

# Terapia de resincronización cardíaca en presencia de bloqueo de rama derecha o trastornos inespecíficos de la conducción intraventricular

Hugo Villarroel-Ábrego<sup>1</sup>, Elaine Núñez<sup>2</sup>, Hilada Peralta Rosado<sup>3</sup>, Raúl Garillo<sup>4</sup>

1. Médico cardiólogo. Profesor de Medicina. Universidad Salvadoreña "Alberto Masferrer". Hospital de Diagnóstico Escalón. San Salvador. República de El Salvador.
2. Médica cardióloga y electrofisióloga. CEDIMAT. Santo Domingo. República Dominicana.
3. Médica cardióloga y ecocardiografista. Clínica de Mérida. Mérida. México.
4. Médico cardiólogo universitario. Profesor Adjunto de Fisiología. Facultad de Ciencias Médicas. Pontificia Universidad Católica Argentina. Buenos Aires. República Argentina.

**Resumen.** La terapia de resincronización cardíaca (TRC) ha demostrado su valor en pacientes con insuficiencia cardíaca y bloqueo avanzado de rama izquierda (BRI). En la literatura hay también un importante número de casos de pacientes resincronizados con bloqueo de rama derecha (BRD) o con trastornos inespecíficos de la conducción intraventricular (TCIV), estos casos no han logrado en general resultados favorables, llegándose a cuestionar si actualmente existen bases sólidas para indicar TRC en sujetos con QRS ancho sin imagen de BRI. La revisión actual de la información disponible señala algunas circunstancias donde QRS anchos e imágenes de BRD o TCIV presentan buenas expectativas de responder a la TRC y que pueden resumirse en: 1. QRS con duración >150 ms, 2. QRS ancho sin imagen de BRI asociado a intervalo PR > 230 ms, 3. bloqueo de rama derecha enmascarando un bloqueo de rama izquierda, 4. bloqueo de rama derecha asociado a desviación extrema izquierda del eje eléctrico, 5. Confirmación de marcada disincronía mecánica aún sin imagen de BRI.

**Palabras claves:** disincronía cardíaca, bloqueo de rama derecha, bloqueo intraventricular

**Summary.** Cardiac resynchronization therapy (CRT) has demonstrated its value in patients with heart failure and advanced left bundle branch block (LBBB). In the literature there is also a significant number of patients resynchronized with right bundle branch block (RBBB) or with diffuse or non-specific intraventricular conduction disorder (IVCD), however these disorders obtain less favorable results. It is questioned whether there are solid bases to indicate CRT in subjects with wide QRS without LBBB image. The current review of the available information indicates the circumstances where wide QRS and RBBB or IVCD images present good expectations to respond to CRT and that can be summarized as follows: 1. QRS with duration > 150 ms without LBBB image, 2. wide QRS without image of LBBB associated with PR interval > 230 ms, 3. RBBB masking a left branch block, 4. RBBB associated with extreme left axis deviation, 5. confirmation of marked mechanical dyssynchrony even without BRI image.

**Key words:** cardiac dyssynchrony, right bundle branch block, intraventricular conduction disorder.

**Resumo.** A terapia de resincronização cardíaca (TRC) demonstrou seu valor em pacientes com insuficiência cardíaca e bloqueio avançado do ramo esquerdo (BRE). Na literatura, há também um número significativo de casos de pacientes resincronizados com bloqueio do ramo direito (BRD) ou com transtorno de condução intraventricular difuso ou não específico (TCID), porém esses distúrbios obtêm resultados menos favoráveis. É questionado se existem bases sólidas para indicar TRC em indivíduos com QRS largo sem imagem BRE. A revisão atual das informações disponíveis indica as circunstâncias em que imagens amplas de QRS e BRD ou TCI apresentam boas expectativas para responder ao TRC e podem ser resumidas da seguinte maneira: 1. QRS com duração > 150 ms sem imagem de BRE, 2. QRS sem imagem de BRE associado ao intervalo PR > 230 ms, 3. Bloqueio do ramo direito mascarando um bloco de ramo esquerdo, 4. BRD associado ao desvio extremo esquerdo do eixo elétrico, 5. Confirmação de disincronia mecânica marcada, mesmo sem imagem BRE.

**Palavras-chave:** disincronia cardíaca, bloqueio do ramo direito, transtorno de condução intraventricular difuso

## Introducción

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) ha demostrado su valor en pacientes con insuficiencia cardíaca y bloqueo avanzado de rama izquierda (BRI). Sin embargo en la literatura hay también un importante número de casos de pacientes resincronizados con bloqueo de rama derecha (BRD) o con trastornos inespecíficos de la conducción intraventricular (TCIV), aunque con resultados menos. Esto ha llevado a cuestionar si existen bases sólidas en el cuerpo de evidencia disponible para indicar TRC en pacientes con disfunción ventricular izquierda, QRS ancho y bloqueos que no sean de rama izquierda. Sobre el tema, las guías del

año 2016 para el diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardíaca aguda y crónica de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC)<sup>2</sup> establecen las indicaciones siguientes:

- **Indicación IIa, nivel de evidencia B:** Debiera considerarse TRC para pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal con una duración de QRS > 150 milisegundos (ms) y morfología diferente a rama izquierda con FEVI < a 35% a pesar de estar en terapia médica óptima, con el objeto de mejorar síntomas y reducir morbimortalidad.
- **Indicación IIb, nivel de evidencia B:** Pudiera ser considerado TRC para pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal con una duración de QRS de 130-149 milisegundos (ms) y morfología diferente a rama izquierda con FEVI < 35% a pesar de estar en terapia médica óptima, para mejorar síntomas y reducir morbimortalidad. Esta indicación se basa en dos metaanálisis de pacientes

**Correspondencia:** Dr Raúl Garillo  
Peru 635 1ª CABA CP 1068 Buenos Aires, Argentina  
Email: raulgarillo@uca.edu.ar  
Telefono: +54911 61991744  
Recibido: 08/02/2018 Aceptado: 17/03/2018

resincronizados, Cleland et al<sup>3</sup> y Woods et al<sup>4</sup>.

Hay algunos escenarios contemplados por las guías donde la morfología del QRS (patente de rama izquierda o derecha) no es fundamental para la indicación de la TRC. En estos escenarios la morfología del QRS basal o estimulado no son lo más importante, sino la expectativa o confirmación que ha aparecido o sobrevendrá una importante disincronía mecánica:

- Debe considerarse TRC en pacientes con FEVI reducida (HFrEF) en Clase Funcional III-IV a pesar de tratamiento farmacológico óptimo, si están en fibrilación atrial y el QRS tiene una duración superior o igual a 130 ms, garantizando que se logre una efectiva captura biventricular. Indicación: IIa, nivel de evidencia B.
- Valorar TRC si se considera la necesidad de implantar un marcapaso en pacientes con falla cardíaca, HFrEF y bloqueo atrioventricular avanzado, donde resultará un alto porcentaje diario de estimulación eléctrica del ventrículo derecho, generándose una disincronía inducida por el dispositivo (BRI electrónico); en estas circunstancias hay una clara recomendación (Clase I, nivel de evidencia A) para implante de un resincronizador en lugar de un marcapasos bicameral.
- Valorar TRC cuando los pacientes con HFrEF ya reciben estimulación eléctrica y dependen de dicha estimulación la mayor parte del tiempo, presentando agravamiento sintomático de la IC (pacientes inestables) a pesar de buen tratamiento farmacológico. Podría entonces hacerse un upgrade a terapia de resincronización; esta es una indicación IIb, con nivel de evidencia B. Los fundamentos provienen exclusivamente en el estudio de Gage et al, publicado en Eur J Heart Fail el año 2014<sup>5</sup>.

Las Guías sin embargo no son uniformes entre las principales comunidades científicas y hay algunas diferencias que merecen comentarse entre las Guías Europeas 2016 y las Guías conjuntas 2013 de American College of Cardiology y American Heart Association (ACC/AHA)<sup>6</sup>, que se resumen en la Tabla I.

En las guías americanas hay 4 niveles de valoración previos a la decisión de implante de TRC:

- Más de 3 meses de terapia médica óptima.
- FEVI < 35%
- Salud no cardíaca “aceptable”.
- Clase Funcional de la New York Heart Association (NYHA).

Las guías europeas simplifican la valoración al distinguir entre pacientes sintomáticos y no sintomáticos (CF I). Respecto al tema central de este capítulo, se plantean las siguientes diferencias:

- Pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal con una duración de QRS > 150 milisegundos (ms) y morfología diferente a rama izquierda y FEVI < a 35%; para la SEC (Sociedad Europea de Cardiología) se trata de indicación IIa, para ACC/AHA es recomendación IIb.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal con una duración de QRS de 130-149 milisegundos (ms) y morfología diferente a rama izquierda y FEVI < a 35%; para la SEC se trata de indicación

IIa, para ACC/AHA es recomendación IIb si el paciente está en CF III-IV y recomendación clase III (contraindicación) si está en CF II.

- En caso de que el paciente ya tenga un marcapaso implantado (upgrade a TRC) o si se planea implantar marcapaso en pacientes con expectativas de alto porcentaje de tiempo de estimulación (>40%) las guías americanas indican la terapia con nivel IIa, mientras que las guías europeas son más heterogéneas.

## TRC en los bloqueos de rama derecha

La rama derecha cursa a lo largo del lado derecho del septum interventricular y finaliza al pie del músculo papilar anterior del ventrículo derecho dando origen a la red de Purkinje. El BRD se ve con mayor frecuencia debido a la fragilidad y disposición anatómica de las fibras del sistema eléctrico derecho<sup>1</sup>. En el BRD el ventrículo izquierdo se activa antes que el derecho y la conducción a través del septum interventricular es lenta, con retardo significativo de la activación del segmento laterobasal. Si se quiere confirmar de manera firme la presencia de disincronía eléctrica en BRD, debe hacerse mediante medición, con electrograma intracavitario, del retraso en la activación del ventrículo izquierdo, desde el inicio del QRS hasta el ápex del ventrículo derecho, el septum basal (con electrodo en la región del haz de His) y las regiones basales epicárdicas del ventrículo izquierdo (electrograma del seno coronario)<sup>7</sup>.

La relevancia clínica del BRD no está únicamente determinada por su etiología sino, en última instancia, por su pronóstico. Se han reportado resultados conflictivos entre estudios que han valorado la asociación entre el bloqueo y la ocurrencia de eventos. Un estudio, el *Women's Health Initiative Study* (n=53,197) no identificó al BRD como predictor de mortalidad cardíaca y total, tras 14 años de seguimiento; sin embargo, el *Copenhagen City Heart Study* (n=18,441) en prevención primaria demostró aumento de mortalidad total en 20 años de seguimiento. En caso de enfermedad cardíaca también ha habido estudios que dan soporte a la asociación, en oposición a otros que la descartan<sup>7</sup>. El metaanálisis de 19 estudios de Xiong del año 2015 incluyó 201,437 participantes seguidos desde 1 hasta 246 meses, demostrando que el BRD aumentaba el riesgo relativo de mortalidad total en 17%. En caso de infarto previo la razón de riesgo se elevó hasta 2.13 para mortalidad hospitalaria, hasta 2.85 para muerte a 30 días y hasta 1.96 para mortalidad a largo plazo<sup>8</sup>.

La aparición de un bloqueo de rama derecha, refleja algún grado de deterioro estructural<sup>1</sup>. El aumento de riesgo de mortalidad podría explicarse en pacientes con cardiopatía isquémica, por ejemplo, por la oclusión proximal de la arteria descendente anterior, que puede causar BRD con hemibloqueo anterior izquierdo, y refleja un importante volumen de tejido cicatricial. En el caso de los BRI, por el contrario, se ha demostrado que los bloqueos se generan por disrupción del tejido justo en el punto en que se separa la rama del haz de His, detectándose por estudio histopatológico esclerosis y ocasional calcificación, con menos volumen de cicatriz. Más aún, la rama izquierda proximal puede verse comprimida entre el tejido conectivo del cuerpo del anillo fibroso central y la base del septum, especialmente cuando se le somete a deformación crónica generada por hipertrofia y/o dilatación del ventrículo izquierdo, sin que haya necrosis

| Guía/Parámetros   | ESC 2016 | ACC/AHA 2013       |     |     |
|---|----------|--------------------|-----|-----|
| QRS <120 ms   |          |                    |     |     |
| BRI<br>Asintomático<br>(CF I)                                       |          |                    |     |     |
| BRI<br>Síntomático (CF II-IV)<br>QRS >150 ms                        |          |                    |     |     |
| BRI<br>Síntomático (CF II-IV)<br>QRS 130-149 ms                     |          |                    |     |     |
| Bloqueo no RI<br>Síntomático (CF II-IV)<br>QRS >150 ms              |          |                    |     |     |
| Bloqueo no RI<br>Síntomático (CF II-IV)<br>QRS 130-149 ms           |          | CF II<br>CF III-IV |     |     |
| <b>Insuficiencia cardíaca + FEVI ≤ 35% + condiciones especiales</b> |          |                    |     |     |
| MP indicado planeado  |          |                    |     |     |
| MP ya implantado<br>(upgrade)                                       | Síntomas |                    |     |     |
| Fibrilación atrial + MP   | Síntomas |                    |     |     |
| <b>Código de color para nivel de indicación</b>                     |          |                    |     |     |
| NR  | I        | IIa                | IIb | III |

Tabla I. Comparación entre recomendaciones de SEC y ACC/AHA para TRC. Causas e impacto del bloqueo de la rama derecha y del TCIV en la fisiología cardiovascular. MP: marcapaso. NR: No recomendación.

miocárdica<sup>9</sup>. Al revisar electrocardiogramas de pacientes con BRD e insuficiencia cardíaca, en ocasiones se aprecia un patrón de activación diferente, “atípico” para este tipo de bloqueos. Unger, Richman e, independientemente, Rosenbaum, han descrito los llamados bloqueos de rama derecha “enmascarados” como rama izquierda (Figura 1). (BRD enmascarado standar ó enmascarado en precordiales) Lo característico de estos casos, casi siempre relacionados con

grave daño estructural cardíaco, es que hay ondas R anchas y empastadas en V1, pero están ausentes las ondas S clásicas del BRD en las derivaciones laterales; el eje eléctrico del QRS está, además, desviado a la izquierda. Es bastante característico que los pacientes que se enmascaran como BRI presenten notable disincronía mecánica radial, por lo general ausente en los pacientes con BRD típico<sup>1</sup>. Juri<sup>7</sup> ha citado a Rosenbaum cuando ha dicho: “Un bloqueo de rama

derecha disfrazado estándar no es, esencialmente, otra cosa que un hemibloqueo anterior, con un bloqueo de rama derecha incapaz de agregar sus propios signos en las derivaciones estándar”. Luego detalla, textualmente: “La mayoría de esos ejemplos estaban relacionados con:

- Un grado importante de hemibloqueo anterior (condición sine qua non);
- Un agrandamiento ventricular izquierdo considerable;
- Un bloqueo regional ventricular izquierdo.

“Dicho de otra manera, para la aparición de un bloqueo de rama derecha ‘disfrazado estándar’, se necesita un deterioro apreciable de la activación ventricular izquierda, con retardos tales que neutralicen a las fuerzas finales del bloqueo de rama derecha e impidan su expresión en las derivaciones de los miembros (falta de S en DI). Así, es de esperar que los pacientes con estos trastornos de la conducción se comporten frente a la TRC de manera similar a la de un bloqueo de rama izquierda genuino”.

### TRC en los trastornos de conducción intraventricular

El grado de disincronía también depende del ancho del QRS y, en caso de trastornos de conducción inespecíficos, QRS mayores de 150 ms generan importantes retardos regionales, con la consecuente ineficacia del trabajo miocárdico<sup>10</sup>. Comparados con los casos de BRI, en los que hay patrones bien reconocidos de activación, en pacientes con TCIV, muchos de ellos con un sustrato de cardiomiopatía isquémica (ver trazo en Figura 2), se han demostrado patrones de acti-

vación heterogéneos:

- El punto inicial de activación ventricular puede presentarse en la superficie del ventrículo izquierdo.
- Hay menos líneas de conducción lenta (pueden estar ausentes) y son más pequeñas y variadas en cuanto a localización geométrica.
- El sitio de estimulación más tardío puede variar considerablemente.

### QRS y patrón diferente a BRI. Respuesta a la TRC

Un estudio muy interesante de Adelstein et al<sup>11</sup> revisa la evolución a 33 meses de pacientes resincronizados entre los años 2000 y 2007, comparando pacientes con BRI de base, BRD y aquellos con QRS ensanchado por estimulación artificial. Los pacientes con BRD respondieron menos que los otros dos grupos en términos de mejoría clínica y cambios ecocardiográficos; la sobrevida libre de trasplante o implante de dispositivos de asistencia ventricular también fue significativamente peor. La incapacidad para lograr remodelado reverso, también quedó manifiesta en REVERSE (*REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction*)<sup>12</sup>, un estudio en donde se comparó pacientes con TRC en *on/off* tanto en individuos con BRI (n=335) contra una combinación de BRD/TCIV (n=74): a un año, los pacientes sin BRI tenían una respuesta ecocardiográfica similar independientemente si estaba encendida o apagada la TRC, con marcadísima diferencia respecto a los pacientes con patente de rama izquierda y TRC “*on*”.

Con técnicas de mapeo electrocardiográfico epicárdico no invasivo de alta resolución (Figura 3), que combina múlti-

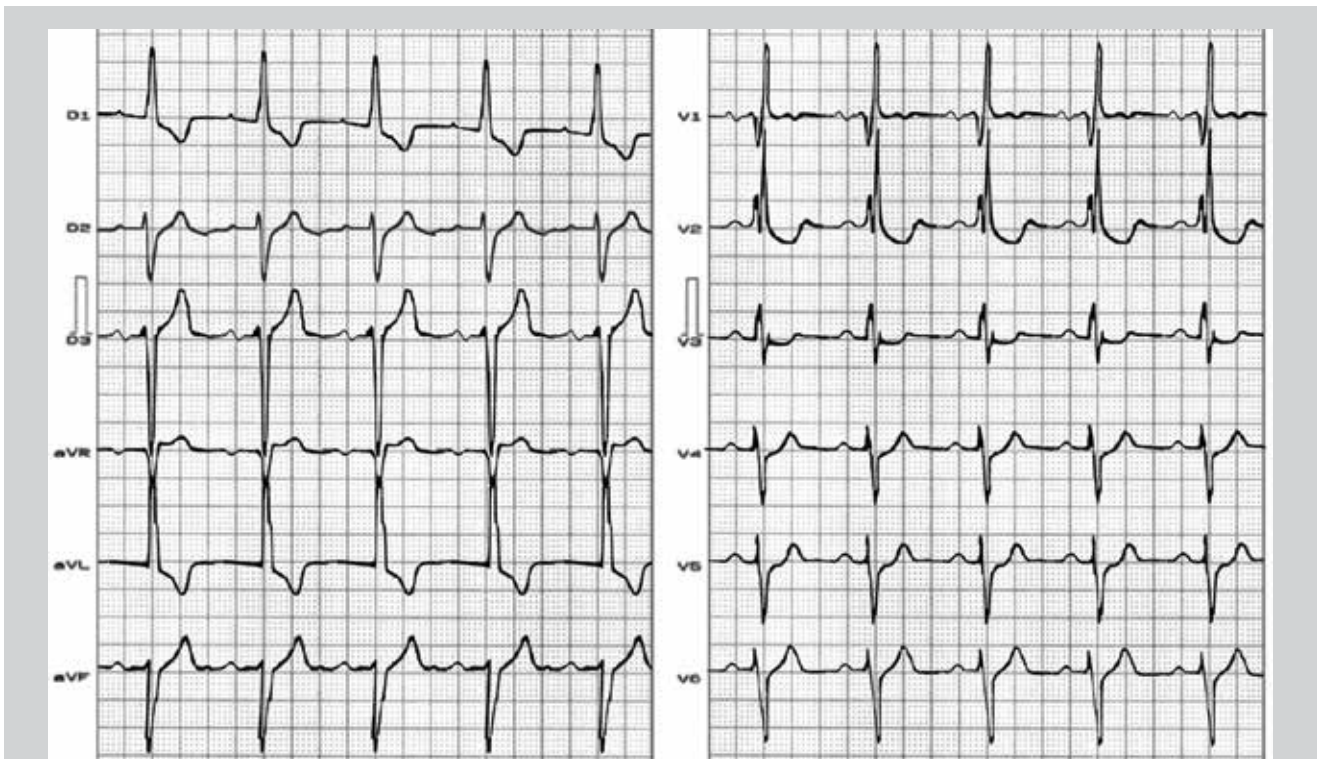


Figura 1: Desviación extrema del eje eléctrico del QRS a la izquierda (más negativo de -60 grados), onda S mayor en DII (>15 mm) que en DI: Hemibloqueo anterior izquierdo. Las derivaciones de los miembros muestran un patrón de bloqueo similar al de rama izquierda, pero las precordiales muestran un patrón de rama derecha, en este caso no había fibrosis o necrosis anteroseptal. Hay ondas S anchas en V5 y V6, revelando bloqueo de la rama derecha. Se trata de un bloqueo de rama derecha enmascarado o disfrazado estándar, del tipo clásico de Rosenbaum en un ventrículo dilatado. Este paciente sufría una cardiomiopatía dilatada idiopática.



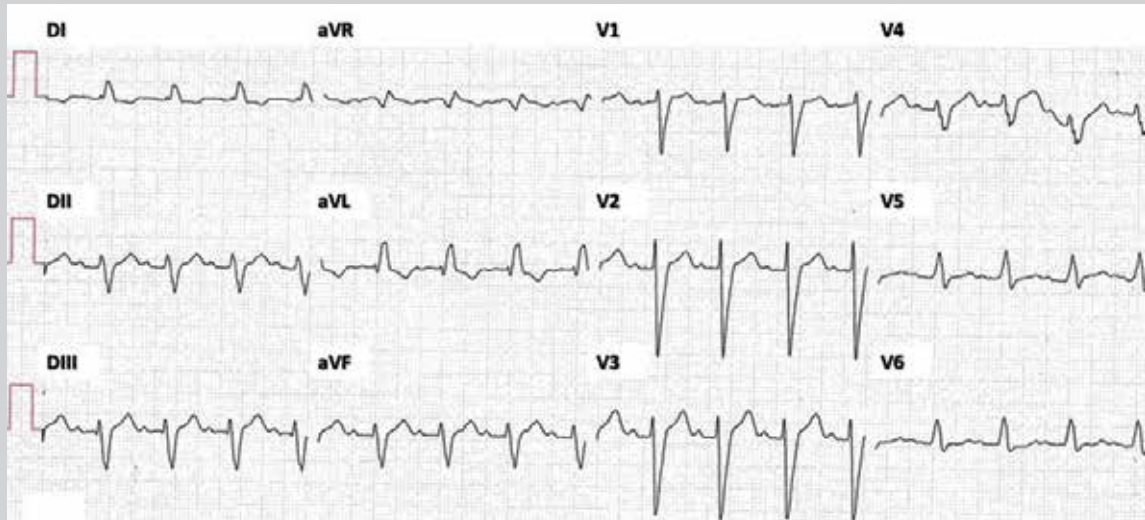


Figura 2: Trastorno inespecífico de conducción intraventricular en un paciente de 56 años de edad con insuficiencia cardíaca Clase Funcional IV. Nótese taquicardia sinusal, la imagen muy similar a un BRI con QRS de 154 ms en derivaciones de los miembros, pero con ondas r en precordiales derechas y ondas s en las izquierdas, no ensanchadas. Eje QRS  $-60^\circ$ . Hay, además, un bloqueo atrioventricular de primer grado.

pleos registros unipolares de todo el tórax (252 electrodos) con imágenes tomográficas del corazón, Ploux y colegas<sup>13</sup> han desarrollado un novedoso parámetro de valoración de disincronía eléctrica, en un intento por perfeccionar la capacidad de seleccionar a pacientes con potencial de respuesta a TRC, más allá del valor predictivo del electrocardiograma estándar de 12 derivaciones. Un novedoso indicador llamado VEU (*ventricular electrical uncoupling*) o desacoplamiento eléctrico ventricular (medido en ms) como la diferencia entre los valores medios de activación de ambos ventrículos, ha emergido como herramienta útil para predecir respuesta.

En pacientes con TCIV tan solo el 20% presentó VEU anormal, definido como delay mayor de 50 ms, y estos casos fueron respondedores a TRC; debe aclararse que la muestra de pacientes fue muy pequeña<sup>13</sup>. En la literatura ya había antecedentes de respuesta a la TRC en pacientes con TCIV en el estudio MIRACLE<sup>14</sup>, que incluyó 9% de pacientes con este tipo de trastorno de conducción (y 11% de pacientes con BRD), evaluando tan solo objetivos “blandos”; en la casuística de Rickard et al<sup>15</sup>, con 28% de pacientes con TCIV (y otro adicional 11% de pacientes con BRD) se evaluaron 542 pacientes resincronizados consecutivos (excluyó pacientes con estimulación electrónica), con QRS ancho y los ya descritos tres tipos de morfología: aunque hubo mayor mejoría clínica y más evidencia ecocardiográfica de remodelamiento reverso en los pacientes con patente de BRI, no hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a la sobrevida.

En el estudio RAFT<sup>16</sup> se evaluó a pacientes que tenían QRS ancho e insuficiencia cardíaca Clase II-III de la NYHA, candidatos a desfibrilador automático implantable (DAI); 20% de ellos no tenía patente de rama izquierda. Resultó de mayor valor predictivo la duración del QRS que la morfología, aunque se describió una “débil” tendencia a mejor respuesta en BRI versus TCIV, un resultado considerado más bien neutro.

En un análisis post hoc de pacientes con BRD incluidos en el *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT)*<sup>17</sup>

que recibieron un dispositivo de TRC con DAI (n=132), se distribuyeron los casos entre aquellos que presentaban un hemibloqueo anterior izquierdo asociado (n=80) y aquellos sin hemibloqueo (n=52). En el seguimiento de pacientes control que no habían recibido TRC sino exclusivamente DAI, se demostró que aquellos sin hemibloqueo anterior eran quienes presentaban un remodelado reverso, con reducción de los volúmenes ventriculares y del atrio izquierdo. Se concluyó que los patrones de conducción basales ejercen influencia en la respuesta ecocardiográfica a la TRC en pacientes con BRD, pero este beneficio ecocardiográfico no se vio traducido en una reducción de mortalidad o agravamiento de su falla cardíaca después de tres años de seguimiento.

En resumen, los pacientes con QRS y morfología diferente a rama izquierda generalmente responden pobremente a la TRC, aunque toda la evidencia disponible depende de estu-



Figura 3: Mapeo electrocardiográfico de superficie con CardiInsight System™. VD: ventrículo derecho. VI: Ventrículo izquierdo.

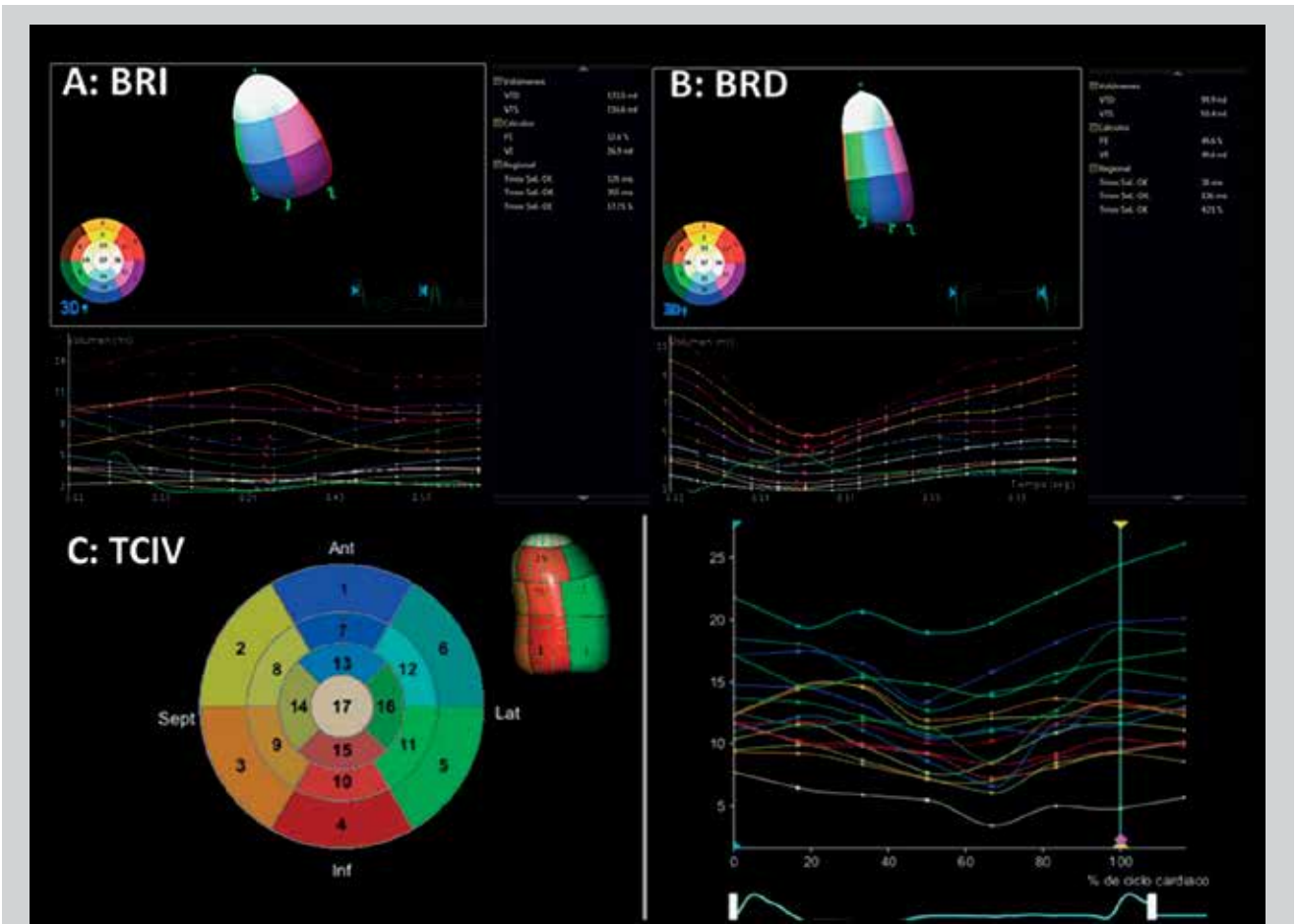


Figura 4: Ecocardiografía 3D, curvas de volumen segmentario versus tiempo. Panel A: Bloqueo de rama izquierda, curvas muestran disincronía mecánica; Panel B: BRD con QRS muy ancho en el que, sin embargo, la sincronía está preservada en todos los segmentos (excepto el inferoseptal basal), con mínima dispersión. Panel C: Disincronía en heterogénea en un paciente con cardiopatía no isquémica, TCIV y FE de 19%.

dios de subgrupos (con pocos casos) y metaanálisis, como ya se ha mencionado. Muchos de estos pacientes no tienen disincronía mecánica (Figura 4) o, si está presente, los sitios más retardados no necesariamente corresponderían a los segmentos de la pared lateral<sup>18</sup>, por lo que resulta poco realista, en estos casos, esperar que el concepto tradicional de resincronización resulte efectivo, es decir, colocar un electrodo a través del seno coronario para activar precozmente la cara lateral del ventrículo izquierdo.

En casos de BRD es común ver, al hacer ecocardiografía tridimensional, que el septum presenta un retraso mecánico, mientras la sístole del resto del corazón se completa a satisfacción y de forma sincrónica (ver Figuras 5 y 6). Una situación muy diferente se presenta un caso de TCIV (Figura 7) con franco deterioro de la función ventricular.

Otros factores que podrían explicar la respuesta consistentemente inferior de estos pacientes, al compararlos con sujetos resincronizados con patente de rama izquierda, podrían ser la presencia de una importante disfunción contráctil del ventrículo derecho o la presencia de una enfermedad más extensa del sistema de conducción<sup>18</sup>.

Se han hecho esfuerzos para predecir respuesta a la TRC en el heterogéneo grupo de pacientes con TCIV. Un estudio de Vereckei et al<sup>19</sup> propone, basándose en el electrocardiograma de 12 derivaciones, un procedimiento para valorar el grado de disincronía eléctrica (Figura 8).

Se parte del concepto que las derivaciones unipolares aVL y aVF se ubican espacialmente en relación con los músculos papilares anteromedial y posterolateral del ventrículo izquierdo, es decir, con los fascículos anterior y posterior de la rama izquierda del haz de His, respectivamente. Si se mide la deflexión intrinsecoide del QRS en ambas derivaciones y la diferencia se divide entre el ancho del QRS se obtiene un número que, convertido en porcentaje, se compara con un valor de corte establecido por estos investigadores del 25%. Solo si el valor calculado excede al valor de corte se confirmaría que hay una disincronía intraventricular significativa. Razonando del mismo modo, pero esta vez con los valores de deflexión intrinsecoide de V1 y V5, podría calcularse, empleando el mismo valor de corte, si existe una disincronía interventricular. Con este procedimiento, el mismo grupo de investigadores ha publicado en otro artículo<sup>20</sup> que se logró mayor precisión para predecir respuesta a la TRC que con los criterios electrocardiográficos tradicionales.

Hara et al<sup>21</sup> demostraron que, más allá de la disincronía eléctrica, el papel de la disincronía mecánica es crucial para predecir respuesta a TRC especialmente en ausencia de BRI. En una experiencia clínica con 278 pacientes en Clase Funcional III y IV de la NYHA con QRS mayor o igual a 120 ms, todos con FE menor o igual a 35%, se valoraron datos ecográficos en 254 de ellos. El BRI estaba presente en 128 pacientes, 81 presentaban TCIV y los restantes 45 mostraban patente de rama derecha. El mejor marcador de

disincronía mecánica fue el strain rate (tasa de deformación –radial, longitudinal o circunferencial– de la fibra miocárdica); se consideraba disincronía, al retardo mayor a 130 milisegundos para alcanzar la máxima deformación entre los segmentos septales y apicales (Figura 9). Los pacientes con TCIV y disincronía mecánica tuvieron mejor sobrevida y menos eventos a 4 años que aquellos sin disincronía; el peor pronóstico correspondió a pacientes con BRD y TRC sin disincronía mecánica<sup>21</sup>.

También basándose en criterios estrictamente ecocardiográficos Yang et al plantearon la hipótesis de que, al menos en pacientes no isquémicos, combinar datos de deformación miocárdica, disincronía y función diastólica ventricular

izquierda podría ayudar a predecir respuesta a la TRC en pacientes con TCIV<sup>22</sup>. En un pequeño grupo de pacientes (n=36) valoraron de modo prospectivo todas estas variables antes y después de TRC, tanto en pacientes respondedores como no respondedores, midiendo por strain rate, disincronía radial y función diastólica por método convencional. Los pacientes verdaderos respondedores, por ecocardiografía mejoraron presiones de llenado y redujeron severidad de insuficiencia mitral, así como el volumen atrial izquierdo; los mejores resultados se obtuvieron en los ventrículos con mejor función contráctil cuando de base había disincronía atrioventricular e intraventricular izquierda. Así, la función sistólica, la disincronía mecánica y el patrón de llenado re-

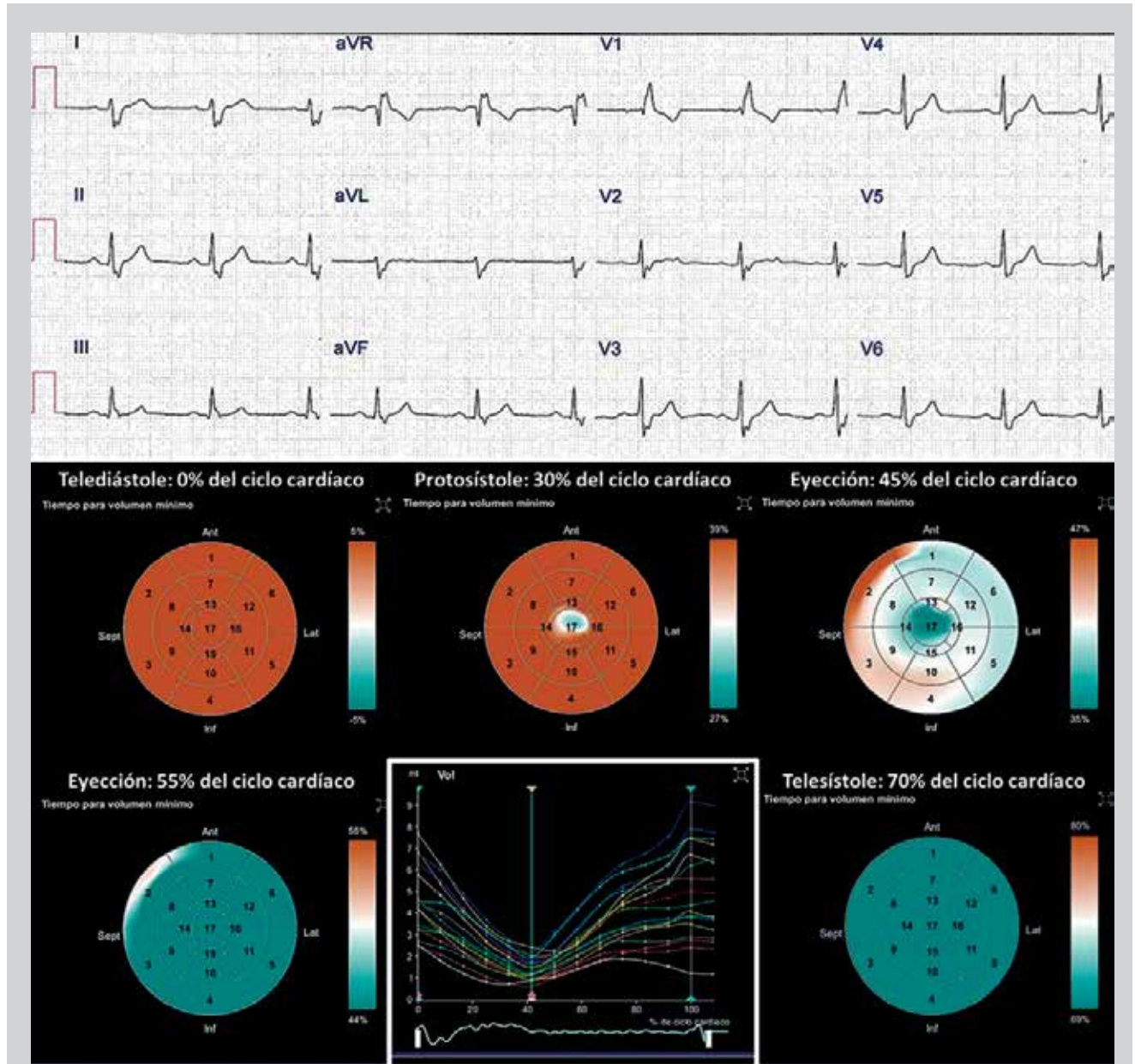


Figura 5. Arriba: Electrocardiograma estándar. Conducción AV normal, nótese el QRS ancho (150 ms) con eje a la derecha. Abajo: Ecocardiografía tridimensional, modalidad tiempo para volumen mínimo, análisis secuencial. Paciente joven sin cardiopatía estructural con BRD y hemibloqueo posterior izquierdo. El segmento apical alcanza volumen mínimo (color verde), mientras que el resto de segmentos está cerca de llegar a ese volumen (color blanco y naranja pálido); los segmentos basales del septum posterior y cara anterior presentan delay mecánico significativo y solo alcanzan su volumen mínimo al alcanzarse un 60% de la duración del ciclo cardíaco. En el panel central se aprecia que a pesar de esos delays la sincronía global no se ve afectada pues solo hay un retardo de dos de los 17 segmentos.



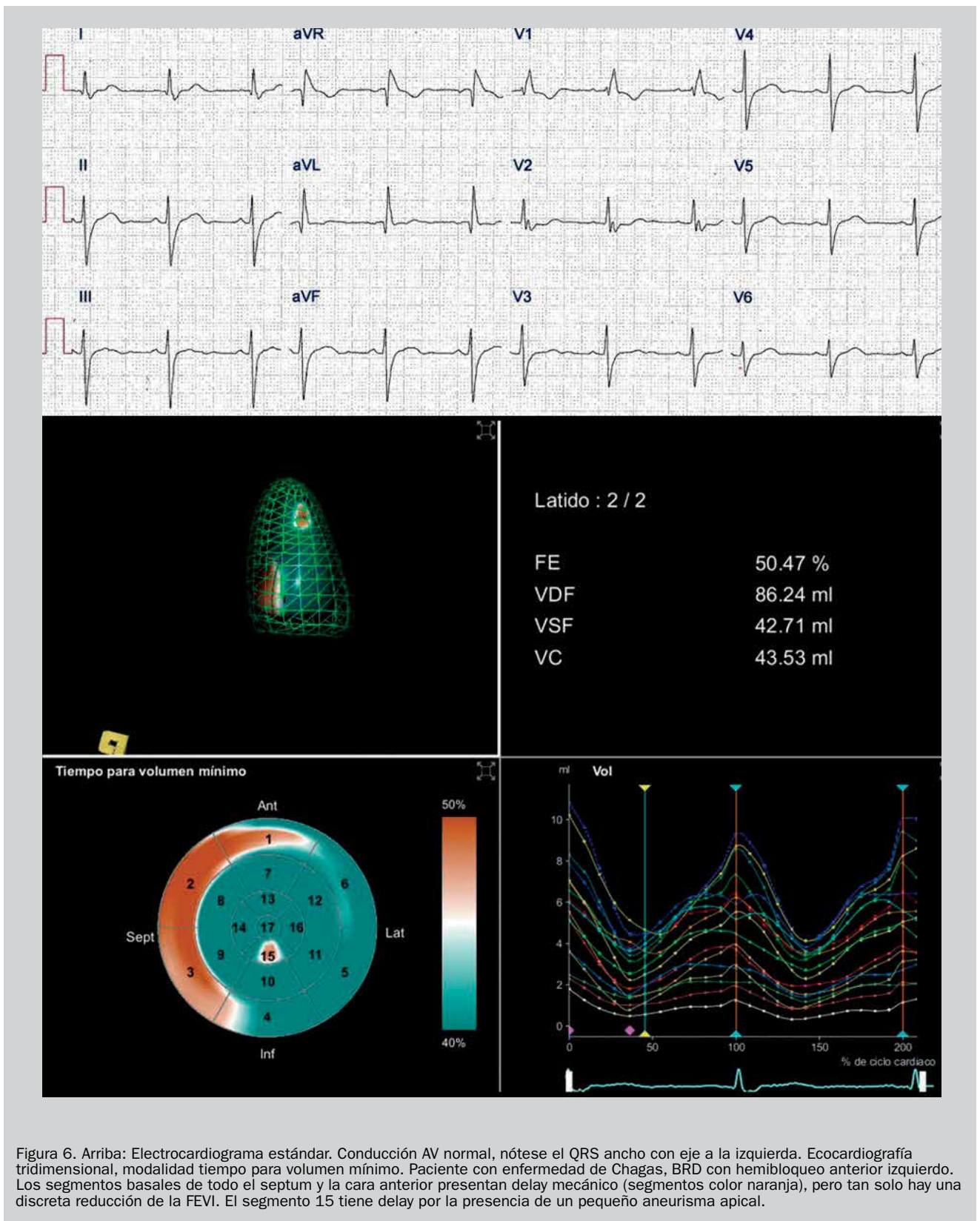


Figura 6. Arriba: Electrocardiograma estándar. Conducción AV normal, nótese el QRS ancho con eje a la izquierda. Ecocardiografía tridimensional, modalidad tiempo para volumen mínimo. Paciente con enfermedad de Chagas, BRD con hemibloqueo anterior izquierdo. Los segmentos basales de todo el septum y la cara anterior presentan delay mecánico (segmentos color naranja), pero tan solo hay una discreta reducción de la FEVI. El segmento 15 tiene delay por la presencia de un pequeño aneurisma apical.

sultaron determinantes importantes para el éxito de la TRC.

### Intervalo PR y QRS ancho sin patrón de rama izquierda

Una consideración especial debe otorgarse a pacientes en que el BRD o TCIV se asocie a bloqueos AV marcadamente

prolongados, o en situaciones donde el BRD se asocie a otros trastornos intraventriculares de la conducción (hemibloqueos). La prolongación del intervalo PR es deletérea en pacientes con insuficiencia cardíaca que se someten a resincronización<sup>23,24</sup>. Valentina Kutiyfa et al<sup>25</sup> propusieron la hipótesis que el bloqueo AV de primer grado era todavía más relevante en los pacientes con TCIV y que este sub-



grupo podría beneficiarse especialmente de la TRC, un escenario clínico que no había sido estudiado. Las perspectivas de una respuesta favorable se verían incrementadas, probablemente porque la presencia de disincronía AV y/o los trastornos asociados de la rama izquierda promueven más demora en el proceso de despolarización del VI, generándose así las condiciones propicias para el accionar efectivo del resincronizador. Se estudiaron todos los pacientes reclutados en el estudio MADIT-CRT17 en donde Kutiyifa era co-investigadora. Se encontraron 537 pacientes con QRS ancho sin BRI (30% de la casuística), dividiéndolos

en un grupo con PR normal o mínimamente prolongado (< 230 ms, n=438, 78%) y otro con PR > 230 ms (n=96, 22%). Este valor de corte del PR se basó en que existe una conducción inter auricular prolongada en los pacientes con IC y esto lleva a una activación electromecánica atrial izquierda retardada. Una leve prolongación del PR podría llevar a un deterioro severo del llenado ventricular izquierdo. Los pacientes fueron aleatorizados a DAI o a DAI + TRC. Al final del seguimiento, en los pacientes resincronizados que de base tenían un QRS ancho, sin patente de rama izquierda, pero con PR > 230 ms, se redujo en 73% (p<0.001) los sig-

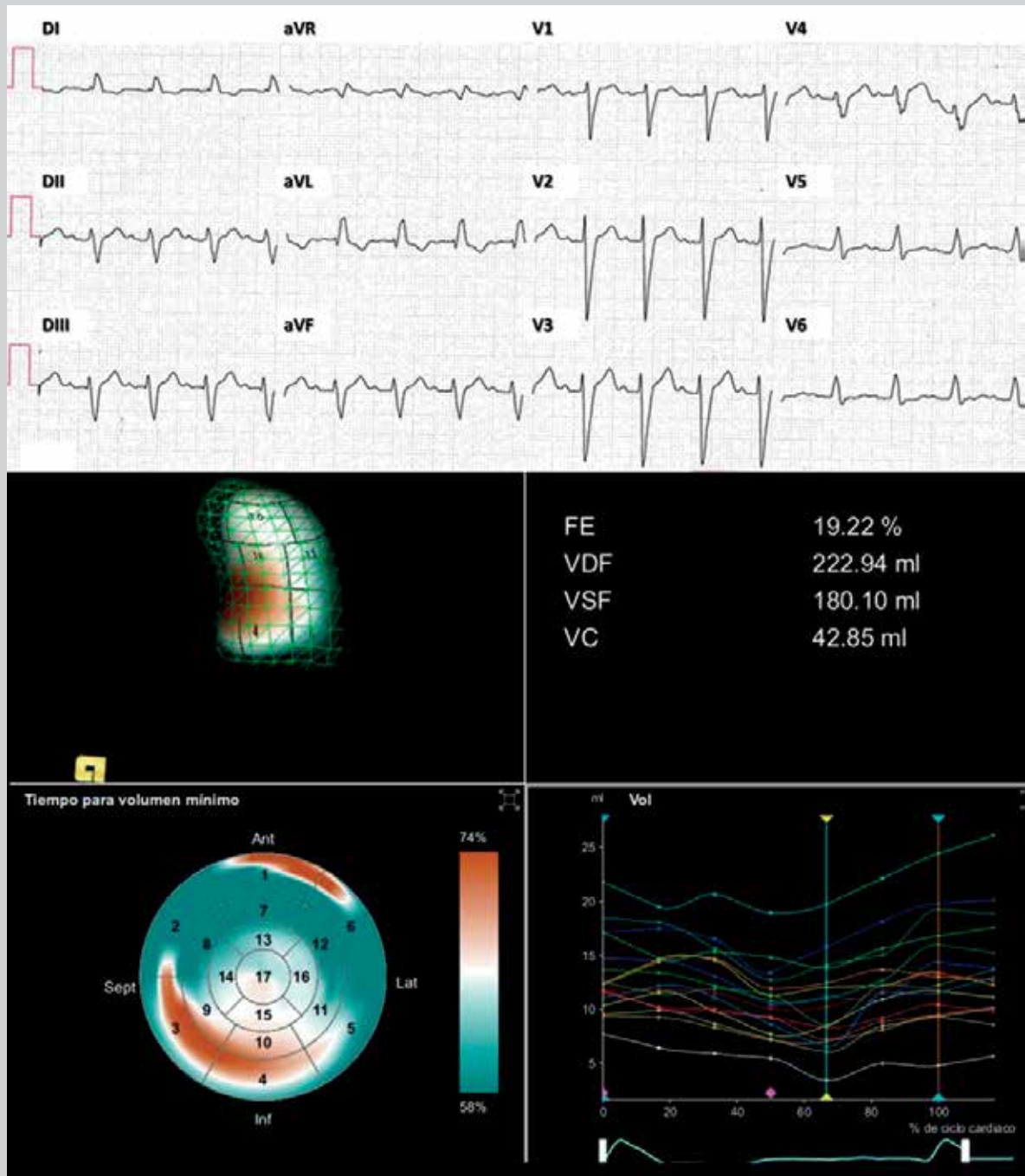


Figura 7. Arriba: Electrocardiograma estándar, mismo paciente de las figuras 2 y 4, panel C. Bloqueo AV grado I, nótese QRS ancho con eje a la izquierda que corresponde a TCIV. Abajo: Ecocardiografía tridimensional, modalidad tiempo para volumen mínimo. Paciente con cardiopatía no isquémica, FEVI 19%. Marcada heterogeneidad de la activación mecánica, que también se ve reflejada en las curvas volumen-tiempo. Esta disincronía no se caracteriza por el clásico retardo de la cara lateral.

nos de insuficiencia cardíaca y la mortalidad total en 81% ( $p < 0.001$ ), objetivo primario del trabajo, comparados con los sujetos que recibieron solamente DAI. En los pacientes resincronizados con PR  $< 230$  ms, se detectó un incremento de riesgo en la morbimortalidad (HR 1.45) comparados con los pacientes con DAI exclusivamente. Conclusión: los pacientes de MADIT-CRT sin BRI, pero con PR  $> 230$  ms, la TRC es efectiva, siendo sin embargo deletérea si el PR está por debajo de ese valor; demostrando un comportamiento bimodal dependiente del grado de compromiso de la función AV.

Resultados semejantes ya habían sido comunicados en el estudio COMPANION, en pacientes con IC leve asociados a bloqueo de rama no izquierdo, FEVI muy deprimida y bloqueo AV con PR  $> 230$  ms<sup>26</sup>, con la misma tendencia a aumento de mortalidad si el PR era normal o menor a 230 ms. Todo esto sugiere que, en ausencia de BRI, la corrección de la disincronía del ventrículo izquierdo podría no ser el principal mecanismo de acción de la TRC. Resulta más probable que al restaurar la secuencia AV fisiológica se evita la regurgitación mitral diastólica, secundaria al aumento

de las presiones de la aurícula izquierda (Figura 10)

Es de esperar que la TRC sea superior a la estimulación electrónica del ventrículo derecho en pacientes con QRS ancho sin patente de BRI porque no genera tanta disincronía, fenómeno ya descrito anticipadamente al dar seguimiento a pacientes de IC con estimulación DDD<sup>25</sup>.

### TRC y enfermedad de Chagas

Garillo, Núñez y Villarroel recientemente han publicado una revisión sobre este tema<sup>27</sup>. La etapa de expresión clínica cardiológica de la enfermedad de Chagas se manifiesta de manera variada, incluyendo la aparición de cardiomegalia, IC, fenómenos tromboembólicos, disfunción sinusal, trastornos de conducción y arritmias. La progresión de la IC, sin respuesta satisfactoria al tratamiento convencional, asociada a trastornos ventriculares de la conducción (con complejos QRS anchos), abona la consideración de la TRC. Sin embargo, existen elementos que anticipan la posible falta de respuesta de esta terapia en la enfermedad de Chagas:

- El trastorno intraventricular más frecuente es el

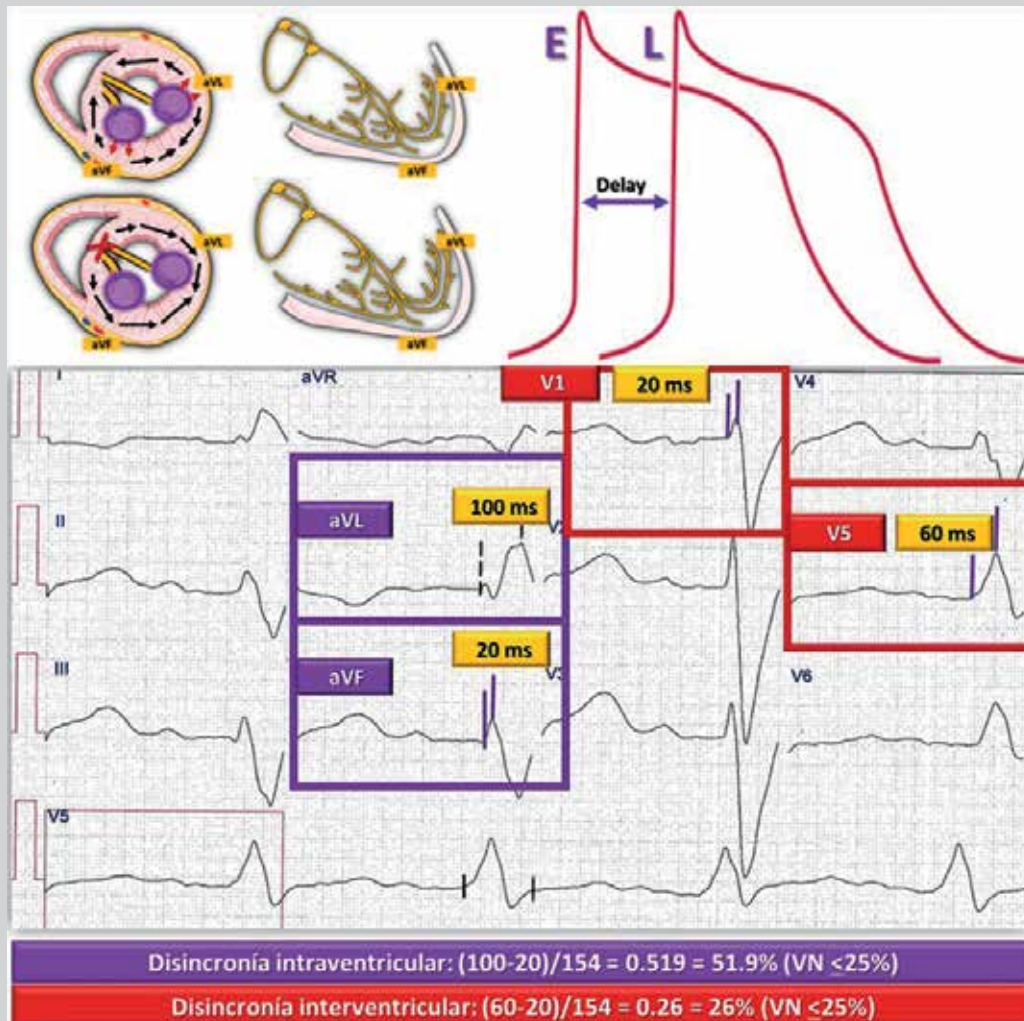


Figura 8. Arriba: Ubicación de las derivaciones aVF y aVL respecto a la posición de los músculos papilares del ventrículo izquierdo (modificado de Vereckei et al). Abajo: En un caso de TCIV con QRS de 154 ms se restan las deflexiones intrinsecoides entre sí y se divide el resultado entre 154, se confirma con los porcentajes calculados que este paciente tiene tanto disincronía inter como intraventricular. A tres meses de implante de resincronizador el paciente pasó de Clase Funcional III a Clase I y la FEVI pasó de 19 a 38%.

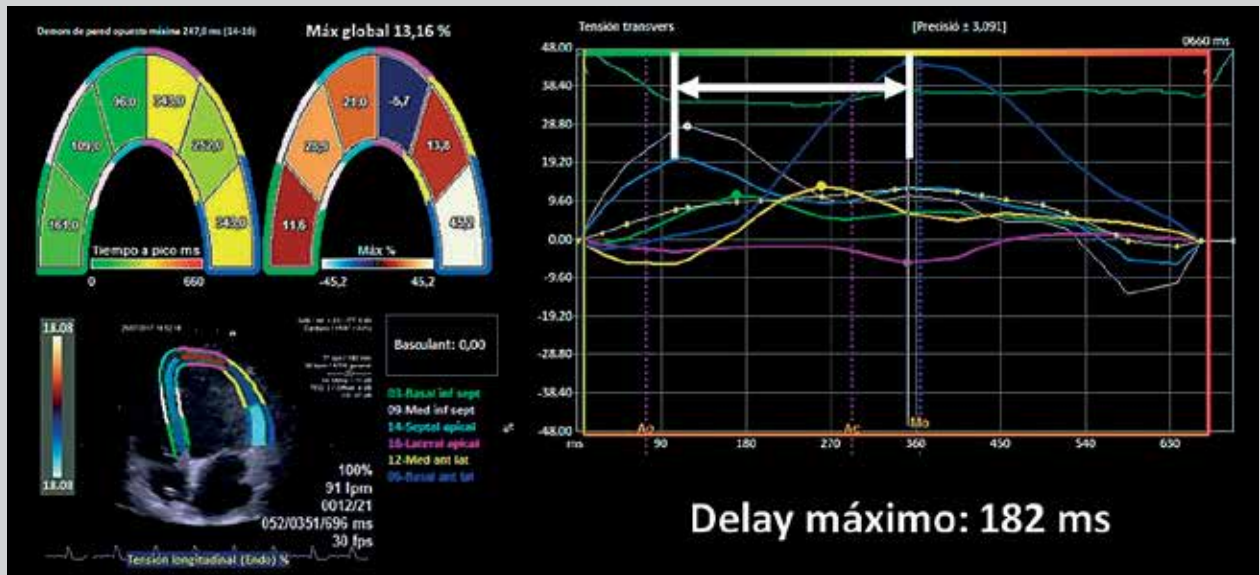


Figura 9. Strain longitudinal por speckle tracking. Franca disincronía radial longitudinal (delay entre septum y pared lateral es mayor de 130 ms, flecha blanca).

BRD (61%), ya señalado previamente como de pobre respuesta a la TRC.

- La duración óptima del QRS para el empleo de TRC es superior a 150 ms, mientras que el BRD provoca en general complejos QRS de menor magnitud, hallándose una proporción importante de ellos (cerca del 40%), aún por debajo de los 130 ms.

En las guías actuales<sup>2</sup>, sin especial referencia a pacientes chagásicos, aquellos con BRI y QRS mayor a 150 ms, conforman el grupo IA de indicaciones para TRC, mientras los sujetos con formas no-BRI son incluidos como indicación IIa cuando presentan QRS mayor a 150 ms, y IIb cuando se

encuentra entre 130-149 ms. Por otra parte, más allá de comunicaciones de variada trascendencia, no existen estudios controlados que sustenten específicamente la indicación de la TRC en pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca refractaria asociados a trastornos de conducción intraventricular tipo BRD. En esos casos, tanto la literatura en general como la específica dedicada a TRC y enfermedad de Chagas<sup>27,28</sup> reportan elevados índices de mortalidad aún en seguimientos breves de hasta 2 años.

### Perspectivas de estimulación para TRC en pacientes con BRD



Figura 10. Paciente femenina con cardiopatía no isquémica, BRI y FEVI 9%, CF III. La imagen es una ecocardiográfica en vista apical de 4 cámaras congelada en presístole (flecha blanca señala inicio del QRS). Se aprecia insuficiencia mitral en diástole (jet azul en atrio izquierdo señalado por flechas amarillas) por marcado aumento de presiones de llenado del ventrículo izquierdo.



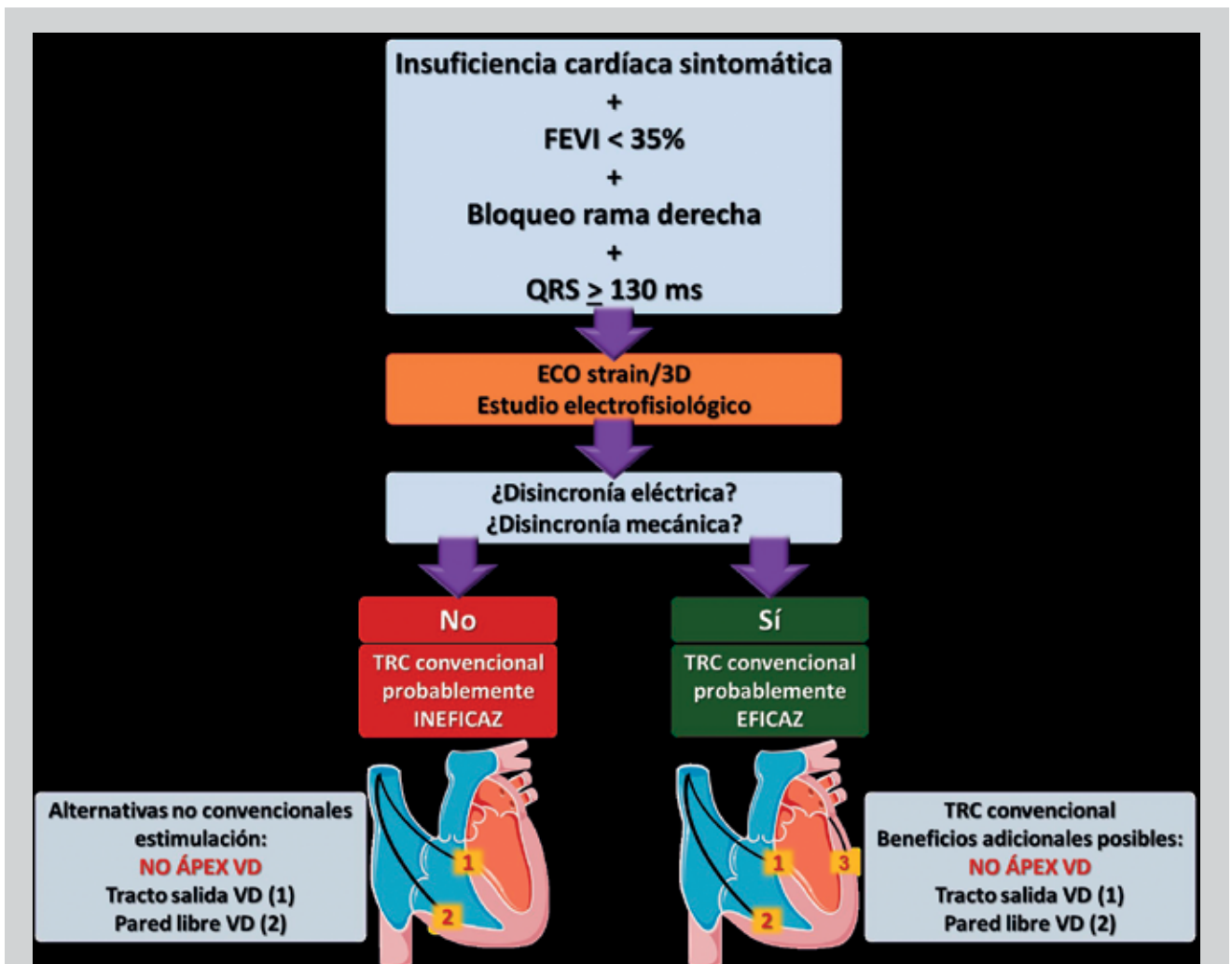


Figura 11. Algoritmo para valorar TRC en pacientes con BRD. Basado en un gráfico de Auricchio et al<sup>1</sup> y un documento de Fantoni et al<sup>29</sup>. Ver explicación en el texto.

Habiéndose definido el patrón de activación del ventrículo izquierdo en pacientes con BRD, es importante recalcar que la colocación de un electrodo en una vena tributaria del seno coronario no podrá restaurar la sincronía, en casos que efectivamente se comprueben demoras mecánicas. Por ello se ha planteado, considerando los puntos de posible activación inicial, como son el septum interventricular y el tracto de salida del ventrículo derecho, que estos pacientes deberían recibir estimulación con electrodos ubicados en sitios diferentes a los de los pacientes con BRII. Si se cumplen las condiciones ideales para considerar la TRC, es decir, insuficiencia cardíaca sintomática, FEVI < 35%, y QRS ancho, Auricchio et al<sup>1</sup> proponen un algoritmo para considerar TRC si el paciente tiene una patente de rama derecha (Figura 11). Si no hay retraso eléctrico o mecánico intraventricular izquierdo pero la activación de la pared libre del ventrículo derecho es muy tardía, podría considerarse la estimulación del tracto de salida del ventrículo derecho, del septum interventricular (endocardio derecho) o ambos.

En caso de retardo eléctrico o mecánico intraventricular izquierdo cabría esperar respuesta favorable con TRC convencional y se procedería a implantar un electrodo a través del seno coronario.

Por su parte Fantoni et al<sup>29</sup> y Giudici et al<sup>30</sup> plantearon la

hipótesis que, en pacientes con BRD, estimular el septum interventricular en la vecindad del segmento proximal de la rama derecha, podría restaurar una activación más normal del ventrículo izquierdo. Ellos procedieron a estudiar 78 pacientes consecutivos con BRD a quienes se les implantó un marcapaso o un DAI, colocándose los electrodos en el atrio derecho y en septum interventricular derecho, justo por debajo de la banda moderadora; se confirmó la posición septal con vista fluoroscópica en oblicua anterior izquierda a 45 grados. Se buscaron intervalos AV óptimos para lograr una fusión del frente de activación estimulado con el de la rama izquierda intacta. Se logró un decremento de la duración desde un valor basal promedio de 147 ms hasta 112 ms (34+20.4 ms); los autores describen que el QRS prácticamente se normalizó en muchos de estos pacientes. Se concluyó que la estimulación del septum derecho, tal como Auricchio lo planteaba, podría potencialmente resultar en una resincronización en pacientes con BRD, empleando un dispositivo de dos electrodos en vez de uno mucho más costoso, de tres electrodos.

En conclusión, si bien faltan aún estudios que aporten mayores certezas en relación a la utilidad de la TRC en sujetos con QRS ancho sin imagen de BRI, los escenarios favorables para considerar ésta terapia en pacientes con in-

suficiencia cardíaca refractaria a tratamiento convencional, FEVI reducida, y QRS ancho sin patente de rama izquierda serían:

- QRS con duración >150 ms.
- QRS ancho sin imagen de BRI asociado a intervalo PR > 230 ms.
- Bloqueo de rama derecha enmascarando un bloqueo de rama izquierda.
- Bloqueo de rama derecha asociado a desviación extrema izquierda del eje eléctrico
- Confirmación de marcada disincronía mecánica aún sin imagen de BRI.

## Subsidios

\*El presente manuscrito no ha recibido subsidios de ninguna entidad

## Conflictos de interés

\*El Dr. Raúl Garillo es Education & Training Consultant para Medtronic Latin America

\*Los restantes autores no presentan conflictos de interés

## Referencias

1. Auricchio A, Lumens J, Prinzen FW. Does cardiac resynchronization therapy benefit patients with right bundle branch block: cardiac resynchronization therapy has a role in patients with right bundle branch block. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Jun; 7(3):532-42.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-2200.
3. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928-1932
4. Woods B, Hawkins N, Mealing S et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015; 101:1800-1806.
5. 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.
6. Guidelines College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* online June 5, 2013.
7. Juri J. Terapia de resincronización cardíaca en pacientes con bloqueo rama derecha ¿Es importante la coexistencia con trastornos de conducción intraventricular izquierdos? *Electrocardiografía y Arritmias*, Vol. 4, No. 2.
8. Xiong Y, Wang L, Liu W et al. The Prognostic Significance of Right Bundle Branch Block: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clin Cardiol.* 2015 Oct; 38(10):604-13.
9. Strauss DG, Loring Z, Selvester RH et al. Right, but Not Left, Bundle Branch Block is Associated with Large Anteroseptal Scar. *Am Coll Cardiol.* 2013 September 10; 62(11): 959-967.
10. Russell K, Eriksen M, Aaberge L et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305: H996-H1003, 2013.
11. Adelstein EC, Saba S. Usefulness of baseline electrocardiographic QRS complex pattern to predict response to cardiac resynchronization. *Am J Cardiol.* 2009 Jan 15; 103(2):238-42. Gold
12. Linde C, Abraham WT, Gold MR et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. REVERSE (REsynchronization REverses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 2; 52(23):1834-43.
13. Ploux S, Lumens J, Whinnett Z et al. Noninvasive Electrocardiographic Mapping to Improve Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy Beyond QRS Duration and Left Bundle Branch Block Morphology. *JACC* Vol. 61, No. 24, 2013 June 18, 2013:2435-43
14. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. MIRACLE Study Group (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation). Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845-1853.
15. Rickard J, Kumbhani DJ, Gorodeski EZ et al. Cardiac resynchronization therapy in non-left bundle branch block morphologies. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 May; 33(5):590-5.
16. Tang ASL, Wells GA, Talajic M et al, for the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure *N Engl J Med* 363:25.
17. Tompkins C, Kutyla V, McNitt S et al. Effect on cardiac function of cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy [MADIT-CRT] trial). *Am J Cardiol.* 2013 Aug 15;112(4):525-9.
18. Poole JE, Singh JP, Birgersdotter-Green U. QRS Duration or QRS Morphology: What Really Matters in Cardiac Resynchronization Therapy? *JACC* VOL. 67, No. 9, 2016 March 8, 2016:1104 - 17
19. Verecke A, Katona G, Szelényi Z et al. The role of electrocardiography in the elaboration of a new paradigm in cardiac resynchronization therapy for patients with nonspecific intraventricular conduction disturbance. *J Geriatr Cardiol.* 2016 Feb;13(2):118-25.
20. Verecke A, Szelényi Z, Kutyla V et al. Novel electrocardiographic dyssynchrony criteria improve patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2016 Dec 23.
21. Hara H, Oyenuga OA, Tanaka H et al. The relationship of QRS morphology and mechanical dyssynchrony to long-term outcome following cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* (2012) 33, 2680-2691.
22. Yang N, Liang ZG, Wang ZJ et al. Combined myocardial deformation to predict cardiac resynchronization therapy response in nonischemic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017 Sep;40(9):986-994.
23. Gervais R, Leclercq C, Shankar A et al. CARE-HF investigators. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11:699-705.
24. Olshansky B, Day JD, Sullivan RM et al. Does cardiac resynchronization therapy provide unrecognized benefit in patients with prolonged PR intervals? The impact of restoring atrioventricular synchrony: an analysis from the COMPANION Trial. *Heart Rhythm.* 2012; 9:34-39.
25. Kutyla V, Stockburger M, Daubert JP et al. PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:645-651.
26. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004; 350:2140-2150.
27. Garillo R, Núñez-Ayala E, Villaroel-Ábrego H et al. Terapia de resincronización cardíaca en la enfermedad de Chagas. *Insuf Card* 2017;12(3).
28. Castro-Dorticós JR, Velasco-Pucci JP, dos Santos-Galvao SF. Terapia de resincronización cardíaca en la enfermedad de Chagas. Resultados del seguimiento de 82 pacientes durante 2 años. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66 supl 1:508.
29. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R et al. Right and Left Ventricular Activation Sequence in patients with Heart Failure and Right Bundle Branch Block: A detailed Analysis Using Three Dimensional Non-Fluoroscopic Electroanatomic Mapping System. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2005; Volume 16, Issue 2, 112-119.
30. Giudici MC, Abu-El-Haija B, Schrumpp PE et al. Right ventricular septal pacing in patients with right bundle branch block. *J Electrocardiol.* 2015 Jul-Aug;48(4):626-9.