocardial ablation attempts or had 12-lead ECG suggesting an epicardial VT origin. Thus, these findings might not be extrapolated to the entire population of patients with NICM and VT. Importantly, the group of 4 patients in

which the detailed mapping and ablation outcome demonstrated that the epicardium was not part of the VT circuit is small; thus, the hypothesis that the location of the VT circuit could be surmised by the location (endocardial vs. epicardial) of the largest extent of the abnormal voltage and electrogram area is suggested but not proven by these data.

Although special attention was given to obtain accurate measurements of the epicardial to endocardial distance, the use of the CARTO system for this purpose has not been yet validated with established imaging techniques in this setting. Finally, anatomo-pathological correlation of the low-voltage areas with associated marked electrogram abnormalities is not available in our study. Nevertheless, the absence of such electrogram abnormalities in low-voltage regions bordering major coronary vessels is compelling. Our observations should serve as a useful guide for distinguishing fat/coronary vasculature from abnormal anatomic areas that serve as the substrate for VT. Ongoing studies in explanted hearts should confirm these observations.

## Conclusions

In patients with NICM and VT unamenable to endocardial ablation or with ECG criteria suggesting an epicardial origin, the presence of an epicardial substrate represented by sizable confl abnormal low-voltage areas (<1.0 mV) located predominantly over the basal lateral LV is common. At least 20% of signals in the low-voltage area should be wide (>80 ms), split, and/or late to defi identify an epicardial scar that might serve as a substrate for VT. An ablation strategy that targets these epicardial VT and the VT substrate can result in intermediate-term arrhythmia control in most patients.

**Reprint requests and correspondence:** Dr. Francis E. Marchlinski, 9 Founders Pavilion, Hospital of the University of Pennsylvania, 3400 Spruce Street, Philadelphia, Pennsylvania 19104. E-mail: [francis.marchlinski@uphs.upenn.edu](mailto:francis.marchlinski@uphs.upenn.edu).

## REFERENCES

1. Hsia HH, Marchlinski FE. Characterization of the electroanatomic substrate for monomorphic ventricular tachycardia in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1114–27.
2. Hsia HH, Callans DJ, Marchlinski FE. Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2003;108:704–10.
3. Soejima K, Stevenson WG, Sapp JL, Selwyn AP, Couper G, Epstein LM. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy: the importance of low-voltage scars. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1834–42.
4. Cesario DA, Vaseghi M, Boyle NG, et al. Value of high-density endocardial and epicardial mapping for catheter ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2006;3:1–10.
5. Beruezo A, Mont L, Nava S, Chueca E, Bartholomay E, Brugada J. Electrocardiographic recognition of the epicardial origin of ventricular tachycardias. *Circulation* 2004;109:1842–7.
6. Bazan V, Gerstenfeld EP, Garcia FC, et al. Site-specific twelve-lead ECG features to identify an epicardial origin for left ventricular tachycardia in the absence of myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2007;4:1403–10.
7. Marchlinski F, Callans D, Gottlieb C, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:1288–96.
8. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysioly laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:531–6.
9. Abbara S, Desai JC, Cury RC, Butler J, Niemana K, Reddy V. Mapping epicardial fat with multi-detector computed tomography to facilitate percutaneous transepical arrhythmia ablation. *Eur J Radiol* 2006;57:417–22.
10. Dixit S, Narula N, Callans DJ, Marchlinski FE. Electroanatomic mapping of human heart: epicardial fat can mimic scar. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1128.
11. Stevenson WG, Khan H, Sager P, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:1647–70.
12. Soejima K, Suzuki M, Maisel WH, et al. Catheter ablation in patients with multiple and unstable ventricular tachycardias after myocardial infarction: short ablation lines guided by reentry circuit isthmuses and sinus rhythm mapping. *Circulation* 2001;104:664–9.
13. 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.
14. Brugada J, Beruezo A, Cuesta A, et al. Nonsurgical transthoracic epicardial radiofrequency ablation: an alternative in incessant ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2036–43.
15. Schweikert RA, Saliba WI, Tomassoni G, et al. Percutaneous pericardial instrumentation for endo-epicardial mapping of previously failed ablations. *Circulation* 2003;108:1329–35.

**Key Words:** electroanatomical mapping y nonischemic cardiomyopathy y ventricular tachycardia.

**Electroanatomic Substrate and Ablation Outcome for Suspected Epicardial Ventricular Tachycardia in Left Ventricular Nonischemic Cardiomyopathy**  
Oscar Cano, Mathew Hutchinson, David Lin, Fermin Garcia, Erica Zado, Rupa Bala, Michael Riley, Joshua Cooper, Sanjay Dixit, Edward Gerstenfeld, David Callans, and Francis E. Marchlinski  
*J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:799–808  
doi:10.1016/j.jacc.2009.05.032

**This information is current as of August 23, 2009**

<b>Updated Information &amp; Services</b>	including high-resolution figures, can be found at: <a href="http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/54/9/799">http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/54/9/799</a>
<b>References</b>	This article cites 15 articles, 9 of which you can access for free at: <a href="http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/54/9/799#BIBL">http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/54/9/799#BIBL</a>
<b>Citations</b>	This article has been cited by 1 HighWire-hosted articles: <a href="http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/54/9/799#otherarticles">http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/54/9/799#otherarticles</a>
<b>Rights &amp; Permissions</b>	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: <a href="http://content.onlinejacc.org/misc/permissions.dtl">http://content.onlinejacc.org/misc/permissions.dtl</a>
	Information about ordering reprints can be found online: <a href="http://content.onlinejacc.org/misc/reprints.dtl">http://content.onlinejacc.org/misc/reprints.dtl</a>

**Correction**

*J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56:1964  
doi:10.1016/j.jacc.2010.11.001

**This information is current as of November 27, 2010**

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:  
<http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/56/23/1964>

**JACC**  
*JOURNAL of the AMERICAN COLLEGE of CARDIOLOGY*



Downloaded from [content.onlinejacc.org](http://content.onlinejacc.org) by on November 27, 2010

---

## CORRECTION

**Cano O, Hutchinson M, Lin D, et al. Electroanatomic Substrate and Ablation Outcome for Suspected Epicardial Ventricular Tachycardia in Left Ventricular Nonischemic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2009;54:799–808.**

On the first page, Dr. Cano's affiliation is incomplete. The correct affiliation is: †Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

The authors apologize for this error.

doi:10.1016/j.jacc.2010.11.001

**Correction**  
*J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56;1964  
doi:10.1016/j.jacc.2010.11.001

**This information is current as of November 27, 2010**

**Updated Information  
& Services**

including high-resolution figures, can be found at:  
<http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/56/23/1964>

**Rights &  
Permissions**

Information about reproducing this article in parts (figures,  
tables) or in its entirety can be found online at:  
<http://content.onlinejacc.org/misc/permissions.dtl>

Information about ordering reprints can be found online:  
<http://content.onlinejacc.org/misc/reprints.dtl>

## 6.2. Artículo publicado #2

- Fan R, Cano O, Ho SY, Bala R, Callans DJ, Dixit S, Garcia F, Gerstenfeld EP, Hutchinson M, Lin D, Riley M, Marchlinski FE. Characterization of the phrenic nerve course within the epicardial substrate of patients with nonischemic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2009 Jan;6(1):59-64.



# Characterization of the phrenic nerve course within the epicardial substrate of patients with nonischemic cardiomyopathy and ventricular tachycardia

Roger Fan, MD,\* Oscar Cano, MD,\*† Siew Yen Ho, PhD, FRC Path, FESC,‡ Rupa Bala, MD,\* David J. Callans, MD, FHRS,\* Sanjay Dixit, MD, FHRS,\* Fermin Garcia, MD,\* Edward P. Gerstenfeld, MD,\* Mathew Hutchinson, MD,\* David Lin, MD,\* Michael Riley, MD, PhD,\* Francis E. Marchlinski, MD, FHRS\*

From the \*Electrophysiology Section, Cardiovascular Division, Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, †Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, and ‡National Heart and Lung Institute, Imperial College and Royal Brompton and Harefield NHS Trust, London, United Kingdom.

**BACKGROUND** Patients with nonischemic cardiomyopathy and ventricular tachycardia (VT) often have low-voltage areas in the lateral left ventricular (LV) epicardium that serve as the VT substrate. The course of the left phrenic nerve in this region may pose a challenge to successful and safe ablation.

**OBJECTIVE** The purpose of this study was to delineate the left phrenic nerve course in patients with nonischemic cardiomyopathy and suspected epicardial VT and to characterize its relationship with the VT substrate.

**METHODS** In 10 patients with nonischemic cardiomyopathy undergoing epicardial VT mapping and ablation, the course of the phrenic nerve was defined by pacing. The extent of epicardial LV low-voltage areas (<1.0 mV) was characterized by electroanatomic voltage mapping.

**RESULTS** Eight of 10 patients had low-voltage areas involving the lateral epicardial LV, and 7 of these 8 patients had sites of phrenic capture within these areas. Ablation was limited due to

location of the phrenic nerve in two patients. In one of these patients, a balloon catheter was successfully used to mechanically protect the phrenic nerve during ablation. In the other five patients, adjacent ablation sites were targeted at which no phrenic capture with high-output pacing was demonstrated prior to ablation. In all patients undergoing ablation, the targeted VT became noninducible, and no patient demonstrated phrenic nerve injury.

**CONCLUSION** In most patients with nonischemic cardiomyopathy undergoing epicardial VT ablation, the phrenic nerve courses through a lateral LV low-voltage area in proximity to potential sites for ablation. Strategies to identify and protect the phrenic nerve are important.

**KEYWORDS** Nonischemic cardiomyopathy; Ventricular tachycardia; Voltage mapping; Epicardial; Catheter ablation; Phrenic nerve (Heart Rhythm 2009;6:59–64) © 2009 Heart Rhythm Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

## Introduction

In most patients with nonischemic cardiomyopathy and ventricular tachycardia (VT), electroanatomic areas of low voltage are found at the base of the left ventricle (LV) adjacent to the mitral valve annulus. The extent of these low-voltage areas often can be greater on the epicardium than on the endocardium.<sup>1–3</sup> The majority of VTs appear to originate from these areas of low voltage.<sup>1,2</sup> Because of the limited effectiveness of endocardial radiofrequency ablation for VT in nonischemic cardiomyopathy, percutaneous epicardial ablation is often required. This technique was pioneered by Sosa et al<sup>4</sup>

for treatment of VT in patients with Chagas disease. One of the limitations of epicardial ablation for VT in nonischemic cardiomyopathy is the potential proximity of the left phrenic nerve to the VT substrate, which may limit the safety and efficacy of radiofrequency ablation. Injury to the phrenic nerve and consequent diaphragmatic paralysis is a recognized complication of catheter ablation. Right phrenic nerve injury following catheter ablation of the right superior pulmonary vein ostium, superior vena cava, and lateral right atrium has been reported.<sup>5,6</sup> Left phrenic nerve injury following ablation in the region of the left atrial appendage, a left posterolateral accessory pathway, and during epicardial ablation for VT in nonischemic cardiomyopathy has been reported.<sup>5,7,8</sup>

The purpose of this study was to delineate the course of the left phrenic nerve using pacing maneuvers and to characterize its relationship to the epicardial VT substrate in nonischemic cardiomyopathy. We also sought to determine

**Address reprint requests and correspondence:** Dr. Francis E. Marchlinski, 9 Founders Pavilion, Hospital of the University of Pennsylvania, 3400 Spruce Street, Philadelphia, Pennsylvania 19104. E-mail address: francis.marchlinski@uphs.upenn.edu. (Received June 22, 2008; accepted September 29, 2008.)

how frequently the proximity of the phrenic nerve to the VT substrate limited radiofrequency ablation.

## Methods

Twenty-three consecutive patients with nonischemic cardiomyopathy underwent epicardial ablation for monomorphic VT. Of these patients, 10 underwent detailed mapping of the phrenic nerve course during the epicardial procedure and were included in the study. All patients were referred to the Hospital of the University of Pennsylvania for electrophysiologic evaluation and catheter ablation. The risk of mapping and ablation were discussed in detail, and all patients gave written informed consent. All procedures were performed following the institutional guidelines of the University of Pennsylvania Health System. In all patients, a decision was made to perform an epicardial ablation because of an unsuccessful endocardial LV ablation before or at the time of the epicardial procedure. The diagnosis of nonischemic cardiomyopathy was established by LV ejection fraction  $\leq 0.50$  and the lack of significant ( $>75\%$ ) coronary artery disease, prior myocardial infarction, or primary valvular abnormalities. Eight patients had an implantable cardioverter-defibrillator (ICD). All patients presented with spontaneous monomorphic VT that was documented by either ECG or stored electrogram data from the ICD.

Programmed stimulation to attempt VT induction was performed from both right ventricular (RV) and LV sites. The stimulation protocol included delivery of up to triple extrastimuli from multiple ventricular sites at multiple drive cycle lengths.

### Pericardial access

Pericardial needle access was obtained via a subxiphoid approach using a Tuohy needle as previously described.<sup>4</sup> This was performed with the patients under general anesthesia. If endocardial LV mapping or ablation was performed, heparin was stopped and fully reversed with protamine prior to pericardial needle access.

### Epicardial bipolar voltage mapping

All patients underwent magnetic electroanatomic voltage mapping of RV and LV epicardium. Bipolar RV and LV epicardial electrograms during sinus rhythm ( $n = 6$  patients) or paced rhythm ( $n = 4$  patients) were recorded from either a NaviStar catheter with a 4-mm distal tip electrode or a NaviStar ThermoCool irrigated-tip catheter with a 3.5-mm distal tip electrode (Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA), both with a 2-mm ring. Bipolar signals were filtered at 30 to 400 Hz and displayed at speed of 200 mm/s on the CARTO system (Biosense Webster). The peak-to-peak signal amplitude was measured automatically. A three-dimensional anatomic shell of the RV and LV epicardium was constructed, and electrogram signals were coupled and displayed as color gradients on a bipolar voltage map. The reference value for defining abnormal electrograms in the LV epicardium has been established based on voltage maps in eight patients with normal LVs.<sup>9</sup> Normal epicardial electrograms were defined as  $>1.0$  mV,

which corresponds to 95% of the signals from normal epicardial LV recorded at a distance of at least 1 cm from the defined large vessel coronary vasculature. Dense low-voltage areas were arbitrarily defined as  $<0.5$  mV for display purposes, and the border zone was defined as a transition between dense low-voltage and normal tissue (0.5–1.0 mV). Of importance, low electrogram amplitudes have been described around the atrioventricular groove as well as surrounding the coronary arteries as a result of the normal distribution of fat tissue in the epicardium.<sup>9</sup> However, in these areas, normal electrogram morphology and timing were generally demonstrated. In contrast, the presence of confluent areas of abnormal low voltage always required the presence of low voltage as well as evidence of  $>80$  ms wide, split and/or late electrograms. The abnormal low-voltage area was measured using the area measurement software available on the CARTO mapping system.

### Identification of epicardial VT ablation site

If hemodynamically tolerated monomorphic VT was present, activation mapping identified early sites of activation, and entrainment mapping was performed to identify components of the VT circuit as appropriate targets for VT ablation using standard criteria.<sup>10,11</sup> For unmappable VTs, ablation targeted sites of late potentials and pace maps matching the clinical VT.<sup>12</sup>

### Phrenic nerve mapping

From the larger cohort of 23 patients with nonischemic cardiomyopathy undergoing epicardial ablation, 10 patients who underwent detailed phrenic nerve mapping were included in this study. The other 13 patients were excluded due to physician preference not to perform the detailed phrenic nerve pace mapping required. A phrenic nerve point was determined by eliciting diaphragmatic stimulation with bipolar pacing at 10 mA at a pulse width of 2 ms from the distal bipole of the ablation catheter. Detailed phrenic nerve mapping was performed by pacing over the anterior and lateral LV in the process of sinus rhythm point acquisition in 1 to 2 cm steps. By mapping multiple points of phrenic nerve capture over the anterior and lateral epicardial LV, the course of the phrenic nerve was delineated.

### Ablation

Radiofrequency ablation with either a 4-mm NaviStar catheter or a 3.5-mm NaviStar ThermoCool catheter was performed only after coronary angiography demonstrated that the coronary vessels were not in proximity to the ablation site and that there was no phrenic nerve capture at an output of 20 mA with a pulse width of 2 ms. For non-irrigated ablation, power was limited to 50 W for 60 seconds with a maximum temperature of 50°C to 80°C targeting an impedance drop of 10 to 15 Ω. Irrigated ablation used an output of up to 40 W and maximum temperature of 42°C to 45°C. Intrapericardial fluid accumulation was monitored closely and removed by manual withdrawal or by continuous suction. In all patients, the ablation was considered successful if the targeted VT was rendered noninducible with programmed stimulation up to triple extrastimuli at the end of the case.

**Table 1** Patient characteristics

Age (years)/gender	Ejection fraction (%)	Low-voltage area ( $\text{cm}^2$ )	Phrenic map points	Phrenic length within low-voltage area (mm)	RFA limited due to phrenic	Shortest distance between RFA and phrenic (mm)
65/M	25	63.7	14	116	No	4
56/M	45	0	7	—	—	—
32/F	50	50.9	3	8	Yes	NA
48/M	45	22.1	3	19	No	7
64/M	5	100.9	4	56	No	11
71/M	20	0	2	—	—	—
69/M	20	51.6	3	37	No	9
51/M	50	59.9	5	0	No	22
51/F	35	15.8	30	64	Yes	NA
53/M	35	107.9	20	78	No	9

NA = not applicable; RFA = radiofrequency ablation.

## Results

### Patient population

The study population consisted of 10 patients (8 men and 2 women; average age  $56 \pm 11.8$  years, ranging 32–71 years). Average ejection fraction was  $35\% \pm 15\%$  (Table 1).

### Epicardial voltage mapping

Detailed epicardial bipolar voltage maps were created for each patient (mean  $361 \pm 139$  points, range 153–534 points). Eight patients had contiguous areas of abnormal low voltage in the LV epicardium, all of whom had involvement of the lateral LV typically extending from the perimetal annular region toward the apex. In the other two patients, well-defined epicardial abnormal low-voltage areas were not seen despite detailed mapping, and epicardial ablation was not performed in these patients. The average

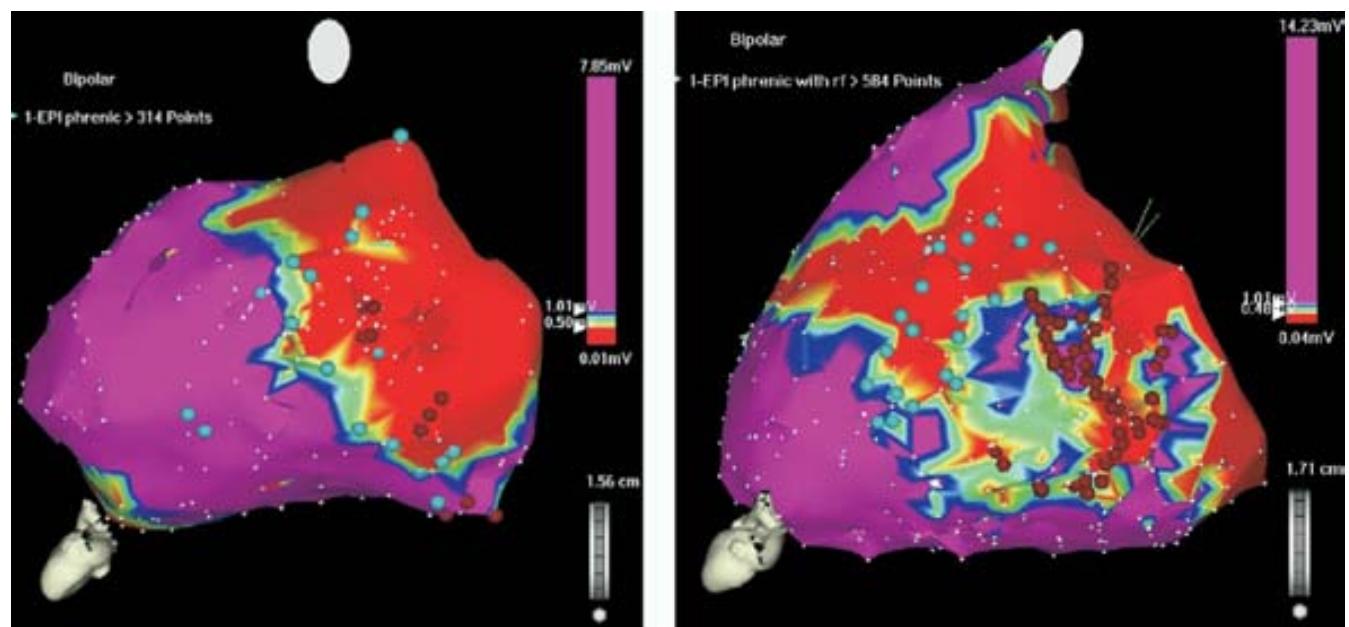
surface area of the abnormal low-voltage area was  $59.1 \pm 32.8 \text{ cm}^2$  (range 16–107  $\text{cm}^2$ ; Table 1).

### Phrenic nerve course

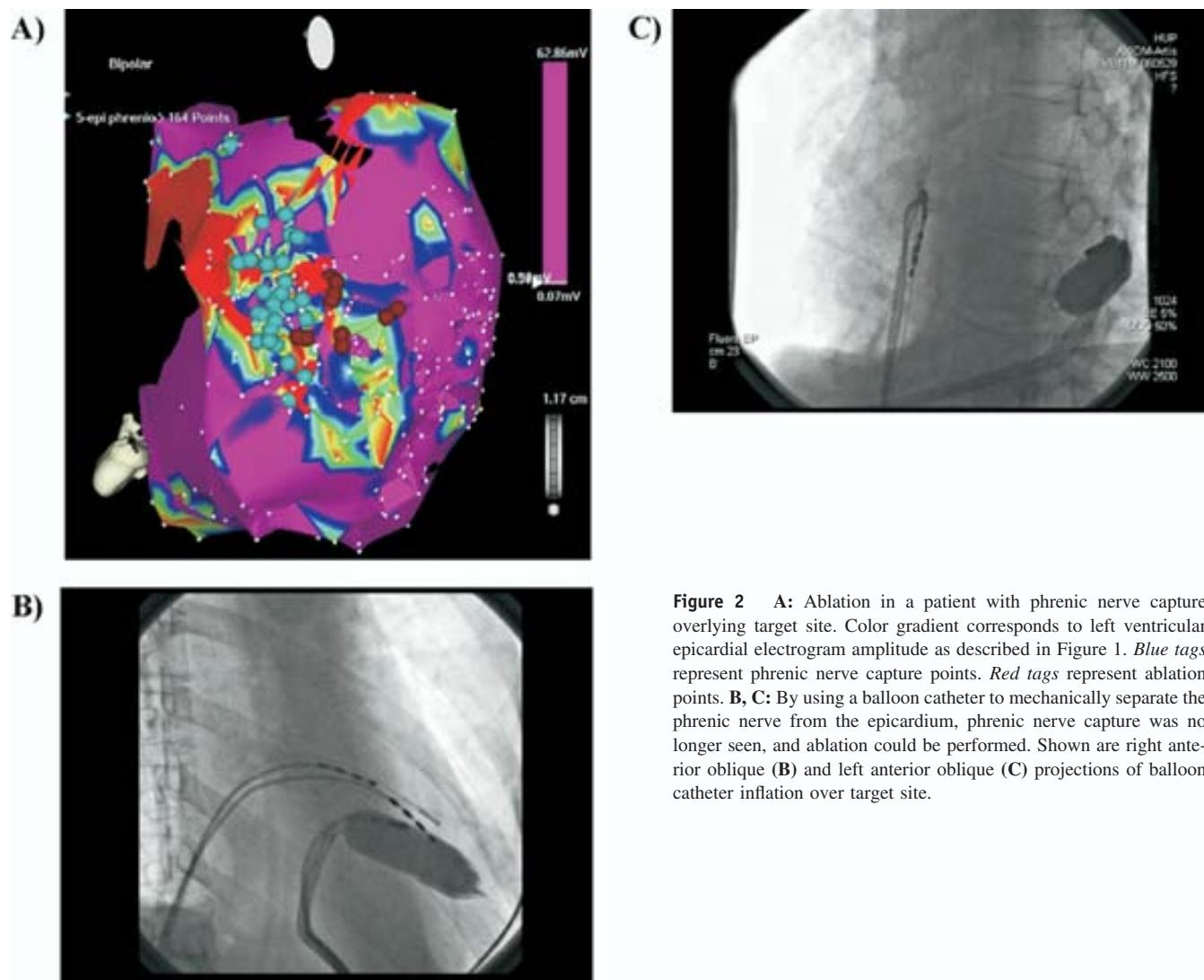
The left phrenic nerve course was delineated in all 10 patients with a mean of  $9.1 \pm 9.4$  distinct points that resulted in phrenic nerve capture (range 2–30 points). Of the eight patients who had abnormal low-voltage areas in the lateral LV epicardium, seven had sites of phrenic capture within the low-voltage areas. The identified average linear extent of the phrenic nerve within abnormal low-voltage areas was  $5.4 \pm 3.7 \text{ cm}$  (Table 1 and Figure 1).

### Ablation and outcome

Ablation was not performed in the two patients in whom no epicardial low-voltage area was seen. In these two patients, the VT circuit likely was intramural given lack of appropri-



**Figure 1** Right ventricular and left ventricular epicardial voltage maps showing the lateral left ventricle in two patients with nonischemic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. Purple areas represent normal epicardium ( $\geq 1.0 \text{ mV}$ ). Red areas represent dense low-voltage areas ( $< 0.5 \text{ mV}$ ). Blue tags represent phrenic nerve capture points. Red tags represent ablation points.



**Figure 2** **A:** Ablation in a patient with phrenic nerve capture overlying target site. Color gradient corresponds to left ventricular epicardial electrogram amplitude as described in Figure 1. Blue tags represent phrenic nerve capture points. Red tags represent ablation points. **B, C:** By using a balloon catheter to mechanically separate the phrenic nerve from the epicardium, phrenic nerve capture was no longer seen, and ablation could be performed. Shown are right anterior oblique (**B**) and left anterior oblique (**C**) projections of balloon catheter inflation over target site.

ate endocardial or epicardial ablation sites despite extensive mapping. Ablation targeted the VT within the abnormal low-voltage area in the one patient in whom the phrenic nerve coursed outside the perimeter of the abnormal low-voltage region. Of the remaining seven patients in whom the phrenic nerve was inside the margin of the epicardial abnormal low-voltage area, ablation was performed in five patients after no phrenic capture was seen at maximum pacing output at sites selected for ablation in close proximity to the phrenic nerve (Figure 1). Mean shortest distance between sites of ablation and phrenic capture was  $8.0 \pm 2.6$  mm (range 4–11 mm; Table 1). In two patients, phrenic nerve capture was seen at optimal ablation sites. No ablation was performed in one patient due to this observation. In the other patient, there was phrenic nerve capture at the site of origin of the VT, defined by the presence of a mid-diastolic potential and entrainment with concealed fusion and return cycle length equal to the VT cycle length. In this patient, additional pericardial access was obtained by using retained guidewires through the prior placed sheath. An Agilis NXT steerable sheath (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) then was placed

in the pericardium. Through this sheath, an  $18 \times 60$  mm balloon dilation catheter (Braun Medical, Inc., Bethlehem, PA, USA) was introduced and inflated, lifting the pericardium and phrenic nerve off the target site (Figure 2). After pacing at maximum output failed to capture the phrenic nerve, ablation was performed with successful termination of the targeted VT without injury to the phrenic nerve. Inspection of the balloon catheter after removal and reinflation outside the body revealed no thermal damage.

All patients who underwent ablation were noninducible for the targeted arrhythmia at the end of the procedures. No patient had any clinical evidence of phrenic nerve injury after the procedure as assessed by normal diaphragmatic excursion during fluoroscopy or clinical symptoms consistent with phrenic nerve injury.

## Discussion

The current study provides greater insight into the course of the left phrenic nerve and the potential involvement of the left phrenic nerve at the time of epicardial ablation in patients with VT in the setting of nonischemic cardiomy-

opathy. Pacing maneuvers to assist in delineating the phrenic nerve course and to ensure a safe ablation distance were described. In addition, a novel method for protecting the phrenic nerve during epicardial ablation was presented.

The left phrenic nerve descends behind the left brachiocephalic vein and passes over the aortic arch, pulmonary trunk, and then with the pericardium over the left atrial appendage. From there it passes along the pericardium overlying the LV (Figure 3). In a small autopsy series, in 79% of cases the nerve passes laterally over the obtuse margin of the ventricle, close to the lateral vein or left obtuse marginal vein and left marginal artery. In 21% of cases, the vein passes anteriorly, close to the left main coronary artery, left anterior descending branch, and great cardiac vein.<sup>13</sup>

In this study, 8 of 10 patients had moderate to large areas of abnormal contiguous low-voltage areas involving the lateral LV epicardium. These data are consistent with previous reports of the general location of epicardial and endocardial low-voltage areas in this setting.<sup>1,2</sup> Almost all (7/8) of these patients had sites of phrenic capture within the margin of the abnormal low-voltage area. There was a wide range in the number of points of phrenic nerve capture that were detected in each patient (range 2–30 points; Table 1). This suggests that the extent to which the left phrenic nerve comes in contact with the LV epicardium is variable and emphasizes the need to pace the epicardium at high-output prior to each ablation lesion to avoid phrenic nerve injury. Phrenic nerve points were delineated by pacing at an output of 10 mA and a pulse width of 2 ms to assess for diaphragmatic stimulation. However, prior to radiofrequency ablation, pacing was performed at an output of 20 mA at a pulse width of 2 ms to ensure lack of phrenic nerve capture and an adequate anatomic safety margin for applying radiofrequency energy. In the majority (5/7) of these patients, successful ablation still could be performed at adjacent sites to successfully eliminate the targeted VT.

In the other two patients, phrenic nerve capture did limit ablation. Buch et al<sup>14</sup> described a novel method for prevent-

ing phrenic nerve capture during epicardial ablation by using a balloon catheter in the pericardial space to mechanically separate the left phrenic nerve from the ablation catheter. One of the limitations of this technique is the inability to steer the balloon catheter. We attempted the technique in one of our patients after air insufflation through the outer sheath failed to prevent phrenic nerve capture. However, even though we could place the balloon over the target site, upon inflation, the balloon shifted due to lack of support. To overcome this, we successfully used a steerable outer sheath to guide balloon placement and provide additional support and stability.

### Study limitations

The patient population included in this study was not a consecutive series of patients at our institution. The 10 patients included in this study came from a larger consecutive cohort of 23 patients with nonischemic cardiomyopathy who underwent epicardial ablation for VT and an even larger cohort of 57 patients who underwent endocardial ablation for VT in the setting of nonischemic cardiomyopathy. As standard practice, in all patients, we uniformly pace the epicardium at sites of planned ablation to avoid the phrenic nerve. If the phrenic nerve is stimulated, an alternative site is selected for ablation. With this strategy, we have not observed any case of phrenic nerve injury. However, the more detailed pacing required to delineate the phrenic nerve course was operator dependent, and only those patients with detailed phrenic nerve mapping were included in the study. Although no obvious bias was introduced based on the described methodology, it is possible that an unrecognized selection bias favored detection of the phrenic nerve within the margin of abnormal low-voltage areas in these patients. Thus, this study may not give an accurate representation of potential phrenic nerve involvement in all patients undergoing epicardial ablation in the setting of nonischemic cardiomyopathy. However, this study clearly highlights the potential risk.

The anatomic distance of the phrenic nerve course over the lateral LV appeared to be well defined in all cases. Nevertheless, it is possible that delineation of the total extent of the phrenic nerve course could have been limited by sampling errors despite the effort to perform detailed voltage mapping and stimulation.

Finally, ablation to target appropriate sites in close proximity to sites with phrenic nerve stimulation (average 8 mm) was performed with caution, with demonstration of the absence of phrenic nerve capture with stimulation at an output of 20 mA and 2 ms. The pacing output that would indicate a safe distance for ablation is not known. However, Arruda et al<sup>15</sup> reported that despite the lack of phrenic capture with pacing at 10 mA, transient phrenic nerve injury was seen during superior vena cava ablation in 2 of 19 patients. After increasing the pacing output to 30 mA, no further injuries were seen. Nevertheless, the relative small sample size warrants a cautious approach. Although these parameters serve as a useful guide, more investigation is



**Figure 3** Human autopsy specimen showing the typical anatomic course of the left phrenic nerve (arrows) over the lateral left ventricle. (Image courtesy Dr. Yen Ho.)

needed to further define the exact limits of efficacy and safety.

## Conclusion

In patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic VT, abnormal epicardial low-voltage areas involving the lateral LV free wall is frequently seen, and, in most of these patients, the phrenic nerve runs in the pericardium within the defined margins of the abnormal low-voltage area. Pacing maneuvers can assist in identifying the phrenic nerve course as well as ensuring an apparent safe distance for ablation. Not infrequently, the phrenic nerve courses through sites that might be considered appropriate target sites, potentially limiting the safety and efficacy of ablation. Strategies to identify and, when required based on the appropriateness of the target site, protect the phrenic nerve from injury are needed in order to optimize epicardial VT ablation in this setting.

## References

1. Hsia HH, Callans DJ, Marchlinski FE. Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2003;108:704–710.
2. Soejima K, Stevenson WG, Sapp JL, et al. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy: the importance of low-voltage scars. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1834–1842.
3. Cano O, Fan R, Hutchinson M, et al. Epicardial and endocardial electroanatomical substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. 29th Scientific Sessions of the Heart Rhythm Society 2008;5:S271–S272.
4. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, et al. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:531–536.
5. Sacher F, Monahan KH, Thomas SP, et al. Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2498–2503.
6. Durante-Mangoni E, Del Vecchio D, Ruggiero G. Right diaphragm paralysis following cardiac radiofrequency catheter ablation for inappropriate sinus tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:783–784.
7. Rumbak MJ, Chokshi SK, Abel N, et al. Left phrenic nerve paresis complicating catheter radiofrequency ablation for Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1996;132:1281–1285.
8. Bai R, Patel D, Di Biase L, et al. Phrenic nerve injury after catheter ablation: Should we worry about this complication? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:944–948.
9. Cano O, Bala R, Hutchinson M, et al. Electrogram characteristics of the epicardial ventricular tachycardia substrate in nonischemic cardiomyopathy. 29th Scientific Sessions of the Heart Rhythm Society 2008;5:S173.
10. Stevenson WG, Khan H, Sager P, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:1647–1670.
11. Delacretaz E, Stevenson WG, Ellison KE, et al. Mapping and radiofrequency catheter ablation of the three types of sustained monomorphic ventricular tachycardia in nonischemic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:11–17.
12. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb C. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:1288–1296.
13. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, et al. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? Implications for cardiac interventionists. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:309–313.
14. Buch E, Vaseghi M, Cesario DA, et al. A novel method for preventing phrenic nerve injury during catheter ablation. *Heart Rhythm* 2007;4:95–98.
15. Arruda M, Mlcochova H, Prasad SK, et al. Electrical isolation of the superior vena cava: an adjunctive strategy to pulmonary vein antrum isolation improving the outcome of AF ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1261–1266.

---

## ERRATA

In the article titled, “Reuse of pacemakers and defibrillators in developing countries: Logistical, legal, and ethical barriers and solutions” by James N. Kirkpatrick, MD, Christina Papini, MSN, MBE, Timir S. Baman, MD, Karthik Kota, BA, Kim A. Eagle, MD,

Ralph J. Verdino, MD, FHRS, Arthur L. Caplan, PhD, that published in the November 2010 issue of *HeartRhythm Journal* (2010;7:1623–1627) the name and degree of Karthik Kota, BA, were incorrectly listed. The error is regretted.

---

In the article titled, “Characterization of the phrenic nerve course within the epicardial substrate of patients with nonischemic cardiomyopathy and ventricular tachycardia” by Roger Fan, MD,\* Oscar Cano, MD,\*<sup>†</sup> Siew Yen Ho, PhD, FRC Path, FESC,<sup>‡</sup> Rupa Bala, MD,\* David J. Callans, MD, FHRS,\* Sanjay Dixit, MD, FHRS,\* Fermin Garcia, MD,\* Edward P. Gerstenfeld, MD,\* Mathew Hutchinson, MD,\* David Lin, MD,\* Michael Riley, MD, PhD,\* Francis E. Marchlinski, MD, FHRS\* the affilia-

tion for Oscar Cano, MD was incomplete and did not list the Department of Medicine as part of his affiliation. The complete affiliations are:

\*Electrophysiology Section, Cardiovascular Division, Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, <sup>†</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, and <sup>‡</sup>National Heart and Lung Institute, Imperial College and Royal Brompton and Harefield NHS Trust, London, United Kingdom.



## 7. Discusión

### 7.1. Descripción de valores de referencia para el mapeo electroanatómico del epicardio

El presente estudio ha sido el primero en utilizar sistemas de mapeo electroanatómico para definir los criterios de normalidad de las señales eléctricas obtenidas en el epicardio de corazones sanos. Hasta el momento los escasos datos presentes en la literatura sobre mapeo electroanatómico en el epicardio de pacientes con MCDNI habían tomado como referencia de normalidad los mismos valores de referencia utilizados para el mapeo del endocardio y que habían sido definidos previamente por Marchlinski y colaboradores [25].

Sin embargo, la superficie epicárdica presenta ciertas características propias que hacen que no se puedan extrapolar de forma directa los hallazgos obtenidos en el endocardio. De este modo la presencia de grasa epicárdica constituye la principal diferencia entre el sustrato endo y epicárdico. Esta grasa se distribuye de una forma característica especialmente a lo largo del trayecto de las arterias coronarias y alrededor de los anillos valvulares en la base del corazón.

La presencia de grasa epicárdica condiciona de forma significativa las señales registradas en el epicardio a través de un catéter de mapeo motivando fundamentalmente una atenuación de las mismas. Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre en una zona patológica de fibrosis o cicatriz en la que también se produce una atenuación significativa de las señales eléctricas, dicha atenuación o disminución del voltaje no irá acompañada de otras características patológicas de las señales como fragmentación o presencia de potenciales tardíos. En los 8 pacientes sin cardiopatía estructural que fueron utilizados para definir los valores de referencia observamos que existían zonas confluentes de bajo voltaje en el epicardio que correspondían a la presencia de grasa epicárdica y que típicamente se distribuían alrededor del trayecto de los vasos coronarios y de los anillos valvulares. Analizando los valores de voltaje de cada

una de las señales obtenidas durante el mapeo epicárdico de esos pacientes y una vez excluidas las señales correspondientes al trayecto de los vasos coronarios y de los anillos valvulares se obtuvo que > 95% de las señales tenían un valor >0.94 mV por lo que se consideró como referencia de la normalidad en el mapeo del epicardio todos aquellos puntos con un voltaje >1 mV. Dicho valor es significativamente inferior al valor considerado como normal en el endocardio de pacientes sanos (1.5 mV). Por lo tanto el mapeo electroanatómico realizado en el epicardio de corazones sin cardiopatía estructural ha demostrado que podemos obtener áreas confluentes de bajos voltajes sin que necesariamente correspondan a zonas patológicas de fibrosis o cicatriz. Será necesario que, además del bajo voltaje, dichas señales presenten otras características adicionales para poder ser consideradas como claramente patológicas (duración >80mseg, fragmentadas o potenciales tardíos). De este modo, en los pacientes con MCDNI y TV de origen epicárdico se observó que en las zonas epicárdicas de bajo voltaje el 50% de las señales registradas tenían características anormales (duración >80mseg, fragmentadas o potenciales tardíos), mientras que tan sólo un 2.3% de las señales obtenidas en las zonas de bajo voltaje de los 8 pacientes sin cardiopatía que sirvieron como controles eran anormales.

## *7.2. Descripción del sustrato electroanatómico endocárdico y epicárdico de pacientes con MCDNI y TV con sospecha de origen epicárdico*

La segunda de las grandes aportaciones del estudio ha sido la descripción detallada del sustrato electroanatómico tanto endocárdico como epicárdico de una serie consecutiva de pacientes con MCDNI y TV con sospecha de origen epicárdico. Utilizando los valores de referencia previamente obtenidos para el mapeo epicárdico se observó que la presencia de áreas confluentes de bajo voltaje correspondientes a zonas de fibrosis o cicatriz era muy frecuente en la superficie epicárdica (82% de los pacientes estudiados) mientras que en tan solo un 54% de los pacientes se encontraron zonas de bajo voltaje en el endocardio. Esta abundante presencia de sustrato epicárdico explicaría que en un porcentaje importante de los pacientes estudiados habían fracasado intentos de ablación previa en el endocardio del VI. Estos hallazgos confirman también

observaciones previas que apuntaban a que en aproximadamente un 15-30% de ablaciones endocárdicas fallidas en pacientes con MCDNI podrían deberse a la presencia de un circuito epicárdico de la arritmia. De forma típica, y tal y como ya se había descrito previamente en los mapas endocárdicos del VI, estas áereas de bajo voltaje aparecían preferentemente en las zonas basales y laterales del VI. Además, en los pacientes con MCDNI y TV epicárdica se observó que existía una mayor distancia entre el endocardio y el epicardio medida a través de los mapas electroanatómicos en comparación con aquellos pacientes que tenían TVs endocárdicas. Este hallazgo sugiere que en presencia de una mayor distancia, las lesiones de RF aplicadas desde el endocardio serían incapaces de alcanzar todo el espesor del circuito de la taquicardia explicando así el fracaso previo de los intentos de ablación endocárdica.

### *7.3. Resultados clínicos de la ablación epicárdica en pacientes con MCDNI*

Nuestro estudio muestra que la tasa de éxito agudo tras una ablación epicárdica en una cohorte de pacientes remitidos para ablación con TV con sospecha de origen epicárdico es del 71%. En el 29% restante de los casos, las posibilidades de éxito de la ablación epicárdica se vieron limitadas bien por la presencia de un vaso coronario en la zona crítica del circuito o bien por la presencia de captura del nervio frénico que limitaba la aplicación de RF. Con un seguimiento medio de  $18 \pm 7$  meses la tasa libre de arritmias ventriculares en los 14 pacientes que sobrevivieron más de 1 año sin ser sometidos a trasplante cardíaco fue del 86%.

### *7.4. Aspectos relacionados con la seguridad de la ablación con catéter en el epicardio*

Otro de los hallazgos fundamentales del presente estudio, puesto de manifiesto en el segundo de los artículos, hace referencia a la seguridad y potenciales complicaciones de la aplicación de RF en el epicardio. El nervio frénico izquierdo en su trayecto recorre la pared lateral del VI y se han descrito lesiones del mismo por radiofrecuencia durante ablaciones en las proximidades de la orejuela izquierda, en

casos de ablación de vías accesorias posterolaterales izquierdas y también en ablaciones de TV epicárdicas en pacientes con MCDNI [93,95-96]. Como hemos visto, el sustrato endocárdico, y especialmente el epicárdico, en pacientes con MCDNI y TV tiene una clara tendencia a localizarse preferentemente en las porciones más laterales del VI, lugar de transcurso habitual del nervio frénico izquierdo. En nuestro trabajo se realiza por primera vez una caracterización detallada del trayecto del nervio frénico izquierdo mediante estimulación bipolar con alta energía (10mA, 2mseg duración impulso) realizada durante el proceso de mapeo. De este modo se puede conseguir tener perfectamente delimitado el trayecto del mismo antes de planificar la ablación. Posteriormente se analizó si la presencia del nervio frénico limitaba la ablación epicárdica en los pacientes estudiados. Entre los hallazgos más significativos destaca el hecho de que 8 de los 10 pacientes estudiados tenían zonas confluentes de bajo voltaje en la pared lateral del VI (zona habitual de transcurso del nervio frénico), y que de esos 8 pacientes 7 tenían captura del nervio frénico en algún punto dentro de la zona de bajos voltajes de la pared lateral. En 5 de esos 7 pacientes se pudo realizar ablación epicárdica en los puntos deseados ya que no existía captura del nervio frénico en los mismos. En los 2 pacientes restantes sí que existía captura frénica en los lugares considerados como óptimos para la aplicación de RF y en uno de ellos se decidió no realizar ningún tipo de ablación. En el otro paciente se utilizó un balón de valvuloplastia mitral inflado en el interior del espacio pericárdico para separar de esta forma el pericardio, y con él el nervio frénico, de la zona de ablación. Esta maniobra permitió realizar la ablación con seguridad y de forma exitosa en este paciente concreto.

Posteriormente varios artículos han descrito la utilización de diversas técnicas para evitar la afectación del nervio frénico durante los procedimientos de ablación de TV epicárdicas [97-99]. Entre estas técnicas se incluye la interposición de una vaina, un balón o incluso la introducción de aire o suero salino en el espacio pericárdico para separar al nervio frénico. Matsuo y colaboradores describieron por primera vez la introducción de aire en el espacio pericárdico para evitar la lesión del nervio frénico durante la aplicación de RF en el epicardio [97]. Se trataba de un paciente de 38 años con una miocardiopatía arritmogénica del VD con TV incesante en el que un intento previo de ablación endocárdica no había sido exitoso. Se realizó un abordaje epicárdico y

---

tras identificar el mejor mapeo de topoestimulación y el electrograma más precoz en la cara lateral del VI la ablación se vio limitada por la presencia de captura frénica en dicho punto. En estas circunstancias los autores introdujeron 100 ml de aire en el espacio pericárdico a través de la válvula hemostática de la vaina con el objetivo de separar el nervio frénico del catéter de ablación. Tras la introducción del aire comprobaron que la estimulación a través del catéter de ablación ya no producía la captura frénica con lo que realizaron la ablación de forma exitosa y sin ninguna complicación. Di Biase y colaboradores compararon poco después hasta cuatro técnicas diferentes para intentar evitar el daño del nervio frénico durante la ablación epicárdica en 8 pacientes (7 de ellos ablación de TV)[95]. Estos cuatro métodos consistían en: 1. colocar un balón de gran diámetro entre el nervio frénico y el miocardio; 2. introducir bolos de suero salino de 20 en 20 ml durante estimulación del nervio frénico hasta que se perdiera la captura del frénico o hasta que la presión sistólica cayera por debajo de 60 mmHg; 3. introducir aire en el espacio pericárdico hasta que se pierda la captura del frénico o hasta que la presión sistólica caiga por debajo de 60 mmHg y 4. introducir una combinación de suero salino y aire hasta conseguir los mismos efectos descritos con las estrategias 2, 3 y 4. La mejor de las estrategias resultó ser la utilización de una combinación de aire y suero salino. La introducción únicamente de suero salino no fue efectiva en ninguno de los casos mientras que la introducción de un balón o sólo de aire tan solo fue eficaz en algunos casos.

#### *7.5. Estudios previos sobre ablación con catéter de TV en pacientes con MCDNI*

Los datos en la literatura sobre ablación de TV en el contexto de la MCDNI son escasos. Excluyendo las series de ablación quirúrgica los primeros datos provienen de una serie de 19 pacientes consecutivos sometidos a mapeo electroanatómico bipolar del endocardio del VI publicados por Hsia et al. en 2003 [5]. En este caso se trataba de pacientes con MCDNI y TVs que no habían sido sometidos a intentos de ablación previa a diferencia de nuestro estudio. Esta población no seleccionada presentaba zonas confluentes de bajo voltaje en el endocardio en todos los casos, pero hasta en un 74% de

los casos esas zonas de bajo voltaje ocupaban <25% del total de la superficie endocárdica. En la mayor parte de los casos esas zonas de bajo voltaje se localizaban alrededor del anillo mitral, en la zona basal del VI, lugar que coincidía con el sitio de origen de la TV (88% de los casos). La ablación endocárdica fue exitosa en un 74% de los pacientes al finalizar el procedimiento. A destacar que en 3 pacientes se identificó la presencia de un circuito epicárdico de la taquicardia de forma indirecta a través de las señales obtenidas desde el seno coronario. Estos hallazgos ya sugerían que un porcentaje importante de pacientes con MCDNI y TV pueden tener el circuito de la TV en el epicardio explicando así la falta de éxito de la ablación endocárdica en aproximadamente el 25% de los casos.

Posteriormente Soejima et al. describieron una serie de 28 pacientes con MCDNI y TV [6]. De los 22 pacientes en los que se identificó una reentrada intramiocárdica como mecanismo de la TV en relación a la presencia de zonas de fibrosis o cicatriz la ablación endocárdica no fue exitosa en el 46% de los casos. Entre esos 10 pacientes en los que la ablación endocárdica no fue exitosa se realizó un mapa epicárdico en 7 de ellos y en todos los casos se observó la presencia de área confluentes de fibrosis o cicatriz en el epicardio mucho más extensas que las obtenidas en el endocardio. De hecho, en 2 de los 7 pacientes el mapa de voltaje bipolar del endocardio había sido normal mientras que el mapa epicárdico mostró una superficie de escara epicárdica muy extensa ( $>40 \text{ cm}^2$ ). Nuevamente estos hallazgos sugerían la importancia del sustrato epicárdico en las TV de los pacientes con MCDNI.

La serie más amplia publicada hasta el momento incluyó a 106 pacientes con MCDNI [77]. Debe tenerse en cuenta que los resultados que presentan los autores en pacientes considerados como MCDNI (n=143) incluyen también a pacientes con miocardiopatía dilatada de origen valvular, cardiopatías congénitas, sarcoidosis y miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho, y no solo a los 106 pacientes con verdadera MCDNI. Teniendo en cuenta esta limitación un 18% de estos pacientes requirieron una ablación epicárdica aunque no se describen con detalle los hallazgos del mapeo epicárdico. El artículo sí que detalla la localización predominante de las áreas de fibrosis o cicatriz obtenidas en el mapeo electroanatómico bipolar del endocardio de los

106 pacientes con MCDNI. De tal forma que en el 43% de estos pacientes las zonas de cicatriz se localizaron en la zona basal del VI.

Más recientemente, el grupo de la Universidad de UCLA ha publicado su experiencia en ablación epicárdica sobre diferentes sustratos [100]. Dicho estudio incluyó 52 pacientes con MCDNI en los cuales se realizó mapeo electroanatómico epicárdico y de los cuales 36 pacientes fueron sometidos a ablación endocárdica y epicárdica. La tasa de éxito agudo definida como no inducibilidad de ninguna arritmia ventricular fue comparable entre aquellos pacientes con MCDNI en los que se realizó ablación exclusivamente endocárdica (40%) y aquellos en los que se realizó ablación endo y epicárdica (45%, P=NS). La tasa de éxito parcial definida como no inducibilidad de ninguna arritmia considerada clínicamente relevante fue del 80 y 83%, respectivamente, entre los pacientes con ablación endocárdica exclusiva y aquellos con ablación endo y epicárdica. La supervivencia libre de TV a 12 meses de seguimiento fue del 33 y 36%, respectivamente. En el mismo estudio se incluyó a un grupo de pacientes con MCDI y en este caso la ablación endo y epicárdica sí que supuso una mejora significativa en las tasas de éxito agudo y en el seguimiento respecto a los pacientes en los que se realizó exclusivamente ablación endocárdica. De este modo, la supervivencia libre de TV en pacientes con MCDI sometidos a ablación endo y epicárdica fue del 85% frente a un 55% entre aquellos pacientes sometidos a ablación exclusivamente endocárdica (P=0.03). Los autores apuntan a varias razones para explicar la baja tasa de éxito en el seguimiento obtenida en los pacientes con MCDNI. Una de las principales razones esgrimidas sería que el sustrato arritmogénico de los pacientes con MCDNI se encontraría en una progresión continua a diferencia de los pacientes con MCDI cuyo sustrato permanecería mucho más estable en el tiempo. Además, los pacientes con MCDNI pueden tener también TVs “funcionales” y no mediadas por la presencia de cicatrices o escaras y una prueba de ello es que la modulación neuroaxial puede ser un tratamiento eficaz para pacientes con MCDNI y TVs recurrentes refractarias a la ablación con RF [101].

### 7.6. Apertura de nuevas líneas de investigación

A partir de los hallazgos del presente estudio el grupo de la Universidad de Pensilvania ha desarrollado nuevas líneas de investigación cuyo principal objetivo ha sido investigar el papel del sustrato epicárdico en la génesis de arritmias ventriculares tanto en la MCDNI como en otras miocardiopatías. De este modo García et al. describieron las características del sustrato endo y epicárdico así como los resultados de la ablación epicárdica en pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho para lo cual utilizaron los valores de referencia de los voltajes en el epicardio descritos por primera vez en el presente estudio [102]. Incluyeron a 13 pacientes consecutivos con miocardiopatía arritmogénica de VD y TV en los que se había realizado una ablación endocárdica no exitosa. El mapeo electroanatómico bipolar tanto del endocardio como del epicardio reveló la presencia de un sustrato epicárdico mucho más extenso que el endocárdico y permitió la ablación exitosa de la TV en 12 de los 13 pacientes (92%).

La descripción de la presencia de un abundante sustrato epicárdico en pacientes con MCDNI realizada en el presente estudio posee una gran importancia puesto que ha llegado a plantear un cambio en la planificación de estos procedimientos. De este modo, en la actualidad es frecuente que ante un paciente con MCDNI y TVMS se plantee obtener un acceso epicárdico desde el inicio del procedimiento ante la eventual necesidad de realizar un mapeo y ablación a este nivel. No obstante, y teniendo en cuenta que nuestro estudio parte de una población altamente seleccionada en la que era muy probable que el epicardio participara en el circuito de la taquicardia al haber fracasado los intentos previos de ablación endocárdica, sería deseable disponer de herramientas que nos permitan sospechar con fiabilidad suficiente que existe un sustrato epicárdico sobre el que sería necesario actual. En este sentido, y partiendo de nuestros hallazgos, el grupo de la Universidad de Pensilvania planteó la hipótesis de que las señales monopolares obtenidas desde el endocardio del VI podrían aportar información sobre el sustrato más alejado del endocardio, es decir, del sustrato epicárdico y así podría permitirnos sospechar en qué casos puede ser necesario acceder al epicardio. De este modo utilizaron las señales monopolares obtenidas durante el

mapeo endocárdico de 11 pacientes con MCDNI para tratar de identificar la presencia de un sustrato epicárdico a partir de los hallazgos del mapeo endocárdico [103]. Inicialmente realizaron una descripción de los valores de referencia del mapeo monopolar en el endocardio utilizando 5 pacientes sin cardiopatía estructural y con un mapa de voltaje epicárdico bipolar completamente normal. A partir de estos pacientes obtuvieron que los valores de normalidad para las señales monopolares obtenidas en el endocardio eran  $>8.27$  mV. Los 11 pacientes con MCDNI disponían de un mapeo electroanatómico bipolar en el epicardio anormal, con zonas confluentes de bajo voltaje. En estos pacientes el mapa endocárdico monopolar mostró la presencia de zonas confluentes de bajo voltaje (82%) que correspondían a las mismas zonas de bajos voltajes obtenidas en el mapa epicárdico bipolar. Además, ninguno de los 5 pacientes utilizados como control y con mapas bipolares epicárdicos normales mostró la presencia de zonas de bajo voltaje en el mapa endocárdico monopolar. De esta forma se mostraba la utilidad del mapeo monopolar endocárdico como método indirecto para tratar de identificar la existencia de un sustrato epicárdico.

### *7.7. Limitaciones*

El presente estudio ha sido realizado en un único centro y tiene un carácter observacional retrospectivo por lo que los hallazgos obtenidos pueden estar condicionados por factores de confusión inherentes a este tipo de diseño. Debe tenerse en cuenta que la población incluida en el estudio es altamente seleccionada ya que se trata de pacientes con MCDNI y TVs con sospecha de origen epicárdico, en su gran mayoría por haber sido sometidos a uno o varios intentos previos de ablación endocárdica no exitosos. Por lo tanto los hallazgos obtenidos no son extrapolables a la población general de pacientes con MCDNI y TVs sino únicamente a aquellos en los que existe una sospecha fehaciente de la presencia de un circuito epicárdico de la TV. A pesar de estas limitaciones pensamos que presente trabajo constituye una gran aportación debido a la escasez de datos en la literatura sobre procedimientos de ablación epicárdica en el contexto de la MCDNI.



## 8. Conclusiones

- i. La superficie epicárdica de corazones sanos presenta unas características electroanatómicas que la diferencian del endocardio y que determinan que los valores de referencia para los mapas de voltaje de ambas superficies sean diferentes. La presencia de la grasa epicárdica a lo largo del trayecto de los vasos coronarios así como alrededor del surco aurículo-ventricular condiciona la existencia de zonas de bajo voltaje que no necesariamente son patológicas. Para catalogar un área de bajo voltaje como patológica en la superficie epicárdica será preciso que además del bajo voltaje las señales presenten otras características anormales como fragmentación o presencia de potenciales tardíos.
- ii. Los pacientes con MCDNI y TV con sospecha de origen epicárdico tienen un importante sustrato epicárdico caracterizado por la presencia de áreas confluentes de bajos voltajes evidenciadas mediante mapeo electroanatómico. Dichas áreas confluentes de fibrosis se localizan preferentemente a nivel basal-lateral del VI. En la mayoría de los casos el área de fibrosis epicárdica tiene una mayor extensión que las zonas de bajos voltajes localizadas en la superficie endocárdica.
- iii. En esta población altamente seleccionada de pacientes con MCDNI y TV con sospecha de origen epicárdico la ablación con RF desde el epicardio y/o endocardio mostró una tasa de éxito agudo del 71%.
- iv. La ablación epicárdica en pacientes con MCDNI tiene como principales limitaciones la posibilidad de lesionar los vasos coronarios así como el nervio frénico. En el caso de este último la realización de una caracterización detallada de su trayecto mediante cartografía de estimulación puede prevenir su lesión por la aplicación de RF.



## 9. Bibliografía

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-1816.
2. Hare JM. Miocardiopatía dilatada, restrictiva e infiltrativa. En: Braunwald. Tratado de Cardiología. Octava edición. Elsevier Saunders, 2008;1739-1748.
3. Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. Ventricular tachycardias in nonischemic dilated cardiomyopathy. In: Clinical arrhythmology and electrophysiology: A companion to Braunwald's heart disease. 2nd Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012;478-486.
4. von Olshausen K, Schafer A, Mehmel HC, Schwarz F, Senges J, Kubler W. Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1984;51:195-201.
5. Hsia HH, Callans DJ, Marchlinski FE. Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2003;108:704-710.
6. Soejima K, Stevenson WG, Sapp JL, Selwyn AP, Couper G, Epstein LM. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy: the importance of low-voltage scars. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1834-1842.
7. Nakahara S, Tung R, Ramirez RJ, Michowitz Y, Vaseghi M, Buch E, et al. Characterization of the arrhythmogenic substrate in ischemic and nonischemic cardiomyopathy implications for catheter ablation of hemodynamically unstable

- ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2355-2365.
8. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial I. Amiodarone or an implantable cardioverter defibrillator or congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-237.
9. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000;21:2071-2078.
10. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008;359:1009-1017.
11. Powell BD, Saxon LA, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR 3<sup>rd</sup>, Heidenreich PA, et al. Survival after shock therapy in ICD and CRT-D recipients according to rhythm shocked: the Altitude study group. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1674-9.
12. Kamphuis HC, de Leeuw JR, Derkzen R, Hauer RN, Winnubst JA. Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study. *Europace* 2003;5:381-389.
13. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients I. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *J Am Med Assoc.* 2006;295:165-171.
14. Calkins H, Epstein A, Packer D, Arria AM, Hummel J, Gilligan DM, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. Cooled RF Multi Center Investigators Group. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1905-1914.

15. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldi F, Fassini G, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation* 2008;117:462-469.
16. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacretaz E, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:31-40.
17. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med.* 2007;357:2657-2665.
18. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, et al. Multicenter Thermocool VTATI. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation* 2008;118:2773-2782.
19. Tanner H, Hindricks G, Volkmer M, Furniss S, Kuhlkamp V, Lacroix D, et al. Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electroanatomical mapping and irrigated ablation technology: results of the prospective multicenter Euro-VT-study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:47-53.
20. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, et al. Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. *Circulation* 1993;88:915-926.
21. de Chillou C, Lacroix D, Klug D, Magnin-Poull I, Marquie C, Messier M, et al. Isthmus characteristics of reentrant ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:726-731.
22. Littmann L, Svenson RH, Gallagher JJ, Selle JG, Zimmern SH, Fedor JM, et al. Functional role of the epicardium in postinfarction ventricular tachycardia. Observations

- derived from computerized epicardial activation mapping, entrainment, and epicardial laser photoablation. *Circulation* 1991;83:1577-1591.
23. Stevenson WG, Soejima K. Catheter ablation for ventricular tachycardia. *Circulation* 2007;115:2750-2760.
24. Yoshida K, Liu TY, Scott C, Hero A, Yokokawa M, Gupta S, et al. The value of defibrillator electrograms for recognition of clinical ventricular tachycardias and for pace mapping of post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:969-979.
25. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:1288-1296.
26. Cassidy DM, Vassallo JA, Buxton AE, Doherty JU, Marchlinski FE, Josephson ME. The value of catheter mapping during sinus rhythm to localize site of origin of ventricular tachycardia. *Circulation* 1984;69:1103-1110.
27. Cassidy DM, Vassallo JA, Buxton AE, Doherty JU, Marchlinski FE, Josephson ME. Catheter mapping during sinus rhythm: Relation of local electrogram duration to ventricular tachycardia cycle length. *Am J Cardiol.* 1985;55:713-716.
28. Cassidy DM, Vassallo JA, Miller JM, Poll DS, Buxton AE, Marchlinski FE. Endocardial catheter mapping in patients in sinus rhythm: Relationship to underlying heart disease and ventricular arrhythmias. *Circulation* 1986;73:645-652.
29. Bogun F, Good E, Reich S, Elmouchi D, Igic P, Lemola K, et al. Isolated potentials during sinus rhythm and pace-mapping within scars as guides for ablation of postinfarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2013-2019.
30. Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ Jr, Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985;72:596-611.
31. Kettering K, Weig HJ, Reimold M, Schwegler AC, Busch M, Laszlo R, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardias in patients with ischemic cardiomyopathy: validation

- of voltage mapping criteria for substrate modification by myocardial viability assessment using FDG PET. *Clin Res Cardiol.* 2010;99:753-760.
32. Wijnmaalen AP, van der Geest RJ, van Huls van Taxis CF, Siebelink HM, Kroft LJ, Bax JJ, et al. Head-to-head comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging and electroanatomical voltage mapping to assess post-infarct scar characteristics in patients with ventricular tachycardias: real-time image integration and reversed registration. *Eur Heart J.* 2011;32:104-114.
33. Goyal R, Harvey M, Daoud EG, Brinkman K, Knight BP, Bahu M, et al. Effect of coupling interval and pacing cycle length on morphology of paced ventricular complexes. Implications for pace mapping. *Circulation* 1996;94:2843-2849.
34. Stevenson WG, Weiss JN, Wiener I, Nademanee K. Slow conduction in the infarct scar: Relevance to the occurrence, detection, and ablation of ventricular reentry circuits resulting from myocardial infarction. *Am Heart J.* 1989;117:452-467.
35. Stevenson WG. Ventricular tachycardia after myocardial infarction: From arrhythmia surgery to catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6:942-950.
36. Bogun F, Bahu M, Knight BP, Weiss R, Goyal R, Daoud E, et al. Response to pacing at sites of isolated diastolic potentials during ventricular tachycardia in patients with previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:505-513.
37. Fitzgerald DM, Friday KJ, Wah JA, Lazzara R, Jackman WR. Electrogram patterns predicting successful catheter ablation of ventricular tachycardia. *Circulation* 1988;77:806-814.
38. Morady F, Harvey M, Kalbfleisch SJ, el-Atassi R, Calkins H, Langberg JJ. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993;87:363-372.
39. Bogun F, Bahu M, Knight BP, Weiss R, Paladino W, Harvey M, et al. Comparison of effective and ineffective target sites that demonstrate concealed entrainment in patients with coronary artery disease undergoing radiofrequency ablation of ventricular

- tachycardia. *Circulation* 1997;95:183-190.
40. Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff HR, Natterson PD, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:1647-1670.
41. Kocovic DZ, Harada T, Friedman PL, Stevenson WG. Characteristics of electrograms recorded at reentry circuit sites and bystanders during ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:381-388.
42. Kay GN, Epstein AE, Plumb VJ. Resetting of ventricular tachycardia by single extrastimuli. Relation to slow conduction within the reentrant circuit. *Circulation* 1990;81:1507-1519.
43. Morady F, Kadish A, Rosenheck S, Calkins H, Kou WH, De Buitléir M, et al. Concealed entrainment as a guide for catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:678-689.
44. Fontaine G, Frank R, Tonet J, Grosgogeat Y. Identification of a zone of slow conduction appropriate for VT ablation: Theoretical and practical considerations. *Pacing and Clin Electrophysiol.* 1989;12:262-267.
45. Stevenson WG, Sager PT, Friedman PL. Entrainment techniques for mapping atrial and ventricular tachycardias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6:201-216.
46. Wissner E, Stevenson WG, Kuck HK. Catheter ablation of ventricular tachycardia in ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy: where are we today? A clinical review. *Eur Heart J.* 2012;33:1440-1450.
47. Calkins H, Epstein A, Packer D, Arria AM, Hummel J, Gilligan DM, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. Cooled RF Multi Center Investigators Group. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1905-1914.
48. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldi F, Fassini G, et al.

Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation* 2008;117:462-469.

49. Della Bella P, Riva S, Fassini G, Giraldi F, Berti M, Klersy C, et al. Incidence and significance of pleomorphism in patients with postmyocardial infarction ventricular tachycardia. Acute and long-term outcome of radiofrequency catheter ablation. *Eur Heart J.* 2004;25:1127-1138.

50. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: Analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol.* 1987; 60:1340-1355.

51. Kapelko VI. Extracellular matrix alterations in cardiomyopathy: The possible crucial role in the dilative form. *Exp Clin Cardiol.* 2001;6:41-49.

52. Nakayama Y, Shimizu G, Hirota Y, Saito T, Kino M, Kitaura Y, et al. Functional and histopathologic correlation in patients with dilated cardiomyopathy: An integrated evaluation by multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:186-192.

53. de Leeuw N, Ruiter DJ, Balk AH, de Jonge N, Melchers WJ, Galama JM. Histopathologic findings in explanted heart tissue from patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Transplant Int.* 2001;14:299-306.

54. Higuchi ML, Fukasawa S, De Brito T, Parzianello LC, Bellotti G, Ramires JA. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study. *Heart* 1999;82: 279-285

55. Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:821-828.

56. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery

- disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003;108:54-59.
57. Masci PG, Barison A, Aquaro GD, Pingitore A, Mariotti R, Balbarini A, et al. Myocardial delayed enhancement in paucisymptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2012;157:43-47.
58. Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, Zviman MM, Watkins SP, Dickfeld TL, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:2821-2825.
59. Bluemke DA. MRI of nonischemic cardiomyopathy. *Am J Roentgenol.* 2010;195:935-940.
60. Ten Tusscher KH, Panfilov AV. Influence of diffuse fibrosis on wave propagation in human ventricular tissue. *Europace* 2007;9(Suppl 6): vi38-vi45).
61. Stein M, Noorman M, van Veen TA, Herold E, Engelen MA, Boulaksil M, et al. Dominant arrhythmia vulnerability of the right ventricle in senescent mice. *Heart Rhythm* 2008;5:438-448.
62. de Jong S, van Veen TA, van Rijen HV, de Bakker JM. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57:630-638.
63. Anderson KP, Walker R, Urie P, Ershler PR, Lux RL, Karwandee SV. Myocardial electrical propagation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 1993;92:122-140.
64. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2414-2421.
65. Fernandez-Armenta J, Beruezo A, Mont L, Sitges M, Andreu D, Silva E, et al. Use of myocardial scar characterization to predict ventricular arrhythmia in cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2012;14:1578-1586.
66. Anderson KP, Walker R, Urie P, Ershler PR, Lux RL, Karwandee SV. Myocardial

- electrical propagation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 1993;92:122-140.
67. Chauhan VS, Downar E, Nanthakumar K, Parker JD, Ross HJ, Chan W, et al. Increased ventricular repolarization heterogeneity in patients with ventricular arrhythmia vulnerability and cardiomyopathy: A human *in vivo* study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:H79-H86.
68. Cassidy DM, Vassallo JA, Marchlinski FE, Buxton AE, Untereker WJ, Josephson ME. Endocardial mapping in humans in sinus rhythm with normal left ventricles: activation patterns and characteristics by electrograms. *Circulation* 1984;70:37-42.
69. Harris L, Dowar E, Mickleborough L, Shaikh N, Parson I. Activation sequence of ventricular tachycardia: endocardial and epicardial mapping studies in the human ventricle. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:1040-1047.
70. Kienzle MG, Miller J, Falcone FA, Harken A, Josephson ME. Intraoperative endocardial mapping during sinus rhythm: relationship to site of origin of VT. *Circulation* 1984;70:957-965.
71. Couch OA. Cardiac arrhythmia with ventricular tachycardia and subsequent excision of aneurysm. *Circulation* 1959;20:251-3.
72. Guiraudon G, Fontaine G, Frank R, Escande G, Etievent P, 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;26:438-444.
73. Josephson ME, Harken AH, Horowitz LN. Endocardial excision: A new surgical technique for the treatment of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* 1979;60:1430-9.
74. Pfeiffer D, Moosdorf R, Svenson RH, Littmann L, Grimm W, Kirchhoff PG, et al. YAG laser photocoagulation of ventricular tachycardia without ventriculotomy in patients after myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:3221-5.

75. Josephson ME. Electrophysiology of ventricular tachycardia: A historical perspective. *Pacing and Clin Electrophysiol*. 2003;26:2052-67.
76. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56:786-794.
77. Sacher F, Tedrow UB, Field ME, Raymond JM, Koplan BA, Epstein LM, et al. Ventricular tachycardia ablation: evolution of patients and procedures over 8 years. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:153-61.
78. Kaltenbrunner W, Cardinal R, Dubuc M, Shenasa M, Nadeau R, Tremblay G, et al. Epicardial and endocardial mapping of ventricular tachycardia in patients with myocardial infarction. Is the origin of the tachycardia always subendocardially localized?. *Circulation* 1991;84:1058-1071.
79. Schweicker RA, Saliba WI, Tomassoni G, Marrouche NF, Cole CR, Dresing TJ, et al. Percutaneous pericardial instrumentation for endo-epicardial mapping of previously failed ablations. *Circulation* 2003; 108:1329-1335.
80. Berrezzo A, Mont L, Nava S, Chueca E, Bartholomay E, Brugada J. Electrocardiographic recognition of the epicardial origin of ventricular tachycardias. *Circulation* 2004;109:1842-7.
81. Daniels DV, Lu Y-Y, Morton JB, Santucci PA, Akar JG, Green A, et al. Idiopathic epicardial left ventricular tachycardia originating remote from the sinus of Valsalva. Electrophysiologic characteristics, catheter ablation, and identification from the 12-lead electrocardiogram. *Circulation* 2006;113:1659-1666.
82. Bazan V, Gerstenfeld EP, Garcia FC, Bala R, Rivas N, Dixit S, et al. Site-specific twelve-lead ECG features to identify an epicardial origin for left ventricular tachycardia in the absence of myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2007;4:1403-10.
83. Vallès E, Bazan V, Marchlinski FE. ECG criteria to identify epicardial ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:63-71.

84. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7:531-6.
85. Tedrow U, Stevenson WG. Strategies for Epicardial Mapping and Ablation of Ventricular Tachycardia. *J. Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:710-713.
86. Sosa E, Scanavacca M. Epicardial mapping and ablation techniques to control ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:449-52.
87. Soejima K, Couper G, Cooper JM, Sapp JL, Epstein LM, Stevenson WG. Subxiphoid surgical approach for epicardial catheter-based mapping and ablation in patients with prior cardiac surgery or difficult pericardial access. *Circulation* 2004;110:1197-1201.
88. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A. Nonsurgical transthoracic epicardial ablation to treat ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *J Am Col Cardiol.* 2000;35:1442-9.
89. d'Avila A, Neuzil P, Thiagalingam A, Gutierrez P, Aleong R, Ruskin JN, et al. Experimental efficacy of pericardial instillation of anti-inflammatory agents during percutaneous epicardial catheter ablation to prevent postprocedure pericarditis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:1178-1183.
90. Schmidt B, Chun KR, Baensch D, Antz M, Koektuerk B, Tilz RR, et al. Catheter ablation for ventricular tachycardia after failed endocardial ablation: epicardial substrate or inappropriate endocardial ablation?. *Heart Rhythm* 2010;7:1746-1752.
91. Killu AM, Friedman PA, Mulpuru SK, Munger TM, Packer DL, Asirvatham SJ. Atypical complications encountered with epicardial electrophysiological procedures. *Heart Rhythm* 2013;10:1613-21.
92. Sánchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farré J, Weiglein A, Ho SY. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? Implications for cardiac interventionists. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:309-313.
93. Bai R, Patel D, Di Biase L , Fahmy TS, Kozeluhova M, Prasad S, et al. Phrenic nerve injury after catheter ablation: should we worry about this complication?. *J Cardiovasc*

*Electrophysiol.* 2006;17:944-948.

94. Bunch TJ, Bruce GK, Mahapatra S, Johnson SB, Miller DV, Sarabanda AV, et al. Mechanisms of phrenic nerve injury during radiofrequency ablation at the pulmonary vein orifice. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1318-1325.
95. Sacher F, Monahan KH, Thomas SP, Davidson N, Adragao P, Sanders P, et al. Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2498-2503.
96. Rumbak MJ, Chokshi SK, Abel N, Abel W, Kittusamy PK, McCormack J, et al. Left phrenic nerve paresis complicating catheter radiofrequency ablation for Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J.* 1996;132:1281-1285.
97. Matsuo S, Jais P, Knecht S, Lim KT, Hocini M, Derval N, et al. Images in cardiovascular medicine. Novel technique to prevent left phrenic nerve injury during epicardial catheter ablation. *Circulation* 2008;117:e471.
98. Buch E, Vaseghi M, Cesario DA, Shivkumar K. A novel method for preventing phrenic nerve injury during catheter ablation. *Heart Rhythm* 2007;4:95-98.
99. Di Biase L, Burkhardt JD, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Santarelli P, et al. Prevention of phrenic nerve injury during epicardial ablation: comparison of methods for separating the phrenic nerve from the epicardial surface. *Heart Rhythm* 2009;6:957-961.
100. Tung R, Michowitz Y, Yu R, Mathuria N, Vaseghi M, Buch E, et al. Epicardial ablation of ventricular tachycardia: an institutional experience of safety and efficacy. *Heart Rhythm* 2013;10:490-8.
101. Bourke T, Vaseghi M, Michowitz Y, Sankhla V, Shah M, Swapna N, et al. Neuraxial modulation for refractory ventricular arrhythmias: value of thoracic epidural anesthesia and surgical left cardiac sympathetic denervation. *Circulation* 2010;121:2255-2262.
102. Garcia FC, Bazan V, Zado ES, Ren JF, Marchlinski FE. Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2009;120:366-75. Erratum in:

*Circulation* 2010;121:e424.

103. Hutchinson MD, Gerstenfeld EP, Desjardins B, Bala R, Riley MP, Garcia FC, et al. Endocardial unipolar voltage mapping to detect epicardial ventricular tachycardia substrate in patients with nonischemic left ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:49-55.



