



## Artículo especial

# Efecto de la estimulación ventricular derecha permanente sobre la geometría y la función ventricular, y los niveles de péptido natriurético cerebral (diseño del Estudio Apex)

Fernando Cabrera-Bueno\*, Javier Alzueta, María José Molina Mora, Alberto Barrera, José Peña, Julia Fernández Pastor y Antonio Linde Estrella

Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2010

Aceptado el 12 de diciembre de 2010

On-line el 26 de febrero de 2011

#### Palabras clave:

Estimulación cardíaca

Insuficiencia cardíaca

Asincronía

Remodelado

### R E S U M E N

La estimulación permanente en el ápex ventricular derecho es el tratamiento de elección de disfunción sinusal sintomática y los trastornos avanzados de la conducción auriculoventricular. Sin embargo, existen datos que sugieren un efecto deletéreo sobre la morbimortalidad. La asincronía mecánica, el remodelado y los efectos hemodinámicos descritos hasta la actualidad podrían justificar parcialmente estas consecuencias de la estimulación, aunque el hecho de que la asincronía no conduzca de forma unívoca al desarrollo de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca (IC) no ha sido aún esclarecido. El propósito de este trabajo es conocer si la estimulación permanente en el ápex modifica la geometría y/o la función ventricular, y si favorece la aparición de parámetros clínicos o bioquímicos de IC en pacientes sin cardiopatía estructural. Para ello se incluirán en este estudio observacional y prospectivo pacientes en ritmo sinusal sin evidencia de cardiopatía estructural sometidos a implante de marcapasos y con un porcentaje de estimulación en el ápex ventricular derecho superior al 90%. Se realizará estudio ecocardiográfico basal, a 6 y 24 meses tras el implante, analizando parámetros de geometría, función ventricular y de asincronía. Se recogerán variables clínicas de morbilidad y mortalidad cardiovascular y parámetros bioquímicos de IC (NT-proBNP). Los resultados aportarán datos sobre la evolución de la asincronía mecánica, la función y la geometría ventricular izquierda y la potencial relación con la morbimortalidad cardiovascular en pacientes sometidos a estimulación permanente en el ápex.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Effect of right ventricular pacing on ventricular geometry and function, and brain natriuretic peptide levels (Apex Study)

Permanent stimulation of the right ventricular apex is the treatment of choice for symptomatic sinus dysfunction and advanced disorders of atrioventricular conduction. Nevertheless, there is evidence that suggests a deleterious effect on morbidity and mortality. Mechanical asynchrony, remodelling and the hemodynamic effects described to date could partially justify these consequences of stimulation, although the fact that

#### Keywords:

Cardiac stimulation

Heart failure

Asynchrony

Remodelling

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fjcabrera@secardiologia.es](mailto:fjcabrera@secardiologia.es) (F. Cabrera-Bueno).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.12.002

asynchrony does not unequivocally lead to the development of ventricular dysfunction and cardiac insufficiency has not yet been explained. The aim of this paper is to find out whether permanent stimulation of the apex modifies ventricular geometry and/or function, and whether it favours the onset of clinical or biochemical parameters for heart failure (HF) in patients without structural cardiac disease. This observational prospective study will thus include patients with a sinus rhythm showing no evidence of structural heart disease subjected to a pacemaker implant, and with right ventricular apex stimulation higher than 90%. Echocardiographic studies will be carried out at baseline, 6 and 24 months post-implant to analyse the parameters of geometry, ventricular function and asynchrony. The clinical variables of cardiovascular morbidity and mortality, and biochemical parameters for HF (NT-proBNP) will be collected. The results will provide information on the development of mechanical asynchrony, left ventricular function and geometry, and the potential relationship with cardiovascular morbidity and mortality in patients undergoing permanent apical stimulation.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción y justificación del estudio

En 1959, Furman y Schwedel<sup>1</sup> publicaron el primer implante de electrodo endocárdico transvenoso para estimulación cardíaca en humanos. Desde entonces el ápex del ventrículo derecho (VD) ha sido la localización preferida debido a la facilidad del implante, buena función de sentido y estimulación, y estabilidad a largo plazo de los electrodos.

La estimulación del VD por marcapasos ha mostrado efectos hemodinámicos agudos asociados a una disminución en el volumen latido del ventrículo izquierdo (VI) y en la máxima pendiente en la curva de presión del VI (+dp/dt). En estudios realizados a corto y largo plazo se ha demostrado una reducción en la fracción de eyección del VI (FEVI) de un 5 a un 10% con la estimulación en el ápex del VD<sup>2-4</sup>. Además, la estimulación apical derecha puede también alterar la función diastólica con reducción del tiempo de llenado diastólico y máxima pendiente de presión negativa del VI (-dp/dt)<sup>2-5</sup>. Más aún, en pacientes con función ventricular izquierda deprimida la estimulación ventricular derecha se asocia a la aparición precoz y mayor riesgo de insuficiencia cardíaca<sup>7,8</sup>.

Por otro lado, aunque el tipo de estimulación cardíaca no parece influir en los niveles de péptido natriurético cerebral (BNP)<sup>9</sup>, éstos parecen ser más elevados cuando el porcentaje de estimulación por marcapasos es superior al 50%<sup>10</sup> o se produce una mayor asincronía ventricular izquierda<sup>11</sup>.

Sin embargo, en pacientes con función ventricular preservada la incidencia anual de insuficiencia cardíaca es baja, y oscila entre el 3 y el 10% en seguimientos de 3 y 2,8 años<sup>12,13</sup>, y aunque recientemente ha sido publicado un trabajo con una incidencia del 26% en un seguimiento de 7,8 años<sup>14</sup>, su aparición se relacionaba con la edad, la anchura del QRS estimulado y la presencia de enfermedad coronaria, lo que explicaría, al menos en parte, la baja incidencia de disfunción ventricular izquierda en niños con bloqueo AV completo congénito sometidos a estimulación ventricular derecha permanente a medio y largo plazo<sup>15,16</sup>.

En resumen, existen datos que sugieren un efecto deletéreo de la estimulación ventricular derecha permanente sobre la función ventricular izquierda, que sin embargo no parecen tener una clara repercusión clínica sobre la incidencia o precocidad de aparición de insuficiencia cardíaca, cuando

basalmente esta función ventricular izquierda está preservada.

## Objetivo del estudio

La estimulación ventricular derecha permanente no produce cambios significativos en la geometría y la función ventricular de los pacientes que puedan inducir o precipitar la aparición de insuficiencia cardíaca en pacientes con función ventricular conservada, detectable precozmente mediante la alteración de parámetros bioquímicos. La detección de factores predictores de alteraciones preclínicas podría identificar a una población de pacientes en la que la estimulación permanente en el VD debería ser evitada.

### Objetivo principal

Demostrar clínicamente que los pacientes a los cuales se les ha implantado un marcapasos con estimulación permanente en el ápex del VD, con función sistólica del VI conservada, no tienen diferencia relevante en la función ventricular izquierda.

### Objetivos secundarios

Recoger datos sobre la hospitalización, la mortalidad cardiovascular y la morbilidad.

### Variables de resultados primarios

Analizar mediante ecocardiografía-Doppler los parámetros de geometría, función sistólica y diastólica, así como de asincronía ventricular izquierda, basalmente, y en el seguimiento a los 6 y 24 meses en pacientes sometidos a implante de marcapasos con estimulación permanente en el ápex del VD, con función sistólica del VI conservada.

### Datos adicionales

- Comparar la concentración plasmática de NT-proBNP basalmente, y en el seguimiento a los 6 y 24 meses en pacientes a los que se ha implantado un marcapasos después de someterlos a estimulación ventricular.

- Correlacionar los cambios producidos en los parámetros ecocardiográficos con la concentración plasmática de NT-proBNP tras el implante del dispositivo.
- Mortalidad por cualquier causa y por insuficiencia cardiaca.
- Hospitalizaciones por cualquier causa cardiovascular y por insuficiencia cardiaca.
- Síntomas cardiacos del paciente.

## Plan de investigación clínica

Estudio observacional, prospectivo, con el fin de comparar parámetros ecocardiográficos de geometría y de función ventricular y la concentración plasmática de BNP en una muestra de pacientes consecutivos sometidos a estimulación ventricular derecha por marcapasos permanente.

Se realizarán seguimientos ecocardiográficos postimplante a los 6 y 24 meses.

## Selección de pacientes

Los pacientes seleccionados para su participación deben pertenecer a la población general de pacientes del investigador y cumplir las indicaciones de implantación de un dispositivo de este tipo.

Los pacientes incluidos tienen que satisfacer los criterios de inclusión y ninguno de exclusión que se relacionan a continuación.

### Criterios de inclusión

- Paciente que haya sido implantado con un marcapasos de acuerdo a las guías ACC/AHA/NASPE. Paciente que está con un porcentaje de estimulación ventricular mayor del 90%.
- Paciente con una fracción de eyección mayor del 55%.
- Paciente que ha otorgado su consentimiento informado por escrito.
- Paciente mayor de 18 años.

### Criterios de exclusión

- Ecocardiograma-Doppler de calidad insuficiente para una valoración correcta de las variables a analizar.
- Fibrilación auricular permanente en el momento de del implante.
- Enfermedad valvular significativa.
- Hipertrofia ventricular severa.
- Miocardiopatía restrictiva.
- Pericarditis constrictiva.
- Pacientes que no puedan acudir a las visitas de seguimiento establecidas.

El criterio de exclusión a) evita que se incluyan pacientes en los que no se va a poder medir las variable introducidas en el endpoint primario.

El criterio de exclusión b) introduciría una variable que podría relacionarse con un posible deterioro de la función ventricular no relacionado con la estimulación.

El criterio de exclusión c) evita que se incluyan pacientes con dificultad de colocación del electrodo con potenciales complicaciones posteriores.

Los criterios de exclusión c), d), e) y f) pueden influir en la medicación de las variables ecocardiográficas y NT-proBNP independiente de la estimulación.

## Diseño del estudio

Es un estudio observacional, prospectivo.

La inclusión de pacientes se realiza en las primeras 48 h tras el implante, y esta ventana permite adaptarse a la práctica habitual. Los pacientes deben otorgar su consentimiento informado antes de ser incluidos y se realizarán seguimiento habitual y ecocardiograma durante los meses 6 y 24 tras la inclusión.

### Visita de inclusión

Esta visita se realizará en las primeras 48 h tras el implante.

Se registrarán las variables demográficas (edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, superficie corporal), epidemiológicas (factores de riesgo cardiovascular), clínicas (tensión arterial, frecuencia cardiaca, clase funcional según la NYHA), electrocardiográficas (anchura del QRS en ms), analíticas (función renal, niveles de NT-proBNP).

Se realizará un ecocardiograma, tras el implante (ver detalles más abajo).

### Visitas de seguimiento

Se realizarán visitas de seguimiento a los 6 y 24 meses más/menos un mes.

Se registrarán las variables demográficas (peso, talla, índice masa corporal, superficie corporal), clínicas (tensión arterial, frecuencia cardiaca, clase funcional según la NYHA), electrocardiográficas (anchura del QRS en ms), analíticas (función renal, niveles de NT-proBNP).

Se realizará un ecocardiograma, tras el implante antes del alta hospitalaria, a los 6 y 24 meses.

### Recogida de datos ecocardiográficos

**Ecocardiograma.** Se realizará con un ecocardiógrafo Micromax (Sonosite) equipado con sistema de almacenamiento de imagen digital, y Doppler-tisular (DTI). Todos los registros serán almacenados en DVD-R/CD-R.

En el registro basal y del seguimiento se valorarán:

- Variables ecocardiográficas generales. Parámetros ecocardiográficos que incluyen el análisis de la morfología y de la función ventricular izquierda (sistólica y diastólica), así como la función valvular:
  - Ventrículo izquierdo: Diámetros/volúmenes ventriculares sistólico y diastólico; fracción de eyección; volumen latido; gasto e índice cardiaco; grosor de paredes; geometría ventricular izquierda; índice de esfericidad; índice deTei.
  - Válvula mitral: Regurgitación (área/volumen regurgitante); dP/dt; llenado mitral (relación de velocidades onda E/A, relación de velocidades ondas E/e').

- Otros: Índice de funcionamiento miocárdico; PAP sistólica; cavidades derechas; aurícula izquierda; índice de Tei derecho y TAPSE. Otras alteraciones valvulares coexistentes.
- Variables ecocardiográficas específicas de asincronía. Las que han sido utilizadas para el estudio específico de la asincronía mecánica interventricular e intraventricular mediante ecocardiografía-Doppler: Estudio de la asincronía interventricular; retraso mecánico interventricular; estudio de la asincronía intraventricular; retraso sistólico entre septo interventricular y pared posterior del VI (índice de Pitzalis); intervalo preeyectivo aórtico; retraso en la contracción de la pared posterolateral.

*Recogida de datos:* Determinación de NT-proBNP.

Se realizará en 250 µl de plasma fresco anticoagulado con EDTA en las 4 h posteriores a la extracción de sangre periférica, mediante inmunoensayo por fluorescencia directa (método Triage®-BNP, Biosite Inc., San Diego, USA).

## Acontecimientos adversos/desviaciones del protocolo

### Notificación de acontecimientos adversos

Cualquier experiencia médica que sufra un paciente se considerará un acontecimiento adverso (AA). Todos los AA deberán ser clasificados por un investigador del estudio (el investigador principal o un co-investigador) y analizados.

La clasificación se hará de acuerdo con tres criterios: si el AA está relacionado con el dispositivo o no, si es inesperada o no, y si el AA es grave o no.

### Relación con el dispositivo

Al investigador se le pedirá que clasifique el AA como relacionado con el dispositivo, no relacionado con el dispositivo o posiblemente relacionado con el dispositivo. Cualquier posible relación entre el AA y el dispositivo se considerará relacionada con el dispositivo.

### Acontecimiento adverso grave

El AA se considera grave si: ha causado la muerte; causó un empeoramiento grave en el estado de salud de un sujeto; ha generado un deterioro permanente de una estructura corporal o función corporal; ha exigido la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización existente; ha dado lugar a una intervención médica o quirúrgica para impedir el deterioro permanente de una estructura corporal o función corporal; ha producido una amenaza la vida (riesgo inminente de muerte).

En este estudio se registrarán:

- Los datos sobre hospitalizaciones y muerte debidas a causas cardiovasculares durante los 24 meses del estudio, que deberán recopilarse para todos los pacientes.
- Los AA relacionados con el dispositivo.

## Desviaciones del protocolo

Todas las desviaciones del protocolo deberán documentarse.

## Solidez científica y tamaño de la muestra

Los datos se registrarán en una base de datos específicamente construida para el estudio, para lo que se utilizará el paquete estadístico SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Las variables cuantitativas se expresarán como medias/medianas y las cualitativas como proporciones. Tras la comprobación de la distribución normal de las variables mediante el test de Shapiro-Wilks, la comparación de variables cuantitativas se realizará mediante el test t-Student (en caso de que la distribución de alguna de las variables no fuese normal, se utilizarán test no paramétricos). La comparación de proporciones se realizará mediante el test  $\chi^2$  o el test exacto de Fischer cuando el número de frecuencias esperadas sea inferior a 5. Se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson para estimar la existencia de relación entre variables cuantitativas continuas. Se considerará significativo un valor de  $p < 0,05$  en sentido bilateral.

La muestra total de pacientes será de 120. Se espera una pérdida de seguimiento por cualquier causa de un 5% de los pacientes reclutados.

## Financiación

Este trabajo ha sido premiado con una Beca de Investigación Biotronik por la Sociedad Andaluza de Cardiología.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Furman S, Schwedel JB. An intracardiac pacemaker for Stoke-Adams seizures. *N Engl J Med.* 1959;261:943-8.
2. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1451-8.
3. Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:744-9.
4. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, et al. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1883-8.
5. Prinzen FW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(4 Pt 1):484-98.
6. Zile MR, Blaustein AS, Shimizu G, et al. Right ventricular pacing reduces the rate of left ventricular relaxation and filling. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:702-9.
7. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288:3115-23.

8. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, et al. MADIT II Investigators. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:359–65.
9. Sadowski M, Wozakowska-Kaplon. The influence of permanent cardiac pacing on plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with sick sinus syndrome. *Cardiol J.* 2008;15:39–42.
10. Ichiki H, Oketani N, Hamasaki S, et al. Effect of right ventricular apex pacing on the Tei index and brain natriuretic peptide in patients with a dual-chamber pacemaker. *Pace.* 2006;29:985–90.
11. Kawanishi Y, Ito T, Suwa M, et al. Effect of left ventricular dyssynchrony on plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with long-term right ventricular apical pacing. *Int Heart J.* 2008;49:165–73.
12. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med.* 2005;353:145–55.
13. 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.
14. Zhang XH, Chen H, Siu CW, et al. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:136–41.
15. Kim JJ, Friedman RA, Eiden BW, et al. Ventricular function and long-term pacing in children with congenital complete atrioventricular block. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:373–7.
16. Vatasescu R, Shalghanov T, Paprika D, et al. Evolution of left ventricular function in paediatric patients with permanent right ventricular pacing for isolated congenital heart block: a medium term follow-up. *Europace.* 2007;9:228–32.