

Terapia de resincronización cardíaca: Índice del QRS como predictor de respuesta

Dr. Frank Martínez López¹✉, Dr. Osmín Castañeda Chirino¹, Dr. Roylán Falcón Rodríguez¹, Dr. Jesús A. Castro Hevia¹, Dra. Margarita Dorantes Sánchez¹, Dra. Marleny Cruz Cardentey², Dra. Ana Mengana Betancourt², Dr. Alain Gutiérrez López², Dra. Joanna de Zayas Galguera³, Dr. Inti R. Quiñones Milián⁴, Dr. Michel Cabrera Ortega⁵ y Dra. Katherine de la Vega Valcárcel¹

¹ Departamento de Arritmia y Estimulación Cardíaca, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV). La Habana, Cuba.

² Departamento de Arritmia y Estimulación Cardíaca, Hospital Hermanos Ameijeiras (HHA). La Habana, Cuba.

³ Servicio de Cardiología, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

⁴ Servicio de Cardiología, Hospital General Calixto García. La Habana, Cuba.

⁵ Departamento de Arritmia y Estimulación Cardíaca, Cardiocentro Pediátrico William Soler. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 21 de marzo de 2019

Aceptado: 9 de mayo de 2019

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

NYHA: *New York Heart Association*

TRC: terapia de resincronización cardíaca

VI: ventrículo izquierdo

RESUMEN

Introducción: La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es indicación en la insuficiencia cardíaca con QRS ancho y disminución grave de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Objetivo: Definir los predictores de respuesta favorable a la TRC.

Método: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, para evaluar el índice del QRS (diferencia entre anchura del QRS antes y después del implante, dividido entre su valor antes del implante, multiplicado por 100) como predictor de respuesta favorable a la TRC. Se realizaron electrocardiogramas antes del procedimiento, a los 6 y a los 12 meses del implante. Las mediciones se hicieron por dos observadores independientes, la primera digital en el monitor del salón de operaciones y el resto manual.

Resultados: Se incluyeron 91 pacientes (edad media 61,2 años, 76% hombres), QRS mayor de 120 ms y fracción de eyección menor de 35%. Se obtuvo respuesta favorable en un 59%. No hubo diferencias significativas pre-implante en la duración del QRS entre respondedores y no respondedores (151,3 ms vs 151,34 ms, $p=0,98$), pero sí post-implante (100 vs 115 ms, $p<0,0001$), así como en el porcentaje de disminución del QRS (33,2% vs 24,3%, $p<0,0001$). La curva ROC mostró que un valor de corte del índice de QRS del 30% fue sensible (62%) y específico (75%), para predecir respuesta favorable.

Conclusiones: La disminución de la anchura del QRS luego del implante de la TRC se relaciona con una respuesta favorable a la misma.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, Terapia de resincronización cardíaca, Electrocardiografía, Índice de QRS, Cuba

✉ F Martínez López

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 N° 702, Vedado, CP 10400. La Habana, Cuba.

Correo electrónico:

fmatinez@infomed.sld.cu

Cardiac resynchronization therapy: QRS index as a response predictor

ABSTRACT

Introduction: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an indication in heart

failure with wide QRS and severely reduced left ventricular ejection fraction.

Objectives: *To define the response predictors favorable to CRT.*

Method: *An observational, descriptive, retrospective study was conducted to evaluate the QRS index (difference between the QRS width before and after implantation, divided by its value before implantation, multiplied by 100) as a predictor of favorable response to CRT. Electrocardiograms were performed before the procedure, at 6 and 12 months after implantation. The measurements were made by two independent observers, the first digital on the operating room monitor and the rest manual.*

Results: *A total of 91 patients (mean age 61.2 years, 76% men) were included, with QRS wider than 120 ms and ejection fraction less than 35%. A favorable response was obtained in 59%. There were no significant pre-implant differences in the QRS duration between responders and non-responders (151.3 ms vs. 151.34 ms, $p=0.98$), but there were differences post-implant (100 vs. 115 ms, $p<0.0001$), as well as in the QRS percentage of decrease (33.2% vs. 24.3%, $p<0.0001$). The ROC curve showed that a cut-off value of the QRS index of 30% was sensitive (62%) and specific (75%) in order to predict a favorable response.*

Conclusions: *The decrease in the QRS width after the CRT implant is related to a favorable response to it.*

Keywords: *Heart failure, Cardiac resynchronization therapy, Electrocardiography, QRS index, Cuba*

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial ha aumentado la incidencia y prevalencia de la insuficiencia cardíaca, probablemente por el envejecimiento poblacional, la reducción de la mortalidad por cardiopatías y el aumento de la supervivencia de la población que la padece por los avances en su tratamiento¹.

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es reconocida como una opción terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca, QRS ancho y disfunción grave de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), debido a la mejoría del funcionamiento cardíaco², la clase funcional según la *New York Heart Association (NYHA)* y la reducción de la morbilidad y la mortalidad³.

La duración del QRS forma parte de los criterios para definir los candidatos para el implante de TRC y su papel en la evolución de la insuficiencia cardíaca no ha sido totalmente estudiado⁴. A pesar de una correcta implantación, no todos los pacientes responden favorablemente a esta terapia. El objetivo de esta investigación fue determinar el valor del índice del QRS como predictor de respuesta a la TRC.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y

retrospectivo en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de La Habana, Cuba, en 91 pacientes consecutivos tratados con TRC, en el período septiembre de 2015 a febrero de 2018.

Los criterios de implante se basaron en las guías de actuación vigentes y el seguimiento se realizó al primero, tercero, sexto y duodécimo mes posterior a la implantación. En cada consulta se realizaron valoración clínica, electrocardiograma de 12 derivaciones, ecocardiograma transtorácico bidimensional (a los 6 y a los 12 meses), y se mantuvo el tratamiento farmacológico óptimo.

La medida electrocardiográfica inicial, luego del implante, se realizó de forma digital con un *caliper* del software EP-Tracer versión 1.05, CardioTek. Las mediciones pre-implante y posteriores se realizaron con una regla milimetrada por dos observadores independientes, en un electrocardiograma de 12 derivaciones a 25 mm/seg de velocidad de barrido y 1 mV por mm de amplitud.

Se definió respuesta a la TRC si cumplía con los siguientes criterios: mejoría de un punto en la clase funcional, aumento de un 5% de la FEVI y disminución de un 10% del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VI).

El índice del QRS se calculó con la fórmula: $[(QRS \text{ pre-implante} - QRS \text{ postimplante}) / QRS \text{ pre-implante}] \times 100 (\%)$; se tomó el menor valor de la duración del QRS obtenido en el seguimiento.

Protocolo de implante y programación del dispositivo de TRC

El sistema se implantó transvenoso, por vía subclavicular izquierda o sus venas tributarias, y el generador se ubicó en la región pectoral. Se realizó profilaxis antibiótica con Cefazolina (1 gramo trans-procedimiento y luego cada 8 horas durante 48 horas).

Se emplearon electrodos de fijación activa en la aurícula y el ventrículo derecho, y se ubicaron en la orejuela y en el ápex, respectivamente. Se utilizaron electrodos bipolares para el VI (Biotronik Corox ProMRI OTW 75-BP, Medtronic Attain Ability 4196 – 88 cm, Medico Lifeline C.S. 750), se colocaron vía seno coronario en la vena lateral o pósterio-lateral, y se eligió el sitio con umbrales de captura más bajos y ausencia de estimulación diafragmática. Se utilizaron generadores de las compañías Biotronik (Iforia 3 HF-T, Eluna 8 HF-T), Medtronic (Maximo II CRT-D, Syncra, C2TR01, Protecta XT CRT-D) y Médico (Helios 300).

Las mediciones de umbral de estimulación, amplitud de la onda R e impedancias se tomaron durante el procedimiento. Se programó el retardo aurículo-ventricular (A-V) entre 100-120 milisegundos

(ms) y el retardo ventrículo derecho-ventrículo izquierdo (V-V), para ello se tomó la menor duración del complejo QRS.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética institucional y durante la ejecución se cumplieron los procedimientos éticos sobre el tratamiento de las fuentes de información.

Análisis estadístico

Las variables numéricas se expresaron como media y desviación estándar, y las categóricas en frecuencias y porcentajes. Para el cálculo de diferencias entre variables categóricas se empleó la prueba de Chi-cuadrado (χ^2), y entre las numéricas, la *t* de Student.

Se realizó una curva ROC (*Receiver operating characteristic*) para determinar un valor de corte del índice de disminución del complejo QRS post-implante, con sensibilidad y especificidad útil para predecir respuesta a la TRC.

En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05. El procesamiento estadístico se realizó con programa (SPSS, Chicago Illinois, USA), versión 11.5.

Tabla 1. Características de los pacientes pre-implante de la TRC.

Características	Grupo de pacientes antes de la TRC (n=91)	Respondedores (n=54)	No respondedores (n=37)	p
Edad (media \pm DE)	61,2 \pm 11	60 \pm 11	63 \pm 10	0,207
Sexo masculino	69 (75,8)	40 (74,1)	29 (78,4)	0,415
Clase funcional II-III	89 (97,8)	52 (96,3)	37 (100)	0,349
Clase funcional IV	2 (2,2)	2 (3,7)	-	-
Insuficiencia mitral severa	24 (26,4)	13 (24,1)	11 (29,7)	0,415
MPP previo	10 (11,0)	7 (13,0)	3 (8,1)	0,356
BCRIHH	77 (84,6)	44 (81,5)	33 (89,2)	0,243
Comorbilidades				
Hipertensión arterial	31 (34,1)	18 (33,3)	13 (35,1)	0,517
Diabetes mellitus	13 (14,3)	9 (16,7)	4 (10,8)	0,321
Tabaquismo	46 (50,5)	24 (44,4)	22 (59,5)	0,116
Alcoholismo	11 (12,1)	5 (9,3)	6 (16,2)	0,249
Cardiopatía isquémica	45 (49,5)	21 (38,9)	24 (64,9)	0,013
Fibrilación auricular	11 (12,1)	6 (11,1)	5 (13,5)	0,486

Los datos expresan n (%), salvo la edad.

BCRIHH, bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His; MPP, marcapasos permanente; TRC, terapia de resincronización cardíaca.

RESULTADOS

La media de edad fue de $61,2 \pm 11$ años, con predominio del sexo masculino (75,8%). El 97,8% se encontraba en una clase funcional III de la NYHA y el 84,6% tenía morfología de bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His y el resto, de la rama derecha. Se realizó escalada (*upgrade*) de sistema en 10 pacientes, y de ellos respondió favorablemente el 70%. Un 49,5% eran isquémicos y 12,1% tenía fibrilación auricular crónica. Un 26,4% tenía insuficiencia mitral grave (**Tabla 1**).

De los 91 pacientes, 54 alcanzaron los criterios de respondedores a la TRC (59,3%). De las variables ecocardiográficas pre-implante, el volumen telesistólico del VI (VTSVI) fue la única variable que en el grupo respondedor resultó significativamente mayor que en el no respondedor ($p=0,003$). La disminución de los diámetros telediastólico y telesistólico del VI y del VTSVI al año de seguimiento, fue significativamente superior en el grupo respondedor ($p<0,0001$; $p=0,001$ y $p=0,001$; respectivamente).

La muestra tuvo una media de la FEVI gravemente deprimida y marcada prolongación de la duración del QRS. Las medias del VTSVI y de sus diámetros telediastólico y telesistólico pre-implante estuvieron muy elevados (**Tabla 2**).

En el grupo con respuesta a la TRC la media de la

FEVI aumentó un 6%, mientras que en los no respondedores se incrementó solo un 1,1%. ($p=0,001$).

La media de la duración del QRS pre-implante fue similar en ambos grupos; mientras que, a los 12 me-

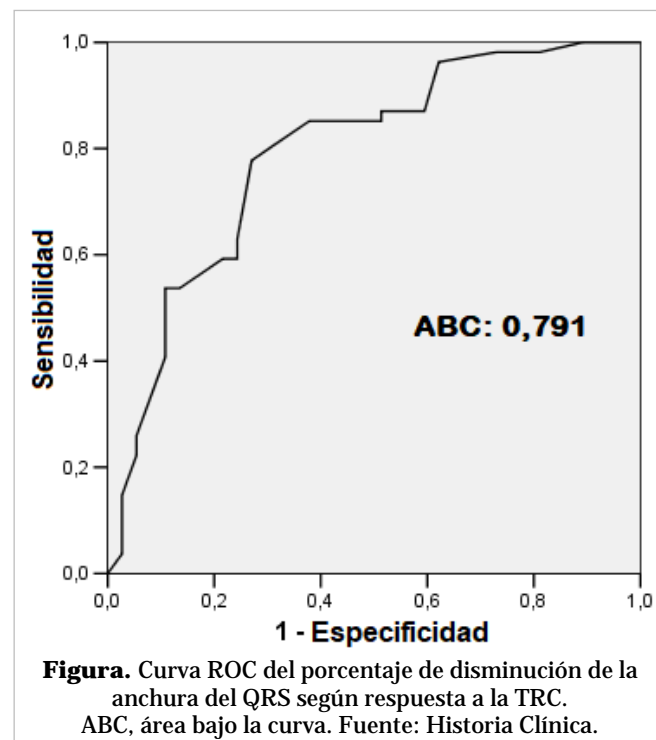


Tabla 2. Distribución de variables ecocardiográficas y electrocardiográficas según respuesta a la TRC.

Variables	Pre TRC Total (n=91) (media \pm DE)	Respondedores (n=54) (media \pm DE)	No respondedores (n=37) (media \pm DE)	p*
DTDVI Pre-implante (mm)	74,6 \pm 7,59	75,3 \pm 8,00	73,5 \pm 6,94	0,291
DTDVI post 12 meses (mm)	69,3 \pm 7,2	66,8 \pm 6,57	72,9 \pm 6,73	<0,0001
DTSVI Pre-implante (mm)	61,6 \pm 7,89	61,8 \pm 8,33	61,2 \pm 7,30	0,724
DTSVI post 12 meses (mm)	57,3 \pm 7,4	55,28 \pm 7,27	60,41 \pm 6,57	0,001
VTSVI Pre-implante (ml)	71,3 \pm 7,62	73,0 \pm 7,16	69,0 \pm 7,75	0,013
VTSVI post 12 meses (ml)	64,9 \pm 7,5	62,9 \pm 6,63	68,1 \pm 7,91	0,001
FEVI Pre-implante (%)	25,4 \pm 5,45	25,0 \pm 5,47	26,1 \pm 5,42	0,328
FEVI post 12 meses (%)	29,8 \pm 5,4	31,4 \pm 5,30	27,6 \pm 4,88	0,001
Duración del QRS Pre-TRC (ms)	151,3 \pm 12,6	151,3 \pm 12,6	151,35 \pm 12,9	0,98
Duración del QRS post-TRC (ms)	106,7 \pm 12,8	100,5 \pm 10,44	115,7 \pm 10,28	<0,0001
Índice del QRS (%)	29,6	33,25	24,35	<0,0001

* La significación estadística se calculó según la variable entre los grupos de respondedores y no respondedores. DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TRC, terapia de resincronización cardíaca; VTSVI, volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

ses, los pacientes con respuesta favorable disminuyeron de forma significativa esta variable. Si bien ambos grupos redujeron la duración del QRS, en el grupo respondedor el índice de QRS fue significativamente mayor (**Tabla 2**).

Se realizó una curva ROC (**Figura**) basada en el índice de QRS, con un área bajo la curva de 0,791. Para un valor de corte de un 30%, se encontró sensibilidad de 62%, especificidad de 75%, valor predictivo positivo de un 79% y valor predictivo negativo de 58%. Se definieron dos grupos ($\geq 30\%$ y $< 30\%$) y se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos en cuanto a la respuesta a la TRC ($p < 0.0001$) (**Tabla 3**).

DISCUSIÓN

La utilidad de la TRC para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica grave del VI ha sido ampliamente demostrada en una gran variedad de estudios⁶⁻⁸. Se ha descrito que alrededor de un 30% de los pacientes en quienes se realiza esta intervención no responden de forma favorable⁹, por lo se necesita identificar los predictores de respuesta.

En la serie hubo un 41% de pacientes no respondedores, aunque se describe en la literatura una tasa de no respuesta entre 30-40%, existe una tendencia a que este número sea inferior con la utilización de tecnologías como electrodos multipunto y subseletores deflectables de vena, entre otros¹⁰.

En este estudio se utilizaron vainas largas con curva fija y electrodos bipolares, lo que dificultaría en ocasiones colocar el electrodo en el sitio ideal. Otro elemento a tener en cuenta fue que casi la mitad de los pacientes incluidos tenían antecedentes de enfermedad coronaria, que se relacionaba con no respuesta, y el 65% de estos pacientes no respondieron adecuadamente a la TRC.

Según las guías actuales de estimulación cardíaca, la duración del QRS es el único marcador de disincronía interventricular utilizado para la selección de los pacientes a la TRC⁵. La duración del QRS previo al implante ha sido identificado como un predictor de respuesta favorable. Mediciones mayores de 150 ms se han relacionado con un menor riesgo de muerte súbita y de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en el seguimiento luego del

Tabla 3. Distribución de los pacientes, según el porcentaje de disminución del índice del complejo QRS y la respuesta a la TRC.

Índice QRS	Respuesta a la TRC			
	Sí		No	
	Nº	%	Nº	%
$\geq 30\%$ (n=43)	34	79,1	9	20,9
$< 30\%$ (n=48)	20	41,7	28	58,3
Total (n=91)	54	59,3	37	40,7

$p < 0,0001$

implante^{6,11}.

En el 2011, Rickard *et al*² fueron los primeros en relacionar el índice del QRS con la respuesta favorable a la TRC (*OR* 0,08 [0,01-0,56]; $p=0.01$); sin embargo, no mostraron un punto de corte que se relacione con una respuesta adecuada.

Posteriormente, el mismo autor publicó otro estudio¹³, en 112 pacientes con “upgrade” de estimulación apical de ventrículo derecho a biventricular, donde consideraron respuesta a la terapia de TRC una reducción de un 15% del VTSVI respecto al basal, y encontraron un mayor porcentaje de disminución de la duración del QRS en respondedores que en los no respondedores ($14,4 \pm 13,2\%$ vs $7,2 \pm 140\%$; $p=0,01$).

Coppola *et al*¹⁴ estudiaron los efectos del estrechamiento del QRS post-TRC en 311 pacientes (67 \pm 9 años, 72% hombres) y observaron que el mejor valor de corte para el índice de estrechamiento del QRS fue de un 12,5% (prueba de rangos logarítmicos [*log-rank test*], $p=0,0155$).

En otro estudio de 61 pacientes, Molhoek *et al*¹⁵, demostraron que una disminución de la duración QRS posterior al implante de TRC de más de 10 ms, con respecto a cifras basales, tiene una sensibilidad aceptable (73%) pero poco específica (44%) para predecir respuesta a dicha terapia. Los autores no pudieron definir un valor de corte óptimo de reducción de dicha medición¹⁵.

El hallazgo principal de nuestro estudio está en haber demostrado que un punto de corte de 30% de reducción de la anchura del QRS postimplante, se relaciona con una respuesta favorable y con una sensibilidad, especificidad y valores predictivos aceptables.

Las características basales de los pacientes incluidos en nuestro estudio se asemejan con otras investigaciones, por lo que se cree que los resulta-

dos son fácilmente reproducibles en otros centros de implante. Más importante aún es que el porcentaje de disminución de la duración del QRS postimplante de la TRC, es un parámetro que no requiere de experticia para su cálculo, ofrece información al momento del implante y no aumenta los gastos ni el tiempo quirúrgico.

CONCLUSIONES

Un mayor índice del QRS, que representa la disminución de la anchura de este complejo, se relaciona con una respuesta favorable a la TRC.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Existen varias limitaciones en nuestro estudio. Primero, el número de pacientes no es lo suficientemente grande como para generalizar el resultado, se requiere de una mayor muestra para aumentar el poder estadístico de la investigación. Segundo, desafortunadamente no se recogió en la investigación la vena del seno coronario utilizada para el implante del electrodo del VI, aunque siempre se trataron de escoger las venas posterolateral o lateral del mencionado seno, pero no se tomó este dato en la planilla de recolección de datos. Tercero, se podría tomar en investigaciones próximas el valor inmediato –luego del implante– de la anchura del QRS de forma única, y comparar esta medición con la preimplante para así relacionar este dato con el seguimiento. En nuestra investigación se tomó el menor valor del QRS ya sea postimplante inmediato, a los 6 o 12 meses. Finalmente, se conoce que algunos pacientes responden de manera tardía luego del primer año del implante, nuestro estudio solamente recogió los datos hasta los 12 meses de implantado el generador, para aumentar el interés estadístico de la variable estudiada (anchura del QRS) se pueden tomar estos datos en futuras investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(8):649-56.
2. Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R,

- Linde C, Levy WC, *et al.* Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: Evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail.* 2015;3(4):327-36.
3. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, *et al.* An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(46):3547-56.
4. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, *et al.* Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1190-8.
5. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, *et al.* 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;34(29):2281-329.
6. Bristow M, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50.
7. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, *et al.* Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(6):628-34.
8. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, *et al.* Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2003;289(6):730-40.
9. Leyva F, Nisam S, Auricchio A. 20 years of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(10):1047-58.
10. Forleo GB, Santini L, Giammaria M, Potenza D, Curnis A, Calabrese V, *et al.* Multipoint pacing via a quadripolar left-ventricular lead: preliminary results from the Italian registry on multipoint left-ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy (IRON-MPP). *Europace.* 2017;19(7):1170-7.

11. 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(14),1329-38.
12. Rickard J, Popovic Z, Verhaert D, Sraow D, Baranowski B, Martin DO, *et al.* The QRS narrowing index predicts reverse left ventricular remodeling following cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(5):604-11.
13. Rickard J, Cheng A, Spragg D, Cantillon D, Chung MK, Tang WH, *et al.* QRS narrowing is associated with reverse remodeling in patients with chronic right ventricular pacing upgraded to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2013;10(1):55-60
14. Coppola G, Ciaramitaro G, Stabile G, DOnofrio A, Palmisano P, Carità P, *et al.* Magnitude of QRS duration reduction after biventricular pacing identifies responders to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol.* 2016;221:450-5.
15. Molhoek SG, Van Erven L, Bootsma M, Steendijk P, Van Der Wall EE, Schalij MJ. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27(3):308-13.

Cardiac resynchronization therapy: QRS index as a response predictor

Frank Martínez López¹✉, MD; Osmín Castañeda Chirino¹, MD; Roylán Falcón Rodríguez¹, MD; Jesús A. Castro Hevia¹, MD; Margarita Dorantes Sánchez¹, MD; Marleny Cruz Cardentey², MD; Ana Mengana Betancourt², MD; Alain Gutiérrez López², MD; Joanna de Zayas Galguera³, MD; Inti R. Quiñones Milián⁴, MD; Michel Cabrera Ortega⁵, MD; and Katherine de la Vega Valcárcel¹, MD

¹ Department of Arrhythmia and Cardiac Pacing, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV). Havana, Cuba.

² Department of Arrhythmia and Cardiac Pacing, Hospital Hermanos Ameijeiras (HHA). Havana, Cuba.

³ Department of Cardiology, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). Havana, Cuba.

⁴ Department of Cardiology, Hospital General Calixto García. Havana, Cuba.

⁵ Department of Arrhythmia and Cardiac Pacing, Cardiocentro Pediátrico William Soler. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: March 21, 2019

Accepted: May 9, 2019

Competing interests

The authors declare no competing interests

Abbreviations

CRT: cardiac resynchronization therapy

LV: left ventricle

LVEF: left ventricular ejection fraction

NYHA: New York Heart Association

ABSTRACT

Introduction: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an indication in heart failure with wide QRS and severely reduced left ventricular ejection fraction.

Objectives: To define the response predictors favorable to CRT.

Method: An observational, descriptive, retrospective study was conducted to evaluate the QRS index (difference between the QRS width before and after implantation, divided by its value before implantation, multiplied by 100) as a predictor of favorable response to CRT. Electrocardiograms were performed before the procedure, at 6 and 12 months after implantation. The measurements were made by two independent observers, the first digital on the operating room monitor and the rest manual.

Results: A total of 91 patients (mean age 61.2 years, 76% men) were included, with QRS wider than 120 ms and ejection fraction less than 35%. A favorable response was obtained in 59%. There were no significant pre-implant differences in the QRS duration between responders and non-responders (151.3 ms vs. 151.34 ms, $p=0.98$), but there were differences post-implant (100 vs. 115 ms, $p<0.0001$), as well as in the QRS percentage of decrease (33.2% vs. 24.3%, $p<0.0001$). The ROC curve showed that a cut-off value of the QRS index of 30% was sensitive (62%) and specific (75%) in order to predict a favorable response.

Conclusions: The decrease in the QRS width after the CRT implant is related to a favorable response to it.

Keywords: Heart failure, Cardiac resynchronization therapy, Electrocardiography, QRS index, Cuba

Terapia de resincronización cardíaca: Índice del QRS como predictor de respuesta

RESUMEN

Introducción: La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es indicación en la insuficiencia cardíaca con QRS ancho y disminución grave de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

✉ F Martínez López

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 N° 702, Vedado, CP 10400. La Habana, Cuba.

E-mail address:

fmatinez@infomed.sld.cu

Objetivo: Definir los predictores de respuesta favorable a la TRC.

Método: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, para evaluar el índice del QRS (diferencia entre anchura del QRS antes y después del implante, dividido entre su valor antes del implante, multiplicado por 100) como predictor de respuesta favorable a la TRC. Se realizaron electrocardiogramas antes del procedimiento, a los 6 y a los 12 meses del implante. Las mediciones se hicieron por dos observadores independientes, la primera digital en el monitor del salón de operaciones y el resto manual.

Resultados: Se incluyeron 91 pacientes (edad media 61,2 años, 76% hombres), QRS mayor de 120 ms y fracción de eyección menor de 35%. Se obtuvo respuesta favorable en un 59%. No hubo diferencias significativas pre-implante en la duración del QRS entre respondedores y no respondedores (151,3 ms vs 151,34 ms, $p=0,98$), pero sí post-implante (100 vs 115 ms, $p<0,0001$), así como en el porcentaje de disminución del QRS (33,2% vs 24,3%, $p<0,0001$). La curva ROC mostró que un valor de corte del índice de QRS del 30% fue sensible (62%) y específico (75%), para predecir respuesta favorable.

Conclusiones: La disminución de la anchura del QRS luego del implante de la TRC se relaciona con una respuesta favorable a la misma.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, Terapia de resincronización cardíaca, Electrocardiografía, Índice de QRS, Cuba

INTRODUCTION

The incidence and prevalence of heart failure has increased worldwide, probably due to population aging, reduced mortality from heart disease and increased survival of the population suffering from this disease owing to advances in its treatment¹.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) has been recognized as a therapeutic option for patients with heart failure, wide QRS and severe left ventricular ejection fraction (LVEF) dysfunction, due to improved cardiac functioning², functional class according to the New York Heart Association (NYHA) and reduction of morbidity and mortality³.

QRS duration is part of the eligibility criteria for recommending CRT implantation although its role in the progression of heart failure remains poorly researched⁴. Despite proper implantation, not all patients respond favorably to treatment. In our research we sought to define the QRS index value as predictor of response to CRT.

METHODO

An observational, descriptive and retrospective study enrolling 91 consecutive patients treated with CRT, from September 2015 to February 2018, was carried out at the *Instituto de Cardiología y Cirugía*

Cardiovascular, Havana, Cuba.

Implant criteria were based on the current guidelines and follow-up was carried out at first, third, sixth and twelfth months after implantation. Clinical assessment, 12-lead electrocardiogram, two-dimensional transthoracic echocardiogram (at 6 and 12 months), and optimal drug treatment was maintained at each consultation.

The initial-post implant electrocardiographic measurement was performed digitally using a caliper of the CardioTek EP-Tracer Software version 1.05. Pre and post-implant measurements were made with a millimeter ruler by two independent observers, in a 12-lead electrocardiogram at 25 mm/sec scanning speed and 1 mV per mm amplitude.

Response to CRT was defined if it fulfilled the following criteria: an increase in NYHA functional class, 5% improvement in LVEF and 10% reduction in left ventricular end-systolic volume.

The QRS index was calculated using the formula: $[(\text{pre-implant QRS} - \text{post-implant QRS})/\text{pre-implant QRS}] \times 100$ (%); the lowest QRS duration obtained during follow-up was directly recorded.

Implantation protocol and CRT device programming

Device implantation was performed transvenously via the left subclavian route or tributary veins, and the generator was placed in the left pectoral region. Antibiotic treatment with Cefazolin was started (1

gram trans-procedure and then every 8 hours for 48 hours).

Active-fixation leads were positioned in the atrium and right ventricle and fixed to the left atrial appendage and apex, respectively. Bipolar left-ventricular leads (Biotronik Corox ProMRI OTW 75-BP, Medtronic Attain Ability 4196-88 cm, Medico Lifeline C.S. 750) were placed in a lateral or posterolateral position via coronary sinus, choosing the site with lower capture thresholds and absence of diaphragmatic stimulation. Generators from the Biotronik (Iforia 3 HF-T, Eluna 8 HF-T), Medtronic (Maximo II CRT-D, Syncra, C2TR01, Protecta XT CRT-D) and Medical (Helios 300) companies were used.

Pacing threshold, R-wave amplitude and impedance measurements were made throughout the procedure. The atrioventricular delay (A-V) was programmed between 100-120 milliseconds (ms), and also right to left ventricular activation delay (RV-LV), considering the shortest duration of the QRS complex.

The research was approved by the Institutional Ethics Committee. All ethical procedures related to the management of data sources were strictly followed throughout its development.

Statistical analysis

Numerical variables are shown as both mean and standard deviation, and categorical variables are expressed as frequencies and percentages. The Chi-square test (χ^2) was used to calculate differences between categorical variables, and the Student t test was used to calculate differences between numerical variables.

A ROC (receiver operating-characteristic) curve was performed to determine a cut-off value for the decrease index of the post-implant QRS complex, with sensitivity and specificity useful for predicting CRT response.

All statistical tests were performed at a significance level of 0.05. Statistical processing was performed with program (SPSS, Chicago Illinois, USA), version 11.5.

RESULTS

The average age was 61.2±11 years, with male predominance (75.8%); 97.8% with NYHA functional class III and 84.6% had complete left bundle branch

Table 1. Characteristics of pre-implant CRT patients.

Characteristics	Group of patients before CRT (n=91)	Responders (n=54)	Non-responders (n=37)	p
Age (mean ± DE)	61.2 ± 11	60 ± 11	63 ± 10	0.207
Male gender	69 (75.8)	40 (74.1)	29 (78.4)	0.415
Functional class II-III	89 (97.8)	52 (96.3)	37 (100)	0.349
Functional class IV	2 (2.2)	2 (3.7)	-	-
Severe mitral regurgitation	24 (26.4)	13 (24.1)	11 (29.7)	0.415
Prior PPM	10 (11.0)	7 (13.0)	3 (8.1)	0.356
CLBBB	77 (84.6)	44 (81.5)	33 (89.2)	0.243
Comorbidities				
Hypertension	31 (34.1)	18 (33.3)	13 (35.1)	0.517
Diabetes mellitus	13 (14.3)	9 (16.7)	4 (10.8)	0.321
Smoking	46 (50.5)	24 (44.4)	22 (59.5)	0.116
Alcoholism	11 (12.1)	5 (9.3)	6 (16.2)	0.249
Ischemic heart disease	45 (49.5)	21 (38.9)	24 (64.9)	0.013
Atrial fibrillation	11 (12.1)	6 (11.1)	5 (13.5)	0.486

Data express n (%), except for age.

CLBBB, Complete left bundle-branch block; CRT, cardiac resynchronization therapy; PPM, permanent pacemaker.

block; (the rest, had right bundle branch block). System upgrade was performed in 10 patients, and 70% responded favorably. A total 49.5% were is-chemic and 12.1% had chronic atrial fibrillation; 26.4% had severe mitral regurgitation (**Table 1**).

A total 54 of the 91 patients met the criteria for CRT responders (59.3%). The left ventricular end-systolic volume (LVESV) was the only variable of the responder group that was significantly higher than that of the non-responder group ($p=0.003$) within the pre-implant echocardiographic variables. Decreases in LV end-diastolic-and end-systolic diameters and LVESV at one year of follow-up was significantly higher in the responder group ($p<0.0001$; $p=0.001$ and $p=0.001$; respectively).

The sample had a mean of severely depressed LVEF and a marked prolongation of the QRS duration. The means of the LVESV and its pre-implant end-diastolic-and end-systolic diameters were high (**Table 2**).

The average FEVI increased by 6% in the group of CRT responders while in that of non-responders it increased by only 1.1%. ($p=0,001$).

Mean pre-implantation QRS duration was similar in both groups; while, at 12 months, this variable decreased significantly among patients with favorable response. Although the duration of the QRS was reduced in both groups, the responders group

showed a significantly higher QRS index (**Table 2**).

A ROC curve (**Figure**) based on the QRS index was performed, with an area under the curve of

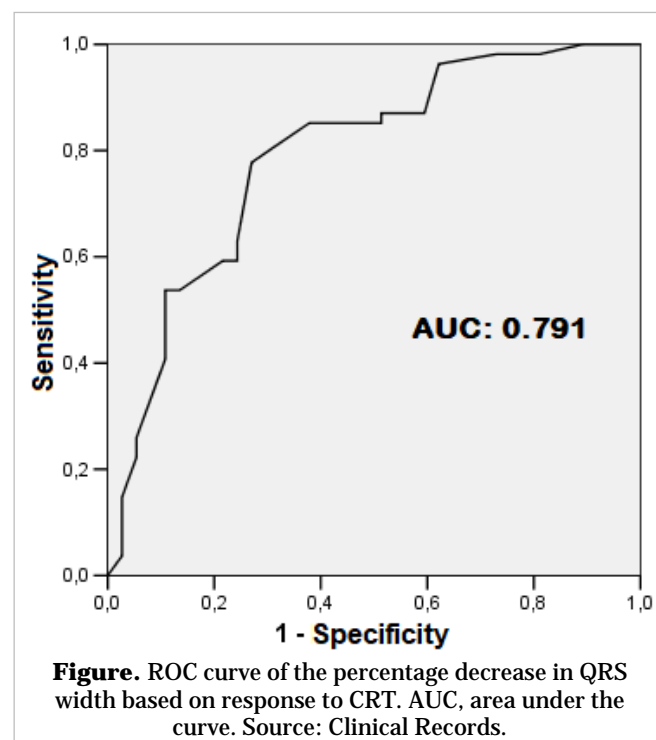


Table 2. Distribution of echocardiographic and electrocardiographic variables according to response to CRT.

Variables	Pre CRT Total (n=91) (mean ± SD)	Responders (n=54) (mean ± SD)	Non-responders (n=37) (mean ± SD)	p*
Pre-implant LVEDD (mm)	74.6 ± 7.59	75.3 ± 8.00	73.5 ± 6.94	0.291
Post 12 months LVEDD (mm)	69.3 ± 7.2	66.8 ± 6.57	72.9 ± 6.73	<0.0001
Pre-implant LVESD (mm)	61.6 ± 7.89	61.8 ± 8.33	61.2 ± 7.30	0.724
LVESD post 12 meses (mm)	57.3 ± 7.4	55.28 ± 7.27	60.41 ± 6.57	0.001
Pre-implant LVESV (ml)	71.3 ± 7.62	73.0 ± 7.16	69.0 ± 7.75	0.013
Post 12 months LVESV (ml)	64.9 ± 7.5	62.9 ± 6.63	68.1 ± 7.91	0.001
Pre-implant LVEF (%)	25.4 ± 5.45	25.0 ± 5.47	26.1 ± 5.42	0.328
Post 12 months LVEF (%)	29.8 ± 5.4	31.4 ± 5.30	27.6 ± 4.88	0.001
Pre-CRT QRS duration (ms)	151.3 ± 12.6	151.3 ± 12.6	151.35 ± 12.9	0.98
Post-CRT QRS duration (ms)	106.7 ± 12.8	100.5 ± 10.44	115.7 ± 10.28	<0.0001
QRS Index (%)	29.6	33.25	24.35	<0.0001

* Statistical significance was calculated according to the variable among the groups of responders and non-responders.

CRT, cardiac resynchronization therapy; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; LVESV, left ventricular end-systolic volume.

0.791. For a cut-off value of 30%, sensitivity of 62%, specificity of 75%, positive predictive value of 79% and negative predictive value of 58% were found. Two groups were defined ($\geq 30\%$ and $< 30\%$) and statistically significant differences were found between both in terms of response to CRT ($p < 0.0001$) (**Table 3**).

DISCUSSION

The usefulness of CRT for the treatment of heart failure with severe systolic LV dysfunction has been widely recognized in a number of studies⁶⁻⁸. It has been reported that nearly a 30% of patients undergoing CRT do not respond favorably⁹, therefore it is necessary to identify the predictors of response.

There was a 41% of non-responders in the series, although the literature reports a non-response rate between 30-40%, this figure tends to be lower due to the use of technologies such as multipoint pacing and deflectable vein sub-selectors, among others¹⁰.

In the present study, procedures were performed by means of long fixed-curve sheaths and bipolar leads, which would sometimes make it difficult to place the lead in the ideal place. Another element to consider is that almost half of the participants had a history of coronary artery disease, which was related to non-response, and 65% of them did not respond adequately to CRT.

According to current guidelines for cardiac pacing, the duration of QRS is the only marker of interventricular dyssynchrony used as a selection criterion for CRT⁵. The QRS duration prior to implantation has been identified as a favorable response predictor. Measurements greater than 150 ms have been associated with a lower risk of sudden death and worsening of heart failure at post-implantation follow-up^{6,11}.

In 2011, Rickard et al² were the first to relate the QRS index to a favorable response to CRT (OR 0.08 [0.01-0.56]; $p=0.01$); however, they did not show a cut-off point relating to an adequate response.

Subsequently, the same author published another study¹³, in 112 patients upgrading from right ventricular apical pacing to biventricular pacing where they considered a 15% reduction in VTSVI compared to baseline in response to CRT therapy, and found a

Table 3. Distribution of patients, according to the percentage decrease in the QRS complex index and response to CRT.

QRS Index	Response to CRT			
	Yes		No	
	Nº	%	Nº	%
$\geq 30\%$ (n=43)	34	79.1	9	20.9
$< 30\%$ (n=48)	20	41.7	28	58.3
Total (n=91)	54	59.3	37	40.7

$p < 0.0001$

higher percentage of decrease in QRS duration in responders than in non-responders ($14.4 \pm 13.2\%$ vs. $7.2 \pm 14.0\%$; $p=0.01$).

Coppola et al⁴ studied the effects of post-CRT QRS narrowing in 311 patients (67 ± 9 years, 72% men) and observed that the best cut-off value for the QRS narrowing index was 12.5% (test of logarithmic ranges [log-rank test], $p=0.0155$).

In another study of 61 patients, Molhoek et al¹⁵, showed that a decrease in QRS duration after CRT implantation of more than 10 ms, with respect to baseline figures has an acceptable sensitivity (73%) but low specificity (44%) to predict response to such therapy. The authors were unable to define an optimal cut-off value for reducing this measurement¹⁵.

The main finding of our study is that a cut-off point of 30% reduction in post-implantation QRS width is associated with a favorable response and acceptable sensitivity, specificity and predictive values. The baseline characteristics of the patients included in our study resemble those of other research, so it is believed that the results are easily reproducible in other implant centers. More importantly, the percentage of decrease in the QRS duration after CRT has been implanted, is a parameter that does not require expertise for its calculation, provides information at the time of implantation and does not increase expenses or surgical time.

CONCLUSIONS

A higher QRS index, which represents a decrease in the width of this complex, is related to a favorable response to CRT.

STUDY LIMITATIONS

This study has a number of limitations. First, the number of patients is not large enough to generalize our results; a larger sample is required to increase the statistical power of the investigation. Second, unfortunately, the coronary sinus vein used for LV lead implantation was not reported in the investigation, although posterolateral or lateral sinus veins were always chosen, but this data was not gathered in the data collection record. Third, the immediate post-implant value of the QRS width could be taken in future studies in a unique way, and be compared with pre-implant measurements in order to relate this data to the follow-up. In our research, the lowest QRS was taken either immediately after implantation or at 6 or 12 months. Finally, it is known that some patients respond late after the first year of implantation, our study only collected data up to 12 months after implanting the generator; to increase the statistical interest of the variable described (QRS width) these data can be taken in further assessment.

REFERENCES

1. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(8):649-56.
2. Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, *et al*. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: Evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail*. 2015;3(4):327-36.
3. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, *et al*. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013; 34(46):3547-56.
4. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, *et al*. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1190-8.
5. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, *et al*. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013; 34(29):2281-329.
6. Bristow M, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, *et al*. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
7. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, *et al*. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(6):628-34.
8. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, *et al*. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2003;289(6):730-40.
9. Leyva F, Nisam S, Auricchio A. 20 years of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):1047-58.
10. Forleo GB, Santini L, Giammaria M, Potenza D, Curnis A, Calabrese V, *et al*. Multipoint pacing via a quadripolar left-ventricular lead: preliminary results from the Italian registry on multipoint left-ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy (IRON-MPP). *Europace*. 2017;19(7):1170-7.
11. 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(14):1329-38.
12. Rickard J, Popovic Z, Verhaert D, Sraow D, Baranowski B, Martin DO, *et al*. The QRS narrowing index predicts reverse left ventricular remodeling following cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(5):604-11.
13. Rickard J, Cheng A, Spragg D, Cantillon D, Chung MK, Tang WH, *et al*. QRS narrowing is associated with reverse remodeling in patients with chronic right ventricular pacing upgraded to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2013; 10(1):55-60
14. Coppola G, Ciaramitaro G, Stabile G, DOnofrio A, Palmisano P, Carità P, *et al*. Magnitude of QRS duration reduction after biventricular pacing identifies responders to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*. 2016;221:450-5.

15. Molhoek SG, Van Erven L, Bootsma M, Steendijk P, Van Der Wall EE, Schalij MJ. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27(3):308-13.