

Estimulación del ventrículo derecho como causante y agravante de disincronía ventricular

Hugo Villarroel-Ábrego¹, Raúl Garillo²

1. Médico internista, cardiólogo ecocardiografista, Fellow ECOSIAC, Facultad de Medicina, Universidad Salvadoreña "Alberto Masferrer" (U.S.A.M.), Hospital de Diagnóstico Escalón, San Salvador, El Salvador.
2. Raúl Garillo, cardiólogo, Profesor adjunto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas de la Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego. Plaza Villavicencio, Segundo Nivel Local 12, Colonia Escalón, San Salvador, El Salvador, C.A.

E-mail: h_villarroel@yahoo.com.

Ninguno de los autores ha recibido financiamiento para la ejecución del presente estudio.

Recibido 15 de diciembre de 2018. Aceptado 09 de enero de 2019.

RESUMEN

Introducción y objetivos. La activación eléctrica artificial del corazón en pacientes con marcapasos implantados en el ventrículo derecho es causante de disincronía ventricular. Synchronax[®] es un monitor de electrocardiografía que comprueba de manera no invasiva e instantánea el grado de sincronía intraventricular, analizando simultáneamente las derivaciones antípodas DII y V6; se dispone de valores de corte para definir su severidad. El presente estudio buscó medir con Synchronax[®] el índice de disincronía generado por la estimulación apical o septal del ventrículo derecho en pacientes con marcapasos, comparando con el índice durante el ritmo nativo. **Métodos.** Entre septiembre 2018 y enero 2019 se estudiaron 18 pacientes de ambos sexos que tenían cita para revisión de sus dispositivos: marcapasos unicameral, bicameral, cardiodesfibrilador o resincronizador. Se obtuvieron registros con Synchronax[®] en ritmo nativo y durante la estimulación artificial. **Resultados.** Trece de dieciocho pacientes deterioraron su sincronía (72.2%) por efecto de la estimulación artificial, los cinco restantes no presentaron variaciones y se mantuvieron en el mismo rango de ID. En 7 de los 13 casos la disincronía llegó a nivel severo (ID > 0.7, 53.8%). El test de ANOVA confirmó diferencia estadísticamente significativa entre los valores pre y post estimulación ($p < 0.01$); también se confirmó que el implante apical generaba más disincronía que el septal ($p=0.036$). **Conclusiones.** Synchronax[®] permite la detección instantánea de disincronía eléctrica inducida por estimulación de cámaras derechas. Se recomienda que los implantes sean guiados con esta tecnología fácil de usar, reproducible y no operador dependiente.

Palabras clave: Marcapasos, disincronía, electrocardiografía.

ABSTRACT

Stimulation of the right ventricle as a cause and aggravating ventricular dyssynchrony

Introduction and objectives. Artificial electrical activation of the heart in patients with permanent right ventricular stimulation is responsible for ventricular dyssynchrony. Synchronax[®] is an electrocardiogram monitor that allows an instantaneous and non-invasive verification of intraventricular synchrony, making a comparative analysis of the antipode leads DII and V6; cut values for a resulting index are available to diagnose dyssynchrony and define its severity. The present study objective is to measure with Synchronax[®] the dyssynchrony index generated by right ventricular stimulation in patients with implanted pacemakers, comparing with the index during native rhythm. **Methods.** Between September 2018 and January 2019, 18 patients of both genders with unicameral, bicameral, cardio-defibrillator or resynchronization pacemakers were studied. ECG were registered with Synchronax[®] in all patients, with native rhythm and under artificial stimulation. **Results.** Thirteen out of eighteen patients deteriorated their synchrony (72.2%) due to artificial stimulation, the other five remained with unchanged dyssynchrony index. Seven out of those thirteen cases reached a severe degree of dyssynchrony (53.8%). The ANOVA test confirmed a statistically significant difference between the pre- and post-stimulation ($p < 0.01$); it was also confirmed that the apical implant causes more dyssynchrony than the septal implant ($p=0.036$). **Conclusion.** Synchronax[®] allows detection of electrical dyssynchrony induced by right

ventricular stimulation. It is suggested that the implants could be guided with this easy to use, reproducible and operator independent technology.

Key words: Pacemakers, dyssynchrony, electrocardiography.

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que la activación eléctrica artificial del corazón en pacientes con marcapasos implantados en el ventrículo derecho es causante de disincronía cardíaca a nivel ventricular¹, aun tratando de mantener la sincronía atrioventricular con estimulación doble cámara². Está demostrado que esta disincronía provoca insuficiencia cardíaca dependiente del porcentaje de estimulación ventricular (carga acumulada)² y en las guías para manejo de falla cardíaca refractaria se recomienda el implante de resincronizador cardíaco si se anticipa captura constante en pacientes que requieran estimulación eléctrica por trastornos de conducción agregados a la falla ventricular, constituyendo, en las guías europeas del año 2016, una indicación tipo I con nivel de evidencia A³.

La disincronía eléctrica intra e interventricular puede ser medida mediante el análisis espectral del complejo QRS a través de Synchronax® (EXO, Buenos Aires, Argentina), un monitor portátil de electrocardiograma (ECG) que permite comprobar de manera no invasiva y en pocos minutos el grado de sincronía (Figura 1); esto es posible haciendo un

análisis comparativo de las derivaciones antípodas DII y V6 (septum interventricular y cara lateral, respectivamente), valorando la simultaneidad del inicio y final del QRS, la concordancia o falta de concordancia de la polaridad principal y las diferencias de duración de los intervalos QRS (ver Figura 2); al respecto se dispone de valores de corte para diagnosticar dicha disincronía y definir su severidad⁴.

El presente estudio busca medir con Synchronax® el grado de disincronía generado por la estimulación del ventrículo derecho en pacientes con marcapasos, comparando el índice de disincronía (ID) durante su ritmo nativo, cuando el marcapaso está inhibido.

MÉTODOS

Entre septiembre 2018 y enero del año 2019 se estudió prospectivamente a 29 pacientes de ambos sexos que tenían cita para revisión de su marcapaso unicameral, bicameral, cardiodesfibrilador (DAI) o resincronizador (TRC), en un consultorio externo de cardiología. Previa autorización verbal (con testigo presente) de cada paciente, se tomó

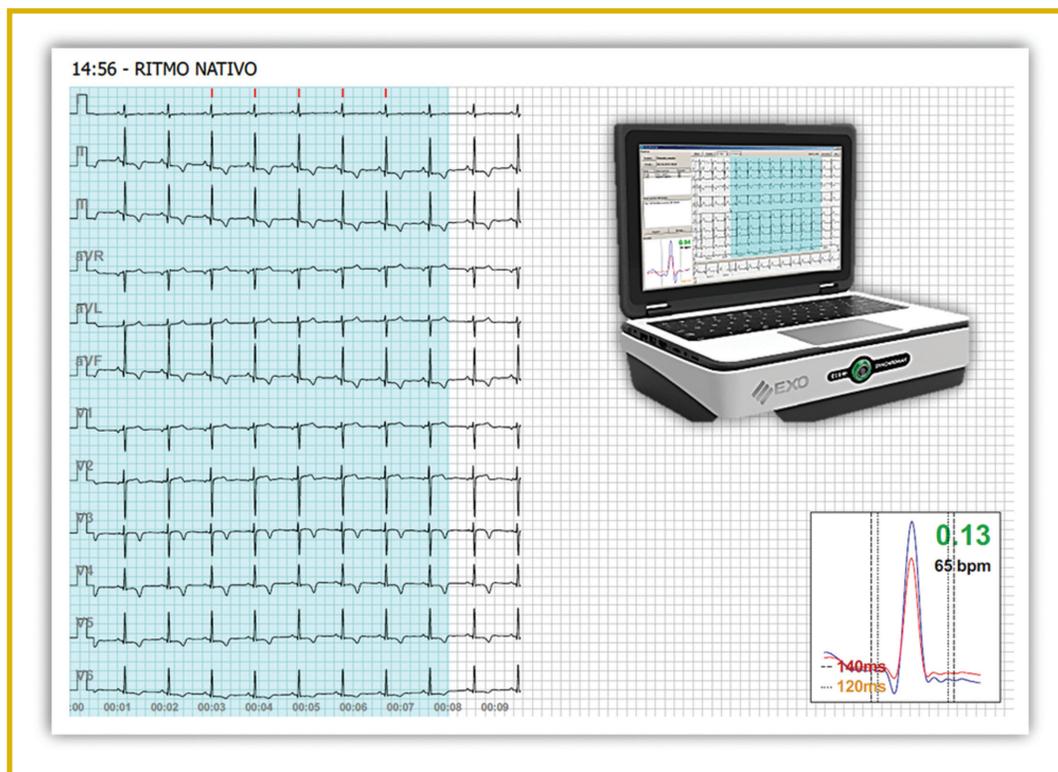


Figura 1. Secuencia de ritmo sinusal, procesada por Synchronax. Arriba a la derecha una fotografía del dispositivo, abajo, a la derecha, procesamiento de la señal comparada de derivación DII contra V6, con índice de disincronía normal (0.13).

Estimulación del ventrículo derecho como causante y agravante de disincronía ventricular
Hugo Villarroel-Ábrego, Raúl Garillo



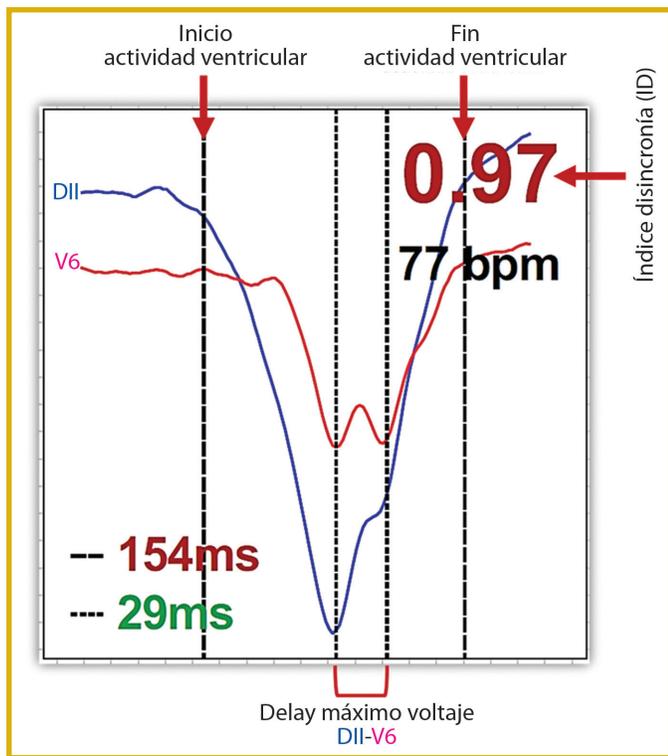


Figura 2. Comparación de las derivaciones DII y V6 tomadas con SynchroMax en un paciente con ritmo estimulado por marcapaso en ventrículo derecho, tip implantado apical. La activación del ventrículo derecho (VD) antecede a la del ventrículo izquierdo (VI) y el retardo del VI para máximo voltaje es de 29 milisegundos (ms); toda la actividad eléctrica ventricular toma 154 ms.

sistemáticamente el ECG digital con SynchroMax® con marcapaso inhibido (solo en caso de no dependencia de estimulación); luego se repitió el registro durante la estimulación artificial. En caso de resincronizadores se registró durante ritmo nativo con estimulación en modalidad DDD y VVI, (terapia de resincronización en OFF). Todas las mediciones y cálculos se hicieron con calibración estándar (1 mV = 10 mm, 25 mm/s), con el paciente en reposo y en decúbito supino. Se midieron y tabularon, tanto en ritmo nativo como estimulado, los índices de disincronía ventricular (ID: valor promedio de la comparación de todos los complejos QRS de DII y V6 capturados por SynchroMax® durante 10 segundos). Se puso especial énfasis en evitar que durante los 10 segundos de análisis no quedaran incluidos latidos de captura (durante estimulación), fusión o extrasístoles.

El valor del ID se fijó entre 0.0 y 1.0; mientras más alto el valor obtenido, mayor grado de disincronía. En la Figura 3 se detallan los valores de corte para definir y cuantificar disincronía ventricular: todo ID inferior o igual a 0.4 se consideró normal; la disincronía se consideró severa si era igual o superior a 0.7, moderada en el rango intermedio (0.41-0.69).

Posteriormente se analizaron las diferencias entre valores de ID con ritmo nativo versus estimulado empleando tests de covarianza (ANOVA) y Friedman para resultados repetitivos.

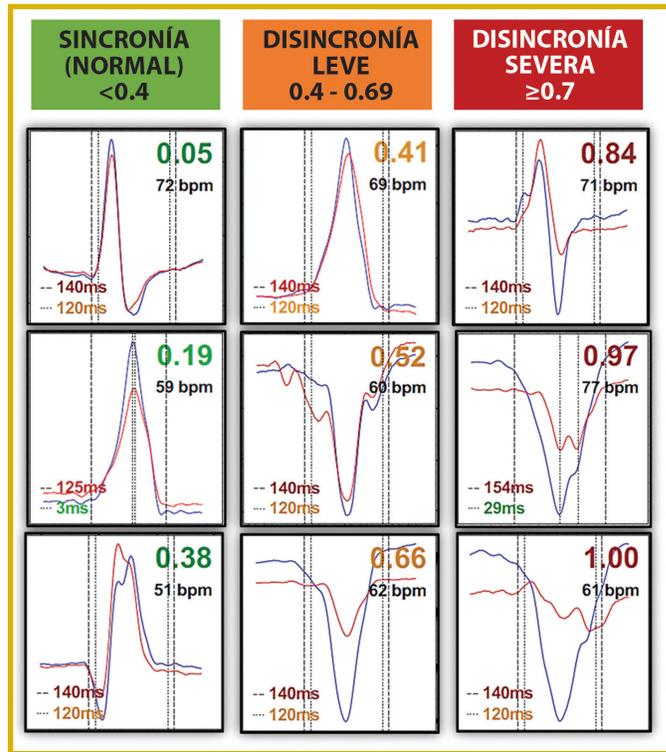


Figura 3. Valores de corte para disincronía, trazos de SynchroMax. En números verdes, de arriba hacia abajo, dos casos de ECG normal y, al final, un caso de bloqueo de rama derecha (0.38). Al centro, en números naranja, pacientes con bloqueo de rama izquierda (0.41) y hemibloqueo anterior izquierdo (0.52, 0.66). A la derecha, con números rojos, de arriba hacia abajo, pacientes con hemibloqueo anterior izquierdo (0.84), marcapaso en ápex del ventrículo derecho (0.97) y bloqueo avanzado de rama izquierda (1.0).

RESULTADOS

Dos pacientes fueron excluidos por depender de forma permanente de la estimulación artificial. También fueron excluidos 9 pacientes con disincronía avanzada (ID ≥ 0.7) durante ritmo nativo, principalmente por bloqueo avanzado de rama izquierda del haz de His o por infarto transmural, en especial de cara inferior y/o lateral, que distorsionaban la morfología de los complejos QRS, dificultando el análisis espectral. La muestra final fue de 18 pacientes, con edad promedio de 66.9 ± 15.5 años (rango 35-87). Las mujeres fueron 8, los hombres 10 (44.4% sexo femenino, 55.6% masculino) (Tabla 1). Dos pacientes tenían TRC, cuatro tenían DAI, ocho estimulación bicameral en modo DDDR y cuatro un electrodo único en VD, estimulados con modalidad VVIR. Cinco pacientes tenían cardiopatía isquémica, dos sufrían de Chagas, dos eran hipertensos, cuatro tenían síndrome de seno enfermo, había un caso de síndrome de Brugada, otro de cardiomiopatía restrictiva, una paciente había sobrevivido un episodio de takotsubo, había un obeso mórbido con Pickwick y otro paciente tenía cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. (Figura 4)

Se estableció como deterioro de sincronía que un paciente, al ser estimulado, aumentara su ID a un valor que lo

Tabla 1
Base general de datos (n=18).

N.º	G	Edad (a)	Ritmo	Diagnóstico(s)	ID Syn
1	M	54	RN	BRI	0.41
			TRC OFF	CHAGAS	0.93
2	F	87	RN	HTA	0.45
			TRC OFF		1.0
3	M	79	RN	BIRI	0.63
			VVI	CAE	0.52
4	M	60	RN	AM INF-LAT	0.38
			DDD		0.60
5	F	58	RS	BRD+IND	0.23
			DDD	CHAGAS	0.51
6	M	71	RS	BRD+IND	0.45
			DDD	PICKWICK	0.45
7	F	78	RS	IAM AS	0.14
			DDD		0.74
8	F	74	FA+BAVC	HTA	0.09
			VVI		0.87
9	M	80	RS	SSS	0.26
			DDD		1.0
10	F	74	RS	CAE	0.28
			VVI		0.48
11	M	73	RN	BRD+HPI	0.23
			VVI	CMPR	0.74
12	F	47	RS	BRUGADA	0.27
			DDD		0.19
13	F	75	RS	BRI	0.41
			VVI	CAE	1.0
14	M	83	RS	SSS	0.16
			DDD		1.0
15	M	35	RS	RS	0.39
			DDD	CMPH	0.45
16	F	43	RS	RS	0.24
			DDD	HX TAKOTSUBO	0.67
17	M	59	RS	SSS	0.23
			DDD		0.12
18	M	65	RS	SSS	0.19
			DDD		0.19

Clave: # = número correlativo; G = género; a = años; ID Syn = índice de disincronía por Synchronax; M = masculino; F = femenina; RN = ritmo nativo; RS = ritmo sinusal; TRC = terapia de resincronización cardíaca; VVI = modo estimulación unicameral; DDD = modo de estimulación bicameral; BRI = bloqueo de rama izquierda; HTA = hipertensión arterial; BIRI = bloqueo incompleto de rama izquierda; IAM INF-LAT = infarto miocárdico inferolateral; IAM AS = infarto anteroseptal; FA = fibrilación atrial; BAVC = bloqueo AV completo; BRD+IND = bloqueo de rama derecha con eje indeterminado; SSS = síndrome de seno enfermo; CAE = cardiopatía aterosclerosa; CMPR = cardiomiopatía restrictiva; HPI = hemibloqueo posterior izquierdo; HX = historia.

ubicara en una categoría superior: de normal a leve disincronía, o de leve a severa.

La Tabla 2 resume los resultados obtenidos. Trece de dieciocho pacientes deterioraron su sincronía (72.2%), cinco de ellos se mantuvieron en el mismo rango de ID. En 7 de los 13 casos la disincronía llegó a nivel severo (ID \geq 0.7, 53.8%).

Se valoró si los datos presentaban una distribución normal, por lo que se corrió un test de Kolmogorov-Smirnov. La media de las mediciones en ritmo nativo era 0.3 ± 0.14 versus 0.64 ± 0.29 del estimulado, los valores de p (p=0.56 y 0.125, respectivamente) confirmaron que no se diferenciaban significativamente de una distribución normal. Luego se procedió

Estimulación del ventrículo derecho como causante y agravante de disincronía ventricular
Hugo Villarroel-Ábrego, Raúl Garillo

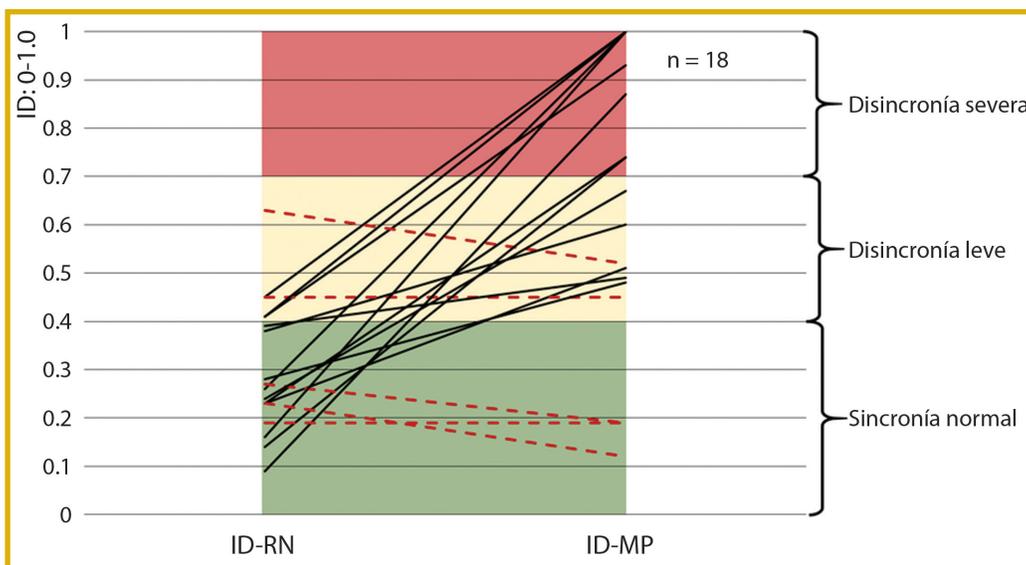


Figura 4. Comportamiento del ID después de la estimulación artificial del VD. En las líneas discontinuas se representan los casos en que hubo preservación o discreta mejoría de la sincronía, se presentaron 7 casos nuevos de disincronía severa.

Tabla 2

Valor de ID durante ritmo nativo y después de la estimulación del ventrículo derecho en pacientes con marcapasos y sin disincronía severa de base.

N.º	ID RN	ID EST VD	Sitio implante	Deterioro sincronía
1	0.41	0.93	Septum	+0.52
2	0.45	1.0	Ápex	+0.55
3	0.63	0.52	Septum	-0.11
4	0.38	0.6	Ápex	+0.22
5	0.23	0.51	Septum	+0.28
6	0.45	0.45	Septum	0
7	0.14	0.74	Ápex	+0.6
8	0.09	0.87	Ápex	+0.58
9	0.26	1.0	Ápex	+0.74
10	0.28	0.48	Septum	+0.2
11	0.23	0.74	Ápex	+0.51
12	0.27	0.19	Septum	-0.08
13	0.41	1.0	Septum	+0.59
14	0.16	1.0	Ápex	+0.84
15	0.39	0.45	Septum	+0.06
16	0.24	0.67	Ápex	+0.43
17	0.23	0.12	Septum	-0.11
18	0.19	0.19	Septum	0

Clave: n = número correlativo; ID: índice de disincronía por Synchronax.

con el test de ANOVA para medidas repetidas, tratando de confirmar diferencia estadísticamente significativa entre los valores pre y post estimulación. Esta diferencia fue confirmada, con un muy significativo valor de p ($p=0.0004$).

Como un subanálisis se distribuyó a los pacientes según el sitio de implante del electrodo del ventrículo derecho: apical (ninguno de ellos reciente, $n=8$) versus septal ($n=10$).

Como los números son pequeños se usó un Easy Fisher Exact Test, que mostró diferencia significativa entre grupos según sitio de implante de electrodo ($p=0.036$), de modo que aunque el implante septal preservó la sincronía en el 50% de casos, todos los implantes en ápex mostraron deterioro del ID (ver Figura 5).

Estimulación del ventrículo derecho como causante y agravante de disincronía ventricular
 Hugo Villarroel-Ábrego, Raúl Garillo



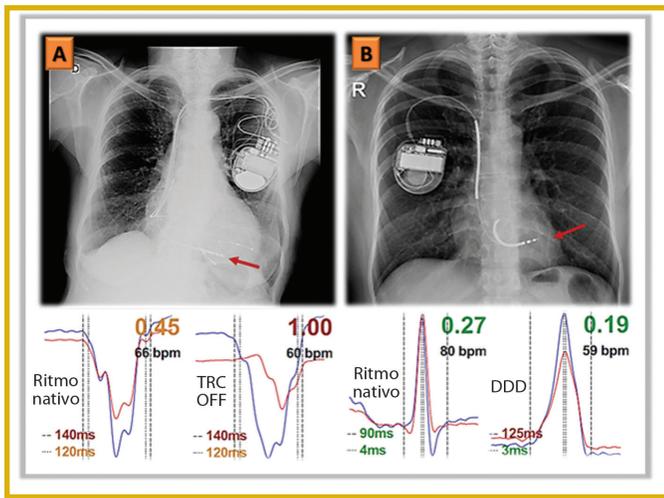


Figura 5. Comportamiento del ID en dos casos de estimulación ventricular derecha. En el panel A paciente con TRC + DAI (caso 2) se aprecia un electrodo con bobina que está implantado en ápex (flecha roja), el ID pasa de 0.45 en ritmo nativo a 1.00 cuando la terapia está en OFF (estimulación DDD). En el panel B (caso 12) paciente con DAI, el electrodo con bobina está implantado en región mediobasal (flecha roja) y al estimular en modalidad DDD el ID se mantiene normal.

DISCUSIÓN

En esta muestra de pacientes crónicamente estimulados, la actividad eléctrica ventricular generada por el marcapaso –por lo general– deterioró significativamente la sincronía, de manera instantánea. Esta disincronía intraventricular concuerda con lo descrito previamente en la literatura^{1-3,5-8}. El fenómeno se ha sido observado tanto en corazones disfuncionales con patología estructural como en pacientes con ventrículo izquierdo sano. De hecho, la estimulación desde el ápex del ventrículo derecho mimetiza un bloqueo de rama izquierda del haz de His: se pierden los vectores iniciales septales y el QRS se torna ancho y mellado, el eje eléctrico se desvía hacia la izquierda; la pared lateral se activa tardíamente y se genera disincronía electromecánica, con la consecuente caída de la fracción expulsiva del ventrículo izquierdo (FEVI) y la potencial emergencia de insuficiencia mitral, que reduce aún más la FEVI anterógrada. Los cambios metabólicos asociados y las subsecuentes alteraciones microscópicas y macroscópicas de la arquitectura del miocardio de trabajo conforman el llamado síndrome de cardiomiopatía inducida por marcapasos. El tiempo que el marcapaso se ve forzado a capturar es proporcional a la progresión de la falla ventricular y a la aparición de fibrilación auricular⁶. Esto puede prevenirse programando, en teoría, de modo que el porcentaje de estimulación sea el mínimo tolerable, pero la mejor estrategia de manejo sería la terapia de resincronización cardíaca. Más allá de otros estudios en que se valoró la progresión de falla cardíaca en análisis de subgrupos, el primer estudio diseñado para demostrar específicamente esto data del año 2006, el HOBIPACE⁶, enfocado en función ventricular, tolerancia al

ejercicio y calidad de vida. El estudio BLOCK-HF, con pacientes que tenían de base una FEVI menor del 50%, demostró que la estimulación biventricular puede llevar a reducción de remodelado cardíaco, falla cardíaca y también de la morbilidad, comparada con la estimulación exclusiva del ventrículo derecho⁷; Gage, Burns y Bank llegaron a las mismas conclusiones en un artículo publicado el año 2014⁸.

Con base en lo anterior, si se logra detectar de modo no invasivo que la sincronía se ve alterada con la estimulación del VD, en especial si la función ventricular izquierda es limítrofe, es factible planificar un “upgrade”, es decir, pasar de una modalidad de estimulación de cámaras derechas a una estimulación biventricular, situación contemplada en las guías europeas para manejo con TRC, una indicación con nivel de evidencia de tipo I-B, en especial cuando la carga de estimulación es de al menos el 40%³. Más aún, en presencia de disfunción ventricular, las mismas guías dictan que es mejor implantar un dispositivo para TRC en vez de un marcapaso bicameral si se anticipa la ya citada carga de estimulación³.

Dado que la anchura del QRS no es un marcador adecuado para diagnosticar disincronía⁹ y, considerando la evidencia de que la dispersión morfológica de la despolarización ventricular es un marcador mucho más eficiente (como lo demuestran Bonomini, Ortega, Barja y cols con el concepto de varianza espacial del QRS¹⁰) Synchromax® es una herramienta óptima para estos fines, porque de modo no invasivo e instantáneo, sin procedimientos operador dependientes, se puede diagnosticar con criterios morfológicos y no solo espaciales la disincronía eléctrica y, además, cuantificar la importancia de la disincronía eléctrica, tanto en el momento del implante como durante el seguimiento.

Al implantar el electrodo ventricular derecho en el septum interventricular y no el ápex podría preservarse la sincronía. En tres casos de la serie la estimulación septal no solo previno la disincronía sino que llevó a una discreta reducción del ID, aunque sin cambios en la categoría (dos sin disincronía de base y otro con disincronía leve): los tres tenían corazones estructuralmente sanos con función sistólica normal; en dos casos el ID resultó idéntico antes y después de la estimulación y se trataba de un paciente con síndrome de Pickwick con hipertensión pulmonar y otro paciente con síndrome de seno enfermo. Los cinco fueron implantes recientes, septales, factibles desde que se desarrollaron los electrodos de fijación activa (*screw-in*). En los otros cinco pacientes el ID se incrementó, pero solo en dos de ellos se llegó a disincronía severa.

CONCLUSION

Synchromax® permite la detección instantánea de disincronía eléctrica inducida por estimulación de cámaras derechas. Se recomienda, tal y como los científicos que lo desarrollaron han sugerido⁴, que los implantes sean guiados con esta tecnología fácil de usar, reproducible y no operador dependiente. Además sería ideal valorar con este dispositivo

a todos los pacientes ya implantados, sintomáticos o no, para diagnosticar disincronía asociada a marcapaso.

Agradecimientos para el Dr. Raúl Garillo, cardiólogo y profesor universitario (Buenos Aires, Argentina), quien ha facilitado el Synchronax® para la ejecución del presente estudio. Especial reconocimiento para Rosalía López, asistente técnico encargada de los registros electrocardiográficos.

Conflicto de intereses. El autor aclara que no tiene conflictos de interés con relación al presente artículo.

REFERENCIAS

1. Barold SS, Guglin MG. The Role of Biventricular Pacing in the Prevention and Therapy of Pacemaker-Induced Cardiomyopathy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* Volume 20, Issue 3, May 2015, pages 224-239.
2. Sweeney MO, Prinzen FW. A New Paradigm for Physiologic Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:282-8.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129-2200.
4. De Zuloaga C. ¿Qué aprendimos de sincronía biventricular con el uso de "Synchronax"? *Rev Electro y Arritmias* 2015, 8: 38-43.
5. De Sisti A, Márquez MF, Tonet J, Bonny A, Frank R, Hidden-Lucet F. Adverse effects of long-term right ventricular apical pacing and identification of patients at risk of atrial fibrillation and heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Aug;35(8):1035-43.
6. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: The Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1927-37.
7. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction (BLOCK-HF). *N Engl J Med* 2013; 368:1585-1593.
8. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:1199-1205.
9. Perry R, De Pasquale CG, Chew DP et al. QRS Duration Alone Misses Cardiac Dyssynchrony in a Substantial Proportion of Patients with Chronic Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1257-1263.
10. Bonominia MP, Ortega DF, Barjac LD, Manganic N, PD Arinia. Depolarization spatial variance as a cardiac dyssynchrony descriptor. *Biomedical Signal Processing and Control* 49 (2019) 540-545.