



**EFFECTO DELETÉREO DE LAS
EXTRASÍSTOLES
VENTRICULARES IDIOPÁTICAS
FRECUENTES EN LA FUNCIÓN
VENTRICULAR.**

A propósito de un caso clínico.

por
Orejuela Mendoza Ivana Katherine

**Trabajo de investigación propuesto como
cumplimiento parcial de los requisitos
para la especialización en:**

CARDIOLOGÍA CLÍNICA

**UNIVERSIDAD ABIERTA
INTERAMERICANA**

Mayo 2022

Aprobada por:

Dr. Ramiro Santos
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. JUSTIFICACIÓN.	4
3. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	5
4. MARCO TEÓRICO.	6
4.1 Definición.	6
4.2 Prevalencia.....	7
4.4 Factores de riesgo.....	9
4.3 Fisiopatología.....	14
4.5 Presentación clínica.....	15
4.6 Abordaje inicial.	16
4.7 Estudios diagnósticos.	17
4.7.1 Electrocardiograma.	17
4.7.2 Holter.....	20
4.7.3 Ergometría.....	21
4.7.4 Ecocardiograma.....	21
4.7.5 Resonancia magnética cardiaca.	22
4.8 Tratamiento.	23
4.8.1. Cambios en el estilo de vida.....	24
4.8.2. Terapia médica.....	24
4.8.3. Ablación por catéter.....	26
5. CASO CLÍNICO.	29
6. CONCLUSIONES.....	30
7. BIBLIOGRAFÍA.....	31

1. INTRODUCCIÓN.

Las extrasístoles ventriculares (EV) en la práctica clínica es la arritmia ventricular más frecuente y suelen ser un hallazgo electrocardiográfico que se encuentra comúnmente en la población ambulatoria, con mayor frecuencia ocurren en el contexto de un corazón estructuralmente anormal, sin embargo, también pueden ocurrir en personas sin enfermedad cardíaca estructural. Estos casos de EV idiopáticas representan el 10 % de todos los diagnósticos.

El estar expuesto a una alta carga de EV por un tiempo prolongado puede conducir al desarrollo de miocardiopatía. El reconocimiento temprano y el tratamiento de la arritmia mediante fármacos o técnicas de ablación tienen como resultado la resolución de los síntomas y la recuperación de la función ventricular.

Esta monografía revisa algunos aspectos generales de la miocardiopatía inducida por extrasístoles ventriculares, así como el mecanismo fisiopatológico, factores de riesgo, evaluación y el manejo del paciente, centrándose principalmente en los aspectos arritmológicos asociados a la aparición de la miocardiopatía. Se busca hacer hincapié en la importancia que el cardiólogo clínico puede tener en la evaluación inicial del paciente con EV frecuentes.

2. JUSTIFICACIÓN.

La miocardiopatía inducida por EV es un tema de gran interés para el médico clínico, debido a que es una patología relativamente frecuente y que habitualmente esta sub diagnosticada.

Es de gran importancia conocer de forma precisa qué pacientes con EV frecuentes incluso asintomáticas merecen una atención especial, ya que esta arritmia a la larga puede ocasionar un deterioro de la función ventricular.

La instauración de una miocardiopatía es un proceso lento que se desarrolla en varios meses o años y se caracteriza por ser una causa reversible de disfunción ventricular izquierda, realizar un reconocimiento temprano y tratamiento oportuno de la arritmia aporta una alta probabilidad de resolución de la miocardiopatía.

El verdadero reto consiste en determinar si las EV son la etiología de la miocardiopatía o si únicamente son espectadores inocentes dentro de una miocardiopatía previamente establecida.

3. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

En 1922, Gallavardin describió por primera vez las EV.¹ En 1969, Rosenbaum mediante una clasificación de la EV en relación con su forma, definió la EV con morfología de bloqueo de rama izquierda y las principales fuerzas del QRS dirigidas hacia abajo como “típicas de sujetos normales”².

Se consideró que los pacientes con EV sin enfermedad cardíaca subyacente tenían un pronóstico benigno. Sin embargo, esa conclusión se basaba principalmente en estudios de pequeño tamaño muestral y con poco uso de pruebas diagnósticas. Estudios posteriores mostraron claramente los posibles efectos nocivos de las EV frecuentes en pacientes con un corazón aparentemente normal³.

Mientras que la miocardiopatía inducida por taquicardia se describió por primera vez en un paciente con fibrilación auricular a principios del siglo XX, la miocardiopatía por EV solo se reconoció nueve décadas después. En 1998, Duffee demostró que la supresión farmacológica de las EV en pacientes con presunta miocardiopatía dilatada idiopática mejoró posteriormente la fracción de eyección del ventrículo izquierdo⁴.

En el año 2000 se publicó el primer caso de miocardiopatía dilatada con alta densidad de EV donde la abolición de la arritmia con ablación resultó en la reversión total de la disfunción ventricular⁵.

Permaneció una duda significativa sobre la relación de causa entre las arritmias y las miocardiopatías hasta que se desarrollaron modelos animales experimentales en 1962⁶ y 2011⁷, que demostraron que estas arritmias sostenidas podrían provocar disfunción del ventrículo izquierdo (VI) en corazones estructuralmente normales.

¹ Gallavardin L. Extended ventricular extrasystoles and tachycardiac paroxysms. Arch Evil Heart 1922; 15: 298–306.

² Rosenbaum MB. Classification of ventricular extrasystoles according to form. J Electrocardiol 1969; 2:289–98.

³ Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long term follow up of a symptomatic the al the subjects with frequent and complex ventricular ectopy. NEnglJMed. 1985;312:193–7.

⁴ Duffee DF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with suspected idiopathic dilated cardiomyopathy. Mayo Clin Proc. 1998; 73:430–3. doi: 10.1016/S0025-6196(11)63724-5.

⁵ Chug S, Shen W, Luria D, Smith H. First evidence of premature ventricular complex induced cardiomyopathy: A potentially reversible cause of heart failure. J Cardiovascular electrophysiology 2000; 11:328–9.

⁶ Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. J Am Coll Cardiol 1997;29:709–15.

⁷ Huizar JF, Kaszala K, Potfay J et al. Left ventricular systolic dysfunction induced by ventricular ectopy: a novel model for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011;4:543–9.

4. MARCO TEÓRICO.

4.1 Definición.

Las extrasístoles ventriculares, también conocidas como contracción ventricular prematura (CVP) es una despolarización temprana que se origina en cualquier lugar de los ventrículos por debajo de la bifurcación del haz de His. En la gran mayoría de los casos obedecen a un origen focal, esto significa que el impulso eléctrico se inicia en una zona puntual, desde donde se irradia al resto de los ventrículos⁸.

En 1971 Lown y Wolf propusieron una clasificación de acuerdo con el grado de gravedad de la extrasistolia ventricular, basándose en la hipótesis de que un pronóstico peor correspondía a una mayor frecuencia y complejidad de las EV. Esta clasificación se refirió a los datos proporcionados por el registro Holter del electrocardiograma durante 24 horas y se denomina como EV frecuentes a la presencia de >30 EV por hora o más de 5 EV por minuto (tabla 1). Se propuso para utilizarla en pacientes dentro de las primeras 48 horas de un infarto de miocardio, posteriormente se aplicó en todos los pacientes, incluso aquellos sin cardiopatía isquémica⁹.

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LAS EXTRASÍSTOLES SEGÚN LOWN Y WOLF	
GRADO	CARACTERÍSTICAS
0	Ausencia de extrasístoles
1	Extrasístoles aisladas < 30 por hora
2	Extrasístoles frecuentes > 30 por hora
3	Extrasístoles polimórficas o multifocales
4A	Extrasístoles repetitivas pareadas
4B	Extrasístoles repetitivas en salvas de 3 o más
5	Fenómeno de R sobre T

Tabla 1: Clasificación de la gravedad de las extrasístoles
Según Lown y Wolf.

⁸ Eulalio Bereziuk. Electrocardiografía 1997.

⁹ Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulación. 1971 jul;44(1):130-42.

La miocardiopatía inducida por arritmia (MIA) es definida como la situación en la que una arritmia supraventricular o ventricular genera un compromiso de la función ventricular sistólica y una vez que la arritmia es efectivamente reprimida presenta su parcial o completa recuperación.

Este término incluye a las 3 principales presentaciones clínicas¹⁰:

- Cardiomiopatía asociada a taquiarritmias.
- Cardiomiopatía secundaria a EV.
- Cardiomiopatía asociada a fibrilación auricular.

Se puede manifestar de forma aislada o en asociación de otra patología cardíaca preexistente, denominándose de la siguiente manera¹¹:

TIPO 1: En un corazón estructuralmente sano, siendo la arritmia la única causa de la disfunción sistólica, en estos casos el tratamiento de la arritmia normaliza la función ventricular.

TIPO 2: Cuando la arritmia agrava un compromiso funcional ventricular de otra etiología y el tratamiento de ella mejora parcialmente la función ventricular.

4.2 Prevalencia.

En un estudio realizado por JB Kostis para definir la prevalencia, frecuencia y características de las EV en adultos sin cardiopatía reconocible, se realizó una electrocardiografía ambulatoria de 24 horas en 101 sujetos (51 hombres y 50 mujeres, edad media 48,8 años). Treinta y nueve sujetos tuvieron al menos 1 EV en 24 horas, y solo cuatro tuvieron más de 100 EV en 24 horas (tabla 2). En este mismo estudio la probabilidad de tener al menos 1 EV en 24 horas se asoció positivamente con la edad (tabla 3). No se encontró una relación consistente entre la presencia o número de EV en 24 horas y sexo, presión arterial, peso, talla, índice de masa corporal, potasio o calcio sérico, colesterol y triglicéridos, hemoglobina, ingesta de café, té, alcohol o fumar cigarrillos¹².

¹⁰ Gopinathannair R, Etheridge S, Marchlinski F, Spinale F, Lakkireddy D, Olshansky B. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: mechanisms, recognition, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(15):1714-28.

¹¹ Sugumar H, Prabhu S, Voskoboinik A, Kistler P. Arrhythmia induced cardiomyopathy. *J Arrhythm* 2018; 34(4):376-83.

¹² J B Kostis, K McCrone, A E Moreyra, S Gotzoyannis, N M Aglitz, N Natarajan, P T Kuo. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation.* 1981. Jun;63(6):1351-6. doi: 10.1161/01.cir.63.6.1351.

	Número de extrasístoles ventriculares						
	0	>1	>5	>10	>50	>100	>500
1 hora (9 – 10 a.m.)	85	15	3	2	1	0	0
3 hora (9a.m.–12 p.m.)	78	22	9	5	2	0	0
6 hora (9 a.m.–3 p.m.)	74	26	14	8	3	1	0
8 hora (9 a.m.–5 p.m.)	72	28	15	10	3	2	0
12 hora (9a.m.–9 p.m.)	64	36	22	15	5	3	0
24 horas	61	39	25	20	9	4	1

Tabla 2. Probabilidad de observar un número dado de complejos ventriculares prematuros durante un tiempo dado en sujetos con corazón normal.

Edad (Años)	Número de extrasístoles ventriculares			
	0	>0	>50	>100
10-29	6	16.7	0	0
30-39	11	18.2	0	0
40-49	29	27.6	3.5	0
50-59	39	51.3	12.8	5.1
60-69	12	58.3	25.0	16.7

Tabla 3. Efecto de la edad sobre la probabilidad de tener de un número dado de extrasístoles ventriculares por 24 horas en sujetos con corazones normales.

Feben Ataklte en el año 2013, con el objetivo de evaluar la asociación entre las EV frecuentes y el riesgo de muerte súbita cardíaca en la población general, realizó un metaanálisis en el que se incluyeron once estudios con un total de 106 195 participantes, en estos estudios se excluían sujetos con antecedentes de enfermedad cardiovascular. En este metaanálisis se pudo observar que la prevalencia de EV frecuentes en los estudios osciló entre el 1,2 % y el 10,7 % de la población general y que al comparar participantes con EV frecuentes versus aquellos sin EV frecuentes fue 2,64 el riesgo relativo general ajustado de muerte súbita cardíaca. En conclusión, las EV frecuentes se asocian con un aumento del riesgo cardiovascular y aumento de la mortalidad¹³.

¹³ Feven Ataklte, Sebat Erqou, Jari Laukkanen, Stephen Kaptoge. Metaanalysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. Am J Cardiol. 2013;112:1263–70.

La prevalencia de la miocardiopatía inducida por EV se encuentra infraestimada, sin embargo, se ha descrito que en sujetos sanos con una carga elevada de EV (>10%) la incidencia es cerca del 7% y en el 50% puede ser un factor que contribuye a la progresión de la cardiomiopatía. Esto demuestra que la presencia de las EV es un factor de riesgo importante y modificable para disfunción ventricular y mortalidad¹⁴.

4.4 Factores de riesgo.

Hay factores que influyen en el desarrollo de la miocardiopatía por EV entre ellos se encuentran: la alta frecuencia, el mayor tiempo de evolución, las que se dan en pacientes asintomáticos, el sexo masculino, la invariabilidad a corto plazo de la carga de EV, el origen epicárdico, las EV con complejos QRS amplios y EV interpoladas¹⁵.

No todo paciente con EV desarrolla miocardiopatía, por lo que es lógico pensar que debe de existir un número considerable de EV para justificar su efecto nocivo. Aunque no hay un valor exacto de frecuencia de EV que diferencie a los pacientes en riesgo de los que están a salvo de desarrollar una miocardiopatía. En un estudio de pacientes remitidos a ablación de EV, se observó que una carga de EV diarias que da lugar a la miocardiopatía oscila entre 17 000 y 30 000 EV/día, que expresada como porcentaje de EV sobre el total de latidos en un Holter de 24 horas representan entre el 16 % y 24 % de la carga total. Se ha propuesto un punto de corte del 24 % como el que tiene la mejor sensibilidad y especificidad para la predicción de la miocardiopatía con una sensibilidad del 79 % y una especificidad del 78 %. Es relevante destacar que el desarrollo de miocardiopatía no se observó con una carga de EV de menos del 10% (figura 1) ¹⁶.

¹⁴ .Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan A Y, ET AL. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2019;73:2328–44

¹⁵ Del Carpio Munoz F, Syed F, Noheria A, Cha Y, Friedman P, Hammill S, et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011; 22(7):791-8

¹⁶ . Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. Heart Rhythm. 2010;7:865–9.

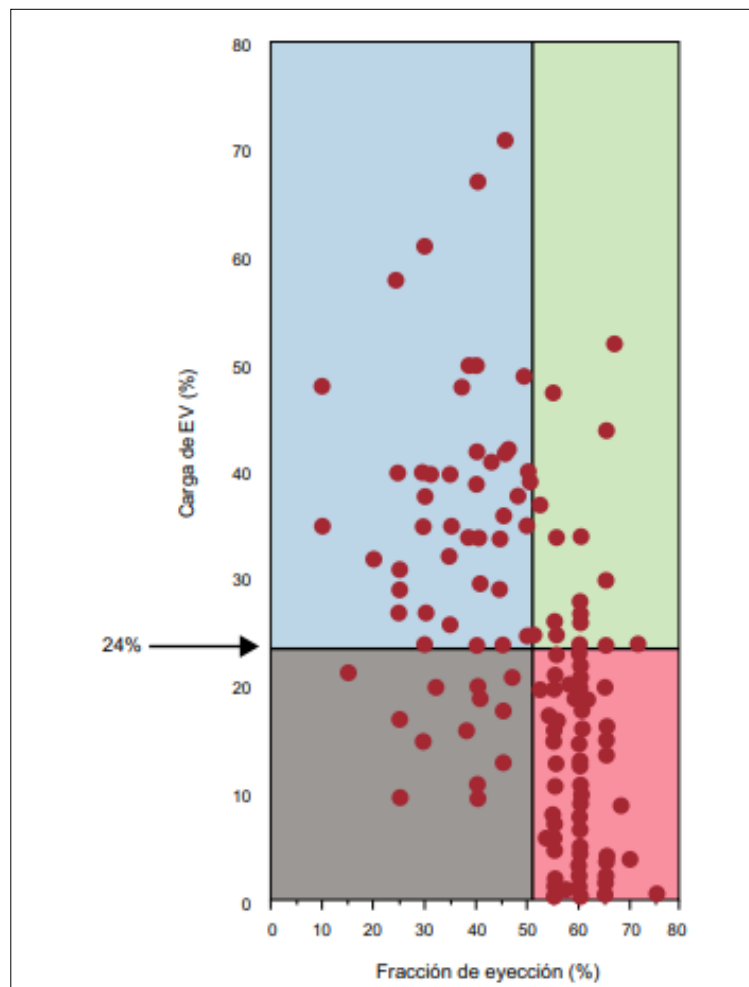


Figura 1. Diagrama de puntos que indica la relación entre la carga de extrasístoles ventriculares y la fracción de eyección.

En el 2014, un estudio realizado por Dukes demostró que puede predecirse un aumento del riesgo cardíaco a largo plazo por cifras de EV aún menores. En este estudio, los pacientes que se encontraban en el cuartil más alto de carga de EV (0,123-17,7%) tenían una probabilidad 3 veces mayor, ajustada por múltiples variables, de una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en 5 años, un aumento del 48 % en el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva y un aumento del 31 % en el riesgo de muerte, en comparación de los pacientes que se encontraban en el cuartil más bajo de carga de EV (0-0,002%) durante una mediana de seguimiento > 13 años (figura 2)¹⁷.

¹⁷ 4. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandym MC, Heckbert SR, Siscovick DS, et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. J Am Coll Cardiol. 2015;66:101–9.

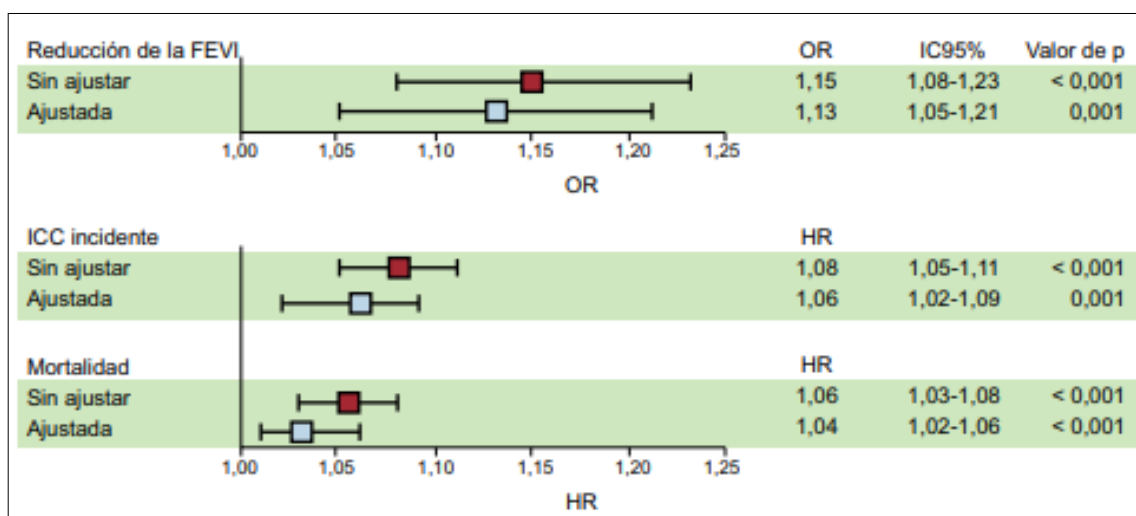


Figura 2. Asociaciones entre el porcentaje inicial de EV y la reducción a los 5 años de la FEVI, la incidencia de insuficiencia cardíaca y la mortalidad.

Los cuadrados representan razones de probabilidad (OR) no ajustadas (rojo) y ajustadas (azul) para el porcentaje transformado en base logarítmica 2 de EV como predictor de cualquier reducción cualitativa en la FEVI entre el valor inicial y 5 ecocardiogramas o cocientes de riesgos instantáneos (HR) de dos años para la insuficiencia cardíaca incidente y la mortalidad. Los modelos multivariados incluyeron el ajuste por edad, sexo, raza, índice de masa corporal y antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad de las arterias coronarias, uso de bloqueadores beta, fibrilación auricular basada en Holter y número de episodios de taquicardia ventricular basada en Holter. Las barras de error indican IC del 95 %. Los HR expresan el aumento del riesgo por duplicación del porcentaje de EV.

El tiempo de evolución de las EV resulta difícil de determinar debido al sutil inicio o la ausencia de síntomas. En un estudio realizado por Yokokawa en el que se estudiaron 241 pacientes que habían sido remitidos para ablación por EV frecuentes, ciento ochenta pacientes (75%) experimentaron palpitaciones y 61 (25%) no. Entre los pacientes sintomáticos, aquellos con miocardiopatía tuvieron una duración significativamente mayor de las palpitaciones (135 ± 118 meses) en comparación con los pacientes con función normal del VI (35 ± 52 meses; $P < 0,0001$). La proporción de pacientes asintomáticos fue significativamente mayor en presencia de miocardiopatía (36/76, 47 %) que en presencia de función normal del VI (25/165, 15 %; $p < 0,0001$). Se llegó a la conclusión de que una mayor duración de las palpitaciones y la ausencia de síntomas se asoció a mayor prevalencia de miocardiopatía. En este mismo estudio se pudo observar que hubo una mayor prevalencia de varones entre los pacientes con miocardiopatía por EV en comparación de los pacientes con función del VI normal (51/76 [67 %], frente a 64/165 [39 %]; $p < 0,0001$).¹⁸.

¹⁸ . Yokokawa M, Kim HM, Good E, Chugh A, Pelosi Jr F, Alguire C, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2012;9:92–5.

La baja variabilidad de las EV en un período de registro de 24 h predice la aparición de una miocardiopatía independientemente de otros factores. Esta conclusión se basa en un estudio que se realizó para evaluar el impacto de la variabilidad en la frecuencia de EV a lo largo del día en la miocardiopatía inducida por EV. Se estudiaron 107 pacientes remitidos para ablación de EV frecuentes, todos los pacientes se sometieron a un Holter de 24 horas antes del procedimiento de ablación. Un total de 43 pacientes tenían miocardiopatía. En los pacientes con miocardiopatía, la carga de EV durante cuatro períodos de tiempo del día mostró una variabilidad en la distribución circadiana significativamente menor que en pacientes sin miocardiopatía ($24\% \pm 18\%$ vs $47\% \pm 30\%$; $P = .0001$; Figura 3) ¹⁹.

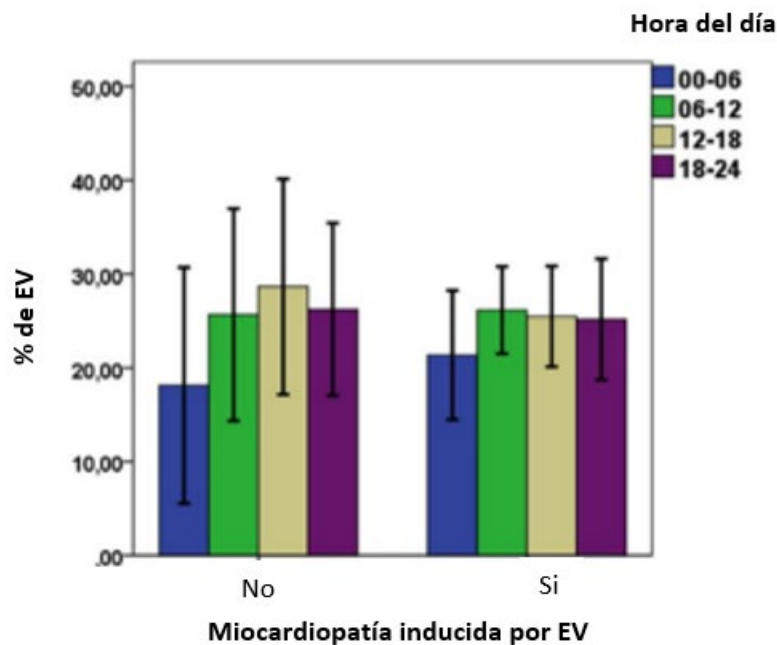


Figura 3. Distribución circadiana de EV en pacientes con y sin miocardiopatía. Se muestran los periodos de cuartiles del día con el % de EV y las desviaciones estándar por cuartil.

Aunque inicialmente se pensó que las EV originadas en el tracto de salida del ventrículo derecho eran la principal causa de aparición de una miocardiopatía inducida por EV,

¹⁹ . Bas HD, Baser K, Hoyt J, Yokokawa M, LaBounty T, Morady F, et al. Effect of circadian variability in frequency of premature ventricular complexes on left ventricular function. Heart Rhythm. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.07.038>

estudios más recientes muestran que el origen epicárdico es lo que conlleva mayor riesgo de miocardiopatía²⁰.

Los complejos QRS más anchos durante las EV son también un factor independiente de riesgo de aparición de miocardiopatías, esto se explica porque los complejos QRS amplios y el origen epicárdico pueden corresponder a un mayor grado de disincronía ventricular mecánica durante las EV y pueden tener efectos más nocivos en la función y el tamaño de la cámara ventricular. Con el objetivo de evaluar el impacto de la duración del QRS de las EV en el desarrollo de miocardiopatía, se revisó una serie consecutiva de 294 pacientes con EV idiopáticas frecuentes remitidos para ablación de EV, se evaluó el ancho del complejo EV-QRS. Se observó que el ancho fue significativamente mayor en pacientes con miocardiopatía que aquellos con una función ventricular normal (164 ± 20 ms vs 149 ± 17 ms; $P < .0001$). El sitio de origen de la EV tuvo un impacto en el ancho de la EV-QRS, las EV epiicárdicas tenían los complejos QRS más anchos. Los pacientes con EV que se originaban en el tracto de salida del ventrículo derecho o en los fascículos tenían los complejos QRS más estrechos. Una duración del QRS de >150 ms diferenciaba mejor a los pacientes con y sin miocardiopatía por EV. Se llegó a la conclusión de que EV más anchas y un origen epicárdico de EV se asocian con el desarrollo de miocardiopatía por EV independientemente de la carga de EV²¹.

En el 2011, Hilal Olgun evaluó el papel de la interpolación en la miocardiopatía inducida por EV. Este estudio fue realizado en 51 pacientes con EV frecuentes, catorce de los 21 pacientes (67 %) con miocardiopatía tenían EV interpoladas, en comparación con solo 6 de 30 pacientes (20 %) sin miocardiopatía inducida por EV. Los pacientes con EV interpoladas tenían una mayor carga de EV que los pacientes sin interpolación. La carga de EV interpoladas se correlacionó con la presencia de miocardiopatía. Tanto la carga de EV como la interpolación predijeron de forma independiente la miocardiopatía inducida por EV²².

²⁰ Marie Sadron Blaye-Felice¹, David Hamon², Frédéric Sacher³, Patrizio Pascale⁴. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: Related clinical and electrophysiologic parameters. Heart Rhythm. 2016 Jan;13(1):103-10. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.025.

²¹ . Yokokawa M, Kim HM, Good E, Crawford T, Chugh A, Pelosi F, et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2012;9:1460-4.

²² Olgun H, Yokokawa M, Baman T, Kim HM, Armstrong W, Good E, et al. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2011;8:1046-9.

Otro factor de riesgo para el desarrollo de miocardiopatía es el sexo masculino, un análisis multicéntrico de cohorte retrospectivo que incluyó a 1185 pacientes que se sometieron a ablación percutánea de EV idiopáticas entre 2004 y 2013, se observó que el sexo masculino puede ser un factor independiente de riesgo de aparición de miocardiopatía por EV²³.

4.3 Fisiopatología.

En muchos casos se desconoce el mecanismo real de las EV y en última instancia más de un proceso puede ser el responsable. Hay 3 mecanismos básicos que pueden estar operativos:

- Actividad desencadenada.
- Automaticidad.
- Reentrada.

El mecanismo puede tener relevancia clínica al considerar desencadenantes conductuales, otras enfermedades subyacentes, la eficacia de ciertos medicamentos y comprender los enfoques para los procedimientos de ablación con catéter.

La actividad desencadenada generalmente se atribuye a posdespolarizaciones mediadas por aumentos en el calcio intracelular²⁴.

La causa de la automaticidad en sí misma puede ser multifactorial, incluida una versión exagerada de la automaticidad normal como la atribuible a las catecolaminas intrínsecas o a los inotrópicos extrínsecos, y el aislamiento eléctrico atribuible a alguna barrera de mala conducción como la fibrosis²⁵.

Aunque la reentrada generalmente se considera más pertinente para las arritmias sostenidas, puede desempeñar un papel en las EV únicas. En ausencia de vías anatómicamente bien definidas, diferentes propiedades del tejido, como dos regiones adyacentes con diferentes velocidades de conducción y períodos refractarios, pueden ser suficientes. Un área de cicatriz, o una serie de cardiomiocitos conectados eléctricamente que serpentean a través de un área de fibrosis, puede proporcionar una vía que conduce

²³ Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, Kim HM, Mathew S, Tilz R, et al. Multicenter outcomes for catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1:116–23.

²⁴ Katta RP, Laurita KR. Cellular mechanism of calcium-mediated triggered activity in the heart. *Circ Res.* 2005; 96:535–542. doi: 10.1161/01.RES.0000159387.00749.3

²⁵ Murakawa Y, Inoue H, Koide T, Nozaki A, Sugimoto T. Reappraisal of the coupling interval of ventricular extrasystoles as an index of ectopic mechanisms. *Br Heart J.* 1992; 68:589–595. doi: 10.1136/hrt.68.12.589

mucho más lentamente que el tejido sano circundante durante un latido sinusal, de modo que el frente de onda despolarizante saliente resultante se encontraría miocardio que ya no era refractario, produciendo una EV²⁶.

Se han sugerido varios mecanismos celulares y extracelulares para desarrollar miocardiopatía por EV, pero el mecanismo fisiopatológico exacto sigue sin estar claro.

Se conocen tres mecanismos primarios que contribuyen en la génesis del compromiso contráctil sistólico: taquicardia, irregularidad y disincronía²⁷. Desde una perspectiva clínica, la disincronía del VI inducida por EV puede ser una explicación más directa de esta miocardiopatía. Se consideró que la miocardiopatía inducida por taquicardia podría compartir el mismo mecanismo para el desarrollo de la miocardiopatía por extrasístoles ventriculares. Sin embargo, muchos pacientes con EV frecuentes y miocardiopatía presentan frecuencias cardíacas dentro del promedio de lo normal²⁸.

4.5 Presentación clínica.

La presentación clínica de los pacientes con EV frecuentes es variable, pueden presentarse en una de las tres categorías siguientes:

- Asintomáticos
- Síntomas agudos causados por EV individuales.
- Síntomas debidos a los efectos hemodinámicos acumulados de las EV.

Los pacientes asintomáticos consultan tras la detección de la arritmia en una exploración física o un ECG de rutina. La presentación puede ser tardía y el carácter asintomático es un factor de riesgo de aparición de miocardiopatía inducida por EV²⁹. Entre los síntomas debido a los efectos agudos de las EV individuales están las palpitaciones, molestias

²⁶ Gregory M. Marcus .Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes .Circulation. 2020;141:1404–1418

²⁷ Sugumar H, Prabhu S, Voskoboinik A, Kistler P. Arrhythmia induced cardiomyopathy. J Arrhythm 2018; 34(4):376-83

²⁸ Wang Y, Eltit JM, Kaszala K et al. Cellular mechanism of cardiomyopathy induced by premature ventricular contraction. Heart rate. 2014; 11:2064–72. doi: 10.10/j.hrthm.2014.07.022.

²⁹ M. Yokokawa, H.M. Kim, E. Good, A. Chugh, F. Pelosi Jr., C. Alguire, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm., 9 (2012), pp. 92-95

torácicas o dificultad respiratoria. Los síntomas debidos al efecto acumulativo de las EV frecuentes pueden ir desde la fatiga leve hasta una insuficiencia cardíaca descompensada.

En casos excepcionales, la forma de presentación puede ser una muerte súbita cardíaca, y la presencia de EV frecuentes en esos pacientes debe motivar un estudio diagnóstico exhaustivo para detectar una posible cardiopatía estructural oculta. Otra forma de presentación es la que se da en algunos pacientes portadores de marcapasos biventricular, cuyas EV frecuentes pueden hacer que el beneficio obtenido con la resincronización no sea óptimo. En estos pacientes, debe considerarse el posible papel de las EV en la instauración inicial de la miocardiopatía³⁰.

El curso de tiempo para el desarrollo de miocardiopatía no está claro, pero se estima que ocurre dentro de meses hasta varios años ³¹.

El examen físico en pacientes sin insuficiencia cardíaca no nos aporta más que un pulso irregular causado por los latidos ectópicos, la auscultación cardíaca de unos pocos latidos puede ser la evaluación que identifique primero la presencia de una EV. Ese examen físico puede ser el primer indicio de la frecuencia de las EV, que finalmente puede resultar clínicamente relevante, dada la relación establecida entre las EV y la insuficiencia cardíaca, es importante evaluar los signos físicos de función sistólica reducida, ventrículo izquierdo dilatado y sobrecarga de volumen³².

4.6 Abordaje inicial.

Los pacientes con EV generalmente acuden a la atención clínica por dos razones: síntomas o un hallazgo incidental en el examen médico. El manejo inicial se debe centrar en identificar los desencadenantes de los síntomas, como son la ingesta de cafeína u otros estimulantes como el tabaco, el alcohol y la dieta, aunque es improbable que las modificaciones de la conducta tengan una influencia relevante en la reducción de la carga de EV, estas estrategias continúan siendo razonables dado su bajo riesgo y la posibilidad

³⁰ Rakesh Latchamsetty, Frank Bogun. Miocardiopatía inducida por extrasístoles ventriculares. DOI: 10.1016/j.recesp.2015.12.s

³¹ Hamon D, Blaye-Felice MS, Bradfield JS et al. Un nuevo parámetro combinado para predecir la miocardiopatía inducida por complejos ventriculares prematuros: impacto y reconocimiento del origen epicárdico . J Cardiovasc Electrofisiol 2016; 27 :709–17.

³² Lee GK, Klarich KW, Grogan M, Cha YM. Mature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012; 5:229–36. doi: 10.1161/CIRCER.111.963348.

de que aporten un posible efecto beneficioso secundario. Se debe identificar causas potencialmente reversibles de miocardiopatía, tales como alteraciones electrolíticas, isquemia, patología valvular significativa, hipoxia y alteraciones metabólicas. Puede ser difícil determinar si las EV precedieron a la miocardiopatía o fueron el resultado de ella. Por lo tanto, la miocardiopatía inducida por EV suele ser un diagnóstico de exclusión después de descartar otras posibles causas de miocardiopatía³³.

Los antecedentes familiares son importantes para dilucidar cualquier posible trastorno hereditario que pueda estar asociado con las EV y el riesgo de muerte súbita. A menudo es útil preguntar sobre cualquier miembro de la familia de primer grado que haya muerto repentinamente o a una edad temprana. Una historia familiar positiva en un paciente con EV debe aumentar la sospecha de displasia arritmogénica del ventrículo derecho y posiblemente de otras miocardiopatías hereditarias³⁴.

4.7 Estudios diagnósticos.

El estudio diagnóstico inicial de un paciente examinado por EV frecuentes debe evaluar la posible presencia de otras enfermedades cardíacas estructurales mediante ecocardiografía o prueba de esfuerzo, la monitorización Holter de doce derivaciones que permite cuantificar la carga de EV y la resonancia magnética cardíaca con gadolinio que resulta de especial utilidad para determinar la presencia de una cicatriz que podría requerir una evaluación más detallada³⁵.

4.7.1 Electrocardiograma.

Un ECG de 12 derivaciones sigue siendo la mejor herramienta no invasiva para evaluar la morfología de la EV y determinar la ubicación. Cuando se sospecha de una EV ya sea por la historia o el examen físico, es útil realizar una tira de ritmo durante 30 a 50 segundos con la esperanza de determinar una mejor frecuencia de EV y detectar la EV durante el registro de 12 derivaciones para permitir la evaluación morfológica más precisa, la EV idiopática suele originarse más frecuentemente en el tracto de salida del

³³ . DeBacker G, Jacobs D, Prineas R, et al. Ventricular premature contractions: a randomized non-drug intervention trial in normal men. *Circulation*. 1979;5:762–9.

³⁴ Gregory M. Marcus MD, More. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation*. 2020;141:1404–1418. DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.119.042434

³⁵ Rakesh Latchamsetty* y Frank Bogun. Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy Rakesh. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(4):365–369.

ventrículo derecho (TSVD). Otras localizaciones son el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), los fascículos de la rama izquierda del haz de His, los músculos papilares, las cúspides aórticas, la continuidad mitroaórtica, los anillos de las válvulas auriculoventriculares y el epicardio (figura 4)³⁶.

Comprender la ubicación de la EV puede proporcionar pistas sobre la enfermedad cardíaca subyacente, puede ayudar a dirigir el tratamiento médico y puede ser relevante para asesorar a los pacientes. La EV que se origina en el TSVD típicamente muestra configuración de bloqueo de rama izquierda con eje inferior y una transición precordial tardía ($>V3$). Si la transición es precoz ($\leq V3$), el origen puede ser en las cúspides aórticas, el TSVI o la zona basal del epicardio del VI. Cuando la transición es justamente en V3, el origen puede ser en TSVD o TSVI, pudiendo compararse para su distinción, la transición R/S en derivaciones precordiales de la EV frente a la del latido en RS (transición más precoz en las precordiales del EV frente al latido en RS, sugiere origen en TSVI y, viceversa, sugiere origen en TSVD). Por otro lado, la configuración de bloqueo de rama derecha indica un origen en el VI. La concordancia precordial positiva es indicativa de un origen en la zona basal del ventrículo, apareciendo una transición precordial a R/S más precoz cuando el origen se aproxima a zonas medias ventriculares. En estos casos el patrón qR en aVR orienta a un origen en el músculo papilar posteromedial. Cuando el foco de origen es a nivel intramural, es más difícil de localizar y un patrón específico no ha sido bien descrito. Un inicio lento del complejo expone un origen pericárdico (figura 5)³⁷.

³⁶ C. Hasdemir, S. Aktas, F. Govsa, et al. Demonstration of ventricular myocardial extensions into the pulmonary artery and aorta beyond the ventriculo-arterial junction. *Pacing Clin Electrophysiol.*, 30 (2007), pp. 534-539.

³⁷ Pablo J. Sánchez-Millán, Miguel Álvarez, Luis Tercedor. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic management. DOI: 10.1016/j.carcor.2016.04.005

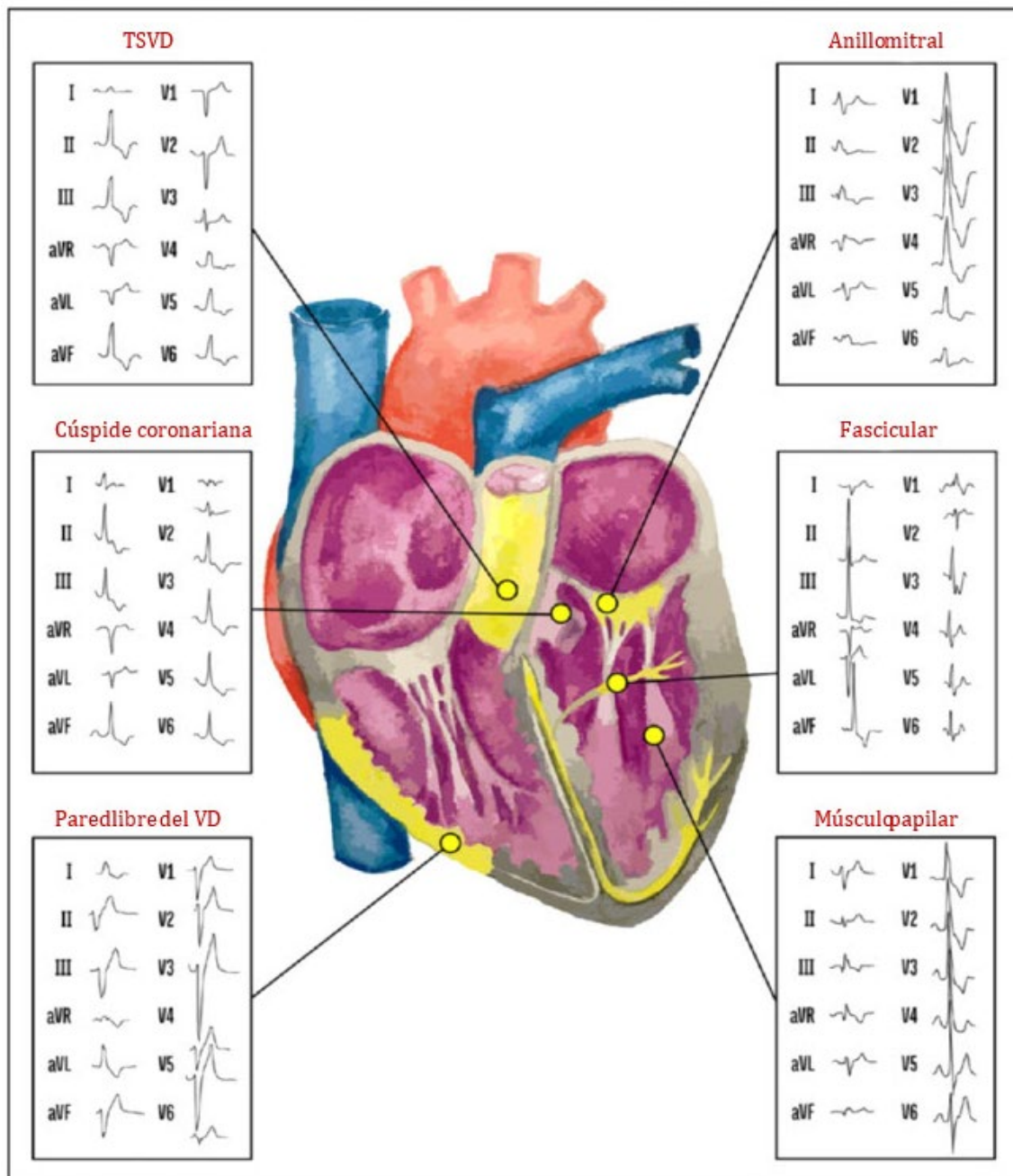


Figura 4. Ejemplo de electrocardiogramas de 12 derivaciones de ubicaciones comunes de extrasístoles ventriculares. VD indica ventrículo derecho; y TSVD, tracto de salida del ventrículo derecho. Traducido y adaptado de: Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. Circulation. 2020;141(17):1404-1418. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042434

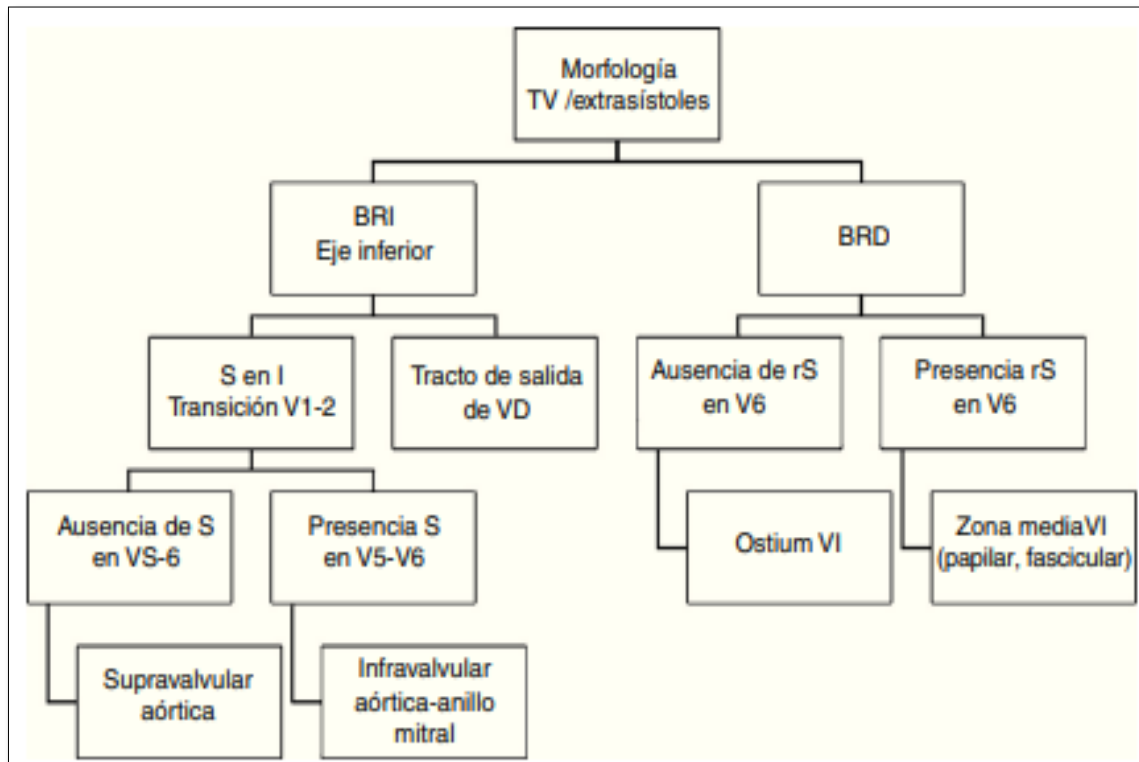


Figura 4. Algoritmo para la localización de la EV a través de la morfología electrocardiográfica de la EV.
 Tomado de: Pablo J. Sánchez-Millán, Miguel Álvarez, Luis Tercedor. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic management. DOI: 10.1016/j.carcor.2016.04.005

4.7.2 Holter.

Aunque durante mucho tiempo se consideró que la monitorización Holter de 24 horas era el estándar de oro para evaluar la frecuencia de las EV, la evidencia ha demostrado que pueden ocurrir variaciones diarias sustanciales y que se pueden requerir hasta 6 días de monitorización antes de que se observe la frecuencia máxima diaria de las EV. Un monitoreo Holter continuo durante 48 a 72 horas nos va a permitir evaluar de mejor manera la carga de EV³⁸.

La monitorización ambulatoria también es útil para hacer coincidir los síntomas del paciente con la aparición de EV y para determinar el número de morfologías diferentes. Los pacientes pueden presentarse con diversas manifestaciones electrocardiográficas, la forma más frecuente es aquellos pacientes que presentan extrasístoles ventriculares

³⁸ Lee GK, Klarich KW, Grogan M, Cha YM. Mature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5:229–36. doi: 10.1161/CIRCER.111.963348

monomórficas repetitivas frecuentes, otra forma de presentación sería en donde predominan rachas de TV no sostenida repetitivas (fenómeno de Gallavardin) que aparecen fundamentalmente en periodos de reposo y que pueden alternarse con extrasístoles ventriculares aislados y dobletes que pueden llegar a tener una presentación incesante³⁹.

4.7.3 Ergometría.

Resulta útil para evaluar enfermedad coronaria y condiciones heredofamiliares como síndrome QT largo congénito y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. Es conocido que el ejercicio puede inducir una gran variedad de trastornos del ritmo. Por este motivo, la prueba de esfuerzo debe tomarse en consideración como exploración complementaria en algunas situaciones específicas en pacientes con sospecha o ya diagnosticados de arritmias. La solicitud de una ergometría en pacientes con extrasístoles ventriculares frecuentes se fundamenta en la necesidad de ver el comportamiento de esta arritmia en el contexto del ejercicio. Las extrasístoles ventriculares benignas aparecen habitualmente en reposo, cuando la persona se encuentra más relajada y desaparecen en ejercicio⁴⁰.

4.7.4 Ecocardiograma.

Un ecocardiograma está indicado en casi todas las personas remitidas a la atención clínica debido a EV para excluir una cardiopatía estructural, evaluar la función ventricular y la presencia de alteraciones estructurales que podrían ser causa de extrasistolia ventricular. Algunos pacientes presentan EV que son lo suficientemente sintomáticos como para preocupar al paciente, pero no tan sintomáticos como para prohibir cualquier actividad. Si un paciente está sano y es físicamente activo sin limitación, no tiene antecedentes de síncope o síntomas compatibles con taquicardia ventricular, no tiene antecedentes familiares de muerte prematura o súbita, y ni un ECG en reposo, ni un examen físico que revele EV u otras anomalías, es razonable detenerse allí sin solicitar más pruebas. Siempre se debe alentar a los pacientes a que regresen si desarrollan síntomas que empeoran⁴¹.

³⁹ Loring Z, Hanna P, Pellegrini CN. La monitorización de ECG ambulatoria más prolongada aumenta la identificación de ectopia clínicamente significativa. *Pacing Clin Electrofisiol.* 2016;39:592–597. doi: 10.1111/ritmo.12852.

⁴⁰ María S. ejercicio en pacientes con extrasístoles ventriculares. Grupo de Trabajo de Cardiología del Deporte. 2018 sociedad española de cardiología.

⁴¹ Gregory M. Marcus MD, More. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation.* 2020;141:1404–1418. DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.119.042434

Entre los hallazgos ecocardiográficos más frecuentes en pacientes con cardiomiopatía inducida por EV se encuentra el incremento en los diámetros o volúmenes del ventrículo izquierdo, estos pueden ser cambios tempranos y que preceden cambios más groseros como la reducción de la fracción de eyección del VI, la cual debe medirse en ciclos de 2 latidos sinusales consecutivos sin EV ⁴².

4.7.5 Resonancia magnética cardíaca.

Se debe considerar una resonancia magnética cardíaca cuando la EV no surge de una ubicación común (como el tracto de salida del ventrículo derecho) o cuando hay taquicardia ventricular sostenida o función sistólica ventricular reducida. Permite identificar enfermedades infiltrativas, edema miocárdico, fibrosis, así como para detectar displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Las imágenes de resonancia magnética cardíaca pueden ser difíciles de interpretar en el contexto de EV frecuentes debido a las dificultades de sincronización. El realce tardío observado en una resonancia magnética cardíaca puede ayudar a visualizar la cicatriz cardíaca⁴³ ayudando a planificar y guiar los procedimientos de ablación con catéter⁴⁴.

En un estudio realizado con el objetivo de determinar la capacidad de la resonancia magnética cardíaca para detectar alteraciones estructurales a nivel cardíaco en pacientes con ecocardiograma Doppler normal, se incluyeron 66 pacientes con arritmia ventricular frecuente, taquicardia ventricular o muerte súbita. A todos los pacientes se les llevó a cabo una resonancia magnética cardíaca con protocolo para evaluar miocardiopatías. Se observó que el 57% de los pacientes presentaron alguna alteración estructural, las patologías diagnosticadas más prevalentes fueron la secuela de miocarditis, el miocardio no compactado y la secuela de infarto subendocárdico. Este trabajo demuestra que en pacientes con arritmia ventricular frecuente con ecocardiograma Doppler normal, la realización de una resonancia magnética cardíaca

⁴² Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ et al. Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony by Stain-Tracking Strain Imaging Comparison Between Longitudinal, Circumferential, and Radial Strain in Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1944–52. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.040

⁴³ Hoey ET, Gulati GS, Ganeshan A, Watkin RW, Simpson H, Sharma S. Cardiovascular MRI for the evaluation of infectious and inflammatory diseases of the heart. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 197: 103–112. doi: 10.2214/AJR.10.5666

⁴⁴ El Kadri M, Yokokawa M, Labounty T, Mueller G, Crawford T, Good E, Jongnarangsin K, Chugh A, Ghanbari H, Latchamsetty R, et al. Effect of ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rate* 2015;12:706–713. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.12.017

con gadolinio permite detectar en más de la mitad de los casos alguna alteración estructural (tabla 4)⁴⁵.

PATOLOGÍA	N %
Miocarditis	16 (24,2)
Miocardio no compacto	11 (16,6)
Disfunción sistólica de VI	11 (16,6)
Infarto de miocardio	7 (10,6)
Hipertrofia del VI	7 (10,6)
Dilatación del VI	5 (7,5)
Dilatación del VD	3 (4,5)
Disfunción sistólica del VD	1 (1,5)
Cardiopatía chagàsica	1 (1,5)
Displasia arritmogénica del VD	1 (1,5)

Tabla 4. Tipos de anomalías detectadas por la resonancia magnética cardíaca.

4.8 Tratamiento.

Se inicia tratamiento destinado a la supresión de las EV cuando los síntomas son molestos, hay presencia de una miocardiopatía, las EV desencadenen arritmias ventriculares malignas y las EV limitan la obtención de los resultados óptimos del marcapasos biventricular. No se ha determinado todavía si los pacientes sin síntomas o sin evidencia de miocardiopatía, pero con EV muy frecuentes, deben ser tratados con fármacos o con ablación para prevenir el futuro riesgo de miocardiopatía o si es mejor repetir la evaluación de la función del ventrículo izquierdo⁴⁶.

El tratamiento incluye el manejo de las causas secundarias e identificar qué pacientes pueden beneficiarse del tratamiento farmacológico o intervencionista.

⁴⁵ Maldonado, Sebastián; de Stefano, Luciano; Pérez de Arenaza, Diego; Maid, Gustavo F.; Falconi, Mariano; Pietriani, Marcelo; Dragonetti, Laura; Pérez Etchepare, Raúl; García-Mónaco, Ricardo; Belziti, César. Diagnostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Patients with Frequent Ventricular Arrhythmia and Normal Doppler Echocardiography. Rev. argent. cardiol ; 81(6): 498-504, dic. 2013. *ilus, graf, tab*

⁴⁶ Rakesh Latchamsetty* y Frank Bogun. Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy Rakesh. Rev Esp Cardiol. 2016;69(4):365–369.

4.8.1. Cambios en el estilo de vida.

Los datos sobre los factores de riesgo modificables de las EV son escasos. En un estudio de 1424 participantes asignados a monitoreo Holter de 24 horas se observó que, de las características modificables, el aumento en la presión arterial sistólica se asoció con un 9 % más de EV, realizar regularmente ningún ejercicio o ejercicio de baja intensidad en comparación con más actividad física se asoció con 15 % más EV, y aquellos con antecedentes de tabaquismo presentaron un promedio de 18 % más EV que los que nunca fumaron. Brindando una razón más para recomendar enfáticamente, controlar los niveles de presión arterial, realizar actividad física y evitar o dejar de fumar⁴⁷.

Los expertos recomiendan evitar la cafeína. Prineas publicó un estudio en 1980 que demostró una relación estadísticamente significativa entre el consumo de cafeína y la presencia de una EV en un registro de ECG de 2 minutos. Este estudio se hizo mediante una encuesta de población sistemática de 7311 hombres, de 37 a 57 años de edad y sin antecedentes de enfermedad cardíaca o diabetes. Estos participantes consumieron en promedio 5 tazas de café por día⁴⁸.

En un ensayo aleatorizado de 81 hombres con EV no se logró mostrar una reducción entre los asignados al azar a 6 semanas de cafeína, alcohol y abstinencia de fumar más un programa de ejercicios versus aquellos asignados al azar al control⁴⁹. Y en un análisis de más de 1,000 personas asignadas al azar a un monitoreo Holter de 24 horas, no se pudo detectar ninguna relación entre la cafeína y las EV⁵⁰.

4.8.2. Terapia médica.

El tratamiento está indicado en pacientes con síntomas, disfunción sistólica del VI, arritmias ventriculares malignas desencadenadas por EV y estimulación biventricular subóptima en aquellos con terapia de resincronización cardíaca. Queda en duda el inicio del tratamiento en pacientes que tienen una carga de EV muy alta, con la finalidad de prevenir la posible aparición de disfunción ventricular, a estos pacientes se les debe llevar

⁴⁷ Kerola T, Dewland TA, Vittinghoff E, Heckbert SR, Stein PK, Marcus GM. Predictores modificables de ectopia ventricular en la comunidad. Asociación del corazón de J Am. 2018;7:e010078. doi: 10.1161 / JAHA.118.010078.

⁴⁸ Prineas RJ, Jacobs DR Jr, Crow RS, Blackburn H. Coffee, Tea, and VPB. Chronic disease J. 1980; 33: 67–72. doi: 10.1016/0021-9681(80)90029-6

⁴⁹ DeBacker G, Jacobs D, Prineas R, Crow R, Vilandre J, Kennedy H, Blackburn H. Ventricular Premature Contractions: A Randomized Nonmedication Intervention Trial in Normal Men. Circulation.1979;59:762–769. doi: 10.1161/01.cir.59.4.762

⁵⁰ Dixit S, Stein PK, Dewland TA, Dukes JW, Vittinghoff E, Heckbert SR, Marcus GM. Consumption of products with caffeine and cardiac ectopy. J Heart Association Am. 2016;5:e002503.

un control frecuente de función ventricular y valorar la aparición de síntomas debilitantes⁵¹.

En la farmacoterapia destinada a suprimir las EV, se incluyen bloqueadores beta, antagonistas del calcio y otros fármacos antiarrítmicos. En pacientes con una frecuencia cardíaca inicial lenta o en aquellos con una mayor carga de EV debido a bradicardia, los bloqueadores beta con actividad simpaticomimética intrínseca pueden ser particularmente útiles. Ante la presencia de contraindicaciones para el uso de betabloqueantes, se debe de considerar el uso de antagonistas de calcio no dihidropiridínicos que son mucho más efectivos en casos de ausencia de cardiopatía estructural. Si el tratamiento con estos fármacos no produce un adecuado beneficio clínico, se deben considerar otros fármacos antiarrítmicos⁵².

Para el paciente que necesita tratamiento y prefiere evitar la ablación con catéter, para quien la ablación con catéter ha fallado o que puede no ser un buen candidato para la ablación (debido a fragilidad o EV multifocales), los medicamentos antiarrítmicos adicionales a considerar como segunda opción incluyen flecainida, propafenona, sotalol o mexiletina⁵³.

Los fármacos antiarrítmicos de clase I y III logran tasas más altas de reducción de EV $\geq 70\%$ en más del 90 % de los pacientes que toman flecainida y en el 55 % de los pacientes que toman mexiletina⁵⁴.

Aunque la amiodarona es eficaz y es uno de los pocos fármacos antiarrítmicos que pueden administrarse de forma segura en el contexto de una función sistólica gravemente reducida⁵⁵, el perfil de efectos secundarios asociado con el uso a largo plazo hace que sea

⁵¹ Pablo J. Sánchez-Millán* , Miguel Álvarez y Luis Tercedor Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic management. *Cardiac Electrophysiology*. 2018; 53(1):28–33

⁵² Wang Y, Ratel D, Wang DW et al. Ventricular arrhythmia aggravated by beta-1-adrenergic blockers. *Pacemaker Clin Electrophysiol*. 2013; 36:1348–56. doi:10.1111/step.12196.

⁵³ Capucci A, Di Rasquale G, Boriani G et al. A double-blind crossover comparison of slow-release flecainide and mexiletine in the treatment of stable premature ventricular complexes. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1991; 11:23–33.

⁵⁴ Zhong L, Lee YH, Huang XM et al. Relative efficacy of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs in the treatment of premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heart rate*. 2014; 11:187–93. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.033

⁵⁵ Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzari D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333:77–82. doi: 10.1056/NEJM199507133330201

menos preferible en pacientes más jóvenes. En general, la amiodarona se reserva para pacientes mayores y para aquellos que no tienen otras opciones⁵⁶.

El fracaso de un fármaco puede deberse a una eficacia insuficiente o a una intolerancia al medicamento. Es importante indicar a los pacientes sobre los efectos secundarios de los medicamentos dada la alternativa razonable de la ablación con catéter.

4.8.3. Ablación por catéter.

La ablación percutánea ha pasado a ser una opción efectiva y relativamente segura como alternativa al tratamiento farmacológico para la eliminación de las EV. En las actuales Guías de Práctica Clínica sobre el manejo de arritmias ventriculares de la Sociedad Europea de Cardiología se recomienda como primera opción terapéutica los fármacos antiarrítmicos de la clase I en el caso de EV cuyo origen es del VI, cúspides aórticas o epicardio, quedando la ablación como segunda opción terapéutica en caso de fracaso de los mismos o que el paciente no desee tomar medicación antiarrítmica. Sin embargo, si el origen es en el TSVD, la ablación puede ser considerada de primera elección debido a su alta tasa de éxito y bajo riesgo de complicaciones en pacientes sintomáticos o con aparición de disfunción ventricular (tabla 5)⁵⁷.

VD		Ablación con catéter en paciente sintomáticos y/o tras fallo de los antiarrítmicos (BB) o cuando aparece disfunción ventricular.	
TV/EV de tracto de salida	VI/Cuspides aorticas/epicardicas	Tratamiento con fármacos clase I en pacientes asintomáticos	I-C
		Ablación con catéter realizada por operadores experimentados cuando fallan los fármacos clase I, o es deseo del paciente con síntomas.	Ila-B
TV/EV fasciculares izquierdas		Ablación con catéter como tratamiento de primera línea	I-B
		BB, verapamilo o clase I cuando la ablación no está disponible o no la prefiere el paciente.	I-C
TV/EV papilar o anillos AV		BB, verapamilo o clase I	I-C
		Ablación con catéter cuando fallan los fármacos o es deseo del paciente	Ila-B

⁵⁶ Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. N Engl J Med. 1995; 333:77–82. doi: 10.1056/NEJM199507133330201.

⁵⁷ Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Prevention of Sudden Cardiac Death. Heart Rhythm Society. Circulation 2018;138:e272–e391.

Tabla 5. Indicaciones terapéuticas actuales de las extrasístoles ventriculares dependiente de la localización del foco. AV :auriculoventricular, BB: betabloqueantes, TV: taquicardia ventricular, VD: ventrículo derecho.

En un análisis multicéntrico de 1.185 pacientes tratados con ablación percutánea por EV idiopáticas, se observó una tasa global de éxito agudo de la intervención en cuanto a la eliminación de las EV de un 84%. Los factores predictivos del éxito del tratamiento fueron la localización de las EV en el tracto de salida ventricular derecho y el carácter monomórfico frente a las morfologías múltiples de las EV. En ese estudio, la FEVI media de los 245 pacientes con miocardiopatía inducida por EV mostró mejoría, pues pasó del 38 al 50% ($p < 0,01$)⁵⁸.

Múltiples estudios han corroborado el efecto beneficioso de la ablación para los pacientes con miocardiopatía inducida por EV y FEVI normalizada, que a menudo se ha cifrado en más del 80% de los pacientes a los que se ha practicado con éxito la ablación (figura 6)⁵⁹.

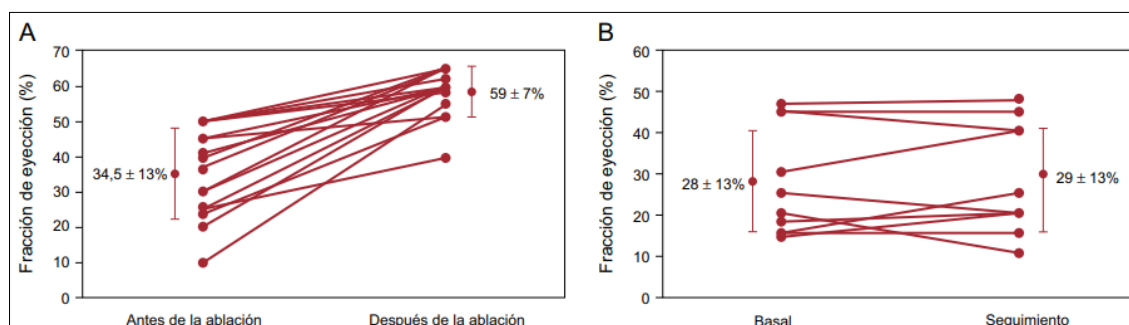


Figura 5. Pacientes con miocardiopatía inducida por extrasístoles ventriculares a los que se le practicó con éxito una ablación percutánea y presentaron una mejoría significativa de la fracción de eyección (A) en comparación con un grupo de control no tratado con ablación que no presentaba mejora alguna de la fracción de eyección al cabo de 19 meses(B)

A continuación, se presenta un flujo de trabajo al considerar la evaluación y el manejo de pacientes con EV predominantemente monomórficas (Figura 7)⁶⁰. El flujo de trabajo debe usarse después de que se hayan abordado las causas fácilmente reversibles de las EV o la fracción de eyección reducida. La ausencia de otras causas claras para la función sistólica reducida puede respaldar intentos más agresivos para determinar si la supresión de la EV produce una mejoría.

⁵⁸ Deyell MW, Park KM, Han Y, et al. Predictores de recuperación de la disfunción ventricular izquierda después de la ablación de despolarizaciones prematuras ventriculares frecuentes Ritmo cardiaco. 2012; 9:1465–72.

⁵⁹ Bogun F, Crawford T, Reich S, Koelling TM, Armstrong W, Good E, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: Comparison with a control group without intervention. Heart Rhythm. 2007;4:863–7.

⁶⁰ Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. Circulation. 2020;141(17):1404–1418. Doi:10.1161/CIRCULATIONNAHA.119.042434

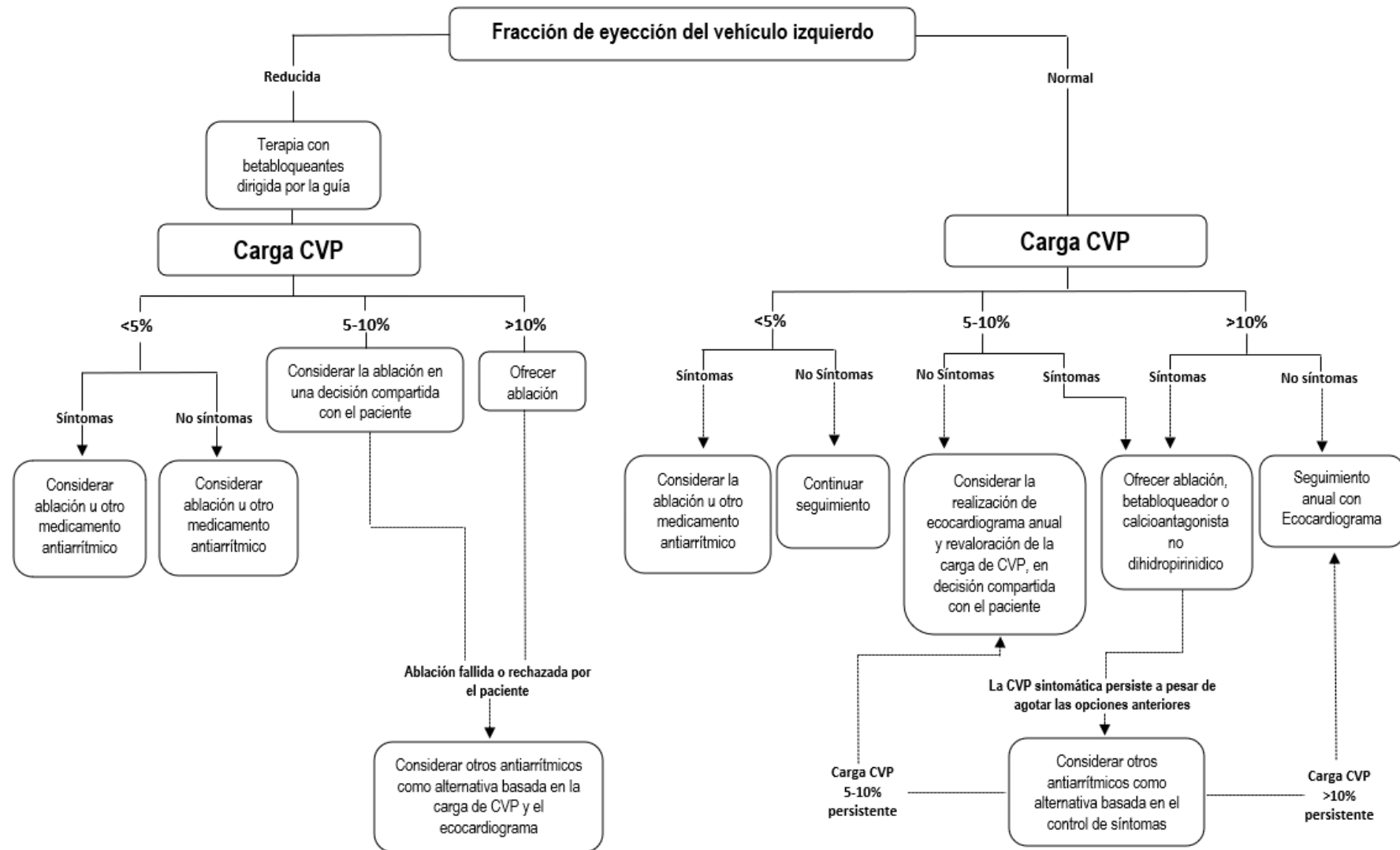


Figura 6: Flujograma de trabajo sugerido al considerar la evaluación y el manejo de pacientes con EV predominantemente monomórficas

5. CASO CLÍNICO.

Mayo 2022. Se presenta el caso de un masculino de 25 años de edad, que carece de antecedentes familiares de interés y niega hábitos.

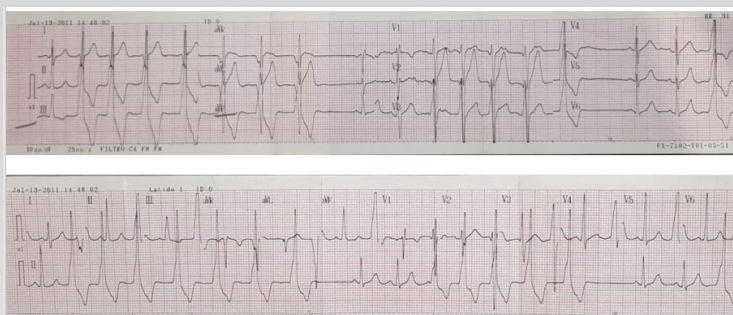
Diagnosticado en 2011 de extrasístoles ventriculares idiopáticas. Holter: EV monomorfa >41 mil en 24 horas, duplas, episodios de taquicardia ventricular no sostenida y sostenida. Ergometría con desaparición de las extrasístoles durante el esfuerzo. ETT normal. RM cardiaca descarta patología estructural. Inicia tratamiento farmacológico con bloqueante cálcico.

En febrero de 2013 consulta asintomático, con un pulso irregular. Holter con presencia de extrasistolia ventricular monofocal muy frecuente. ETT: DDVI 52mm, DSVI 37mm, Frac de Ac. 28% y Fey: 54%.

En mayo de 2013 es sometido a procedimiento de ablación de EV. Se ubica sitio de mayor precocidad a nivel del seno coronariano izquierdo. Se aplica radiofrecuencia en dicha región con desaparición de la arritmia de forma instantánea. Post-ablación, el paciente se mantiene en ritmo sinusal, asintomático.

Se realiza Holter de 24 horas en mayo de 2014 con trazado en ritmo sinusal durante todo el estudio. ETT que mostró DDVI 56mm, DSVI 28mm, Frac de Ac. 49% con Fey conservada.

Exámenes de control realizados en febrero de 2022: ETT con diámetros diastólico ventricular izquierdo adecuado para la edad y superficie corporal con función sistólica y diastólica conservada. Holter de 24 horas en ritmo sinusal sin arritmias ventriculares.



6. CONCLUSIONES.

La presencia de extrasístoles ventriculares se observa con frecuencia en la población general y frecuentemente se las asocia a un buen pronóstico, sin embargo, son una causa poco conocida de disfunción sistólica del VI en pacientes sin cardiopatía estructural aparente.

La prevalencia de las EV incrementa progresivamente por las comorbilidades, la edad de los pacientes a los que se criba y la duración de la monitorización.

La supresión de las EV mediante tratamiento farmacológico o ablación está indicada en pacientes sintomáticos y quienes presenten deterioro de la función ventricular.

No se dispone de evidencia suficiente para tratar las EV en pacientes asintomáticos y sin deterioro de la FEVI como medida de prevención para el desarrollo de miocardiopatía.

La ablación exitosa del foco de EV ha demostrado la mejoría, tanto clínica como de la función ventricular, por lo que debe considerarse como posible terapia de primera línea, sobre todo cuando es foco de la EV es el tracto de salida del ventrículo derecho.

Palabras claves: Extrasístoles ventriculares, miocardiopatía.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- Gallavardin L. Extended ventricular extrasystoles and tachycardiac paroxysms. *Arch Evol Heart* 1922; 15: 298–306.
- Rosenbaum MB. Classification of ventricular extrasystoles according to form. *J Electrocardiol* 1969; 2:289–98.
- Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long term follow up of a symptomatic the al the subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *NEnglJMed*.1985;312:193–7.
- Duffee DF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with suspected idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 1998; 73:430–3. doi: 10.1016/S0025-6196(11)63724-5.
- Chug S, Shen W, Luria D, Smith H. First evidence of premature ventricular complex induced cardiomyopathy: A potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovascular electrophysiology* 2000; 11:328-9.
- Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709–15.
- Huizar JF, Kaszala K, Potfay J et al. Left ventricular systolic dysfunction induced by ventricular ectopy: a novel model for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:543–9.
- Eulalio Bereziuk. *Electrocardiografía* 1997.
- Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulación*. 1971 jul;44(1):130-42.
- Gopinathannair R, Etheridge S, Marchlinski F, Spinale F, Lakkireddy D, Olshansky B. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: mechanisms, recognition, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(15):1714-28.
- Sugumar H, Prabhu S, Voskoboinik A, Kistler P. Arrhythmia induced cardiomyopathy. *J Arrhythm* 2018; 34(4):376-83.
- J B Kostis, K McCrone, A E Moreyra, S Gotzoyannis, N M Aglitz, N Natarajan, P T Kuo. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation*. 1981. Jun;63(6):1351-6. doi: 10.1161/01.cir.63.6.1351.
- Feven Ataklte, Sebhat Erqou, Jari Laukkanen, Stephen Kaptoge. Metaanalysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. *Am J Cardiol*. 2013;112:1263–70.
- Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan A Y, ET AL. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2328–44.
- Del Carpio Munoz F, Syed F, Noheria A, Cha Y, Friedman P, Hammill S, et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22(7):791-8.
- Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2010;7:865–9.
- Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandym MC, Heckbert SR, Siscovick DS, et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:101–9.
- Yokokawa M, Kim HM, Good E, Chugh A, Pelosi Jr F, Alguire C, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012;9:92–5.
- Bas HD, Baser K, Hoyt J, Yokokawa M, LaBounty T, Morady F, et al. Effect of circadian variability in frequency of premature ventricular complexes on left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.07.038>.
- Marie Sadron Blaye-Felice 1, David Hamon 2, Frédéric Sacher 3, Patrizio Pascale. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: Related clinical and electrophysiologic parameters. *Heart Rhythm*. 2016 Jan;13(1):103-10.doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.025.
- Yokokawa M, Kim HM, Good E, Crawford T, Chugh A, Pelosi F, et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012;9:1460–4..
- Olgun H, Yokokawa M, Baman T, Kim HM, Armstrong W, Good E, et al. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2011;8:1046–9.
- Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, Kim HM, Mathew S, Tilz R, et al. Multicenter outcomes for catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:116–23.

24. Katra RP, Laurita KR. Cellular mechanism of calcium-mediated triggered activity in the heart. *Circ Res.* 2005; 96:535–542. doi: 10.1161/01.RES.0000159387.00749.3.
25. Murakawa Y, Inoue H, Koide T, Nozaki A, Sugimoto T. Reappraisal of the coupling interval of ventricular extrasystoles as an index of ectopic mechanisms. *Br Heart J.* 1992; 68:589–595. doi: 10.1136/hrt.68.12.589.
26. Gregory M. Marcus. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation.* 2020;141:1404–1418.
27. Sugumar H, Prabhu S, Voskoboinik A, Kistler P. Arrhythmia induced cardiomyopathy. *J Arrhythm* 2018; 34(4):376-83.
28. Wang Y, Eltit JM, Kaszala K et al. Cellular mechanism of cardiomyopathy induced by premature ventricular contraction. *Heart rate.* 2014; 11:2064–72. doi: 10.10/j.hrthm.2014.07.022.
29. M. Yokokawa, H.M. Kim, E. Good, A. Chugh, F. Pelosi Jr., C. Alguire, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm.*, 9 (2012), pp. 92-95.
30. Rakesh Latchamsetty, Frank Bogun. Miocardiopatía inducida por extrasístoles ventriculares. DOI: 10.1016/j.recesp.2015.12.s.
31. Hamon D, Blaye-Felice MS, Bradfield JS et al. Un nuevo parámetro combinado para predecir la miocardiopatía inducida por complejos ventriculares prematuros: impacto y reconocimiento del origen epicárdico. *J Cardiovasc Electrofisiol* 2016; 27 :709–17..
32. Lee GK, Klarich KW, Grogan M, Cha YM. Mature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5:229–36. doi: 10.1161/CIRCER.111.963348.
33. DeBacker G, Jacobs D, Prineas R, et al. Ventricular premature contractions: a randomized non-drug intervention trial in normal men. *Circulation.* 1979;5:762–9.
34. Gregory M. Marcus MD, More. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation.* 2020;141:1404–1418. DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.119.042434.
35. Rakesh Latchamsetty* y Frank Bogun. Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy Rakesh. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(4):365–369.
36. C. Hasdemir, S. Aktas, F. Govsa, et al. Demonstration of ventricular myocardial extensions into the pulmonary artery and aorta beyond the ventriculo-arterial junction. *Pacing Clin Electrophysiol.*, 30 (2007), pp. 534-539.
37. Pablo J. Sánchez-Millán, Miguel Álvarez, Luis Tercedor. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic management. DOI: 10.1016/j.carcor.2016.04.005
38. Lee GK, Klarich KW, Grogan M, Cha YM. Mature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5:229–36. doi: 10.1161/CIRCER.111.963348.
39. Loring Z, Hanna P, Pellegrini CN. La monitorización de ECG ambulatoria más prolongada aumenta la identificación de ectopia clínicamente significativa. *Pacing Clin Electrofisiol.* 2016;39:592–597. doi: 10.1111/ritmo.12852.
40. María S. ejercicio en pacientes con extrasístoles ventriculares. Grupo de Trabajo de Cardiología del Deporte. 2018 sociedad española de cardiología.
41. Gregory M. Marcus MD, More. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation.* 2020;141:1404–1418. DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.119.042434.
42. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ et al. Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony by Stain-Tracking Strain Imaging Comparison Between Longitudinal, Circumferential, and Radial Strain in Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:1944–52. doi: 10.10/j.jacc.2008.02.040.
43. Hoey ET, Gulati GS, Ganeshan A, Watkin RW, Simpson H, Sharma S. Cardiovascular MRI for the evaluation of infectious and inflammatory diseases of the heart. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 197: 103–112. doi: 10.2214/AJR.10.5666.
44. El Kadri M, Yokokawa M, Labounty T, Mueller G, Crawford T, Good E, Jongnarangsin K, Chugh A, Ghanbari H, Latchamsetty R, et al. Effect of ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rate* 2015;12:706–713. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.12.017.
45. Maldonado, Sebastián; de Stefano, Luciano; Pérez de Arenaza, Diego; Maid, Gustavo F.; Falconi, Mariano; Pietriani, Marcelo; Dragonetti, Laura; Pérez Etchepare, Raúl; García-Mónaco, Ricardo; Belziti, César. Diagnostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Patients with Frequent Ventricular Arrhythmia and Normal Doppler Echocardiography. *Rev. argent. cardiol* ; 81(6): 498-504, dic. 2013. ilus, graf, tab.
46. Rakesh Latchamsetty* y Frank Bogun. Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy Rakesh. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(4):365–369.
47. Kerola T, Dewland TA, Vittinghoff E, Heckbert SR, Stein PK, Marcus GM. Predictores modificables de ectopia ventricular en la comunidad. *Asociación del corazón de J Am.* 2018;7:e010078. doi: 10.1161/JAHA.118.010078.

48. Prineas RJ, Jacobs DR Jr, Crow RS, Blackburn H. Coffee, Tea, and VPB. *Chronic disease J.* 1980; 33: 67–72. doi: 10.1016/0021-9681(80)90029-6.
49. DeBacker G, Jacobs D, Prineas R, Crow R, Vilandre J, Kennedy H, Blackburn H. Ventricular Premature Contractions: A Randomized Nonmedication Intervention Trial in Normal Men. *Circulation.* 1979;59:762–769. doi: 10.1161/01.cir.59.4.762.
50. Dixit S, Stein PK, Dewland TA, Dukes JW, Vittinghoff E, Heckbert SR, Marcus GM. Consumption of products with caffeine and cardiac ectopy. *J Heart Association Am.* 2016;5:e002503..
51. Pablo J. Sánchez-Millán* , Miguel Álvarez y Luis Tercedor Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic management. *t cardiocor e .* 2 0 1 8;53(1):28–33.
52. Wang Y, Ratel D, Wang DW et al. Ventricular arrhythmia aggravated by beta-1-adrenergic blockers. *Pacemaker Clin Electrophysiol.* 2013; 36:1348–56. doi:10.1111/step.12196.
53. Capucci A, Di Rasquale G, Boriani G et al. A double-blind crossover comparison of slow-release flecainide and mexiletine in the treatment of stable premature ventricular complexes. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1991; 11:23–33.
54. Zhong L, Lee YH, Huang XM et al. Relative efficacy of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs in the treatment of premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heartrate.* 2014;11:18793. doi:10.1016/j.hrthm.2013.10.033.
55. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333:77–82. doi: 10.1056/NEJM199507133330201.
56. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1995; 333:77–82. doi: 10.1056/NEJM199507133330201.
57. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Heart Rhythm Society. Circulation* 2018;138:e272–e391.
58. Deyell MW, Park KM, Han Y, et al. Predictores de recuperación de la disfunción ventricular izquierda después de la ablación de despolarizaciones prematuras ventriculares frecuentes *Ritmo cardiaco.* 2012; 9:1465–72.
59. Bogun F, Crawford T, Reich S, Koelling TM, Armstrong W, Good E, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: Comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm.* 2007;4:863–7.
60. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation.* 2020;141(17):1404–1418. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042434