

Novedades en estimulación cardiaca

José Martínez Ferrer^a, María L. Fidalgo Andrés^b, Rafael Barba Pichardo^c
y María J. Sancho-Tello de Carranza^d

^aServicio de Cardiología. Hospital Txagorritxu. Vitoria. Álava. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital de León. León. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

En esta revisión se abordan los conocimientos básicos para la protección radiológica del cardiólogo intervencionista. Se realiza un resumen de los artículos científicos sobre estimulación cardiaca de mayor impacto durante el último año. Se describen dos técnicas de estimulación: la estimulación hisiana y la modulación de la contractilidad cardiaca.

Palabras clave: Estimulación en haz de His. Marcapasos. Radiaciones ionizantes. Modulación de la contractilidad cardiaca.

Progress in Cardiac Pacing

This review article summarizes the fundamental principles of radiological protection for interventional cardiologists. In addition, the scientific articles on cardiac pacing that have had the greatest impact in the last year are also summarized. Two cardiac pacing techniques are described: His-bundle pacing and cardiac contractility modulation.

Key words: His-bundle pacing. Pacemakers. Ionizing radiation. Cardiac contractility modulation.

INTRODUCCIÓN

Siguiendo el objetivo fundamental de estos suplementos, hemos seleccionado varios temas dentro del campo de la estimulación cardiaca que, siendo abordados en las reuniones científicas de nuestra sección, nos han parecido de mayor interés. En primer lugar se repasará un aspecto laboral básico, frecuentemente olvidado, para los especialistas dedicados a la implantación de los dispositivos de estimulación cardiaca definitiva: los efectos de la radiación.

Revisaremos seguidamente dos técnicas de estimulación que hemos juzgado que merecen consideración de novedad, la estimulación cardiaca permanente en el haz de His y la modulación de la contractilidad cardiaca.

Por último, durante este año se ha publicado un gran número de artículos científicos dentro del ámbito de la estimulación cardiaca. Dada la calidad de un gran porcentaje de ellos, hemos decidido mantener, como en años anteriores, un pequeño apartado

de revisión bibliográfica de nuestra especialidad para resaltar los aspectos que nos parecen más relevantes.

DOSIS Y EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL IMPLANTADOR DE DISPOSITIVOS

La implantación de marcapasos y desfibriladores (DAI) proporciona al paciente que los requiere beneficios probados en lo que se refiere a morbimortalidad. Sin embargo, estas técnicas llevan consigo riesgos, no despreciables, para el que las realiza. Estos riesgos se relacionan con la técnica de punción (hepatitis, VIH, etc.), la bipedestación prolongada, el uso de delantales plomados (insuficiencia venosa, trastornos osteomusculares, etc.), con el estrés y con la utilización de radiaciones ionizantes (rayos X). En este artículo se intentará resumir de manera sencilla y práctica los efectos nocivos de los rayos X (Rx) y la forma de prevenirlos en los implantadores de estos dispositivos.

La emisión de Rx durante el implante de un marcapaso o un DAI, a diferencia por ejemplo de una punción inadvertida, no la detectan nuestros sentidos y únicamente vemos sus efectos, no deseados en el operador, cuando ya pueden ser irreversibles. Por ello es importante conocer y recordar como se producen dichos efectos y cómo se pueden minimizar.

Correspondencia: Dr. J. Martínez Ferrer.
Servicio de Cardiología. Hospital Txagorritxu
José Achótegui, s/n. 01009 Vitoria. Álava. España.
Correo electrónico: martinez-ferrer@telefonica.net

ABREVIATURAS

AV: auriculoventricular.
 BRD: bloqueo de rama derecha.
 BRI: bloqueo de rama izquierda.
 DAI: desfibrilador automático implantable.
 DP/dt_{máx}: incremento máximo de presión con respecto al tiempo.
 FA: fibrilación auricular.
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
 MCC: modulación de la contractilidad cardíaca.
 StH: estimulación en haz de His.
 TRC: tratamiento de resincronización cardíaca.
 VI: ventrículo izquierdo.

Efectos biológicos de los Rx

Los efectos biológicos de los Rx^{1,2} se derivan del daño directo o indirecto en el ADN y se clasifican en dos grandes grupos: efectos deterministas y efectos estocásticos (tabla 1).

Los efectos deterministas pueden afectar a todo el organismo; pero en los implantadores (dosis bajas de Rx y utilizando medidas de protección) los órganos más frecuentemente afectados son la piel (depilación, eritema e incluso necrosis) y los ojos (cataratas).

Los efectos estocásticos se relacionan con la aparición de neoplasias o alteraciones genéticas hereditarias, pero en el caso que nos ocupa es difícil establecer una clara relación causa-efecto.

Métodos para minimizar la dosis de Rx

Los implantadores de marcapasos y DAI reciben, por lo tanto, radiaciones ocupacionales^{2,3}. Estas radiaciones pueden ser de dos tipos:

- Primaria: emitida directamente por la fuente de radiación.
- Dispersa: reflejada por algún material que interactúa con el haz primario (fig. 1).

Para evitar o minimizar al máximo los efectos no deseados de los Rx en el operador (deterministas o estocásticos), aplicaremos tres reglas:

- Tiempo: someternos a la radiación el menor tiempo posible.
- Distancia: posicionarnos lo más alejados posible del foco emisor de Rx.
- Blindaje: interponer material protector entre el foco emisor y el operador.

TABLA 1. Efectos biológicos de los rayos X

	Determinista	Estocástico
Mecanismo	Letal	Subletal
Naturaleza	Somática	Somática o hereditaria
Gravedad	Depende de la dosis	No depende de la dosis
Dosis umbral	Sí	No
Dosis-efecto	Lineal	Probabilístico
Aparición	Inmediata o tardía	Tardía

De forma más específica, se pueden reducir dosis innecesarias de radiación en la práctica diaria si aplicamos algunas medidas tan sencillas como las siguientes:

1. Posición del tubo de Rx: la radiación dispersa se reduce si el tubo se coloca bajo la mesa quirúrgica.
2. Posición del operador: lo más alejado posible del paciente y del tubo de Rx.
3. Distancia intensificador-paciente: cuanto más próximo esté el paciente al intensificador, menor radiación recibirán el operador y el propio paciente.
4. Tamaño del campo: los colimadores disminuyen la radiación dispersa.
5. Parámetros de la operación: la utilización de escopia pulsada, de potencia de radiación calculada automáticamente por el equipo radiológico y la re-



Fig. 1. Esquema gráfico de los dos tipos de radiaciones ocupacionales: radiación primaria y radiación dispersa.

ducción de los tiempos de exposición contribuyen a minimizar dosis de radiación.

6. Equipos de protección radiológica personal: el empleo de protectores plomados —tiroideos, delanteros, gafas, guantes, pantallas y faldillas de mesa quirúrgica— minimiza las dosis de radiación recibidas por el operador.

Dosis de radiación en implantadores

Kim et al⁴ han analizado recientemente todos los artículos publicados en inglés sobre las dosis de radiación recibidas por el primer operador en procedimientos de cateterización cardíaca. Entre estas técnicas se incluyen ablación e implantes de marcapasos y desfibriladores.

Todas las medidas dosimétricas evaluadas, las dosis efectivas de radiación y los tiempos de escopia son lo que permitió extraer conclusiones prácticas sobre la cantidad de Rx recibida por el operador, que de manera resumida son las siguientes:

1. La dosis de radiación que recibía el operador era proporcional a la recibida por el paciente; pero entre operadores era muy variable. Esto fundamentalmente se debía a que, por un lado, no todos los implantadores utilizaban el mismo tipo de protección radiológica ni de la misma calidad, y por otro, que la radiación dispersa variaba de forma importante según las características del equipo radiológico, la posición del operador y la posición del propio paciente con respecto al haz de Rx.

2. Las dosis de radiación más elevadas se recibían en las manos, después en el tronco, en el cuello y en los ojos, aunque con pequeñas variaciones absolutas.

3. En el caso concreto de los implantes de dispositivos, la posición del operador era muy próxima al haz de Rx, por lo que la intensidad de radiación era mayor que en otras técnicas. A esto también contribuía la imposibilidad de interponer pantallas plomadas entre el implantador y el equipo radiológico, ya que imposibilitaría la manipulación de los electrodos.

En el implante de marcapasos y desfibriladores, también es importante señalar que la dosis de radiación recibida es tanto mayor cuanto mayor es la complejidad del procedimiento⁵. Así, la colocación de un dispositivo bicameral supone una dosis de radiación significativamente superior a la de uno monocameral, e inferior, a su vez, a la de un resincronizador.

En el caso de los resincronizadores, hemos de saber que los tiempos de escopia y las dosis de radiación son 4 veces superiores a las de los dispositivos convencionales⁶.

Conclusiones

El implante de marcapasos y desfibriladores se acompaña de daños colaterales en el operador, que se olvidan con frecuencia. Uno de estos efectos indeseados son los que se derivan del manejo inadecuado de los equipos de Rx, así como de la infrutilización de las barreras de protección radiológica.

Las dosis de radiación son tanto más elevadas cuanto mayor es la complejidad del procedimiento. La aplicación correcta de las medidas de protección reduce drásticamente las dosis de radiación en el operador y en el propio paciente.

PUBLICACIONES MÁS RELEVANTES DEL ÚLTIMO AÑO

En los últimos doce meses se han publicado 1.853 artículos que incluyen como palabra clave *pacings*. Los hemos agrupado en varios apartados atendiendo a la frecuencia y la innovación del tema central. Expondremos seguidamente un resumen de los, a nuestro juicio, más interesantes.

Fibrilación auricular

No se ha demostrado disminución de la carga arrítmica mediante algoritmos de sobreestimulación permanente⁷⁻⁹. Los algoritmos activados por el inicio de la arritmia, tanto aislados como con sobreestimulación temporal tras la detección, especialmente con estimulación auricular septal^{10,11} han demostrado su utilidad en la disminución de la incidencia de fibrilación auricular (FA).

Los diseños de numerosos estudios deberían ser revisados, ya que la utilización de la estimulación doble cámara con modo DDD induce deterioro de la contractilidad ventricular, lo que facilita la aparición de FA. Si estos ensayos se hubieran realizado utilizando sistemas con mínima estimulación ventricular (MVP) o modo AAI, probablemente los resultados fueran diferentes^{12,13}.

La estimulación en septo auricular o en orejuela es accesible y segura, pero no cambia la carga arrítmica¹⁴. La estimulación orejuela-ostium de seno coronario no se ha demostrado efectiva y presenta un riesgo de dislocación considerable¹⁵.

Resincronización cardíaca

Herweg et al¹⁶ evalúan el uso del tratamiento de resincronización cardíaca (TRC) en pacientes seleccionados con soporte inotrópico intravenoso. Si bien no se modifica la mortalidad, la respuesta clínica es positiva, incluso en presencia de FA.

Chalil et al¹⁷ observan un descenso significativo de respondedores del 83 al 47% si se realiza el im-

plante en una escara posterolateral, y consideran imprescindible un estudio de imagen previo al implante. Piepoli et al¹⁸ evalúan la respuesta al TRC en 89 pacientes comprobando que la mejora funcional, de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y de los diámetros ventriculares se acompañan de una normalización del reflejo neurohormonal, de la concentración de BNP, de la variabilidad cardiaca y del pico máximo de oxígeno. Además, los respondedores tenían FEVI menos deprimida y pico de oxígeno mayor. Se propone una selección precoz de candidatos.

Se recomienda la implantación sistemática del cable auricular en los pacientes en FA para asegurar la sincronía auriculoventricular (AV) en caso de reversión a ritmo sinusal¹⁹ o tras cardioversión eléctrica al año del TRC, ya que el remodelado inverso auricular puede facilitar la estabilización del ritmo sinusal²⁰.

En un 30% de los implantes el electrodo queda ubicado en vena anterior o anterolateral, y no se conoce la evolución de estos pacientes^{21,22}.

Sharifkazemi et al²³ describen la utilización del estilete como sistema definitivo para incrementar el soporte en implantes inestables. La maniobra se describe como segura a 1 año. Utilizaríamos un elemento no chequeado soportando la fatiga de materiales que supone la contractilidad cardiaca. Se han descrito fracturas de estiletos, con resultados catastróficos por perforación del electrodo y laceraciones cardiacas. No recomendamos este uso hasta que las empresas fabricantes nos informen sobre su resistencia.

La estimulación bifocal derecha es inferior a la biventricular²⁴ utilizable en los pacientes con fracaso en el implante transvenoso coronario y no candidatos al implante mediante minitoracotomía o toracoscopia²⁵.

El sexo femenino presenta una incidencia menor de insuficiencia cardiaca, pero con una tasa de ingresos hospitalarios y de mortalidad mayor. A pesar de que el TRC proporciona una eficacia similar, en mujeres su utilización es aproximadamente un tercio que en los varones. No habiendo datos que justifiquen este hecho, es preciso realizar estudios prospectivos²⁶⁻²⁸.

La evaluación del gasto cardiaco mediante la medición del pico de aceleración endocárdica²⁹, el cálculo de la programación mediante la señal intracavitaria del electrocardiograma o la duración de los periodos auriculares y ventriculares detectados y estimulados son tres opciones de optimización automática de TRC^{30,31}.

Infecciones del sistema de estimulación

La incidencia de infecciones en el sistema de marcapasos varía según las series entre el 0,13 y el

19,9%³². Estos márgenes se justifican porque no se refieren a la misma entidad. La endocarditis producida por infección del marcapasos debe establecerse aplicando los criterios diagnósticos modificados de Duke. Con estos criterios se considera indicación de clase I la extracción completa del sistema. Si la infección se limita a la bolsa del generador, no deberemos hablar de endocarditis, y la extracción se recomienda como de clase II³³.

Se propone tratamiento antibiótico previo a la extracción unas 2-6 semanas. Si es posible, confirmando hemocultivos negativos, 2-3 días entre la extracción y el reimplante y un nuevo periodo de tratamiento antibióticos 2-6 semanas tras el reimplante³². Nuestra estrategia deberá adaptarse al tipo de germen³⁴.

Está admitido que, ante el diagnóstico de endocarditis, el tratamiento debe incluir la extracción completa del sistema. Smith et al³⁵ repasan las técnicas con las que contamos en la actualidad. Según Silveti et al³⁶, un electrodo abandonado sin infección no plantea complicaciones en los siguientes 10-15 años. Dado que el plazo desde el implante es directamente proporcional a la dificultad de extracción, plantearemos abandonar electrodos en pacientes de edad avanzada.

Programación

La utilización de los sistemas de MVP se demuestran superiores a los de prolongación del intervalo AV³⁷.

La estimulación VDD frente a DDD en el bloqueo AV y la AAI frente a DDD-MVP en la enfermedad del nodo sinusal (ENS) son similares con costes significativamente menores³⁸.

La utilización de la variación de la impedancia torácica en el seguimiento de pacientes con insuficiencia cardiaca se consolida como una herramienta de utilidad clínica³⁹.

Guías de actuación clínica

La Sociedad Americana de Cardiología ha publicado en junio de 2008 las nuevas guías de actuación clínica sobre estimulación cardiaca⁴⁰, actualizando las publicadas en 2002. La mayor parte de las aportaciones quedaron recogidas en las de la Sociedad Europea de Cardiología de 2007. Ambos documentos están disponibles a través de la página *web* de la Sección de Estimulación Cardiaca (<http://www.marcapasossec.org/>).

Registro Nacional de Marcapasos

Como cada año, se han publicado los datos del Registro Nacional de Marcapasos de 2006⁴¹. Se han

implantado 668,31 marcapasos por millón de habitantes. Las indicaciones de recambio fueron un 91% por agotamiento de batería y un 2,4% por exteriorización o infección del sistema. En la ENS y en el bloqueo AV en ritmo sinusal se han implantado marcapasos VVI en el 25 y el 28% respectivamente, llegando al 40 y el 47% en pacientes mayores de 80 años. Han aumentado en número y porcentaje los marcapasos tricamerales.

La práctica totalidad de los electrodos son bipolares y la fijación activa aumenta notablemente hasta el 35% del total, el 52% de los implantes auriculares.

Revisión de ensayos clínicos

Como representación de los 179 estudios actualmente en marcha relacionados con la estimulación cardíaca, destacamos seis, con final previsto en 2008.

El FOLLOWPACE analiza 1.198 primoimplantes con 111 complicaciones relevantes intrahospitalarias, y define seis variables predictoras independientes. El mismo grupo ha publicado la rutina de seguimiento durante 4 años de 1.526 pacientes con 4.914 consultas. Constituye un documento único para reflexionar sobre la planificación ambulatoria en pacientes con marcapasos⁴².

El SAVEPACE (Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction trial) evalúa durante 5 años en 1.070 pacientes con ENS la incidencia de FA o insuficiencia cardíaca en estimulación DDD con y sin MVP.

El PreFER MVP (Managed ventricular pacing vs conventional dual-chamber pacing for elective replacements) estudia la utilidad del MVP en 600 pacientes con recambio de marcapasos y su influencia en ingresos hospitalarios⁴³.

El PREFER (Pacemaker REmote Follow-up Evaluation and Review) y el VIRTUE (Virtual Clinic Pacemaker Follow-up), con 900 y 120 pacientes, analizan la utilidad del seguimiento a distancia por teléfono.

Por último, pueden ser especialmente útiles los resultados del estudio de la universidad Johns Hopkins sobre el uso de warfarina durante la implantación de marcapasos, dado que es un tema asistencial de primer orden (Henrikson ChA, Cheng A. Randomized study of the use of warfarin during pacemaker or ICG implantation in patients requiring long term anticoagulation. Clinical Trials.gov Identifier: NCT00721136).

ESTIMULACIÓN PERMANENTE EN EL HAZ DE HIS

La estimulación del ápex ventricular derecho provoca un cierre anómalo de la válvula mitral^{44,45} y

asincronía ventricular izquierda^{45,46}, lo que tiene efectos indeseables en la función ventricular^{47,48} e incrementa la morbimortalidad en determinados pacientes⁴⁸⁻⁵⁰. Por otra parte, la estimulación DDD no es superior a la VVI en calidad de vida, complicaciones vasculares o supervivencia cuando se estimula el ápex derecho⁵¹⁻⁵³.

Las ventajas de la estimulación en el tracto de salida frente al ápex no están determinadas⁵⁴ y no pasan de ser modestas⁵⁵.

La estimulación del haz de His (StH) provoca una contracción ventricular vía sistema específico de conducción, pero no origina asincronía interventricular ni intraventricular⁵⁶. Con marcapasos DDD, la sincronía AV es verdaderamente fisiológica.

Sabemos que la StH es segura, no deteriora la función ventricular, incluso puede recuperarse⁵⁷⁻⁶⁰. Lo sorprendente es que la StH puede corregir no pocos trastornos de la conducción considerados infrahisianos, y se puede utilizar en casos seleccionados de estos supuestos^{61,62}.

Objetivos y fundamentos de la estimulación permanente en el haz de His

Un primer objetivo de la StH es evitar asincronías interventriculares e intraventriculares produciendo una sincronía AV fisiológica.

También se puede utilizar para recuperar la sincronía interventricular e intraventricular perdida en presencia de bloqueos de ramas. La teoría de la disociación longitudinal del haz de His⁶³⁻⁶⁵ mantiene que el citado haz contiene fibras ya diferenciadas, aisladas y disociadas longitudinalmente para las ramas derecha e izquierda, y que éstas pueden lesionarse en el propio tronco hisiano. En estos casos, la estimulación distal al área lesionada provoca una conducción fisiológica a través del sistema His-Purkinje. De este modo el QRS se normaliza⁶⁶ y se recupera la sincronía ventricular perdida por el trastorno de conducción^{61,62}. Según lo anterior, los teóricos bloqueos infrahisianos podrían clasificarse en centrales (haz de His) o periféricos (en las ramas o más allá), corregibles o no con StH.

Técnica de implante del electrodo en His

Para implantar el electrodo actuaremos de forma convencional contando con electrocardiograma de 12 derivaciones. En posición radiológica oblicua anterior derecha e introduciendo al electrodo la guía preformada en J cerrada de unos 3 cm de brazo, conectaremos los terminales al polígrafo de electrofisiología. Cartografiamos la zona del anillo tricuspídeo superior, hasta obtener actividad eléctrica de His. Deberemos obtener captura del tronco con

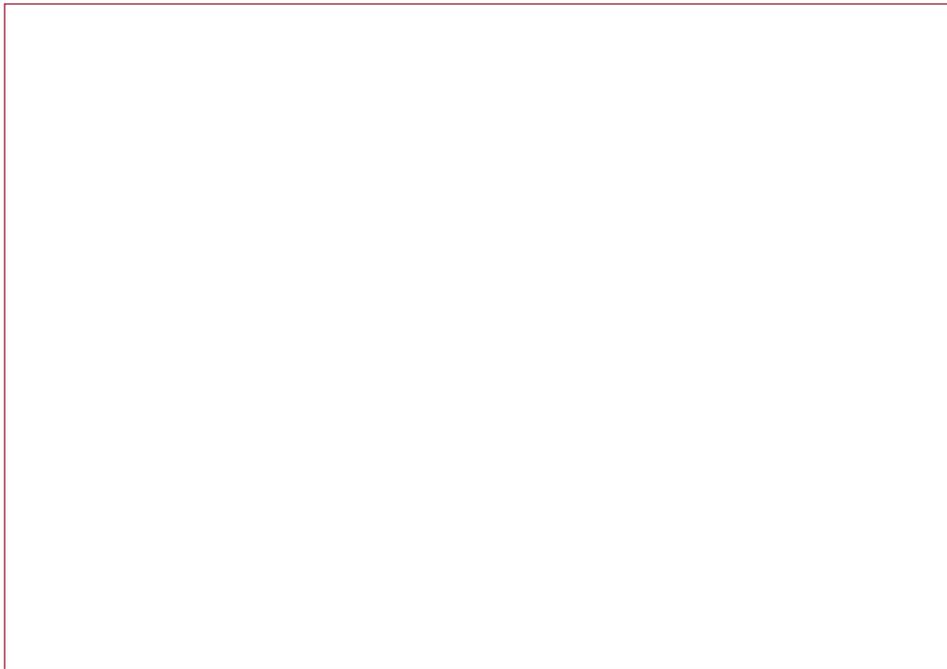


Fig. 2. Electrocardiograma con bloqueo auriculoventricular completo suprahisiano, mostrando varias morfologías de QRS. Los marcados con * son complejos de ritmo de escape propio. Los QRS marcados con ** son estimulaciones puras de His. Los QRS marcados con *** son de fusión.

umbral máximo de 2,5 V para 1 ms, y una conducción AV 1:1 por encima de 120 lat/min; fijaremos el electrodo extrayendo la hélice a la par que, mediante rotación antihoraria, mantenemos la presión sobre la pared miocárdica. Descartadas dislocaciones tras extraer la guía y manteniéndose la estimulación hisiana, fijaremos el electrodo a plano muscular.

Se recomienda utilizar el electrodo Tendril 1788 TC (St. Jude); de baja polarización, permite registrar adecuadamente las señales intracavitarias al mismo tiempo que estimulamos.

Características electrocardiográficas de la estimulación en His

Podemos obtener dos tipos de capturas. La captura pura del His producida por estimulación directa, selectiva y exclusiva del tronco hisiano. Existe sólo un frente de despolarización, que llega a través del sistema específico de conducción a los ventrículos, similar a un impulso propio. En presencia de bloqueos nodales se caracteriza porque hay latencia entre la espiga de estimulación y QRS que tiene las mismas morfología y repolarización que el propio (fig. 2). En presencia de bloqueo infrahisiano AV completo central o de rama, la captura pura del His, si se produce distal a la zona de bloqueo, crea también un solo frente de despolarización, llegando a los ventrículos a través del sistema específico, y muestra latencia con normalización de los QRS y repolarización (fig. 3). En presencia de bloqueo de rama periférico, la captura pura del His sigue mostrando latencia, con persistencia de los trastornos de conducción (fig. 4).

La captura fusionada es la producida por la captura del tronco de His y del miocardio adyacente. Tiene dos frentes de despolarización, el primero —precedente de la captura del His— alcanza ambos ventrículos vía sistema específico de conducción, y el segundo —nacido de la captura del miocardio adyacente al His— preexcita el ventrículo derecho. Cuando hay bloqueo de rama derecha (BRD) o bloqueo de rama izquierda (BRI) central, la captura fusionada los hace desaparecer, pero el QRS no se normaliza y toma un aspecto preexcitado y sin latencia (fig. 4). Es frecuente que en un mismo trazado concurren capturas fusionadas y puras (figs. 2 y 4).

Existe una experiencia bibliográfica⁵⁶⁻⁶⁰, que avala la seguridad de la StH en presencia de bloqueos del nodo AV. Nosotros la consideramos primera opción para bloqueos AV congénitos o adquiridos, incluidos los ocasionados por aplicación de radiofrecuencia.

La StH puede utilizarse en presencia de bloqueo de BRD, BRI o AV completo infrahisiano. La experiencia en estos casos es muy limitada. Se ha empleado la StH en presencia de bloqueo BRI para TRC cuando no fue posible por seno coronario (fig. 3)^{61,62}.

Limitaciones a la estimulación permanente del haz de His

Limitaciones por carencia de material específico. El electrodo

Los electrodos que actualmente se emplean para el implante en His no están diseñados para estimularlo ni para ser ubicados en zona hisiana.

Fig. 3. Electrocardiograma mostrando un bloqueo completo de rama izquierda. A partir de *, se ha activado un marcapasos DDD de estimulación y captura pura en His. El bloqueo de rama izquierda desaparece y los QRS se normalizan.

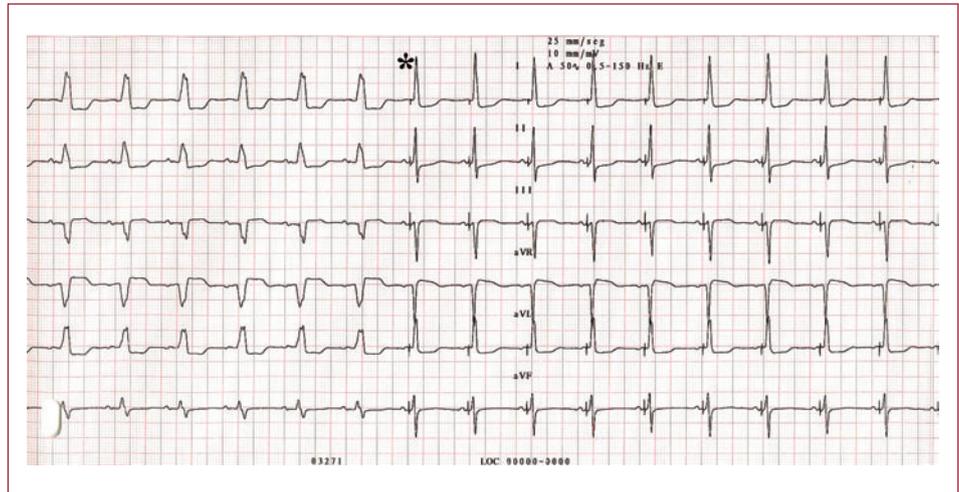
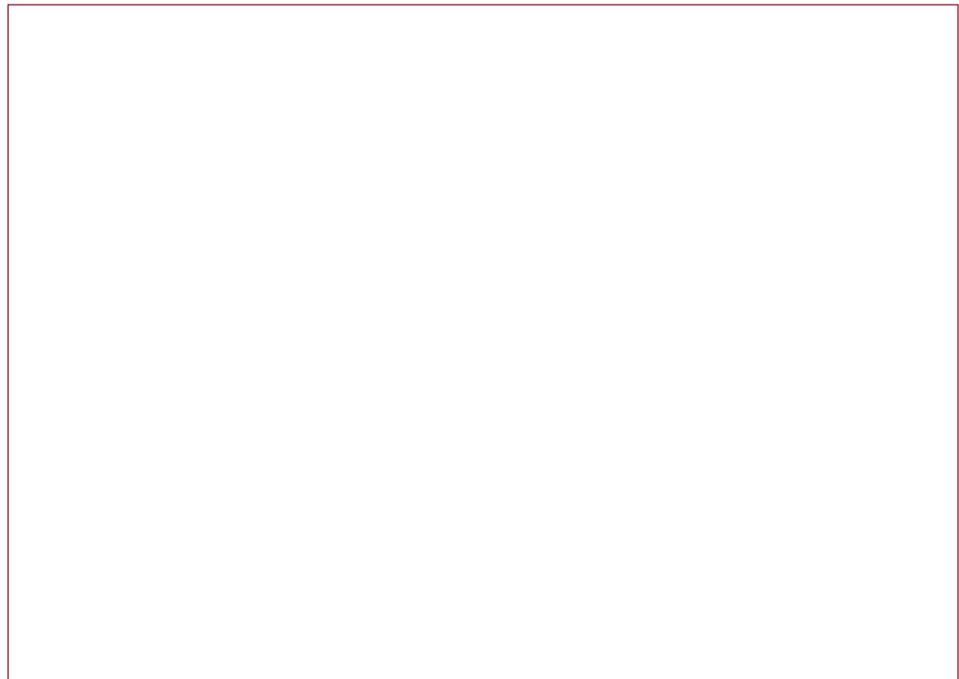


Fig. 4. Electrocardiograma en fibrilación auricular con bloqueo de rama derecha (BRD). A partir de *, se ha activado un marcapasos VVI, los QRS tienen latencia y las mismas morfología y repolarización que los propios por estimulación y captura pura de His. A partir de **, el aspecto de los QRS cambia y muestra pérdida de latencia y del BRD, pero no se normalizan, pues aparecen preexcitados. Se trata entonces de una captura fusionada His con miocardio adyacente.



Más de una tercera parte de los candidatos presentan un umbral agudo inasumible, lo que supone un riesgo de pérdida de captura real si aquél es $> 2,5$ V/ms. Hay que asumir que la StH conlleva, a día de hoy, un mayor gasto energético. Con captura pura no se recomienda el uso de sistemas de seguimiento automático de umbral, ya que la respuesta evocada es muy baja y produce frecuentemente situaciones de derroche de energía. Con captura fusionada el sistema automático puede adaptar la salida a la respuesta evocada del miocardio adyacente, y puede perderse la captura hisiana.

La principal limitación actual de la StH es la fijación del electrodo; ha de fijarse de forma paralela,

conforme lo hace su plano de contacto al septo AV, para lo que no está diseñado. Los desplazamientos de la válvula tricúspide contribuyen a su inestabilidad.

En nuestro grupo, casi todos los bloqueos suprahisianos y la mayoría de los considerados infrahisianos (67%) se corrigen con la StH, y se logra un implante exitoso en un tercio de los pacientes.

Limitaciones en relación con la naturaleza de los bloqueos que se va a tratar

El umbral y la estabilidad constituyen las únicas limitaciones reales en los bloqueos suprahisianos.

Los bloqueos infrahisianos son tratables mediante StH en un 67% (tipo central). El bloqueo periférico no es abordable con esta técnica.

En pacientes longevos, quizá por un mayor grado de fibrosis hisiana, es más frecuente limitaciones por fijación o umbral alto.

Conclusiones

La StH provoca una contracción ventricular fisiológica. Puede emplearse en presencia de bloqueos suprahisianos y bloqueos «infrahisianos» seleccionados. Puede ser una alternativa al TRC.

La fabricación de electrodos específicos facilitaría su utilización e incrementaría el porcentaje beneficiario de este sistema cuasifisiológico de estimulación cardíaca.

MODULACIÓN DE LA CONTRACTILIDAD CARDIACA

La insuficiencia cardíaca continúa causando un número elevado de muertes a pesar de los grandes avances alcanzados en el tratamiento médico. Los agentes inotrópicos, útiles para el tratamiento agudo, aumentan la mortalidad a medio plazo.

El TRC en la insuficiencia cardíaca avanzada ha alcanzado gran popularidad en los últimos 10 años, si bien sólo se ha demostrado utilidad en pacientes con trastorno de la conducción intraventricular y duración del QRS > 120 ms, y puede beneficiar como máximo a un 50% de estos pacientes.

La modulación de la contractilidad cardíaca (MCC) es otra forma de terapia eléctrica de la insuficiencia cardíaca que consiste en la liberación de impulsos eléctricos al miocardio, no excitantes, de alta energía, durante el periodo refractario. Estos impulsos son bifásicos cuadrados y de duración, amplitud y retraso tras la detección de la actividad eléctrica local ajustables. No inician un nuevo potencial de acción, pero estudios en músculo papilar aislado y perfundido de conejo han demostrado que modifican la entrada de calcio en el cardiomiocito y su contractilidad⁶⁷. Posteriormente se han realizado otros estudios experimentales y clínicos. Revisaremos la literatura en este campo.

Brunckhorst et al⁶⁸, aplicando corrientes de MCC al músculo papilar aislado de conejo y músculo cardíaco humano, demuestran la modulación de la duración del potencial de acción, con alteración en el flujo de calcio a través del sarcolemma y cambios en el contenido de calcio del retículo sarcoplásmico.

Morhi et al⁶⁹ realizan estimulación en la pared posterior, la anterior y ambas paredes del ventrículo izquierdo (VI) de 6 perros mediante MCC, midiendo los volúmenes ventriculares y la contractilidad. Practican las mediciones tras estimular en las

paredes anterior y posterior del VI y de forma simultánea en ambas. Observaron un aumento significativo del índice de contractilidad general del VI con la estimulación anterior y posterior, y superior con la simultánea. Aumenta la contractilidad solamente en zonas cercanas a la liberación de la corriente. La relajación no se modificó, aumentó la presión aórtica y no cambiaron las resistencias periféricas.

Morita et al⁷⁰ comprueban los efectos de la MCC en el VI, durante 6 h, en 7 perros con insuficiencia cardíaca desencadenada por microembolizaciones coronarias. La FEVI pasó del 31 al 44% ($p < 0,05$) y el gasto cardíaco, de 26 a 34 ml ($p < 0,05$). Mantuvieron el protocolo durante 3 meses comparándolo con grupo control sin MCC⁷¹. En el grupo control el volumen telediastólico del VI (VTDVI) aumentó de 64 a 75 ml ($p = 0,003$) y el volumen telesistólico del VI (VTSVI), de 46 a 57 ml ($p = 0,003$). La FEVI disminuyó del 28 al 23% ($p = 0,001$). En los perros tratados, el VTDVI se incrementó de 66 a 73 ml ($p = 0,01$), el VTSVI no mostró cambios y la FEVI aumentó del 31 al 34% ($p = 0,004$). Concluyen que el tratamiento a largo plazo con MCC previene la progresión de la disfunción del VI y atenúa su remodelado general.

Imai et al⁷², con un protocolo similar, incluyen un grupo con tratamiento con bloqueadores beta. Observaron un aumento significativo de la FEVI del 27 al 33% ($p < 0,001$) en el grupo de MCC en monoterapia, frente a un descenso del 27 al 23% en el grupo control. La mejoría de la FEVI se acompañó de disminución de los volúmenes de VI, mejoría de la estructura miocárdica y reversión de la mala adaptación génica y mejoría en las proteínas ligadas al calcio del retículo sarcoplásmico. Estos efectos fueron más manifiestos en los perros con terapia combinada (MCC y metoprolol), que en los tratados únicamente con bloqueadores beta. Afirman que la MCC en insuficiencia cardíaca mejora la función sistólica del VI con efecto aditivo al de los bloqueadores beta, con el beneficio concomitante de la MCC en el remodelado general, celular y bioquímico del VI.

En 2002, Pappone et al⁷³ publicaron los primeros resultados de la aplicación de la MCC durante 15 min a corto plazo en un grupo reducido de pacientes con insuficiencia cardíaca. Tanto la estimulación con MCC en VI como en VD aumentó el incremento máximo de presión con respecto al tiempo de VI ($dP/dt_{\text{máx}}$) de forma similar (el 9,1 y el 7,1% respectivamente; $p < 0,001$ frente a los controles), con cambios asociados en la presión de pulso aórtica del 10,3 y el 10,8% respectivamente ($p < 0,001$ frente a los controles). La motilidad regional de pared aumentó marcadamente cerca del electrodo de MCC, afectando a una media de 4,6 segmentos por pa-

ciente. En 6 pacientes con insuficiencia cardíaca y bloqueo de rama izquierda a los que se aplicó MCC durante TRC, se obtuvo un incremento adicional significativo de la $dP/dt_{\text{máx}}$. Los mismos autores publican su experiencia con la aplicación a largo plazo de MCC en 23 pacientes con insuficiencia cardíaca, estadio funcional (EF) de la New York Heart Association (NYHA) III, FEVI del 22% y QRS > 120 ms, seguidos durante 2 meses, y no encuentran efectos adversos o proarritmia⁷⁴.

En un estudio mixto clínico y experimental Butter et al⁷⁵ demuestran en 6 perros y 9 pacientes con insuficiencia cardíaca que la mejoría de la función del VI que se obtiene con la aplicación de 2 h (en perros) o 30 min (en pacientes) de estímulos de MCC no se acompaña de incremento del consumo miocárdico de oxígeno.

El mismo grupo ha comparado los resultados obtenidos en 11 pacientes con insuficiencia cardíaca tratados durante 3 meses con MCC frente a otros 3 meses sin tratamiento, de forma aleatorizada. Concluyen que la MCC es capaz de invertir el remodelado molecular del VI insuficiente⁷⁶.

Stix et al⁷⁷ comprobaron los efectos beneficiosos a 8 semanas de la MCC, aplicada 3 h diarias en ventrículo derecho a 23 pacientes con insuficiencia cardíaca en EF III de la NYHA sobre la calidad de vida, la FEVI, el EF y la distancia recorrida en 6 min. Observan efectos adversos ligeros en 9 pacientes y 2 muertes no relacionadas con el dispositivo.

En 2006, Neelagaru et al⁷⁸ publicaron los resultados de un estudio piloto, aleatorizado y doble ciego de la aplicación MCC en 49 pacientes con insuficiencia cardíaca en EF III-IV a pesar de tratamiento médico, QRS estrecho y FEVI < 35%, a los que se implantó un generador de MCC. Se comparó el resultado en 25 pacientes tratados con MCC frente a 24 pacientes con dispositivo no activo (grupo control) durante 6 meses. Un mayor número de pacientes se mantuvo libre de hospitalización por cualquier causa en el grupo que recibió tratamiento (el 85 frente al 62%), mientras que no hubo cambios en cuanto al número de extrasístoles en el Holter. La distancia recorrida en 6 min, el consumo máximo de oxígeno y el umbral anaeróbico mejoraron más en el grupo que recibió tratamiento, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. El EF y la calidad de vida cambiaron de forma similar en ambos grupos. Sólo hubo 1 muerte en el grupo control.

Por último, en el presente año se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado, de diseño cruzado, doble ciego y con un número importante de pacientes ($n = 164$)⁷⁹. El trabajo incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca en EF > II de la NYHA a pesar de tratamiento médico óptimo, FEVI < 35% y consumo máximo de oxígeno

entre 10 y 20 ml/kg/min. Se implantó a todos ellos un dispositivo de MCC. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 12 semanas a tratamiento con MCC durante 7 h/día (7 periodos de 1 h), seguidas de otras 12 semanas sin tratamiento (grupo 1) o a la inversa (grupo 2). El consumo máximo de oxígeno fue mayor y la calidad de vida fue significativamente mejor en ambos grupos tras las 12 semanas de tratamiento, frente a las 12 semanas sin MCC. Concluyen que el MCC en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción del VI es seguro y mejora la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida a 3 meses.

Conclusiones preliminares

Parece ser que la terapia de MCC modifica la entrada de calcio y la contractilidad en el cardiomiocito (6 h diarias de MCC) y aumenta la FEVI y el gasto cardíaco disminuyendo la presión telediastólica del VI sin aumentar el consumo de oxígeno. A los 3 meses atenúa el remodelado celular, molecular y general del VI. Experiencias clínicas preliminares proponen que la MCC de forma aguda mejora la función regional y general del VI. A mayor plazo, mejora la calidad de vida, el consumo máximo de oxígeno, el estado funcional y la distancia recorrida en 6 min, sin efectos adversos graves ni proarritmia.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brateman L. Radiation safety considerations for diagnostic radiology personnel. *Radiographics*. 1999;19:1037-55.
2. Rehani M, Ortiz López P. Radiation effects in fluoroscopically guided cardiac interventions keeping them under control. *Int J Cardiol*. 2006;109:147-51.
3. Consejo de Seguridad Nuclear. Curso de protección radiológica para dirigir instalaciones de rayos X con fines de diagnóstico médico. 2006 [citado 1 May 2008]. Disponible en: http://www2.ciemat.es/sweb/csn/cursos/descargas_csn.html
4. Kim K, Miller D, Balter S, Kleinerman RA, Linet MS, Kwon D, et al. Occupational radiation doses to operators performing cardiac catheterization. *Health Phys*. 2008;94:211-27.
5. Tsalafoutas I, Spanodimos S, Maniatis P, Fournarakis G, Koulentianos E, Tsigas D. Radiation doses to patients and cardiologists from permanent cardiac pacemaker implantation procedures. *PACE*. 2005;28:910-6.
6. Perisinakis K, Theocharopoulos N, Damilakis J, Manios E, Vardas P, Gourtsoyanis N. Fluoroscopically guided implantation of modern cardiac resynchronization devices. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2335-9.
7. Schuchert A, Rebeski HP, Peiffer T, Bub E, Dietz A, Mortensen K, et al; on behalf of the 3:4 Study Group. Effects of continuous and triggered atrial overdrive pacing on paroxysmal atrial fibrillation in pacemaker patients. *PACE*. 2008;31:929-34.

8. Camm AJ, Sulke N, Advardsson N, Ritter P, Albers BA, Ruitter JH, et al; on behalf of the AFTherapy investigators. Conventional and dedicated atrial overdrive pacing for the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: the AFTherapy study. *Europace*. 2007;9:1110-8.
9. Kantharia BK, Freedman RA, Hoekenga D, Tomassoni G, Worley S, Sorrentino R, et al. Increased base rate of atrial pacing for prevention of atrial fibrillation after implantation of a dual-chamber pacemaker: insights from the atrial overdrive pacing study. *Europace*. 2007;9:1024-30.
10. Hemels MEW, Ruitter JH, Molhoek GP, Veeger NJGM, Wiesfeld ACP, Ranchor AV, et al. For the feature in AT500 study: chances for patients with episodes of atrial tachyarrhythmia without bradycardia indication for pacing (FACET) investigators. Right atrial preventive and antitachycardia pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients without bradycardia: a randomized study. *Europace*. 2008;10:306-13.
11. Mont L, Ruiz-Granell R, Martínez JG, Carmona JR, Fidalgo M, Cobo E, et al; on behalf of the prevention of termination (POT) study investigators. Impact of anti-tachycardia pacing on atrial fibrillation burden when added on top of preventive pacing algorithms: results of the prevention of termination (POT) trial. *Europace*. 2008;10:28-34.
12. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, et al. Search AV extension and managed ventricular pacing for promoting atrioventricular conduction (SACE PACE) trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1000-8.
13. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH, Mortensen PT, Pedersen AK, Hansen PS, et al. DDD[®]-pacing, but not AAI[®]-pacing induces left ventricular desynchronization in patients with sick sinus syndrome: tissue Doppler and 3D echocardiographic evaluation in a randomized controlled comparison. *Europace*. 2008;10:127-33.
14. Hakacova N, Velimirovic D, Margitfalvi P, Hatala R, Buckingham TA. Septal atrial pacing for prevention of atrial fibrillation. *Europace*. 2008;9:1124-8.
15. Stockburger M, Gerhardt L, Helms S, Schlegl M, Butter C. Bifocal versus unifocal right atrial pacing under plasma level controlled sotalol to prevent atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2007;18:250-8.
16. Herweg B and Barold S. When is it too late for cardiac resynchronization therapy? *PACE*. 2008;31:525-8.
17. Chalil S, Stegemann B, Muhyaldeen SA, Khadjooi K, Foley PW, Smith REA, et al. Effect of posterolateral left ventricular sca on mortality and morbidity following cardiac resynchronization therapy. *PACE*. 2007;30:1201-9.
18. Piepoli MF, Villani GQ, Corrà U, Aschieri D and Rusticali G. Time course of effects of cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure: Benefits in patients with preserved exercise capacity. *PACE*. 2008;31:701-8.
19. Lellouche N, de Diego C, Vaseghi M, Buch E, Cesario DA, Mahaman A, et al. cardiac resynchronization therapy response is associated with shorter duration of atrial fibrillation. *PACE*. 2007;30:1363-8.
20. Israel CW, Barold SS. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: is atrial lead implantation necessary? *PACE*. 2008;31:263-5.
21. D'Ivernois Ch, Lesage J, Blank P. Where are the Leith ventricular leads really implanted? A study of 90 consecutives patients. *PACE*. 2008;31:554-9.
22. D'Ivernois C, Lesage J, Blanc P. Resynchronization: What if the left ventricular lead cannot reach the lateral or posterolateral wall? *PACE*. 2008;31:1041-5.
23. Sharifkazemi MB, Aslani A. Stabilization of the coronary sinus lead position with permanent stilet to prevent and treat dislocation. *Europace*. 2007;9:875-7.
24. Barold SS, Audoglio R, Ravazzi PA, Diotallevi P. Is bifocal right ventricular pacing viable form of cardiac resynchronization? *PACE*. 2008;31:789-94.
25. Jutley RS, Waller DA, Loke I, Skehan D, Ng A, Stafford P, et al. Video-assisted thoracoscopic implantation of the left ventricular pacing lead for cardiac resynchronization therapy. *PACE*. 2008;31:812-8.
26. Aleiddini J, Wood MA, Amin MS, Ellenbogen A. Gender disparity in the use of cardiac resynchronization therapy in the United States. *PACE*. 2008;31:468-72.
27. Zardkoohi O, Nandigam V, Murray L, Heist EK, Mela T, Orencole M, et al. The impact of age and gender on cardiac resynchronization therapy outcome. *PACE*. 2007;30:1344-8.
28. Lilli A, Ricciardi G, Porciani MC, Perini AP, Pieragnoli P, Musilli N, et al. Cardiac resynchronization therapy: Gender related differences in left ventricular reverse remodeling. *PACE*. 2007;30:1349-55.
29. Delnoy PP, Marcelli E, Oudeluttikhuis H, Nicastia D, Renesto F, Cerecnelli L, et al. Validation of a peak endocardial acceleration-based algorithm to optimize cardiac resynchronization: early clinical results. *Europace*. 2008;10:801-8.
30. Chirife R, Pastori J, Mosto H, Arrascaite M, Sambelashvili A. Prediction of interatrial and interventricular electromechanical delays from P/QRS measurements: value for pacemaker timing optimization. *PACE*. 2008;31:177-83.
31. Porciani MC, Rao CM, Mochi M, Cappelli F, Bongiorno G, Perini AP, et al. A real-time three-dimensional echocardiographic validation of an intracardiac electrogram-based method for optimizing cardiac resynchronization therapy. *PACE*. 2008;31:56-63.
32. Jenkins SMM, Hawkins NM, Hogg KJ. Pacemaker endocarditis in patients with prosthetic valve replacements: case trilogy and literature review. *PACE*. 2007;30:1279-83.
33. Love CJ, Wilkoff BL, Byrd CL, Belott PH, Brinker JA, Fearnot NE, et al. Recommendations for extraction of chronically implanted transvenous pacing and defibrillator leads: Indications, facilities, training. North American Society of Pacing and Electrophysiology lead Extraction Conference Faculty. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:544-51.
34. Greenspon AJ, Rhim ES, Mark G, Desimone J, Ho RT. Lead-associated endocarditis: the important role of methicillin-resistant staphylococcus aureus. *PACE*. 2008;31:548-53.
35. Smith MC, Love CJ. Extraction of transvenous pacing and ICD leads. *PACE*. 2008;31:736-52.
36. Silveti MS, Drago F. Outcome of young patients with abandoned, non-functional endocardial leads. *PACE*. 2008;31:473-9.
37. Pürerfellner H, Brandt J, Israel C, Sheldon T, Johnson J, Tscheliessnigg K, et al. Comparison of two strategies to reduce ventricular pacing in pacemaker patients. *PACE*. 2008;31:167-76.
38. Kühne M, Schaer B, Kaufmann C, Moulay N, Cron T, Cueni T, et al. A randomized trial comparing two different approaches of pacemaker selection. *Europace*. 2007;9:1185-90.
39. Knackstedt Ch, Mischke K, Schimpf T, Waringer J, Fache K, Frechen D, et al. Integration of automatic intrathoracic fluid content measurement into clinical decision making in patients with congestive heart failure. *PACE*. 2008;31:961-7.
40. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2008;117:e350-408.
41. Coma Samartin R, Martínez Ferrer J, Sancho Tello MJ, Ruiz Mateas F, Leal del Ojo González J. Registro español de marcapasos. V informe oficial de la Sección de Estimulación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. Año 2007. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1315-28.

42. Van Eck JWM, van Hemel NM, de Voogt WG, Meeder JG, Spierenburg HA, Crommentuyn H, et al; on behalf of the FOLLOWPACE investigators. Routine follow-up after pacemaker implantation: frequency, pacemaker programming and professionals in charge. *Europace*. 2008;10:832-7.
43. Quesada A, Botto G, Erdogan A, Kozak M, Lercher P, Nielsen JC, et al. Managed ventricular pacing vs. conventional dual-chamber pacing for elective replacements: the PreFER MVP study: clinical background, rationale and design. *Europace*. 2008;10:321-6.
44. Nuñez A, Alberca MT, Cosio FG, Pastor A, Montero M, Ramos M, et al. Severe mitral regurgitation with right ventricular pacing, successfully treated with left ventricular pacing. *PACE*. 2002;25:226-30.
45. Barold SS, Ovsyshcher EI. Pacemaker-induced mitral regurgitation. *PACE*. 2005;28:357-60.
46. Barold SS. Adverse effects of ventricular desynchronization induced by long-term right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:624-6.
47. Tantengo MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular pacing in the young. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2093-100.
48. O'Keefe JH, Abuissa H, Jones PG, Thompson RC, Bateman TM, McGhie AI, et al. Effect of chronic right ventricular apical pacing on left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2005;95:771-3.
49. Gardiwal A, Yu H, Oswald H, Luesebrink U, Ludwig A, Pichlmaier AM, et al. Right ventricular pacing is an independent predictor for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation occurrence and heart failure events in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Europace*. 2008;10:358-63.
50. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-Chamber pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288:3115-23.
51. Martinelli M, Costa R, Freitas de Siqueira S, Ramires JA. COMBAT—conventional versus multisite pacing for bradyarrhythmia therapy: rationale of a prospective randomized multicenter study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:219-24.
52. Connolly SJ, Kerr ChR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2005;342:1385-91.
53. Toff WD, Camm AJ, Skehan D. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med*. 2005;353:145-55.
54. Stambler BS, Ellenbogen KA, Zhang X, Porter TR, Xie F, Malik R, et al. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:1180-6.
55. De Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of the hemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace*. 2003;5:275-8.
56. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Piccinino C, Plebani L, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation. A crossover, blinded, randomized. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1938-45.
57. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent, direct his-bundle pacing. A novel approach to cardiac pacing in patient with normal His-purkinje activation. *Circulation*. 2000;101:869-77.
58. Moríña-Vázquez P, Barba-Pichardo R, Venegas-Gamero J, Álvarez-Sainz A, Moreno-Lozano V, Fernández Gómez JM, et al. Estimulación permanente del haz de His tras ablación mediante radiofrecuencia del nodo auriculoventricular y en pacientes con trastorno de la conducción suprahisiano. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1385-93.
59. Deshmukh PM, Romanyshyn M. Direct His-bundle pacing: Present and future. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:862-70.
60. Zanon F, Baracca E, Aggio S, Pastore G, Boaretto G, Cardano P, et al. A feasible approach for direct His-bundle pacing using a new steerable catheter to facilitate precise lead placement. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:29-33.
61. Moríña Vázquez P, Barba Pichardo R, Venegas Gamero J, Herrera Carranza M. Cardiac resynchronization through selective His bundle pacing in a patient the so-called infra His atrioventricular block. *PACE*. 2005;28:726-9.
62. Barba Pichardo R, Moríña Vázquez P, Venegas Gamero J, Maroto Monserrat F, Cid Cumplido M, Herrera Carranza M. Estimulación hisiana definitiva en pacientes con bloqueos infrahisianos. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:553-8.
63. James TN, Sherf L. Fine structure of the His bundle. *Circulation*. 1971;44:9-28.
64. Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle; Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. *Circulation*. 1977;56:996-1006.
65. El-Sherif N, Amat Y, Leon F, Schonfield C, Scherlag BJ, Rosen K, Lazzara R, et al. Normalization of bundle branch patterns by distal His bundle pacing. Clinical and experimental evidence of longitudinal dissociation in the pathologic His bundle. *Circulation*. 1978;57:472-83.
66. Puech P, Grolleau R, Morena H, Laurent M, de Boisgeline X. Affinement et normalisation de QRS par stimulation de faisceau de His dans les blocs complets de branche gauche. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1979;72:815-24.
67. Burkhoff D, Shemer I, Felzen B, Shimizu J, Mika Y, Dickstein M, et al. Electric currents applied during the refractory period can modulate cardiac contractility in vitro and in vivo. *Heart Fail Rev*. 2001;6:27-34.
68. Brunckhorst C, Shemer I, Myka Y, Ben-Haim S, Burkhoff D. Cardiac contractility modulation by non-excitatory currents: Studies in isolated cardiac muscle. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:7-15.
69. Morhi S, He K-L, Dickstein M, Myka Y, Shimizu J, Shemer I, et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:1642-7.
70. Morita H, Suzuki G, Haddad W, Myka Y, Tanhehco E, Sharov V, et al. Cardiac contractility modulation with nonexcitatory electric signals improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2003;9:69-75.
71. Morita H, Suzuki G, Haddad W, Myka Y, Tanhehco E, Goldstein S, et al. Long term effects of non-excitatory cardiac contractility modulation electrical signals on the progression of heart failure in dogs. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:145-50.
72. Imai M, Rastogi S, Gupta R, Mishra S, Sharov V, Stanley W, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2120-8.
73. Pappone C, Rosanio S, Burkhoff D, Mika Y, Vicedomini G, Augello G, et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2002;90:1307-13.
74. Pappone C, Augello G, Rosanio S, Vicedomini G, Santinelli V, Romano M, et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid term safety and efficacy results from a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:418-27.
75. Butter C, Wellnhofer E, Schlegl M, Winbeck G, Fleck E, Sabbah H. Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption. *J Card Fail*. 2007;13:137-42.

76. Butter C, Rastogi S, Minden H, Meyhöfer J, Burkhoff D, Sabbah H. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1784-9.
77. Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, Hindricks G, Kottkamp H, Bocker D. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J.* 2004;25:650-5.
78. Neelagaru S, Sánchez J, Stanley L, Greenberg S, Raval N, Wortey S, et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. *Heart Rhythm.* 2006;3:1140-7.
79. Borggrefe M, Lawo T, Butter C, Schmidinger G, Lunati M, Pieske B, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29:1019-28.