

Marcapasos con variación automática de la frecuencia: biosensores.

ELINA M. VALERO de PESCE, RICARDO A. PESCE

Instituto de Cardiología y Cirugía Torácica y Cardiovascular. Fundación Favalaro. Hospital Privado Güemes, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 11/87. Aceptado: 12/87

Dirección para separatas: Hospital Privado Güemes, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Fundación Favalaro, Francisco Acuña de Figueroa 1240, (1180) Buenos Aires, Argentina

Cuando un individuo cambia de la posición de decúbito a la posición de pie, el retorno venoso se reduce y cae la presión arterial. El organismo se compensa por vasoconstricción venosa y arterial y por aumento de la frecuencia cardíaca. Esta reacción está siempre acompañada por un aumento del volumen minuto respiratorio del tono del músculo esquelético. Las reacciones inversas ocurren cuando se pasa de la posición de pie al decúbito. Durante el ejercicio muscular se observa vasoconstricción, taquicardia, aumento del volumen minuto respiratorio y del tono muscular. Estas son reacciones de las funciones del sistema vegetativo, y cuando una de ellas es estimulada, las demás la siguen. Además se produce una disminución de la diferencia arteriovenosa, un aumento del ácido láctico y dióxido de carbono y por ende una disminución del pH sanguíneo y una elevación de la temperatura.¹

En el caso concreto de los bloqueos AV completos esta respuesta está alterada y, si el paciente es portador de un marcapaso a demanda VVI, su frecuencia cardíaca no podrá seguir los requerimientos de las demás variables fisiológicas.²⁻⁵

Por ello surgió la idea de crear un marcapaso capaz de sentir una de esas funciones vegetativas y acomodar la frecuencia a la que requiere el organismo fisiológicamente. Allí se inició la era de los marcapasos con biosensores.⁶

Los indicadores de aumento o disminución de la frecuencia cardíaca pueden ser varios y las diferentes variables pueden sentirse por diversos métodos: 1) eléctricos, 2) químicos, 3) térmicos, o 4) mecánicos⁷ (Tabla 1).

1) Métodos eléctricos

Pueden mencionarse el sentido de la onda P, de la actividad nerviosa simpática y del intervalo QT (Tabla 2).

a) El sentido de la onda P y la concordancia con la actividad ventricular con un adecuado intervalo AV constituye el marcapaseo secuencial.⁸

Requiere dos catéteres y una actividad auricular conservada. Cuando existen alteraciones en el automatismo sinusal, su respuesta no podrá ser totalmente fisiológica.

Tratando de corregir esta falencia se desarrolló el marcapaso totalmente fisiológico que varía la frecuencia de descarga auricular mediante el sentido de una variable fisiológica y, luego de un

Tabla 1
Métodos de sentido

1. *Eléctricos*
 - a) Onda P
 - b) Actividad nerviosa simpática
 - c) Intervalo QT
2. *Químicos*
 - a) pH sanguíneo
 - b) Saturación venosa de oxígeno
3. *Térmicos*
 - a) Temperatura venosa central
4. *Mecánicos*
 - a) Movimientos respiratorios
 - b) Volúmenes ventriculares:
 - Máximo dp/dt del VD
 - Tiempos de eyección
 - c) Actividad muscular

Tabla 2
Métodos eléctricos Mét

1. *Sentido de la onda P*
 - a) Requiere dos catéteres
 - b) Actividad auricular ídemne
 - c) En etapa de aplicación clínica
2. *Sentido de la actividad nerviosa simpática*
 - a) Requiere un electrodo especial en el nervio de Hering
 - b) En desarrollo
3. *Sentido del QT*
 - a) Requiere un solo electrodo
 - b) Puede ser afectado por isquemia o drogas
 - c) En etapa de aplicación clínica

intervalo AV predeterminado, estimula el ventrículo (DDD+ biosensor para variar la frecuencia de respuesta auricular).⁹

En cuanto a los marcapasos fisiológicos sin sentido de la actividad auricular, el sensor deberá ser lo más específico posible como para sentir sólo los efectos de los incrementos de las demandas metabólicas. No debería tener mecanismo *feedback*, es decir, el sólo incremento de la frecuencia cardíaca no deberá por sí mismo aparentar cambios en las demandas metabólicas que puedan ser sentadas. O, en su defecto, el generador discriminará las variables que pueden afectar la respuesta sensora.

b) *Sensado de la actividad nerviosa simpática*: Se ha propuesto la colocación de electrodos en el nervio de Hering para captar los receptores de los corpúsculos carotídeos. La frecuencia del potencial de acción en el nervio varía de acuerdo con la concentración de oxígeno de la sangre arterial. Las señales de este neurodetector deberán procesarse para que, de acuerdo con sus variaciones, se modifique el ritmo cardíaco.¹⁰

El sensado de la actividad neural simpática, indirectamente, a través de los niveles de catecolaminas sanguíneas, sería una solución alternativa.¹¹

c) *El sensado del QT*: Las variaciones del QT durante el ejercicio se deben no sólo al incremento de la frecuencia cardíaca sino también a la variación de los niveles de catecolaminas aproximadamente en igual proporción.¹²

Los primeros implantes en el mundo se iniciaron en 1981¹³ y ya hay numerosos trabajos que reportan resultados en un millar de pacientes. Se refiere una mejoría subjetiva y de las variables hemodinámicas cuando se los compara con los marcapasos VVI y con un respuesta similar a la de los DDD. El sensor detecta la frecuencia de cambio del intervalo entre el estímulo del marcapasos y la onda T evocada (QT evocado). El acortamiento de este intervalo da por resultado un aumento en la frecuencia de marcapaseo y viceversa. La relación entre el marcapaseo y los intervalos QT evocados es prácticamente lineal. Se observaron sin embargo aumentos bruscos de la frecuencia de marcapaseo, evidenciando que los cambios podrían no ser lineales. Para obviar este inconveniente se han propuesto nuevos algoritmos con una respuesta más rápida, especialmente a frecuencias bajas de marcapaseo, y una adaptación más suave para las frecuencias altas.^{14, 15}

Tiene la ventaja de utilizar un solo electrodo que por el momento debe ser implantado en el ventrículo derecho por motivos de sensado. La respuesta es lenta. La desventaja es que el ST-T

puede ser afectado en forma rápida por variaciones de su morfología, como ocurre por ejemplo en un episodio de isquemia aguda, o por modificaciones crónicas de su morfología y duración debido a drogas: flecainida, amiodarona, etc. Estos probables problemas se han evitado proveyendo una frecuencia mínima de seguridad, una frecuencia máxima para proteger del sobresensado y un posible retorno a la programación VVI.¹⁶

2) Métodos químicos (Tabla 3)

a) *Sensado del pH*: Con el ejercicio aumenta la concentración tisular de dióxido de carbono y disminuye el pH, que vuelve al valor basal alrededor de 15 minutos después de finalizado el ejercicio. No es un sensor ideal desde el punto de vista fisiológico, por no existir una relación directa entre frecuencia cardíaca y pH. Requiere un electrodo de óxido de iridium que puede ir adherido al electrodo estimulador de modo que, cuando éste se ubique en la punta del VD, el sensor esté en la AD. Camilli y colaboradores¹⁷ realizaron algunos implantes pero, si bien hay respuesta de frecuencia con el ejercicio y el *stress*, ésta no parece ser directa y la durabilidad de los electrodos no está aún bien probada.¹⁸

b) Otra posibilidad es el *sensado de la saturación venosa de oxígeno*. Requiere un catéter hemorreflector que mide las fluctuaciones de la luz reflejada de acuerdo con los diferentes cambios de saturación de la sangre. El catéter diseñado es semejante a los bipolares, pero en este caso uno

Tabla 3
Métodos químicos

- | |
|--|
| 1. <i>Sensado del pH venoso</i> |
| a) Requiere electrodo especial de óxido de iridium |
| b) Respuesta lenta |
| c) En desarrollo |
| 2. <i>Saturación venosa de oxígeno</i> |
| a) Requiere un catéter hemorreflector |
| b) Respuesta lenta |
| c) En desarrollo |

Tabla 4
Métodos térmicos

- | |
|---|
| 1. <i>Sensado de la temperatura</i> |
| a) Requiere un termistor en un catéter especial |
| b) Respuesta lenta |
| c) Puede ser afectado por los cambios de temperatura del cuerpo, de los alimentos, etc. |
| d) En desarrollo |

de los hilos se usa para la estimulación y el otro lleva los sensores y dos o tres pares de emisores de luz. Se han realizado implantes transitorios y está en pleno desarrollo. Su respuesta parece ser lenta pues se demora entre 1 y 3 minutos para lograr el equilibrio en la saturación de oxígeno durante el ejercicio.¹⁹

3) *Métodos térmicos* (Tabla 4)

Las variaciones de temperatura están siendo utilizadas para variar la frecuencia de respuesta del generador. Desde antiguo se sabe la buena correlación que existe entre aumento de la temperatura y frecuencia cardíaca, dando curvas de regresión lineal cercanas a 1.²⁰ Sin embargo, variaciones de temperatura se producen en múltiples situaciones en que no siempre es deseable que la frecuencia cardíaca se modifique. Por ejemplo, al comienzo del ejercicio se produce vasodilatación periférica que provoca caída de la temperatura, y sin embargo aumenta la frecuencia cardíaca. La ansiedad emocional también provoca aumento de temperatura, pero no es claro si las variaciones de frecuencia que le siguen son realmente fisiológicas. La temperatura del cuerpo se modifica cuando está expuesto a temperaturas ambientales extremas, o en el caso de un baño de agua fría o caliente. También hay variaciones diurnas que provocan aumento de la temperatura durante el día, mientras que cae a la noche, y variaciones cíclicas que se producen durante el sueño provocarían inadecuados incrementos en la frecuencia cardíaca.²¹ También existe poca variación de la temperatura central con trabajo a bajas cargas o ejercicio breve. Con bajos niveles de ejercicio puede haber una reducción de la temperatura central y demoras mayores de 8 minutos para responder a un ejercicio que sin embargo aumenta la frecuencia cardíaca en 30 latidos.

Nuevos desarrollos parecen solucionar este problema. El sensor mide las variaciones térmicas en la aurícula derecha. Requiere un catéter con un termistor. Aún está en plena evaluación.²²

4) *Métodos mecánicos* (Tabla 5)

Entre ellos están: a) el sensado de los movimientos respiratorios, b) de los volúmenes ventriculares y c) de la actividad muscular.

a) *Sensado de los movimientos respiratorios*: Grandes han sido las modificaciones que ha sufrido este marcapasos desde el implante de un sensor pleural²³ a la versión actual, ya utilizada en varias centenas de pacientes. Actualmente se emplea una derivación sensora que se implanta en el tejido celular subcutáneo de la pared anterior del hemi-

tórax derecho. Tiene un nivel mínimo de sensado de frecuencia y amplitud respiratoria.²⁴ Emplea el principio de la impedancia. Si bien requiere una derivación auxiliar para el sensado del movimiento torácico, es una derivación simple y que parece ser resistente. Los marcapasos dependientes de la respiración tienen la ventaja de una respuesta bastante rápida y una buena relación con el consumo de oxígeno. Su inconveniente es que el sensado puede ser afectado por cambios voluntarios o patológicos de la respiración (histeria, bronquiales, crónicos, etc.).

b) *Sensado de los volúmenes ventriculares*: La primera derivada de la presión ventricular derecha. Consiste en una derivación unipolar con un transductor. El generador tiene dos lugares de conexión: uno para el electrodo estimulador y otro para el sensor. Hasta el presente se ha comunicado el implante en cuatro pacientes.²⁵

Similar al anterior es un sistema controlado por el máximo dp/dt ventricular derecho positivo. Sin embargo, los incrementos en la frecuencia de marcapaseo pueden incrementar el estado inotrópico. Este *feedback* positivo podría potencialmente producir aumentos inadecuados de la frecuencia cardíaca, y por lo tanto este efecto deberá considerarse cuidadosamente para el diseño de un marcapasos.²⁶

El volumen sistólico también ha sido propuesto para diseñar un marcapasos de frecuencia variable. Su medición indirecta puede hacerse por la conductancia eléctrica volumétrica. También por los intervalos sistólicos de tiempo, y particularmente por la relación entre el tiempo de eyección ventricular izquierda y el período preeyectivo. Este

Tabla 5
Métodos mecánicos

1. <i>Movimientos respiratorios</i>	a) Requiere un catéter especial en tejido celular del hemitórax derecho
	b) Respuesta medianamente rápida
	c) Puede influenciarse voluntariamente por problemas respiratorios, neurológicos, etc.
	d) En etapa de aplicación clínica
2. <i>Volúmenes ventriculares</i>	a) Primera derivada de la presión de VD, catéter con transductor
	b) Período preeyectivo, no requiere un catéter especial
	c) En desarrollo
3. <i>Actividad muscular</i>	a) No requiere catéter especial, el sensor está en la caja del generador
	b) La respuesta es rápida
	c) Necesita ser adecuado a la actividad física de cada paciente
	d) En etapa de aplicación clínica

último es independiente de la frecuencia cardíaca y es influenciado por las catecolaminas, el tono simpático y la precarga. No cambia o se alarga ligeramente con el aumento de la frecuencia de marcapaseo, se acorta proporcionalmente al nivel de esfuerzo y a la longitud del ciclo auricular, y no cambia con importantes reducciones de la precarga. El tiempo de eyección ventricular izquierda disminuye con el aumento de la frecuencia de marcapaseo y depende del volumen sistólico. Es posible la conexión de estas dos variables mediante un simple algoritmo.^{27, 28}

c) *Sensado de la actividad muscular*: Todos los marcapasos representan una masa dentro del cuerpo que se mueve suavemente ante los movimientos del paciente.²⁹ El sensado de esta señal a través de un cristal piezoeléctrico ubicado en el generador hace que éste aumente o disminuya la frecuencia del marcapaseo de acuerdo con el ruido recibido por la actividad muscular realizada. Emplea un solo catéter. El equipo es programable a tres niveles en cuanto a su respuesta de frecuencia, de acuerdo a que se requiere un umbral de sensado de los movimientos muy alto para obtener variación o ésta se produzca con movimientos muy pequeños; entre ambos hay un nivel intermedio.

Asimismo se pueden programar formas de respuesta respecto del tiempo en el cual se alcanzará la frecuencia máxima en relación con la frecuencia máxima programada. Las curvas de respuestas posibles se numeran del 1 al 10. Dichas curvas de respuesta se seleccionan de acuerdo con el grado de entrenamiento y la actividad física que realiza el paciente habitualmente. Con la curva 1 se requiere mayor tiempo de ejercicio para llegar a la frecuencia máxima y éste disminuye a medida que aumenta el número de la curva. La programabilidad en este sentido, si bien es a veces tediosa, es la única forma de obtener un rendimiento máximo del equipo.

La posición en que se realiza el ejercicio hace variar la respuesta de frecuencia. En una experiencia personal con 42 equipos implantados se pudo evidenciar que con iguales cargas la frecuencia cardíaca se incrementa más en plataforma deslizante que en cicloergómetro.

Cuando se compara el incremento de la frecuencia cardíaca en un mismo paciente con un programa VVI y otro consensado de la actividad muscular en la programación más sensible (L10), se observa en cicloergómetro en posición supina que dicho incremento es significativamente mayor con el sensado de actividad ($70,5 \pm 2,1$ a $85,5 \pm 1,3$, $p < 0,01$).³⁰ Sin embargo, en *treadmill*, el promedio de aumento de frecuencia cardíaca con sensibilidad media y

respuesta 5 fue 35,82%; con sensibilidad baja y respuesta 1, similar, 37,27%, pero con sensibilidad baja y respuesta 10 aumentó 85,07%; es decir que los incrementos fueron mayores.

Al analizar el tiempo de retorno de la frecuencia cardíaca a las condiciones basales se observa que los pacientes regresan a la frecuencia de reposo entre 1 y 3 minutos, sin depender ello del tipo de ejercicio realizado.

El estudio radioisotópico de la función ventricular izquierda en este grupo de pacientes demostró que no hubo diferencias significativas en la fracción de eyección, los volúmenes de fin de sístole y fin de diástole o el volumen sistólico en reposo y esfuerzo. El volumen minuto se incrementó significativamente en esfuerzo, variando de 3.967 ± 1.329 a 4.772 ± 1.290 ($p < 0,05$)³¹ en base al aumento de la frecuencia cardíaca.

Asistimos en este momento al explosivo desarrollo de los biosensores. Aún no parece estar diseñado el ideal; nuevos algoritmos o combinación de más de un biosensor permitirán en un futuro una adaptación total de la frecuencia cardíaca a los requerimientos metabólicos del organismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Granath A, Jonsson B, Strandell T: Circulation in healthy old men, studied by heart catheterization at rest and during exercise in supine and sitting position. *Acta Med Scand* 176: 425, 1964.
2. Krasner JL, Voukidis PC, Nardella PC: A physiologically controlled cardiac pacemaker. *J Assoc Advance Med Instit* 1: 13, 1966.
3. Miller M, Fox S, Jenkins R, Schwartz J, Toonder F: Pacemaker syndrome: A non invasive means to its diagnosis and treatment. *PACE* 4: 503, 1981.
4. Sowton E: Haemodynamic studies in patients with artificial pacemakers. *Br Heart J* 26: 737, 1967.
5. Sutton R, Perrins J, Citron P: Physiological cardiac pacing. *PACE* 3: 207, 1960.
6. Rickards AF, Donaldson RM: Rate responsive pacing. *Clin Prog Pacing Electrophysiol* 1: 12, 1983.
7. Rossi P: Biosensors: Reliability and physiologic specificity. *Cardiac pacing. Electrophysiology. Tachyarrhythmias*. Ed Grouz, Mount Kisco, New York, 1985.
8. Samet P, Bernstein W, Nathan DD, López A: Atrial contribution to cardiac output in complete heart block. *Amer J Cardiol* 16: 1, 1965.
9. Kappenberger LJ, Herpers L: Rate and responsive dual chamber pacing. *PACE* 9: 987, 1986.
10. González JLB: Cardiac Pacemaker. US Patent #4, 201, 219, May 6, 1980.
11. Janata J, Moss SD: Chemically sensitive field-effect transistor. *Biomedical Engineering* 243, 1975.
12. Maisch B, Langenfeld H: Rate adaptative pacing: clinical experience with three different systems. *PACE* 9: 997, 1986.
13. Rickards AF, Norman J: Relation between QT interval and heart rate. New design of physiologically adaptative cardiac pacemaker. *Br Heart J* 45: 56, 1981.
14. Baig W, Boute W, Begemann M, Perrins EJ: Electrophysiological basis of a new algorithm for the TX pacemaker (abst). *PACE* 10: 1207, 1987.

15. Boute W, Gebhardt U, Befemann MJS: Introduction of a new generation of QT-driven rate responsive pacemakers (abst). *PACE 10*: 1208, 1987.
16. Zegelman M, Kreuzer J, Koch B: Effects of antiarrhythmic drugs on the stimulus. T interval and the rate response of QT-related pacemakers. *Clin Prog Electrophysiol and Pacing 4* (Suppl): A-277, 1986.
17. Cammilli L, Alcidi L, Papeschi G, Wiechmann V, Padeletti L, Grassi G: Preliminary experience with the pH-triggered pacemaker. *PACE 1*: 448, 1978.
18. Cammilli L, Alcidi L, Papeschi G, Mellissano G, Preziuso M: Blood pH as a signal for rate responsive pacemakers. *PACE 10*: 1209, 1987.
19. Stangl K, Wirtzfeld A, Gobl G, Heinze R, Laule M, Seitz K, Lochschmidt: Rate control with an external SO₂ closed loop system. *PACE 9*: 992, 1986.
20. Alfonso S, O'Brien GS, Jaramillo CV et al: Left ventricular heart production after lowering left ventricular work. *Am J Physiol 210*: 553, 1966.
21. Neal E, Fearnot PH, Smith HJ: Six components of intracardiac temperature variation (abst). *PACE 10*: 1211, 1987.
22. Ross G, Baker JR, Philips RE, Frey ML, Calfee RV: A central venous temperature sensing lead. *PACE 9*: 965, 1986.
23. Rossi P, Plicchi G, Canducci G, Rognoni G, Aina F: Respiration as a reliable sensor for controlling cardiac pacing rate. *Br Heart J 51*: 1, 1984.
24. Alt E, Heins M, Theres H: Intrathoracic impedance measurements for control of pacemaker rate. *PACE 10*: 1206, 1987.
25. Sutton R, Sharma A, Ingram A, Camm J, Lindemans F, Bennet T: First-derivate of right ventricular pressure as a sensor for an implantable rate responsive VVI pacemaker (abst). *PACE 10*: 1230, 1987.
26. Sharma AD, Yee R, Bennet T, Erickson M, Beck R, Sutton R, Klein G: The effects of ventricular pacing on right ventricular maximum positive dp/dt: implications for a rate-responsive pacing system based on this parameter (abst). *PACE 10*: 1228, 1987.
27. Chirife R: Evaluation of systolic time intervals as physiologic signals for rate responsive pacing (abst). *PACE 10*: 1209, 1987.
28. Niederlag W, Rentsch W, Foelske H, Wunderlich E, Schmidt PKH: Rate control of physiological pacemakers by systolic time intervals (sti) (abst). *PACE 10*: 1222, 1987.
29. Anderson K, Humen D, Klein GJ, Brumwell D, Huntley S: A rate variable pacemaker which automatically adjusts for physical activity. *PACE 6*: a-12, 1983.
30. Valero E, Pesce R, Sztyglic E, Favalaro M, Pérez BN, Favalaro R: Activity-sensing, rate responsive pacing: implant, evolution and follow-up. *PACE 10*: 756, 1987.
31. Cragnolino D, Sztyglic E, Masoli O, Pesce R, Meretta A, Valero E, Sporn V, Pérez Baliño N: Comparación de la respuesta ventricular izquierda durante el ejercicio con marcapasos de frecuencia fija y autoajustable. Tema 2. *Rev Argent Cardiol 55*: 331, 1987.