

Temas de actualidad en estimulación cardíaca 2005

Ramón García Calabozo^a, José Martínez Ferrer^b y María J. Sancho-Tello de Carranza^c

^aServicio de Cardiología. Hospital de León. León. España.

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

^cServicio de Cardiología. Hospital La Fe. Valencia. España.

De acuerdo con los objetivos de las monografías de Temas de Actualidad en Cardiología, y en lo que se refiere a avances en estimulación cardíaca durante el año 2005, conviene destacar para el clínico 3 aspectos de interés.

El tratamiento coadyuvante en la insuficiencia cardíaca avanzada y refractaria mediante estimulación biventricular con marcapasos ha pasado a ser una indicación de tipo I, con lo que cabe esperar modificaciones en la práctica clínica.

Por otra parte, la Sección de Estimulación Cardíaca, en nombre de la Sociedad Española de Cardiología, ha participado en la elaboración de un documento de consenso nacional sobre enfermedad del sueño donde quedan recogidas las diferentes alteraciones cardíacas relacionadas con el síndrome de apnea del sueño. Las enfermedades del ritmo cardíaco y, en especial, las bradiarritmias constituyen en la actualidad una línea novedosa de investigación para conocer la posibilidad de influir positivamente en la evolución de este síndrome mediante estimulación cardíaca permanente.

Finalmente, se tratará sobre los sistemas diseñados para reducir la estimulación innecesaria en el ventrículo derecho que en muchas ocasiones se produce con las diversas modalidades de estimulación antibradicardia. Estos novedosos sistemas evitarán, en buena parte de los pacientes, los conocidos efectos perjudiciales que con frecuencia se observan durante la estimulación en el ápex de ventrículo derecho.

Palabras clave: Marcapasos. Estimulación biventricular. Insuficiencia cardíaca. Apnea del sueño. Reducción de estimulación apical derecha.

Current Topics (2005) in Cardiac Pacing

Currently, three areas of active development in cardiac pacing are of particular interest to clinical cardiologists. Biventricular pacing is now considered a type-I indication for adjuvant treatment in advanced and refractory heart failure. Consequently, some changes in everyday clinical practice will be seen when patients with end-stage heart failure start to receive resynchronization therapy.

Secondly, the Cardiac Pacing Working Group of the Spanish Society of Cardiology has developed a national consensus document on sleep apnea and cardiac rhythm abnormalities. It appears that a novel way of tackling the current growing epidemic could be to use permanent cardiac pacing in an attempt to modify the cardiac rhythm alterations, mainly bradyarrhythmias, related to sleep apnea.

Finally, promising developments are taking place in systems designed to reduce the unwanted right ventricular stimulation sometimes observed with antibradycardia pacing modalities. These new systems are expected to minimize significantly the well-known deleterious hemodynamic effects sometimes seen in our patients.

Key words: Pacemakers. Biventricular pacing. Heart failure. Sleep apnea. Right ventricular apical stimulation reduction.

ESTIMULACIÓN CARDÍACA BIVENTRICULAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA, CONGESTIVA, AVANZADA Y REFRACTARIA A TERAPIA FARMACOLÓGICA ÓPTIMA: RESUMEN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA EN 2005

Desde mediados de 2005 disponemos de una completa monografía sobre el estado de la resincronización en España¹. No obstante, posteriores publicaciones siguen aumentando nuestros conocimientos sobre el papel de la estimulación biventricular (EBV) o terapia de resincronización que deberán, sin duda, aportar cambios en la práctica clínica. Esta terapia afectaría a

Correspondencia: Dr. R. García Calabozo.
Servicio de Cardiología. Hospital de León.
Altos del Nava, s/n. 24071 León. España.
Correo electrónico: rgcalabozo@infocarilo.es

ABREVIATURAS

AAI: estimulación auricular aislada.
 AV: auriculoventricular.
 BAV: bloqueo auriculoventricular.
 DAI: desfibrilador automático implantable.
 DDD: estimulación auriculoventricular derecha.
 EBV: estimulación biventricular.
 EC: estimulación cardíaca.
 GF: grado funcional, según la New York Heart Association.
 IAH: índice de apnea-hipopnea.
 IAV: intervalo auriculoventricular.
 ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.
 SAHS: síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño.
 SaO₂: saturación arterial de oxígeno.
 VVI: estimulación ventricular aislada.

un amplio grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) crónica, en grado funcional avanzado refractario a tratamiento riguroso y que, además, tienen asincronía electromecánica.

Varios metaanálisis sobre los diversos estudios relativos a la utilidad de la EBV^{2,3} han proporcionado importante información clínica. Hasta la publicación del ensayo CARE-HF⁴ no se había demostrado de forma incontrovertible la incidencia en la mortalidad de esta modalidad de estimulación cardíaca (EC). Previamente a este ensayo, el estudio COMPANION⁵ había evidenciado la mejoría en la mortalidad de los pacientes con ICC avanzada cuando a la EBV se asociaba el implante de un desfibrilador automático implantable (DAI), dejando entrever una posible reducción de mortalidad en estos pacientes si sólo se usaba EBV (el ensayo se cerró sin alcanzar suficiente número de pacientes en el grupo de EBV sin desfibrilador).

Por otra parte, es conocido que al menos un 30% de los pacientes con ICC en grado funcional (GF) III o IV, aun correctamente tratados, permanecen en fibrilación auricular. Pocos ensayos han estudiado este tipo de pacientes y el número de individuos incluidos ha sido reducido.

Disponemos de varias series publicadas^{6,7} que sugieren que la EBV, en pacientes con ICC refractaria y fibrilación auricular permanente, mejora la sintomatología, reduce las hospitalizaciones y puede mejorar la supervivencia. Sin embargo, la efectividad del tratamiento es menor que en los pacientes en ritmo sinusal.

Es difícil evaluar los datos publicados sobre el coste/beneficio del tratamiento con EBV. Esto se debe a la notable diferencia en la estimación o en el valor añadido que se adjudica a aspectos sociosanitarios en países con alta protección social⁸ o en sistemas en los que

esta garantía de asistencia pública es escasa^{9,10}. En relación con los costes, de los datos que se desprenden de la continuación del ensayo CARE-HF, el coste medio del tratamiento con EBV es de 19.400 €/año ganado ajustado a la calidad de vida¹¹. Este coste medio es la mitad del coste máximo aceptado para intervenciones médicas en cardiología (p. ej., intervencionismo coronario, terapia farmacológica).

Como se apuntaba al principio, las evidencias sobre la EBV aplicada a la ICC avanzada han obligado a modificar las guías de actuación que se manejaban hasta el presente año¹². La Sociedad Europea de Cardiología ha publicado en 2005 la actualización de su propia guía para el diagnóstico y el tratamiento de la ICC¹³. Se han introducido cambios relevantes en las indicaciones de la utilización de EC con marcapasos en la ICC avanzada, recomendando el tratamiento con EBV en pacientes con las siguientes afecciones:

- Fracción de eyección reducida.
- Complejo QRS ancho, > 120 ms.
- Disincronía inter-intra-ventricular.
- Sintomáticos en GF III o IV, con una situación clínica refractaria al tratamiento médico óptimo.

Las indicaciones se resumen en la tabla 1.

Es probable que, a la vista de las claras indicaciones actuales, la utilización de la EBV sea más tenida en cuenta a la hora de tratar a los pacientes refractarios. Esta modalidad de intervención realmente se utiliza hasta ahora en forma muy restrictiva, y según algunos autores puede que en España se indique sólo a un 1% de los posibles candidatos.

Las nuevas indicaciones recomendadas se encuentran definidas fundamentalmente a partir de la eviden-

TABLA 1. Indicaciones para estimulación con marcapasos biventricular (resincronización) en la insuficiencia cardíaca avanzada refractaria

Estimulación biventricular en pacientes que permanecen sintomáticos con tratamiento óptimo, en grado funcional III o IV, con fracción de eyección reducida, QRS > 120 ms y disincronía inter-intra-ventricular

Resultado clínico	Tipo de indicación	Nivel de evidencia
Mejoría sintomática	I	A
Hospitalizaciones	I	A
Mortalidad	I	B

Estimulación biventricular con desfibrilador automático implantable asociado a pacientes que permanecen sintomáticos con tratamiento óptimo, en grado funcional III o IV, con fracción de eyección < 0,35, QRS > 120 m y disincronía inter-intra-ventricular

Morbilidad y mortalidad	IIa	B
-------------------------	-----	---

Tomado de Guías de la Sociedad Europea de Cardiología. Actualización de 2005¹³.

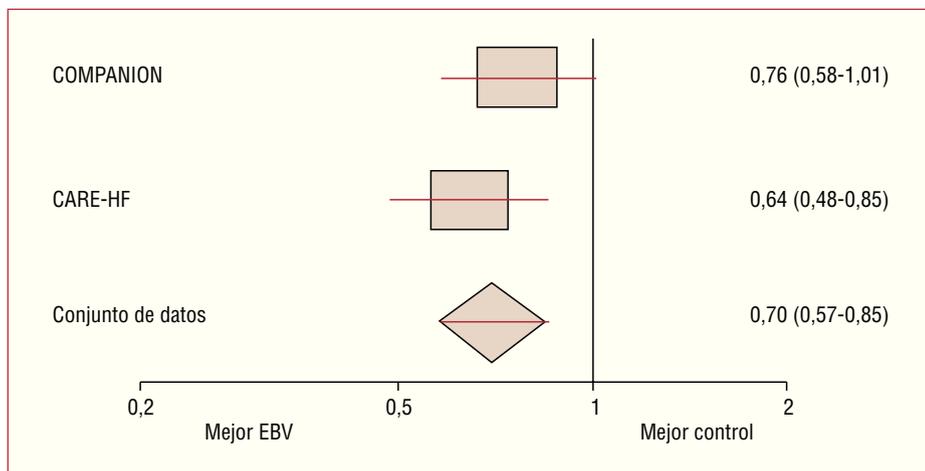


Fig. 1. Metaanálisis del efecto del tratamiento con estimulación biventricular (EBV) en la mortalidad. Datos conjuntos de los ensayos COMPANION y CARE-HF. Modificado de Cleland et al¹¹.

cia de obtención de mejoría clínica y de un aumento en la supervivencia de este tipo de pacientes con la utilización de EBV¹⁴. Con anterioridad debe asegurarse un correcto tratamiento farmacológico y haberse descartado, además, procesos que agraven o impidan la mejoría del proceso (fig. 1).

Hay un porcentaje de pacientes que, cumpliendo los criterios establecidos para ser candidatos a la EBV, no mejoran tras un implante correcto, un seguimiento adecuado y un ajuste meticuloso del dispositivo¹⁵. El porcentaje de pacientes llamados «no respondedores» se acerca en muchas series al 30%.

Aún no disponemos de un instrumento objetivo de medida acordado para valorar todos los parámetros funcionales implicados en la respuesta clínica (asincronía, remodelado, etc.) que nos permitan conocer por anticipado qué paciente va a responder o no¹⁶. Nuestros ecografistas, sobre todo, tendrán mucho trabajo que realizar para unificar criterios y técnicas de medida¹⁷⁻²². Una vez conseguido esto, el siguiente problema sería disponer de equipos similares en los diversos centros donde se hagan seguimientos.

No parece probable que, por métodos clínicos sencillos, se resuelva el problema de saber quién va a responder a la terapia^{23,24}. Tampoco se reconoce universalmente un predictor de buena respuesta antes del implante, si bien había mejores expectativas en un escenario con alguna de las características que se reseñan en las diversas series.

Por otra parte, podrían considerarse diversos marcadores de respuesta positiva postimplante. Ninguno goza de aceptación universal individualmente, pero su conjunto tiene valor predictivo considerable, naturalmente, en correspondencia con la mejoría clínica. En la tabla 2 se exponen varios criterios que es necesario valorar antes y después del implante.

Como final de este apartado, cabe indicar que, en la actualidad, las indicaciones de este tratamiento están claramente establecidas en los términos reseñados por

las guías y que, por lo tanto, no hay razón para no ofrecer esta posibilidad a los pacientes con ICC avanzada, refractaria, con un complejo QRS ensanchado y asincronía, siempre que no haya alguna contraindicación de peso para descartar esta terapia.

PAPEL DE LA ESTIMULACIÓN CARDÍACA PERMANENTE EN EL SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO

El síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS), entendido como la aparición de episodios repetidos de obstrucción completa (apnea) o incompleta (hipopnea) de la vía aérea durante el sueño, es un problema de salud pública²⁵. Estos episodios repetitivos producen una severa alteración de la arquitectura del sueño y se puede establecer una relación directa entre ellos y la presencia de hipertensión arterial sistémica²⁶⁻²⁸, hipertensión arterial pulmonar, arritmias de diferentes tipos, insuficiencia cardíaca^{29,30} e incluso se relacionan con un potencial aumento de la mortalidad³¹⁻³³.

El SAHS se ha relacionado con una mayor incidencia de enfermedad coronaria. La hipoxia y su principal consecuencia vascular, la hipertensión sistémica, aumentan, a través de un incremento en la disfunción endotelial, el riesgo de enfermedad coronaria en los SAHS graves. También se ha establecido una relación entre SAHS grave y miocardiopatía dilatada idiopática³⁴ (fig. 2). De forma complementaria, el SAHS se ha asociado con arritmias rápidas auriculares en relación con un incremento en la presión telediastólica ventricular^{35,36}.

Se ha demostrado una elevada prevalencia de bradiarritmias en pacientes con enfermedad del sueño. Debemos recordar la relación entre la presencia de determinadas bradiarritmias nocturnas y SAHS, especialmente de grado severo. Estas arritmias son habitualmente benignas y se han relacionado con cambios en

TABLA 2. Estimulación biventricular (resincronización): posibles predictores de respuesta favorable

Antes del implante del dispositivo biventricular	
Paciente más joven, mujer, con insuficiencia cardíaca avanzada de no muchos años de evolución	
Pacientes sin	
Angina reciente	
Insuficiencia respiratoria crónica importante	
Hipertensión pulmonar grave	
Arteriopatía periférica severa	
Y pacientes con	
Asincronía significativa (> 65 ms)	
QRS basal notablemente ensanchado	
Tolerancia al tratamiento farmacológico completo	
Miocardiopatía dilatada no isquémica o sin grandes escaras laterales	
Insuficiencia mitral más «funcional» que orgánica	
Tras implante del dispositivo biventricular	
Reducción de QRS en más de 30 ms	
Encontrar a las pocas semanas, además de mejoría clínica ⁴	
Aumento de presión arterial sistólica > 5 mmHg	
Reducción del retraso interventricular > 30 ms	
Mejoría en al menos 4 puntos en el porcentaje de fracción de eyección	
Reducción del índice telesistólico ventricular izquierdo > 18 ml/m ² de superficie corporal	
Mejoría en área regurgitante mitral y en los valores de péptido natriurético	

el sistema nervioso autónomo, características de las diferentes fases del sueño y propiciadas por las alteraciones típicas del SAHS³⁷. No obstante, si hemos reconocido la alta presentación del SAHS en determinadas enfermedades cardíacas potencialmente productoras de bradiarritmias graves debemos discriminar estas arritmias benignas de las que, por la enfermedad cardíaca subyacente o por la presentación de mayor riesgo

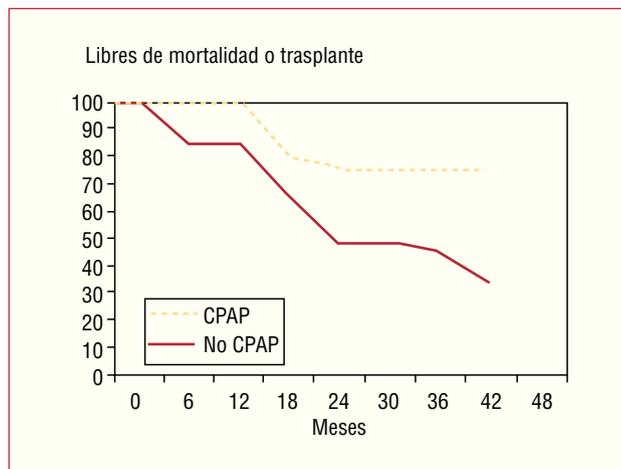


Fig. 2. Evolución de la mortalidad o trasplante en pacientes con miocardiopatía dilatada con o sin utilización de presión positiva inspiratoria. Modificada de Leung y Bradley³⁴. CPAP: presión inspiratoria positiva.

intrínseco, requieran un tratamiento específico. Por lo tanto, desde una perspectiva puramente clínica no podemos olvidar que, si estudiando un paciente con trastornos del ritmo por bradicardias, éstas son predominantemente nocturnas o asintomáticas, podemos no indicar una estimulación cardíaca definitiva, pero estaremos obligados a completar un estudio de SAHS³⁸. Del mismo modo, se deberá evaluar desde una perspectiva puramente cardiológica a los pacientes con bradiarritmias severas detectadas en estudios polisomnográficos enfocados a evaluar un SAHS³⁵⁻³⁸. El hecho de que más de un 30% de los pacientes portadores de marcapasos tenga criterios diagnósticos de enfermedad del sueño nos proporciona una aproximación a las posibles interrelaciones entre ambas entidades³⁹.

Estos datos adquieren especial trascendencia, dado que el SAHS es muy prevalente en las edades medias de la vida. En diferentes estudios se ha encontrado que el 15-19% de los varones y el 5-15% de las mujeres presentan la enfermedad⁴⁰. Además, esta distribución aumenta con la edad y se encuentra especialmente presente en los ancianos, con un 69-70% en los varones y un 56-63% en las mujeres, respectivamente^{41,42}.

Se ha descrito que el tratamiento del SAHS mediante presión positiva espiratoria corregía de manera simultánea las bradicardias nocturnas⁴³. De cualquier modo, recientemente hemos tenido acceso a determinados trabajos que abordaban el problema desde la perspectiva de la estimulación cardíaca definitiva.

Estos estudios se realizan en todos los casos en pacientes con indicación consolidada de estimulación cardíaca permanente y en los que se sospecha y confirma posteriormente la presencia simultánea de SAHS. La hipótesis de trabajo se centra en que las manifestaciones de la enfermedad del sueño nocturnas se caracterizan por una disminución o una ausencia momentánea de ventilación, desaturaciones de oxígeno significativas y pausas cardíacas. Se pretende, evitando las pausas cardíacas mediante el marcapasos, disminuir o anular los trastornos respiratorios y sus consecuencias en la oxigenación.

Garrigue et al⁴⁴ compararon los resultados polisomnográficos en un grupo de pacientes con frecuencia cardíaca basal nocturna y tras estimulación auricular 15 latidos por encima de su frecuencia cardíaca nocturna media. Los autores concluyeron que, en pacientes con apneas del sueño, la sobreestimulación del marcapasos reduce significativamente el número de episodios de apneas centrales u obstructivas, sin reducir el tiempo total de sueño. No obstante, una revisión más cuidadosa de estos datos muestra que la mayoría de los eventos fue central (48%) (fig. 3).

El mecanismo potencial de este efecto podría ser que los eventos respiratorios (apneas e hipopneas) están asociados con hipoxemia, retención de anhídrido carbónico, reducción de la presión arterial y de la bradicardia-taquicardia que sigue al final del evento. Todo

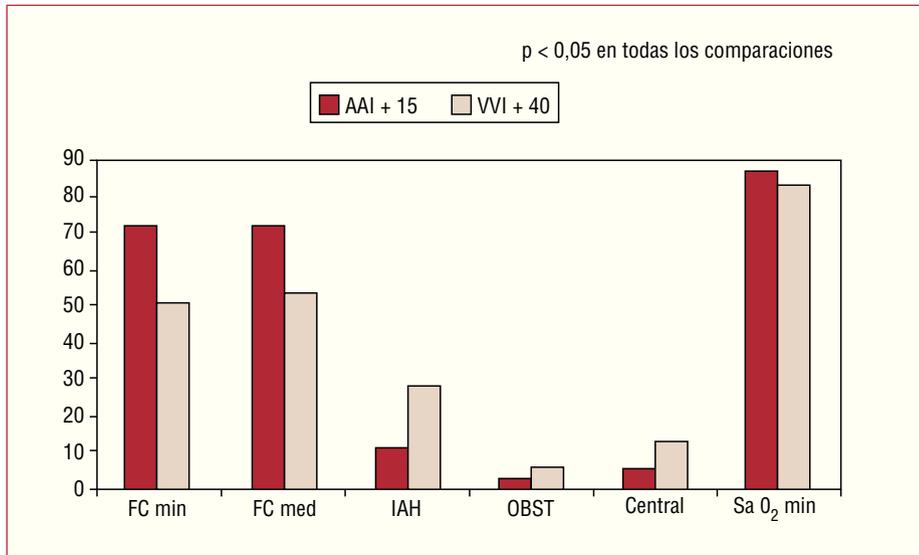


Fig. 3. Resultados de polisomnografías en frecuencia basal y bajo estimulación auricular 15 latidos por encima de la media basal. AAI + 15: estimulación auricular 15 latidos por encima de la frecuencia basal; Central: apneas centrales; FC med: frecuencia cardíaca media; FC min: frecuencia cardíaca al minuto; IAH: índice apnea-hipopnea; OBST: apneas obstructivas; Sa O₂ min: saturación de oxígeno. VVI: estimulación ventricular aislada; VVI-40: estimulación de seguridad VVI a 40 latidos por minuto como estimulación de seguridad; Modificado de Garrigue et al⁴⁴.

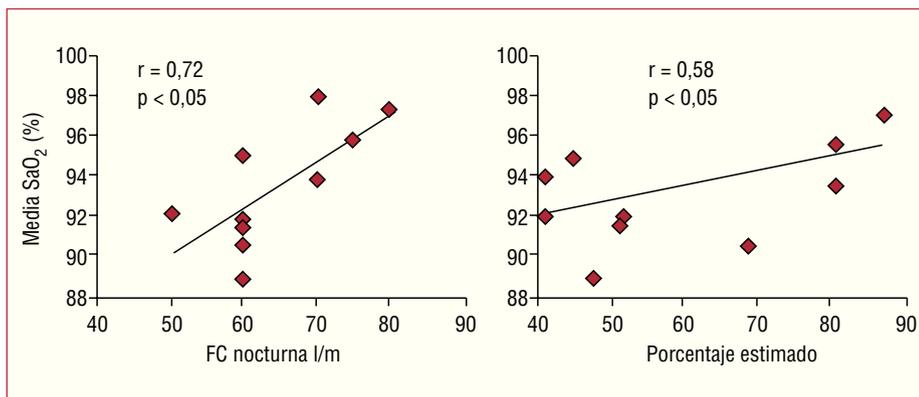


Fig. 4. Correlación entre la frecuencia cardíaca nocturna y la síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño en pacientes con SaO₂. SaO₂: saturación arterial de oxígeno. Modificado de Balaban et al⁴⁷.

ello podría estar relacionado con cambios en el tono vagal y causaría alteraciones en la frecuencia cardíaca^{45,46}. Por lo tanto, la reducción en la variación de la frecuencia cardíaca podría disminuir el número de eventos respiratorios. De hecho, se ha sugerido que las variaciones periódicas de la frecuencia cardíaca podrán producir cambios en el tono autonómico, el cual podría tener alguna influencia en la incidencia de apneas centrales. En consecuencia, la sobreestimulación del marcapasos funcionando a una frecuencia cardíaca mayor podría contrarrestar la influencia del tono vagal y mantener la actividad simpática.

Este posible mecanismo parece confirmarse en el estudio llevado a cabo por Balaban et al⁴⁷. Los autores investigaron la media de la saturación arterial nocturna (SaO₂) en pacientes con marcapasos estimulados a baja frecuencia. La SaO₂ media nocturna mostró una correlación significativa ($p < 0,05$), tanto con la frecuencia cardíaca como con el porcentaje de estimulación auricular. El incremento de la frecuencia cardíaca con el marcapasos mejoró la SaO₂ nocturna. Los autores concluyeron que el incremento de la frecuencia

cardíaca nocturna mediante estimulación auricular puede ser beneficioso en pacientes con apnea del sueño (fig. 4).

Un aspecto no resuelto de esta hipótesis ha sido indicado por Gottlieb⁴⁸. Aunque la bradicardia-taquicardia cíclica durante el sueño es común en pacientes con apnea del sueño, la disfunción del nodo sinusal se observa con más frecuencia como resultado de los cambios esclerodegenerativos en el sistema de conducción cardíaco, y este problema no se ha asociado con la apnea del sueño. Sin embargo, en una minoría de casos, la disfunción del nodo sinusal es «extrínseca» como resultado de una alteración autónoma que puede estar asociada con la apnea del sueño⁴⁹. No obstante, el mecanismo potencial que explica la reducción de las apneas obstructivas y las hipopneas sigue siendo desconocido. Garrigue et al⁴⁴ sugieren un mecanismo de tipo central que afectaría a ambos, al ritmo respiratorio y a la actividad de las motoneuronas faríngeas. Esto podría explicar plausiblemente la mejoría de las apneas centrales y obstructivas durante la sobreestimulación cardíaca. Sin embargo, los autores no aportan

Fig. 5. Comparación de resultados de los estudios de Garrigue et al⁴⁴ y Pepin et al⁵². AH: apnea-hipopnea; FC: frecuencia cardíaca; FE: fracción de eyección; Ind. A. índice de apnea; NS: no significativo.

	NEJM 2002 ⁴⁴	ERJ 2005 ⁵²	Valor de p
Antropometría			
Edad	60 ± 9	71 ± 9	NS
Varones/mujeres	11/4	11/4	NS
Varones/mujeres	26,5 ± 1,4	27,7 ± 2,9	NS
Función cardíaca			
Ventrículo izdo., FE	54 ± 11	64 ± 11	0,04
Frecuencia cardíaca	57 ± 5	58 ± 7	NS
Δ FC entre fases	18 ± 4	11 ± 11	< 0,05
Polisomnografía			
Ind. A. obstructiva	7 ± 4	4 ± 8	0,0005
Ind. hipopnea	9 ± 4	36 ± 23	0,0003
Ind. A. central	12 ± 14	2 ± 2	0,0004
Ind. A.H.	27 ± 16	46 ± 29	0,04
Δ I.A.H. entre fases	-61	16	NA

ninguna información acerca de los cambios hemodinámicos en sus pacientes. Por otra parte, como ha indicado Gottlieb⁴⁸, si la presión arterial se reduce, bien como resultado de un empeoramiento de la función cardíaca, o como una respuesta a variaciones del gasto cardíaco, una disminución de los barorreflejos respiratorios podría haber incrementado el impulso central respiratorio.

Gottlieb⁴⁸ añade que, mientras los efectos de las neuronas vagales aferentes pulmonares en la frecuencia cardíaca son ampliamente reconocidos y bastante bien comprendidos, los posibles efectos de las neuronas cardíacas aferentes en el aparato respiratorio han sido mucho menos estudiados. Así, permanece como una hipótesis aún no demostrada que el marcapasos auricular influya directamente en la señal de las neuronas cardíacas simpáticas aferentes. Se sabe que estas neuronas tienen un papel importante en la regulación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca⁵⁰. Así, aunque su efecto en la respiración es desconocido, las aferencias cardíacas vagales forman sinapsis en el núcleo del tracto solitario⁵⁰, que es un importante componente del centro del control medular respiratorio⁵¹. Las aferencias pulmonares vagales a esta área inhiben la respiración. Por lo tanto, la especulación de que las aferencias cardíacas vagales también inhiben la respiración es una hipótesis atractiva y que debería ser estudiada. Además, las aferencias cardíacas simpáticas pueden también ser relevantes, puesto que la noradrenalina y la serotonina tienen un efecto respiratorio en las motoneuronas respiratorias, incluidas las que inervan la musculatura faríngea⁵¹.

Con objeto de comprobar estos datos, Pepin et al⁵² repitieron el protocolo del estudio de Garrigue et al⁴⁴ en pacientes con marcapasos en modo de estimulación auriculoventricular derecha (DDD) y SAHS de mayor

grado de afección que en el estudio precedente y con mayor grado de apneas obstructivas. La sobreestimulación con marcapasos no produjo modificaciones significativas en el IAH, la fragmentación del sueño o la estructura de sueño. Los autores concluyeron que en los pacientes tratados con marcapasos por bradiarritmias sintomáticas debería investigarse la posibilidad de que se presente apnea del sueño. Sin embargo, no fueron capaces de confirmar la eficacia de la sobreestimulación cardíaca para reducir el IAH.

Estos resultados difieren claramente de los obtenidos por Garrigue et al⁴⁴. Sin embargo, en ambos grupos el número de pacientes evaluado fue pequeño. Además, hay diferencias significativas que mantendrían la hipótesis de que, en los casos con SAHS central, sí podría ser útil la estimulación cardíaca permanente nocturna (fig. 5).

Antes de finalizar este apartado de actualización debemos recordar que en la actualidad contamos con una herramienta que nos permite realizar un seguimiento ambulatorio a largo plazo de estos pacientes con marcapasos y SAHS. Los generadores con biosensor de impedancia torácica pueden modular la respuesta de la frecuencia cardíaca para adaptarla al incremento de necesidades que acompaña a una taquipnea. Se han diseñado determinados dispositivos con este tipo de biosensor para ser capaces de detectar y almacenar la información del número de apneas e hipopneas que presenta el paciente. La validación de este sistema frente a una polisomnografía reglada simultánea permite aseverar que detecta de forma fiable las apneas y pierde fiabilidad en las hipopneas. En la evaluación clínica del sensor se estableció el punto de corte ideal en 20 en el índice apnea-hipopnea y se alcanzó con el detector un valor predictivo positivo de sólo 0,43 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,20-0,69), pero

con un valor predictivo negativo de 1 (IC del 95%, 0,95-1,0), una sensibilidad del 100% y una especificidad del 70%.

Se han publicado algunos trabajos en los que se ha confirmado la utilidad de este tipo de biosensores como monitores de SAHS, si bien los marcapasos utilizados no contaban con un sistema de almacenamiento específico de la señal ventilatoria y, por tanto, no ofrecían una información en el tiempo del número de apneas e hipopneas presentadas por el paciente⁵³. Si posteriores estudios confirman el posible beneficio de la estimulación cardíaca, impidiendo las bradicardias nocturnas en los pacientes afectados de SAHS de etiología central, será muy atractivo contar con generadores capaces de incrementar la frecuencia nocturna ante la detección de apneas o hipopneas significativas.

DISMINUCIÓN DE LA ESTIMULACIÓN APICAL DERECHA

La estimulación en el ápex de ventrículo derecho altera el patrón de despolarización ventricular y puede aumentar la duración del complejo QRS, dando lugar a un patrón de activación similar al que ocurre en presencia de bloqueo de rama izquierda⁵⁴, lo que conlleva una desincronización ventricular. Por ello, no es de extrañar que la estimulación apical derecha mantenida a largo plazo produzca efectos adversos sobre el ventrículo izquierdo en términos de estructura celular, geometría ventricular, disfunción sistólica y diastólica, regurgitación mitral y dilatación en los diámetros auriculares izquierdos. Todos estos cambios contribuyen a un deterioro hemodinámico.

En los últimos años, diferentes e importantes ensayos clínicos han puesto de manifiesto los efectos adversos de la estimulación apical derecha.

Ya es clásico el estudio danés de Andersen et al⁵⁵, que demostró el beneficio obtenido con estimulación auricular aislada (AAI) frente a estimulación ventricular aislada (VVI) en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal, en cuanto a disminución de fibrilación auricular, mortalidad total y cardiovascular, tromboembolismo e insuficiencia cardíaca. Este beneficio en términos de mortalidad total y cardiovascular, tromboembolismo y disminución de la insuficiencia cardíaca no se obtuvo en otros estudios, como el Mode Selection Trial de Lamas et al⁵⁶ ni en el estudio canadiense de Connolly et al⁵⁷. Ambos compararon la estimulación DDD o AAI/DDD frente a la VVI en pacientes con enfermedad del seno o con enfermedad del seno y bloqueo AV (BAV), atribuyendo la falta de beneficio al efecto deletéreo de la estimulación en el ápex de ventrículo derecho.

El estudio de Nielsen et al⁵⁸ comparó el tamaño auricular izquierdo y el tamaño y la función ventricular izquierda de 177 pacientes con enfermedad del seno y estimulación AAI frente a DDD con un seguimiento

medio de 3 años. Mostró dilatación auricular izquierda y disminución de la función ventricular izquierda con la estimulación DDD, cambios que no se producían con la estimulación auricular.

En un subestudio del ensayo MOST⁵⁹, en 1.332 pacientes con un complejo QRS de duración < 120 ms, se comprobó un porcentaje acumulado de estimulación ventricular del 90% en los pacientes con estimulación DDD, frente a un 51% con estimulación VVI. La incidencia de fibrilación auricular aumentó linealmente un 1% por cada 1% de aumento de estimulación ventricular acumulada hasta un 80-85%.

En pacientes con indicación de implantación de desfibrilador y fracción de eyección de ventrículo izquierdo < 40% sin indicación de estimulación cardíaca, el aumento de la estimulación ventricular acumulada obtenido con estimulación DDD70 frente a la estimulación VVI40 de reserva se acompañó de un aumento de la mortalidad por cualquier causa, y de la mortalidad o probabilidad de ingreso por agravamiento o desarrollo de insuficiencia cardíaca, tal como demuestran Wilkoff et al⁶⁰ en el estudio DAVID.

Los pacientes con desfibrilador implantado por infarto de miocardio y fracción de eyección de ventrículo izquierdo < 30% que presentan un porcentaje de estimulación ventricular > 50% tienen mayor incidencia de desarrollo o agravamiento de la insuficiencia cardíaca, así como una mayor probabilidad de recibir terapias o descargas apropiadas por taquicardia y/o fibrilación ventricular, tal como demuestran Steinberg et al⁶¹ en un subestudio del ensayo MADIT II.

En un estudio reciente, O'Keefe et al⁶² demuestran que la presencia de un marcapasos permanente en la punta de ventrículo derecho es el mayor predictor independiente de deterioro de la función ventricular izquierda en un grupo de 59 pacientes con fracción de eyección basal determinada mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único del 35%, y que era del 25% a los 18 meses.

Hasta ahora ningún estudio había examinado la importancia de la estimulación apical derecha como factor de riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes sin historia previa de ésta. Freudemberger et al⁶³, en un estudio de cohorte de 11.426 pacientes, demostraron durante un seguimiento medio de 33 meses una mayor incidencia de ingresos por insuficiencia cardíaca en los pacientes estimulados frente al grupo control (el 20 frente al 12,5%).

Con todas estas consideraciones, y aunque la estimulación apical derecha haya sido la más comúnmente utilizada desde hace más de 50 años para el tratamiento de la bradicardia ligada a BAV con excelentes resultados, en la actualidad debemos intentar que el ventrículo derecho sólo sea estimulado cuando es estrictamente necesario.

Recientemente se han desarrollado 2 algoritmos que permiten la estimulación AAI siempre que se mantenen-

Fig. 6. Comportamiento del AAI-safeR® en presencia de BAV de tercer grado. Ante 2 ondas p consecutivas no seguidas de detección ventricular, cambio a modo de estimulación DDD con IAV programado.

AAI: estimulación auricular aislada; AAI-safeR®: algoritmo de estimulación auricular a demanda seguro con respuesta en frecuencia, de Ela Medical; AS: detección auricular; DDD: estimulación secuencial auriculoventricular derecha; IAV: intervalo auriculoventricular; VP: estimulación ventricular; VS: detección ventricular.

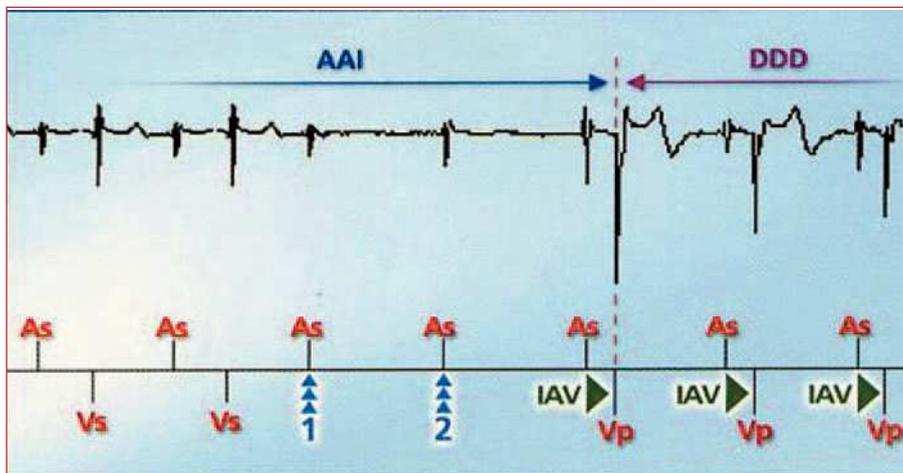
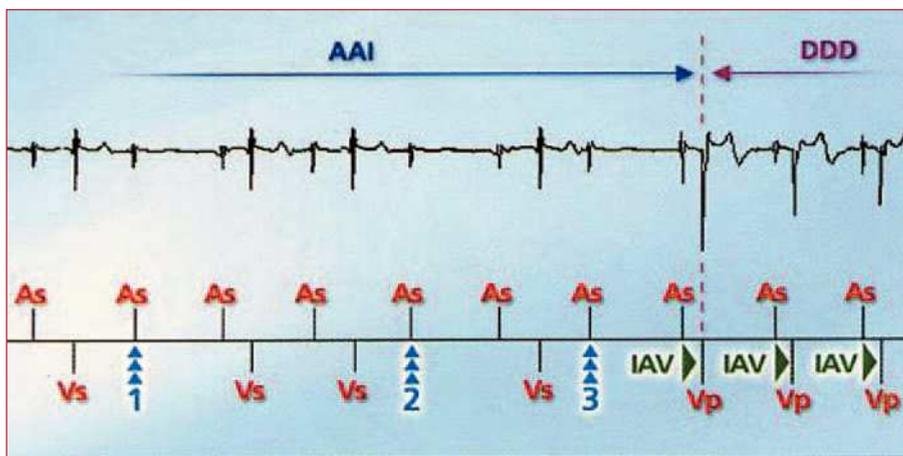


Fig. 7. Comportamiento del AAI-safeR® en presencia de BAV de segundo grado. Ante 3 ondas p no consecutivas de 12, no seguidas de detección ventricular, cambio a modo DDD con IAV programado.

AAI: estimulación auricular aislada; AAI-safeR®: algoritmo de estimulación auricular a demanda seguro con respuesta en frecuencia, de Ela Medical; AS: detección auricular; DDD: estimulación secuencial auriculoventricular derecha; IAV: intervalo auriculoventricular; VP: estimulación ventricular; VS: detección ventricular.



ga la conducción AV, con cambio automático de modo a estimulación DDD cuando esta conducción falla, aportando lo mejor de ambos modos de estimulación, como es la despolarización habitual del ventrículo a través del sistema específico de conducción y el soporte de la estimulación ventricular en presencia de BAV. Son el AAI-safeR® de Ela Medical y el Managed Ventricular PACING® (MVP) de Medtronic Inc., que están incorporados en las últimas familias de marcapasos bicamerales y desfibriladores. Describiremos brevemente el funcionamiento de estos algoritmos, comenzando por el AAI-safeR®, que fue el primero que se introdujo en el mercado.

Como ya hemos mencionado, se trata de una estimulación AAI de manera que tras un evento auricular no se inicia el intervalo AV (IAV), reiniciándose el intervalo de escape auricular tras cada estimulación o detección auricular. Si hay 2 ondas p no seguidas de detección ventricular pasará a modo DDD con IAV programado, o si hay 3 ondas p de 12 sin detección ventricular. También podremos programar el cambio a DDD tras IAV demasiado prolongados en reposo o sólo durante el ejercicio, produciéndose el cambio tras

7 IAV largos consecutivos. Los algoritmos de prevención de fibrilación auricular también pueden ser activados. Una vez en modo DDD se intentará de nuevo volver a AAI tras 12 detecciones ventriculares, tras 100 ciclos en DDD o una vez al día a menos que considere BAV persistente (45 cambios de AAI a DDD en 24 h o 15 cambios AAI a DDD al día en 3 días consecutivos o más del 50% del tiempo en modo DDD durante 1 h) (figs. 6-8).

El otro algoritmo disponible es el MVP®, que actúa de forma similar aunque no idéntica. También consiste, como el anterior, en una estimulación AAI que emitirá un impulso ventricular de seguridad a 80 ms de la segunda onda p no seguida de detección ventricular. Si se repite en 2 ocasiones consecutivas o en 2 de 4 ciclos cambia a modo DDD con el IAV programado. Buscará de nuevo la conducción AV intrínseca a intervalos de tiempo crecientes de forma geométrica en ausencia de detección ventricular (figs. 9 y 10). También en este caso pueden activarse los algoritmos preventivos de fibrilación auricular y el cambio de modo ante taquicardias auriculares.

La mayoría de los pacientes que son tratados con marcapasos por enfermedad del seno tiene una secuen-

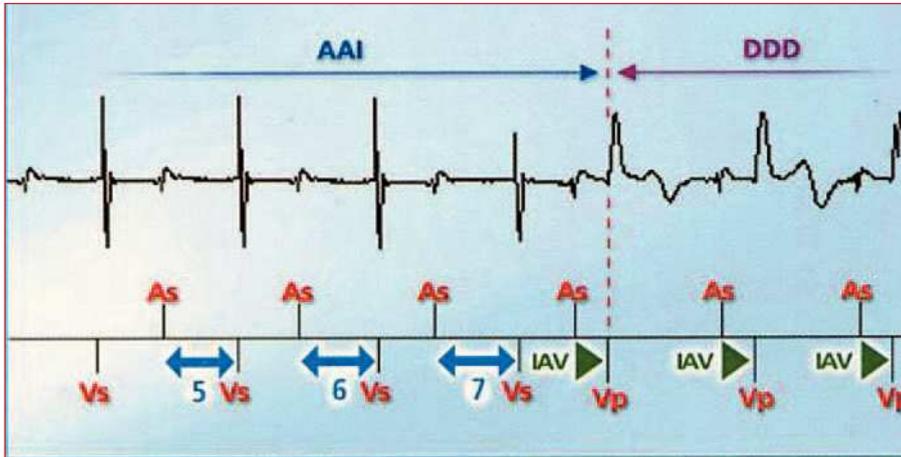


Fig. 8. Comportamiento del AAI-safeR® en presencia de BAV de primer grado. Tras comprobación de 7 IAV etiquetados como «largos» cambio a modo DDD con IAV programado.

AAI: estimulación auricular aislada; AAI-safeR®: algoritmo de estimulación auricular a demanda seguro con respuesta en frecuencia, de Ela Medical; AS: detección auricular; DDD: estimulación secuencial auriculoventricular derecha; IAV: intervalo auriculoventricular; VP: estimulación ventricular; VS: detección ventricular.

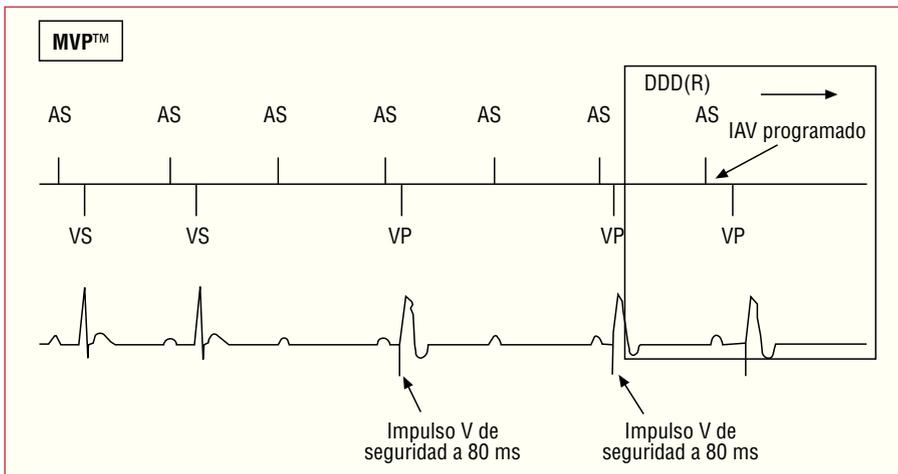


Fig. 9. Comportamiento del MVP® con emisión de impulso ventricular de seguridad a 80 ms de la onda p que sigue a la primera onda p que no se acompaña de detección ventricular, con cambio a modo DDD si se repite en 2 ocasiones consecutivas.

AS: detección auricular; DDD(R) estimulación secuencial auriculoventricular con autorregulación en frecuencia; IAV: intervalo auriculoventricular; MVP®: algoritmo de estimulación ventricular derecha controlada de Medtronic Inc.; V: ventricular; VP: estimulación ventricular; VS: detección ventricular.

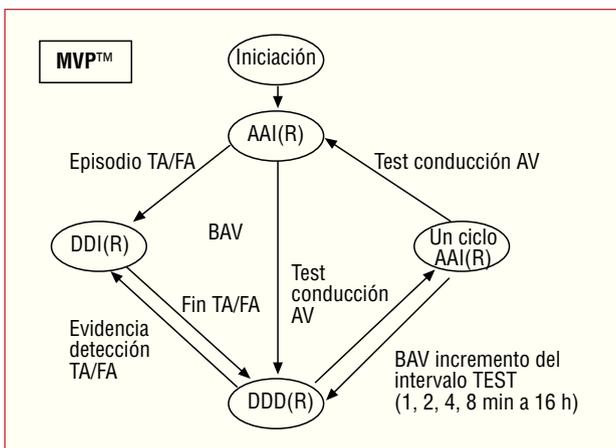


Fig. 10. Esquema de funcionamiento del MVP® en diferentes situaciones, como son las taquicardias auriculares y la búsqueda de la conducción AV tras el cambio de modo a DDD(R) en intervalos de tiempo crecientes según progresión geométrica.

AAI(R): estimulación auricular aislada a demanda con autorregulación en frecuencia; AV: auriculoventricular; BAV: bloqueo auriculoventricular; DDI(R): estimulación secuencial auriculoventricular sin posibilidad de seguimiento auricular con autorregulación en frecuencia; TA/FA: taquicardia auricular/aleteo o fibrilación auricular.

cia de activación ventricular normal, con una duración de QRS < 120 ms, por lo que no requieren estimulación ventricular continua. Además, la mayoría tiene preservada la conducción AV, que se mantiene estable con el tiempo^{56,64,65}. Tampoco los pacientes con BAV paroxístico van a requerir estimulación ventricular durante gran parte del tiempo.

También es muy importante evitar la estimulación apical derecha en pacientes con desfibrilador implantable con conducción AV intacta.

Diferentes estudios demuestran que la estimulación ventricular desde otros puntos diferentes al ápex del ventrículo derecho (tracto de salida VD, haz de His) consigue un gran beneficio hemodinámico⁶⁶⁻⁶⁹. De todas maneras, en la actualidad parece prematuro abandonar la estimulación apical derecha en favor de otros puntos para preservar la función ventricular izquierda. Todavía necesitamos estudios más estandarizados, extensos, multicéntricos y a más largo plazo^{70,71}.

La estimulación AAI, que por definición elimina la posibilidad de estimulación ventricular, está indicada en pacientes seleccionados con enfermedad del nódulo

sinusal y conducción AV intacta. Aunque la incidencia anual de BAV es baja, la primera manifestación es el síncope en más del 50% de los pacientes. Por ello, en Estados Unidos rara vez se utiliza la estimulación AAI, y es más frecuente su utilización en Europa en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal, conducción AV intacta y sin trastorno de la conducción intraventricular. La estimulación AAI no está indicada en pacientes con desfibrilador en los que la mayoría de las veces se implanta un sistema bicameral, por la necesidad de mantener la sincronía AV y la capacidad de discriminar arritmias supraventriculares.

Los algoritmos disponibles hasta ahora de extensión del IAV han mostrado resultados modestos en cuanto a la disminución de la estimulación ventricular⁷²⁻⁷⁴. Además, presentan algunos inconvenientes, como son la posibilidad de interferir con otros ciclos del marcapasos, limitar la frecuencia máxima de seguimiento, favorecer el desarrollo de taquicardias de asa cerrada y dificultar el reconocimiento de arritmias auriculares. Finalmente, en pacientes con desfibrilador puede dar lugar a defectos de detección de taquicardia ventricular debido a los períodos de *blanking*.

Tanto el AAIsafeR[®] como el MVP[®] han demostrado su eficacia en la reducción del porcentaje de estimulación ventricular y también su seguridad en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal, en pacientes con BAV y en pacientes con desfibrilador⁷⁵⁻⁸². Queda por demostrar el efecto sobre la función ventricular a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Mont L, Hernández-Madrid A, Díaz-Infante E, Fernández-Lozano I, Macías-Gallego A, Leal del Ojo J, et al. Estado de la Resincronización en España. Rev Esp Cardiol Supl. 2005;5:1B-59B
- Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. A metaanalysis of randomized controlled trials. JAMA. 2003;289:730-40.
- McAlister FA, Justin A, Ezekowitz MB, Wieba N, Rowe B, Spooner C, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. Ann Intern Med. 2004;141:381-90.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al; for the Cardiac Resynchronization Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005;352:1539-49.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, DeMarco T, et al.; for the comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004;350:2140-50.
- Martínez-Ferrer J, Gil P, Estarán R, Alonso AM, Belló MC, Sanz M, et al. Evaluación del Tratamiento de Resincronización cardíaca en pacientes en fibrilación auricular crónica. Rev Esp Cardiol. 2005;58 Supl 1:113.
- Tolosana JM, Macías A, Díaz-Infante E, Vidal B, Tamborero D, Sitges M, et al. Eficacia de la Resincronización ventricular en pacientes con fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2005;58 Supl 1:114
- Martínez-Ferrer J, Alonso AM, Belló C, Rekondo J, Gil P, Sanz M. Evaluación económica de la estimulación biventricular como tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria. Rev Esp Cardiol. 2003;56 Supl 2:10.
- Nichol G, Kaul P, Huszti E, Bridges JFP. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure. Ann Intern Med. 2004;141:343-51.
- Faris O, Chen E, Berman M, Moynaham M, Zuckerman B. A US Food and Drug Administration Perspective on Cardiac Resynchronization and Ventricular Assist Device Trials. Congest Heart Fail. 2005;11:207-11.
- Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. On behalf of The CARE-HF study investigators. New results from the CARE-HF Programme. En prensa. Disponible en: www.CARE-HF.org
- Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. Circulation. 2002;106:2145-61.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). Rev Esp Cardiol. 2005;58:1062-92.
- Cleland GF, Coletta AP, Freemantle N, Velavan P, Tin L, Clark AL. Clinical trials update from the American College of Cardiology meeting: CARE-HF and the remission of heart failure, Women's Health Study, TNT, COMPASS-HF, VERITAS, CAN-PAP, PEECH and PREMIER. Eur J Heart Failure. 2005;7: 931-6.
- Doshi RN. Optimizing resynchronization therapy: can we increase the number of true responders? J Cardiovasc Electrophysiol. 2005;16:S48-51.
- Rosano S, Schwarz ER, Ahmad M, Jammula P, Vitarelli A, Uretsky BF, et al. Benefits, unresolved questions, and technical issues of cardiac resynchronization therapy for heart failure. Am J Cardiol. 2005;96:710-7.
- Bax JJ, Bleeke GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1834-40.
- Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. Circulation. 2002;105:438-45.
- Hader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jaïs P, Haïssaguerre M, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 2004;43:248-56.
- Pérez de Isla L, Florit J, García-Fernández MA, Evangelista A, Zamorano JL; RAVE (Registro de Asincronía Ventricular en España-Spanish Ventricular Asynchrony Registry) study investigators. Prevalence of echocardiographically detected ventricular asynchrony in patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Soc Echocardiogr. 2005;18:850-9.
- Kapetanakis S, Kearney MT, Silva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan MJ. Real-Time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. Circulation. 2005;112:992-1000.
- Bleeker GB, Bax JJ, Schalij MJ, Van der Wall EE. Tissue Doppler imaging to assess left ventricular dyssynchrony and resynchronization therapy. Eur J Echocardiogr. 2005;6:382-94.
- Miske G, Avevedo C, Goodliffe TW, Brown M, Levine TB. Cardiac Resynchronization Therapy and tools to identify responders. Cong Heart Fail. 2005;11:199-206.
- Lecoq G, Leclercq C, Leray E, Crocq C, Alonso C, De Place C, et al. Clinical and Electrocardiographic predictors of a positive

- response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:1094-100.
25. Phillipson EA. Sleep apnea -a major public health problem. *N Engl J Med*. 1993;328:1271-3.
 26. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997;157:1746-52.
 27. Nieto FJ, Young T, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Health Study*. *JAMA*. 2000;283:1829-36.
 28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
 29. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336:261-4.
 30. Shahar E, Whitney CV, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto J, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:19-25.
 31. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality an apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*. 1988;94:9-14.
 32. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health*. 1988;78:544-7.
 33. Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep*. 1995;18:149-57.
 34. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2147-65.
 35. Wolk R, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 2003;24:195-205.
 36. Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: Guidance for clinicians. *Heart*. 2004;90:347-52.
 37. Stegman SS, Burroughs JM, Henthorn RW. Asymptomatic bradyarrhythmias as a marker for sleep apnea: appropriate recognition and treatment may reduce the need for pacemaker therapy. *PACE*. 1996;19:899-904.
 38. Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003;290:1906-12.
 39. Fietza I, Rottig J, Quispe-Bravo S, Riedel F, Whitte J, Baumann G, et al. Sleep apnea syndrome in patients with cardiac pacemaker. *Respiration*. 2000;67:268-71.
 40. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:685-9.
 41. Durán J, Esnaola S, Rubio R, De la Torre G, Sollés J, Goicolea A. Obstructive sleep apnoea in the elderly. A population based-study in the general population aged 71-100. *Eur Respir J*. 2000; 16:S167.
 42. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fel R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14:486-95.
 43. Grimm W, Koehler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R, et al. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol*. 2000;86:688-92.
 44. Garrigue S, Bordier P, Jais P, Shah C, Hocini M, Raheison Ch, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346:404-12.
 45. Guilleminault C, Tikián AG, Dement WC. The sleep apnea syndrome. *Annu Rev Med*. 1976;27:465-84.
 46. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, Van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:1071-7.
 47. Balaban KW, Cho YK, Mongeon LM, Markowitz T, Sheldon T, Scharf C, et al. O₂ saturation during sleep correlates significantly with pacing lower rate in patients with sleep apnea. *PACE*. 2002; 25:658.
 48. Gottlieb DJ. Cardiac pacing. A novel therapy for sleep apnea [editorial]. *N Engl J Med*. 2002;346:444-5.
 49. Guilleminault C, Briskin JG, Greenfield MS, Silverstri K. The impact of autonomic nervous system dysfunction on breathing during sleep. *Sleep*. 1981;4:263-8.
 50. Crick SJ, Sheppard MN, Anderson RH. Neural supply of the heart. En: Ter Horss GJ, editor. *The nervous system and the heart*. Totowa: Human Press; 2000. p. 54.
 51. Orem J, Kubin L. Respiratory physiology: central neural control. En: Krieger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 205-20.
 52. Pepin L, Defayé P, Deschaux C, Poezevara Y, Levy P. No benefit of overdrive atrial pacing for treatment of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur Respir J*. 2003;22:23S.
 53. Scharf Ch, Cho YK, Bloch KE, Brunckhorst C, Duru F, Balaban K, et al. Diagnosis of sleep-related breathing disorders by visual analysis of transthoracic impedance signals in pacemakers. *Circulation*. 2004;110:2562-7.
 54. Vasallo JA, Cassidy DM, Millar JM, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying Heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:1228-33.
 55. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen I, Mortensen PT, Vesterlund T, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet*. 1997;350:1210-6.
 56. Lamas G, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al. For the mode selection trial in sinus-node disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1854-62.
 57. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Tech M, Yusuf S, et al; for the Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2000;342:1385-91.
 58. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome. Echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:614-23.
 59. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al; for the Mode Selection Trial (MOST) Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107:2932-7.
 60. Wilkoff BI, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002; 288:3115-23.
 61. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, Schuger C, Daubert J, McNitt S, et al; for the MADIT II Investigators. The Clinical Implications of Cumulative Right Ventricular Pacing in The Multicenter Automatic Defibrillator Trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16: 359-65.
 62. O'Keefe JH, Abuissa H, Jones PG, Thompson RC, Bateman TM, McGhie AL, et al. Effect of chronic right ventricular apical pacing on left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2005;95:771-3.
 63. Freudenberger RS, Wilson AC, Lawrence-Nelson J, Hare JM, Kostis JB; for the Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group (MIDAS 9). *Am J Cardiol*. 2005;95:671-4.
 64. Santini M, Alexidou G, Ansalone G, Cacciatori G, Cini R, Turitto G. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol*. 1990;65:729-35.

65. Andersen HR, Nielsen JC, Thompsen PE, Thuesen L, Vesterlund T, Pedersen AK, et al. Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation*. 1998;98:1315-21.
66. 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 view. *Europace*. 2003;5:275-8.
67. Tse HF, Yu C, Wong KK, Tsang V, Leung YL, Ho WY, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1451-8.
68. Deshmukh PM, Romanyshyn M. Direct His-bundle pacing: present and future. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:862-70.
69. Vázquez P, Barba R, Venegas J, Álvarez A, Moreno V, Fernández JM, et al. Estimulación permanente del haz de His tras ablación mediante radiofrecuencia del nodo auriculoventricular en pacientes con trastorno de la conducción suprahisiano. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1385-93.
70. Gammage MD, Marsh AM. Randomized trials for selective site pacing: do we know where we are going? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:878-82.
71. Riedlbauchova L, Kautzner J, Hatala R, Buckingham TA. Is right ventricular outflow tract pacing an alternative to left ventricular/biventricular pacing? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:871-7.
72. Silverman R, Casavant D, Loucks S, Lundstrom R, Lynn T. Atrioventricular interval search: a dual-chamber pacemaker feature to promote intrinsic AV conduction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;22:873.
73. Deering TF, Wilensky M, Tondato F, Dan D, Tyler J. Autointrinsic conduction search algorithm: a prospective analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:1080.
74. Sweeney MO, Nsah E, McGrew F, Pham T, Koullick M, Pruett K, et al; The SAVE PACe Investigators and Medtronic Inc. Reduction in Ventricular Pacing and its long-term Clinical Outcomes: Preliminary Results of the SAVE PACe Trial. *Heart Rhythm*. 2005;2:1S322.
75. Galley D, Aselme F, Fröhlig G, Savouré A, Defaye P, Reuter S, et al. Clarifying pacing indications for AAI pacing with ventricular backup. *Europace*. 2004;6:S126.
76. Sweeney MO, Shea J, Fox V, Adler S, Nelson L, Mullen T, et al. Randomized pilot study of a new atrial-based minimal ventricular pacing mode in dual-chamber implantable cardioverter defibrillators. *Heart Rhythm*. 2004;1:160-7.
77. Savouré A, Fröhlig G, Galley D, Defaye P, Reuter S, Mabo P, et al. A new dual-chamber pacing mode to minimize ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:S43-6.
78. Gillis A, Pürefellner H, Israel C, Shah D, Kacet S, Anelli-Monti M, et al; Medtronic EnRhythm Clinical Study Investigators. Reduction of unnecessary right ventricular pacing due to the managed ventricular pacing (MVP) mode in patients with symptomatic bradycardia: benefit for both sinus node disease and AV block indications. *Heart Rhythm*. 2005;2:1S40.
79. Steinhaus D, Schöls W, Johnson B, O'Hara G, Osborne C, Wood N, et al; EnTrust Study Investigators. Managed ventricular pacing: how well does it work? *Heart Rhythm*. 2005;2:1S34.
80. Anselme F, Defaye P, Mabo P, Lamaison D, Jauvert G, Ducloux P, et al. First clinical results of AAIsafeR 2, a new mode to prevent ventricular pacing. *Heart Rhythm*. 2005;2:1S246.
81. Davy JM, Victor J, Mabo P, Defaye P, Gras D, Anselme F, et al. Determining optimal dual-chamber algorithm to favor spontaneous AV conduction: preliminary results of the SAVER study. *Heart Rhythm*. 2005;2:1S323.
82. Sweeney MO, Ellenbogen KA, Casavant D, Betzold R, Sheldon T, Tang F, et al; The Marquis MVP Download Investigators. Multicenter, prospective, randomized safety and efficacy study of a new atrial-based managed ventricular pacing mode (MVP) in dual chamber ICDs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:811-7.