

## Editorial

## Miocardiopatía inducida por extrasístoles ventriculares



## Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy

Rakesh Latchamsetty\* y Frank Bogun

Department of Internal Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, University of Michigan Hospital, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 28 de febrero de 2016

## INTRODUCCIÓN

A las extrasístoles ventriculares (EV) en ausencia de cardiopatía estructural conocida se las solía considerar una entidad benigna. Los estudios iniciales que respaldaban esta conclusión tenían limitaciones derivadas de su pequeño tamaño muestral y del poco empleo de exploraciones cardíacas durante el seguimiento posterior. Estudios más recientes han revelado los efectos a largo plazo de las EV frecuentes y su capacidad de causar o contribuir a producir síntomas de miocardiopatía e insuficiencia cardíaca. Este editorial examina los factores de riesgo asociados a la aparición de una miocardiopatía asociada a EV. También analiza las opciones terapéuticas existentes centrándose en la ablación percutánea y comenta los riesgos generales y la efectividad de la ablación y el tratamiento médico. Por último, intenta proponer un marco de referencia para el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con una miocardiopatía inducida por EV o con riesgo de sufrir dicho trastorno.

## PREVALENCIA Y PRONÓSTICO

La prevalencia de las EV depende de las comorbilidades de los pacientes a los que se criba y la duración de la monitorización. En la población general, se estima que se observan más de 60 EV/h en alrededor de un 1-4% de las personas<sup>1</sup>. El pronóstico de las EV frecuentes depende del sustrato cardíaco. Se sabe desde hace tiempo que las EV con alta frecuencia en los pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, como un infarto de miocardio previo, tienen influencia adversa en el pronóstico<sup>2</sup>.

Durante años se consideró que los pacientes con EV frecuentes 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<sup>1</sup>. Estudios más recientes han mostrado claramente los posibles efectos nocivos de las EV frecuentes en pacientes con un corazón aparentemente normal.

Se ha establecido claramente la aparición y la reversibilidad de la miocardiopatía inducida por EV. Aunque existen múltiples

factores predictivos de la miocardiopatía inducida por EV, parece que los pacientes con EV muy frecuentes tienen un riesgo especialmente alto, y un estudio ha mostrado que un umbral de carga de EV del 24% es el de máximas sensibilidad y especificidad para predecir la aparición de una miocardiopatía<sup>3</sup>. Estudios más recientes han demostrado que puede predecirse un aumento del riesgo cardíaco a largo plazo por cifras de EV aún menores. Un reciente estudio de Dukes et al<sup>4</sup> ha mostrado que los pacientes que se encontraban en el cuartil más alto de carga de EV (0,123-17,7%) tenían mayor riesgo de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), aparición de insuficiencia cardíaca congestiva y mortalidad que los pacientes que del cuartil más bajo de carga de EV (0-0,002%) durante una mediana de seguimiento > 13 años (figura 1). En dicho estudio, la insuficiencia cardíaca mostró correlación con una carga de EV muy inferior a la tradicionalmente asociada a la miocardiopatía inducida por EV. En esta muestra no se estableció el papel causal o modificable de las EV, y serán necesarios nuevos estudios a largo plazo para confirmar si una carga de EV baja de este tipo puede conducir a una miocardiopatía inducida por EV.

## FACTORES DE RIESGO DE APARICIÓN DE UNA MIOCARDIOPATÍA INDUCIDA POR EXTRASÍSTOLES VENTRICULARES

Entre los factores de riesgo de aparición de miocardiopatía inducida por EV identificados, se encuentran la alta frecuencia de EV, el mayor tiempo de evolución de las EV, las EV con complejos QRS epicárdicos o amplios, las EV interpoladas, el sexo masculino, la invariabilidad a corto plazo de la carga de EV y las EV que se dan en pacientes asintomáticos.

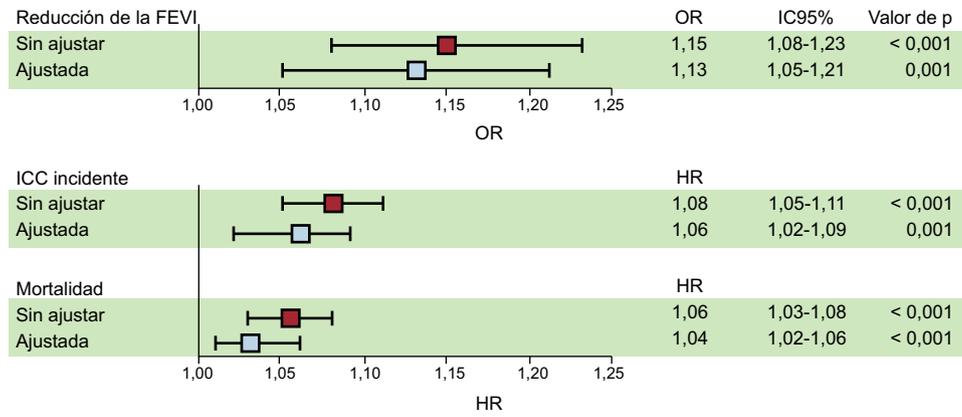
Aunque no hay un valor exacto de frecuencia de EV que diferencie a los pacientes en riesgo de los que están a salvo de una miocardiopatía inducida por EV, en un estudio previo de pacientes remitidos a ablación de EV, se observó que una carga de EV del 24% era el criterio que mostraba mejores sensibilidad y especificidad para predecir la aparición de una miocardiopatía (figura 2)<sup>3</sup>. Sin embargo, es importante señalar que los pacientes con una carga de EV  $\leq$  10% pueden presentar una miocardiopatía inducida por EV de carácter reversible y que los que tienen una carga de EV que se aproxima al 50% pueden tener una función cardíaca conservada.

A menudo el tiempo de evolución de las EV resulta difícil de determinar debido al frecuentemente sutil inicio o la ausencia de síntomas. El mayor tiempo de evolución de las EV frecuentes se ha asociado a mayor prevalencia de miocardiopatías. El estado

\* Autor para correspondencia: CVC, SPC 5853, 1500 East Medical Center Dr., Ann Arbor, MI 48109-5853, Estados Unidos.

Correo electrónico: rakeshl@umich.edu (R. Latchamsetty).

Full English text available from: [www.revescardiol.org/en](http://www.revescardiol.org/en)



**Figura 1.** Los cuadrados corresponden a las *odds ratio* sin ajustar y ajustadas (por transformación logarítmica de base 2 del porcentaje de extrasístoles ventriculares como factor predictivo de cualquier reducción de la FEVI cualitativa entre la ecocardiografía basal y la obtenida a los 5 años) o las *hazard ratio* de insuficiencia cardiaca congestiva incidente y mortalidad. Los modelos multivariantes incluyen ajuste por edad, sexo, raza, índice de masa corporal y antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, uso de bloqueadores beta, fibrilación auricular determinada mediante Holter y número de episodios de taquicardia ventricular determinada mediante Holter. Las barras de error indican los intervalos de confianza del 95%. Las *hazard ratio* expresan el aumento de riesgo que se produce con un aumento al doble del porcentaje de extrasístoles ventriculares. Reproducido con permiso de Dukes et al<sup>4</sup>. EV: extrasístole ventricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; OR: *odds ratio*.

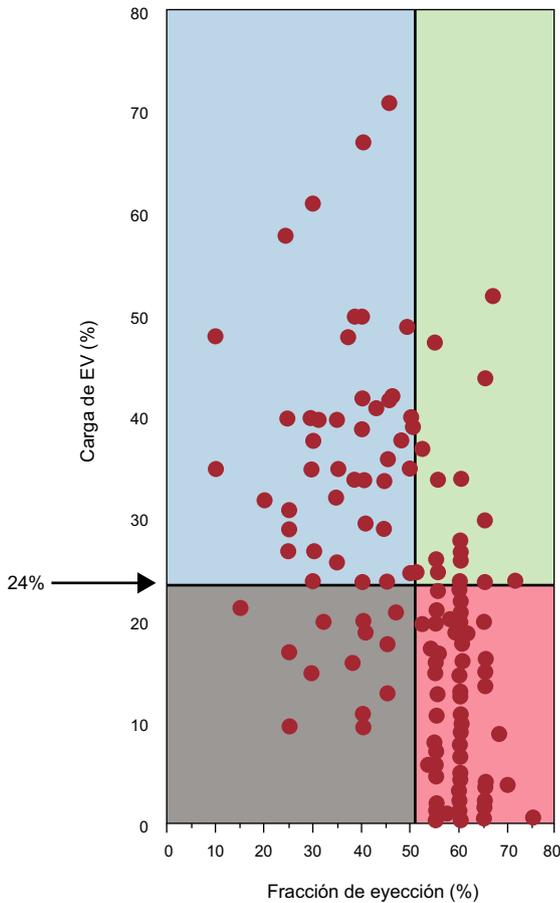
asintomático se asocia también a miocardiopatía y puede reflejar un mayor tiempo de exposición de esos pacientes<sup>5</sup>. La instauración de una miocardiopatía es, por lo general, un proceso lento que se desarrolla en varios meses o años y no semanas. Ello tiene consecuencias importantes por lo que respecta al tratamiento y el seguimiento de los pacientes con una carga de EV elevada.

Recientemente se ha observado que la baja variabilidad de las EV en un periodo de registro de 24 h predice la aparición de una miocardiopatía inducida por EV independientemente de otros factores<sup>6</sup>.

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, estudios más recientes muestran que el origen epicárdico es lo que conlleva mayor riesgo de miocardiopatía. Los complejos QRS más anchos durante las EV son también un factor independiente de riesgo de aparición de miocardiopatías<sup>7</sup>. Un posible mecanismo para explicarlo es que los complejos QRS anchos 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. Aunque el mecanismo no está del todo claro, las EV interpoladas también implican mayor riesgo de aparición de una miocardiopatía<sup>8</sup>. El análisis de nuevos datos obtenidos en cohortes de pacientes más amplias probablemente permita identificar otros factores de riesgo de aparición de miocardiopatía inducida por EV. En un reciente estudio a gran escala, se observó que, en los pacientes remitidos a ablación percutánea, el sexo masculino puede ser un factor independiente de riesgo de aparición de miocardiopatía<sup>9</sup>.

**MECANISMOS DE LA MIOCARDIOPATÍA INDUCIDA POR EXTRASÍSTOLES VENTRICULARES**

Los mecanismos que subyacen a la miocardiopatía inducida por EV no están del todo claros. Las descripciones iniciales se referían a la miocardiopatía inducida por EV con la denominación de miocardiopatía mediada por taquicardia; sin embargo, es improbable que esta explicación resulte válida, puesto que muchos de estos pacientes presentan una frecuencia cardiaca media o incluso baja. Una explicación más probable es la de una activación ventricular anormal que dé lugar a disincronía mecánica. Esta teoría está respaldada por la mayor frecuencia de miocardiopatía inducida por EV entre los pacientes con EV que muestran mayor duración del QRS y localización epicárdica. A diferencia de lo que ocurre en algunos modelos animales<sup>10</sup>, la evolución temporal de la instauración de una miocardiopatía inducida por EV en el ser humano es mucho más larga<sup>5</sup>.



**Figura 2.** Diagrama de puntos que indica la relación entre la carga de extrasístoles ventriculares y la fracción de eyección. Reproducido con permiso de Baman et al<sup>3</sup>. EV: extrasístoles ventriculares.

Es importante tener presente que, para los pacientes con otras enfermedades cardíacas subyacentes, las EV frecuentes pueden implicar mayor deterioro de la función cardíaca. Para los pacientes cuya función cardíaca está afectada desproporcionadamente respecto al proceso cardíaco subyacente (es decir, enfermedad coronaria poco extensa o cicatrización coronaria mínima) y con EV frecuentes, la eliminación de estas a menudo puede proporcionar mejoría, si no la normalización, de la función cardíaca<sup>11,12</sup>.

## FORMA DE PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

Los pacientes con EV frecuentes suelen presentarse en una de las tres categorías siguientes: asintomáticos, con síntomas agudos causados por EV individuales o con síntomas debidos a los efectos hemodinámicos acumulados de las EV.

Los pacientes asintomáticos consultan con frecuencia tras la detección casual del trastorno en una exploración física o un ECG en una revisión de rutina. En estos pacientes, la presentación puede ser tardía y el carácter asintomático es un factor de riesgo de aparición de miocardiopatía inducida por EV<sup>5</sup>.

Entre otros síntomas debidos a los efectos agudos de las EV individuales, están palpitaciones, molestias torácicas o dificultad respiratoria. Los síntomas pueden ser secundarios a EV reales o latidos hipercontráctiles que pueden aparecer tras las pausas compensatorias que suelen producirse después de las EV. Los síntomas debidos al efecto acumulativo de las EV frecuentes pueden ir desde la fatiga leve hasta una insuficiencia cardíaca descompensada que requiera un tratamiento enérgico.

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 miocardiopatía.

Las indicaciones para iniciar un tratamiento destinado a la supresión de las EV son los síntomas molestos, la presencia de una miocardiopatía (disminución de la fracción de eyección o dilatación ventricular), que las EV desencadenen arritmias ventriculares malignas y que las EV limiten 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 (> 20%) 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 izquierdo. Este editorial se centra en los pacientes con miocardiopatía inducida por EV o en riesgo de sufrirla.

## ESTUDIO DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

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 permite cuantificar la carga de EV y determinar la posible presencia de una EV predominante. La resonancia magnética cardíaca con gadolinio resulta de especial utilidad para determinar la presencia de una cicatriz que podría requerir una evaluación más detallada.

Se debe llevar a cabo una búsqueda exhaustiva de posibles causas secundarias de las EV, que se deberá tratar adecuadamente. Entre las posibles causas, se encuentran otros trastornos

metabólicos (hipertiroidismo), el consumo de cafeína, la toma de estimulantes o los factores causantes de estrés emocional o tensión física. Aunque es improbable que las modificaciones de la conducta (disminución del consumo de cafeína, alcohol o tabaco) tengan una influencia relevante en la reducción de la carga de EV<sup>13</sup>, estas estrategias continúan siendo razonables, dados su bajo riesgo y la posibilidad de que aporten un posible efecto beneficioso secundario.

La instauración lenta y el proceso con frecuencia reversible de la miocardiopatía inducida por EV permiten considerar el uso de diversas modalidades de tratamiento. En general, las opciones existentes son el tratamiento de las causas secundarias, la farmacoterapia destinada a suprimir las EV o la ablación percutánea para reducir o eliminar las EV.

## Tratamiento médico

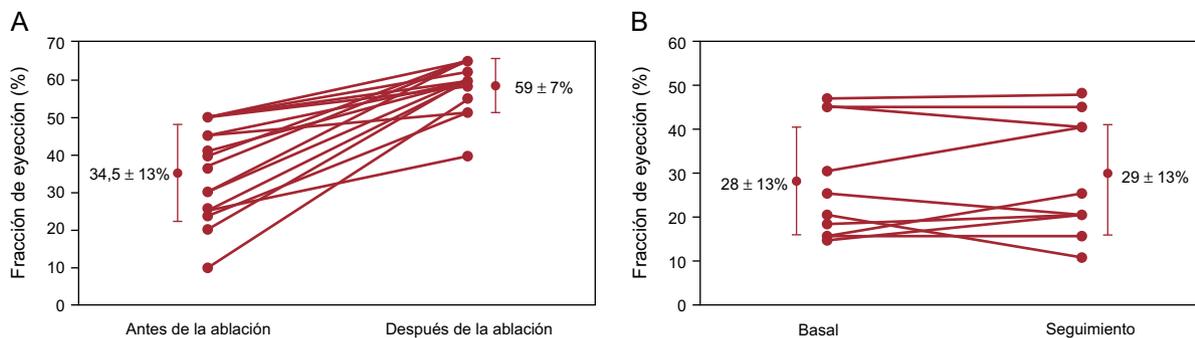
En la farmacoterapia destinada a suprimir las EV, se incluyen bloqueadores beta, antagonistas del calcio y otros fármacos antiarrítmicos. Los resultados con los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio son moderados y se han descrito tasas de eficacia del orden del 20%. El uso de estos fármacos puede verse limitado también por la aparición de fatiga o empeoramiento de la bradicardia. No obstante, se trata de opciones de tratamiento de primera línea razonables debido a su perfil de efectos adversos relativamente bajo y los posibles efectos beneficiosos secundarios, en especial por lo que respecta a los bloqueadores beta en el contexto de una miocardiopatía. Puede haber también un beneficio sintomático sin disminuciones apreciables de la carga de EV, con reducción de la fuerza contráctil de las EV o los latidos hipercontráctiles que siguen a las EV.

Hay varios fármacos antiarrítmicos disponibles para el tratamiento de la EV cuyo uso no se recomienda en presencia de una miocardiopatía. De las medicaciones antiarrítmicas existentes, la estudiada más ampliamente es la amiodarona. En el *Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure (CHF-STAT)*, se aleatorizó a un total de 674 pacientes con miocardiopatía y EV a tratamiento con amiodarona o placebo. A los 3 meses, la amiodarona redujo el número de EV/h ( $44 \pm 145$  frente a  $254 \pm 370$ ;  $p < 0,001$ ) y hubo un 69% de pacientes en que la carga de EV disminuyó un 80%. También se produjo una mejora global de la FEVI a los 6 meses (el  $33,7 \pm 11,0\%$  frente al  $24,9 \pm 8,3\%$ ;  $p < 0,001$ )<sup>14</sup>. Aunque la amiodarona puede ser eficaz para reducir la carga de EV de la mayoría de los pacientes y se ha demostrado que aporta cierto beneficio en cuanto a mejoría de la miocardiopatía en pacientes con EV, su uso a largo plazo se ve limitado por su perfil de efectos adversos. En el estudio antes citado, un 27% de los pacientes interrumpieron la medicación a causa de efectos adversos.

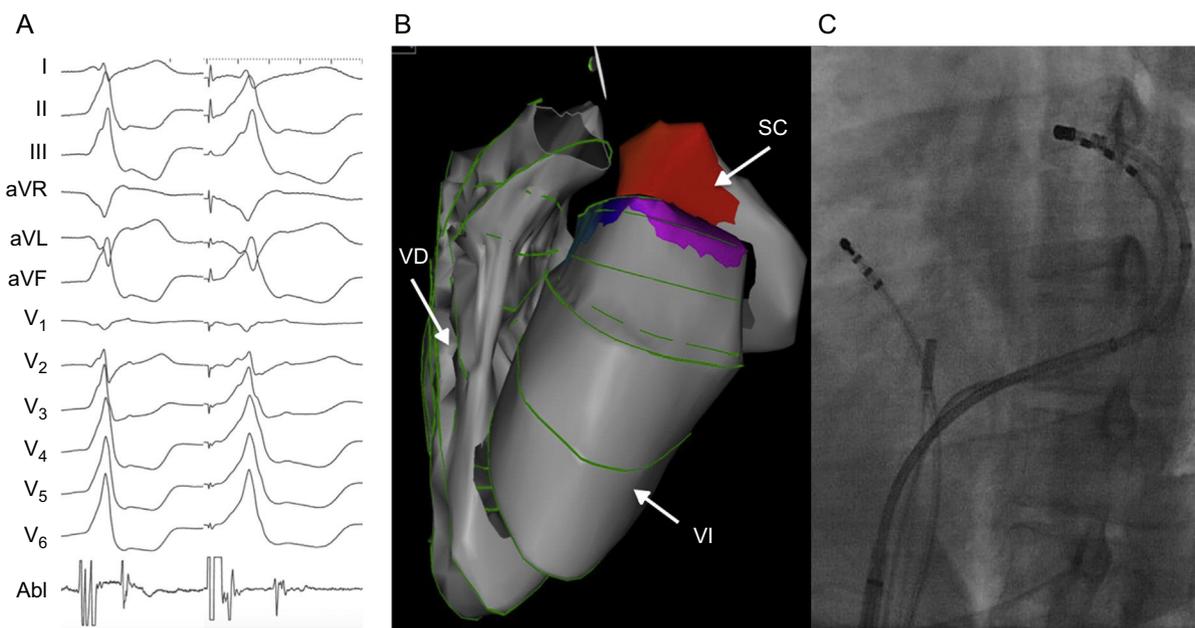
## Ablación percutánea

Durante la última década, 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 los pacientes con miocardiopatía inducida por EV, la eliminación satisfactoria de las EV mediante ablación suele restablecer la función ventricular. Se ha observado que la ablación percutánea mediante radiofrecuencia es superior al tratamiento farmacológico para los pacientes que presentan EV del tracto de salida ventricular derecho<sup>15</sup>.

En un reciente 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



**Figura 3.** Pacientes con miocardiopatía inducida por extrasístoles ventriculares a los que se practicó con éxito una ablación percutánea y presentaron una mejora 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). Reproducido con permiso de Bogun et al<sup>16</sup>.



**Figura 4.** Paciente con extrasístoles ventriculares epicárdicas frecuentes tratado con éxito mediante ablación en el seno coronario. A: extrasístole ventricular clínica seguida de una igualación del ritmo desde el interior del seno coronario; obsérvese el tiempo de activación inicial con el catéter de ablación previo a la extrasístole ventricular espontánea cuando se coloca en el seno coronario distal. B: mapa electroanatómico tridimensional realizado con el sistema Carto (Biosense Webster); el área sombreada en rojo en el seno coronario corresponde a las zonas de activación temprana de extrasístoles ventriculares. C: imagen fluoroscópica del catéter de ablación en el seno coronario; se obtuvo también una angiografía simultánea para confirmar que entre el catéter de ablación y las arterias coronarias hubiera distancia suficiente; la eliminación de las EV en este paciente produjo la normalización de la función cardíaca y el tamaño de las cámaras. Abl: ablación; EV: extrasístole ventricular; SC: seno coronario; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

salida ventricular derecho y el carácter monomórfico frente a las morfologías múltiples de las EV. Se alcanzó el mantenimiento a largo plazo de al menos un 80% en el seguimiento de las medicaciones antiarrítmicas en un 71% de los pacientes. En ese estudio, la FEVI media de los 245 pacientes con miocardiopatía inducida por EV mostró mejoría, pues pasó del 38 al 50% ( $p < 0,01$ ). Se registraron complicaciones importantes en el 2,4% de los pacientes, sin mortalidad relacionada ninguna muerte asociada a la intervención<sup>9</sup>.

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 3)<sup>16</sup>. Algunos pacientes con reducción grave de la función ventricular izquierda por EV frecuentes e indicación de implante de desfibrilador según la FE pueden dejar de cumplir criterios de indicación de implante tras una ablación exitosa.

Con las mejoras que se están introduciendo en el mapeo y la tecnología de la ablación, el papel de la ablación percutánea para eliminar las EV se está expandiendo. Las localizaciones de las EV que plantean especiales dificultades, como los músculos papilares y el epicardio, hoy son más fácilmente asequibles (figura 4). Dados su mayor eficacia que con el tratamiento farmacológico, el riesgo relativamente bajo de la intervención y el bajo porcentaje de resolución espontánea de las EV, actualmente se está evaluando la ablación percutánea como posible tratamiento de primera línea para pacientes con miocardiopatía inducida por EV.

Cuando se considera el posible uso de la ablación percutánea como estrategia de tratamiento, es preciso sopesar la probabilidad de éxito y mejoría clínica con el posible riesgo. Los factores que tener en cuenta son la frecuencia de las EV, la localización prevista de las EV, el número de morfologías de las EV, las alternativas de tratamiento farmacológico y la edad y las comorbilidades del paciente. Parece que los pacientes con EV monomórficas frecuentes originadas en el tracto de salida ventricular derecho

son los que obtienen el mayor porcentaje de éxito de la ablación, mientras que quienes tienen EV multifocales y/o epicárdicas serían los de menor porcentaje de éxitos<sup>9</sup>.

## RESUMEN Y RECOMENDACIONES

Las actuales guías de manejo de los pacientes con EV frecuentes no reflejan suficientemente los datos hoy disponibles. Últimamente se reconoce cada vez más el daño asociado a las EV frecuentes en los pacientes con o sin enfermedad cardíaca subyacente. Además, cuando hay miocardiopatía inducida por EV, la eliminación de estas produce un beneficio clínico claramente demostrado.

Las EV frecuentes tienen varios posibles efectos nocivos para los pacientes, tengan o no enfermedad cardíaca subyacente. El estudio diagnóstico inicial de todos los pacientes con EV frecuentes debe incluir una determinación objetiva de la carga de EV y una evaluación de la función cardíaca. Para los pacientes que hayan sufrido parada cardíaca o presenten otros síntomas de alto riesgo, debe realizarse un estudio diagnóstico más detallado para detectar una posible enfermedad cardíaca oculta. Las indicaciones para la supresión o eliminación de las EV incluyen los síntomas limitantes, la evidencia de una miocardiopatía inducida por EV, las taquiarritmias ventriculares desencadenadas por EV y el hecho de que limiten el beneficio que puede aportar un marcapasos biventricular.

Los fármacos antiarrítmicos permiten eliminar las EV en algunos pacientes, pero se debe comparar los efectos beneficiosos de un abordaje de este tipo con el riesgo que implica el uso de fármacos antiarrítmicos a largo plazo. Cuando la intervención tiene éxito, la ablación percutánea aporta alta probabilidad de resolución de la miocardiopatía inducida por EV, y se debe considerar seriamente el empleo de este tratamiento, sobre todo para los pacientes con EV monomórficas y no epicárdicas.

El tratamiento de los pacientes con EV muy frecuentes y sin síntomas ni evidencia de disfunción cardíaca puede incluir la supresión de las EV frente a nuevas evaluaciones de la función del ventrículo izquierdo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med*. 1985;312:193-7.
- Lown B, Fakhro AM, Hood WB, Thorn GW. The coronary care unit. New perspectives and directions. *JAMA*. 1967;199:188-98.
- 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, Mandyam 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> [Epub ahead of print].
- 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.
- Huizar JF, Kaszala K, Potfay J, Minisi AJ, Lesnefsky EJ, Abbate A, 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.
- Sarrazin JF, Labounty T, Kuhne M, Crawford T, Armstrong WF, Desjardins B, et al. Impact of radiofrequency ablation of frequent post-infarction premature ventricular complexes on left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm*. 2009;6:1543-9.
- El Kadri M, Yokokawa M, Labounty T, Mueller G, Crawford T, Good E, et al. Effect of ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12:706-13.
- Prineas RJ, Jacobs Jr DR, Crow RS, Blackburn H. Coffee, tea and VPB. *J Chronic Dis*. 1980;33:67-72.
- Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, 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.
- Ling Z, Liu Z, Su L, Zipunnikov V, Wu J, Du H, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: Prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:237-43.
- 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.