

Dispersión del QRS como índice de disincronía en el bloqueo de rama izquierda y de sincronía tras la terapia de resincronización cardíaca, una variable de respuesta exitosa

Dr. CM. Elibet Chávez González^{a,*✉}, Dr. Alain Alonso Herrera^{b,*}, Prof. Raimundo Carmona Puerta^{a,*}, Dr. Damián Pérez Cabrera^c, MSc. Dr. Ramiro R. Ramos Ramírez^{a,*}, Dr. Walker Gómez Paima^d, Dr. Francisco L. Moreno-Martínez^{e,*}

^a Servicio de Electrofisiología Cardíaca y Estimulación.

^b Unidad de Cuidados Intensivos Posquirúrgicos.

^c Departamento de Ecocardiografía. Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro". Villa Clara, Cuba.

^d Servicio de Cardiología. Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau". Villa Clara, Cuba.

^e Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.

* Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 12 de febrero de 2015

Aceptado: 19 de marzo de 2015

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

BRIHH: bloqueo de rama izquierda

dQRS: dispersión del QRS

FEVI: fracción de eyección del VI

ICC: insuficiencia cardíaca crónica

TRC: terapia de resincronización cardíaca

VI: ventrículo izquierdo

Versiones On-Line:

Español - Inglés

✉ E Chávez González

Calle 1^º Nº 18 e/ Unión y Río

Reperto Ramón Ruiz del Sol

Santa Clara, CP 50200.

Villa Clara, Cuba. Correo electrónico:

elibet@capiro.vcl.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En pacientes con insuficiencia cardíaca, el bloqueo de rama izquierda del haz de His constituye un importante marcador de mal pronóstico, en ellos la terapia de resincronización puede mejorar la función del ventrículo izquierdo.

Objetivo: Describir variables electrocardiográficas asociadas a una mejor respuesta de la resincronización cardíaca.

Método: Se estudiaron 19 pacientes, 7 mujeres y 12 hombres con bloqueo de rama izquierda y fracción de eyección $\leq 35\%$. Se realizó electrocardiograma antes y después de la terapia de resincronización, medición del QRS en las doce derivaciones y cálculo de su dispersión, se midieron voltajes máximos del QRS, y se realizaron ecocardiografías antes y después del procedimiento.

Resultados: La fracción de eyección se incrementó desde $29,8 \pm 4,7$ hasta $41,2 \pm 10,7\%$ ($p=0.000$). La correlación lineal entre fracción de eyección y dispersión del QRS a los seis meses de seguimiento fue significativa ($r=0.34$ y $p=0.02$); las mujeres presentaron mayor dispersión del QRS ($48,0 \pm 24,0$ vs. $37,14 \pm 13,8$ ms; $p=0.04$). Los voltajes del QRS fueron predominantemente negativos en aVR ($-0,52 \pm 0,58$ vs. $0,28 \pm 0,42$ mV; $p=0.032$) y positivos en V_5 ($0,71 \pm 1,12$ vs. $-0,15 \pm 1,20$ mV; $p=0.023$) para los respondedores en relación con los no respondedores.

Conclusiones: La dispersión del QRS incrementada en el electrocardiograma con bloqueo de rama izquierda y la disminución de la dispersión del QRS posresincronización demostraron correlaciones significativas con la fracción de eyección; además, el estrechamiento del QRS tras la resincronización fue significativo para los respondedores. Los voltajes predominantemente positivos en aVR y negativos en V_5 , pudieran predecir cuáles pacientes no responderán adecuadamente a la terapia de resincronización cardíaca.

Palabras clave: Terapia de resincronización cardíaca, Electrocardiograma, Insuficiencia cardíaca, Bloqueo de rama izquierda, Índice de disincronía eléctrica, Ventrículo izquierdo

QRS dispersion as an index of dyssynchrony in left bundle branch block and of synchrony after cardiac resynchronization therapy: A variable of successful response

ABSTRACT

Introduction: Left bundle branch block is an important marker of poor prognosis in patients with heart failure. Resynchronization therapy can improve the function of the left ventricle in these cases.

Objective: To describe electrocardiographic variables associated with a better response to cardiac resynchronization.

Method: A total of 19 patients, 7 women and 12 men, with left bundle branch block and ejection fraction $\leq 35\%$ were studied. An electrocardiogram was performed before and after resynchronization therapy, with QRS measurement in the twelve leads and calculation of its dispersion. Maximum QRS voltages were also measured. An echocardiogram was performed before and after the procedure.

Results: The ejection fraction increased from 29.8 ± 4.7 to $41.2 \pm 10.7\%$ ($p=0.000$). The linear correlation between ejection fraction and dispersion of QRS at six months of follow-up was significant ($r=0.34$ and $p=0.02$). Women showed a greater dispersion of QRS (48.0 ± 24.0 ms vs. 37.14 ± 13.8 ms; $p=0.04$). QRS voltages were predominantly negative in aVR (-0.52 ± 0.58 vs. 0.28 ± 0.42 mV; $p=0.032$) and positive in V_5 (0.71 ± 1.12 vs. -0.15 ± 1.20 mV; $p=0.023$) for responders in relation to non-responders.

Conclusions: The dispersion of QRS, increased in the electrocardiogram with left bundle branch block and decreased after resynchronization, showed a significant correlation with the ejection fraction. QRS narrowing after resynchronization was significant for responders. The predominantly positive voltages in aVR and negative in V_5 could adequately predict which patients will not respond adequately to cardiac resynchronization therapy.

Key words: Cardiac resynchronization therapy, Electrocardiogram, Heart failure, Left bundle branch block, Electrical dyssynchrony index, Left ventricle

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) continúa siendo un reto para la cardiología, su prevalencia en Estados Unidos, se estima alrededor de 2,4 % en adultos. A pesar del tratamiento médico óptimo, su hospitalización por descompensación y la muerte continúan siendo elevadas en los cinco primeros años del diagnóstico¹. En los pacientes con ICC, los trastornos de conducción intraventricular constituyen un poderoso marcador de mal pronóstico, particularmente el bloqueo de rama izquierda del Haz de His (BRIHH)²⁻⁴.

La asincronía cardíaca es compleja y multifacética. La prolongación del intervalo atrio-ventricular (AV) retrasa la contracción sistólica, que podría dar lugar al llenado diastólico precoz. La presión auricular cae

cuando las aurículas se relajan. Si la contracción ventricular se retrasa, las presiones diastólicas del ventrículo izquierdo (VI) exceden la presión auricular y se produce insuficiencia mitral diastólica. La pérdida de la precarga ventricular lleva entonces a una reducción de la contractilidad del VI, por la pérdida del mecanismo de Starling. El retraso de las conducciones inter e intraventricular causan contracción asincrónica entre regiones de la pared del VI (asincronía ventricular), lo que perjudica la eficacia cardíaca y reduce el volumen latido y la presión arterial sistólica. La función del músculo papilar mal coordinada puede causar o agravar la insuficiencia mitral sistólica funcional y un rendimiento deteriorado promueve el remodelado del VI⁵.

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) ayuda

a restaurar la sincronización AV, inter e intraventricular, con lo que mejora la función del VI, se reduce la insuficiencia mitral funcional y se induce remodelado inverso del VI, evidenciado por aumentos del tiempo de llenado del VI y su fracción de eyección (FEVI) y disminuciones de los volúmenes diastólicos y sistólicos finales del VI, de la insuficiencia mitral y la discinesia septal. El mecanismo dominante del beneficio probablemente varíe de un paciente a otro y en un mismo paciente con el paso del tiempo. Es posible que ninguna medición por sí sola diagnostique con exactitud la respuesta a la TRC, ya que los mecanismos del beneficio son muy heterogéneos⁵.

Los estudios MADIT-CRT y RAFT, han demostrado la utilidad de la TRC en pacientes con ICC y BRIHH^{4,6}.

La búsqueda de parámetros clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y valores programables como los intervalos AV e interventriculares (VV) de los dispositivos de TRC han centrado la atención de los electrofisiólogos desde los inicios de esta terapia eléctrica para encontrar el candidato ideal de ser respondedor a la TRC⁸⁻¹².

A pesar de estos esfuerzos, del 20 al 40 % de los pacientes que reciben un dispositivo para TRC, continúan mostrando una respuesta no favorable a esta forma de tratamiento¹³.

En el Cardiocentro Ernesto Che Guevara se comienza la implantación de dispositivos para TRC a inicios de 2010, donde se implantan aproximadamente entre 6 a 10 dispositivos por año, siempre a partir de los criterios de los expertos y las guías para la selección de los pacientes. Criterios que han cambiado a medida que han aparecido los resultados de los diferentes estudios que hasta el momento se han mencionado. En nuestra institución, se implanta un promedio de 15 a 20 dispositivos por millón de habitantes. El objetivo de esta investigación es describir resultados preliminares de variables electrocardiográficas asociadas a una mejor respuesta a la TRC.

MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo con 19 pacientes, de un total de 23, que recibieron dispositivo para TRC en el Cardiocentro Ernesto Che Guevara de Santa Clara, Cuba, entre enero de 2010 y junio de 2014. El período mínimo de seguimiento fue de 11 meses. Las variables incluidas en el estudio pertenecen a los seis meses iniciales de seguimiento.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética y

el Consejo Científico del centro antes mencionado.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con bloqueo de rama izquierda y QRS > 120 milisegundos (ms) y ritmo sinusal.
2. FEVI \leq 35 %.
3. No evidencias de hipertensión pulmonar, descartada por ecocardiografía.
4. Arterias coronarias epicárdicas angiográficamente sin lesiones ateroscleróticas.
5. No evidencias clínicas al interrogatorio de cardiopatía isquémica.
6. Electrodo de seno coronario colocado en la vena lateral izquierda.
7. Clase funcional II-IV según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés), con tratamiento ambulatorio.
8. Ausencia de respuesta al tratamiento farmacológico óptimo.

Seguimiento y exclusión

Los pacientes fueron atendidos en consulta externa a la semana, al mes y a los tres y seis meses de implantado el dispositivo. De los 23 pacientes se excluyeron 4 por las siguientes causas:

- TRC con fibrilación atrial crónica y cardiopatía isquémica demostrada: 1
- Muerte por descompensación cardíaca: 1
- Electrodo del VI no ubicado en la vena lateral: 2

Ecocardiograma

Se consideraron inicialmente los criterios clásicos de la ecocardiografía para la inclusión de los pacientes según las guías 2007¹⁴. En el 2010 se realizó una actualización de la mencionada guía y la ecocardiografía pasó a un segundo plano, de ahí que fuera de interés la FEVI calculada por los métodos de Simpson y de área-longitud. También se estimaron las presiones del tronco de la arteria pulmonar¹⁵ y se calcularon la FEVI, el diámetro telediastólico del VI y su volumen telesistólico antes de la implantación del dispositivo de TRC y a los seis meses después de implantado; variables útiles para clasificar a los pacientes en respondedores o no a la TRC.

Electrocardiograma (ECG)

ECG con BRIHH y duración del QRS > 120 ms para la clase funcional III-IV de la NYHA y QRS > 150 ms para los pacientes con clase II de la NYHA, según la ac-

tualización de las guías 2010, que fue cuando se inició el estudio¹⁵. Se realizó medición manual del QRS en las 12 derivaciones del ECG, registradas al unísono, estandarizado donde 10 milímetros (mm) equivalen a 1 milivoltio y la velocidad del papel fue de 25 mm/segundo. El QRS se midió desde la deflexión inicial de la onda hasta su terminación en el punto J, se calculó la diferencia de medida del QRS más ancho (QRSa) menos el QRS más estrecho (QRSe) y se obtuvo la variable dispersión del QRS (dQRS).

$$\text{Fórmula: } dQRS = QRSa - QRSe$$

Inmediatamente después de la implantación se programaron los siguientes parámetros en el dispositivo: VV sincrónico y retraso (*delay*) AV entre 100 y 120 ms, esto último en dependencia de la conducción AV con BRIHH. Si la conducción AV con BRIHH era igual o inferior a 130 ms, se programaba a 100 ms; si era superior a 130 ms, se programaba 120 ms. Una vez programados estos dos parámetros, se realizó ECG donde se calculó la dQRS.

Se midió, en las doce derivaciones, el mayor de los voltajes del QRS, desde su inicio en la línea basal hasta la cúspide de la R o el nadir de la S.

Selección de pacientes respondedores y no respondedores

Se consideraron respondedores aquellos pacientes con decremento > 15 % del volumen telesistólico del VI, un

incremento de 5 % de la FEVI y mejoría de la clase funcional comprobado con la caminata de los 6 minutos. Los pacientes que no alcanzaron los valores mencionados se consideraron no respondedores.

Análisis estadístico

Se utilizó una base de datos creada en el paquete estadístico SPSS v.17.0 para Windows. Se comprobó la distribución normal de la muestra y se obtuvo $p > 0.05$ para la prueba Shapiro-Wilk, lo que nos permitió realizar otras pruebas paramétricas. Se realizó distribución de frecuencia de las variables numéricas en estudio y comparaciones de medias y regresión lineal para comprobar la existencia de asociación estadística: significativo ($p \leq 0.05$), altamente significativo ($p \leq 0.001$) y no significativo ($p \geq 0.05$).

RESULTADOS

Se estudiaron 12 hombres y 7 mujeres (**Tabla 1**). Todas las mujeres estudiadas fueron respondedoras a la TRC y solo 4 hombres (21 %) fueron no respondedores. La media de la FEVI previa a la TRC fue similar para ambos sexos y para los grupos de respondedores o no, entre 29,2 y 30,6 %. El incremento, en cuanto a la media, de la FEVI en los respondedores fue discretamente superior en el grupo de las mujeres (47,2 vs. 42,4 %) sin mostrar diferencias significativas ($p = 0.262$). El grupo de no respondedores mostró una caída para la media de la FEVI. El incremento de esta variable para toda la muestra fue desde $29,8 \pm 4,70$ % hasta $41,2 \pm 10,7$ %,

Tabla 1. Distribución de los pacientes según sexo, media para la edad, respuesta a la TRC y media de la FEVI antes y seis meses después de la implantación del dispositivo.

Respuesta	Sexo		Edad $\bar{x} \pm DE$	FEVI		
	Nº	%		Pre-TRC $\bar{x} \pm DE$	Post-TRC $\bar{x} \pm DE$	
Respondedores	Femenino	7	36,8	51,4 \pm 15,01	29,8 \pm 7,35	47,2 \pm 7,04
	Masculino	8	42,1	59,0 \pm 7,07	29,2 \pm 6,01	42,4 \pm 7,97
No respondedores	Femenino	0	0	-	-	-
	Masculino	4	21,0	43,0 \pm 1,41	30,6 \pm 2,50	22,8 \pm 1,34
Ambos	Femenino	7	36,8	51,4 \pm 15,01	29,8 \pm 7,35	47,2 \pm 7,04
	Masculino	12	63,1	54,43 \pm 9,72	29,8 \pm 4,59	37,5 \pm 11,3
Total		19	100	53,1 \pm 11,6	29,8 \pm 4,70	41,2 \pm 10,7

\bar{x} , media; DE, desviación estándar

$p \geq 0.05$ para las comparaciones de media de la FEVI en cuanto a sexo en respondedores.

$p \geq 0.05$ para las comparaciones de media de la edad en cuanto a sexo.

Tabla 2. Distribución de la media para la dispersión del QRS previo e inmediatamente después de la implantación, según la respuesta a la TRC.

Respuesta	Sexo		Dispersión del QRS	
	Nº	%	Con BRIHH $\chi \pm DE$	Post-TRC $\chi \pm DE$
Respondedores	Femenino	7 36,8	48,0 ± 24,0	24,0 ± 8,9
	Masculino	8 42,1	40,0 ± 28,0	28,0 ± 10,9
No respondedores	Femenino	0 0	-	-
	Masculino	4 21,0	30,0 ± 14,1	30,0 ± 14,1
Ambos (Total)	Femenino	7 36,8	48,0 ± 24,0	24,0 ± 8,9
	Masculino	12 63,1	37,14 ± 13,8	28,57 ± 10,6

χ , media; DE, desviación estándar

$p > 0.05$ para todas las comparaciones de media entre respondedores y no respondedores
 $p = 0.000$ para comparaciones de media de dQRS antes y después de la TRC en los respondedores.

$p = 0.04$ para comparaciones de dQRS antes de la TRC (con BRIHH) por sexo en los respondedores.

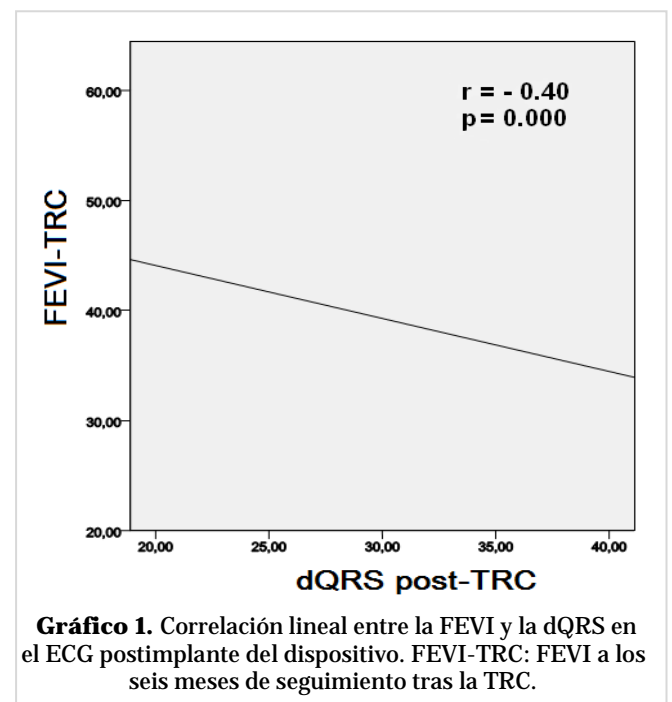
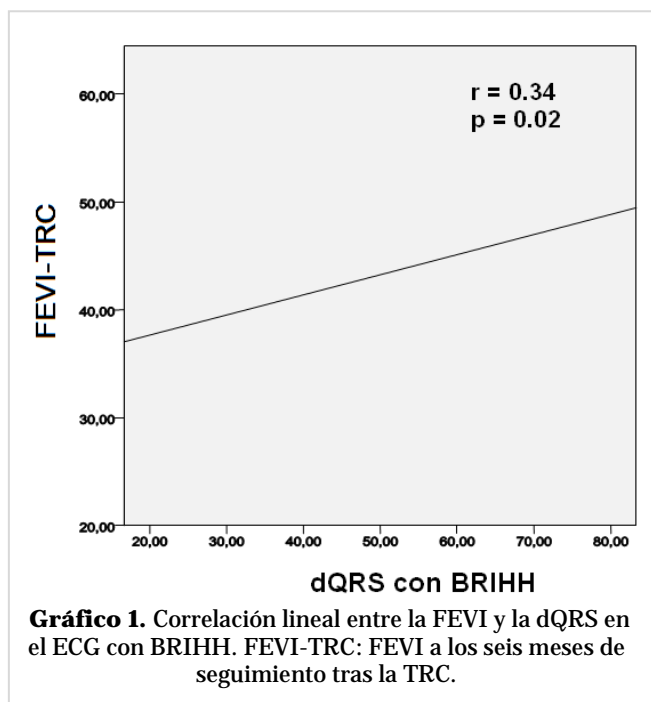
$p = 0.000$.

La dQRS, (Tabla 2) con BRIHH, mostró un valor superior en los respondedores de sexo femenino comparado con los masculinos (40,0±28,0 vs. 48,0±24,0 ms); sin embargo, no mostró diferencias significativas ($p > 0.05$). Inmediatamente después de implantado y reprogramado el dispositivo, según se explicó en el método, se realizó ECG y se calculó la dQRS; obsérvese

que el decremento de la dQRS en los hombres respondedores fue de 28,0±10,9 ms y en las mujeres, 24,0±8,9 ms ($p = 0.234$). Las comparaciones de media de la dQRS, con BRIHH y posresincronización, respecto al sexo (hombres 40,0±28,0 vs. 28,0±10,9 ms y mujeres 48,0±24,0 vs. 24,0±8,9 ms) mostraron diferencias significativas ($p = 0.000$). La comparación de media de la dQRS para el total de la muestra estudiada fue de 37,14±13,8 vs. 48,0±24,0 ms, en masculinos y femeninos, respectivamente; lo que demuestra diferencias significativas ($p = 0.04$). En el

grupo de los no respondedores este valor de dQRS (30,0±14,1 ms) no varió.

Una correlación lineal, para el grupo de los respondedores, entre la FEVI a los seis meses de seguimiento (Gráfico 1), como variable dependiente y la dQRS con BRIHH como independiente mostró un coeficiente de correlación $r = 0.34$ y $p = 0.02$. La misma prueba estadística fue aplicada para los respondedores



res entre la FEVI a los seis meses de seguimiento y la dQRS en el ECG después de la TRC (**Gráfico 2**), y se constató que a medida que decrecía la dQRS se incrementaba la FEVI ($r = -0.40$ y $p = 0.000$).

La distribución de los valores de media para los QRS más anchos medidos con BRIHH e inmediatamente después de la TRC se muestra en la **tabla 3**. El grupo de los respondedores presentó una media del QRS más ancho superior a la de los no respondedores ($172,7 \pm 16,1$ vs. $150 \pm 14,1$ ms), sin existir diferencias significativas ($p > 0.05$). Una vez implantado el dispositivo, el QRS se estrechó en los respondedores desde $172,7 \pm 16,1$ hasta $105 \pm 13,8$ ms ($p = 0.000$). El decremento en la media del ancho del QRS para los no respondedores fue de hasta 120 ms, sin demostrar diferencias significativas ($p > 0.05$).

El voltaje del QRS en las doce derivaciones permitió identificar diferencias en algunas de ellas (D_1 , aVL, aVR, V_5) según el grupo de pacientes (respondedores o no) (**Tabla 4**). Los respondedores mostraron mayores voltajes de la onda R en D_1 que los no respondedores ($0,71 \pm 0,17$ vs. $0,27 \pm 0,17$ mV; $p = 0.008$), así sucedió también para el voltaje de la R en aVL ($0,68 \pm 0,25$ vs. $0,10 \pm 0,14$ mV; $p = 0.045$). El voltaje del QRS en aVR en los respondedores fue predominantemente negativo, comparado con los no respondedores en quienes fue positivo ($-0,52 \pm 0,58$ vs. $0,28 \pm 0,42$ mV; $p = 0.032$). Para V_5 la media del QRS fue positivo, con R de $0,71 \pm 1,12$ mV, al compararlo con los no respondedores donde predominaron las negatividades del QRS ($-0,15 \pm 1,20$ mV; $p = 0.023$).

DISCUSIÓN

El 100 % de las mujeres seleccionadas para nuestro estudio fueron respondedoras a la TRC, la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de 2013 sobre estimulación y terapia de resincronización cardíaca, al explicar las posibilidades de mejor respuesta a

la TRC, mencionan que los criterios expuestos en la guía representan la visión mayoritaria del grupo de trabajo, pero no todos los que contribuyeron estaban de acuerdo. Varias declaraciones se basan en el análisis por subgrupos de ensayos clínicos aleatorizados, lo que plantea muchos problemas de interpretación (interrelación entre morfología y duración del QRS, diferencias por sexo en la respuesta, beneficio diagnóstico en pacientes isquémicos o no isquémico) o con áreas de incertidumbre que aún son objeto de estudio (papel potencial de la asincronía ecocardiográfica en el QRS estrecho). Y terminan diciendo que futuros estudios podrían cambiar el conocimiento y las recomendaciones⁵.

A nuestro entender relacionan un grupo de criterios que demuestran que existe heterogeneidad en la selección de las muestras en los estudios de TRC. Para

Tabla 3. Distribución de los valores de media para los QRS más anchos medidos con BRIHH e inmediatamente después de la resincronización.

Respuesta	QRS más ancho (mvolts)	
	Con BRIHH $\chi \pm DE$	Post-resincronización $\chi \pm DE$
Respondedores	172,7 \pm 16,1	105,4 \pm 13,8
No respondedores	150,0 \pm 14,1	120,0 \pm 0,00
Total	169,2 \pm 17,5	107,6 \pm 22,4

χ , media; DE, desviación estándar

$p \geq 0.05$ para todas las comparaciones de media entre respondedores y no respondedores.

$p = 0.000$ para comparaciones de media del QRS más ancho con BRIHH y posresincronización en los respondedores.

Tabla 4. Distribución de los valores de media para los mayores voltajes del QRS en algunas derivaciones del ECG, según respuesta a la TRC.

Respuesta	Mayor voltaje del QRS con BRIHH (mvolts)			
	D_1^*	aVL**	aVR ^Ω	$V_5^{\Omega\Omega}$
Respondedores	0,71 \pm 0,17	0,68 \pm 0,25	-0,52 \pm 0,58	0,71 \pm 1,12
No respondedores	0,27 \pm 0,17	0,10 \pm 0,14	0,28 \pm 0,42	-0,15 \pm 1,20
Total	0,65 \pm 0,23	0,59 \pm 0,40	-0,43 \pm 0,58	0,58 \pm 1,13

χ , media; DE, desviación estándar

* $p = 0.008$ ^Ω $p = 0.032$

** $p = 0.045$ ^{ΩΩ} $p = 0.023$

este estudio, en función de homogeneizar la muestra (véase criterios de inclusión), se estudiaron 19 pacientes sin clínica referida de cardiopatía isquémica, con arterias epicárdicas sin lesiones angiográficas y con el electrodo del VI colocado en la vena lateral. Sin embargo, a pesar de este intento de homogeneizar, el grupo de mujeres estudiadas en su totalidad respondió a la TRC; mientras que solo lo hizo el 66 % de los hombres. Ellas representaron el 36,8 % del total de la muestra.

Xu y colaboradores¹⁶, mencionan en su estudio, que coincide con los resultados porcentuales del nuestro, que el porcentaje de mujeres estudiadas con TRC ha sido siempre inferior en la mayoría de las investigaciones; además, plantean que ambos géneros tienen igual respuesta significativa a la TRC al referirse al incremento de la FEVI. Esto último también coincide con nuestros resultados, pues a pesar de que las mujeres tuvieron mayor FEVI que los hombres respondedores (47,2 vs. 42,4 %), no existieron diferencias significativas. Sin embargo, Varma *et al.*¹⁷, demostraron diferencias de género al describir que con un QRS > 150 ms respondieron a la TRC el 86 % de las mujeres vs. 36 % de los hombres y con QRS < 150 ms 83 vs. 69 %, respectivamente. Loring *et al.*¹⁸, plantean que la mejor respuesta a la TRC de las mujeres respecto a los hombres puede deberse a un mayor número de falsos positivos al seleccionar los BRIHH en el sexo masculino y no a diferencias de otras variables ya estudiadas.

No se encontró ningún informe en la literatura revisada¹⁻⁴⁸ que mencione el estudio de la dQRS. Al reflexionar en cuanto a la teoría existente sobre la dispersión de la onda P del ECG³⁹⁻⁴¹, que explica las diferencias regionales en los tiempos de activación atrial por trastornos de la conducción intra e interatrial, se piensa que en presencia de BRIHH, donde se han demostrado retrasos eléctricos de algunas zonas del corazón –por ejemplo de la pared lateral del VI con respecto al septum interventricular^{5,18}–, también podrían encontrarse valores máximos y mínimos de duración del QRS que permitieran calcular su dispersión, por lo cual se decidió estudiar esta nueva variable.

La observación preliminar que podemos mencionar es la mayor dQRS en el sexo femenino (100 % respondedoras a la TRC), al igual que el decremento de esta dQRS, al comparar los ECG antes (con BRIHH) e inmediatamente después la TRC, que fue más marcado en las mujeres; además de las correlaciones significativas de la FEVI en el ecocardiograma de seguimiento con la

dQRS. Se podría estar entonces en presencia de una nueva variable a evaluar en posteriores estudios, la dQRS, la cual demostró en nuestra investigación, que la mayor dQRS en el ECG con BRIHH (antes de la TRC) y la mayor regresión de ese valor de dispersión tras la TRC, se relacionan mayores incrementos de la FEVI y mejoría de la clase funcional. En otras palabras podría decirse que la dQRS puede convertirse en una excelente variable para predecir el resultado de la TRC.

Se propone denominar a la dQRS: **índice de disincronía eléctrica del VI en presencia de bloqueo de rama izquierda**. Los resultados preliminares que se exponen demuestran la existencia de mayor dQRS en pacientes con los QRS más anchos en presencia de BRIHH y se ha comprobado la existencia de mayor disincronía eléctrica en pacientes con QRS > 150 ms^{5,17,18}; aspecto este muy bien señalado por Varma⁴² en 2009, al demostrar retrasos en la activación del ventrículo izquierdo. Además, la regresión de la dQRS, es mayor en los que responden favorablemente a la TRC, lo que puede estar asociado al restablecimiento de la sincronía eléctrica y tendría que demostrarse desde el punto de vista electrofisiológico. Se observó además que las derivaciones más anchas fueron D₁ y aVL, resultados no mostrados en este artículo, que serán objeto de posterior publicación.

El ancho del QRS siempre ha sido cuestión de interés para seleccionar los respondedores o no a la TRC, en las guías de actuación^{5,14,15} se menciona el beneficio de este tratamiento en los pacientes con BRIHH > 150 ms^{5,38}. Se ha considerado que un QRS inferior a 130 ms puede predecir una mala respuesta a la TRC⁴³.

Dupont *et al.*⁴⁴, señalan la importancia de la morfología y duración del QRS para obtener una mejor respuesta a la TRC, ellos consideraron como punto de corte 150 ms, aunque es justo señalar que en su trabajo los pacientes con BRIHH y QRS > 150 ms, tuvieron un incremento de la FEVI de 12±12 % y en aquellos con QRS < 150 ms el incremento de la FEVI fue de 8 ± 10 %; por lo tanto, como el incremento de la FEVI fue mayor a 5 % en ambos grupos, deben considerarse los dos como respondedores, aunque los autores encontraron diferencias significativas entre estos valores (p < 0.05). Sin embargo, Guglin y Curtis⁴⁵, han planteado que es lógico esperar que a mayor duración del QRS mejor será la respuesta del paciente a la TRC, pues es mayor la disincronía eléctrica entre el septum y la pared lateral del VI. Ellos mencionan además que los estudios actuales han demostrado incrementos de la

FEVI de $28,4 \pm 7,3$ % a $33,9 \pm 9,7$ % ($p < 0.001$) en pacientes con QRS entre 120 y 150 ms, y de $26,0 \pm 12,9$ % a $37,0 \pm 12,5$ % ($p < 0.001$), en pacientes con QRS > 150 ms, lo que demuestra que en estos dos grupos el incremento de la FEVI fue de aproximadamente $5,5 \pm 7,3$ % vs. $11,0 \pm 12,1$ % ($p = 0.04$), por lo que no se puede negar la posibilidad de que los pacientes con BRIHH y QRS entre 120-150 ms pueden ser buenos respondedores a la TRC. Por esta razón sugieren continuar estudiando estas diferencias o, sencillamente, dividir los grupos en incrementos pequeños de la FEVI y considerar finalmente que 150 ms no es un número mágico en la decisión de seleccionar un paciente para la TRC. La reducción inicial del ancho del QRS tras la TRC, se ha registrado en el estudio REVERSE como un criterio de buena respuesta a este tipo de terapia eléctrica⁴⁶. Nuestros resultados coinciden con estos planteamientos, pues se encontró que en los pacientes respondedores disminuyó significativamente la anchura del QRS (decremento de la media de 67 ms), mientras que los no respondedores tuvieron una reducción de solo 30 ms.

La morfología del QRS, también está relacionada con la buena respuesta a la TRC^{46,47}, los pacientes con franco BRIHH que reúnen los criterios para este trastorno de conducción intraventricular, han demostrado ser los de mejor respuesta a la TRC. Al igual que se ha mencionado que los pacientes con BRIHH, sin desviación axial del eje del QRS a la derecha o a la izquierda, son mejores respondedores¹⁰.

Nuestros resultados demuestran que los pacientes respondedores tienen voltajes dentro de la normalidad en las derivaciones de los planos frontal y horizontal [D_1 , aVL , aVR , V_5 (**Tabla 4**)]. No se objetivaron las desviaciones del eje eléctrico del QRS, solo se realizó la observación de que en los respondedores existe una tendencia a presentar voltajes normales en las mencionadas derivaciones. Los no respondedores presentaron menores voltajes positivos en las derivaciones del plano frontal (D_1 y aVL) y voltajes predominantemente positivos en aVR y negativos en V_5 , esto último denotó una pobre progresión ascendente del voltaje de la R en las derivaciones precordiales (hasta V_5) en los no respondedores.

García-Seara *et al.*⁴⁸, observaron que los pacientes con BRIHH y desviación axial izquierda del eje eléctrico, a los cuales se les colocaba el electrodo de VI en la vena lateral, tenían una mejor respuesta a la TRC; sin embargo, Brenyo *et al.*¹⁰, demostraron que la mejor

respuesta a la TRC estaba en los pacientes con BRIHH sin desviación axial izquierda del eje del QRS. Loring *et al.*¹⁸, concluyeron que las diferencias encontradas en la respuesta a la TRC entre mujeres y hombres no está asociada a la comorbilidad, pues demostraron que los no respondedores no contaban con un ECG con criterios reales de BRIHH, sino que tenían patrones electrocardiográficos similares que podían estar justificados por demoras de la conducción intraventricular izquierda. Quizás las diferencias encontradas en los voltajes del QRS para los no respondedores, en las derivaciones estudiadas de nuestra muestra, estén relacionadas con otro tipo de trastorno de conducción intraventricular izquierdo y no un verdadero BRIHH.

En adición a lo anterior, Josephson y Wellens⁴⁹, en *Josephson Wellens ECG Lessons: A monthly visit to the 12 lead ECG* han planteado que la presencia de una R terminal positiva en aVR y predominio negativo en V_5 ($R/S < 1$) se asocia a crecimiento o afectación de ventrículo derecho, mencionan además que si estos hallazgos son crónicos pueden predecir una pobre respuesta a la TRC.

CONCLUSIONES

El ECG continúa siendo una herramienta útil al seleccionar a los pacientes para TRC. La mayor $dQRS$ en el ECG con BRIHH tuvo una asociación significativa con el incremento de la FEVI a los seis meses de seguimiento tras la TRC. La reducción significativa de la $dQRS$ tras la TRC demostró correlación significativa con el aumento de la FEVI en el seguimiento. Las mujeres presentaron mayores valores de $dQRS$ en el ECG con BRIHH y demostraron ser las de mejor respuesta a la TRC. El estrechamiento del QRS, que coincide con la reducción de la $dQRS$, tras la TRC fue significativa en los respondedores. Los pacientes con voltajes predominantemente positivos en aVR y negativos en V_5 no respondieron adecuadamente a la TRC, observación que puede ser útil al seleccionar a los pacientes para este tipo de tratamiento. La $dQRS$ pudiera ser una variable útil para predecir la respuesta a la TRC.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio con una muestra pequeña, con implantación del electrodo de VI en la vena lateral, y donde no se aplicaron pruebas funcionales de gran valor, como la tomografía por emisión de fotón único o la resonancia magnética nuclear, para descartar la presencia de cardiopatía isquémica; por lo que su au-

sencia fue solo definida por la clínica y la coronariografía. Por ello los resultados aquí obtenidos necesitan ser reproducidos y evaluados en muestras con diferentes características y comorbilidades. Además, no se evalúan otras variables electro y ecocardiográficas ampliamente difundidas en la literatura revisada. Por último, no haber comprobado la posible relación entre QRS más ancho/dispersión del QRS/disincronía eléctrica del VI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-e209.
2. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, *et al.* Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1834-43.
3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-38.
4. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385-95.
5. Brignole M, Auricchio A, Barón-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, *et al.* Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre estimulación cardiaca y terapia de resincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:58.e1-e60.
6. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, *et al.* Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123:1061-72.
7. Cuoco FA, Gold MR. Optimization of cardiac resynchronization therapy: Importance of programmed parameters. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:110-8.
8. Holmqvist F, Daubert JP. More bad news for cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients: What to do? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:1123-4.
9. Sebag FA, Martins RP, Defaye P, Hidden-Lucet F, Mabo P, Daubert JC, *et al.* Reverse electrical remodeling by cardiac resynchronization therapy: Prevalence and clinical impact. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:1219-27.
10. Brenyo A, Rao M, Barsheshet A, Cannom D, Quesada A, McNitt S, *et al.* QRS axis and the benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with mildly symptomatic heart failure enrolled in MADIT-CRT. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:442-8.
11. Cochet H, Denis A, Ploux S, Lumens J, Amraoui S, Derval N, *et al.* Pre- and intra-procedural predictors of reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy: An MRI Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:682-91.
12. Arbelo E, Tolosana JM, Trucco E, Penela D, Borràs R, Doltra A, *et al.* Fusion-optimized intervals (FOI): a new method to achieve the narrowest QRS for optimization of the AV and VV intervals in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:283-92.
13. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, *et al.* Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53.
14. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, *et al.* Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2007;28: 2256-95.
15. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, *et al.* 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010;31:2677-87.
16. Xu YZ, Friedman PA, Webster T, Brooke K, Hodge DO, Wiste HJ, *et al.* Cardiac resynchronization therapy: Do women benefit more than men? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:172-8.
17. Varma N, Manne M, Nguyen D, He J, Niebauer M, Tchou P. Probability and magnitude of response to cardiac resynchronization therapy according to QRS

- duration and gender in nonischemic cardiomyopathy and LBBB. *Heart Rhythm*. 2014;11:1139-47.
18. Loring Z, Caños DA, Selzman K, Herz ND, Silverman H, MaCurdy TE, *et al*. Left bundle branch block predicts better survival in women than men receiving cardiac resynchronization therapy: long-term follow-up of ~ 145,000 patients. *JACC Heart Fail*. 2013;1:237-44.
 19. Ford J, Sears S, Ramza B, Reynolds DW, Nguyen P, Fedewa M, *et al*. The Registry Evaluating Functional Outcomes of Resynchronization Management (REFORM): Quality of life and psychological functioning in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:43-51.
 20. Lindsay BD. Perspective on cost-effective utilization of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:75-6.
 21. Hayat SA, Kojodjojo P, Mason A, Benfield A, Wright I, Whinnett Z, *et al*. Malfunction of subpectorally implanted cardiac resynchronization therapy defibrillators due to weakened header bond. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:351-5.
 22. Doguet F, Honoré C, Godin B, Anselme F. Isolation of the phrenic nerve to suppress diaphragmatic contraction induced by cardiac resynchronization. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:778-80.
 23. D'Onofrio A, Botto G, Mantica M, La Rosa C, Occhetta E, Verlatto R, *et al*. Incremental value of larger interventricular conduction time in improving cardiac resynchronization therapy outcome in patients with different QRS duration. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:500-6.
 24. Lenarczyk R, Kowalski O, Sredniawa B, Pruszkowska-Skrzep P, Mazurek M, Jędrzejczyk-Patej E, *et al*. Implantation feasibility, procedure-related adverse events and lead performance during 1-year follow-up in patients undergoing triple-site cardiac resynchronization therapy: A substudy of TRUST CRT randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:1228-36.
 25. Derval N, Bordachar P, Lim HS, Sacher F, Ploux S, Laborderie J, *et al*. Impact of pacing site on QRS duration and its relationship to hemodynamic response in cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:1012-20.
 26. Bose A, Kandala J, Upadhyay GA, Riedl L, Ahmado I, Padmanabhan R, *et al*. Impact of myocardial viability and left ventricular lead location on clinical outcome in cardiac resynchronization therapy recipients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:507-13.
 27. van Boven N, Bogaard K, Ruiter J, Kimman G, Theuns D, Kardys I, *et al*. Functional response to cardiac resynchronization therapy is associated with improved clinical outcome and absence of appropriate shocks. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:316-22.
 28. Kandala J, Upadhyay GA, Altman RK, Bose A, Heist EK, Mela T, *et al*. Electrical delay in apically positioned left ventricular leads and clinical outcome after cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:182-7.
 29. Gold MR, Leman RB, Wold N, Sturdivant JL, Yu Y. The effect of left ventricular electrical delay on the acute hemodynamic response with cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:624-30.
 30. Bogaard MD, Hesselink T, Meine M, Loh P, Hauer RN, Cramer MJ, *et al*. The ECG in cardiac resynchronization therapy: influence of left and right ventricular preactivation and relation to acute response. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:1237-45.
 31. Ploux S, Verdoux H, Whinnett Z, Ritter P, Dos Santos P, Picard F, *et al*. Depression and severe heart failure: Benefits of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:631-6.
 32. Noyes K, Veazie P, Hall WJ, Zhao H, Buttaccio A, Thevenet-Morrison K, *et al*. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the MADIT-CRT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:66-74.
 33. Huizar JF, Kaszala K, Koneru JN, Thacker LR, Ellenbogen KA. Comparison of different pacing strategies to minimize phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:1008-14.
 34. Rickard J, Cheng A, Spragg D, Cantillon D, Baranowski B, Varma N, *et al*. A clinical prediction rule to identify patients at heightened risk for early demise following cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:278-82.
 35. Weinstock J, Estes NA. Cardiac resynchronization therapy: extending current responses to phrenic nerve stimulation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:491-3.

36. Ortega M, Merino JL, Blanco FV, Gutiérrez-Larraya F. Cardiac resynchronization therapy in an infant with double outlet right ventricle and mechanical dyssynchrony. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:781-3.
37. van Boven N, Theuns D, Bogaard K, Ruiters J, Kimman G, Berman L, *et al.* Atrial fibrillation in cardiac resynchronization therapy with a defibrillator: a risk factor for mortality, appropriate and inappropriate shocks. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:1116-22.
38. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:163-8.
39. Dilaveris PE, Gialafos JE. P-wave dispersion: A novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001;6:159-65.
40. Chávez E, Carmona R. Dispersión de la onda P, uso del método manual de medición como recomendación para la práctica médica. Experiencia del Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". *CorSalud* [Internet]. 2011 [citado 30 Ene 2015];3:303-9. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2011/v3n4a11/dispersion.htm>
41. Chávez E, González E, Llanes MC, Garí M, García J, Fernández E, *et al.* Dispersión de la onda P en niños hipertensos, su relación con el peso corporal. *CorSalud* [Internet]. 2012 [citado 30 Ene 2015];4:272-7. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2012/v4n4a12/ondap.html>
42. Varma N. Left ventricular conduction delays and relation to QRS configuration in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2009;103:1578-85.
43. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369:1395-405.
44. Dupont M, Rickard J, Baranowski B, Varma N, Dresing T, Gabi A, *et al.* Differential response to cardiac resynchronization therapy and clinical outcomes according to QRS morphology and QRS duration. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:592-8.
45. Guglin M, Curtis AB. QRS duration criteria to select patients for cardiac resynchronization therapy: Cardiac resynchronization therapy: 150 is not a magic number!. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:429-35.
46. Gold MR, Thébault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, *et al.* Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation*. 2012;126(7):822-9.
47. Al Hebaishi YS, Al Shehri HZ, Al Moghairi AM. Predictors of cardiac resynchronization therapy response: The pivotal role of electrocardiogram. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2013 [citado 05 Feb 2015];2013:837086 [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3615583/pdf/TSWJ2013-837086.pdf>
48. García-Seara J, Martínez-Sande JL, Cid B, Gude F, Bastos M, Domínguez M, *et al.* Influencia del eje eléctrico QRS preimplante en la respuesta a la terapia de resincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1245-52.
49. Josephson ME, Wellens HJ. The ECG in left bundle branch block and heart failure. *Heart Rhythm*. 2015;12:250-1.

QRS dispersion as an index of dyssynchrony in left bundle branch block and of synchrony after cardiac resynchronization therapy: A variable of successful response

Elibet Chávez González^{a,*}✉, MD, PhD; Alain Alonso Herrera^{b,*}, MD; Raimundo Carmona Puerta^{a,*}, BN; Damián Pérez Cabrera^c, MD; Ramiro R. Ramos Ramírez^{a,*}, MD, MSc; Walker Gómez Paima^d, MD; Francisco L. Moreno-Martínez^{e,*}, MD

^a Department of Cardiac Electrophysiology and Pacing.

^b Postoperative Intensive Care Unit.

^c Department of Echocardiography. Arnaldo Milian Castro University Hospital. Villa Clara, Cuba.

^d Department of Cardiology. Celestino Hernández Robau University Hospital. Villa Clara, Cuba.

^e Hemodynamics and Interventional Cardiology Unit.

* Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Villa Clara, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Recibido: February 12, 2015

Accepted: March 19, 2015

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

CHF: chronic heart failure

CRT: cardiac resynchronization therapy

LBBB: left bundle branch block

LV: left ventricle

LVEF: LV ejection fraction

QRSd: QRS dispersion

On-Line Versions:

[Spanish](#) - [English](#)

✉ E Chávez González
Calle 1^o Nº 18 e/ Unión y Río
Reperto Ramón Ruiz del Sol
Santa Clara, CP 50200.

Villa Clara, Cuba. E-mail address:
elibet@capiro.vcl.sld.cu

ABSTRACT

Introduction: Left bundle branch block is an important marker of poor prognosis in patients with heart failure. Resynchronization therapy can improve the function of the left ventricle in these cases.

Objective: To describe electrocardiographic variables associated with a better response to cardiac resynchronization.

Method: A total of 19 patients, 7 women and 12 men, with left bundle branch block and ejection fraction $\leq 35\%$ were studied. An electrocardiogram was performed before and after resynchronization therapy, with QRS measurement in the twelve leads and calculation of its dispersion. Maximum QRS voltages were also measured. An echocardiogram was performed before and after the procedure.

Results: The ejection fraction increased from 29.8 ± 4.7 to $41.2 \pm 10.7\%$ ($p=0.000$). The linear correlation between ejection fraction and dispersion of QRS at six months of follow-up was significant ($r=0.34$ and $p=0.02$). Women showed a greater dispersion of QRS (48.0 ± 24.0 ms vs. 37.14 ± 13.8 ms; $p=0.04$). QRS voltages were predominantly negative in aVR (-0.52 ± 0.58 vs. 0.28 ± 0.42 mV; $p=0.032$) and positive in V₅ (0.71 ± 1.12 vs. -0.15 ± 1.20 mV; $p=0.023$) for responders in relation to non-responders.

Conclusions: The dispersion of QRS, increased in the electrocardiogram with left bundle branch block and decreased after resynchronization, showed a significant correlation with the ejection fraction. QRS narrowing after resynchronization was significant for responders. The predominantly positive voltages in aVR and negative in V₅ could adequately predict which patients will not respond adequately to cardiac resynchronization therapy.

Key words: Cardiac resynchronization therapy, Electrocardiogram, Heart failure, Left bundle branch block, Electrical dyssynchrony index, Left ventricle

Palabras clave: Terapia de resincronización cardíaca, Electrocardiograma, Insuficiencia cardíaca, Bloqueo de rama izquierda, Índice de disincronía eléctrica, Ventrículo izquierdo

Dispersión del QRS como índice de disincronía en el bloqueo de rama izquierda y de sincronía tras la terapia de resincronización cardíaca, una variable de respuesta exitosa

RESUMEN

Introducción: En pacientes con insuficiencia cardíaca, el bloqueo de rama izquierda del haz de His constituye un importante marcador de mal pronóstico, en ellos la terapia de resincronización puede mejorar la función del ventrículo izquierdo.

Objetivo: Describir variables electrocardiográficas asociadas a una mejor respuesta de la resincronización cardíaca.

Método: Se estudiaron 19 pacientes, 7 mujeres y 12 hombres con bloqueo de rama izquierda y fracción de eyección $\leq 35\%$. Se realizó electrocardiograma antes y después de la terapia de resincronización, medición del QRS en las doce derivaciones y cálculo de su dispersión, se midieron voltajes máximos del QRS, y se realizaron ecocardiografías antes y después del procedimiento.

Resultados: La fracción de eyección se incrementó desde $29,8 \pm 4,7$ hasta $41,2 \pm 10,7\%$ ($p=0.000$). La correlación lineal entre fracción de eyección y dispersión del QRS a los seis meses de seguimiento fue significativa ($r=0.34$ y $p=0.02$); las mujeres presentaron mayor dispersión del QRS ($48,0 \pm 24,0$ vs. $37,14 \pm 13,8$ ms; $p=0.04$). Los voltajes del QRS fueron predominantemente negativos en aVR ($-0,52 \pm 0,58$ vs. $0,28 \pm 0,42$ mvolt; $p=0.032$) y positivos en V_5 ($0,71 \pm 1,12$ vs. $-0,15 \pm 1,20$ mvolt; $p=0.023$) para los respondedores en relación con los no respondedores.

Conclusiones: La dispersión del QRS incrementada en el electrocardiograma con bloqueo de rama izquierda y la disminución de la dispersión del QRS posresincronización demostraron correlaciones significativas con la fracción de eyección; además, el estrechamiento del QRS tras la resincronización fue significativo para los respondedores. Los voltajes predominantemente positivos en aVR y negativos en V_5 , pudieran predecir cuáles pacientes no responderán adecuadamente a la terapia de resincronización cardíaca.

Palabras clave: Terapia de resincronización cardíaca, Electrocardiograma, Insuficiencia cardíaca, Bloqueo de rama izquierda, Índice de disincronía eléctrica, Ventrículo izquierdo

INTRODUCTION

Chronic heart failure (CHF) remains a challenge for cardiology; its prevalence in the United States is estimated around 2.4% in adults. Despite optimal medical treatment, hospitalization for decompensation and death remain high in the first five years after its diagnosis¹. Intraventricular conduction disorders are a powerful marker of poor prognosis in patients with CHF, particularly left bundle branch block (LBBB)²⁻⁴.

Cardiac asynchrony is complex and multifaceted. The prolongation of the atrioventricular (AV) interval delays systolic contraction, which could lead to early

diastolic filling. Atrial pressure falls when the atria relax. If ventricular contraction is delayed, the diastolic pressure of the left ventricle (LV) exceeds atrial pressure and diastolic mitral regurgitation occurs. The loss of ventricular preload then leads to a reduction of LV contractility, by the loss of Starling mechanism. The delay of inter- and intraventricular conduction causes asynchronous contraction between regions of the LV wall (ventricular asynchrony), which affects efficiency and reduces cardiac stroke volume and systolic blood pressure. A poorly coordinated function of the papillary muscle can cause or aggravate functional systolic

mitral regurgitation, and a deteriorated performance may lead to LV remodeling⁵.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) helps restore AV synchronization and inter- and intraventricular synchronization. It improves LV function, reduces functional mitral regurgitation and induces reverse remodeling of LV, which is evidenced by increases in LV filling time and its ejection fraction (LVEF), and decreases in the end diastolic and systolic volumes of the LV, as well as a reduction of mitral insufficiency and septal dyskinesia. The dominant mechanism causing the benefit is likely to vary from one patient to another, and in the same patient, as time goes by. It is possible that no single measurement could accurately diagnose the response to CRT, since the benefit mechanisms are very heterogeneous⁵.

The MADIT-CRT and RAFT studies have shown the usefulness of CRT in patients with CHF and LBBB^{4,6}. The pursuit of clinical, electrocardiographic, echocardiographic parameters and programmable values, such as the AV and interventricular (VV) intervals of the CRT devices, have been the focus of attention of electrophysiologists, since the beginning of this electrical therapy, to identify the ideal candidate to be a responder to CRT⁸⁻¹².

Despite these efforts, 20 to 40% of patients who receive a CRT device continue to show a non-favorable response to this form of treatment¹³.

At the Cardiocentro Ernesto Che Guevara, the implantation of CRT devices started at the beginning of 2010; approximately 6-10 devices were implanted per year, always considering expert opinion and the guidelines for the selection of patients. These criteria have changed with the results of the different studies so far mentioned. In our hospital, an average of 15 to 20 devices is implanted per million inhabitants. The objective of this study is to describe preliminary results of electrocardiographic variables which are associated with a better response to CRT.

METHOD

A prospective study was conducted with 19 patients, from a total of 23, who received a CRT device at the Cardiocentro Ernesto Che Guevara in Santa Clara, Cuba, from January 2010 to June 2014. The minimum follow-up period was 11 months. The variables included in the study belong to the first six months.

This study was approved by the Ethics Committee and the Scientific Council of the above mentioned hos-

pital.

Inclusion criteria

1. Patients with left bundle branch block and QRS > 120 milliseconds (ms) and sinus rhythm.
2. LVEF ≤ 35%.
3. No evidence of pulmonary hypertension, ruled out by echocardiography.
4. Angiographically normal epicardial coronary arteries, without atherosclerotic lesions.
5. No clinical evidence when questioned about coronary artery disease.
6. Coronary sinus electrode placed in the left lateral vein.
7. New York Heart Association (NYHA) Functional Class II-IV, with outpatient treatment.
8. Failure to respond to optimal medical therapy.

Monitoring and exclusion

Patients were treated in the outpatient department at one week, one month, three months and six months after device implantation. Of the 23 patients, 4 were excluded for the following reasons:

- CRT with chronic atrial fibrillation and proven coronary artery disease: 1
- Death from cardiac decompensation: 1
- LV electrode which was not placed in the lateral vein: 2

Echocardiogram

Classic echocardiography criteria for including patients were initially considered according to the 2007 guidelines¹⁴. In 2010, an update of these guidelines was carried out and the echocardiography passed into the background, therefore the calculation of the LVEF by the Simpson method and the area-length method was of interest. Pressures of the pulmonary artery trunk¹⁵ were also estimated, and LVEF, LV end-diastolic diameter and its end-systolic volume were calculated before the implantation of CRT device and six months later. These variables were useful to classify patients into responders or non-responders to CRT.

Electrocardiogram (ECG)

ECG with LBBB and QRS duration > 120 ms for NYHA functional class III-IV and QRS>150 ms for patients with NYHA functional class II, according to the 2010 update of the guidelines, which was the date when the study started¹⁵. QRS manual measurement was per-

formed in the 12-lead of the ECG, recorded in unison, standardized, where 10 millimeters (mm) equals 1 millivolt and the paper speed was 25 mm/second. The QRS was measured from the initial deflection of the wave to its completion at point J. The difference in measurement of the widest QRS (wQRS) minus the narrowest QRS (nQRS) was calculated and the variable QRS dispersion (QRSd) was determined.

Formula: $QRSd = wQRS - nQRS$

Immediately after implantation, the following parameters were programmed into the device: synchronous VV and AV delay between 100 and 120 ms, the latter depending on the AV conduction with LBBB. If AV conduction with LBBB was equal to or less than 130 ms, it was programmed to 100 ms; if it was greater than 130 ms, it was programmed to 120 ms. Once these two parameters were programmed, an ECG was performed where QRSd was calculated.

In the twelve leads, the highest QRS voltage was measured, since its inception in the baseline to the top of the R wave or the nadir of the S wave.

Selection of responders and non-responders

Patients with a LV end-systolic volume decrease >15%, a 5% increase of LVEF and functional class improvement (tested with a walk of 6 minutes) were considered responders. Patients who did not achieve the above mentioned values were considered non-re-

sponders.

Statistical analysis

A database created with the SPSS version 17.0 for Windows was used. The normal distribution of the sample was checked and $p > 0.05$ was obtained for the Shapiro-Wilk test, which allowed us to perform other parametric tests. A frequency distribution of the numerical variables in the study was carried out; and mean and linear regression comparisons were performed to test for statistical association: significant ($p < 0.05$), highly significant ($p \leq 0.001$) and not significant ($p \geq 0.05$).

RESULTS

Twelve men and 7 women were studied (**Table 1**). All women were responders to CRT and only 4 men (21%) were non-responders. The mean LVEF before CRT was similar for both sexes and for the groups of responders and non-responders, from 29.2 to 30.6%. The increase in terms of the mean LVEF in responders was slightly higher in the group of women (47.2 vs. 42.4%) with no significant difference ($p = 0.262$). The group of non-responders showed a drop in the mean LVEF. The increase of this variable for the whole sample was from $29.8 \pm 4.70\%$ to $41.2 \pm 10.7\%$, $p = 0.000$.

The QRSd (**Table 2**) with LBBB showed a higher value in female responders compared to male responders (40.0 ± 28.0 vs. 48.0 ± 24.0 ms); however, it did not show significant differences ($p > 0.05$). Immediately after the

Table 1. Distribution of patients by sex, mean age, response to CRT and mean LVEF before and six months after device implantation.

Response	Sex	LVEF				
		Sex		Age	Before CRT	Before CRT
		Nº	%	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
Responders	Female	7	36.8	51.4 ± 15.01	29.8 ± 7.35	47.2 ± 7.04
	Male	8	42.1	59.0 ± 7.07	29.2 ± 6.01	42.4 ± 7.97
Non-responders	Female	0	0	-	-	-
	Male	4	21.0	43.0 ± 1.41	30.6 ± 2.50	22.8 ± 1.34
Both	Female	7	36.8	51.4 ± 15.01	29.8 ± 7.35	47.2 ± 7.04
	Male	12	63.1	54.43 ± 9.72	29.8 ± 4.59	37.5 ± 11.3
Total		19	100	53.1 ± 11.6	29.8 ± 4.70	41.2 ± 10.7

\bar{x} , mean; SD, standard deviation

$p \geq 0.05$ for comparisons of mean LVEF according to sex in responders.

$p \geq 0.05$ for comparisons of mean age according to sex.

Table 2. Distribution of mean QRS dispersion before and immediately after device implantation, according to the response to CRT.

Response	Sex	QRS dispersion			
		Nº	%	With LBBB $\bar{x} \pm SD$	With LBBB $\bar{x} \pm SD$
Responders	Female	7	36.8	48.0 ± 24.0	24.0 ± 8.9
	Male	8	42.1	40.0 ± 28.0	28.0 ± 10.9
Non-responders	Female	0	0	-	-
	Male	4	21.0	30.0 ± 14.1	30.0 ± 14.1
Both (Total)	Female	7	36.8	48.0 ± 24.0	24.0 ± 8.9
	Male	12	63.1	37.14 ± 13.8	28.57 ± 10.6

\bar{x} , mean; SD, standard deviation

$p > 0.05$ for all mean comparisons between responders and non-responders

$p = 0.000$ for comparisons of mean QRSd before and after CRT in responders.

$p = 0.04$ for comparisons of QRSd before the CRT (with LBBB) by sex in responders.

device was implanted and reprogrammed, as explained in the method, an ECG was performed and the QRSd was calculated; note that the decrease in QRSd in men who were responders was 28.0 ± 10.9 ms and 24.0 ± 8.9 ms in women ($p = 0.234$). Comparisons of mean QRSd, with LBBB and after resynchronization, regarding sex (40.0 ± 28.0 vs. 28.0 ± 10.9 ms for men and 48.0 ± 24.0 vs. 24.0 ± 8.9 ms for women) showed significant differ-

ences ($p = 0.000$). When comparing the mean QRSd, for the whole sample in the study, it was 37.14 ± 13.8 in male vs. 48.0 ± 24.0 ms in female patients, showing significant differences ($p = 0.04$). In the group of non-responders this QRSd value (30.0 ± 14.1 ms) was unchanged.

For the group of responders, a linear correlation between LVEF at six months of follow-up (Figure 1), as the dependent variable, and QRSd with LBBB, as independent variable, showed a correlation coefficient $r = 0.34$ and $p = 0.02$. The same statistical test

was applied to responders, between LVEF at six months of follow-up and QRSd in the ECG after CRT (Figure 2) and it was found that the LVEF increased as QRSd decreased ($r = -0.40$ y $p = 0.000$).

The distribution of mean values for the widest QRS, measured with LBBB, and measured immediately after CRT, is shown in Table 3. The group of responders had a mean widest QRS higher than non-responders ($172.7 \pm$

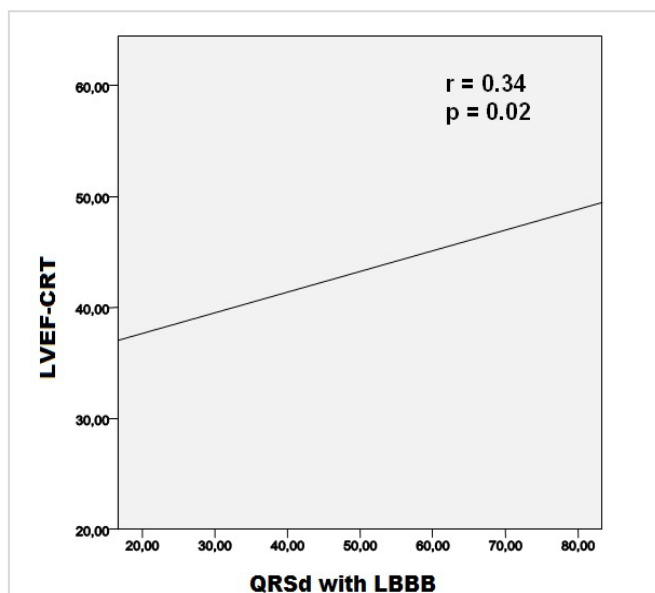


Figure 1. Linear correlation between LVEF and QRSd in the ECG with LBBB. LVEF-CRT: LVEF at six months follow-up after CRT.

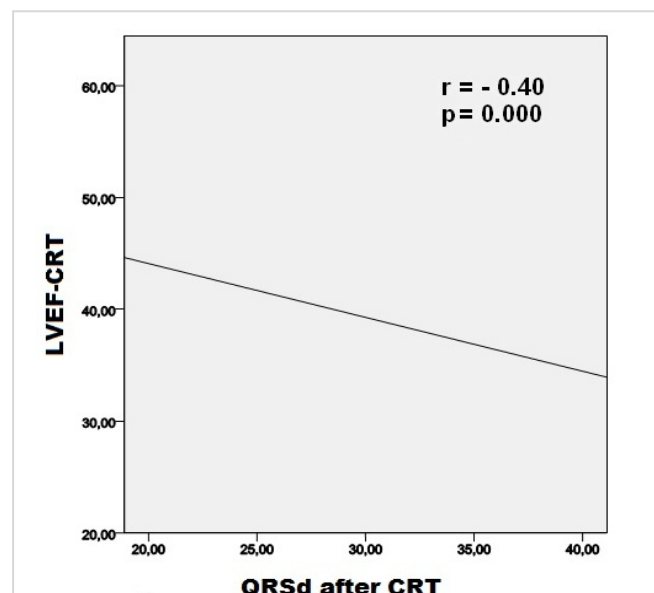


Figure 2. Linear correlation between LVEF and QRSd in the ECG after device implantation. LVEF-CRT: LVEF at six months follow-up after CRT.

16.1 vs. 150±14.1 ms), with no significant differences ($p>0.05$). Once the device was implanted, the QRS narrowed in responders from 172.7±16.1 to 105±13.8 ms ($p=0.000$). The decrease in the mean QRS width for non-responders was up to 120 ms, showing no significant difference ($p>0.05$).

QRS voltage in the twelve leads identified differences in some of them (L_1 , aVL, aVR, V_5) depending on the group of patients (responders or non-responders) (**Table 4**). Responders showed higher voltages of the R wave in L_1 than non-responders (0.71±0.17 vs. 0.27±0.17 mV; $p=0.008$), it was the same with the voltage of R wave in aVL (0.68±0.25 vs. 0.10±0.14 mV; $p=0.045$). QRS voltage in aVR, in responders, was predominantly negative, compared to non-responders who had a positive QRS voltage (-0.52±0.58 vs. 0.28±0.42 mV; $p=0.032$). For V_5 the mean QRS was positive, with an R wave of 0.71±1.12 mV, when compared with non-responders who predominantly had negative QRS (-0.15±1.20 mV; $p=0.023$).

DISCUSSION

All the women selected for our study were responders to CRT. The 2013 Clinical Practice Guidelines of the European Society of Cardiology on stimulation and cardiac resynchronization therapy, when explaining the possibilities of better response to CRT, say that the criteria set out in the guide represent the view of the majority of the working group, but not all those who contributed agreed. Several statements are based on subgroup analysis of randomized clinical trials, which poses many problems of interpretation (interrelation between morphology and QRS duration, differences in response depending on sex, diagnostic benefit in ischemic or non-ischemic patients) and areas of uncertainty that are still under study (potential role of echocardiographic asynchrony in the narrow QRS). And they conclude that future studies

might change knowledge and recommendations⁵.

In our opinion, they enumerate a set of criteria which demonstrates that there is heterogeneity in the selection of samples in CRT studies. In order to homogenize our sample (see inclusion criteria), our study included 19 patients without clinical reference of coronary artery disease, with epicardial arteries without angiographic lesions and the LV electrode placed on the lateral vein. However, despite this attempt to homogenize, the whole group of women studied responded to the CRT; whereas only 66% of men were responders. Women accounted for 36.8% of the total sample.

Xu *et al*¹⁶, mentioned in their study, which coincides with our results in percentage terms, that the percentage of women with CRT who have been studied has always been lower in most of the investiga-

Table 3. Distribution of mean values for the widest QRS measured with LBBB and immediately after resynchronization.

Response	Widest QRS (mVolts)	
	With LBBB $\chi \pm SD$	With LBBB $\chi \pm SD$
Responders	172.7 ± 16.1	105.4 ± 13.8
Non-responders	150.0 ± 14.1	120.0 ± 0.00
Total	169.2 ± 17.5	107.6 ± 22.4

χ , mean; SD, standard deviation

$p \geq 0.05$ for all mean comparisons between responders and non-responders.

$p=0.000$ for comparisons of mean widest QRS with LBBB and after resynchronization in responders.

Table 4. Distribution of mean values for the highest QRS voltages in some ECG leads, according to the response to CRT.

Response	Highest voltage of QRS with LBBB (mVolts) ($\chi \pm DE$)			
	L_1^*	aVL**	aVR ^Ω	$V_5^{\Omega\Omega}$
Responders	0.71 ± 0.17	0.68 ± 0.25	-0.52 ± 0.58	0.71 ± 1.12
Non-responders	0.27 ± 0.17	0.10 ± 0.14	0.28 ± 0.42	-0.15 ± 1.20
Total	0.65 ± 0.23	0.59 ± 0.40	-0.43 ± 0.58	0.58 ± 1.13

χ , mean; SD, standard deviation

* $p=0.008$ ^Ω $p=0.032$

** $p=0.045$ ^{ΩΩ} $p=0.023$

tions; they also state that both sexes have an equally significant response to CRT with regard to the increase in LVEF. This also coincides with our results, because although women had higher LVEF than responder men (47.2 vs. 42.4%), there was no significant differences. However, Varma *et al*¹⁷ showed gender differences in describing that, with a QRS>150 ms, 86% of women responded to CRT vs. 36% of men, and with a QRS <150 ms, 83% of women vs. 69% of men. Loring *et al*¹⁸, suggest that the better response of women to CRT may be due to a greater number of false positives when selecting LBBB in males and not to differences in other already studied variables.

No reports mentioning the study of QRSd were found in the reviewed literature¹⁻⁴⁸. When reflecting on the existing theory of P wave dispersion on the ECG³⁹⁻⁴¹, which explains regional differences in the atrial activation times with intra- and interatrial conduction disorders, it is thought that in the presence of LBBB, where electrical delays of some areas of the heart have been demonstrated—for example the LV lateral wall with respect to the interventricular septum^{5,18}—there could also be minimum and maximum QRS duration values which could allow us to calculate the dispersion. Therefore, we decided to study this new variable.

The preliminary observation we can mention is the larger QRSd in females (100% responders to CRT), as well as the decrease in this QRSd, when comparing the ECG before (with LBBB) and immediately after the CRT, which was more evident in women; in addition to the significant correlations of LVEF with QRSd on the follow-up echocardiogram. This could be a new variable to be assessed in future studies; that is, QRSd, which showed in our research that a larger QRSd on the ECG with LBBB (before CRT) and a greater regression of the dispersion value after CRT are related with greater increases in LVEF and improvement of the functional class. In other words, it could be said that QRSd can become an excellent variable to predict the outcome of CRT.

It is proposed to name the QRSd: **electrical dyssynchrony index of the LV in the presence of left bundle branch block**. The preliminary results presented here demonstrate the existence of a larger QRSd in patients with the widest QRS in the presence of LBBB; and the existence of higher electrical dyssynchrony in patients with QRS>150 ms has been proven^{5,17,18}. This aspect was highlighted by Varma⁴² in 2009, demonstrating de-

lays in the activation of the left ventricle. In addition, the regression of QRSd is higher in those patients who respond favorably to the CRT, which may be associated with the restoration of electrical synchrony and would have to be demonstrated from an electrophysiological point of view. It was also noted that the widest leads were LI and aVL; results that are not shown in this article, and will be published later.

The width of QRS has always been a matter of interest to select those patients who are responders or not to CRT. In the guidelines^{5,14,15} the benefit of this treatment in patients with LBBB>150 ms is mentioned^{5,38}. It has been considered that a QRS lower than 130 ms may predict a poor response to CRT⁴³.

Dupont *et al*⁴⁴ highlight the importance of morphology and QRS duration to get a better response to CRT, they considered 150 ms as a cutoff, although it must be said that, in their study, the patients with LBBB and QRS>150 ms had a 12±12% increase in LVEF and those with QRS<150 ms had a 8±10% increase in LVEF; therefore, as the increase in LVEF was greater than 5% in both groups, both should be considered as responders, although the authors found significant difference between these values (p<0.05). However, Guglin and Curtis⁴⁵, have argued that it is reasonable to expect that the longer the QRS the better the patient' response to CRT, because the electrical dyssynchrony between the septum and the LV lateral wall is bigger. They also mention that current studies have shown increases in LVEF from 28.4±7.3% to 33.9±9.7% (p<0.001) in patients with QRS between 120 and 150 ms, and from 26.0±12.9% to 37.0±12.5% (p<0.001) in patients with QRS>150ms, demonstrating that, in these two groups, the increase in LVEF was approximately 5.5±7.3% vs. 11.0±12.1% (p=0.04); therefore, the possibility that patients with LBBB and QRS between 120-150 ms may be good responders to CRT cannot be ruled out. For this reason, they think it is better to continue studying these differences or simply divide the groups into small increases in LVEF and finally consider that 150 ms is not a magic number for selecting a patient for CRT. The initial reduction of QRS width after CRT was recorded in the REVERSE study as an indicator of good response to this type of electric therapy⁴⁶. Our results agree with these proposals, because it was found a significant decrease in QRS width in responders (a mean reduction of 67 ms), while non-responders had a reduction of only 30 ms.

QRS morphology is also associated with a good re-

sponse to CRT^{46,47}. Patients with a clear LBBB meeting the criteria for this intraventricular conduction disorder have proven to be the best responders to CRT. The same has been said about patients with LBBB without axial deviation of the QRS axis to the right or to the left; they are better responders¹⁰.

Our results show that responders are within normal voltages in the leads of the frontal and horizontal planes [L₁, aVL, aVR, V₅ (**Table 4**)]. Deviations from the QRS electrical axis orientation were not found; it was only observed that in responders there is tendency to have normal voltages in the aforementioned leads. Non-responders had lower positive voltages in the leads of frontal plane (L₁ and aVL), and predominantly positive voltages in aVR and negative voltages in V₅, the latter denoted a poor upward progression of R wave voltage in precordial leads (up to V₅) in non-responders.

García-Seara *et al*⁴⁸, observed that patients with LBBB and left axial deviation of the electrical axis, who had the LV electrode placed in the lateral vein, had a better response to CRT. However, Brenyo *et al*¹⁰ showed that patients with LBBB without left axial deviation of the QRS axis had the best response to CRT. Loring *et al*⁴⁸ concluded that the differences between men and women in the response to CRT are not associated with comorbidity, as they showed that non-responders did not have an ECG with real criteria for LBBB, but had similar electrocardiographic patterns which could be justified by delays of the left intraventricular conduction. Perhaps the differences in QRS voltages for non-responders, in the leads studied in our sample, are related to other left intraventricular conduction disorder and not a true LBBB.

In addition to the above, Josephson and Wellens⁴⁹, in *Josephson Wellens ECG Lessons: A monthly visit to the 12 lead ECG* have argued that the presence of a positive terminal R wave in aVR and a negative predominance in V₅ (R/S <1) is associated to growth or involvement of the right ventricle. They also mentioned that if these findings are chronic, they can predict a poor response to CRT.

CONCLUSIONS

The ECG continues to be a useful tool for selecting patients for CRT. A larger QRSd in the ECG with LBBB had a significant association with the increase of LVEF six months after CRT. The significant reduction of QRSd after CRT showed a significant correlation with the

increase in LVEF during the follow up. Women had higher QRSd values in the ECG with LBBB and proved to be the best responders to CRT. The narrowing of the QRS after CRT, which coincides with the reduction of QRSd, was significant in responders. Patients with predominantly positive voltages in aVR and negative voltages in V₅ did not respond adequately to CRT, something that may be useful in selecting patients for this treatment. The QRSd could be a useful variable to predict the response to CRT.

STUDY LIMITATIONS

This study was conducted with a small sample, with implantation of the LV electrode in the lateral vein. It did not include functional tests of great importance, such as single-photon emission computed tomography or nuclear magnetic resonance to rule out the presence of coronary artery disease; so its absence was only determined by clinical symptoms and coronary angiography. Therefore, the results obtained here need to be reproduced and evaluated in samples with different characteristics and comorbidities. Furthermore, other electro and echocardiographic variables which are widely mentioned in the literature reviewed were not assessed. Finally, failing to check the possible relationship between the widest QRS, QRS dispersion and LV electrical dyssynchrony was also a limitation.

REFERENCES

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, *et al*. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-e209.
2. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, *et al*. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1834-43.
3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, *et al*. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-38.
4. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, *et al*. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385-95.
5. Brignole M, Auricchio A, Barón-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, *et al*. Guía de prác-

- tica clínica de la ESC 2013 sobre estimulación cardiaca y terapia de resincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:58.e1-e60.
6. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, *et al*. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123:1061-72.
 7. Cuoco FA, Gold MR. Optimization of cardiac resynchronization therapy: Importance of programmed parameters. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:110-8.
 8. Holmqvist F, Daubert JP. More bad news for cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients: What to do? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:1123-4.
 9. Sebag FA, Martins RP, Defaye P, Hidden-Lucet F, Mabo P, Daubert JC, *et al*. Reverse electrical remodeling by cardiac resynchronization therapy: Prevalence and clinical impact. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:1219-27.
 10. Brenyo A, Rao M, Barsheshet A, Cannom D, Quesada A, McNitt S, *et al*. QRS axis and the benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with mildly symptomatic heart failure enrolled in MADIT-CRT. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:442-8.
 11. Cochet H, Denis A, Ploux S, Lumens J, Amraoui S, Derval N, *et al*. Pre- and intra-procedural predictors of reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy: An MRI Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:682-91.
 12. Arbelo E, Tolosana JM, Trucco E, Penela D, Borràs R, Doltra A, *et al*. Fusion-optimized intervals (FOI): a new method to achieve the narrowest QRS for optimization of the AV and VV intervals in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:283-92.
 13. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, *et al*. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53.
 14. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, *et al*. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2007;28: 2256-95.
 15. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, *et al*. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010;31:2677-87.
 16. Xu YZ, Friedman PA, Webster T, Brooke K, Hodge DO, Wiste HJ, *et al*. Cardiac resynchronization therapy: Do women benefit more than men? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:172-8.
 17. Varma N, Manne M, Nguyen D, He J, Niebauer M, Tchou P. Probability and magnitude of response to cardiac resynchronization therapy according to QRS duration and gender in nonischemic cardiomyopathy and LBBB. *Heart Rhythm*. 2014;11:1139-47.
 18. Loring Z, Caños DA, Selzman K, Herz ND, Silverman H, MaCurdy TE, *et al*. Left bundle branch block predicts better survival in women than men receiving cardiac resynchronization therapy: long-term follow-up of ~ 145,000 patients. *JACC Heart Fail*. 2013;1:237-44.
 19. Ford J, Sears S, Ramza B, Reynolds DW, Nguyen P, Fedewa M, *et al*. The Registry Evaluating Functional Outcomes of Resynchronization Management (REFORM): Quality of life and psychological functioning in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:43-51.
 20. Lindsay BD. Perspective on cost-effective utilization of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:75-6.
 21. Hayat SA, Kojodjojo P, Mason A, Benfield A, Wright I, Whinnett Z, *et al*. Malfunction of subpectorally implanted cardiac resynchronization therapy defibrillators due to weakened header bond. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:351-5.
 22. Doguet F, Honoré C, Godin B, Anselme F. Isolation of the phrenic nerve to suppress diaphragmatic contraction induced by cardiac resynchronization. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:778-80.
 23. D'Onofrio A, Botto G, Mantica M, La Rosa C, Occhetta E, Verlato R, *et al*. Incremental value of larger interventricular conduction time in improving cardiac resynchronization therapy outcome in pa-

- tients with different QRS duration. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:500-6.
24. Lenarczyk R, Kowalski O, Sredniawa B, Pruszkowska-Skrzep P, Mazurek M, Jędrzejczyk-Patej E, et al. Implantation feasibility, procedure-related adverse events and lead performance during 1-year follow-up in patients undergoing triple-site cardiac resynchronization therapy: A substudy of TRUST CRT randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:1228-36.
 25. Derval N, Bordachar P, Lim HS, Sacher F, Ploux S, Laborderie J, et al. Impact of pacing site on QRS duration and its relationship to hemodynamic response in cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:1012-20.
 26. Bose A, Kandala J, Upadhyay GA, Riedl L, Ahmado I, Padmanabhan R, et al. Impact of myocardial viability and left ventricular lead location on clinical outcome in cardiac resynchronization therapy recipients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:507-13.
 27. van Boven N, Bogaard K, Ruiter J, Kimman G, Theuns D, Kardys I, et al. Functional response to cardiac resynchronization therapy is associated with improved clinical outcome and absence of appropriate shocks. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:316-22.
 28. Kandala J, Upadhyay GA, Altman RK, Bose A, Heist EK, Mela T, et al. Electrical delay in apically positioned left ventricular leads and clinical outcome after cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:182-7.
 29. Gold MR, Leman RB, Wold N, Sturdivant JL, Yu Y. The effect of left ventricular electrical delay on the acute hemodynamic response with cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:624-30.
 30. Bogaard MD, Hesselink T, Meine M, Loh P, Hauer RN, Cramer MJ, et al. The ECG in cardiac resynchronization therapy: influence of left and right ventricular preactivation and relation to acute response. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:1237-45.
 31. Ploux S, Verdoux H, Whinnett Z, Ritter P, Dos Santos P, Picard F, et al. Depression and severe heart failure: Benefits of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:631-6.
 32. Noyes K, Veazie P, Hall WJ, Zhao H, Buttaccio A, Thevenet-Morrison K, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the MADIT-CRT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:66-74.
 33. Huizar JF, Kaszala K, Koneru JN, Thacker LR, Ellenbogen KA. Comparison of different pacing strategies to minimize phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:1008-14.
 34. Rickard J, Cheng A, Spragg D, Cantillon D, Baranowski B, Varma N, et al. A clinical prediction rule to identify patients at heightened risk for early demise following cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:278-82.
 35. Weinstock J, Estes NA. Cardiac resynchronization therapy: extending current responses to phrenic nerve stimulation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:491-3.
 36. Ortega M, Merino JL, Blanco FV, Gutiérrez-Larraya F. Cardiac resynchronization therapy in an infant with double outlet right ventricle and mechanical dyssynchrony. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:781-3.
 37. van Boven N, Theuns D, Bogaard K, Ruiter J, Kimman G, Berman L, et al. Atrial fibrillation in cardiac resynchronization therapy with a defibrillator: a risk factor for mortality, appropriate and inappropriate shocks. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:1116-22.
 38. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:163-8.
 39. Dilaveris PE, Gialafos JE. P-wave dispersion: A novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001;6:159-65.
 40. Chávez E, Carmona R. Dispersión de la onda P, uso del método manual de medición como recomendación para la práctica médica. *Experiencia del Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". CorSalud [Internet].* 2011 [citado 30 Ene 2015];3:303-9. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2011/v3n4a11/dispersion.htm>
 41. Chávez E, González E, Llanes MC, Garí M, García J, Fernández E, et al. Dispersión de la onda P en niños hipertensos, su relación con el peso corporal. *CorSalud [Internet].* 2012 [citado 30 Ene 2015];4:272-7. Disponible en:

- <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2012/v4n4a12/ondap.html>
42. Varma N. Left ventricular conduction delays and relation to QRS configuration in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2009;103:1578-85.
43. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013;369:1395-405.
44. Dupont M, Rickard J, Baranowski B, Varma N, Dresing T, Gabi A, *et al.* Differential response to cardiac resynchronization therapy and clinical outcomes according to QRS morphology and QRS duration. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:592-8.
45. Guglin M, Curtis AB. QRS duration criteria to select patients for cardiac resynchronization therapy: Cardiac resynchronization therapy: 150 is not a magic number!. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:429-35.
46. Gold MR, Thébault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, *et al.* Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation.* 2012;126(7):822-9.
47. Al Hebaishi YS, Al Shehri HZ, Al Moghairi AM. Predictors of cardiac resynchronization therapy response: The pivotal role of electrocardiogram. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2013 [citado 05 Feb 2015];2013:837086 [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3615583/pdf/TSWJ2013-837086.pdf>
48. García-Seara J, Martínez-Sande JL, Cid B, Gude F, Bastos M, Domínguez M, *et al.* Influencia del eje eléctrico QRS preimplante en la respuesta a la terapia de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1245-52.
49. Josephson ME, Wellens HJ. The ECG in left bundle branch block and heart failure. *Heart Rhythm.* 2015;12:250-1.