

## DISINCRONÍA VENTRICULAR IZQUIERDA EN LA ESTIMULACIÓN SEPTAL PROLONGADA

FEDERICO FERRANDO-CASTAGNETTO<sup>1,2</sup>, ROBERTO RICCA-MALLADA<sup>1</sup>, ALEJANDRO VIDAL<sup>1,3</sup>,  
FABIÁN MARTÍNEZ<sup>1</sup>, RODOLFO FERRANDO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cardiología, Centro Cardiovascular Universitario, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, <sup>2</sup>Servicio de Medicina Nuclear, Centro Asistencial del Sindicato Médico, <sup>3</sup>Servicio de Electrofisiología, Centro Asistencial del Sindicato Médico. Montevideo, Uruguay

**Resumen** La estimulación por marcapasos se asocia con eventos adversos graves. En la siguiente serie de casos se evaluó la disincronía mecánica intraventricular izquierda (DMVI) en la estimulación endocárdica prolongada del ventrículo derecho a nivel septal. Se estudiaron 6 personas con marcapasos implantados no antes de un año utilizando SPECT gatillado con 99mTc-MIBI y análisis de fase en reposo. Se registraron variables clínicas, duración del QRS, tasa y modo de estimulación ventricular, presencia y extensión de isquemia y/o infarto, volúmenes cavitarios y FEVI en reposo. Utilizando V-Sync de *Emory Cardiac Toolbox* se obtuvieron el ancho de banda (AB) y el desvío estándar de fase (DEF) en reposo (grados), comparándolos con una población control. La estimulación endocárdica prolongada en el septum ventricular derecho se asoció con marcada DMVI, aun cuando la función sistólica estaba conservada. Aquellos con FEVI moderada/gravemente disminuida (caracterizados por diámetros cavitarios mayores, infarto o isquemia grave) exhibieron mayor disincronía que aquellos con FEVI conservada/levemente disminuida (AB: 177.3° vs. 88.3°; DEF: 53.1° vs. 33.8°). En los casos con cardiopatía isquémica portadores de marcapasos, el AF es una herramienta válida de potencial utilidad para evaluar la disincronía asociada al infarto y, eventualmente, aportar a la decisión oportuna del pasaje al modo de estimulación biventricular.

**Palabras clave:** disincronía, marcapasos, infarto de miocardio

**Abstract** *Left ventricular dyssynchrony in prolonged septal stimulation.* Pacemaker stimulation is associated with unpredictable severe cardiac events. We evaluated left ventricular mechanical dyssynchrony (LVMD) during prolonged septal right ventricular pacing. We performed 99mTc-MIBI gated-SPECT and phase analysis in 6 patients with pacemakers implanted at least one year before scintigraphy due to advanced atrioventricular block. Using V-Sync of *Emory Cardiac Toolbox* we obtained phase bandwidth (PBW) and standard deviation (PSD) from rest phase histogram. Clinical variables, QRS duration, rate and mode of pacing in septal right ventricle wall, chamber diameters, presence and extension of myocardial scar and ischemia and rest LVEF were recorded. Prolonged septal endocardial pacing is associated with marked LVMD, even when systolic function was preserved. More severe dyssynchrony was found in patients with impaired LVEF, higher left ventricle diameters, extensive infarct or severe ischemia than in patients with preserved LVEF (PBW: 177.3° vs. 88.3°; PSD: 53.1° vs. 33.8°). In the patients with ischemic heart disease and pacemaker, gated-SPECT phase analysis is a valid and potentially useful technique to evaluate LVMD associated with myocardial scar and to decide the upgrading to biventricular pacing mode.

**Key words:** dyssynchrony, pacemaker, myocardial infarct

La secuencia de activación del VI en el bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) disminuye considerablemente la capacidad de eyección del VI<sup>1</sup>. Este comportamiento contráctil descoordinado (disincrónico) se observa en el BCRI nativo y en la estimulación endocárdica del ventrículo derecho (VD) mediante marcapasos. En este último caso, la disincronía mecánica intraventricular iz-

quierda (DMVI) induce diversos daños estructurales que, a largo plazo, tienden a disminuir la función contráctil, dilatar el VI, deteriorar los síntomas, desarrollar fibrilación auricular y disminuir la supervivencia<sup>2</sup>. Como estos efectos son difícilmente predecibles, persisten controversias sobre la oportunidad del pasaje (*upgrading*) a la terapia de resincronización cardíaca (TRC) en los portadores de marcapasos que desarrollan disfunción sistólica grave.

El análisis de fase (AF) por SPECT gatillado es una técnica innovadora que evalúa la DMVI en forma válida, informando sobre la dinámica contráctil de toda la masa del VI, correlacionándose bien con el Doppler tisular, aplicándose sobre las imágenes crudas del SPECT y

Recibido: 5-II-2016

Aceptado: 21-VII-2016

**Dirección postal:** Dr. Federico Ferrando-Castagnetto, Departamento de Cardiología, Centro Cardiovascular Universitario, Hospital de Clínicas p.2, Av. Italia s/n, 11600 Montevideo, Uruguay  
e-mail: federico.ferrando@gmail.com

automatizando el procesamiento de las imágenes con escasa variabilidad<sup>3</sup>. Sin embargo, sus potenciales aportes al estudio de la mecánica contráctil en sujetos con marcapasos no han sido evaluados.

## Casos clínicos

Cinco de los casos eran hombres, con rango etario de 70-84 años (media = 76 años). Fueron referidos al SPECT gatillado por ángor (2), disnea (1) o control de cardiopatía isquémica previa por síntomas u hallazgos paraclínicos sugestivos de isquemia miocárdica a criterio del clínico tratante (3). Tres de ellos presentaban antecedentes de infarto, y uno había sido sometido a cirugía de *bypass* coronario.

Se estudiaron 6 portadores de marcapasos definitivo derivados para SPECT de perfusión miocárdica sensibilizado con dipiridamol; todos ellos habían sido implantados al menos 12 meses antes de la centellografía. El SPECT de perfusión miocárdica sensibilizado con estímulo vasodilatador (dipiridamol) se aplicó un protocolo de 2 días (estrés-reposo), utilizando 99mTc-MIBI. En la fase de reposo se inyectó una dosis de 99mTc de 20-25 mCi (925-1110 mBq). A los 45-60 minutos se obtuvieron imágenes de SPECT gatillado con el electrocardiograma (ECG) mediante una gamma cámara de doble cabezal (GE Millenium VG), utilizando un colimador de baja energía y alta resolución. La presencia, topografía y gravedad de los defectos de perfusión se evaluaron aplicando una escala visual semicuantitativa de 0-4 en un mapa polar de 17 segmentos, calculando el score de suma en reposo (ESR) como indicador de infarto. Además, se obtuvieron el volumen sistólico y diastólico final del VI (VSF y VDF, en ml) y la FEVI en reposo (%). Teniendo en cuenta las imágenes de perfusión, el comportamiento sistólico y los scores de suma se emitió un juicio diagnóstico sobre la presencia y severidad de la isquemia y/o infarto. Para el registro ECG de 12 derivaciones se utilizó un equipo digital (Exxer i.e, Argentina) a una velocidad de 25 mm/seg y un voltaje de 10 mm/mV utilizando filtros de 5-40 Hz. Mediante un escalímetro digital (ImageJ, NIH Images) se midieron: frecuencia ventricular promedio (cpm), intervalo PR o retardo AV programado (ms) y máxima duración de QRS (ms) en V3-V4.

La indicación de implante en todos los sujetos de la serie siguió las recomendaciones actuales de la Asociación Americana del Corazón<sup>4</sup>. La ubicación del cable de estimulación en el tracto de salida del VD (cara septal) se definió mediante proyecciones estándar bajo control radioscópico. Fueron controlados clínicamente y sometidos a interrogatorio telemétrico y ajustes de programación del dispositivo con frecuencia semestral, luego de un primer control post-implante. En el último control previo al SPECT se registró la tasa de estimulación ventricular (%). El implante de marcapasos estuvo indicado por BAVC sintomático en 5/6 casos, habiendo transcurrido una media de 2.9 años desde el implante al SPECT.

Basados en el ESR y la opinión de expertos, 3 enfermos tenían cicatriz de infarto, con ESR  $\geq 6$ . Los promedios de los volúmenes cavitarios basales fueron de 86 ml en el VSF y de 141 ml en el VDF. La FEVI en reposo fue de 42% (27-68%). Se observaron defectos de perfusión compatibles con infarto en la mitad de los sujetos que presentaban deterioro de la FEVI. En el caso 2 las imágenes eran compatibles con infarto inferior asociado a isquemia periinfarto moderada e isquemia remota anterior moderada/grave. En este caso, la FEVI en reposo era de 33% y existía dilatación grave del VI. En el caso 3 las imágenes de perfusión del VI eran normales, la FEVI estaba conservada y el AF en reposo estaba levemente alterado. El número 4 presentaba antecedentes de infarto previo

al momento del SPECT gatillado. Las imágenes evidenciaron un defecto de perfusión compatible con infarto transmural extenso, disfunción sistólica y VI dilatado (VDF = 147 ml, VSF = 97 ml). Las imágenes de SPECT gatillado mostraron infarto extenso, disfunción sistólica y dilatación grave del VI (Fig. 1). El paciente 6 presentaba defectos de perfusión compatibles con infarto localizado al segmento inferior basal.

El método utilizado para extraer la amplitud -que representa el grado de engrosamiento sistólico de la pared del VI- y la fase -el momento de inicio de la contracción mecánica- a partir de los conteos regionales del VI y los cambios obtenidos en éstos durante el SPECT ha sido descrito en detalle por Chen y col<sup>5</sup>. Para el AF se aplicó el *SyncTool de Emory Cardiac Toolbox* versión 3.02 HF, 2004 (Universidad de Emory, Syntermed, Atlanta). La herramienta asigna un ángulo de fase a cada píxel de la imagen de fase a partir del primer armónico de Fourier de la curva de actividad-tiempo. Del histograma de fase en reposo se obtuvieron desvío estándar (DEF) y ancho de banda (AB) en grados y se registró el/los segmento/s de inicio de la contracción del VI congelando las imágenes de video-cine digital en el mapa polar a los 90-150° de fase del inicio de la sístole. Los parámetros del AF se compararon con una población control<sup>5</sup>. Todos los casos exhibieron DMVI; con prolongación del AB (media = 133°) y del DEF (media = 43.5°). Los pacientes con FEVI  $\leq 35\%$  en reposo presentaban mayor disincronía que aquellos con FEVI conservada/levemente disminuida (media AB = 177.7° vs. 88.3°; media DEF = 53.1° vs. 33.8°). La contracción del VI se inició predominantemente en el segmento septo-apical.

Los datos clínicos, ECG, electrofisiológicos y de estudios por imágenes de la serie se resumen en la Tabla 1.

## Discusión

El fenómeno de la DMVI asociada a la estimulación endocárdica prolongada ha sido estudiada mediante Doppler tisular<sup>6,7</sup> y, en menor medida, mediante AF por SPECT gatillado. Aplicando AF en diferentes trastornos de la conducción ventricular, Trimble y col. detecta una marcada DMIV en los pacientes con marcapasos, con DEF y AB de  $30.8 \pm 9.4^\circ$  y  $94.1 \pm 62.7^\circ$ , respectivamente<sup>8</sup>. Esta comunicación no describe la ubicación del cable en el VD, la tasa de estimulación ventricular ni otros parámetros electrofisiológicos.

En nuestra serie, la DMVI se observó en tiempos variables desde el implante (1.0 a 7.2 años). Aunque los hallazgos experimentales en animales sugieren que la DMVI podría instalarse tempranamente tras el implante<sup>9</sup>, en humanos no está claro si este comportamiento existe desde el inicio de la estimulación endocárdica o, por el contrario, si se instala tardíamente. Parece existir una relación directa entre la tasa y el modo de estimulación ventricular con algunos resultados clínicos adversos. En un subestudio del MOST (*Mode Selection Trial*) se detectó una fuerte asociación entre la tasa de estimulación y el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular<sup>10</sup>. El estudio DAVID evidenció que la estimulación en modo VVI asociaba mayor mortalidad y tasa de ingresos por insuficiencia cardíaca que el modo bicameral secuencial; las mayores diferencias en



Fig. 1.— ECG y análisis de fase en un paciente con perfusión alterada y disfunción sistólica grave (caso 4). Panel A) Trazado ECG basal: estimulación endocárdica bipolar a 70 cpm, zona inactivable inferior. B) En la proyección del mapa polar de 17 segmentos se observa que la contracción del VI se inició a nivel del segmento septo-apical (círculo rojo), expandiéndose luego a la región antero-septal (flechas negras). Existe un intenso defecto de captación del radiofármaco compatible con infarto inferior y septal basal. C) El histograma de fase en reposo exhibe AB y DEF muy prolongados ( $201^\circ$  y  $60.2^\circ$ , respectivamente).

la incidencia de eventos adversos entre ambos modos se apreciaron con una tasa de estimulación ventricular acumulativa  $\geq 40\%$ <sup>11</sup>. Aun cuando estas investigaciones no estuvieron dirigidas a definir la tasa de estimulación ventricular “crítica” a partir de la cual podría aumentar el riesgo de eventos adversos, estos hallazgos han sentado las bases para recomendar la estimulación biventricular en los pacientes con estimulación del VD que desarrollan disfunción sistólica grave. Sin embargo, ningún parámetro imagenológico de DMVI permite definir el momento oportuno del *upgrading*.

La estimulación prolongada del haz de His (“fisiológica”) y de la pared septal del tracto de salida del VD podría determinar menor DMVI que la estimulación apical<sup>12</sup>. Las investigaciones que compararon la DMVI asociada a distintos sitios de estimulación mediante AF por SPECT gatillado son muy recientes. Zhang y col. comparó la DMVI en pacientes portadores de BAV completo con estimulación apical ( $n = 20$ ) vs. septal ( $n = 19$ ), comprobando que la estimulación apical se asoció con mayor DMVI

a los 6 meses del implante<sup>13</sup>. Sin embargo, un estudio prospectivo observacional con una muestra mayor ( $n = 51$ ) que aplicó AF por ventriculografía radioisotópica de equilibrio no encontró diferencias en la disincronía al año de seguimiento<sup>14</sup>.

La mitad de los sujetos de nuestra serie con deterioro de la FEVI presentaron infarto extenso y/o isquemia grave por imágenes. Al estudiar 125 casos con FEVI  $\leq 35\%$  (15% de ellos con marcapasos), Varma y col. observaron que los índices DEF y AB se correlacionaban con isquemia grave y duración prolongada del QRS<sup>15</sup>. En realidad, la evaluación de la isquemia, la hibernación o el atontamiento miocárdico repetido sobre la DMVI en los pacientes con marcapasos sigue siendo un área poco explorada. Si uno pensara en la DMVI asociada a estos fenómenos metabólicos como un estado contráctil potencialmente reversible, la estimulación por marcapasos podría mantener y/o exacerbar ciertas heterogeneidades en la perfusión miocárdica que ya están presentes al implante y, quizás, acarrear un riesgo elevado de infarto

TABLA 1.— Datos de las variables ECG, electrofisiológicas y de estudios por imágenes en la serie

N	S	Edad (años)	ECG de superficie			Indicación del implante	Electrofisiología		TEV (%)	Modo
			FC (cpm)	Retardo AV	Duración QRS (ms)		Tiempo tras implante (años)			
1	F	81	60	210	153	BAVC sintomático	1.0	100	DDDR	
2	M	68	75	160	183	Bloqueo trifascicular sintomático	2.8	100	DDD	
3	M	84	90	200	153	BAVC	1.1	100	VDD	
4	M	70	70	216	186	BAVC sintomático	3.7	90	DDD	
5	M	79	60	215	173	Síncope, BAVC paroxístico	1.6	95	DDDR	
6	M	74	70	160	166	BAVC sintomático	7.2	100	DDD	

  

N	S	Edad (años)	ESR	SPECT gatillado			Análisis de fase				
				Infarto-extensión	Isquemia-intensidad	VSF (ml)	VDF (ml)	FEVI (%)	Segmento inicio contracción VI	AB (o)	DEF (o)
1	F	81	14	No	No	101	139	27	Septal medio	146	43.4
2	M	68	24	Inferior	M/G	144	216	33	Septo-apical	186	55.8
3	M	84	6	No	No	26	84	68	Septal medio	50	26.5
4	M	70	16	Apical, inferior, septal lateral	No	120	163	27	Septo-apical	201	60.2
5	M	79	4*	No	No	70	124	43	Septo-apical	83	32
6	M	74	6	Inferior basal	No	53	122	56	Septal medio	132	43

AF: análisis de fase; BAVC: bloqueo aurículo-ventricular completo; ESR: escore de suma en reposo; FC: frecuencia cardíaca promedio; G: grave; M: moderada; S: sexo; TEV: tasa de estimulación ventricular; VDF: volumen de fin de diástole; VSF: volumen de fin de sístole. \*En caso el ESR ha sido corregido eliminando los defectos de perfusión periféricos derivados de problemas técnicos.

y deterioro funcional que sería pasible de intervenciones coronarias. Desafortunadamente, los estudios disponibles fueron diseñados para predecir la respuesta a la TRC en pocos pacientes con marcapasos y no han analizado el impacto de diferentes intervenciones sobre el territorio isquémico.

Asumimos que nuestro reporte presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se describió una serie pequeña de individuos referidos a un solo centro de Medicina Nuclear. El escaso tamaño muestral impide analizar la relación de la DMVI con la ubicación exacta del sitio de estimulación en el tracto de salida del VD, o la duración y morfología del QRS intrínseco previo al implante, por ejemplo. En segundo lugar, todos los sujetos incluidos eran añosos con probabilidad pretest elevada para cardiopatía isquémica, lo que imprime un sesgo de indicación y limita la extrapolación de los resultados a otras cardiopatías subyacentes. En tercer lugar, existen dos obstáculos inherentes a la técnica de SPECT: las limitaciones para diagnosticar isquemia/infarto en el territorio de la arteria descendente anterior debido al patrón de BCRI y la elevada tasa de defectos de perfusión falsos positivos asociados a la estimulación por marcapasos. Además, dado que la disincronía aurículo-ventricular también contribuye a empeorar la función ventricular, nuestra serie puede representar una subpoblación de pacientes

con deterioro sistólico considerable, en la que coexisten diversos factores mecánicos más allá de la DMVI.

La indicación oportuna del pasaje (*upgrading*) a TRC podría desacelerar la evolución adversa asociada a la estimulación crónica por marcapasos<sup>2</sup>. Por desgracia, estos beneficios deben esperar la oportunidad de un estado de deterioro anatómico y funcional del VI importante, a veces irreversible. La replicación de nuestros hallazgos en series mayores podría generar la hipótesis de que la tasa de estimulación ventricular y la masa de infarto son variables que ejercen un mayor peso relativo sobre la DMVI que otros factores, como el sitio exacto de estimulación en el VD o el grado de disincronía aurículo-ventricular, por ejemplo.

**Agradecimientos:** Al Dr. Adrián Baranchuk, por sus valiosos aportes durante la revisión del manuscrito.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar.

## Bibliografía

1. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace* 2009;11: v10-v14.
2. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony

- implications for therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 764-76.
3. Trimble MA, Borges-Neto S, Velazquez EJ, et al. Emerging role of myocardial perfusion imaging to evaluate patients for cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2008; 102: 211-7.
  4. Epstein AE, Di Marco JP, Ellenbogen KA, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2013; 3: e283-352.
  5. Chen J, Garcia EV, Folks RD, et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 687-95.
  6. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004; 110: 3766-72.
  7. Tops LF, Suffoletto MS, Bleeker GB, et al. Speckle-tracking radial strain reveals left ventricular dyssynchrony in patients with permanent right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1180-8.
  8. Trimble MA, Borges-Neto S, Smallheiser S, et al. Evaluation of left ventricular mechanical dyssynchrony as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging in patients with left ventricular dysfunction and conduction disturbances. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 298-307.
  9. Badke FR, Boinay P, Covell JW. Effects of ventricular pacing on regional left ventricular performance in the dog. *Am J Physiol* 1980; 238: H858-67.
  10. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al.; Mode Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932-7.
  11. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, et al.; DAVID Investigators. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm* 2005; 2: 830-4.
  12. Catanzariti D, Maines M, Cemin C, Broso G, Marotta T, Vergara G. Permanent direct his bundle pacing does not induce ventricular dyssynchrony unlike conventional right ventricular apical pacing. An inpatient acute comparison study. *J Interv Card Electrophysiol* 2006; 16: 81-92.
  13. Zhang H, Hou X, Wang Y, et al. The acute and chronic effects of different right ventricular site pacing on left ventricular mechanical synchrony as assessed by phase analysis of SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2014; 21: 958-66.
  14. Singh H, Patel CD, Sharma G, Naik N. Comparison of left ventricular systolic function and mechanical dyssynchrony using equilibrium radionuclide angiography in patients with right ventricular outflow tract versus right ventricular apical pacing: A prospective single-center study. *J Nucl Cardiol* 2015; 22: 903-11.
  15. Varma N. Left ventricular conduction delays induced by right ventricular apical pacing: effect of left ventricular dysfunction and bundle branch block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 114-22.

-----

[...] *Without doubt, Walpole was a gossip, even a malicious one, but he gossiped with so much perceptivity and thoroughness—even, we might say with such a thorough conscientiousness—that posterity has long since dignified his gossip with the name of “social history”.*

[...] Sin duda, Walpole era un chismoso, aun malicioso, pero chismeaba con tanta perceptibilidad y perfección—tantas que podemos decir con tan perfecta conciencia—que la posteridad hace ya largo tiempo que ha dignificado sus chismes con el nombre de “historia social”.

Robert K. Merton, Elinor Barber (1910-2003) (-1999)

The travels and adventures of Serendipity. A study of sociological semantics and the sociology of science. Princeton: Princeton UP, 2004, p 7