

Dispersión espacial de los tiempos de activación y repolarización asociada a diferentes modos de estimulación cardiaca

S. Palacios¹, R. Smisek², K. Curila³, U. Nguyen⁴, F.W. Prinzen⁴, J. Halamek², F. Plesinger², P. Jurak², J.P. Martínez^{1,5}, E. Pueyo^{1,5}

¹ BSICoS Group, I3A, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain, {spalacios,jpmart,epueyo}@unizar.es

² Institute of Scientific Instruments, The Czech Academy of Sciences, Brno, Czechia

³ Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrad, Cardiocenter, 3rd Faculty of Medicine, Prague, Czechia

⁴ Maastricht University Medical Centre (MUMC), Maastricht, Netherlands (The)

⁵ CIBER en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Spain

Resumen

En pacientes con indicación de marcapasos permanente se aplican distintos tipos de estimulación ventricular. Los denominados fisiológicos estimulan el sistema de conducción cardiaca induciendo una activación fisiológica eficiente. Entre estos se encuentran la estimulación selectiva del haz de His (HBP selectiva, sHBP, y HBP no selectiva, nsHBP, por sus siglas en inglés) y las estimulaciones selectiva y no selectiva de la rama izquierda (sLBBP y nsLBBP). Otras regiones cardiacas que también suelen estimularse mediante el marcapasos son el septo del ventrículo izquierdo (LVSP) o del ventrículo derecho (RVSP) y el ápex del ventrículo derecho (RVAP). En este trabajo se analizaron 695 electrocardiogramas de muy alta frecuencia (UHF-ECG) obtenidos de 176 pacientes con complejo QRS estrecho y con indicación de marcapasos. Se caracterizaron los tiempos de activación (TA) y de repolarización (TR) y se agruparon en tres regiones según las derivaciones en las que se evaluaron (R1: derivaciones V1-V2; R2: V3-V4; R3: V5-V6). Globalmente en la población, las estimulaciones sHBP, nsLBBP y LVSP proporcionaron los valores de AT y RT más similares a los obtenidos durante ritmo espontáneo. Los valores absolutos de las medias para las diferencias R1-R2 y R3-R2 en TA resultaron menores a 3, 16 y 10 ms para sHBP, nsLBBP y LVSP, respectivamente, con respecto al ritmo espontáneo. Para TR estas diferencias fueron menores a 11, 34 y 24 ms para sHBP y nsLBBP y LVSP. En conclusión, las estimulaciones HBP, LBBP y LVSP inducen los tiempos de activación y repolarización ventricular más similares a los hallados en ritmo espontáneo en pacientes con conducción fisiológica (QRS estrecho).

1. Introducción

En pacientes con bradicardia sintomática con indicación de implantación de marcapasos pueden aplicárseles distintos tipos de estimulación cardiaca. La estimulación del sistema de conducción cardiaca, estimulación Hisiana (*His bundle pacing*, HBP) o estimulación de la rama izquierda (*left bundle branch pacing*, LBBP), ha surgido como una alternativa a la estimulación convencional en el ventrículo derecho (*right ventricular pacing*, RVP) [1], la cual se había descrito que podía causar disincronía ventricular, aumentando el riesgo de insuficiencia cardiaca y disminuyendo la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Aunque HBP es el modo de estimulación que mejor replica la conducción fisiológica, presenta algunas limitaciones relacionadas con el posicionamiento de los electrodos, que lleva a un 10-20% de fallo en la implantación, y un umbral alto de captura de la zona de estimulación, con su consecuente consumo elevado de energía. LBBP, que se define como la captura del haz de la rama izquierda (HRI), parece una alternativa más efectiva para superar las limitaciones de la HBP [2]. Dentro de este tipo de estimulación, se distingue LBBP selectiva (cuando únicamente se llega a capturar el HRI) o no selectiva (cuando se capturan tanto el HRI como el tejido miocárdico del septo adyacente). Se ha reportado una mayor tasa de implantes exitosos con LBBP así como bajos umbrales de captura [3]. La estimulación en el haz de His junto con células del miocardio se denomina no selectiva (nsHBP), mientras que, si se estimula únicamente el haz de His, se denomina estimulación selectiva (sHBP).

Hasta la fecha no se han caracterizado de manera exhaustiva los efectos del LBBP selectiva (sLBBP) y no selectiva (nsLBBP) en comparación con sHBP, nsHBP y otros modos de estimulación que actúan en el septo interventricular, como la estimulación septal del ventrículo izquierdo (*left ventricular septal pacing*, LVSP), del ventrículo derecho (*right ventricular septal pacing*, RVSP) o la estimulación apical del ventrículo derecho (*right ventricular apex pacing*, RVAP).

Se han propuesto distintos marcadores no invasivos derivados del electrocardiograma (ECG) para cuantificar las características de la activación ventricular en respuesta a la estimulación cardiaca. Entre otros, cabe señalar el índice de disincronía eléctrica (eDYS), la duración de la depolarización local (Vdx), la media de estas duraciones entre todas las derivaciones (Vd) [4] y la dispersión de la depolarización ventricular obtenida de mapas epicárdicos [5].

El objetivo de este estudio es la evaluación de los cambios en la sincronía ventricular tanto en relación a los tiempos de activación (TA) como a los de repolarización (TR) que se producen tras la aplicación de los distintos tipos de estimulación cardiaca. Para ello se han analizados registros ECG de diferentes pacientes con QRS estrecho y con

indicación de implante de marcapasos, adquiridos antes y después del implante.

2. Población de estudio

Este estudio incluye pacientes a quienes se les indicó la implantación de un marcapasos. Se adquirieron 695 electrocardiogramas de muy alta frecuencia (5 kHz), correspondientes a 176 pacientes, en el International Clinical Research Center del St Anne's University Hospital, Brno, República Checa, el Cardiocenter of Faculty Hospital Kralovske Vinohrady y el Third Medical Faculty of Charles University, Praga, República Checa.

La distribución de los registros según el tipo de estimulación aplicada durante los mismos fue la siguiente: 50 registros durante sHBP, 160 durante nsHBP, 87 durante LVSP, 47 durante nsLBBP, 13 durante sLBBP, 102 registros de RVSP, 37 durante RVAP y 199 registrados grabados durante ritmo espontáneo.

Los registros ECG de 14 derivaciones se grabaron usando un equipo Ventricular Dyssynchrony Imaging (VDI, ISI Brno, Cardion, FNUSA, CZ, 2018). Todos los sujetos fueron sometidos a una estimulación de prueba antes de aplicar los distintos modos concretos de estimulación, mientras eran monitorizados mediante un ECG de 12 derivaciones. De esta manera se identificaron los patrones correspondientes de activación ventricular y se comprobó si llegaba a capturar parte del miocardio o de las ramas de conducción [6].

3. Métodos

3.1. Preprocesado

Las señales ECG obtenidas directamente del equipo VDI fueron preprocesadas para eliminar la línea de base y para filtrar, aplicando un filtro notch, el ruido de red de 50 Hz.

Los artefactos generados por los impulsos procedentes del tipo de estimulación fueron eliminados por un algoritmo semiautomático similar al descrito en [7]. El algoritmo aplicado consiste en los siguientes pasos:

1. Se obtuvieron las derivaciones ortogonales, XYZ, a partir de las 12 derivaciones estándar de la señal ECG mediante la matriz de transformación de Kors [8]. El vector magnitud se calculó como:

$$v(n) = \sqrt{x(n)^2 + y(n)^2 + z(n)^2}$$

donde $x(n)$, $y(n)$ y $z(n)$ representan cada una de las componentes ortogonales.

2. La pendiente del vector magnitud, dv/dt , es aproximadamente proporcional a la diferencia entre muestras consecutivas. El inicio y el final del impulso de la estimulación se identificaron mediante las siguientes condiciones:

$$\frac{dv}{dt} > \alpha_{onset}; \quad \frac{dv}{dt} < \alpha_{end}$$

donde α_{onset} y α_{end} son los umbrales elegidos para la detección del inicio y final del impulso asociados al estímulo.

3. El artefacto procedente del impulso se eliminó, reemplazando la duración del mismo por la resultante de una interpolación lineal de la señal entre el inicio y final identificados del paso anterior como parte del artefacto.

Para este estudio se seleccionaron 0.5 y -0.5 mV/ms como umbrales de inicio, α_{onset} , y final, α_{end} , del impulso.

Los complejos QRS para cada registro fueron detectados y clasificados según su morfología, diferenciando los patrones estimulados e irregulares [9]. La delineación del resto de ondas del ECG se realizó por medio de un sistema automático basado en la transformada de wavelet [10].

3.2. Latido promedio

A partir de la morfología predominante de entre todos los latidos de cada registro se definió el latido mediano como representativo de dicho registro. El algoritmo aplicado fue el siguiente:

1. Los intervalos RR, RR_i , se calcularon usando las marcas fiduciales de los complejos QRS para cada latido i .
2. Para cada registro, se seleccionó el valor de la moda observada en el histograma de intervalos RR, utilizando intervalos de 20 ms de anchura. Aquellos latidos asociados a la moda del RR se usaron para obtener el primer candidato a latido mediano.
3. Se calculó el coeficiente de correlación entre cada latido y el candidato a latido mediano. Si este coeficiente era menor a 0.85, el latido se descartó.
4. Se alinearon los latidos disponibles maximizando la correlación cruzada respecto al latido mediano.
5. Se calculó un nuevo latido mediano como mediana de los latidos.

Cualquier variable o medida relacionada con la señal original se calculó sobre este latido mediano obtenido.

3.3. Tiempos de activación y repolarización

La dispersión de TA entre las derivaciones correspondientes a diferentes regiones ventriculares se calculó como un marcador para medir la disincronía eléctrica ventricular en cada estrategia de estimulación. Los TAs para cada una de las derivaciones individuales se obtuvieron como el tiempo donde dv/dt alcanza el valor más negativo, es decir, la pendiente más negativa de la relación entre el voltaje y el tiempo, en el complejo QRS [11]. Del mismo modo, TR es un marcador que mide el tiempo de recuperación ventricular y se determinó como el tiempo asociado al máximo del valor de dv/dt , es decir, a la máxima pendiente de la onda T (figura 1) [11]. Ambos tiempos se miden desde el inicio del complejo QRS de cada latido correspondiente.

Se definieron tres regiones que comprenden el área de los ventrículos. Estas regiones se identificaron a partir de las derivaciones precordiales: derivaciones septales (V1 y V2, primera región, R1), derivaciones anteroapicales (V3 y V4, segunda región, R2) y derivaciones anterolaterales (V5 y V6, tercera región, R3). En este trabajo, la media de los

tiempos calculados para las dos derivaciones se tomó como valor para cada una de las regiones asociadas. Además, la región R2 se tomó como referencia. Así, podemos diferenciar el comportamiento de la parte derecha, asociada a R1, y el correspondiente a la parte izquierda, R3. Finalmente, se evaluaron las diferencias R1-R2 y R3-R2.

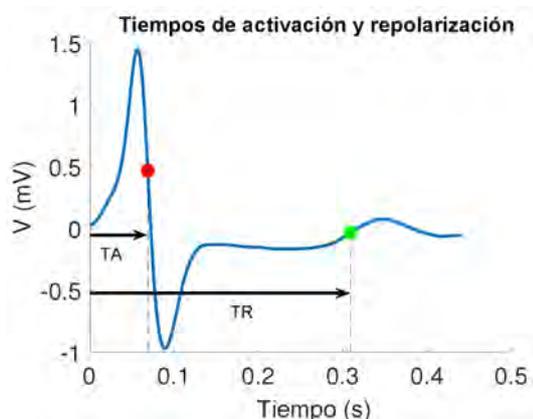


Figura 1. Un latido con las anotaciones utilizadas para calcular el tiempo de activación, TA (en rojo) y el tiempo de repolarización, TR (en verde).

3.4. Análisis estadístico

Mediante el análisis de los tiempos de activación, TA, y de repolarización, TR, se encontraron diferencias entre las regiones ventriculares según el tipo de estimulación cardíaca aplicada. Las diferencias entre las regiones 1 y 3 respecto a la región 2 se presentan en forma de media de todos los registros correspondientes a cada tipo de estimulación. Para realizar la comparación entre diferentes técnicas de estimulación y el ritmo basal, la referencia fue la señal no estimulada (ritmo espontáneo). Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney (también llamada prueba de suma de rangos de Wilcoxon) para comparar los tiempos de activación o de repolarización entre cada una de las técnicas de estimulación. Diferencias estadísticas con p-valor menor a 0.05 se consideraron significativas. Para el análisis de los datos se utilizó MATLAB R2020a (9.8).

4. Resultados

4.1. Tiempos de activación y repolarización para cada tipo de estimulación

La figura 2 muestra el tiempo medio de activación y repolarización para cada una de las técnicas de estimulación cardíaca analizadas y el ritmo espontáneo en las regiones septal, R1, y anterolateral, R3, respecto a la región R2, anteroapical.

No se encontraron diferencias significativas entre R1-R2 ($p > 0.8$) para AT y RT entre los registros sHBP y los registros espontáneos (-8.22 y -8.30 ms para TA y 8.58 y 18.31 ms para TR, respectivamente).

Comparando los dos tipos de estimulación LBBP, sLBBP y nsLBBP, se observó que ambos modos tenían un comportamiento similar en TR, especialmente considerando las diferencias R3-R2 (-25.01 y -20.66, $p > 0.5$).

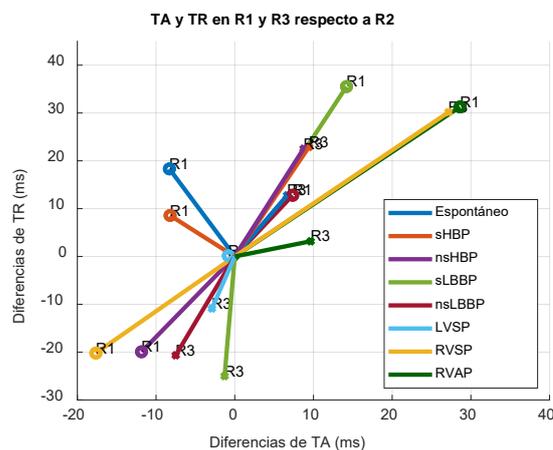


Figura 2. TA y TR medios en las regiones R1 y R3 respecto a R2 para los registros espontáneos y los procedentes nHBP, nsHBP, sLBBP, nsLBBP, LVSP, RVSP y RVAP.

Cuando se analizó el patrón de depolarización y repolarización de los registros asociados a RVAP se encontró que los TA y TR medios eran mayores en R1 (28.62 y 31.27 ms) que en R3, mientras que para los registros RVSP se observó lo contrario (-17.65 ms para TA y -20.21 ms para TR), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$). En el caso de LVSP, tanto en la región R1 como R2 AT y RT presentaron valores similares, según puede verse en la Figura 2, con -0.82 ms para TA medio y 0.15 ms para TR medio.

4.2. Comparación entre estimulación cardíaca y ritmo espontáneo

Modos de estimulación	R1-R2		R3-R2	
	ΔTA (ms)	ΔTR (ms)	ΔTA (ms)	ΔTR (ms)
sHBP	0.09	-9.73	2.84*	10.12*
nsHBP	-3.55*	-38.24*	2.10	9.76
sLBBP	22.50*	17.21*	-7.93*	-37.79*
nsLBBP	15.66*	-5.52	-14.14*	-33.44*
LVSP	7.48*	-18.16	-9.54*	-23.67*
RVSP	-9.35*	-38.52*	20.52*	17.38*
RVAP	36.92*	12.96*	3.00	-9.60*

Tabla 1. Diferencias entre los tiempos de activación y repolarización medios para R1-R2 y R3-R2 respecto al ritmo basal. *p-valor < 0.05

A continuación, los valores de TA y TR medios de cada tipo de estimulación se compararon con los valores medios correspondientes al ritmo espontáneo. Estas diferencias se denotan como ΔTA y ΔTR . Valores próximos a cero corresponden a una respuesta similar al ritmo espontáneo.

Los valores de ΔTA y ΔTR , evaluados en R1 y R3 (respecto a R2), se muestran en la Tabla 1. Las mayores diferencias en dispersión de TA se encontraron para los registros de RVAP (36.92 ms entre R1-R2) y de dispersión de TR en registros RVSP (-38.52 ms, entre R3-R2).

Este análisis también confirmó lo observado en la Figura 2, esto es, que las menores diferencias entre el ritmo

espontáneo y las técnicas de estimulación cardíacas aplicadas se encontraron para los registros de sHBP y nsLBBP tanto en el caso de TA como el de TR en la primera región (R1-R2). Para la tercera región (R3-R2) las estimulaciones fisiológicas, sHBP y nsHBP, y RVAP presentaron un comportamiento similar al de los registros de ritmo espontáneo en términos de dispersión de TA y TR.

5. Discusión y conclusiones

En pacientes con indicación de implante de marcapasos permanente se están aplicando diferentes estrategias de estimulación cardíaca. La disincronía eléctrica está asociada con fallo cardíaco y con un incremento de la mortalidad [12] y, por lo tanto, es importante determinar cuál de las técnicas presenta un comportamiento eléctrico más parecido a los patrones fisiológicos en pacientes con conducción normal (esto es, con QRS estrecho).

En este trabajo se mide la disincronía eléctrica calculando los valores medios de TA y TR, así como la diferencia de estos en las regiones R1 y R3 respecto a R2. HBP, LBBP y LVSP inducen valores de TA y TR más cercanos a los obtenidos en ritmo espontáneo. En promedio, los sujetos a los que se les aplicó sHBP tenían menores diferencias ΔTA y ΔTR . LBBP o LVSP tienen asociadas ventajas en términos de mayor éxito de implantación y menores umbrales de captura y, sin embargo, presentan valores solo ligeramente superiores en los marcados evaluados que los encontrados en HBP. Otras técnicas, tal como RVSP, muestran mayores diferencias respecto al ritmo basal.

Los resultados presentados, en términos de dispersión de TA, están en línea con trabajos previos. En [4,6], la disincronía ventricular se caracterizó usando marcadores de registros UHF-ECG y se encontró que HBP conseguía preservar la sincronía ventricular de manera similar al ritmo espontáneo, en concordancia a los hallazgos de este trabajo. En [13], la estimulación del ventrículo derecho se comparó con técnicas fisiológicas, incluyendo nsHBP. En línea con nuestros resultados, los autores encontraron que la estimulación del ventrículo derecho produce una mayor disincronía eléctrica que las estrategias basadas en la estimulación del haz de His. La dispersión de TR está, sin embargo, poco caracterizada en la literatura, lo que no permite establecer una comparación de nuestros resultados con los de estudios previos.

Aunque LBBP y LVSP inducen un ligero incremento en la dispersión de TA y TR, en comparación a HBP, esta no es estadísticamente significativa, por lo que podrían ser las técnicas a aplicar, ya que podrían conseguir superar las limitaciones de HBP, como son la dificultad en el acceso de la zona de estimulación o el aumento de la energía necesaria en la estimulación.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado con el apoyo de los proyectos PID2019-105674RB-I00, PID2019-104881RB-I00, TED2021-130459B-I00 y la ayuda BES-2017-080587 (Ministerio de Ciencia e Innovación), el proyecto LMP94_21 y el grupo de referencia BSICoS T39-23R (Gobierno de Aragón cofinanciado por el FEDER 2014-

2020 “Construyendo Europa desde Aragón”) y el proyecto ERC G.A. 638284 (European Research Council). Los cálculos computacionales se han realizado en la ICTS NANBIOSIS (HPC Unit at University of Zaragoza).

Referencias

- [1] Burri, H et al. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2023; 25(4), 1208–1236.
- [2] Tun HN et al. Conduction system pacing: promoting the physiology to prevent heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2023; 28, 379–386.
- [3] Zhou Y et al. Left ventricular septal pacing versus left bundle branch pacing in the treatment of atrioventricular block. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2022;27, e12944.
- [4] Jurak P et al. Novel ultra-high-frequency electrocardiogram tool for the description of the ventricular depolarization pattern before and during cardiac resynchronization. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31:300–307.
- [5] Arnold AD et al. Left ventricular activation time and pattern are preserved with both selective and nonselective His bundle pacing. *Heart Rhythm O2*. 2021;2:439–445.
- [6] Curila K et al. Both selective and nonselective His bundle, but not myocardial, pacing preserve ventricular electrical synchrony assessed by ultra-high-frequency ECG. *Heart Rhythm*. 2020;17:607–14.
- [7] Haq KT et al. Detection and removal of pacing artifacts prior to automated analysis of 12-lead ECG. *Computers in Biology and Medicine*. 2021; 133:104396.
- [8] Kors JA et al. Reconstruction of the Frank vectorcardiogram from standard electrocardiographic leads: diagnostic comparison of different methods. *Eur. Heart J*. 1990, 11, 1083–1092.
- [9] Plesinger F, Jurco J, Jurak P. Robust multichannel QRS detection. *Comput Cardiol*. 2014;2014:557-560.
- [10] Martinez JP et al. A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases. *IEEE Trans. Biomed. Eng*. 2004; 51, 570–581.
- [11] Wyatt RF et al. Estimation of ventricular transmembrane action potential durations and repolarization times from unipolar electrograms. (Abstract) *Am. J. Cardiol*. 1981; 97:488
- [12] Miyajima K et al. Assessing cardiac mechanical dyssynchrony in left bundle branch area pacing and right ventricular septal pacing using myocardial perfusion scintigraphy in the acute phase of pacemaker implantation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2022;33(8), 1826–1836
- [13] Curila K et al. Ventricular activation pattern assessment during right ventricular pacing: Ultra-high-frequency ECG study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021; 32(5):1385–1394.