

Título: Dispersión del QRS para determinar sincronía electromecánica en pacientes sometidos a estimulación cardiaca permanente.

Dr. C. Elibet Chávez González¹.
Dr. Raimundo Carmona Puerta².
Dr. Fernando Rodríguez González³.
Dr. Arian Nodarse Concepción⁴.

¹ Hospital Universitario Cardiocentro “Ernesto Guevara”, Santa Clara, Cuba, elibetchavez@gmail.com

² Hospital Universitario Cardiocentro “Ernesto Guevara”, Santa Clara, raimundocp@infomed.sld.cu

³ Hospital Universitario Cardiocentro “Ernesto Guevara”, Santa Clara, fernandocardiologo@gmail.com

⁴ Hospital Universitario Cardiocentro “Ernesto Guevara”, Santa Clara, nodaric@gmail.com

Resumen: Introducción: Los estudios para determinar utilidad de la duración y dispersión del QRS en pacientes estimulados desde diferentes sitios cardiacos, son escasos. **Objetivo:** demostrar la relación entre sincronía mecánica del corazón evaluada por ecocardiograma con la dispersión del QRS. **Métodos:** se estudian dos grupos. Primero: 82 pacientes sometidos a estimulación en punta de ventrículo derecho; segundo, 27 pacientes con disfunción sistólica secundaria a estimulación en punta de ventrículo derecho llevados a estimulación septal alta (Segundo grupo). Se estudian variables electrocardiográficas y ecocardiográficas para hallar sus relaciones en cuanto a sincronía electromecánica. **Resultados:** Primer grupo: La duración y dispersión del QRS mostraron incrementos significativos al correlacionarlas con decrementos de la fracción de eyección. Segundo grupo: La fracción de eyección se incrementó desde $31 \pm 3.1\%$ a $45 \pm 12\%$ ($p=0.0041$) con estimulación septal; esta mostró mejor grado de sincronía mecánica al evaluar por ecocardiografía, con correlación significativa e inversa entre dispersión del QRS y fracción de eyección. **Conclusiones:** estimular en punta de ventrículo se relaciona con el deterioro contráctil; el incremento en la dispersión del QRS constituye una variable electrocardiográfica que puede predecir la disminución de la fracción de eyección. Los pacientes que recibieron estimulación septal mejoraron la sincronía electromecánica, y pudo determinarse por decrementos de la dispersión del QRS.

Palabras clave: Estimulación Cardiaca, Ecocardiografía, Función ventricular Izquierda, disincronía.

I. INTRODUCCIÓN

La significación clínica de los marcadores de riesgo electrocardiográficos puede ser probada o desaprobada en base a su reproducibilidad y su verdadero vínculo a importantes situaciones o variables clínicas. Los intentos por reforzar su significación clínica son explicados por mecanismos electrofisiológicos, por ejemplo, en artículos científicos que estudian el electrocardiograma (ECG) ¹. La dispersión de ondas e intervalos del ECG (Onda P, onda QRS, intervalos QT y JT), han sido ampliamente estudiadas en la literatura como herramienta útil en la predicción de fibrilación atrial (dispersión de la onda P) y arritmias ventriculares asociadas a muerte súbita (intervalo QT y su dispersión). Pero estas variables

han sido aceptadas o no en dependencia de los defensores o detractores. Los defensores de estos temas plantean la asociación de ellas a eventos clínicos relacionados; los detractores plantean que estos fenómenos de dispersión ocurren porque el ECG de doce derivaciones siempre encontrará dispersiones en sus ondas o segmentos, pues es el resultado de vectores en diferentes puntos de la superficie del cuerpo². Una simple búsqueda en la *Web of Sciences*, muestra artículos relacionados con el intervalo QT medido y su dispersión en diferentes escenarios clínicos, relacionándolo siempre con eventos adversos en todos ellos. El intervalo QT es la suma matemática del complejo QRS y el intervalo JT. Durrer et al, en 1970, después que revisaron varios estudios consideraron que el conocimiento de la distribución instantánea de la despolarización (QRS del ECG) es de gran valor para entender lo que sucede con el QRS³. Existe una disincronía electromecánica normal, se ha descrito que el registro del QRS aparecía entre 0-15 milisegundos (ms) luego del inicio de la activación del VI y que el ápex se despolariza “relativamente tarde” respecto a otras regiones del miocardio. La activación del endocardio del VI se completó de 29 a 52 ms (promedio 43 ms), lo que representa sólo el 41% de la duración del complejo QRS en el ECG de superficie⁴⁻⁶. Estos hallazgos determinaron las bases para explicar por qué en unas derivaciones electrocardiográficas el complejo QRS tiene mayor duración que en otras^{5,7}.

Cassidy et al.⁸ realizaron un mapa de despolarización endocárdica de VI. Actualmente ha comenzado a estudiarse la variable dQRS, incluso, separando en el intervalo QT la despolarización (QRS) de la repolarización (intervalo JT).

La morfología de BRIHH ha sido asociada a disincronía y puede ser tomada como variable predictora de respuesta satisfactoria a la terapia de resincronización cardíaca⁹⁻¹². La estimulación desde punta de ventrículo derecho (VD) genera un BRIHH que dicho bloqueo ocasiona un estrés parietal importante trastornando la contractilidad miocárdica y ocasiona disincronía mecánica. En la década de los ochenta comenzaron a describirse algunos efectos nocivos de la estimulación en el ápex de VD¹³⁻¹⁹.

La presencia de BRIHH, con depresión de la FEVI, ha convertido al BRIHH en blanco de estudio para la resincronización cardíaca, dentro de estos estudios, ha sido ampliamente investigada la duración y morfología del QRS⁹⁻¹².

Los estudios para determinar el uso de la variable dispersión del QRS (dQRS) relacionada a la disincronía electromecánica, no son amplios en el mundo. No se encontró en la literatura revisada estudios sobre dQRS en el BRIHH inducido por la estimulación cardíaca permanente desde la punta de VD, ni desde la región septal interventricular alta.

Basado en la idea anterior de la falta de estos estudios, nos hemos propuesto demostrar la relación entre la dispersión del QRS calculada desde el electrocardiograma con la sincronía o disincronía mecánica del corazón evaluada por ecocardiograma, en pacientes que recibieron estimulación eléctrica permanente desde diferentes sitios cardíacos.

II. MÉTODO

- 1. TIPO DE ESTUDIO:** se realizó un estudio descriptivo longitudinal y prospectivo.
- 2. CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN:** se realizó entre mayo del 2013 hasta diciembre del 2019, en el Cardiocentro Ernesto Guevara de Santa Clara.

3. POBLACIÓN Y MUESTRA: dentro de la investigación se seleccionan dos grupos independientes de estudio.

1. Selección y estudio de los pacientes estimulados en punta de ventrículo derecho. Grupo 1.
2. Selección de pacientes con estimulación en punta de ventrículo derecho que evolucionaron a disfunción contráctil de ventrículo izquierdo y fueron llevados a estimulación en región septal alta o parahisiana. Grupo 2.

Grupo 1: 82 pacientes sometidos a estimulación en punta de ventrículo derecho; grupo 2: 27 pacientes con disfunción sistólica secundaria a estimulación en punta de ventrículo derecho llevados a estimulación septal alta.

4. MÉTODO, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS: cada grupo fue evaluado por electrocardiograma al inicio de la estimulación en el sitio correspondiente y en el seguimiento. Además, a cada grupo se le realizó ecocardiograma en iguales condiciones. Las variables recolectadas permitieron el análisis de los resultados

5. VARIABLES: a todos los pacientes se les realizó electrocardiograma (ECG) de superficie de doce derivaciones, con un equipo NyhomKodem, estandarizando para una velocidad del papel milimetrado de 25 mm/sec y 10 mm de altura se consideró 1 Milivolt (mv). Se tomó como QRSmax (anchura máxima del QRS) el mayor valor de QRS medido, QRSmin (anchura mínima del QRS) el menor valor de QRS medido y dispersión del QRS (dQRS) como la diferencia entre QRSmax y QRSmin. Se midió manualmente el QRS en las 12 derivaciones. Además, se obtuvieron imágenes ecocardiográficas, se utilizó un equipo Aloka 5000, con un transductor de 3.5 Mhz, que fue colocado en el tórax, comenzando por el área paraesternal. Se obtuvieron las siguientes variables como medidas ecocardiográficas: diámetro telediastólico (DTD) del ventrículo izquierdo VI, diámetro telesistólico (DTS), Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y las variables mecánicas asociadas a la sincronía o disincronía, que se describe adelante.

6. PROCESAMIENTO, ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN Y TÉCNICAS UTILIZADAS: El análisis estadístico, se realizó en paquete estadístico *StatisticalPacked For Social Science* (SPSS) versión 17.0 para Windows. Se comprobó la distribución normal de la muestra de cada grupo de estudio, se obtuvo $p > 0.05$ para la prueba Shapiro-Wilk, lo que nos permitió realizar otras pruebas paramétricas.

Se crearon tablas de distribución de frecuencias con valores absolutos y relativos. Se determinó la media en las variables que lo requerían, así como la desviación estándar como medida de variabilidad; para la comparación de las medias se empleó el estadígrafo t-student con nivel de significación estadística si $p \leq 0.05$. Desde el punto de vista inferencial se aplicó la prueba no paramétrica Chi Cuadrado (X^2) para asociación entre variables con igual nivel de significación. Se realizaron correlaciones lineales (test de Spearman).

VII. ASPECTOS ÉTICOS: El protocolo de estudio fue aceptado por el Comité de Ética de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara y el Cardiocentro Ernesto Guevara de la misma provincia, y cumplió los requisitos de estudios en humanos aprobados en el acuerdo de Helsinki (20).

I. RESULTADOS

RESULTADOS DEL PRIMER GRUPO DE ESTUDIO. (PACIENTES ESTIMULADOS EN PUNTA DE VENTRÍCULO DERECHO).

FIGURA 1: tendencias grupales de las medias de las variables ecocardiográficas en los diferentes momentos del estudio. obsérvese la caída de la FEVI y el incremento de variables que evalúan la disincronía mecánica ventricular.

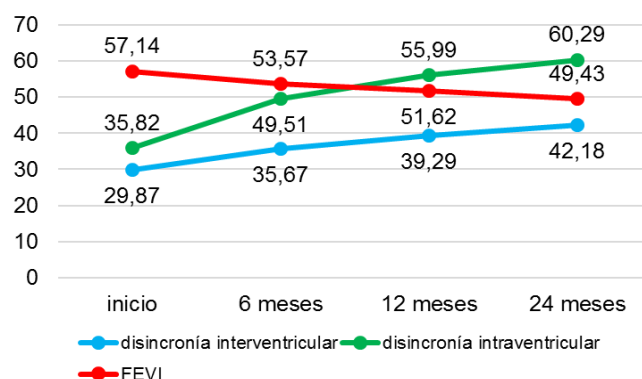


Tabla 1, la dQRS (variable dependiente) mostró coeficientes de correlación significativos, $p \leq 0.05$ al compararlo con la disincronía intraventricular e interventricular y la frecuencia de estimulación y como variable independiente al compararlo con el DTDVI. La FEVI decrece a medida que se incrementa el porcentaje de estimulación y la dQRS.

Tabla 1: Correlaciones entre variables relacionadas con la estimulación cardíaca y ecocardiográficas en los momentos inicial y final del estudio.

y (dependiente)	x (independiente)	t	p	coeficiente
dispersión del QRS	disincronía interventricular	2,496	0,015	0,454
dispersión del QRS	disincronía intraventricular	3,301	0,001	0,446
dispersión del QRS	frecuencia de estimulación	3,013	0,003	0,467
DTDVI	dispersión QRS	2,064	0,042	0,380
FEVI	frecuencia de estimulación	12,605	0,000	-0,589
FEVI	dispersión del QRS	-2,451	0,016	-0,606

Leyenda: DTDVI: diámetro tele diastólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Resultados del segundo grupo de estudio. (Pacientes para estimulación en región septal alta).

Existe diferencias significativas al comparar la duración 178.12 ± 14.31 vs 103.17 ± 3.43 ($p < 0.001$) y dispersión del QRS 45.07 ± 4.83 vs 33.15 ± 2.14 ($p < 0.001$), mientras los pacientes recibían la estimulación en punta de VD comparado con el momento que recibieron la estimulación septal como nuevo sitio de estimulación ventricular. Tabla 2.

Tabla 2: Distribución de media y desviación estándar de la duración máxima y dispersión del QRS.

Variables	Estimulación en		p
	Punta de VD	Paraseptal alta	
Duración máxima QRS	178.12 ± 14.31	103.17 ± 3.43	< 0.001
dQRS	45.07 ± 4.83	33.15 ± 2.14	< 0.001

Leyenda: dQRS: dispersión del QRS, VD: Ventrículo derecho.

Tabla 3. Distribución de las variables ecocardiográficas de los pacientes al momento del implante y seis meses de seguimiento de la estimulación paraseptal alta.

Variables	Momentos de la estimulación paraseptal alta		p
	Al momento del Implante	A los 6 meses de seguimiento	
VTDVI	$203 \pm 74 \text{ mm}^3$	$171 \pm 68 \text{ mm}^3$	0.032
VTSVI	$151 \pm 67 \text{ mm}^3$	$120 \pm 53 \text{ mm}^3$	0.006
FEVI (Media $\pm$ DE)	$31 \pm 3.1\%$	$45 \pm 12\%$	0.041
Retraso septum pared posterior del VI	$138 \pm 12.5 \text{ ms}$	$62 \pm 9.05 \text{ ms}$	0.000
Retraso mecánico interventricular	$49 \pm 2.59 \text{ ms}$	$29 \pm 2.15 \text{ ms}$	0.000

Leyenda: DE: desviación estándar, FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo, VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

Las variables ecocardiográficas (tabla 3) mostraron diferencias significativas. Tras 2 años de estimulación en punta de VD, se constató una FEVI media de $31 \pm 3.1\%$ vs. $45 \pm 12\%$, a los 6 meses postestimulación septal, $p = 0.041$. El volumen latido hallado fue de $70.18 \pm 34.11 \text{ ml}$ durante estimulación en punta de VD con disfunción sistólica comprobada, luego ascendió a $99.65 \pm 35.26 \text{ ml}$ a los 6 meses de seguimiento, tras estimulación septal, $p = 0.004$. Los volúmenes telediastólicos en disfunción sistólica fueron $203 \pm 74 \text{ mm}^3$ y decrecieron a los 6 meses de estimulación septal hasta $171 \pm 68 \text{ mm}^3$, $p = 0.032$. Los volúmenes telesistólicos disminuyeron desde $151 \pm 67 \text{ mm}^3$ (estimulación en ápex) hasta $120 \pm 53 \text{ mm}^3$ (tras 6 meses de estimulación septal), $p = 0.006$. El retraso septum pared posterior del VI, $138 \pm 12.5 \text{ ms}$ vs. $62 \pm 9.05 \text{ ms}$, $p = 0.000$, y el retraso mecánico interventricular $49 \pm 2.59 \text{ ms}$ vs. $29 \pm 2.15 \text{ ms}$, $p = 0.000$.

II. DISCUSIÓN

La evidencia, de este estudio, muestra el efecto deletéreo de la estimulación del ápex de VD, aun así, es la localización más utilizada en nuestros centros donde se implantan marcapasos,^{21,22} de ahí la necesidad de estudiar las características y modificaciones en el seguimiento de estos pacientes y la necesidad del entrenamiento al personal para utilizar sitios alternativos de estimulación como la región septal alta o parahisiana. El estudio PACE (Pace to Avoid Cardiac Enlargement),²³ multicéntrico, doble-ciego y aleatorizado fue diseñado para determinar si la estimulación biventricular (BiV) era superior a la estimulación en el ápex del VD para prevenir cambios adversos en la función y remodelado del VI, ellos incluyeron pacientes con FE ≥ 45 % con indicación de marcapasos por bloqueo AV de alto grado o disfunción nodo sinusal. A todos los pacientes les implantaron un marcapasos auricular y biventricular, con capacidad de ser programada la estimulación ventricular bien en ápex de ventrículo derecho o biventricular. Dos días tras el implante del dispositivo, estratificaron a los pacientes según presentasen o no disfunción diastólica. En cada grupo fueron aleatorizados a recibir estimulación en ápex de VD o BiV (1:1). En los pacientes evaluables a los 12 meses, el grupo con estimulación en ápex de VD (n= 88) vs estimulación BiV (n= 89) tuvo una FEVI media significativamente menor ($54,8 \pm 9,1$ % vs $62,2 \pm 7$ % $p < 0,001$); a los 12 meses, 8 pacientes del grupo con estimulación en ápex de ventrículo derecho (9 %) vs 1 paciente del grupo otro grupo (1 %) tuvieron una FEVI < 45 % ($p = 0,02$). El efecto deletéreo de la estimulación en ápex de VD ocurrió en ambos grupos pre-especificados, incluyendo pacientes con y sin disfunción diastólica previa, estos datos concuerdan en gran medida con el presente estudio. Yu CM, y otros²⁴ obtuvieron en su estudio también, una caída de la FEVI en los pacientes con estimulación en ápex de VD. Vijayaraman P et al²⁵ en su revisión mencionan los efectos deletéreos de la estimulación en ápex de VD y el curso actual de las investigaciones en la búsqueda de una conducción eléctrica cardíaca fisiológica, durante la estimulación, que no deteriore la función del ventrículo izquierdo, mencionando la utilidad que demuestra la estimulación en His o para-Hisiana.

El Protect-Pace study²⁶ mencionó las dificultades técnicas al implantar el electrodo en la región septal; sin embargo, The SEPTAL Study²⁷ hizo mención a la factibilidad a la hora del implante del electrodo de fijación activa en la región septal al usar las vistas radiológicas y la comprobación de un-ECG más angosto, según criterios del electrofisiólogo durante el implante. Ortega et al.²⁸ refirieron que, a pesar de que el QRS de la estimulación septal parahisiana es más ancho, ello no implicaba cambios significativos en el tiempo de la despolarización de la pared libre posterobasal del VI, lo cual mejoraba la sincronía por una despolarización y contracción similares a la fisiológica.

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 duración y dQRS en pacientes con los QRS más anchos en presencia de BRIHH y, se ha comprobado la existencia de mayor disincronía eléctrica en esos pacientes con QRS > 150 ms;²⁹⁻³¹ este último aspecto ha sido muy bien señalado por Varma³² en 2009, al demostrar retrasos en la activación del ventrículo izquierdo en su pared lateral al colocar un electrodo intra seno coronario. Además, la regresión de la dQRS, es mayor en los pacientes 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, en los estudios de Varma et al³², que las derivaciones más anchas (con el BRIHH) fueron DI y aVL coincidiendo estas zonas con las zonas más distales registradas por los electrogramas endocavitarios del registro del seno coronario.

III. CONCLUSIONES

1. La estimulación en punta de ventrículo derecho se relaciona con el deterioro contráctil del corazón; el incremento en la duración y dispersión del QRS constituye una variable que puede predecir la disminución de la FEVI e incremento de la disincronía electromecánica.
2. Los pacientes que recibieron estimulación septal mejoraron la sincronía electromecánica, y pudiera ser determinada por decrementos de la dispersión del QRS; la estimulación septal, permite el ahorro de recursos al utilizar modalidades de estimulación más convencional y baratas que la estimulación tricameral o resincronización cardiaca.

REFERENCIAS

1. Smith WM, Riddell F, Madon M, Gleva MJ. Comparison of diagnostic value using a small, single channel, P-wave centric sternal ECG monitoring patch with a standard 3-lead Holter system over 24 hours. *Am Heart J*. 2017; 185: 67-73. PMID: 28267477, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.11.006>
2. Coumel P, Maison-Blanche P, Badilini F. Dispersion of Ventricular Repolarization: reality? Illusion? Significance? *Circulation*. 1998; 97(25): 2491-3. PMID: 9657466
3. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970; 41: 899-912.
4. Wiener, B. M. et al. Epicardial activation in patients with artery coronary disease: effects of regional contractions abnormalities. *Circulation*, 2014 65 (1): 154-60. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.65.1.154>
5. Cassidy, D. M. et al. Endocardial mapping in humans in sinus rhythm with normal left ventricles: activation patterns and characteristics of electrogram. *Circulation*, 1984, 70(1), 37-42.
6. Windham, C. R. et al. Epicardial activation of the intact human heart without conduction defect. *Circulation*, 1979, 59(1), 161-168. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.59.1.161>
7. Orozco-Ferrer L, Orozco-Martínez Y, Medina-Morales JI, Orozco-Pérez de Prado BI, Orozco-Pérez de Prado CM, Hernández Maldonado RM. Electrocardiographic modifications in hypertensive patient without associated diseases. *Rev Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2019; 38 (1). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/172>
8. Sipahi, T. P. Carrigan, D. Y. Rowland, B. S. Stambler, and J. C. Fang, "Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials," *Archives of Internal Medicine*. 2011; 171 (16): 1454-62.
9. G. B. Bleeker, M. J. Schalij, S. G. Molhoek et al., "Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2004; 15 (5): 544-49.
10. Sipahi, T. P. Carrigan, D. Y. Rowland, B. S. Stambler, and J. C. Fang, "Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials," *Archives of Internal Medicine*. 2011; 171 (16): 1454-62.
11. W. Zareba, H. Klein, I. Cygankiewicz 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 (10): 1061-72.

12. Sipahi, J. C. Chou, M. Hyden, D. Y. Rowland, D. I. Simon, and J. C. Fang, "Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials," *The American Heart Journal*. 2012; 163 (2): 260.e3–267.e3, 2012.
13. Van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, Schreuder JJ, Vanagt WY, Cleutjens JP, et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998; 98: 588-95.
14. Adomian GE, Beazell J. Myofibrillar disarray produced in normal hearts by chronic electrical pacing. *Am Heart J* 1986;112: 79-83.
15. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ, Griffin JC, Chin MC, Finkbeiner WE, et al. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am CollCardiol* 1994; 24: 225-32.
16. Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am CollCardiol* 1997; 29: 744-9.
17. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002; 288: 3115-23.
18. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932-7.
19. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am CollCardiol* 2003; 42: 614-23.
20. World Medical Association Declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2001; 284: 3043-5.
21. Casola Crespo R, Casola Crespo E, Ramírez Lana LJ, Miranda Fragoso AE, Casola García SM, Casola Barreto EP, et al. Registro de implante de marcapasos: trece años de experiencia. *Rev. Arch Med Camagüey*. 2016;20(2):135-44.
22. Romero-García AR, Domínguez-Pérez RJ, Fernández-Chelala FI, Santos-Hernández AM, Padrosa-Santos D, Arias-Salazar WV, et al. Variables Clínico-Epidemiológicas de la Implantación de Marcapasos Cardíacos en el Hospital Lenin. Holguín, Cuba. 2014;5(1):202-10. DOI: 10.5031/v5i1.RIA10250.
23. Chan J, Fang F, Zhang Q, Fung J, Razali O, Azlan H, et al. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J*. 2011; 32:2533-40.
24. Yu C, Chan J, Zhang Q, Omar R, Yip G, Hussin A, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med*. 2009; 361:2123-34.
25. Vijayaraman P, Bordachar P, Ellenbogen KA. The Continued Search for Physiological Pacing Where Are We Now? *JACC*. 2017;69(25):3099–114.
26. Kaye GC, Linker NJ, Marwick H, et al. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade auriculoventricular block: Results of the ProtectPace study. *EurHeart J*. 2015; 36:856---62.

27. Mabo P, Defaye P, Mouton E, et al. A randomized study of defibrillator lead implantations in the right ventricular mid-septum versus the apex: The SEPTAL Study. *J CardiovascElectrophysiol*. 2012; 23:853---60.
28. Ortega DF, Segura E, Barja L, et al. Estimulación septal parahisiana. Analysis de indicaciones y seguimiento. *Rev ArgentCardiol*. 2007;75 Supl 1:153.
29. Brignole M, Auricchio A, Barón-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. Guía de práctica clínica de la ESC2013 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca. *Rev EspCardiol*. 2014; 67:58. e1-e60.
30. 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.
31. 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.
32. Varma N. Left ventricular conduction delays and relation to QRS configuration in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2009;103: 1578-85.