

COMENTARIO EDITORIAL

# Estimulación septal del ventrículo izquierdo. ¿El comienzo de una nueva era en la Terapia de Resincronización Cardíaca?



Josep Brugada  
Terradellas

José Maria Tolosana Viu MD, PhD <sup>a,b,c</sup>; Josep Brugada Terradellas MD, PhD\* <sup>a,b,c</sup>

Numerosos estudios han demostrado los beneficios de la terapia de resincronización cardíaca (TRC) en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) clase funcional NYHA II-III o ambulatoria IV a pesar de tratamiento médico óptimo, baja fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo ( $FE \leq 35\%$ ) y QRS ancho; especialmente en pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH). (1)

Mediante la estimulación biventricular (ventrículo derecho y pared lateral del VI), La TRC convencional (TRC-conv) corrige la asincronía eléctrica y mecánica a distintos niveles (auriculo-ventricular, interventricular e intraventricular); favoreciendo una contracción cardíaca más coordinada y eficaz. Esto provoca una disminución de las dimensiones del ventrículo izquierdo, mejora la FE y reduce el grado de insuficiencia mitral funcional. (2-4) Clínicamente la TRC mejora la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes, disminuye los ingresos hospitalarios e incluso la mortalidad en algunos pacientes seleccionados. (1)

Aunque no existe una uniformidad en las definiciones de respuesta a la TRC, se sabe que en torno al 30% de los pacientes no responden clínicamente a la terapia. Si se analiza la respuesta ecocardiográfica, el porcentaje aumenta hasta el 40-45% (5). La ausencia de respuesta a la TRC depende de múltiples factores. Siendo la localización inadecuada del electrodo del VI uno de ellos. (6)

En la TRC-conv, el implante del electrodo del VI se realiza por vía endovenosa a través del seno coronario (SC). La imposibilidad de canular el SC, la anatomía venosa, la presencia de estimulación frénica o los umbrales de estimulación elevados limitan el implante del electrodo. La mejoría de las herramientas para canular el SC y la vena diana, los nuevos electrodos con diferentes diámetros,

curvas y múltiples polos, así como la mayor experiencia de los implantadores han disminuido la tasa de implantes fallidos. (7) Sin embargo, en la TRC-conv, la anatomía del SC sigue limitando el implante del electrodo VI en una posición adecuada. Por esto, como seguidamente explicamos, en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de resincronización cardíaca por vía endovenosa que evitan las limitaciones antes descritas, intentado así mejorar la respuesta a la terapia.

La estimulación hisiana: el implante de un electrodo en posición del His puede corregir los trastornos de conducción (BRIHH o bloqueo A-V) localizados a nivel intrahisiano o incluso en la porción proximal de la rama izquierda, normalizando el QRS y activando el ventrículo de una manera más fisiológica. (8) Varios estudios han demostrado los efectos beneficiosos de esta técnica tanto a nivel hemodinámico como a nivel clínico y ecocardiográfico, siendo una alternativa a la TRC convencional. (9-12) Sin embargo, la incapacidad de corregir el BRIHH y el aumento de los umbrales de estimulación limita su aplicación. (12) Recientemente La estimulación de rama izquierda se ha postulado como otra alternativa de estimulación fisiológica cardíaca. (13) Esta técnica usa las mismas herramientas que la estimulación hisiana, pero a diferencia de la primera, el electrodo se posiciona 1 cm más distal, en la porción basal del septo interventricular, penetrando hasta la región endocárdica del VI buscando la localización de la rama izquierda del haz de his. (13-14) La estimulación de rama izquierda corrige los bloqueos más distales que no se corrigen con la estimulación del his y además tiene los umbrales de estimulación más bajos. (14,15)

La estimulación endocárdica del VI permite el implante del electrodo en cualquier área del ventrículo,

<sup>a</sup>Sección de Arritmias, Institut Clínic Cardiovascular, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España; <sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España. <sup>c</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. Conflictos de interés: Dr Tolosana es consultor de Abbott, Medtronic, Biotronik y Boston Scientific. Dr. Brugada es consultor de Abbott y Biotronik

eliminando tanto las limitaciones anatómicas del SC, como la estimulación frénica, además tiene unos umbrales de estimulación más bajos que los obtenidos desde epicardio. Modelos animales y humanos han observado que el impulso eléctrico se transmite por el endocardio más rápidamente que por las otras capas miocárdicas, acortando los tiempos de activación del VI. (16) El implante endocárdico del electrodo del VI se puede realizar vía transeptal auricular, tras-apical o transeptal ventricular. Varios estudios han demostrado la eficacia de la TRC endocárdica, sobre todo en pacientes no respondedores a la TRC convencional o con implantes fallidos, sin embargo, el aumento de las complicaciones tromboembólicas y la necesidad de anticoagulación indefinida limitan su uso. (17)

Modelos animales han demostrado que la estimulación endocárdica septal del VI provoca un patrón de activación y contracción ventricular que imita a la secuencia de activación normal. (18) Rademakers *et al* (19). Demostraron en un modelo canino con BRII que la estimulación septal del VI tiene similares beneficios hemodinámicos que la TRC convencional. Un estudio piloto que incluyó 10 pacientes con disfunción sinusal, demostró que la estimulación septal del VI es posible y segura, implantando un electrodo especialmente diseñado para ello, que dispone de una hélice de 4 mm que actúa como cátodo permitiendo atravesar el septo desde el ventrículo derecho hasta alcanzar el endocardio del VI, pero sin salir a su superficie evitando por tanto tener que tratar al paciente con anticoagulación. (20)

En este número, Salden F *et al*. (21) comparan en una serie de 27 pacientes con FE<35%, QRS>130 mseg (90% con BRIHH) los efectos agudos tanto a nivel hemodinámico como electrofisiológico entre la TRC-conv, la estimulación hisiana (his-p) y la estimulación endocárdica septal del VI, tanto aislada (VI-sep) como en combinación con el VD (VD+VIsép). Además, para determinar si los efectos de la estimulación septal del VI dependen de su localización, los autores compararon los efectos de la VI-sep a distintos niveles (basal, medial y apical).

Los efectos hemodinámicos se midieron calculando la primera derivada del ascenso de la presión intraventricular (LVdP/dtmax) del VI. Para valorar los efectos electrofisiológicos se analizó: la duración del QRS estimulado, el área del QRS medida con un vectocardiograma 3D y la medida de la desviación estándar de los tiempos de activación cardiaca (SDAT) obtenidos con un cinturón multielectrodo. Hay que felicitar a los autores por el diseño y la rigurosidad del artículo que compara los cambios agudos hemodinámicos y electrofisiológicos de diferentes formas de estimulación cardiaca en un mismo paciente con criterios para TRC. Los autores concluyen que la estimulación endocárdica septal proporciona una mejoría hemodinámica y una resincronización eléctrica similar a

la TRC-conv y a la estimulación desde el His, por lo que la estimulación septal del VI podría ser una alternativa a la TRC.

Comparado con los valores basales, todos los modos de estimulación mejoraron la LVdP/dtmax significativamente. No hubo diferencias entre las distintas formas de estimulación excepto entre la combinación VD+VI-sep, cuya mejoría fue menor comparada con la estimulación VI-sep. Los autores no supieron explicar el motivo de esta diferencia. La falta de optimización de los intervalos AV y VV pudo penalizar el incremento de los valores de LVdP/dtmax de la TRC-conv. Nuestro grupo ha descrito un método de optimización electrocardiográfica de los intervalos AV y VV que fusiona el ritmo intrínseco y la estimulación biventricular. En comparación con los parámetros nominales, la optimización de los intervalos AV y VV acortó el QRS estimulado en un 40% y mejoró los valores de LVdP/dtmax en un 26%. (22) A largo plazo la optimización ECG de estos parámetros se asoció a una mejor respuesta ecocardiográfica a la TRC (23)

La mejoría hemodinámica de LVdP/dtmax no es el mejor parámetro para predecir la respuesta a largo plazo a la TRC y por tanto no podemos descartar que con la medición de otros parámetros hemodinámicos que predicen mejor la respuesta a la TRC, se hubiera observado algún cambio significativo entre las distintas formas de estimulación. (24-25) Sin embargo, el objetivo del estudio no es predecir la respuesta a largo plazo a la TRC, sino demostrar que en una serie de pacientes con criterios de implante de un dispositivo de resincronización cardiaca, la mejoría hemodinámica producida con la estimulación aislada del septo del VI fue similar a la TRC-conv y a la estimulación hisiana.

Desde el punto de vista electrofisiológico, todas las configuraciones mejoraron la asincronía eléctrica, disminuyendo el QRS estimulado, el área del QRS y el SDAT. La estimulación del VI-sep, como la estimulación del his-p corrigieron más la asincronía eléctrica de estos pacientes. La reducción de la SDAT con la TRC-conv fue del 12%, mientras que con la VI-sep y el his se alcanzó el 30%. Nuevamente, tal vez la falta de optimización de la TRC-conv puede justificar estas diferencias. En la TRC-conv, una reducción de la SDAT > de un 10% fue predictor de respuesta ecocardiográfica. (26) Aunque no sabemos si estos valores se cumplen también para la estimulación endocárdica, la reducción tan significativa de los valores de SDAT hace que la estimulación septal no sea una mala alternativa a la TRC-conv.

También llama la atención la ausencia de diferencias en la reducción de la SDAT entre la estimulación VI-Sep y la del His-p. Aunque desde el endocardio la conducción del impulso eléctrico es más rápida que por otras capas del miocardio, posiblemente el reclutamiento de tejido de conducción mejore aún más los tiempos de conduc-

ción. En este trabajo, los autores no se fijaron si registraban potenciales de rama o de Purkinje durante la estimulación VI-sep. Sin embargo, la ausencia de cambios en la SDAT estimulando zonas diferentes del septo, minimiza los efectos que pueden causar la captura inadvertida de tejido de conducción. Los datos de este trabajo se contraponen a otro estudio realizado sobre estimulación de rama izquierda en pacientes sin cardiopatía estructural que demostró que la estimulación septal endocárdica del VI mejoraba los parámetros de activación ventricular y la asincronía mecánica cuando se asociaba a potenciales de rama izquierda. (27)

Si los resultados obtenidos se confirman con respuestas clínicas ecocardiográficas a largo plazo, la estimulación septal del VI se puede convertir en una alternativa interesante a la TRC convencional. Aunque un estudio pequeño ha descrito la seguridad de la técnica de implante (20), hacen falta más estudios que valoren la seguridad a largo plazo del implante y que correlacionen los efectos de la estimulación septal izquierda en pacientes candidatos a TRC. Habrá que analizar si el implante es igual de fácil y seguro en pacientes con cardiopatías dilatadas o con septos fibrosos o hipertróficos o la ex-

tracción de electrodos en caso de endocarditis o infección del dispositivo.

Los resultados de este estudio también abren otro debate. ¿Es mejor la resincronización cardiaca mediante estimulación fisiológica a través del sistema de conducción (Rama izquierda o His) o tal vez la estimulación septal endocárdica aislada podría tener efectos clínicos y ecocardiográficos similares? Hacen falta estudios aleatorizados que comparen el implante y los resultados entre las dos técnicas.

En estos últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de resincronización cardiaca. Esto puede abrir una nueva era, favoreciendo que en un futuro se pueda ofrecer un abordaje más personalizado para cada paciente, pudiendo elegir las distintas técnicas (TRC convencional, His o rama izquierda o quizás próximamente la estimulación septal del VI) según las características de los pacientes, favoreciendo así la respuesta y los beneficios de la terapia.

---

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Josep Brugada Terradellas. Tel: +34 93 227 55 51; fax: +34 93 450 30 45. E-mail address: [jbrugada@clinic.cat](mailto:jbrugada@clinic.cat)

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281-329.
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure. *N Eng J Med* 2002;346(24):1848-53
3. Dunca A, Wait D, Gibson D et al: Left ventricular remodelling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: Sub-study of the Mustic trial. *Eur Heart J* 2003;24 (5):430-441
4. Vidal B, Sitges M, Marigliano A et al: Relation of response to cardiac resynchronization therapy to left ventricular reverse remodeling. *Am J Cardiol* 2006;97:876-881
5. Sieniewicz BJ, Gould DJ, Porter B, et al. Understanding nonresponse to cardiac resynchronization therapy: common problems and potential solutions. *Heart Fail Rev*. 2019 Jan;24(1):41-54
6. Tolosana JM, Mont L. Cardiac Resynchronization Therapy: How to Decrease Nonresponders. *Heart Fail Clin*. 2017 Jan;13(1):233-240
7. Gamble JHP, Herring N, Ginks M, et al.. Procedural success of left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:69-77.
8. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. *Intra-cardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns*. *Circulation*. 2019 Apr 16;139(16):1876-1888
9. 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.
10. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, et al. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: A multicenter experience. *Heart Rhythm* 2018;15:413-420
11. Ajjijola OA, Upadhyay GA, Macias C, Shivkumar K, Tung R. Permanent His-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: Initial feasibility study in lieu of left ventricular lead. *Heart Rhythm* 2017;14:1353-1361
12. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al; His-SYNC Investigators. His Corrective Pacing or Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 9;74(1):157-159
13. Huang W, Su L, Wu S, et al. 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. (13)
14. 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.(14)
15. Huang W, Chen X, Su L, et al. A beginner's guide to left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm* 2019;16: 1791-6. (15)
16. Hyde ER; Behar JM, Claridge S, et al. Beneficial effect on cardiac resynchronization from left ventricular endocardial pacing is mediated by early access to high conduction velocity tissue: Electrophysiological Simulation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1164-72
17. Gamble JHP, Herring N, Ginks M, et al. Endocardial left ventricular pacing for cardiac resynchronization: systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2018 Jan 1;20(1):73-81
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Salden FCWM, Luermans JGLM, Westra SW, et al. Short-Term Hemodynamic and Electrophysiological Effects of Cardiac Resynchronization by Left Ventricular Septal Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 4;75(4):347-359.
22. Arbelo E, Tolosana JM, Trucco E et al. Fusion-optimized intervals (FOI): a new method to achieve the narrowest QRS for optimization of the AV and VV intervals in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Mar;25(3):283-92.

- 23.** Trucco E, Tolosana JM, Arbelo E, et al. Improvement of Reverse Remodeling Using Electrocardiogram Fusion-Optimized Intervals in Cardiac Resynchronization Therapy: A Randomized Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018 Feb;4(2):181-189. doi: 10.1016/j.jacep.2017.11.020
- 24.** Zweerink A, Salden OAE, van Everdingen WM, et al. Hemodynamic Optimization in Cardiac Resynchronization Therapy: Should We Aim for dP/dtmax or Stroke Work? *JACC Clin Electrophysiol.* 2019 Sep;5(9):1013-1025
- 25.** de Roest GJ, Allaart CP, Kleijn SA, et al. Prediction of long-term outcome of cardiac resynchronization therapy by acute pressure-volume loop measurements. *Eur J Heart Fail.* 2013 Mar;15(3):299-307.
- 26.** Gage RM, Curtin AE, Burns KV, et al. Changes in electrical dyssynchrony by body surface mapping predict left ventricular remodeling in patients with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2017;14: 392-9.
- 27.** 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