

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Efectos hemodinámicos y electrofisiológicos a corto plazo de la resincronización cardiaca mediante estimulación septal ventricular izquierda



Floor C.W.M. Salden, MD,^a Justin G.L.M. Luermans, MD, PhD,^{b,c} Sjoerd W. Westra, MD,^{b,c} Bob Weijs, MD, PhD,^b Elien B. Engels, MSc, PhD,^{a,d} Luuk I.B. Heckman, MD,^a Léon J.M. Lamerichs, RN,^b Michel H.G. Janssen, BSc,^b Kristof J.H. Clerx, RN,^b Richard Cornelussen, PhD,^{a,e} Subham Ghosh, PhD,^f Frits W. Prinzen, PhD,^a Kevin Vernooij, MD, PhD^{b,c}

RESUMEN

ANTECEDENTES La terapia de resincronización cardiaca (TRC) suele aplicarse mediante un ritmo de estimulación biventricular (BiV). Anteriormente se ha puesto de manifiesto la viabilidad de un implante transvenoso de un electrodo en el lado endocárdico ventricular izquierdo (VI) del tabique interventricular, a lo que se denomina estimulación septal VI (sVI).

OBJETIVOS El objetivo de los autores fue comparar los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos agudos de un ritmo de estimulación sVI con los de un ritmo de estimulación BiV y del haz de His (HH) en pacientes tratados con TRC.

MÉTODOS Se aplicó un ritmo de estimulación sVI transitorio (abordaje transaórtico) solo o en combinación con un ritmo de estimulación ventricular derecho (VD) (sVI+VD), BiV y HH en 27 pacientes a los que se implantó un TRC. Se evaluaron los cambios electrofisiológicos con el empleo de electrocardiografía (duración del QRS), vectocardiografía (área del QRS) y mapeo de superficie corporal con multielectrodos (desviación estándar de los tiempos de activación [DETA]). Los cambios hemodinámicos se evaluaron mediante la primera derivada de la presión VI (dPVI/dtmáx).

RESULTADOS En comparación con la situación inicial, el ritmo sVI produjo una mayor reducción del área del QRS (hasta $73 \pm 22 \mu\text{Vs}$) y la DETA (hasta $26 \pm 7 \text{ ms}$) en comparación con el ritmo BiV (hasta $93 \pm 26 \mu\text{Vs}$ y $31 \pm 7 \text{ ms}$; $p < 0,05$ en ambos casos) y con el ritmo sVI+VD (hasta $108 \pm 37 \mu\text{Vs}$; $p < 0,05$; y $29 \pm 8 \text{ ms}$; $p = 0,05$). El aumento de la dPVI/dtmáx fue similar durante el ritmo sVI y el ritmo BiV ($17 \pm 10\%$ frente a $17 \pm 9\%$, respectivamente) y fue mayor que durante el ritmo sVI+VD ($11 \pm 9\%$; $p < 0,05$). No hubo diferencias significativas entre los niveles basal, medio o apical del sVI en cuanto a la dPVI/dtmáx y la DETA. En un subgrupo de 16 pacientes, los cambios del área del QRS, la DETA y la dPVI/dtmáx fueron comparables con el ritmo sVI y el ritmo HH.

CONCLUSIONES El ritmo de estimulación sVI proporciona una mejora hemodinámica a corto plazo y una resincronización eléctrica que es, como mínimo, igual de buena que la observada durante el ritmo BiV y posiblemente durante el ritmo HH. Estos resultados indican que un ritmo de estimulación sVI puede ser una alternativa de gran valor para la TRC. (J Am Coll Cardiol 2020;75:347-59) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

A lo largo de las 2 últimas décadas, la terapia de resincronización cardiaca (TRC) se ha desarrollado hasta constituir una opción de tratamiento importante para los pacientes sintomáticos que presentan una disfunción sistólica ventricular izquierda (VI) y una activación ventricular disincronica, especialmente cuando ello se debe a un bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH). Los ensayos clínicos aleatorizados han mostrado que la TRC crea una contracción ventricular más coordinada y eficiente, mejora la función sistólica VI y la capacidad funcional, revierte el remodelado estructural, y reduce la hospitalización por insuficiencia cardiaca y la mortalidad (1,2).

La TRC suele aplicarse mediante estimulación tanto del ventrículo derecho (VD) como de la pared lateral del VI (ritmo de estimulación biventricular [BiV]). Nuestro grupo ha investigado un enfoque alternativo con un único electrodo para la resincronización ventricular: el ritmo de estimulación en el lado endocárdico VI del tabique interventricular (ritmo de estimulación septal VI [sVI]). El ritmo sVI se basa en la idea de que, en el corazón normal, la salida más temprana de los impulsos eléctricos del sistema de Purkinje es la que se produce en el sVI y que el ritmo de estimulación sVI podría proporcionar una activación casi fisiológica. Esta idea se ha visto respaldada en estudios a corto y largo plazo realizados en animales (3,4). Es importante señalar que, el ritmo sVI a largo plazo mantuvo la mecánica cardíaca regional, la contractilidad, la relajación y la eficiencia en niveles próximos a los naturales, mientras que el ritmo apical VD o septal VD (sVD) redujo estas variables (4). En relación con la TRC, Rademakers *et al.* (5) mostraron que, en corazones de perros con BRIHH, los beneficios eléctricos y hemodinámicos a corto plazo de un ritmo sVI eran similares a los observados durante el empleo de un ritmo BiV. Además, en un pequeño grupo de pacientes en los que estaba indicada la TRC, los beneficios hemodinámicos a corto plazo del ritmo sVI y el ritmo BiV fueron también comparables.

Un implante permanente satisfactorio en corazones de perros fue seguido de un pequeño estudio en 10 pa-

cientes con enfermedad del nódulo sinusal a los que se implantó una versión modificada del electrodo Medtronic 3830 (Medtronic, Dublín, Irlanda) de modo permanente con el empleo de una vía transvenosa y atravesando el tabique interventricular (6). Este abordaje resultó viable y evita el acceso del electrodo VI a la cavidad VI (como ocurre en el caso de la TRC endocárdica [7,8]). Otra ventaja del ritmo sVI puede ser que la colocación del electrodo es menos crítica que durante el ritmo de haz de His (HH), que es otro enfoque que está generando un interés creciente en la TRC (9-13).

Con objeto de explorar con mayor detalle el potencial del ritmo sVI en la TRC, el presente estudio tuvo como objetivo responder a las siguientes cuestiones: comparar los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos del ritmo sVI en pacientes candidatos a una TRC con los de un ritmo BiV o HH; y determinar la importancia de la ubicación en el sVI. Estas cuestiones se investigaron en un estudio de cohorte de intervención, realizado en dos centros, mediante la medición de los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos a corto plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca en los que estaba indicada una TRC.

MÉTODOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO. Se incluyó prospectivamente en el estudio a 27 pacientes consecutivos que cumplían los criterios para el implante de una TRC según las guías actuales (14). Los pacientes fueron reclutados en el *Maastricht University Medical Center+* (n = 23) y el *Radboud University Medical Center* (n = 4) entre noviembre de 2017 y abril de 2019. La inclusión de los pacientes se basó en los criterios de presencia de ritmo sinusal, clase funcional II o III de la *New York Heart Association*, medicación óptima para la insuficiencia cardiaca, fracción de eyección VI <35% y duración del QRS \geq 130 ms en presencia de un BRIHH o duración del QRS >150 ms en ausencia de un BRIHH típico. Se excluyó a los pacientes que tenían una estenosis aórtica moderada o grave, extrasístoles ventriculares frecuentes (\geq 2 complejos en

Del ^aDepartment of Physiology, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht University, Maastricht, Países Bajos; ^bDepartment of Cardiology, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht University Medical Center (MUMC+), Maastricht, Países Bajos; ^cDepartment of Cardiology, Radboud University Medical Centre (Radboudumc), Nijmegen, Países Bajos; ^dDepartment of Medicine, University of Western Ontario, London, Ontario, Canadá; ^eMedtronic PLC, Bakken Research Center, Maastricht, Países Bajos; y ^fMedtronic PLC, Cardiac Rhythm and Heart Failure (CRHF), Mounds View, Minnesota, Estados Unidos. Una parte de este estudio contó con el apoyo económico de Medtronic (Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos). El Dr. Luermans tiene un contrato de consultoría con Medtronic; y ha recibido una subvención de formación de Biotronik. El Dr. Engels ha recibido una beca de investigación posdoctoral de la *Cardiac Arrhythmia Network of Canada* (CANet). El Dr. Cornelussen es empleado de Medtronic. El Dr. Ghosh es empleado y accionista de Medtronic. El Dr. Prinzen ha recibido subvenciones de investigación de Medtronic, Abbott, Microport MRC, Biosense Webster, MDS y Biotronik; y ha sido asesor de Oracle Health. El Dr. Vernooy ha recibido subvenciones de investigación de Medtronic, Abbott y Biotronik; y tiene un contrato de consultoría con Medtronic y Abbott. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 24 de julio de 2019; original revisado recibido el 31 de octubre de 2019, aceptado el 8 de noviembre de 2019.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

AV = auriculoventricular
BiV = biventricular convencional
TRC = terapia de resincronización cardiaca
ECG = electrocardiograma
EF = electrofisiológico
HH = haz de His
RIH = rama izquierda del haz
BRIHH = bloqueo de rama izquierda del haz de His
VI = ventricular izquierdo
dPVI/dt_{máx} = primera derivada de la presión ventricular izquierda
sVI = septo/septal ventricular izquierdo
VD = ventricular derecho
sVD = septo/septal ventricular derecho
DETA = desviación estándar de los tiempos de activación
VCG = vectocardiograma

un electrocardiograma [ECG] estándar), una enfermedad vascular periférica significativa o una edad inferior a 18 años.

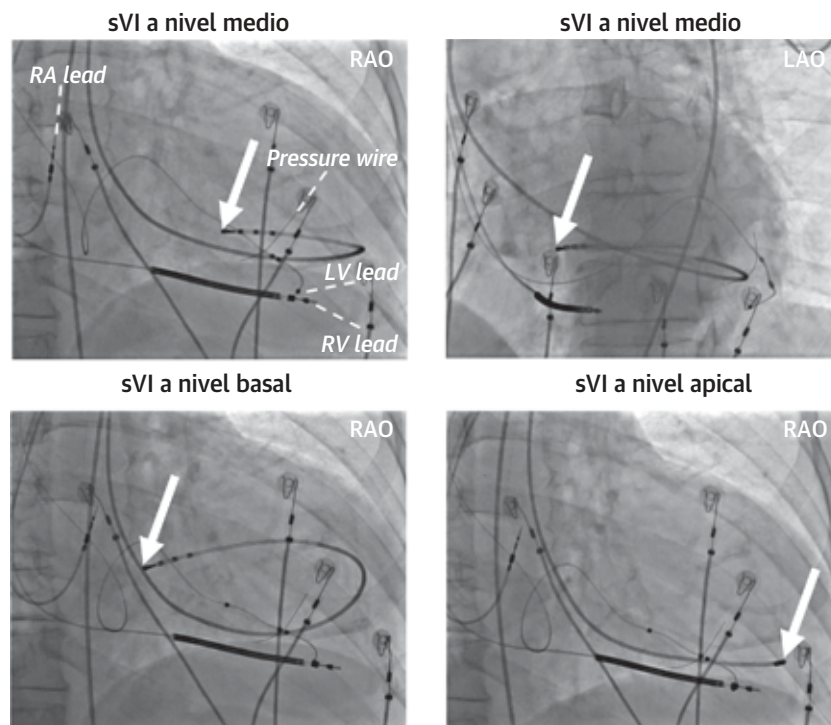
Este estudio se llevó a cabo cumpliendo los principios de la Declaración de Helsinki, y el protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del *Maastricht University Medical Center+* (número de registro NL58809.068.16/METC 161117). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la investigación y el estudio fue monitorizado por el *Clinical Trial Center Maastricht*.

PROTOCOLO DEL ESTUDIO. Se implantó una TRC a todos los participantes según la práctica clínica habitual. El electrodo auricular se colocó en la orejuela auricular derecha, el electrodo VD en el tabique apical VD, y un electrodo VI tetrapolar en una vena apropiada de la pared VI posterolateral. A continuación se introdujo en la cavidad VI un PressureWire X de 0,014 pulgadas (Abbott, St. Paul, Minnesota) a través de una punción arterial femoral, con el empleo de un catéter

multifuncional de calibre 4 F (**figura 1**). Después, se introdujo en el VI un catéter electrofisiológico (EF) dirigible de calibre 6 F a través de la misma punción femoral, para el ritmo de estimulación transitorio.

Se realizaron simultáneamente mediciones hemodinámicas y electrofisiológicas durante diferentes configuraciones del ritmo de estimulación. El ritmo BiV bipolar se aplicó a 2 niveles del electrodo VI, utilizando los 2 electrodos distales (1 y 2) y los electrodos proximales (3 y 4) del electrodo tetrapolar VI. Para el ritmo de estimulación sVI, se colocó transitoriamente el catéter EF en diferentes niveles del sVI (basal, medio y apical). La posición en el sVI se determinó mediante imágenes de fluoroscopia (**figura 1**) y el ECG de 12 derivaciones. El ritmo sVI se aplicó solo y también en combinación con el del electrodo VD (sVI+VD). Después, se colocó el catéter EF en el tabique interventricular VD a través de la vena femoral derecha, para aplicar un ritmo de estimulación VD a nivel medio y en el HH para el ritmo HH. El objetivo fue un potencial del HH estable mediante un electrograma auricular pequeño y ventricular grande durante el mapeo eléctrico con la punta del catéter. Se registró la captura del HH según criterios definidos anteriormente, con una corrección del

FIGURA 1 Imágenes de fluoroscopia de la intervención de implante



Proyección oblicua anterior derecha (OAD) (**arriba a la izquierda**) y oblicua anterior izquierda (OAI) (**arriba a la derecha**) del corazón con electrodos en la aurícula derecha (AD), ventrículo derecho (VD) y ventrículo izquierdo (VI) y una guía de presión. En los **cuadros superiores** se muestra la posición del catéter electrofisiológico durante la estimulación del ritmo a nivel medio del tabique VI (sVI), mientras que en los **cuadros inferiores** se muestra la posición del catéter durante la estimulación a nivel basal y apical del sVI.

bloqueo de rama del haz (de estímulo a final del QRS \leq de His a final del QRS y estrechamiento del QRS con el ritmo de estimulación) (12).

El protocolo de aplicación del ritmo se realizó a >10 latidos/min por encima del ritmo sinusal intrínseco, con objeto de descartar los cambios espontáneos de la frecuencia cardíaca. Para asegurar una captura ventricular completa, el ritmo ventricular se aplicó durante un ritmo secuencial auriculoventricular (AV) (modo DDD) con un retraso AV de 60 ms menos que el intervalo PR intrínseco o un retraso AV de 150 ms en el caso de que el intervalo PR fuera prolongado (>210 ms). El retraso de la estimulación interventricular durante el ritmo de estimulación biventricular se fijó en 0 ms. Las mediciones iniciales se realizaron durante un ritmo de estimulación auricular (modo AAI) a la misma frecuencia de estimulación, tanto antes como después de cada modo de estimulación ventricular.

Una vez completado el protocolo de estimulación, se retiró el catéter EF y la guía de presión, y se conectaron los electrodos permanentes al dispositivo de TRC. Se completó la intervención de implante, con lo que finalizó automáticamente la participación del paciente en el estudio.

MEDICIONES. Electrocardiografía. Se registraron ECG estándares de 12 derivaciones a lo largo de toda la intervención con el empleo de un sistema de registro EF (Bard, Boston Scientific, Massachusetts o Claris, Abbott). Después de la intervención, se sintetizó un vectocardiograma (VCG) tridimensional a partir de los ECG de 12 derivaciones registrados, utilizando la matriz de Kors (15). Se descartaron para el análisis las extrasístoles ventriculares. Se calcularon los parámetros de VCG, incluido el área del QRS, con el empleo de un programa informático a medida, programado con el programa MATLAB R2010b (MathWorks, Natick, Massachusetts, Estados Unidos). El área del QRS es el área bajo el QRS combinada de las 3 direcciones principales (X, Y, Z) y representa el grado de las fuerzas eléctricas sin oposición durante la activación ventricular (**figura 2**) (16,17).

El programa de VCG a medida se utilizó también para medir manualmente la duración del QRS en los ECG de 12 derivaciones. La duración del QRS se definió como el tiempo máximo transcurrido entre el inicio del complejo QRS y el final del complejo QRS en las 12 derivaciones. Durante el ritmo de estimulación ventricular, el inicio del complejo QRS se definió de 2 formas: como la primera desviación visible tras el artefacto de estimulación y como el tiempo del artefacto de estimulación.

Mapeo de superficie corporal con multielectrodos. Se aplicó al paciente un cinturón de ECG desechable de un solo uso (Heartscape Technologies, Verathon, Seattle, Washington, Estados Unidos) (con modificaciones en el programa de registro realizadas por Medtronic) con 17

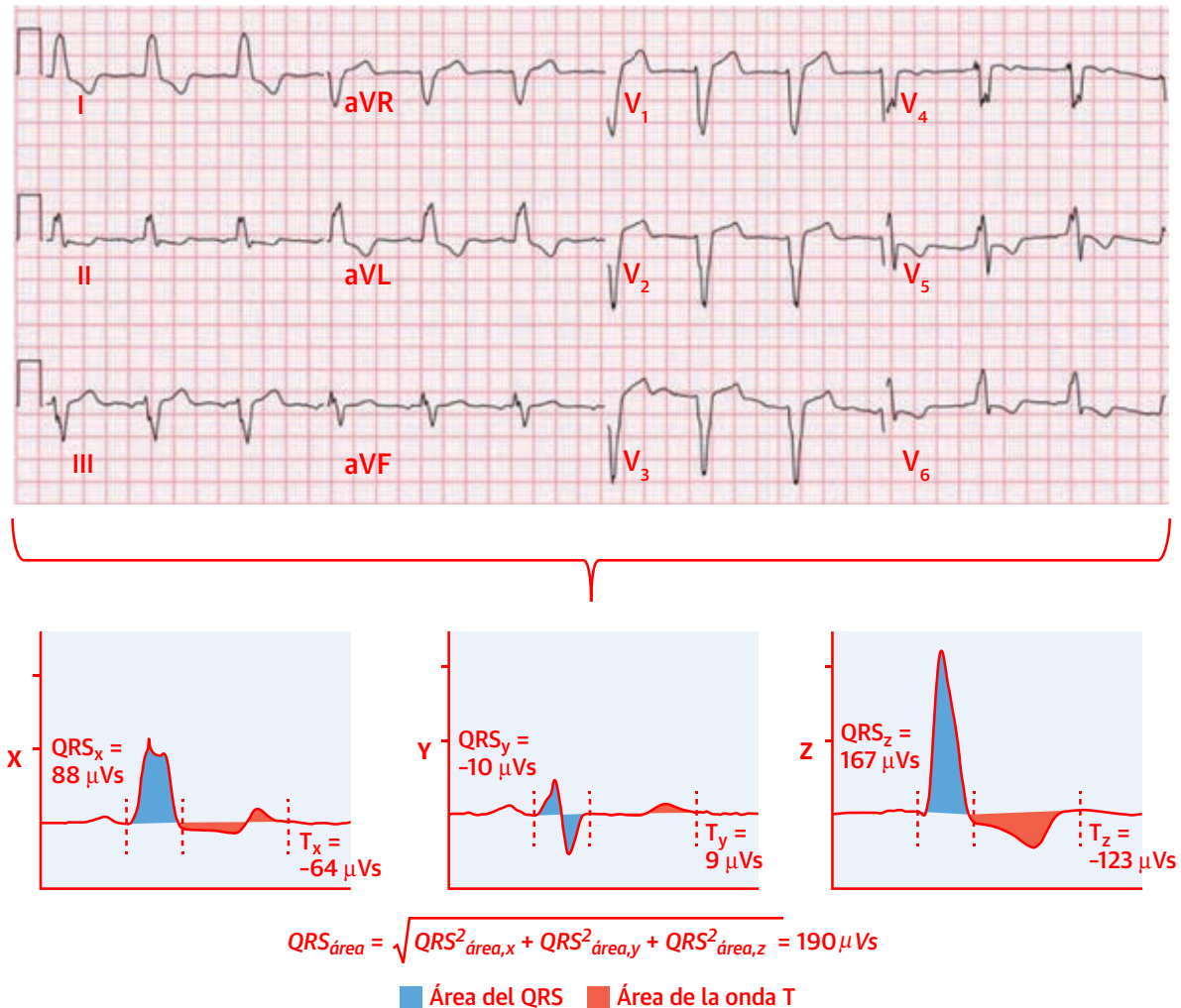
electrodos de ECG unipolares anteriores y 36 posteriores, antes de la intervención de implante. Para la obtención de los datos se utilizó un amplificador multicanal y un monitor con un programa informático a medida. Los datos de cada electrograma unipolar se transformaron *offline* en tiempos de activación y mapas isocrónicos con códigos de color en cada contexto, con un programa informático a medida elaborado en MATLAB. El tiempo de activación se definió como el tiempo de la pendiente negativa más pronunciada, y se calculó la desviación estándar de los tiempos de activación (DETA) a partir de todos los electrodos. La DETA es una media de la sincronización espacial de la activación ventricular, y anteriormente se ha puesto de manifiesto que una reducción de la DETA $\geq 10\%$ con la TRC respecto al ritmo intrínseco es un predictor del remodelado inverso del VI (18,19).

Mediciones hemodinámicas. El efecto hemodinámico a corto plazo del ritmo de estimulación aplicado en diferentes localizaciones se evaluó con una medición invasiva de la primera derivada de la presión del VI (dPVI/dtmáx) obtenida con la guía de presión y analizada con el programa informático PhysioMon, versión 2.02 (Abbott). La dPVI/dtmáx es la rapidez máxima del aumento de la presión VI y constituye un marcador de la contractilidad del VI.

Durante cada medición hemodinámica, se determinó la dPVI/dtmáx para cada latido cardíaco durante 30 s en la situación basal (estimulación en modo AAI), 60 s durante el protocolo de ritmo de estimulación ventricular y nuevamente 30 s durante la situación basal. Con objeto de tener en cuenta los cambios espontáneos en la dPVI/dtmáx basal, cada respuesta al ritmo de estimulación ventricular se comparó con el correspondiente valor basal, mediante el cambio porcentual relativo de la dPVI/dtmáx. Se utilizaron para el análisis los 10 últimos latidos previos y los primeros 10 latidos posteriores a cada cambio, con lo que para cada modo de estimulación se pudo determinar un efecto con "TRC activada" y con "TRC desactivada" (20). Se promediaron los resultados de estos 2 pasos. Se excluyeron del análisis las extrasístoles ventriculares y los 2 latidos cardíacos posteriores a ellas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los datos de variables continuas se presentan en forma de media \pm DE, y los de variables cualitativas en forma de número y porcentaje. Los datos mostraron una distribución normal según las pruebas de Kolmogorov-Smirnoff y de Shapiro-Wilk. Para las localizaciones ventriculares con múltiples mediciones (ritmo BiV con electrodos VI distal y proximal, ritmo sVI+VD a diferentes niveles del sVI, y ritmo sVI solo a diferentes niveles del sVI), se promediaron los 2 mejores resultados. Las diferencias entre los diversos contextos de estimulación se evaluaron estadísticamente con el empleo de un análisis de la varianza para medidas repe-

FIGURA 2 Ejemplo de creación de un VCG



Ejemplo de un vectocardiograma (VCG) tridimensional elaborado a partir de un electrocardiograma de 12 derivaciones estándar.

tidas, con un análisis *post hoc* de Bonferroni, utilizando el programa informático SPSS, versión 25.0 (SPSS, Chicago, Illinois, Estados Unidos). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. En la **tabla 1** se muestra que los 27 pacientes constituyen una población de TRC típica. La cohorte de pacientes estaba formada predominantemente por varones (74%), casi la mitad de los pacientes tenían una etiología isquémica y la fracción de eyección VI era del $26 \pm 5\%$. Las exploraciones de imagen de cardi resonancia magnética o de ecocardiografía mostraron una isquemia del tabique en 4 pacientes (15%) y una acinesia o hipocinesia del tabique en otros

4 pacientes (15%). En la mayor parte de los pacientes (89%) se había programado un implante del dispositivo por primera vez, y en un 11% el paso de un desfibrilador automático implantable a una TRC.

Un total de 26 pacientes completaron satisfactoriamente el análisis del ECG y las mediciones de mapeo de superficie corporal, mientras que las mediciones hemodinámicas se realizaron con éxito en los 27 pacientes. Se aplicó un ritmo de estimulación HH con corrección del bloqueo de rama del haz en 16 pacientes y, en la mayoría de los casos hubo una captura no selectiva del HH (88%). En 1 paciente se utilizó un ritmo de estimulación apical VD (modo VVI) en la situación basal, debido a la presencia de una fibrilación auricular durante la intervención (después de la inclusión). No se observaron complicaciones periintervención.

TABLA 1 Características iniciales (N = 27)

Edad al realizar el implante, años	67 ± 9
Hombres	20 (74)
Índice de masa corporal, kg/m ²	26 ± 4
Clase funcional II/III de la NYHA	22 (81)/5 (19)
MCI	12 (44)
FEVI, %	26 ± 5
Duración del QRS, ms	151 ± 14
Morfología del QRS	
BRIHH	24 (89)
RCIV	3 (11)
Antecedentes patológicos	
Infarto de miocardio/ICP	12 (44)
Hipertensión	7 (26)
FA previa	6 (22)
Diabetes mellitus	4 (15)
CABG	4 (15)
Ictus isquémico	3 (11)
EPOC	3 (11)
Medicación	
Bloqueantes betaadrenérgicos	27 (100)
Inhibidores de la ECA/ARA	23 (85)
Diuréticos	22 (82)
Antagonista de aldosterona	2 (7)
Inhibidor de receptores de angiotensina y neprilisina	2 (7)

Los valores corresponden a media ± DE o a n (%).

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; FA = fibrilación auricular; ARA = antagonista de los receptores de angiotensina II; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MCI = miocardiopatía isquémica; RCIV = retraso de la conducción intraventricular; BRIHH = bloqueo de rama izquierda del haz; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA = New York Heart Association; ICP = intervención coronaria percutánea.

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS. Se muestra un ejemplo de los registros de ECG y los mapas asincrónicos basados en mapas de superficie corporal en la **figura 3**. La duración del QRS en la situación basal fue de 151 ± 14 ms, y 24 pacientes (89%) mostraron una morfología de BRIHH en el complejo QRS según la definición de la Sociedad Europea de Cardiología. La duración del QRS, medida como el tiempo transcurrido entre la desviación más temprana y el complejo QRS final, fue comparable en las 3 condiciones de aplicación de la TRC (ritmo de estimulación BiV 136 ± 15 ms, sVI+VD 134 ± 21 ms y sVI 135 ± 23 ms) ($p < 0,05$ en todos los casos en comparación con el valor basal). La estimulación HH ($n = 16$) produjo una duración del QRS de 110 ± 17 ms ($p < 0,05$ en comparación con el valor basal). El tiempo transcurrido entre la estimulación del ritmo y el final del QRS fue comparable en las 4 condiciones de aplicación de la TRC (**figura 4**).

El área del QRS en la situación basal fue de 116 ± 44 μ Vs. La estimulación BiV redujo significativamente el área del QRS en comparación con el valor basal hasta 93 ± 26 μ Vs, mientras que el ritmo sVI redujo en mayor medida el área del QRS hasta 73 ± 22 μ Vs ($p < 0,05$ en comparación con el valor basal y con el ritmo BiV). La estimulación sVI+VD

no redujo el área del QRS de manera significativa. La reducción del área del QRS con la estimulación sVI fue similar a la observada con la estimulación HH (72 ± 17 μ Vs frente a 74 ± 36 μ Vs, respectivamente) (**figura 4**).

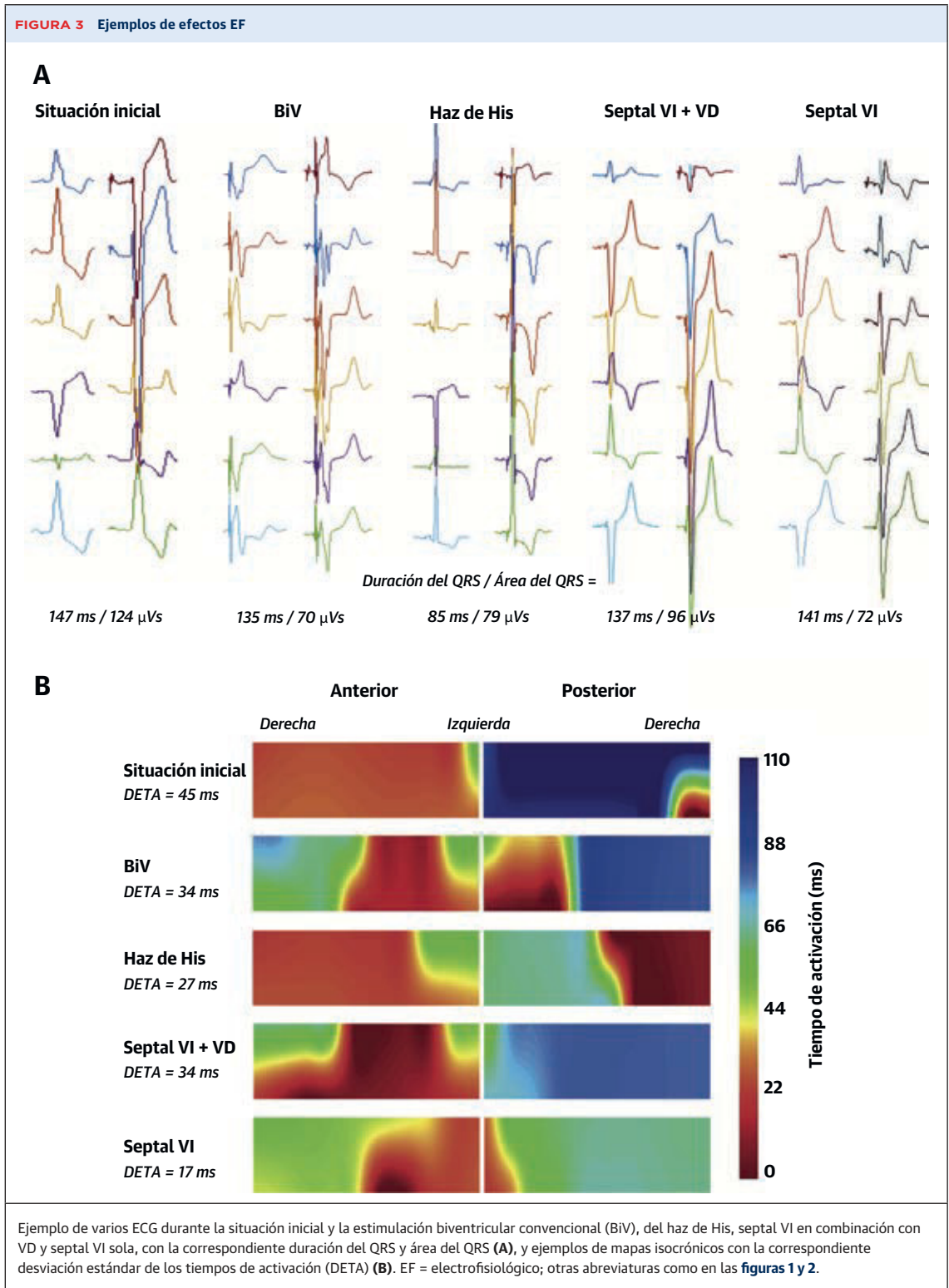
En el conjunto de la cohorte, la DETA basal fue de 39 ± 6 ms. La estimulación BiV redujo la DETA significativamente hasta 31 ± 7 ms, mientras que la estimulación sVI redujo en mayor medida la DETA hasta 26 ± 7 ms ($p < 0,05$ en comparación con el valor basal con el ritmo BiV). La estimulación HH produjo una reducción significativa de la DETA en comparación con el valor basal hasta 27 ± 7 ms, lo cual fue comparable a la reducción obtenida con la estimulación sVI en este subgrupo de pacientes (27 ± 6 ms) (**figura 4**).

EFFECTOS HEMODINÁMICOS AGUDOS. El valor basal de la dPVI/dtmáx fue de 823 ± 225 mm Hg/s. La estimulación BiV y la estimulación sVI produjeron aumentos significativos de la dPVI/dtmáx, respecto al valor inicial (17 ± 9% frente a 17 ± 10%, respectivamente) (**figura 5**). Tiene interés señalar que la estimulación combinada sVI+VD redujo significativamente el aumento de la dPVI/dtmáx, en comparación con la estimulación sVI sola, hasta un 11 ± 9% respecto a la situación inicial. En el análisis de subgrupo ($n = 16$), con un ritmo HH, el aumento de la dPVI/dtmáx no fue significativamente diferente del observado entre los ritmos sVI y HH (20 ± 8% frente a 18 ± 10%, respectivamente).

UBICACIÓN DE LA ESTIMULACIÓN DEL RITMO EN EL sVI. No se observaron diferencias significativas en los cambios de la dPVI/dtmáx y de la DETA entre los niveles basal, medio y apical del sVI. El área del QRS durante la estimulación a nivel basal y medio del sVI fue significativamente menor que la observada durante la estimulación apical del sVI (**figura 6**). Es de destacar que el ritmo sVI, teniendo en cuenta todas las mediciones obtenidas con la estimulación sVI (a nivel basal, medio o apical del tabique) en este estudio ($n = 80$), que comportó una reducción de como mínimo un 10% de la DETA respecto al valor basal, produjo un beneficio hemodinámico significativamente superior al del ritmo sVI, que redujo la DETA en <10% (dPVI/dtmáx 20 ± 9% frente a 9 ± 8%, respectivamente; $p < 0,05$). Lo mismo se observó para el ritmo sVI, con una reducción ≥10% frente a <10% del área del QRS (dPVI/dtmáx 19 ± 8% frente a 9 ± 10%, respectivamente; $p < 0,05$).

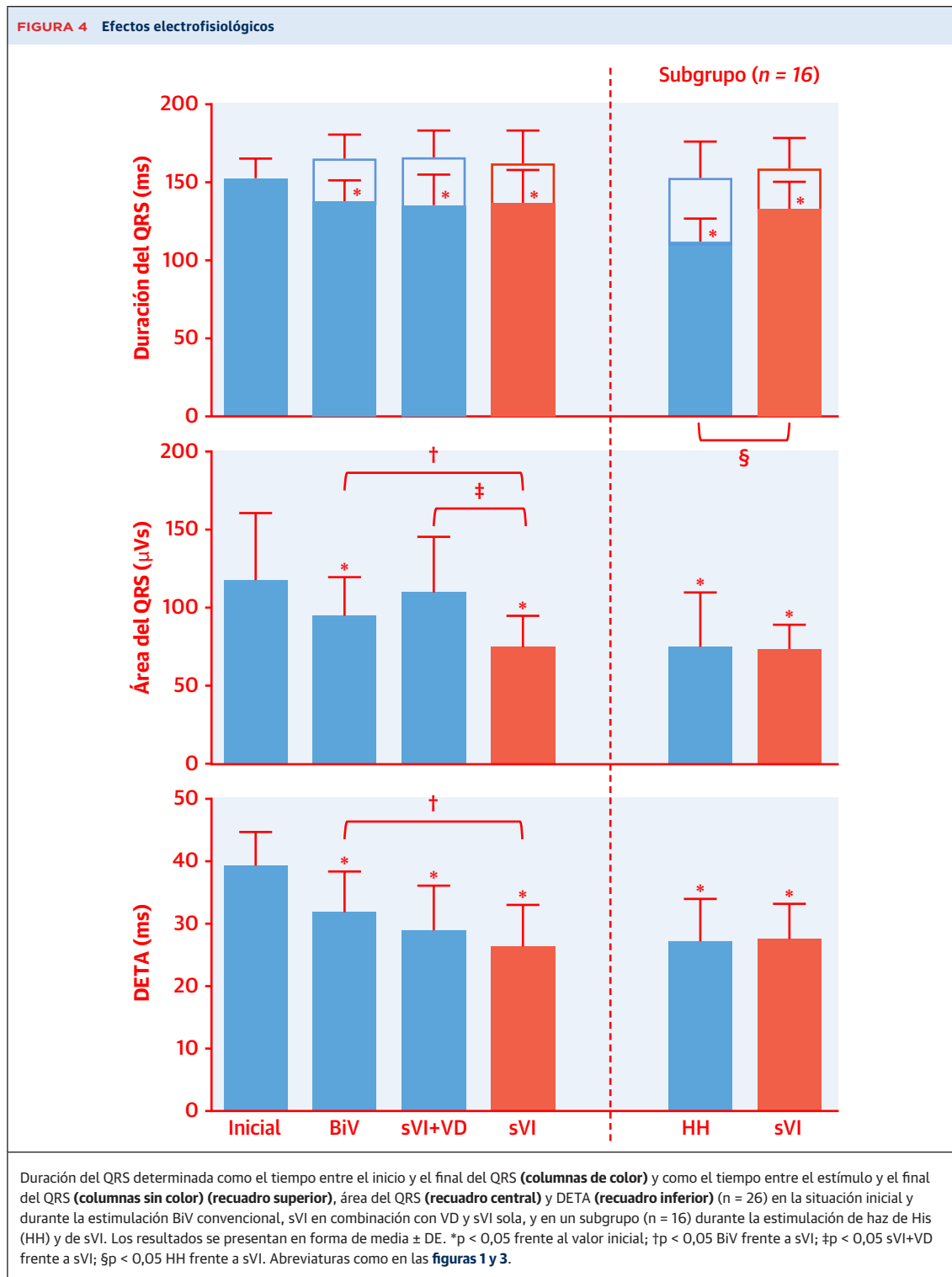
Los cambios en el área del QRS, la DETA y la dPVI/dtmáx con la estimulación a nivel medio del sVI fueron significativamente mayores que los observados con la estimulación a nivel medio del sVD (71 ± 23 μ Vs frente a 121 ± 43 μ Vs, 29 ± 10 ms frente a 40 ± 7 ms, y 1 ± 9% frente a 16 ± 10%, respectivamente).

La estimulación BiV con el empleo de electrodos de VI proximales (3 y 4) o distales (1 y 2) produjo valores simi-



lares de DETA (31 ± 7 ms frente a 32 ± 8 ms, respectivamente) y de $dPVI/dt_{máx}$ ($17 \pm 8\%$ frente a $15 \pm 10\%$, respectivamente). Sin embargo, la estimulación BiV con los electrodos proximales produjo una reducción del

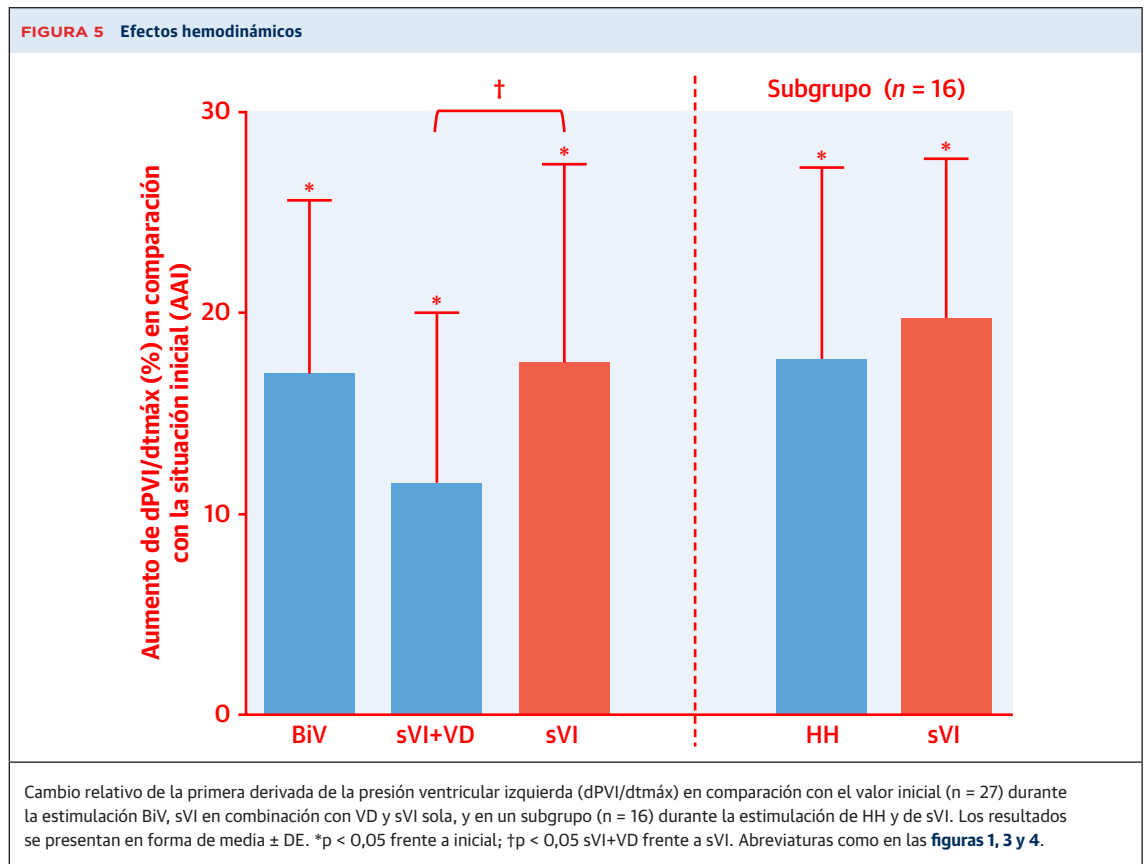
área del QRS respecto al valor basal significativamente mayor (paso de 115 ± 45 μVs a 86 ± 28 μVs) que la observada con los electrodos distales (paso de 119 ± 48 μVs a 103 ± 29 μVs).



DISCUSIÓN

El presente estudio de prueba de concepto demuestra que, en los pacientes en los que está indicada una TRC, el ritmo de estimulación sVI produce una mejoría a corto

plazo de una resincronización eléctrica y una mejoría hemodinámica que es, como mínimo, igual de buena que la observada durante el ritmo de estimulación BiV y HH (**Ilustración central**). En segundo lugar, las ubicaciones de la estimulación a nivel basal, medio y apical del sVI pro-



dujeron resultados similares, lo cual indica que, dentro del sVI, la posición del electrodo de estimulación no desempeña un papel crítico.

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL RITMO DE ESTIMULACIÓN sVI. Una observación importante del presente estudio es la de que el ritmo de estimulación sVI crea una resincronización eléctrica mejor que la del ritmo BiV, según indica la mayor reducción del área del QRS y de la DETA. Las posibles explicaciones se basan en estudios previos realizados en animales, que han mostrado que el ritmo de estimulación de VI en cualquier posición endocárdica captura fibras endocárdicas superficiales, no necesariamente fibras de Purkinje, con lo que proporciona una vía fisiológica de resincronización VI (4,21,22). Además, la estimulación del ritmo sVI evita la conducción lenta a través del tabique interventricular, que requiere 30 a 70 ms en el BRIHH (23,24). Otros factores pueden ser que el sVI sea el lugar en el que los impulsos eléctricos salen del sistema de conducción rápida (25) y que la activación se produzca del endocardio al epicardio. Es de prever que esto último genere una mayor activación simultánea del VI.

Estudios anteriores han indicado que la DETA es un predictor de la respuesta a la TRC más exacto que la du-

ración del QRS (18,19). Tiene interés señalar que la DETA fue similar durante el ritmo de estimulación HH y durante el ritmo sVI en el presente estudio, lo cual indica una sincronización comparable de la activación ventricular con la estimulación HH y la estimulación sVI. Una posible explicación de esta observación es la derivada de los experimentos previos realizados con animales, en los que se observó un patrón de activación similar al del ritmo sinusal al aplicar la estimulación al tejido del tabique por debajo del punto en el que el HH penetra en el cuerpo fibroso central (26).

Conceptualmente, el ritmo de estimulación sVI no sería efectivo si la mayor parte del retraso de la conducción en los pacientes tratados con TRC fuera periférico. La observación de que el ritmo de estimulación HH pudo reducir la duración del QRS a un promedio de 110 ms en nuestro estudio indica que la mayor parte del retraso de la conducción en estos pacientes es bastante proximal en el sistema de His-Purkinje, tal como han descrito recientemente Upadhyay *et al.* (27).

Además, el presente estudio corrobora los datos de estudios previos en cuanto a que hay una considerable diferencia de efectos electrofisiológicos entre el ritmo de estimulación sVD y el ritmo sVI (4,28). Entre el ritmo sVD y la activación del endocardio del sVI hay un retraso de

aproximadamente 40 ms, y se requieren otros 50 ms para llevar el impulso por todo el endocardio VI. Durante el ritmo de estimulación sVI, la conducción transeptal (en dirección hacia la derecha) se produce de manera simultánea con la conducción endocárdica VI circular, lo cual reduce significativamente el tiempo de activación total del VI (4).

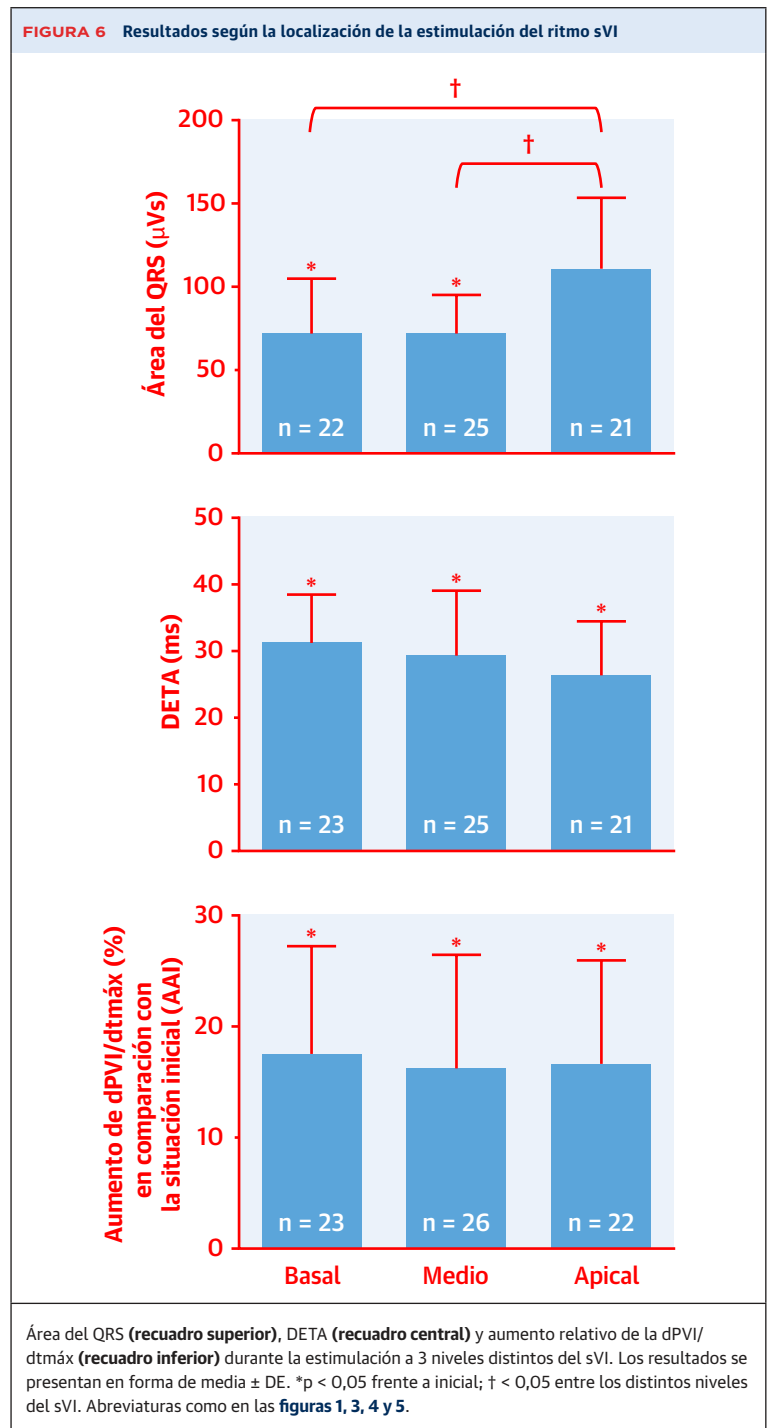
EFFECTOS HEMODINÁMICOS DEL RITMO DE ESTIMULACIÓN. Las consecuencias electrofisiológicas beneficiosas del ritmo de estimulación sVI parecen traducirse en unos efectos hemodinámicos favorables, en especial porque el ritmo de estimulación sVI, con una reducción de $\geq 10\%$ de la DETA o del área del QRS se asoció a una respuesta hemodinámica significativamente mayor. La semejanza de los efectos hemodinámicos de los ritmos de estimulación sVI y BiV es coherente con lo indicado por estudios previos realizados en animales así como con los resultados de un estudio preliminar en pacientes (5). En este pequeño estudio, se investigó a los pacientes ($n = 12$) con localizaciones alternativas de la estimulación del ritmo debido a la falta de respuesta a la TRC convencional o por la imposibilidad de acceder al seno coronario. Sin embargo, el presente estudio fue prospectivo y en ninguno de los pacientes había habido intentos previos de implante de una TRC, por lo que refleja mejor la práctica clínica habitual.

Una observación inesperada e interesante de ese estudio es que el ritmo de estimulación combinado sVI+VD produjo una respuesta hemodinámica significativamente menor que la del ritmo sVI solo. La explicación de este hallazgo no está clara y requerirá mayor investigación.

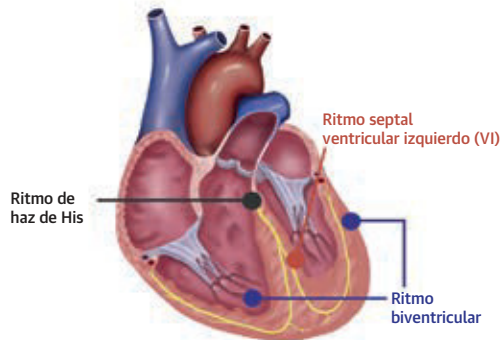
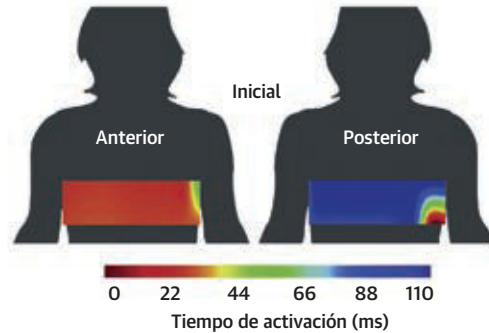
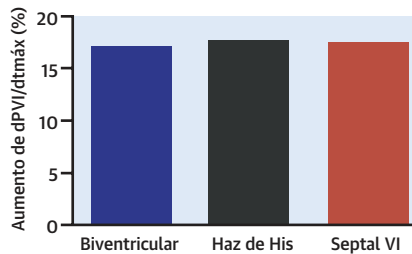
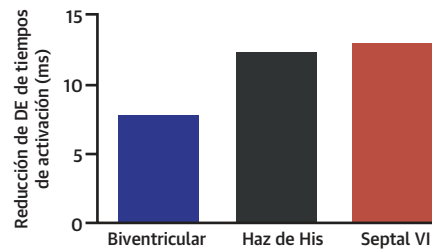
La semejanza de los efectos hemodinámicos del ritmo HH y el ritmo sVI concuerda con los resultados de un estudio previo en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal. En estos pacientes, el ritmo de estimulación sVI no indujo una reducción significativa de la dPVI/dtmáx en comparación con el ritmo sinusal intrínseco, a pesar de que el ritmo sVI aumentó la duración del QRS en estos pacientes con un complejo QRS estrecho (6).

La observación de que el ritmo HH y el ritmo BiV produjeron aumentos de la dPVI/dtmáx similares es compatible también con lo indicado por estudios anteriores que no mostraron diferencias significativas de respuesta ecocardiográfica entre el ritmo de estimulación HH y el ritmo BiV (9,29). En cambio, en el reciente estudio de Arnold *et al.* (11) se observó que el ritmo HH proporciona un aumento superior de la presión arterial sistólica, aunque en una cohorte de pacientes preseleccionados.

CONSECUENCIA CLÍNICAS. Aunque en el presente estudio se utilizó un ritmo de estimulación sVI transitorio, cabe vislumbrar varios beneficios prácticos de la estimulación de ritmo sVI con un solo electrodo para una futura aplicación clínica. Con un beneficio hemodinámico simi-



lar de los ritmos de estimulación sVI, BiV y HH, la estimulación sVI puede tener varias ventajas una vez se haya comercializado un electrodo de estimulación de ritmo para este fin. Se ha utilizado con éxito un electrodo de investigación adaptado en estudios realizados en animales (4,30) y en 10 pacientes con disfunción del nódulo sinusal, con el empleo de un abordaje transvenoso mediante la colocación profunda del electrodo en el tabique

ILUSTRACIÓN CENTRAL Estimulación septal ventricular izquierda para la terapia de resincronización cardiaca**Terapia de sincronización cardiaca****Mapa de superficie corporal****Efectos hemodinámicos****Efectos electrofisiológicos**

Salden, F.C.W.M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):347-59.

En el presente estudio se compararon los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos agudos de la estimulación septal ventricular izquierda (VI), biventricular y de haz de His en pacientes a los que se implantaba una terapia de resincronización cardiaca (**arriba a la izquierda**). Se evaluaron los cambios electrofisiológicos con el empleo de un mapeo de superficie corporal multielectrodo (**arriba a la derecha**) como desviación estándar de los tiempos de activación. Los cambios hemodinámicos se evaluaron mediante la dPVI/dtmáx. Los resultados indican que el ritmo de estimulación septal VI proporciona una mejora hemodinámica aguda (**abajo a la izquierda**) y una resincronización eléctrica (**abajo a la derecha**) que es, como mínimo, igual de buena que la observada durante el ritmo de estimulación biventricular y posiblemente que la observada con la estimulación de haz de His.

interventricular (6). Aunque estos estudios se realizaron con una versión modificada del electrodo Medtronic 3830 (hélice ampliada), Huang *et al.* (31) pudieron realizar una estimulación de ritmo septal profunda (áreas de la RIH), con el empleo del mismo abordaje, mediante el implante del electrodo Medtronic 3830 estándar.

En comparación con el ritmo de estimulación BiV, el ritmo sVI tiene las ventajas de que evita posibles problemas con la colocación del electrodo en una tributaria venosa coronaria así como la estimulación del nervio frénico (32). Además, la estimulación básicamente epicárdica, generada por el estimulación en una vena coronaria crea una secuencia de activación de epicardio a endocardio, menos fisiológica, que se ha considerado una causa de algunos efectos proaritmicos de la TRC (33). Se obtiene también una activación más fisiológica con el empleo de una TRC endocárdica. Sin embargo, la TRC en-

docárdica está todavía en su infancia, con una falta de instrumentos adecuados y un porcentaje relativamente elevado de eventos adversos (7,8).

Recientemente, en estudios pioneros en este campo se ha mostrado la viabilidad de una estimulación en la RIH o en su proximidad (34,35). Se supone que la estimulación de ritmo en el área de la RIH captura el sistema de conducción rápida. Esta estimulación del ritmo en el área de la RIH se realiza con un abordaje septal trans-ventricular similar al de la estimulación sVI a largo plazo, aunque a través de la parte más basal del tabique (31,34,35). En nuestro abordaje para el ritmo de estimulación sVI, la ubicación de la estimulación no se eligió en función de una "señal de His-Purkinje" en el electrograma local. Sin embargo, la morfología del QRS que presentamos en la **figura 3A** tiene algunas semejanzas con las morfologías del QRS con estimulación del ritmo en el

área de la RIH descritas por Huang *et al.* (31). Estas semejanzas pueden explicarse por la captura accidental del sistema de His-Purkinje durante nuestro abordaje del sVI. Otra posibilidad es que la estimulación de la conducción rápida por fibras endocárdicas no pertenecientes al sistema de Purkinje pueda producir el mismo beneficio que la estimulación de ritmo en la RIH. Esto último está respaldado por la observación de que la reducción de la DETA y el aumento de la dPVI/dtmáx fueron prácticamente independientes de la ubicación de la estimulación para el ritmo en el sVI. Sin embargo, Hou *et al.* (28) han señalado que la captura de la RIH puede proporcionar un beneficio superior al de la captura del miocardio, aunque se basaron en una población de pacientes con bradiarritmias y una FEVI >55%. Será necesaria una investigación adicional para comparar los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos del ritmo de estimulación septal del VI con los del ritmo de estimulación en el área de la RIH.

Esta amplia gama de posibilidades de ubicación de la estimulación del ritmo en el sVI haría que el implante del electrodo en el sVI fuera relativamente fácil, ya que la posición exacta del electrodo es menos crítica que en la estimulación del ritmo realizada en HH y en el área de la RIH (12). Otros inconvenientes del ritmo de estimulación HH son diversos problemas de percepción, los umbrales de estimulación altos y un aumento adicional de los umbrales tras el implante que motivan más revisiones del electrodo y/o un agotamiento más rápido de la batería (12,13). En la experiencia con el ritmo de estimulación sVI a largo plazo en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal, la estimulación del sVI se realizó con la punta del electrodo, con umbrales de captura de $0,5 \pm 0,2$ V. No se observaron complicaciones relacionadas con el electrodo, y los electrodos se mantuvieron eléctrica y mecánicamente estables durante el seguimiento de 6 meses (6) (y lo siguen estando después de 3 años) (Vernooy, datos no publicados, abril 2019).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En el presente estudio de prueba de concepto, se investigó la respuesta a corto plazo a la estimulación transitoria en el sVI. Para una estimulación sVI a largo plazo, puede usarse el abordaje septal transventricular transvenoso antes mencionado. Ello puede comportar unos patrones de activación ligeramente diferentes, debido a que el electrodo penetrante puede no alcanzar por completo el endocardio. La estimulación

HH se realizó también con el empleo de un catéter EF, lo cual motivó una captura no selectiva del HH en la mayoría de los casos. Por consiguiente, la duración del QRS y la DETA pueden ser mayores que las existentes con una captura selectiva del HH. Por último, hay datos contradictorios respecto a si el aumento a corto plazo de la dPVI/dtmáx se traduce o no en un beneficio de la TRC a largo plazo (36,37), en especial si se compara con los cambios a corto plazo en el trabajo de eyección (38).

CONCLUSIONES

El ritmo de estimulación sVI proporciona una mejora hemodinámica a corto plazo y una resincronización eléctrica que es, como mínimo, igual de buena que la observada durante el ritmo BiV y posiblemente durante el ritmo HH. Estos resultados sugieren que el ritmo de estimulación sVI con un solo electrodo ventricular puede ser una nueva forma alternativa, valiosa y factible, de aplicar la TRC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Floor C.W.M. Salden, Maastricht University, Department of Physiology, P.O. Box 616, 6200 MD Maastricht, Países Bajos. Correo electrónico: f.salden@maastrichtuniversity.nl. Twitter: @FloorSalden.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

El ritmo de estimulación aplicado en el sistema de conducción cardíaco a lo largo de las fibras de Purkinje y de las fibras endocárdicas del ventrículo izquierdo no pertenecientes al sistema de Purkinje puede ser una alternativa a la estimulación de ritmo biventricular, del haz de His y de la rama izquierda del haz para la terapia de resincronización cardíaca.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios estudios a largo plazo para evaluar la utilidad de un abordaje de estimulación septal ventricular izquierdo para la terapia de resincronización cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-49.
2. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141:381.
3. Peschar M, De Swart H, Michels KJ, et al. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1218-26.

4. Mills RW, Cornelussen RN, Mulligan LJ, et al. Left ventricular septal and left ventricular apical pacing chronically maintain cardiac contractile coordination, pump function and efficiency. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:571-9.
5. Rademakers LM, van Hunnik A, Kuiper M, et al. A possible role for pacing the left ventricular septum in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol EP* 2016;2:413-22.
6. Mafi-Rad M, Luermans JGLM, Blaauw Y, et al. Feasibility and acute hemodynamic effect of left ventricular septal pacing by transvenous approach through the interventricular septum. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2016;9:e003344.
7. Morgan JM, Biffi M, Geller L, et al. ALternate Site Cardiac ResYNchronization (ALSYN): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2016;37:2118-27.
8. Gamble JHP, Herring N, Ginks MR, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. Endocardial left ventricular pacing across the interventricular septum for cardiac resynchronization therapy: clinical results of a pilot study. *Heart Rhythm* 2018;15:1017-22.
9. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al. On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: a secondary analysis of His-SYNC. *Heart Rhythm* 2019;16:1797-807.
10. Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. *Circulation* 1977;56:996-1006.
11. Arnold A, Shun-Shin M, Keene D, et al. His resynchronization versus biventricular pacing in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3112-22.
12. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, et al. Permanent His bundle pacing: recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. *Heart Rhythm* 2018;15:460-8.
13. Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, et al. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis. *Europace* 2018;20:1819-26.
14. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2013;34:2281-329.
15. Kors J, van Herpen G, Sittig A, van Bommel J. Reconstruction of the Frank vectorcardiogram from standard electrocardiographic leads: diagnostic comparison of different methods. *Eur Heart J* 1990;11:1083-92.
16. Engels EB, Mafi-Rad M, van Stipdonk AMW, Vernooy K, Prinzen FW. Why QRS duration should be replaced by better measures of electrical activation to improve patient selection for cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Transl Res* 2016;9:257-65.
17. van Stipdonk AMW, ter Horst IAH, Kloosterman M, et al. QRS area is a strong determinant of outcome in cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2018;11: e006497.
18. Johnson W, Vatterott PJ, Peterson MA, et al. Body surface mapping using an ECG belt to characterize electrical heterogeneity for different left ventricular pacing sites during cardiac resynchronization: relationship with acute hemodynamic improvement. *Heart Rhythm* 2017;14:385-91.
19. Gage RM, Curtin AE, Burns KV, Ghosh S, Gillberg JM, Bank AJ. Changes in electrical dyssynchrony by body surface mapping predict left ventricular remodeling in patients with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2017;14:392-9.
20. Whinnett ZI, Nott G, Davies JER, et al. Maximizing efficiency of alternation algorithms for hemodynamic optimization of the AV delay of cardiac resynchronization therapy. *PACE* 2011;34:217-25.
21. van Deursen C, van Geldorp IE, Rademakers LM, et al. Left ventricular endocardial pacing improves resynchronization therapy in canine left bundle-branch hearts. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:580-7.
22. Myerburg R, Gelband H, Nilsson K, Castellanos A, Morales A, Bassett A. The role of canine superficial ventricular muscle fibers in endocardial impulse distribution. *Circ Res* 1978;42: 27-35.
23. Strik M, van Deursen CJM, van Middendorp LB, et al. Transseptal conduction as an important determinant for cardiac resynchronization therapy, as revealed by extensive electrical mapping in the dyssynchronous canine heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:682-9.
24. Prinzen FW, Auricchio A. Is echocardiographic assessment of dyssynchrony useful to select candidates for cardiac resynchronization therapy? Echocardiography is not useful before cardiac resynchronization therapy if QRS duration is available. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:70-8.
25. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbacher RC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970;41: 899-912.
26. Laske TG, Skadsberg ND, Hill AJ, Klein GJ, Iuzzo PA. Excitation of the intrinsic conduction system through His and interventricular septal pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29: 397-405.
27. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac delineation of septal conduction in left bundle branch block patterns: mechanistic evidence of left intra-Hisian block circumvented by His pacing. *Circulation* 2019;139:1876-88.
28. Hou X, Qian Z, Wang Y, et al. Feasibility and cardiac synchrony of permanent left bundle branch pacing through the interventricular septum. *Europace* 2019;21:1694-702.
29. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: a crossover design comparison. *Heart Rhythm* 2015;12:1548-57.
30. Grosfeld MJW, Res JCJ, Vos DHS, de Boer TJM, Bos HJ. Testing a new mechanism for left interventricular septal pacing: the transeptal route. *Europace* 2002;4:439-44.
31. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F. A novel pacing strategy with low and stable output: pacing the left bundle branch immediately beyond the conduction block. *Can J Cardiol* 2017;33: 1736.e1-3.
32. Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, et al. Understanding non-response to cardiac resynchronization therapy: common problems and potential solutions. *Heart Fail Rev* 2019;24:41-54.
33. Fish JM, Brugada J, Antzelevitch C. Potential proarrhythmic effects of biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2340-7.
34. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A, et al. Prospective evaluation of feasibility, electrophysiologic and echocardiographic characteristics of left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm* 2019;16:1774-82.
35. Li X, Li H, Ma W, et al. Permanent left bundle branch area pacing for atrioventricular block: feasibility, safety and acute effect. *Heart Rhythm* 2019;16:1766-73.
36. de Roest G, Knaepen P, Gotte M, et al. Stroke work or systolic dP/dtmax to evaluate acute response to cardiac resynchronization therapy: are they interchangeable? *Eur J Heart Fail* 2009;11: 706-8.
37. Duckett SG, Ginks M, Shetty AK, et al. Invasive acute hemodynamic response to guide left ventricular lead implantation predicts chronic remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1128-36.
38. Zweerink A, Salden OAE, van Everdingen WM, et al. Hemodynamic optimization in cardiac resynchronization therapy: should we aim for dP/dtmax or stroke work? *J Am Coll Cardiol EP* 2019; 5:1013-25.

PALABRAS CLAVE mapeo de superficie corporal, terapia de resincronización cardíaca, insuficiencia cardíaca, hemodinámica, estimulación de haz de His, tabique ventricular