

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 el programa SPSS versión 11.5 (Chicago Illinois, USA).

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-

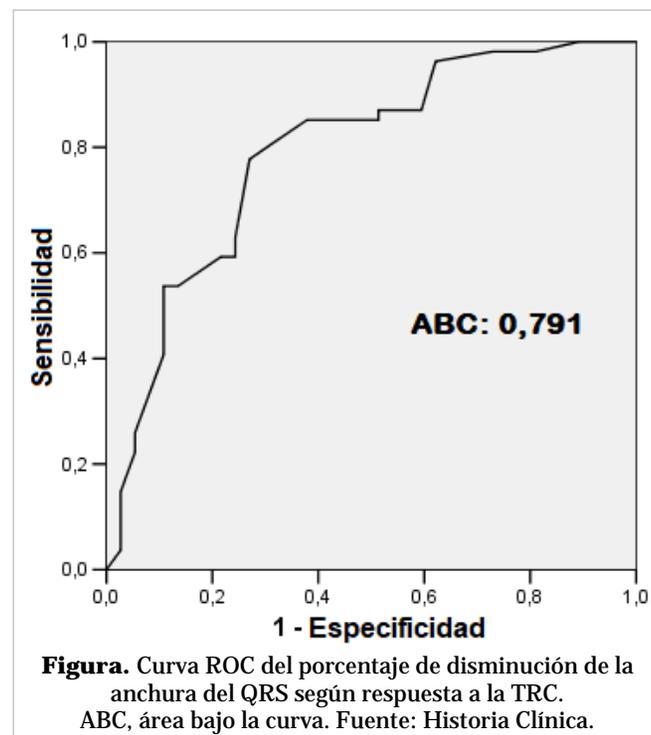


Tabla 2. Distribución de variables ecocardiográficas y electrocardiográficas según respuesta a la TRC.

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 $7,2 \pm 14,0\%$; $p=0,01$).

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.