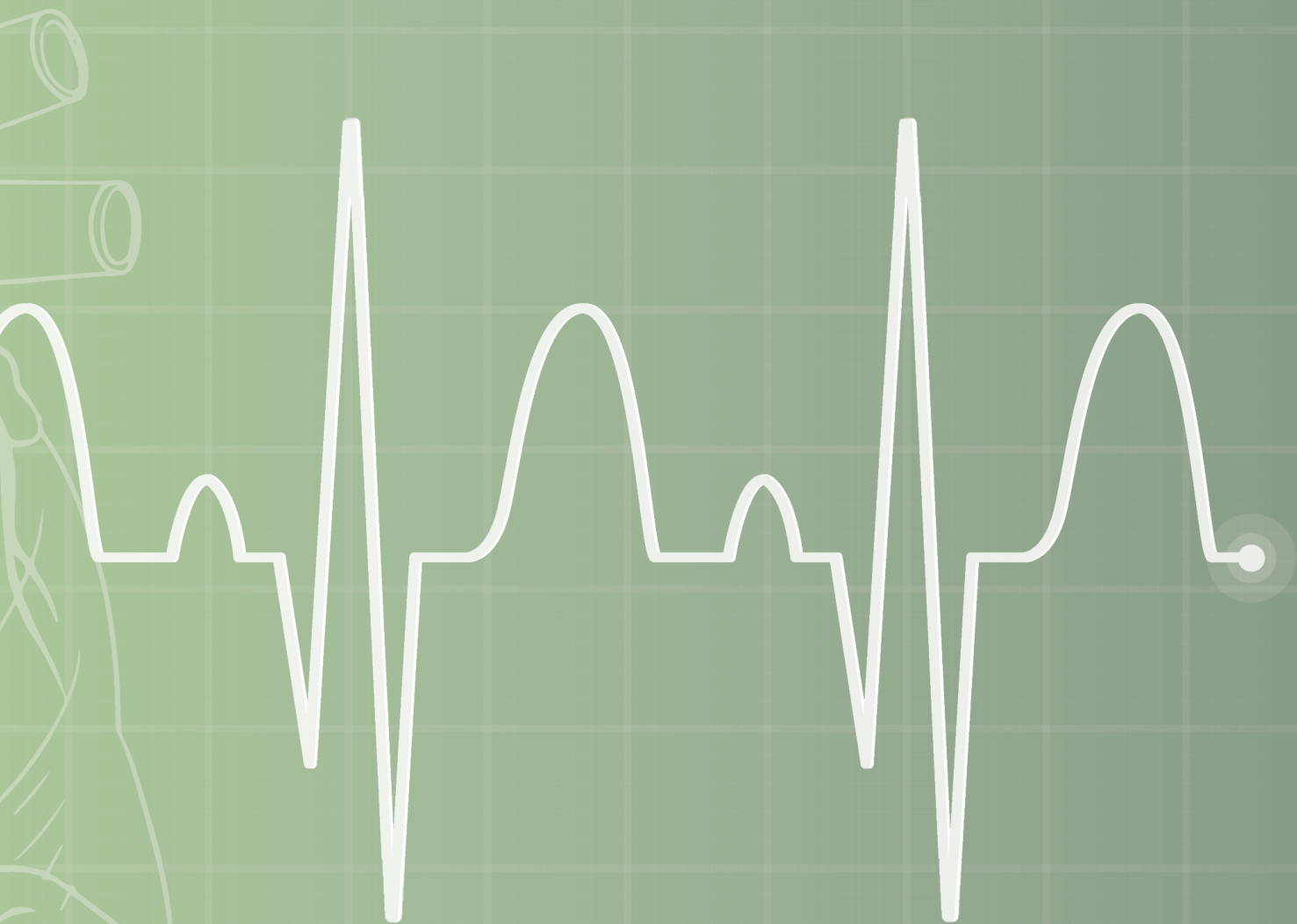


TESI DOCTORAL

---

# ALTERACIONS ELECTROCARDIOGRÀFIQUES EN INSUFICIÈNCIA CARDÍACA AGUDA: PREVALENÇA I IMPACTE EN EL PRONÒSTIC

Tesi doctoral presentada per  
**Oriol Aguiló Pedret**



UNIVERSITAT DE VIC  
UNIVERSITAT CENTRAL DE CATALUNYA

Escola de Doctorat

TESI DOCTORAL

---

**ALTERACIONS ELECTROCARDIOGRÀFIQUES  
EN INSUFICIÈNCIA CARDÍACA AGUDA:  
PREVALENÇA I IMPACTE EN EL PRONÒSTIC**

Tesi doctoral presentada per  
**Oriol Aguiló Pedret**

Directors de tesi:  
**Òscar Miró Andreu  
i Joan Carles Trullàs Vila**

Tutor:  
**Joan Carles Trullàs Vila**

Programa de doctorat:  
**Medicina i Ciències Biomèdiques  
2023**

El Doctor ÒSCAR MIRO i ANDREU, de la Universitat de Barcelona i el Doctor JOAN CARLES TRULLÀS i VILA, de la Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya, CERTIFIQUEN que la memòria titulada:

**“Alteracions electrocardiogràfiques en insuficiència cardíaca aguda: prevalença i impacte en el pronòstic”**

presentada per ORIOL AGUILÓ i PEDRET, ha estat realitzada sota la nostra direcció i considerem que reuneix les condicions necessàries per a la seva defensa davant el tribunal corresponent per a optar al grau de Doctor en Medicina.

La present tesi doctoral recull un compendi d'articles que analitzen de forma coherent diferents alteracions electrocardiogràfiques en la insuficiència cardíaca aguda. El factor d'impacte i quartil de les revistes on són publicats els articles està especificat en la memòria de la tesi. El doctorand ha participat de forma activa en els diferents treballs que conformen aquesta tesi, des del disseny, l'anàlisi i interpretació de dades fins a la discussió i escriptura final.



Dr. Òscar Miró i Andreu



Dr. Joan Carles Trullàs i Vila

---

# Agraïments

.....

A la Judit, per la paciència i per fer-me somriure cada dia.

A la meva família i amics, pel suport incondicional que em donen.

Al Dr. Trullàs i al Dr. Miró, per guiar-me en tot moment i creure en aquest projecte.

Al Grup de Recerca d'Insuficiència Cardíaca de la SEMES i registres RICA i BASEL-V.

Finalment, a l'Hospital d'Olot, i en especial, al Dr. Heredia pel seu recolzament.

# Abreviatures

.....

<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>ADHERE</b>	Acute Descompensated Heart Failure National Registry
<b>AHEAD</b>	Acute Heart Failure Database
<b>ADT</b>	Antidepressius Tricíclics
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>ALARM-HF</b>	Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment
<b>BASEL-V</b>	Basics in Acute Shortness of Breath Evaluation
<b>BBD</b>	Blocatge de Branca Dreta
<b>BBE</b>	Blocatge de Branca Esquerra
<b>EAHFE</b>	Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EHFS-II</b>	EuroHeart Failure Survey
<b>EHRA</b>	European Heart Rhythm Association
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>FEVE</b>	Fracció d'Ejecció del Ventricle Esquerre
<b>FINN-AKVA</b>	Finish Acute Heart Failure Study
<b>Gulf CARE</b>	Gulf aCute heArt failuRe rEgistry
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IC</b>	Insuficiència Cardíaca
<b>IC 95%</b>	Interval de Confiança del 95%
<b>ICA</b>	Insuficiència Cardíaca Aguda
<b>ICAN</b>	Insuficiència Cardíaca Aguda de Nova aparició
<b>ICAD</b>	Insuficiència Cardíaca Aguda Descompensada
<b>IECA</b>	Inhibidors de l'Enzim Conversiu de l'Angiotensina
<b>IQR</b>	Rang Interquartílic
<b>K-AHF</b>	Korean Acute Heart Failure

<b>MEESI-AHF</b>	Multiple Estimation of risk based on the Emergency Department Spanish Score in patients with AHF
<b>MPOC</b>	Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica
<b>NODE SA</b>	Node Sinoauricular
<b>NODE A-V</b>	Node Aurículo-Ventricular
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>OFICA</b>	Observatoire Français de l'Insuffisance Cardiaque Aiguë
<b>OPTIMIZE-HF</b>	Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure
<b>PA</b>	Potencial d'Acció
<b>QTc</b>	QT corregit
<b>RCS</b>	Restricted Cubic Spline
<b>REPORT-HF</b>	international REgistry to assess medical Practice and lOngitudinal obseRvation for Treatment of Heart Failure
<b>RICA</b>	Registro nacional de Insuficiencia CArdiaca
<b>RX</b>	Radiografia
<b>SAFE-SIMEU</b>	Screening of acute heart failure emergency department-Study and research centre of the Italian Society of Emergency Medicine
<b>SCA</b>	Síndrome Coronaria Aguda
<b>SQTC</b>	Síndrome de QT Curt
<b>SQTL</b>	Síndrome de QT Llarg
<b>TdP</b>	Torsada de Pointes
<b>TRC</b>	Teràpia de Resincronització Cardíaca
<b>TSH</b>	Hormona estimulant del tiroides o Tirotropina

# Índex de continguts

.....

<b>I</b>	<b>Introducció</b>	9
	1. Definició d'insuficiència cardíaca	10
	2. Classificació de la insuficiència cardíaca	11
	2.1 Fracció d'ejecció del ventricle esquerre	11
	2.2 Gravetat dels símptomes	12
	2.3 Evolució temporal	13
	3. Epidemiologia de la insuficiència cardíaca	13
	4. Definició i concepte d'insuficiència cardíaca aguda	14
	5. Presentació clínica i fisiopatologia de la insuficiència cardíaca aguda	15
	6. Insuficiència cardíaca aguda “de novo” o aguda descompensada	19
	7. Factors precipitants de la insuficiència cardíaca aguda	20
	8. L'avaluació del pronòstic de la insuficiència cardíaca aguda	22
	9. Interpretació fisiològica de l'electrocardiograma	24
	9.1 Durada de l'interval QRS. Definició de blocatge de branca dret i blocatge de branca esquerra	26
	9.2 Definició d'interval QT i interval QT corregit	28
	10. Alteracions electrocardiogràfiques en ICA	33
	10.1 Prolongació de l'interval QRS	34
	10.2 Blocatge de branca dreta	34
	10.3 Blocatge de branca esquerra	35
	10.4 Prolongació de l'interval QT	36
	10.5 Escurçament de l'interval QT	40
	11. Teràpia de resincronització cardíaca	41
<b>II</b>	<b>Hipotesi i Objectius</b>	46

<b>III Metodologia</b>	48
<b>1. Estimar la prevalença de BBD i BBE i la seva influència en el pronòstic de la ICA</b>	49
1.1 Poblacions d'estudi	49
1.2 Variables d'estudi	51
1.3 Anàlisi estadística	52
<b>2. Revisió sistemàtica de la literatura amb metaanàlisi</b>	53
2.1 Disseny	53
2.2 Objectius o endpoints de l'estudi	53
2.3 Anàlisi estadística	54
<b>3. Avaluar si les alteracions de l'interval QT condicionen el pronòstic de la ICA</b>	54
3.1 Disseny	54
3.2 Variables d'estudi	55
3.3 Anàlisi estadística	55
<b>4. Estudiar el nivell d'implantació de TRC en pacients amb BBE i ICA del registre EAHFE i la seva relació amb el pronòstic</b>	57
4.1 Població d'estudi	57
4.2 Variables d'estudi	57
4.3 Anàlisi estadística	58
<b>IV Resultats en producció científica</b>	59
<b>1. Objectiu 1 i 2. Treball 1</b>	60
<b>2. Objectiu 3 i 4. Treball 2</b>	71
<b>3. Objectiu 5. Treball 3</b>	86
<b>4. Objectiu 6. Treball 4</b>	114
<b>5. Objectiu 7. Treball 5</b>	130
<b>V Discussió</b>	146
<b>VI Conclusions</b>	152
<b>VII Bibliografia</b>	156
<b>VIII Annexos</b>	173



# I. Introducció

---



## 1. Definició d'insuficiència cardíaca

Les guies actuals de pràctica clínica de la Societat Europea de Cardiologia (ESC-2021)<sup>1</sup> i de l'Associació Americana de Cardiologia (AHA/ACC)<sup>2</sup> defineixen la insuficiència cardíaca (IC) com una síndrome clínica complexa caracteritzada per símptomes típics (dispnea, fatiga) i que pot estar acompanyat de signes en l'exploració física (ingurgitació jugular, estretors/crepitants pulmonars o edemes perifèrics) a causa d'un augment de les pressions intracavitàries o d'un cabal cardíac inadequat en exercici o en repòs.

**TAULA 1** Síntomes i signes típics d'insuficiència cardíaca

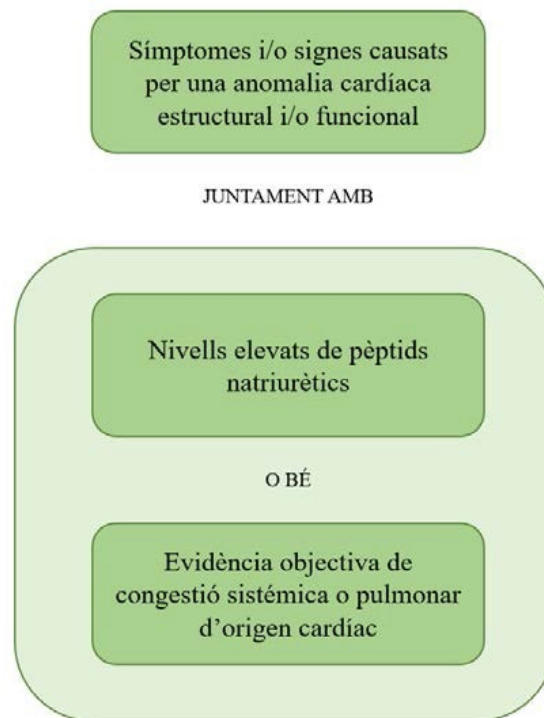
SÍMPTOMES	SIGNES
TÍPICS	MÉS ESPECÍFICS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispnea</li> <li>• Ortopnea</li> <li>• Dispnea paroxística nocturna</li> <li>• Tolerància reduïda a l'exercici</li> <li>• Fatiga, cansament, temps incrementat de recuperació després de l'exercici</li> <li>• Turmells inflats</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevació de pressió venosa jugular Reflux hepato-jugular</li> <li>• Tercer soroll cardíac (ritme de galop)</li> <li>• Impuls apical del cor (batec de l'apex) desplaçat lateralment</li> </ul>
MENYS TÍPICS	MENYS ESPECÍFICS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tos nocturna</li> <li>• Sibilàncies</li> <li>• Pèrdua d'apetit</li> <li>• Confusió</li> <li>• Depressió</li> <li>• Palpitacions</li> <li>• Mareig</li> <li>• Síncope</li> <li>• Bendopnea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augment de pes (&gt;2Kg per setmana)</li> <li>• Pèrdua de pes (en IC avançada)</li> <li>• Buf cardíac</li> <li>• Edemes perifèrics (mal·leolars, sacre, escrotal)</li> <li>• Crepitants pulmonars</li> <li>• Vessament pleural Taquicàrdia</li> <li>• Pols irregular</li> <li>• Taquipnea o respiració de "Cheyne-Stokes"</li> <li>• Hepatomegàlia o ascites</li> <li>• Extremitats fredes</li> <li>• Oligúria</li> <li>• Pressió de pols disminuïda</li> </ul>

Adaptat de *McDonagh et al. Eur Heart J. 2021 Dec 21;42(48):4901*

Les dificultats per calcular l'augment de pressions intracavitàries o el cabal cardíac i la poca sensibilitat i especificitat d'alguns signes i símptomes han provocat que les diferents societats consensuïn una definició universal que, a més, incorpori mesures objectives per reduir la

variabilitat en el diagnòstic. Per tant, en la definició universal, a més dels signes i símptomes, s'inclou la determinació de pèptids natriurètics o bé l'evidència objectiva de congestió pulmonar o sistèmica en les modalitats d'imatge (RX de tòrax o ecocardiografia)<sup>3</sup>.

**FIGURA 1** Definició universal d'insuficiència cardíaca



Adaptat de Bozkurt et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2021 Mar 23(3), 352–380

## 2. Classificació de la insuficiència cardíaca

### 2.1 Fracció d'ejecció del ventricle esquerre

Tradicionalment la IC s'ha dividit en 2 subtipus segons la fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE): diastòlica o sistòlica depenent de si la funció ventricular esquerra (estimada per la FEVE) estava preservada o reduïda, respectivament. El motiu principal d'aquesta divisió es basava en el fet que el tractament mèdic de la IC només obtenia beneficis en termes de mortalitat en els pacients amb FEVE reduïda (inferior o igual al 40%)<sup>4-6</sup>. Tanmateix, la mesura de la FEVE està subjecte a una variabilitat substancial pel que les actuals guies de IC<sup>1,2</sup> segueixen la següent classificació:

TAULA 2 Classificació de la insuficiència cardíaca en funció de la FEVE

INSUFICIÈNCIA CARDÍACA		
IC FEVE REDUÏDA	IC FEVE INTERMÈDIA	IC FEVE PRESERVADA
FEVE $\leq$ 40	FEVE 41-49	FEVE $\geq$ 50

Adaptat de *McDonagh et al. Eur Heart J. 2021 Dec 21;42(48):4901.*

A més, en un mateix pacient la funció ventricular no és un concepte estable: depenent de la causa etiològica, adherència al tractament, exposició a cardiotoxicitat, etc. pot empitjorar o millorar al llarg del temps, i això no significa necessàriament una recuperació total del miocardi o una normalització total de la funció ventricular. Tot i que la FEVE és un paràmetre indispensable per definir el tipus d'IC, aquesta exploració no està disponible gairebé en la meitat dels pacients ingressats per IC com va reflectir l'estudi ECO-EAHFE<sup>7</sup> i, el maneig dels pacients, es basa en els símptomes i signes que presenten. Malgrat que no conèixer l'estat funcional del ventricle esquerre no sempre repercuteix sobre la mortalitat intrahospitalària, la mortalitat als 30 dies o la proporció de reingressos, per a un adequat diagnòstic i posterior tractament de la síndrome de la IC és recomanable realitzar un ecocardiograma a tots els pacients que la pateixen per conèixer el seu valor de FEVE.

## 2.2 Gravetat dels símptomes

Una altra classificació molt utilitzada en la IC és de la NYHA (*New York Heart Association*) que es basa en els símptomes del pacient:

TAULA 3 Classificació funcional de la NYHA

Classe I	Sense limitació per l'activitat física. L'activitat física ordinària no causa dispnea, fatiga o palpitations.
Classe II	Lleu limitació de l'activitat física. Es nota còmode en repòs, però l'activitat física ordinària produeix dispnea, fatiga o palpitations.
Classe III	Marcada limitació de l'activitat física. Còmode en repòs, però una activitat menor que l'ordinària produeix dispnea, fatiga o palpitations.
Classe IV	Incapacitat de portar a cap qualsevol activitat física sense tenir molèsties. Pot tenir símptomes en repòs. Si es porta a cap qualsevol activitat física, augmenta la sensació de malestar.

Adaptat de *McDonagh et al. Eur Heart J. 2021 Dec 21;42(48):4901*

## 2.3 Evolució temporal

La història natural de la IC, cursa amb múltiples descompensacions i un deteriorament progressiu de la funció cardíaca. Això condiciona consultes al servei d'urgències i ingressos hospitalaris en nombroses ocasions, especialment en una fase avançada de la malaltia<sup>8</sup>. L'ingrés hospitalari és un esdeveniment amb valor pronòstic. En aquest sentit, un estudi realitzat al Regne Unit amb 2,1 milions de pacients va reportar un augment de la mortalitat al cap de 5 anys en aquells pacients diagnosticats d'IC que havien requerit almenys un ingrés hospitalari (56% vs. 78%)<sup>9</sup>. Després d'un primer ingrés hospitalari Chun et al. van descriure el risc de reingrés en 8.543 pacients amb IC i van constatar que el 30% dels reingressos es produïen en els 2 primers mesos després de l'alta i el 50% en els darrers 2 mesos de vida amb una fase "meseta" entremig, amb una duració variable que fins i tot pot durar diversos anys, on el risc de reingrés és menor<sup>10</sup>. En cada ingrés hospitalari es produeix un deteriorament progressiu de la funció cardíaca que no es restablirà completament una vegada superat l'episodi<sup>11</sup>. A mesura que es progressa en el temps la recuperació sol ser més costosa i les descompensacions més freqüents fins a arribar a una fase avançada de la IC, caracteritzada per símptomes persistents malgrat l'optimització de tot el tractament mèdic. La prevalença d'IC avançada està augmentant a causa del nombre creixent de pacients amb IC, l'envelliment de la població i un millor tractament i supervivència de la IC. El pronòstic continua sent pobre, amb una mortalitat anual que oscil·la entre el 25% i el 75%<sup>1</sup>.

## 3. Epidemiologia de la insuficiència cardíaca

Globalment, la IC afecta a més de 64 milions de persones i és la causa més freqüent d'ingrés hospitalari en la població de més de 65 anys<sup>12</sup>. La prevalença augmenta amb l'edat i a escala mundial va des d'un 1% en la població de menys de 55 anys fins a més del 10% en els pacients de més de 70 anys<sup>1</sup>. Malgrat que als països desenvolupats, la incidència d'IC ajustada per edat sembla estar disminuint sensiblement, i presumiblement reflecteix una millor gestió de les malalties cardiovasculars, a causa de l'envelliment de la població, la incidència global augmenta. En l'àmbit europeu, la incidència és de 3 casos per cada 1000 persones-any (en tots els grups d'edat) o 5 casos per cada 1000 persones-any en individus adults<sup>1</sup>.

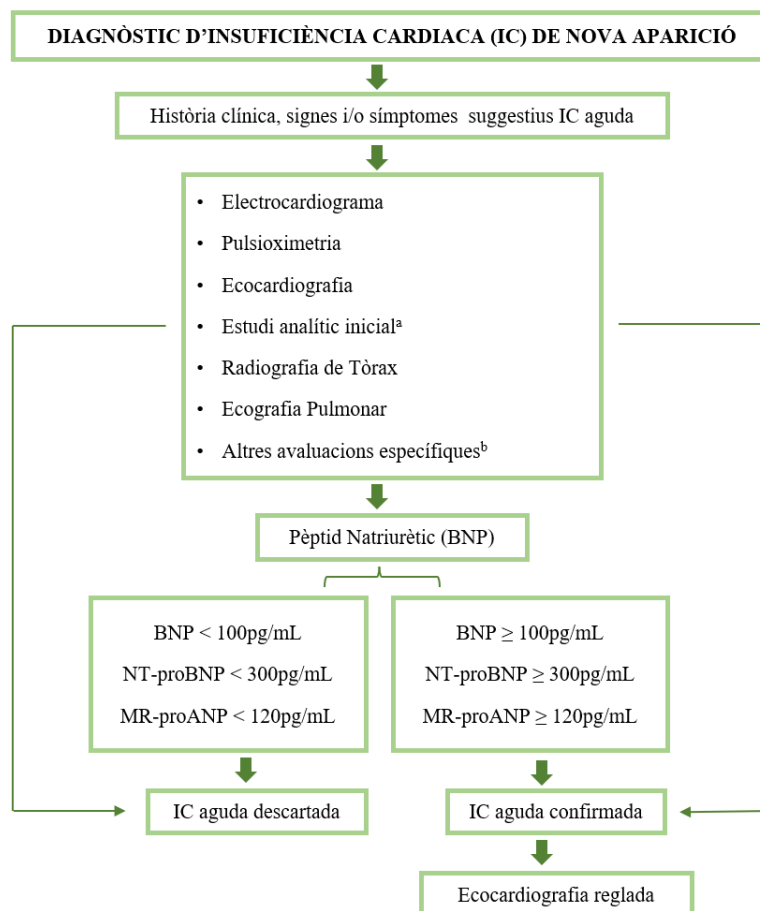
En l'àmbit estatal, l'estudi observacional retrospectiu PATWAYS-HF<sup>13</sup> utilitzant la base de dades BIG-PAC amb individus d'edat  $\geq 18$  anys que van sol·licitar atenció per IC entre 2017-2019 estima una prevalença estatal d'1,89% (IC 95%, 1,70-2,08), amb una taxa d'incidència de 2,78

casos nous per cada 1.000 persones/any. L'estudi PRICE<sup>14</sup> indicava ja l'any 2008 que podien haver-hi a Espanya entre 650.000–1.500.000 de persones afectades per IC amb una prevalença creixent segons l'edat: en majors de 45 anys del 6,8% i en majors de 75 anys arribava a ser del 16%. El cost a escala estatal es calcula aproximadament en 3.200 milions d'euros (4,4% de la despesa global en Salut). El cost global a escala mundial es calcula en més de 150.000 milions anuals d'euros.

## 4. Definició i concepte d'insuficiència cardíaca aguda

L'ICA es defineix com l'aparició ràpida o gradual de signes i símptomes, de forma prou important per condicionar una atenció urgent al pacient en un servei d'urgències i que en nombroses ocasions provoca un ingrés hospitalari<sup>1, 2, 15, 16</sup>. El diagnòstic es basa en la història clínica, l'exploració física amb signes i símptomes compatibles amb IC i la realització de proves complementàries que haurien d'incloure un electrocardiograma (ECG), una analítica amb Troponina i un ecocardiograma al servei d'urgències, a ser possible. Altres proves diagnòstiques com la radiografia (RX) de tòrax que s'ha utilitzat durant dècades en tots els pacients amb ICA han passat de recomanació classe I en les guies d'IC de 2016 a la classe Ib en les de 2021 (“pot ser considerat”). Per tant, tot i que la RX tòrax és una eina útil, altres tècniques emergents com l'ecografia pulmonar, han demostrat més sensibilitat que la RX tòrax en el diagnòstic d'ICA descompensada a urgències<sup>17</sup>. Els nivells de pèptids natriurètics (BNP, proBNP, proANP), són recomanables encara que de vegades no estan disponibles en tots els centres d'urgències. Uns nivells normals o baixos de pèptids natriurètics tenen un valor predictiu negatiu molt elevat, fent el diagnòstic d'ICA molt improbable.

FIGURA 2 Algorisme diagnòstic d'ICA de nova aparició



(a) Analítica amb Troponina, creatinina, Ionograma, urea, TSH, funció hepàtica, d-dímer (en cas de sospita d'embòlia pulmonar), procalcitonina (en cas de sospita de sèpsia), lactat (en cas d'hipoperfusió) i gasometria arterial en cas de distrés respiratori.

(b) Inclou coronariografia en cas de sospita de coronariopatia i angioTC en cas de sospita d'embòlia pulmonar.

(c) Valors pel diagnòstic d'ICA: >450 pg/mL en edat <55 anys, >900 pg/mL entre 55-75 anys i >1800 pg/mL en majors de 75 anys.

Adaptat de McDonagh et al. *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48):4901.

## 5. Presentació clínica i fisiopatologia de la insuficiència cardíaca aguda

S'ha proposat l'existència de diferents fenotips clínics basats en la presència de signes de congestió i perfusió de les extremitats<sup>18, 19</sup>. Els 4 grups són: "calent i sec" (ben perfós sense congestió), "calent i humit" (ben perfós, amb congestió), "fred i sec" (hipoperfós sense congestió) i finalment "fred i humit" (hipoperfós amb congestió). El registre EAHFE (*Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments*)<sup>20</sup> va analitzar els fenotips d'11.261

pacients d'urgències amb ICA i va concloure que el perfil més habitual era el calent i humit (76%), seguit de fred i humit (17,1%), calent i sec (6%) i fred i sec (0,9%). Els perfils que presentaven hipoperfusió (fred i humit o fred i sec) són els que tenien més incidència de xoc cardiogènic i pitjor supervivència anual [(HR 1,66; IC 95% 1,40–1,97) i (HR 1,67; IC 95% 1,19-2,35)] respectivament. El fenotip calent i sec és el que presentava una evolució més favorable i menor necessitat d'ingrés hospitalari. També és important destacar que el fenotip calent i humit era més freqüent en pacients amb ICA descompensada i amb FEVE preservada mentre que el fenotip fred i humit era més freqüent en els pacients amb ICA de nova aparició o “*de novo*” i amb FEVE intermèdia o deprimida.

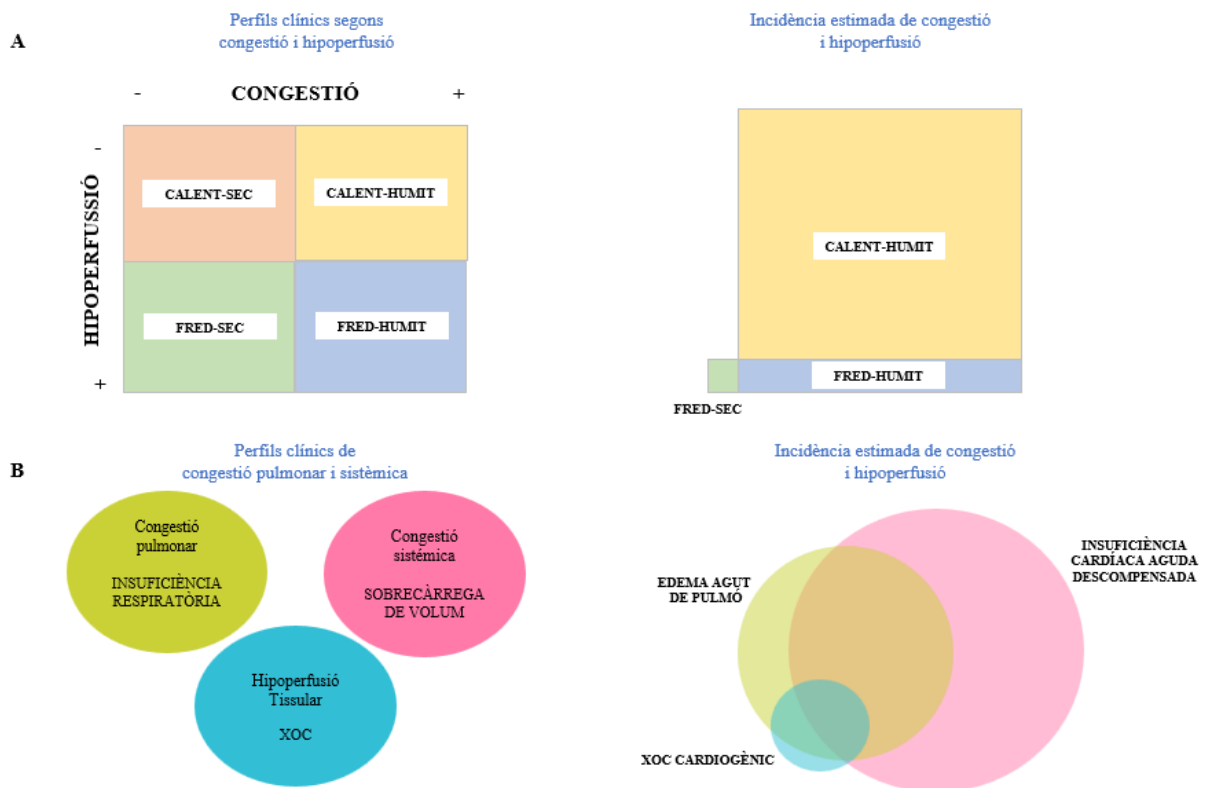
En pacients amb ICA hospitalitzats el registre ESC *Heart Failure Long-Term* va emprar una classificació de fenotips lleugerament diferent, però també va confirmar major mortalitat anual en els pacients amb xoc cardiogènic amb una mortalitat intrahospitalària del 36,1% i mortalitat anual del 54%<sup>21</sup>. Aquesta troballa també va ser corroborada en altres estudis on el fenotip fred i humit també va presentar una major mortalitat.<sup>22, 23</sup>

En una revisió recent del grup d'ICA de l'ESC<sup>24</sup> s'analitzen els resultats dels diferents registres i es posen de manifest qüestions rellevants: en primer lloc, es planteja que és difícil presentar ICA (que requereix tractament urgent) sense una mínima congestió o hipoperfusió i, per tant, és difícil que una descompensació aguda pugui cursar amb un fenotip “calent i sec” pur. En segon lloc, la incidència de cada grup no és homogènia: el perfil “calent i humit” representa quasi el 80% dels casos i, en canvi, els pacients “freds i secs” són excepcionals (<1%)<sup>20, 21</sup> i, per tant, possiblement no es justifica la seva inclusió com a grup. A més el terme congestió no distingeix entre congestió pulmonar i sistèmica, i pot succeir en els dos casos de forma independent, la qual cosa impedeix una pauta de tractament únic per a ‘pacients congestius’. Una alternativa és considerar un model basat en les tres alteracions fisiològiques principals en ICA responsables dels diferents escenaris clínics amb interaccions entre elles<sup>24</sup>: congestió pulmonar que resulta en insuficiència respiratòria aguda; congestió sistèmica per sobrecàrrega de volum o mala distribució i hipoperfusió tissular que condueix a xoc i fallida multiorgànica.

Seguint aquest concepte basat en les alteracions fisiològiques, la guia ESC-2021 recull 4 formes de presentació clínica de la ICA, amb algoritmes de tractament específics en cadascun dels casos, tal com il.lustra la figura 3.



**FIGURA 3** Perfils clínics de la ICA basada en les alteracions fisiopatològiques



(a) Esquerra: 4 formes clíniques de les guies ESC-HF 2016 basades en les 2 alteracions: hipoperfusió i congestió. Dreta: Àrea de cada requadre en relació amb la seva incidència

(b) Esquerra: 3 principals perfils considerant congestió pulmonar i sistèmica de forma separada. Dreta: Àrees dels cercles en relació amb la seva incidència i interaccions. 3 principals formes clíniques proposades a les guies ESC-HF 2021 projectades en cada cercle.

Adaptat de Masip J et al. 2022 *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 11(2), 173–185

En primer lloc, la IC descompensada (50-70% de casos)<sup>20, 21, 25</sup> normalment relacionada amb una cardiopatia prèvia coneguda amb presentació més gradual que l'edema agut depulmó. Habitualment cursa amb una retenció progressiva de líquid amb congestió sistèmica i rares vegades amb hipoperfusió. El tractament es basa en la descongestió, corregir els factors precipitants i en corregir la hipoperfusió si fos necessari.

En segon lloc, l'edema agut de pulmó, relacionat amb la congestió pulmonar que condiciona dispnea, ortopnea, taquipnea, augment del treball respiratori i fracàs respiratori. El tractament s'hauria d'iniciar precoçment amb 3 teràpies: oxigenoteràpia<sup>26</sup> (CPAP, VMNI, cànules d'alt flux), tractament diürètic i vasodilatadors si la pressió arterial sistèmica ho permet.

En tercer lloc, la insuficiència ventricular dreta aïllada, caracteritzada per l'augment de pressions en auricular dreta i congestió sistèmica que pot condicionar en darrera instància una afectació del cabal cardíac<sup>27</sup>. En aquest cas els diürètics són el principal tractament i els inotrópics positius o noradrenalina estan indicats en casos d'instabilitat hemodinàmica o reducció del cabal cardíac.

En quart lloc, el xoc cardiogènic, en el que la manca de perfusió tindrà un paper fonamental i pot condicionar fracàs multiorgànic i mort<sup>28-30</sup>. La hipoperfusió no va sempre acompanyada d'hipotensió, ja que la vasoconstricció pot compensar la pressió arterial. L'estabilització hemodinàmica amb inotrópics, noradrenalina, suport mecànic circulatori i la prevenció del fracàs multiorgànic de forma precoç és fonamental en aquest cas.

TAULA 4 Presentacions clíniques de la insuficiència cardíaca aguda

	INSUFICIÈNCIA CARDÍACA AGUDA DESCOMPENSADA	EDEMA AGUT DE PULMÓ	INSUFICIÈNCIA VENTRICULAR DRETA AÏLLADA	XOC CARDIOGÈNIC
<b>MECANISME PRINCIPAL</b>	Disfunció VE Retenció renal de Na i orina	↑ postcàrrega Disfunció diastòlica de VE Valvulopatia	Disfunció VD i/o HTP precapil·lar	Disfunció cardíaca severa
<b>CAUSA DELS SÍMPTOMES</b>	↑ volèmia, ↑ pressió intraventricular	↑ fluids a nivell pulmonar i fracàs respiratori	↑ PVC i sovint hipoperfusió sistèmica	Hipoperfusió sistèmica
<b>APARICIÓ</b>	Gradual (dies)	Ràpida (hores)	Gradual o ràpida	Gradual o ràpida
<b>ALTERACIONS HEMODINÀMIQUES</b>	↑ PTDVE i PECP, Cabal cardíac N o ↓, PAS N o ↓	↑ PTDVE i PECP, Cabal cardíac N o ↓, PAS N o ↑	↑ PTDVD Cabal cardíac ↓ PAS ↓	↑ PTDVE i PECP Cabal cardíac ↓ PAS ↓
<b>PRESENTACIÓ CLÍNICA</b>	Calent i humit o Fred i sec (en hipoperfusió)	Calent i humit	Fred i sec o Fred i humit	Fred i humit
<b>PRINCIPALS TRACTAMENTS</b>	Diürètics Inotrópics i Vasopressors en hipoperfusió SMC o TRS s/p	Diürètics Vasodilatadors Oxigenoteràpia*	Diürètics Inotrópics i Vasopressors en hipoperfusió SMC o TRS s/p	Inotrópics i Vasopressors SMC o TRS

VE: Ventricle esquerra; VD: Ventricle dret; HTP: Hipertensió pulmonar precapil·lar; PVC: Pressió venosa central; PTDVE: Pressió Telediastòlica del VE; PECP: Pressió d'Enclavament Capil·lar Pulmonar; PTDV: Pressió Telediastòlica del VD; PAS: Pressió Arterial Sistòlica; SMC: Suport Mecànic Circulatori; TRS: Teràpia Renal Substitutiva.  
\*En casos puntuals amb perfil fred i humit pot requerir inotrops o vasopressors s/p: si precisa

Adaptat de McDonagh et al. Eur Heart J. 2021 Dec 21;42(48):4901.

## 6. Insuficiència cardíaca aguda “de novo” o aguda descompensada

L'ICA pot ser de nova aparició o “*de novo*” (ICAN), és a dir tractar-se de la primera manifestació d'una IC o bé ser conseqüència d'una descompensació aguda en context d'una miocardiopatia preexistent (ICAD). La proporció de pacients amb ICAN oscil·la entre el 25 i el 50% en els diferents estudis<sup>31-38</sup>. Alguns dels registres han comparat les diferències entre els pacients amb ICAN respecte dels pacients amb ICAD. En destaquen el registre danès<sup>32</sup>, el registre internacional ALARM-HF<sup>33</sup>, el registre europeu EHFS-II<sup>34</sup>, el registre italià<sup>35</sup>, el registre finès FINN-AKVA<sup>36</sup>, el registre espanyol NOVICA<sup>37</sup> i el registre asiàtic HEARTS<sup>38</sup>. La mortalitat intrahospitalària en ICAN oscil·la entre el 6,5-8,5% excepte en el registre ALARM que és del 14,2%, probablement per la major prevalença de xoc cardiogènic en aquest registre (11,7%).

Si es compara la mortalitat intrahospitalària en ICAN vs. ICAD, alguns estudis han reportat una mortalitat lleugerament superior en ICAN<sup>33,34</sup> mentre d'altres han reportat una mortalitat similar en els dos grups<sup>32,38,46</sup>. En canvi, si s'analitza la mortalitat a més llarg termini, els pacients amb ICAN presenten menys mortalitat després de l'alta i menys probabilitat de reingrés comparat amb els pacients amb ICAD en la majoria d'estudis realitzats<sup>32,34-39,46</sup>.

En la cohort EAHFE, l'estudi NOVICA va analitzar 3422 pacients amb ICAN atesos als serveis d'urgències estatals<sup>37,39</sup> amb una mortalitat intrahospitalària del 6,9%. L'esdeveniment combinat (mort o reingrés als 90 dies post alta) va ser present en el 19,3% dels pacients.

Una metaanàlisi recent amb 14 estudis publicats (38.000 pacients) comparant les característiques clíniques i el pronòstic dels dos grups: ICAN vs. ICAD<sup>40</sup> conclou que els pacients amb ICAN són més joves, presenten menys comorbiditats (HTA, DM, fibril·lació auricular, MPOC, cardiopatia isquèmica, ictus) i en alguns estudis presenten nivells més baixos de NT-proBNP respecte del grup amb ICAD. Quan s'analitzen els factors precipitants i la mortalitat en els 2 grups es conclou que la SCA és el factor precipitant més freqüent en els pacients amb ICAN (OR 2.42; I<sup>2</sup>:89%) i que els pacients amb ICAN presenten menys mortalitat al cap de 3 mesos (OR 0.63; I<sup>2</sup>:91%) i a l'any (OR 0.59; I<sup>2</sup>:59%), una vegada superat el procés agut.

## 7. Factors precipitants de la insuficiència cardíaca aguda

Les descompensacions i hospitalitzacions constitueixen el 70% de la despesa generada per IC<sup>42</sup>, i per tant a més d'identificar els factors etiològics, és imprescindible identificar els factors precipitants dels esdeveniments aguts, la qual cosa permetrà dissenyar estratègies de maneig multidisciplinari, incloent-hi l'educació sanitària, destinades a evitar noves descompensacions. Una revisió sistemàtica publicada el 2017<sup>43</sup> va analitzar la prevalença dels factors precipitants de l'ICA i la seva relació amb el pronòstic (reingrés i mortalitat). En els estudis inclosos es va identificar almenys un factor precipitant en els 60-98% dels casos. En l'àmbit estatal, l'estudi PAPRICA-2<sup>44</sup> va incloure 3532 pacients de la cohort EAHFE i en un 72% dels casos es va identificar un factor precipitant. En la cohort EAHFE, la presència d'una SCA amb elevació del segment ST és un criteri d'exclusió però, en canvi, s'hi inclouen pacients amb SCA sense elevació del segment ST. Tenint això en compte, la infecció (39% dels casos) i la fibril·lació auricular ràpida (18% dels casos) van ser els factors precipitants més freqüents, mentre que la SCA estava present en un 3%. Aquestes xifres són una mica diferents de les observades en altres registres (EHFS II: 15% i 32%; OPTIMIZE-HF: 15,3% i 13,5%, ALARM-HF: 16,3% i 26,9%, REPORT-HF: 10% i 10%, GULF-CARE: 14,6% i 6%, GREAT: 7% i 7,8%, OFICA: 27% i 24%, SAFE-SIMEU 28,3% i 13,8%)<sup>33, 34, 41, 46-49</sup> en els quals la SCA generalment hi té un major percentatge (EHFS II: 42,2%, OPTIMIZE-HF: 14,7%, ALARM-HF: 36,9%, REPORT-HF: 13%, GULF-CARE: 27,3% , GREAT: 25,3%, OFICA: 13,4%, SAFE-SIMEU: 4,7%). A més, la SCA era el factor que s'associava a major mortalitat (HR 1,79; IC 95% 1,19-2,70) i diversos treballs coincideixen en el fet que es tracta del factor precipitant més freqüent en els pacients amb ICAN<sup>34, 40, 45, 46</sup>. En canvi, tant la infecció com la fibril·lació auricular (FA) ràpida es van associar a un menor percentatge de reconsulta.

TAULA 5 Factors precipitants de la insuficiència cardíaca aguda

Síndrome coronària aguda
Taquiarrítmies
Elevació excessiva de la pressió arterial
Infeccions (p.ex. pneumònia, endocarditis infecciosa, sèpsia)
Manca d'adherència a la dieta baixa en sal i amb restricció de líquids o al tractament mèdic
Bradiarrítmia
Tòxics (alcohol o drogues d'abús)
Fàrmacs (p.ex. AINEs, corticoesteroides, inotrops negatius, quimioteràpia cardiotòxica)
Exacerbació de malaltia pulmonar obstructiva crònica
Embolisme pulmonar
Cirurgia i complicacions perioperatòries
Increment del to simpàtic i miocardiopatia d'estrès
Disfuncions hormonals o metabòliques (p.ex. tiroides, cetosi diabètica, disfunció adrenal)
Anèmia severa
Embaràs i anomalies relacionades amb el part
Esdeveniment cerebrovascular
Causa mecànica aguda: ruptura miocàrdica per SCA (ruptura de la paret lliure, defecte ventricular septal, regurgitació mitral aguda), traumatisme toràcic o intervenció cardíaca, incompetència de vàlvula nativa o protètica secundària a endocarditis, dissecció o trombosi aòrtica.

Adaptat de *McDonagh TA et al. Eur Heart J. 2021 Dec 21;42(48):4901*

Entre els desencadenants de la ICA, l'arrítmia és especialment prevalent en el cas d'ICAD. L'associació entre ICA i FA ha estat àmpliament estudiada, ja que coexisteixen de forma freqüent<sup>50,51</sup>. Els estudis més importants realitzats d'IC han revelat que la probabilitat de tenir FA augmenta amb la gravetat de la IC de forma que va des del 10% en IC en classe funcional NYHA I o II fins al 50% en IC en classe funcional NYHA IV com es reflecteix a continuació.

TAULA 6 Prevalença de FA en assaigs clínics seleccionats de pacients amb IC

ESTUDI	ANY PUBLICACIÓ	N	PREVALENÇA FA%	C. FUNCIONAL NYHA
SOLVD prevention	1998	4228	4	I-II
SOLVD preatment	1991	2569	10	II-III
V-HEFT	1993	1427	14	II-III
CHF-STAT	1995	674	15	II-III
DIAMOND-MI	2000	1510	7	II-III
COMET	2003	3029	20*	II-III
CAHRM-Added	2003	2558	27	II-III
SCD-HeFT	2005	2521	16*	II-III
I.PRESERVE	2008	2128	17*	II-III
ANDROMEDA	2008	627	25	II-III
EMPHASIS-HF	2011	2737	31*	II-III
A-HeFT	2004	1052	17	III
GESICA	1994	516	29	III-IV
DIAMOND-CHF	1999	1518	26	III-IV
CONSENSUS	1987	253	50	IV

Adaptat de *Ling LH et al. Nat Rev Cardiol 2016; 13:131-147*

\* El percentatge inclou FA i Flutter

## 8. L'avaluació del pronòstic de la insuficiència cardíaca aguda

La ICA és un punt d'inflexió pronòstic en l'evolució i història natural de la malaltia ja sigui en forma de debut (ICAN) o de descompensació d'una cardiopatia preexistent (ICAD). A pesar dels avenços en el tractament de la malaltia el pronòstic dels pacients continua sent pobre: la mortalitat intrahospitalària dels pacients després d'una descompensació oscil·la entre el 4% i el 12% en els diferents estudis: ESC-HF: 5,5%<sup>21</sup>, registre danès 6,2%<sup>32</sup>, ALARM-HF: 12%<sup>33</sup>, EHFS-II: 6,7%<sup>34</sup>, registre italià: 7,3%<sup>35</sup>, FINN-AKVA: 7,1%<sup>36</sup>, EAHFE: 7,4%<sup>52</sup>, OPTIMIZE-HF: 3,8%<sup>41</sup>, AHEAD: 12,7%<sup>53</sup>, ADHERE: 4%<sup>54</sup>. Un fet important a considerar és el percentatge de reingrés dels pacients.

En un estudi a escala estatal en pacients que van requerir un ingrés hospitalari, la taxa de reingrés de causa cardiovascular va ser del 32,6% anual<sup>55</sup>. Pel que fa a la mortalitat anual després de l'alta arriba a ser del 25-30% (ESC-HF: 26,7%<sup>56</sup>, EAHFE: 30,2%<sup>57</sup>, AHEAD 24,6%<sup>53</sup>, Goldberg:

37,3%<sup>58</sup>) i als 5 anys oscil·la entre el 60-75% (FINN-AKV: 60,3%<sup>36</sup>, Goldberg: 78,5%<sup>58</sup>). Per aquest motiu, aquesta patologia representa una de les majors càrregues econòmiques i mèdiques dins de qualsevol sistema públic de salut.

La sobrecàrrega que l'ICA exerceix sobre el sistema sanitari, sovint repercuteix en els serveis d'urgències i obliga a una presa de decisions que acostuma a ser heterogènia entre els diferents professionals i també entre els diferents centres o regions sanitàries<sup>59</sup>. Com queda reflectit en una revisió<sup>60</sup> la proporció d'altres des del servei d'urgències fluctua entre el 16,3% i el 36,2% i en el cas del registre EAHFE presenta una xifra intermèdia (23,9%). La mortalitat als 30 dies entre els pacients donats d'alta oscil·la entre el 2,9-4% en els diferents registres i és del 2,9% en el registre EAHFE, amb una reconsulta a urgències als 30 dies de l'episodi del 23,8%. La mortalitat global per qualsevol causa als 30 dies en els pacients amb ICA en el registre EAHFE és del 10,3%<sup>52</sup>.

A més, el fet de no tenir sempre disponible una sala d'observació de 12-24 hores ni una hospitalització domiciliària pot condicionar en molts casos l'ingrés hospitalari del pacient. La presència d'unitats de curta estada (SSU- *Short-Stay-Units*) i la creació d'unitats especialitzades en el maneig de la IC, especialment en hospitals d'alta complexitat, disminueixen de forma significativa la reconsulta per ICA a urgències als 30 dies després i, per tant, són eines útils als serveis d'urgències per tal d'evitar altes inapropiades o amb un nivell alt de reconsulta<sup>62</sup>, tot i que en els estudis realitzats no hi ha diferències quant a mortalitat<sup>63</sup>.

Per intentar homogeneïtzar els criteris d'actuació, s'han desenvolupat diverses escales que permeten saber quins pacients de baix risc poden ser donats d'alta amb seguretat des dels serveis d'urgències. Les variables incloses han estat objecte de diversos treballs: l'edat, l'estat funcional basal, les comorbiditats, la funció ventricular, el fenotip clínic o els biomarcadors han estat les més explorades<sup>63-66</sup>. Les dues escales de risc que han demostrat ser més útils en ICA són la *Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade (EHMRG)* i la *Multiple Estimation of risk based on the Emergency department Spanish Score* realitzades a partir de cohorts dels serveis d'urgències i validades externament (estadístic C de 0,73 per EHMRG i 0,80 per MEESI-AHF)<sup>67, 68</sup>.

L'escala MEESI mostra una excel·lent discriminació<sup>69</sup> i predicció de mortalitat des del servei d'urgències<sup>70</sup> (c-estadística 0,83 per a mortalitat a 30 dies; 0,82 per mortalitat intrahospitalària i 0,85 per mortalitat als 7 dies). Recull les següents 13 variables: estat funcional basal

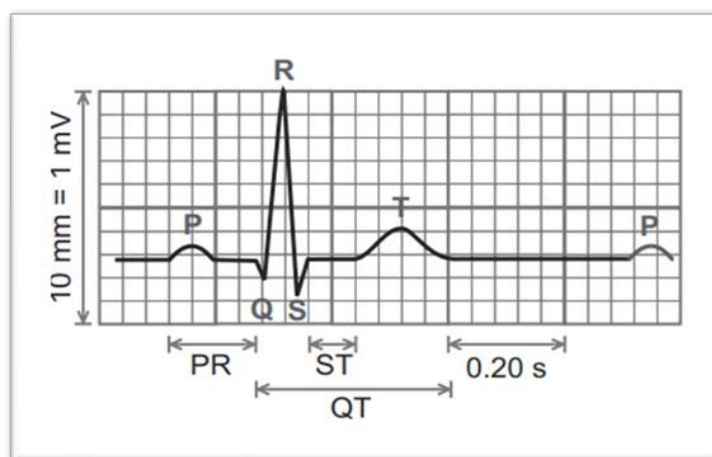
(BARTHEL), edat, NT-proBNP, potassi, estat funcional NYHA, Troponina, respiracions per minut, símptomes de baix cabal, saturació d'oxigen, SCA, hipertrofia a l'ECG i creatinina. Es troba disponible a internet (<http://meessi-ahf.risk.score-calculator-ica-semes.portalsemes.org>) i agrupa els pacients en 4 grups en funció del risc de mortalitat als 30 dies per decidir de forma adequada els pacients que haurien de ser hospitalitzats o els que podrien ser donats d'alta des del servei d'urgències. És interessant remarcar que gairebé la meitat dels pacients donats d'alta als serveis d'urgències (47%) són classificats com de risc intermedi, alt o molt alt a l'escala MEESSI<sup>71</sup>.

Entre els pacients de baix risc a l'escala MEESSI donats d'alta, la mortalitat als 30 dies no difereix respecte dels hospitalitzats però, en canvi, sí que es constata un major risc de reconsulta als 7 dies i necessitat d'hospitalització als 30 dies<sup>72</sup>. Per tant, és necessari desenvolupar nous models que prediguin aquests esdeveniments adversos. L'escala HEFESTOS, desenvolupada recentment en 14 centres de primària en l'àmbit estatal, ha demostrat un alt índex de fiabilitat per mesurar l'esdeveniment combinat mort o hospitalització als 30 dies (estadístic C=0.656) respecte de les altres escales, però no ha estat així en la resta de categories pel que s'ha descartat el seu ús rutinari<sup>73</sup>.

## 9. Interpretació fisiològica de l'electrocardiograma

En tots els pacients amb ICA està recomanat la realització d'un ECG de forma estàndard<sup>74</sup> per estudiar els possibles trastorns del ritme cardíac o de la conducció. Les diferents ones de l'ECG que il·lustra la figura 8 marquen les diferents fases del cicle cardíac.

FIGURA 4 ECG estàndard





- **Ona P:** despolarització auricular
- **Interval PR:** temps requerit per a la despolarització auricular i el retard de la transmissió fins al node A-V.
- **Interval QRS:** despolarització ventricular
- **Segment ST:** interval de temps en què els ventricles estan completament despolaritzats
- **Ona T:** repolarització ventricular
- **Interval QT:** interval de temps en què es produeix la despolarització i la repolarització ventricular

A continuació analitzarem la morfologia de les ones i els intervals que es generen:

**Ona P:** En la majoria de les derivacions és positiva. La seva durada no excedeix els 120 ms i la seva amplitud els 0,3 mV. La seva morfologia és la d'una ona suau a causa de la seva baixa freqüència (10-15 Hz) com s'aprecia en la figura 10.

**Interval PR:** Indica el temps des que es despolaritzen les aurícules fins que comencen a activar-se els ventricles. Representa alhora el temps que demora l'impuls cardíac a propagar-se des del seu origen al NSA fins als ventricles. En condicions normals dura entre 120-200 ms. La seva prolongació defineix el blocatge A-V de primer grau.

**Interval QRS:** Es compon de 3 ones. La primera deflexió negativa s'anomena ona Q; es continua amb una ràpida deflexió positiva anomenada ona R i finalitza amb una altra ràpida deflexió negativa anomenada ona S. Si bé cada ona presenta les seves característiques, l'anàlisi es realitza sobre el conjunt de les 3 ones que representa un batec cardíac. En condicions normals, el complex QRS dura entre 70-110 mseg. La despolarització ventricular és el senyal que genera més deflexió a l'ECG. Pot assolir amplituds de fins a 3 mV. Les ràpides deflexions produïdes al complex QRS es deuen als seus majors components freqüencials, principalment en el rang de 10-50 Hz.

**Ona T:** En general és positiva i és una ona suau com l'ona P. De forma fisiològica és asimètrica amb la part ascendent més lenta que la descendent. La seva durada normal arriba als 300 mseg i la seva amplitud no excedeix 0,5 mV en les derivacions perifèriques i 1,5 mV en les derivacions precordials. Hi ha altres paràmetres que si bé no són ones també s'analitzen. El punt J és el final de l'ona S i s'utilitza per mesurar el segment ST. Aquest darrer representa el temps que romanen despolaritzats els ventricles en un estat actiu. Acaba al mateix punt que ho fa l'ona T.

**Interval QT:** L'interval QT indica el temps que triguen els ventricles a despolaritzar-se i repolaritzar-se en un cicle cardíac. La seva durada normal no sol excedir els 440 ms en els homes o 450 ms en les dones.

**Interval R-R:** L'interval R-R mesura la durada d'un cicle cardíac complet, mesurat entre dos pics de l'ona R successius. Aquesta mesura permet calcular freqüència cardíaca.

### 9.1 Durada de l'interval QRS. Definició de Blocatge de Branca dreta i Esquerra

La durada de l'interval QRS és un concepte important, ja que un allargament d'aquest interval pot significar una interrupció de l'activitat elèctrica normal i retardar la despolarització dels ventricles. Segons el ventricle on es retarda la despolarització parlem de blocatge de branca dreta (BBD) o esquerra (BBE).

L'interval QRS es mesura des de l'inici de l'ona Q fins al final de l'ona S en totes les derivacions. Amb els electrocardiògrafs moderns es poden obtenir enregistraments d'ECG en format digital i emmagatzemar-los. En alguns centres encara es registren només en format paper, els quals presenten algunes restriccions pel que fa a la possibilitat d'una anàlisi detallada dels patrons d'ECG, especialment la durada i la forma del QRS, sobretot quan la línia de base està distorsionada. La digitalització d'alta precisió és considerat el Gold Standard en el moment actual<sup>74</sup>.

Habitualment s'utilitzen mètodes semiautomàtics en els quals un analista especialitzat decideix visualment si les mesures de l'interval de l'algoritme automatitzat requereix algun ajust manual.

Existeixen diferències en la durada del QRS depenent de l'edat, el sexe i el mètode de mesura<sup>75</sup>. El QRS és més ampli a les derivacions precordials que a les derivacions de les extremitats. També pot augmentar en situacions patològiques com la cardiomegàlia.

Segons l'AHA (*American Heart Association*)<sup>76</sup> un  $QRS \geq 90$  ms en nens menors de 4 anys, un  $QRS \geq 100$  ms en nens entre 4 i 16 anys i un  $QRS > 110$  ms en individus adults es considera prolongat. La guia europea ESC-2021 recull els criteris per a BBD i BBE<sup>77</sup>:

TAULA 7 Criteris actuals per BBD i BBE (Guia Europea ESC-2021)

<b>Blocatge de Branca dreta complet</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. QRS<math>\geq</math>120 ms amb eix variable. És possible una desviació extrema de l'eix si associa hemiblocatge anterosuperior o inferoposterior del feix de His.</li> <li>2. Pla Horitzontal: Patró rsR' en V1 i en general també en V2 amb un empastament en R'. A més en general presenta una lleu depressió de ST en V1 i una ona T negativa asimètrica en V1-V2 i ocasionalment en V3. qRs en V4-V6 amb un empastament en l'ona S.</li> <li>3. Pla frontal: QR en avR amb R empastada i T negativa i qRS a I i normalment a avL amb S empastada.</li> </ol>
<b>Blocatge de Branca dreta parcial</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. QRS&lt;120 ms</li> <li>2. Pla Horitzontal: rSr' en V1. La r' no està eixamplada i pot presentar un voltatge variable.</li> <li>3. Pla Frontal: presència d'ona "r" no eixamplada en avR i "s" en I i V6</li> </ol>
<b>Blocatge de Branca esquerra complet</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. QRS<math>\geq</math>120 ms</li> <li>2. Empastament en el terç mitjà del QRS en almenys 2 de les següents derivacions: V1, V2, V5, V6, I, avL amb una prolongació al final de l'ona R en V5-V6 a més de 60 ms</li> <li>3. En general el segment ST és lleugerament oposat a la polaritat del QRS i particularment quan aquest és d'almenys 140 ms i és ràpidament seguit d'una ona T asimètrica de polaritat oposada.</li> <li>4. Pla Horitzontal: QS o rS a V1 amb "r" de petita mida amb ST lleugerament elevat i ona T positiva asimètrica i ona R única a V6 amb ona T negativa asimètrica. Si el QRS&lt;140 ms l'ona T pot ser positiva en V6.</li> <li>5. Pla Frontal: Ona R exclusiva en V1 i avL i sovint amb una ona T negativa i asimètrica, lleugera depressió de ST i normalment QS en avR amb ona T positiva.</li> <li>6. Eix QRS variable</li> </ol>
<b>Blocatge de Branca esquerra parcial</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. QRS&lt;120 ms amb R única a I, avL i V6.</li> <li>2. La repolarització a V6 pot ser positiva o negativa en context de la patologia concomitant i el grau de despolarització trans-septal</li> </ol>
<b>Retard de la conducció intraventricular</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. QRS&gt;110 ms amb criteris morfològics que no compleixen criteris de BBE o BBD</li> </ol>
<b>Hemiblocatge anterosuperior de la branca esquerra del feix de His</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desviació de l'eix a l'esquerra entre -40° i -75°</li> <li>2. Pla Frontal: qR en V1 i avL, rS en II, III, avF amb S3 major que S2 i R2 major que R3. Algunes vegades ona r final en avR</li> <li>3. Pla Horitzontal: S en V6 amb deflexió intrinsecoide en V6 inferior a avL i amb un temps de deflexió en avL<math>\geq</math>50 ms</li> <li>4. QRS&lt;120 ms. En casos aïllats el QRS pot no sobrepassar els 100 ms</li> <li>5. En casos avançats està present un empastament mitjà-terminal en I i avL</li> </ol>
<b>Hemiblocatge posteroinferior de la branca esquerra del feix de His</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desviació de l'eix a la dreta entre +90° i +140°</li> <li>2. rS en I i avL i qR en II, III i avF</li> <li>3. QRS&lt;120 ms</li> <li>4. Retard de la deflexió<math>\geq</math>50 ms en avF i V6 amb retard de la deflexió&lt;50 ms en avL</li> <li>5. Empastament cap al mig o final en II, III, avF en casos avançats en absència de BBD parcial</li> </ol>

## 9.2 Definició d'interval QT i interval QT corregit

L'interval QT es defineix com l'interval des de l'inici del complex QRS, és a dir, la primera indicació de despolarització ventricular, fins al final de l'ona T, és a dir, l'última indicació de repolarització ventricular. En el cicle cardíac, representa la duració de la sístole ventricular. Si es perllonga aquest període pot ser un signe d'instabilitat elèctrica i es redueix el llindar per a l'aparició d'arrítmies ventriculars que poden ser potencialment mortals i, per tant, la seva mesura acurada és un dels majors reptes en electrocardiografia.

L'interval QT és variable en funció de múltiples factors com per exemple: gènere, edat, freqüència cardíaca, ritme circadià<sup>78-80</sup>, alteracions analítiques, fàrmacs, etc. Un dels paràmetres més importants és la freqüència cardíaca. La durada de l'interval QT es relaciona inversament amb la freqüència cardíaca i, per tant, cal una correcció en funció d'aquesta que permeti una mesura estàndard, aquest és el concepte del QT corregit (QTc). Des de fa dècades s'han dissenyat algorismes que permetin una adequada mesura. Des d'un punt de vista tècnic la principal dificultat rau en la identificació del final de l'ona T i ajustar l'interval QT en funció de la durada del QRS i la freqüència cardíaca. Es considera que valors  $\geq 450$  ms en homes, o valors  $\geq 460$  ms en dones, constitueixen un QT perllongat, i valors  $\leq 390$  ms un QT escurçat<sup>80</sup>. A més la presència d'una ona U pot complicar encara més la mesura. L'ona U és una ona de baix voltatge que es troba després de l'ona T i la seva visibilitat depèn, entre altres coses, de la freqüència cardíaca (s'observa amb més probabilitat amb freqüències cardíaca baixes o moderades), però és absent en el 50-75% dels casos. En l'actualitat, el seu origen és motiu de debat<sup>81</sup> i es considera normal sempre que sigui de menor voltatge i tingui la mateixa direcció (polaritat) que l'ona T. En cas contrari, una ona U prominent o invertida pot associar-se a diverses patologies<sup>82</sup>.

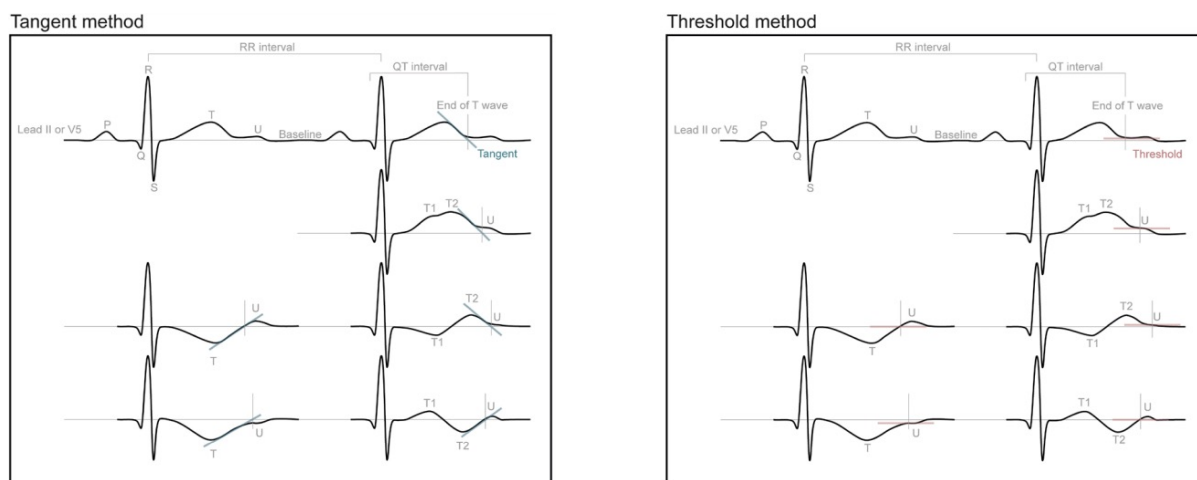
La variabilitat en la mesura de l'interval QT en les diferents derivacions era un fet destacable a l'era analògica quan es realitzava manualment. Es podien detectar diferències en les diferents derivacions de fins a 50 ms en persones sanes<sup>83</sup> i per això es recomanava prendre com a mesura la derivació amb el QT més llarg (normalment derivacions II o V5). Actualment de forma habitual s'utilitzen sistemes digitals automàtics que mesuren totes les derivacions de forma simultània i s'obtenen resultats més acurats. Per posar de manifest les dificultats per efectuar correctament la mesura, *Viskin et al.* van realitzar un estudi amb 877 metges d'arreu del món i els van demanar si podien calcular l'interval QT en 4 ECG força senzills (amb ones T de suficient amplitud i en ritme sinusal) i classificar-los com a normals o com a QT perllongat. Les seves respostes es

varen comparar amb el *Gold Standard* (25 experts en QT a escala mundial) i els resultats van concloure que menys del 25% de metges van classificar correctament els ECG<sup>84</sup>. Per explicar aquests resultats existeixen alguns factors a tenir en compte: la definició del final de l'ona T (difícil en presència d'una ona U), la correcció per la freqüència cardíaca, la prolongació del QRS, la presència d'arrítmies i l'oscil·lació en els valors de referència habituals.

En primer lloc, per definir de forma acurada el final de l'ona T, *Postema et al.*<sup>85</sup> varen realitzar un estudi que pretenia ser una guia senzilla utilitzant el mètode de la tangent, que ja havia estat defensat per Lepeschkin i Surawicz el 1952 i van dibuixar una tangent a l'extrem amb més pendent de la corba del final de l'ona T. La intersecció d'aquesta tangent amb la línia de base defineix el final de l'ona T. En presència d'una ona U s'utilitza la TU nadir (és a dir, el punt entre l'ona T i U que és més proper a la línia de base) i sembla donar lloc a intervals QT una mica més llargs. Altres mètodes com el de Threshold s'han mostrat també efectius i s'han comparat amb el mètode tangencial.

En el mètode Threshold, el final de l'ona T es considera en el punt on la part descendent de l'ona T coincideix amb la línia base isoelèctrica. Un estudi recent de cohorts retrospectiu amb 1484 pacients va comparar els dos mètodes entre si<sup>86</sup> i va concloure que els dos mètodes tenien una alta correlació (coeficient de correlació intraclasse  $> 0,96$ ) i una alta precisió diagnòstica (àrea sota la corba  $> 0,84$ ). Ambdós mètodes eren similars en especificitat, però van tenir una sensibilitat diferent: valors de tall de l'interval QTc pel mètode tangencial eren més baixos en comparació amb el mètode Threshold i diferents segons la correcció de la freqüència cardíaca, l'edat i el sexe. Aquests resultats van concordar amb estudis previs similars. En canvi, en presència d'ones U prominents un estudi va trobar l'interval QT calculat pel mètode tangencial més llarg que el mètode Threshold<sup>87-89</sup>.

**FIGURA 5** Il·lustració del mètode de la tangent i el mètode Threshold pel càlcul del QT



Postema, P. G., & Wilde, A. A. (2014). *Current cardiology reviews*, 10(3), 287–294.

En segon lloc, l'interval QT s'ha de corregir per la freqüència cardíaca, per generar l'interval QTc, i així permetre una comparació amb la mesura estàndard. Una vegada corregit, el QTc és igual a l'interval QT per a una freqüència de 60 b.p.m. Per establir aquesta correcció, la primera fórmula proposada va ser el 1891 per A. D. Waller, qui calculà la sistole mecànica ventricular mitjançant la fórmula  $K \times$  (on  $K$  és una constant = 0,343) i posteriorment aquesta equació va ser modificada per Bazett per adaptar-ho a la sistole elèctrica ventricular per l'interval QT. Anys després, Taran i Szilagyí van donar origen a la fórmula de Bazett modificada que perdura fins a l'actualitat. Existeixen nombrosos mètodes lineals i exponencials per realitzar el càlcul del QTc.

**TAULA 8** Fórmules per al càlcul de l'interval QTc<sup>90</sup>

DENOMINACIÓ	FÓRMULA
BAZETT modificada	$QTc = QT / \sqrt{RR}$
FRIDERICIA	$QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$
FRAMINGHAM	$QTc = QT + 0.154 (1 - RR)$
HODGES	$QTc = QT + 1.75 (Fc - 60)$
SCHLAMOWITZ	$QTc = QT + 0.205 \times (1 - RR)$
RAUTAHARJU	$QTc = QT \times (120 + Fc) / 180$
DMITRENKO	$QTc = QT / RR^{0.413}$
ASHMAN	$QTc = QT / \log_{10}(10 \times (RR + 0.07)) \times \log_{10}(10.7)$
SARMA	$QTc = QT - 0.04462 + 0.664 \times e^{-2.7 \times RR}$
RABKIN	$QTc = [QT^{(60,0,50.3)} + 1000 \times QT - QT^{(Fc, sexe, edat)}] / 1000$

Els principals mètodes lineals són els de Hodges i el de Framingham i els principals mètodes exponencials els de Bazett i Fridericia. La fórmula de Bazett ha estat tradicionalment la més utilitzada. Un estudi recent va analitzar la variabilitat intrasubjecte dels diferents models<sup>90</sup>. Com que la variabilitat està relacionada amb la correcció de la freqüència cardíaca, es van aplicar 10 correccions diferents (Bazett, Fridericia, Dmitrienko, Framingham, Schlamowitz, Hodges, Ashman, Rautaharju, Sarma i Rabkin) a 452.440 mesures d'ECG realitzades en 539 voluntaris sans. (259 dones, edat mitjana  $33,3 \pm 8,4$  anys). Per a cada fórmula es va investigar la variabilitat a curt i a llarg termini dels valors de QTc i els resultats van demostrar que tant a curt com a llarg termini, la fórmula de Bazett presentava més variabilitat en els valors de QTc respecte les altres fórmules ( $p < 0,00001$ ). En canvi, en substituir Bazett per Fridericia o Framingham, el monitoratge del QTc millorava de forma significativa. Aquestes conclusions han estat confirmades en altres estudis<sup>91, 92</sup> i també en pacients amb càncer<sup>93</sup> o en atletes<sup>94</sup>. Els estudis animals en el camp de la IC, també van confirmar la fórmula de Fridericia més fiable que la de Bazett<sup>95</sup>.

En tercer lloc, les alteracions de l'interval QRS poden dificultar la mesura del QT<sup>96-97</sup>. Tot i que les fórmules tradicionals poden utilitzar-se, els estudis que han fet comparacions han demostrat que fórmules més específiques com la de Rautaharju o Bogossian realitzen una millor correcció de la freqüència cardíaca i una millora significativa en la predicció de mortalitat en comparació a la resta de fórmules ( $p < 0,001$ )<sup>92</sup>.

En quart lloc, l'interval QT ha de ser mesurat preferiblement en ritme sinusal estable. La presència d'arrítmies com l'arrítmia sinusal, especialment en nens petits, poden alterar la mesura del QT i, en conseqüència, augmenta la probabilitat d'un diagnòstic erroni de QTc perllongat. El mateix succeeix en fibril·lació auricular, en la qual les fluctuacions de l'interval RR podrien desembocar en valors de QTc prolongats. Per tant, els valors QTc derivats d'ECG amb arrítmies s'han d'interpretar amb precaució.

En cinquè lloc, els valors de referència oscil·len i canvien segons el sexe. Els estudis de població disponibles conclouen que els valors normals de referència de QTc per als homes estan entre 350 i 450 ms i per a les dones entre 360 i 460 ms<sup>98</sup>. El 90% dels pacients amb síndrome de QT llarg (SQTL) estan per sobre d'aquests valors. Tanmateix, existeix un 10% de població asimptomàtica per sobre d'aquests valors que s'hauria de considerar altament susceptible de ser diagnosticada de SQTL en cas de presentar episodis sincopals o història familiar de mort sobtada.

Per altra banda, el diagnòstic de SQTl és molt improbable en homes amb valors QTc  $\leq 390$  ms o en dones amb valors de QTc  $\leq 400$  ms. Com que la majoria de població està situada entre 400-450 ms i la ratio entre SQTl i població sana és 1 de cada 500, la majoria d'individus d'aquesta franja no estaran afectats. No obstant això, si existeix clínica compatible (episodis sincopals) el diagnòstic en aquesta franja encara és possible mitjançant criteris electrocardiogràfics (ones T dentades que difereixen en els diferents genotips de SQTl<sup>99</sup>, arrítmies com Torsades de Pointes), història familiar de morts sobtades o estudis genètics (tot i que les mutacions no es troben en tots els pacients). Segons el valor de QTc i el sexe s'han desenvolupat models de risc i en aquest sentit valors de QTc de més de 500 ms augmenten el risc d'arrítmies de forma important<sup>99, 100</sup>. Per a la síndrome de QT curt (SQTc) el valor de tall seria de 330 ms o bé de 360 ms en cas de presentar clínica o història familiar compatible.

Existeixen dues limitacions importants en els estudis publicats: d'una banda, la determinació de l'interval QT es va realitzar electrònicament amb algorismes informàtics que sovint tendeixen a sobreestimar l'interval QT<sup>101</sup>. D'altra banda, la manca d'anàlisis genètiques impedeix excloure la possibilitat que alguns dels valors de l'espectre QTc puguin ser pacients asimptomàtics amb SQTl o SQTc en lloc d'individus normals com apunten Kobza et al<sup>102</sup>. Per tant, és possible que l'interval QT veritablement normal sigui una mica més estret del que suggereixen els estudis poblacionals.

**FIGURA 6** Proposta d'escala per definir l'espectre d'interval QT

<b>ESCALA QT</b>	
<b>HOMES</b>	<b>DONES</b>
470	480
450	460
390	400
360	370
330	340

**QT molt perllongat**  
Diagnòstic de SQTl fins i tot en asimptomàtics. Excloure causes 2àries

**QT perllongat**  
Diagnòstic de SQTl quan presenta símptomes, H<sup>a</sup> familiar o proves complementàries

**QT possiblement perllongat**  
Proves complementàries si estan indicades: repetir ECG, Holter, ona T amb morfologia compatible

**QT normal**

**QT escurçat**  
Diagnòstic de SQTc quan es presenten símptomes, H<sup>a</sup> familiar o proves complementàries: repetir ECG, Holter, ona T amb morfologia compatible o estudis electrofisiològics

**QT molt escurçat**  
Diagnòstic de SQTc fins i tot en asimptomàtics. Excloure causes 2àries

Adaptat de Viskin et al<sup>96</sup>. *Heart rhythm* 2009, 6(5), 711–715.

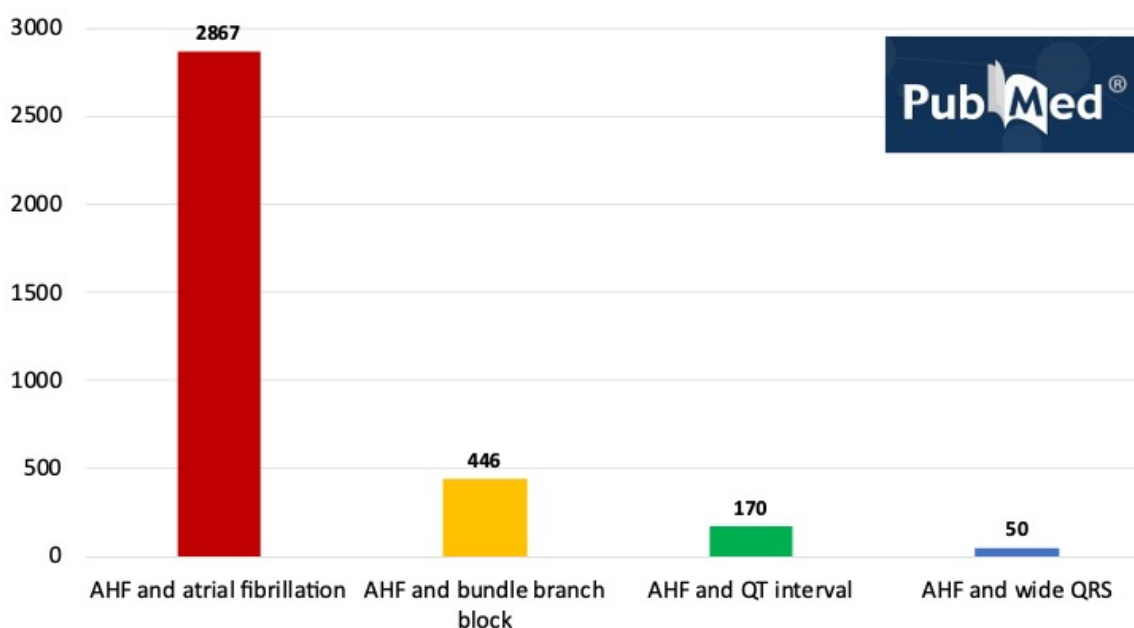


## 10. Alteracions electrocardiogràfiques en ICA

L'estudi OFRECE<sup>103</sup> realitzat a escala estatal amb 8.343 participants de més de 40 anys asimptomàtics va evidenciar que només un 51,2% dels individus inclosos presentava un ECG rigorosament normal. Les anomalies més freqüents van ser les alteracions inespecífiques de la repolarització (16%) associades amb malaltia coronària i fibril·lació auricular; el bloqueig de branca dreta (8,1%) associat amb malaltia pulmonar obstructiva crònica; l'hembloqueig anterosuperior esquerre (6,5%) relacionat amb la hipertensió i la insuficiència cardíaca i l'interval PR llarg (3,7%) que es van associar amb malaltia coronària.

En el cas dels pacients amb IC és esperable que durant el primer any del diagnòstic un 20% dels pacients presenti un allargament en la durada del QRS<sup>104</sup> pel que possiblement les alteracions de la conducció són un fenomen freqüent en aquests pacients. Les taquiarrítmies i especialment la fibril·lació auricular són un factor precipitant ben documentat en el cas de l'ICA i amb una associació clara, encara que amb resultats diferents quant al seu valor pronòstic<sup>105, 106</sup>. En canvi, l'associació entre ICA i altres trastorns de la conducció com els bloqueigs de branca o l'allargament de l'interval QT ha estat menys explorada com reflecteix la cerca a PUBMED realitzada en data 28 d'Octubre de 2022.

FIGURA 7 Cerca a PUBMED



Per tant, és necessari realitzar una revisió de l'estat actual dels trastorns de la conducció en la població general i en els pacients amb ICA per plantejar noves línies de treball que puguin repercutir de forma positiva en els pacients.

### 10.1 Prolongació de l'interval QRS

La prolongació de l'interval QRS és l'alteració que està present de forma més freqüent en els ECG de la població sana de més de 40 anys a escala estatal, segons l'estudi OFRECE<sup>103</sup>. Aquest grup comprèn els blocatges, els hemiblocatges i les alteracions inespecífiques de la despolarització. Els blocatges i hemiblocatges estaven presents en el 17,5% dels individus i, a excepció del BBE, eren més habituals en homes. El trastorn inespecífic de la conducció intraventricular, al qual normalment no es dona massa rellevància, va presentar una prevalença del 2,7% i es va relacionar amb un major risc cardiovascular: els seus predictors independents van ser la hipertensió arterial, la FA i la IC. Els pocs estudis que han analitzat la prolongació del QRS en pacients amb ICA generalment han reportat un pitjor pronòstic i un augment de la mortalitat tot i que s'ha de tenir en compte una gran heterogeneïtat en els estudis<sup>53, 107-111</sup>. Habitualment s'ha considerat un valor superior a 120 ms per considerar un interval QRS perllongat encara que alguns estudis han realitzat també anàlisis en QRS>100 ms<sup>53</sup>. A més la prolongació del QRS ha estat tractada com a variable continua en alguns estudis<sup>107</sup> i com a variable dicotòmica en d'altres<sup>107-111</sup>. Hi ha estudis que només inclouen pacients amb FEVE reduïda<sup>110</sup>. Un estudi va reportar un pitjor pronòstic en els pacients amb FEVE reduïda però no així en els pacients amb FEVE preservada<sup>111</sup>. La tipologia de pacients també difereix entre els estudis. Hi ha estudis que inclouen pacients dels serveis d'urgències<sup>108</sup>, pacients hospitalitzats<sup>53, 107, 109, 110</sup> o ambulatoris<sup>111</sup>. Alguns d'ells són estudis post-hoc<sup>110, 111</sup> i tenen poc període de seguiment mentre que d'altres reporten resultats de mortalitat anual<sup>108, 111</sup> o seguiment a més llarg termini<sup>53, 107</sup>.

### 10.2 Blocatge de branca dreta

El BBD té una prevalença estatal del 8,1% en la població de més de 40 anys segons l'estudi OFRECE<sup>103</sup> i s'associa de forma independent a l'edat, el sexe masculí i la patologia pulmonar. La prevalença de BBD augmenta amb l'edat (en poblacions sanes de menys de 50 anys és inferior a l'1%, i arriba fins a l'11,3% en individus de més de 80 anys), amb un pic d'incidència entre els 60 i els 70 anys. Globalment, el percentatge se situa entre el 2-3%<sup>112</sup> i és major en esportistes (9% en el cas de BBD incomplet i 2-3% en el cas de BBD complet<sup>113</sup>).

En els individus asimptomàtics la presència de BBD sense evidència de patologia cardiovascular coneguda és font de controvèrsia. Una revisió COCHRANE publicada el 2017<sup>114</sup> va identificar 29 publicacions al respecte: 18 reportaven resultats de mortalitat (tant cardiovascular com d'altres causes) i 16 de morbiditat. Tot i que existia una heterogeneïtat important entre els estudis en 8 articles es va observar un augment de risc de mortalitat i en 11 d'esdeveniments cardiovasculars. Per tant, probablement la presència de BBD en pacients sans no és irrellevant i es necessiten més estudis que analitzin el seguiment a realitzar en aquests pacients. La presència de BBD s'associa a factors de risc cardiovascular (FRCV) com la hipertensió arterial<sup>115</sup>, diabetis mellitus<sup>116</sup> i múltiples malalties cardíques com cor pulmonale, miocarditis, isquèmia miocàrdica, tromboembolisme pulmonar i malalties congènites<sup>117</sup>. Es tracta d'un predictor de mortalitat quan coexisteix amb una malaltia cardiovascular i és un factor de mal pronòstic quan apareix en les hores o dies posteriors a un infart agut de miocardi (IAM)<sup>118</sup>. Pel que fa als pacients amb ICA, els estudis observacionals han reportat una prevalença que se situa entre el 5,4-14%<sup>110, 119-128</sup>. Alguns estudis han establert una associació entre BBD i mortalitat en ICA<sup>110, 119-124</sup> encara que no ha estat confirmada en altres<sup>125-128</sup>. Una revisió sistemàtica amb metaanàlisi de 2015 va reportar un increment de mortalitat en IC aguda i crònica<sup>129</sup> tot i que els estudis inclosos eren escassos, heterogenis i incloïen pacients d'urgències<sup>120, 122</sup>, unitats de cures intensives<sup>124</sup>, malalts hospitalitzats<sup>119, 121-123, 125, 127, 128</sup> o pacients ambulatoris<sup>126</sup>.

### 10.3 Blocatge de branca esquerra

El BBE té una prevalença estatal del 1,6% en la població de més de 40 anys segons l'estudi OFRECE<sup>103</sup> i s'associa de forma independent amb l'edat, la hipercolesterolèmia i l'existència d'antecedents d'IC o fibril·lació auricular. Tot i que algun estudi no ha revelat una associació entre BBE i malaltia cardiovascular<sup>130</sup>, altres estudis han reportat un risc elevat de mort cardiovascular (50% als 10 anys posteriors a l'inici) entre les persones amb BBE<sup>131</sup> o de mort sobtada (augment de 10 vegades la incidència)<sup>132</sup>. Estudis més recents han destacat el BBE com a predictor independent de mortalitat per insuficiència cardíaca (3,08 vegades més risc) i infart de miocardi (2,90 vegades més risc), especialment entre persones de més de 50 anys<sup>133</sup>.

Pel que fa als pacients amb ICA, els estudis observacionals han reportat una prevalença de BBE que se situa entre 5-25% dels pacients<sup>107, 110, 119-128, 134, 135</sup> però, la seva associació amb la mortalitat és controvertida: alguns estudis han suggerit que s'associa a una mortalitat més alta<sup>107, 110, 124-127, 134</sup>, mentre que d'altres no han pogut demostrar aquesta relació<sup>119-123, 128, 135</sup>. Alguns d'aquests

resultats, però, provenen de pacients ambulatoris<sup>126</sup>, dels serveis d'urgències<sup>120</sup>, pacients hospitalitzats<sup>119,121,127</sup>, ingressats a unitats de cures intensives<sup>124, 134, 135</sup>, estudis que inclouen pacients amb BBD i BBE junts<sup>124</sup> o estudis en països en desenvolupament<sup>128</sup>. Tots aquests factors podrien contribuir a un biaix de selecció. A més, al voltant d'una quarta part dels episodis d'ICA es gestionen als serveis d'urgències sense hospitalització<sup>60</sup>, pel que serien necessaris més estudis per extreure conclusions més fiables.

#### 10.4 Prolongació de l'interval QT

La síndrome de QT llarg (SQTL) es caracteritza per un interval QT perllongat i l'existència d'arítmies ventriculars provocades principalment per una activació adrenèrgica. L'edat mitjana de presentació és de 14 anys i la taxa anual de mort sobtada en pacients amb SQTL asimptomàtics és inferior a 0,5% mentre que arriba al 5% en cas de pacients amb antecedents sincopals<sup>136</sup>. Una subanàlisi de l'estudi OFRECE va estudiar la prevalença de patrons electrocardiogràfics amb risc de mort sobtada (síndrome de Brugada, QT llarg o QT curt) i va concloure que el 0,6-1,1% de la població espanyola d'edat  $\geq 40$  anys presenta un d'aquests patrons<sup>103</sup>. La SQTL pot ser de causa adquirida (molt més freqüent) o bé de causa congènita.

**SQTL adquirida:** La prevalença exacta de la SQTL adquirida és desconeguda i pot aparèixer a qualsevol edat, essent més freqüent en pacients d'edat avançada i polifarmàcia. Alguns factors de risc relacionats amb la prolongació de l'interval QT són l'edat, el gènere femení, la hipopotasèmia, la hipocalcèmia, fàrmacs que perllonguen el QT i l'ús de diürètics de nansa<sup>137, 138</sup>. La causa adquirida més freqüent d'un interval QTc prolongat és l'ús de fàrmacs que interfereixen amb els corrents iònics repolaritzants (sobretot  $IK_r$ ), especialment en individus predisposats (dones amb hipertròfia ventricular hipertensiva o polimorfismes genètics), seguit de les alteracions electrolítiques.


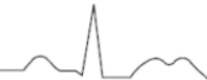

TAULA 9 Etiologia de la SQTl adquirida

<b>FÀRMACS</b>	<b>Antiarrítmics:</b> Classe Ia (Quinidina, Procaïnamida, Disospiramida) i Classe III (Sotalol, Amiodarona, Ibutilida) <b>Psiquiàtrics:</b> Haloperidol, Fenotiazines, ADT Diürètics de nansa <b>Antibiòtics:</b> Quinolones, Macròlids, Antihistamínic, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Tacrolimus
<b>ALT. ELECTROLÍTIQUES</b>	Hipocalcèmia, Hipopotassèmia, Hipomagnèssèmia
<b>TÒXICS</b>	Cocaïna, organofosforats
<b>BRADIARRITMIES</b>	Malaltia del node sinusal, BAV de 3er grau, Hipotiroïdisme, Hipotèrmia
<b>ALTRES</b>	Infart de Miocardi, Accident Vascular Cerebral, SCA, VIH...

Llistat complet disponible a <http://www.qtdrugs.org>

**SQTl congènita:** És menys freqüent que la causa adquirida (prevalença 1:2500) i segons els canals iònics afectats per les mutacions genètiques se'n poden distingir 3 tipus principals: SQTl1, SQTl2 i SQTl3. Els gens que hi estan relacionats són KCNQ1, KCNH2 i SCN5A respectivament i cada subgrup presenta diferències en el mecanisme desencadenant de l'episodi o "trigger": exercici (SQTl1), estrès emocional (SQTl2) i son o febre (SQTl3). El cribratge genètic identifica la mutació en el 75% dels casos de SQTl i els tres gens principals representen el 90% dels casos genotipats positivament.

TAULA 10 Característiques dels principals subtipus de SQTl congènit

Subtipus	Mutació	ECG	Trigger	Penetrància
<b>SQTl1</b>	Hipofunció canal IKs		exercici 68%, emocions 14%, son o descans 9%, altres 19%	62%
<b>SQTl2</b>	Hipofunció canal IKr		exercici 29%, emocions 49%, son o descans 22%	75%
<b>SQTl3</b>	Hiperfunció canal Na <sup>+</sup>		exercici 4%, emocions 12%, son o descans 64%, altres 20%	90%

Adaptat de Medeiros-Domingo, A. et al. *Rev Esp Cardiol* 2007, 60(7), 739–752.

Els criteris diagnòstics de la guia europea ESC-2022<sup>136</sup> consisteixen en presentar un QTc  $\geq 480$  ms o bé una puntuació de risc en l'escala de SQTl > 3. En presència de síncope, un

QTc  $\geq 460$  ms és suficient per realitzar el diagnòstic de SQTL. En cas de QRS aberrants o ritmes de marcapassos es recomana aplicar la fórmula de Rautaharju. Els canvis posturals de decúbit a posició ortostàtica també poden ser d'utilitat en el diagnòstic<sup>139</sup>. En canvi, els tests d'epinefrina no es recomanen de forma rutinària en l'actualitat per la seva escassa reproductibilitat<sup>140</sup>.

**TAULA 11** Diagnòstic de SQTL (ESC 2022)

TROBALLES		PUNTUACIÓ	
ECG	QTc	$\geq 480$ ms	3,5
		= 460-479 ms	2
		= 450-459 ms	1
		$\geq 480$ ms durant el 4rt minut de recuperació de la prova d'esforç en exercici	1
	Torsada de Pointes	2	
	Alternança d'Ones T	1	
	Ones T empastades en 3 derivacions	1	
	Fc baixa per l'edat	0,5	
H <sup>a</sup> Clínica	Síncope	Amb estrès	2
		Sense estrès	2
H <sup>a</sup> Familiar	Familiars amb SQTL confirmat		1
	Mort sobtada en <30 anys en familiars de 1er grau		0,5
Estudi Genètic	Mutació patogènica		3,5

Diagnòstic de SQTL amb una puntuació > 3

La relació entre les alteracions de l'interval QT (prolongació o reducció) i les arrítmies ventriculars malignes en població general i en pacients amb factors de risc cardiovascular és un tema que està ben documentat<sup>141-144</sup>. Un exemple concret n'és la Torsada de Pointes (TdP), una arrítmia que s'associa a la prolongació de l'interval QT<sup>145</sup>. Es tracta d'una taquicàrdia ventricular polimòrfica que pot ser potencialment mortal a causa de la seva tendència a degenerar en fibril·lació ventricular.

FIGURA 8 ECG d'una Torsada de Pointes



*Extret de Kahlon, S. S. et al. Cureus 2022. 14(8), e27833.*

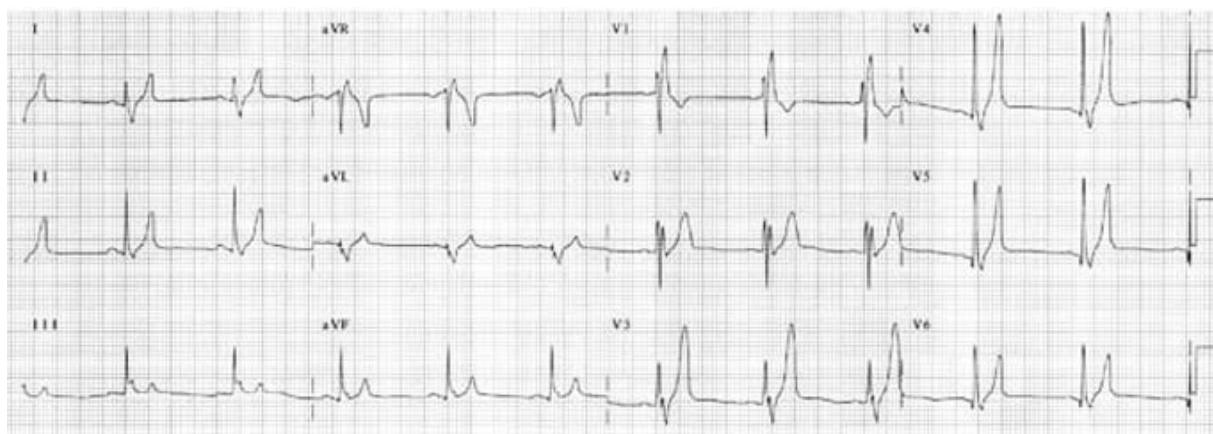
Pel que fa als pacients amb IC, hi ha menys treballs publicats al respecte. En pacients amb IC crònica *Vrtovec et al.*<sup>146</sup> van reportar un augment de la supervivència 3 vegades més gran en el grup control respecte als pacients amb QT>440 ms. A l'anàlisi multivariant, un interval QT perllongat va ser un predictor independent de mortalitat per qualsevol causa (HR 7,83; IC 95% 3,71-16,53; p=0.0001) i mort sobtada (p=0.004). En canvi, *Brooksby et al.*<sup>147</sup> van reportar resultats significatius en l'anàlisi univariant però no així en l'anàlisi multivariant.

En el cas de pacients amb ICA, els pocs estudis observacionals que han analitzat el pronòstic de l'interval QTc en pacients amb ICA han obtingut resultats diversos: en l'estudi del registre coreà (KorAHF) amb 4900 pacients i una mitjana de seguiment de 43 mesos, l'interval QTc va ser un predictor independent de mortalitat global en homes, però la seva importància va disminuir en les dones. Malgrat tot, en ambdós sexes hi havia una associació entre l'interval QTc i la mortalitat en forma de "J"<sup>148</sup>. Aquests resultats estan en consonància amb altres estudis, en els quals l'interval QTc era un predictor independent de mortalitat intrahospitalària i a llarg termini<sup>149</sup>. En canvi, altres registres europeus, com el de BASEL, que va analitzar la variable QTc de forma binària en 173 pacients no va obtenir resultats estadísticament significatius en 24 mesos de seguiment<sup>150</sup>. De la mateixa manera, el registre de la república txeca AHEAD, va reportar un augment de risc de mortalitat intrahospitalària en els pacients amb QTc>475 ms del 48% en l'anàlisi multivariante (OR 1,483; IC 95% 1,02-2,2; p=0,041) però no va assolir resultats significatius en la mortalitat a llarg termini<sup>53</sup>. La variabilitat o dispersió de la mesura de l'interval QT també ha estat analitzada en alguns estudis i s'ha relacionat amb un augment de la mortalitat intrahospitalària<sup>149</sup>, a curt termini<sup>151</sup>, i a llarg termini especialment en els pacients amb etiologia isquèmica<sup>152</sup>. És important destacar que la majoria dels estudis han analitzat la mortalitat a llarg termini, però pocs estudis han estudiat la relació entre el QTc i la mortalitat a curt termini.

## 10.5 Eскурçament de l'interval QT

**SQTC congènit:** La síndrome de QT escurçat va ser proposada com a entitat l'any 2000 per *Gusaak et al.*<sup>153</sup> com una entitat cardiològica congènita infreqüent que relacionava síncope, fibril·lació auricular i parada cardíaca en un cor estructuralment normal. Posteriorment, *Brugada et al.* van descriure les alteracions genètiques associades<sup>154</sup>: es tracta d'una canalopatia associada a mutacions dels gens reguladors dels corrents de potassi *KCNH2*, *KCNQ1* i pèrdua de la funció de la proteïna *SLC4A* (transportadora de bicarbonat a través de la membrana plasmàtica per regular el pH intracel·lular) d'herència autosòmica dominant que condiciona una repolarització accelerada amb una alta incidència de mort sobtada en totes les edats<sup>155</sup>. El diagnòstic segons la guia europea ESC-2021 es basa en un interval QTc  $\leq 320$  ms de forma aïllada, o bé un interval QTc  $\leq 360$  ms combinat amb antecedents familiars de SQTC o episodis sincopals<sup>136</sup>. L'ECG es caracteritza per ones T altes en qualsevol derivació, picudes i de base estreta típiques d'hiperpotassèmia que s'associen amb freqüència SQTC.

FIGURA 9 ECG típic de SQTC



En els estudis realitzats en població general sana la prevalença d'interval QT escurçat varia segons el llindar utilitzat i la població estudiada. Si prenem com a tall un interval QT  $< 320$  ms la prevalença va ser de 0,02% en la cohort Suïssa<sup>102</sup> i de 0,1% en la cohort Finesa<sup>156</sup>. En la cohort americana KPNC<sup>157</sup> (Kaiser Permanente of Northern California) només el 0,003% d'individus presentava un QT  $< 300$  ms i es va reportar un augment de risc de mortalitat de 2,6 vegades en l'anàlisi multivariant a diferència de la cohort britànica on la prevalença oscil·lava entre 0,1-15,8% segons el llindar utilitzat per definir l'interval QT i sense comportar un augment de la mortalitat en els individus amb QT  $\leq 320$  ms<sup>158</sup>. En la cohort japonesa només 3 persones van presentar un QT  $< 300$  ms (0,03%) i cap va presentar símptomes<sup>159</sup>. La reducció de l'interval QT va ser més



habitual en el gènere masculí<sup>156, 159</sup> i la raça negra en les diferents cohorts<sup>157, 158</sup>. En els pacients amb ICA, només Park et al.<sup>148</sup> van estudiar la variable QT com una variable contínua reportant una associació en “J” en ambdós sexes entre l’interval QTc i la mortalitat, encara que només la prolongació de l’interval QT es va considerar un predictor de mortalitat en homes a llarg termini.

## 11. Teràpia de Resincronització Cardíaca

A pesar dels avenços en el tractament farmacològic dels pacients amb IC amb FEVE reduïda, molts pacients progressen a una fase d’IC avançada caracteritzada per símptomes persistents que limiten la vida diària de l’individu (CF III-IV de la NYHA), cosa que condiciona una elevada mortalitat i risc de mort sobtada<sup>160</sup>. D’altra banda, el 30% dels pacients amb IC presenta alteracions de la conducció intraventricular<sup>161</sup>, fet que condiciona una asincronia en la contractilitat normal del ventricle. L’asincronia cardíaca és una diferència en el temps entre l’impuls elèctric i l’activació mecànica dels ventricles, que pot resultar en un deteriorament de la funció ventricular i una disminució del cabal cardíac. La TRC aconseguix una major sincronia en la contractilitat ventricular i millora els paràmetres hemodinàmics, la qualitat de vida, el test de la marxa dels 6 minuts i la classe funcional dels pacients<sup>161</sup>. Des del 2005 les guies de pràctica clínica, tant europees com americanes accepten la teràpia de resincronització cardíaca (TRC) com una indicació pel tractament de pacients amb IC refractària en classe funcional III-IV de la NYHA de qualsevol etiologia amb disfunció ventricular esquerra (FEVE $\leq$ 35%) i signes d’asincronia detectats com una prolongació del complex QRS (Classe IA QRS $\geq$ 150 ms, Classe IIA QRS 130-149 ms) per millorar la simptomatologia dels pacients i reduir la morbimortalitat<sup>77, 162</sup>. La majoria dels estudis fets fins al moment havien comparat TRC vs. teràpia mèdica optimitzada en classe funcional III-IV<sup>163-166</sup> amb reducció de la morbimortalitat, però recentment s’han realitzat estudis comparant la implantació de TRC-D vs. teràpia mèdica optimitzada en classe funcional II reportant beneficis<sup>167-170</sup>. Existeix menys evidència en classe funcional I<sup>171,172</sup>. La majoria dels estudis en què es basen aquestes indicacions són en pacients amb ritme sinusal (aproximadament el 60% de pacients amb FEVE reduïda) i s’han dut a terme en pacients amb una FEVE  $\leq$ 35%, però alguns estudis com MADIT-CRT i RAFT s’han realitzat amb FEVE $\leq$  30%<sup>169,170</sup> i d’altres com el REVERSE amb FEVE  $\leq$ 40%<sup>167</sup>. Pocs estudis s’han dut a terme en pacients amb FEVE entre 35-40%, però no sembla haver-hi cap efecte negatiu en aquest subgrup<sup>77</sup>. En els pacients amb fibril·lació auricular està recomanada l’ablació per la restauració del ritme sinusal<sup>173</sup> per revertir la disfunció ventricular esquerra. En la majoria dels pacients en fibril·lació auricular amb

conducció A-V intacta, només s'aconsegueix una estimulació biventricular adequada mitjançant l'ablació de la unió A-V. En cas contrari, el benefici de la realització de TRC disminueix de forma considerable<sup>174</sup>.

**TAULA 12** Criteris per definir Insuficiència Cardíaca avançada<sup>1</sup>

Tots els criteris següents han de ser presents malgrat tractament mèdic optimitzat:

2. Síntomes greus i persistents d'insuficiència cardíaca avançada (NYHA III o IV)

2. Disfunció severa definida per un dels següents criteris:

- FEVE < 30%
- Fallida ventricular dreta aïllada
- Disfuncions valvulars greus no operables
- Patologies congènites greus no operables
- Elevació persistent de BNP o NT-proBNP i disfunció diastòlica greu de ventricle esquerre o anomalia estructural

3. Episodis de congestió pulmonar o sistèmica que requereixin elevades dosis de diürètic endovenós o episodis de disminució del cabal cardíac que requereixin drogues vasoactives o inotrópiques o arrítmies malignes causants d'hospitalització en el darrer any

4. Deteriorament greu de la capacitat d'esforç amb incapacitat per fer exercici o pVO<sub>2</sub> baix < 12 o < 50% del valor previst estimat com a origen cardíac

**TAULA 13** Recomanacions per TRC en pacients en ritme sinusal<sup>77</sup>

Recomanacions	Classe	Nivell	
<b>Amb morfologia de BBE</b>	Es recomana TRC en pacients amb IC simptomàtica, amb FEVE ≤ 35% i QRS ≥ 150 ms a pesar d'un tractament mèdic optimitzat per millorar els símptomes i reduir la morbiditat	I	A
	S'hauria de considerar TRC en pacients amb IC simptomàtica, amb FEVE ≤ 35% i QRS 130-149 ms a pesar de tractament mèdic optimitzat per millorar els símptomes i reduir la morbiditat	IIa	B
<b>Sense morfologia de BBE</b>	S'hauria de considerar TRC en pacients amb IC simptomàtica amb FEVE ≤ 35% i QRS ≥ 150 ms a pesar d'un tractament mèdic optimitzat per millorar els símptomes i reduir la morbiditat	IIa	B
	Pot ser considerada la TRC en pacients amb IC simptomàtica, amb FEVE ≤ 35% i QRS 130-149 ms a pesar d'un tractament mèdic optimitzat per millorar els símptomes i reduir la morbiditat	IIb	B
<b>Duració del QRS</b>	No està indicada la TRC en pacients amb IC amb QRS ≤ 130 ms si no hi ha indicació de resincronització del ventricle dret	III	A

No tots els pacients responen favorablement a la CRT. Algunes característiques poden predir la reducció del volum ventricular (remodelació inversa) i millorar la morbiditat. L'amplada

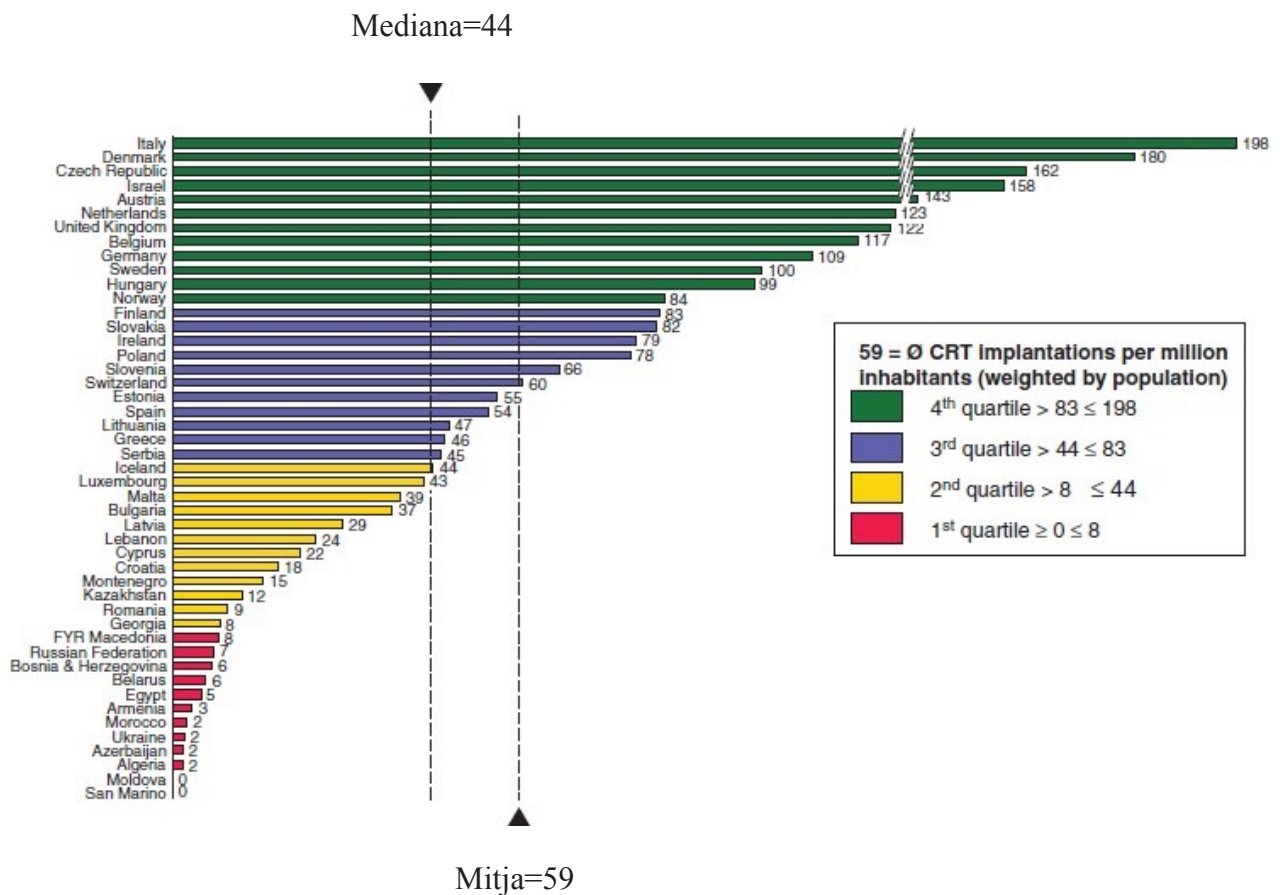
del QRS és la característica que millor prediu aquesta resposta, però hi ha estudis que també han reportat una resposta més favorable en els pacients que presenten morfologia de BBE mentre que existeix menys certesa en els pacients amb una altra morfologia. Una metaanàlisi realitzada amb els assajos COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT i RAFT amb 3349 pacients va observar una reducció del risc de mortalitat o hospitalització cardiovascular del 36% en els pacients amb morfologia de BBE (RR 0,64, IC 95% 0,52-0,77;  $p < 0,00001$ ), però no hi va benefici en les altres morfologies<sup>175</sup>. En canvi, en una altra metaanàlisi que va incloure els estudis MIRACLE, MIRACLE ICD, CARE-HF, REVERSE i RAFT excloent els estudis COMPANION i MADI-CRT, la morfologia de BBE no va ser predictora de mortalitat, però sí que ho va ser l'amplada del QRS<sup>176</sup>. En una metaanàlisi incloent els estudis aleatoritzats: COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT, RAFT, MIRACLE i REVERSE amb 6523 participants (1766 amb LBBB QRS morfologia), la TRC no es va associar a reducció de mort i/o hospitalització per IC en pacients sense morfologia de BBE (HR 0,99; IC 95% 0,82 - 1,2)<sup>177</sup>.

Pel que fa als pacients amb BBD existeixen pocs assajos aleatoritzats, sense un benefici evident de la TRC<sup>178</sup>. No obstant això, la resincronització del feix de His en pacients amb BBD<sup>179</sup> o la TRC en subgrups de pacients amb BBD atípic<sup>180, 181</sup> han obtingut resultats positius en alguns estudis. Les anàlisis post-hoc dels estudis COMPANION<sup>182</sup> i MADI-CRT<sup>183</sup> també van suggerir un benefici de la TRC en pacients amb PR perllongat en els pacients sense morfologia de BBE. També s'ha de considerar que, els pacients amb FEVE < 35% d'etiologia isquèmica amb grans àrees de cicatrius que poden predisposar a arrítmies ventriculars i mort sobtada, la implantació conjunta de la TRC amb un desfibril·lador automàtic implantable (TRC-D) pot ser beneficiosa<sup>184</sup>.

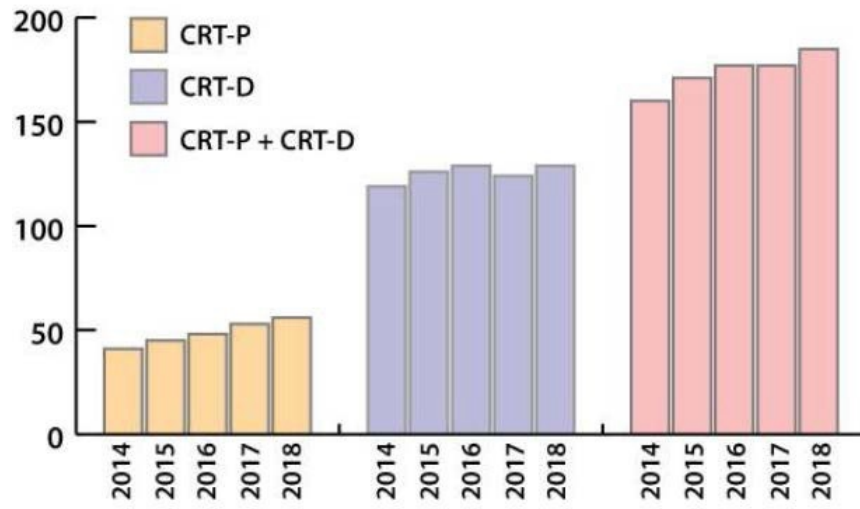
En l'àmbit europeu, segons les estimacions vigents, 400 pacients per milió són candidats a TRC<sup>184</sup>. Les dades es basen en una prevalença estimada del 35% per als pacients amb FEVE  $\leq$  35% en una mostra representativa de la població amb IC, de la qual s'estima que el 41% dels pacients té un QRS  $\geq$  120 ms. Si es pren com a referència un QRS  $\geq$  130 ms, aquestes estimacions es redueixen modestament<sup>77</sup>. La taxa mitjana a escala europea segons l'EHRA indica que la implantació entre 2010 i 2013 va oscil·lar entre 106-123 per milions d'habitants i dades més recents de 2018 van reportar una taxa de 56 implants de TRC-P i 119 de TRC-D per milió d'habitants. Per tant, a pesar de ser una de les teràpies més efectives per a la IC amb FEVE reduïda, fins a dos terços dels pacients elegibles no són derivats a TRC i les causes que porten a aquesta

situació no han estat investigades àmpliament. A més, hi ha una heterogeneïtat considerable entre els diferents països europeus en l'ús de TRC: Itàlia presenta les taxes d'implantació més altes (seguida de Dinamarca i la República Txeca) i Ucraïna la més baixa <sup>185</sup>. També és controvertit el moment precís de la realització de TRC encara que un cop es compleixen els criteris, s'ha suggerit que la implementació sigui com més aviat millor, especialment en els pacients amb BBE, ja que, poden respondre pitjor al tractament mèdic <sup>186</sup>.

FIGURA 10 Implantació de TRC per milió d'habitants (2013).



Adaptat de Raatikainen, M. J., et al. 2014 *ESC, 17 Suppl 1*, i1–i75

**FIGURA 11** Implantació de TRC-P i TRC-D per milió d'habitants en l'àmbit europeu.

Mullens et al. 2020 *European journal of heart failure*, 22(12), 2349–2369

## II Hipòtesi i Objectius

---



## Hipòtesi

La presència d'alteracions electrocardiogràfiques diferents de la fibril·lació auricular és un fenomen freqüent en els malalts amb ICA i pot condicionar el seu pronòstic.

## Objectiu general

Estudiar la prevalença de les alteracions electrocardiogràfiques diferents de la fibril·lació auricular en els pacients amb ICA, els factors de risc associats, i el seu impacte en el pronòstic.

## Objectius específics

1. Estimar la prevalença de BBD en pacients amb ICA del registre RICA.
2. Determinar si la presència de BBD en pacients amb ICA del registre RICA té influència en el pronòstic.
3. Estimar la prevalença de BBE en pacients amb ICA de 3 registres independents (registres RICA, EAHFE i BASEL-V).
4. Determinar si la presència de BBE en pacients amb ICA de 3 registres independents (registres RICA, EAHFE i BASEL-V) té influència en el pronòstic.
5. Estimar la prevalença global de blocatges de branca i d'eixamplament de l'interval QRS i la seva influència en el pronòstic de l'ICA mitjançant una revisió sistemàtica de la literatura amb metaanàlisi.
6. Avaluar si les alteracions en l'interval QT tenen influència en el pronòstic de pacients amb ICA del registre EAHFE.
7. Analitzar el nivell d'implantació de TRC en pacients amb ICA del registre EAHFE i la seva relació amb el pronòstic.

# III Metodologia

---





## 1. Estimar la prevalença de BBD i BBE i la seva influència en el pronòstic de la ICA

### 1.1 Poblacions d'estudi

Per a aquests objectius s'han analitzat tres registres d'ICA: el registre RICA (*Registre Espanyol d'Insuficiència Cardíaca*), el registre EAHFE (*Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments*) i el registre BASEL-V (*Basics in Acute Shortness of Breath Evaluation*).

#### REGISTRE RICA

El registre RICA<sup>187</sup> és un registre desenvolupat pel Grup de Treball d'Insuficiència Cardíaca de la Societat Espanyola de Medicina Interna. Es tracta d'un estudi de cohort prospectiu i multicèntric iniciat l'any 2008 incloent pacients que ingressaren de forma consecutiva a 34 Serveis de Medicina Interna espanyols i que varen ser donats d'alta vius després d'un episodi índex per ICA que causà l'hospitalització. Després de l'ingrés índex, es van dur a terme dues visites de seguiment als 90 dies i als 12 mesos després de l'alta hospitalària. El disseny de l'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital Universitari Reina Sofia de Córdoba i tots els pacients van signar un consentiment informat abans de la seva inclusió.

#### REGISTRE BASEL-V

El registre BASEL-V<sup>67</sup> és un registre multicèntric, prospectiu que inclou pacients adults que van requerir atenció mèdica per dispnea aguda en 2 Serveis d'Urgències Hospitalaris (Hospital Universitari de Basilea i Hospital Universitari de Zuric) i 2 centres d'atenció terciària no acadèmics (Kantonsspital Aarau i Kantonsspital Lucerne) a Suïssa, amb un diagnòstic final adjudicat d'ICA realitzat per 2 cardiòlegs independents i amb un conjunt complet de variables.

Es van incloure pacients independentment de la funció renal; tanmateix, es van excloure pacients que requerien hemodiàlisi. El seguiment es va fer als 3,12 i 24 mesos després de l'estada a urgències. L'estudi compleix els principis de la Declaració de Hèlsinki i va ser aprovat pels comitès locals d'ètica. El consentiment informat escrit es va obtenir en tots els pacients.

#### REGISTRE EAHFE

El registre EAHFE<sup>188</sup> va ser desenvolupat pel Grup de Treball ICA-SEMES de la Societat Espanyola de Medicina d'Urgències i Emergències. És un estudi de cohort prospectiu i multicèntric

que inclou pacients amb ICA atesos a 45 serveis d'urgències d'hospitals de l'estat espanyol independentment del seu destí final després de la presentació clínica.

El Registre EAHFE ha presentat fins a la data actual 8 fases inclusives de pacients:

- La primera (EAHFE-1): 15 d'abril - 15 de maig de 2007 (1 mes, 10 SUH)
- La segona (EAHFE-2): 1 - 30 de juny de 2009 (1 mes, 19 SUH),
- La tercera (EAHFE-3): 1 de novembre - 31 de desembre de 2011 (2 mesos, 29 SUH)
- La quarta (EAHFE-4): 1 de febrer - 31 de març de 2014 (2 mesos, 26 SUH)
- La cinquena (EAHFE-5): 1 de gener - 29 de febrer de 2016 (2 mesos, 30 SUH)
- La sisena (EAHFE-6): 1 de febrer - 31 de març de 2018 (2 mesos, 42 SUH)
- La setena (EAHFE-7): 1 de gener - 28 de febrer de 2019 (2 mesos, 42 SUH)
- La vuitena (EAHFE-8): 1 d'octubre - 30 de novembre de 2022 (2 mesos, 42 SUH)

Els hospitals participants tenen una distribució àmplia en la geografia espanyola i bona representativitat en incloure tant hospitals universitaris com hospitals comarcals.

Durant aquests períodes, els SUH participants inclouen de forma consecutiva a tots els pacients atesos per ICA. Els criteris diagnòstics d'ICA es basen en els criteris de Framingham i són contrastats en tots els casos amb l'investigador principal de cada centre. Tots els investigadors principals de cada centre es reuneixen un mes abans del reclutament per consensuar criteris. L'únic criteri d'exclusió és que el pacient sigui diagnosticat d'infart agut de miocardi amb elevació de ST com a diagnòstic principal i que concomitantment desenvolupi una ICA. El motiu d'exclusió dels pacients diagnosticats de SCA amb elevació del segment ST és causat pel possible biaix en els resultats per les diferències en l'accés a les tècniques de revascularització coronària.

**TAULA 14** Criteris de Framingham modificats (2 majors o 1 major & 2 menors)

MAJORS	MENORS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispnea paroxística nocturna</li> <li>• Ortopnea</li> <li>• Ingurgitació jugular</li> <li>• Crepitants</li> <li>• Tercer soroll</li> <li>• Cardiomegàlia</li> <li>• Edema pulmonar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edemes a les extremitats</li> <li>• Tos nocturna</li> <li>• Dispnea d'esforç</li> <li>• Hepatomegàlia</li> <li>• Embassament pleural</li> <li>• Freqüència cardíaca &gt;120 b.p.m.</li> <li>• Pèrdua de pes &gt;4.5 Kg si ha estat en tractament amb diürètic 5 dies previs</li> </ul>

Les variables recollides no han diferit pràcticament entre els diferents períodes. El registre es realitza seguint la Declaració de Hèlsinki sobre els principis ètics per a les investigacions mèdiques amb éssers humans, i els pacients donen el seu consentiment per a participar en el registre. El protocol complet va ser aprovat pel comitè d'ètica i d'investigació clínica de l'Hospital Universitario Central de Asturias i pels comitès d'ètica i investigació clínica dels hospitals participants.

## 1.2 Variables d'estudi

- Dades demogràfiques: edat i sexe.
- Comorbiditats i factors de risc cardiovascular: tabac, hipertensió arterial, diabetis mellitus, dislipèmia, coronariopatia, valvulopatia, malaltia vascular perifèrica, accident cerebrovascular, fibril·lació auricular, insuficiència cardíaca crònica, malaltia renal crònica, MPOC, demència i neoplàsia activa.
- Estat basal: Índex de comorbiditats de Charlson, Índex de funcionalitat de Barthel, Índex de Pfeiffer (cribatje de deteriorament cognitiu) i Classe Funcional de la NYHA.
- Variables relacionades amb l'ICA: etiologia i FEVE.
- Variables relacionades amb l'ECG en la inclusió: tipus de ritme (sinusal, fibril·lació auricular, ritme de marcapassos), presència de blocatges de branca i mesura de l'interval QT.
- Tractament mèdic basal: diürètics, inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona, BloCADors Beta, antagonistes del receptor d'aldosterona, digoxina i amiodarona.
- Dades de l'episodi agut: desencadenants de l'episodi (infecció, fibril·lació auricular ràpida, anèmia, crisi hipertensiva, transgressió dietètic o farmacològica, SCA), gravetat de l'episodi (pressió arterial sistòlica, freqüència cardíaca, pulsioximetria, hemoglobina, creatinina, sodi, potassi, NT-proBNP, troponina, escala MEESI), tractament a urgències (diürètic endovenós, vasodilatadors endovenosos, inotrops o drogues vasoactives, ventilació mecànica no invasiva, necessitat d'hospitalització).
- Visites de seguiment i objectius o endpoints: El primer objectiu va ser la mortalitat per qualsevol causa a l'any de seguiment. El temps es va comptabilitzar des del dia de l'ingrés a urgències en les cohorts EAHFE i BASEL-V, i des de l'alta hospitalària en la cohort RICA. El segon objectiu va correspondre a un esdeveniment combinat que comprenia la mortalitat per qualsevol causa o la necessitat d'hospitalització per ICA 90 dies després de l'alta. Per definició, els pacients que van morir durant l'episodi índex d'ICA abans de l'alta (mortalitat intrahospitalària) no es van incloure en l'anàlisi. En les tres cohorts, el temps fins a l'esdeveniment final combinat

es va comptabilitzar des del dia de l'alta hospitalària després de l'episodi d'índex d'ICA, ja sigui des del servei d'urgències o després de l'hospitalització. L'adjudicació dels resultats es va dur a terme en l'àmbit local pels investigadors principals de cada centre de les cohorts EAHFE i RICA, mentre que a la cohort BASEL-V l'adjudicació central va ser realitzada per 2 cardiòlegs independents.

### 1.3 Anàlisi estadística

Les variables qualitatives es van expressar en nombre de pacients i percentatges, i les diferències entre els grups es van analitzar amb les proves de  $\chi^2$  o exactes de Fisher, segons cada cas. Les variables quantitatives es van expressar amb la mediana i rang interquartílic (IQR). La t de Student es va utilitzar per comparar variables quantitatives distribuïdes normalment (avaluades amb el test de Kolmogorov–Smirnov) i la prova no paramètrica U de Mann–Whitney quan la distribució no era normal. Les corbes de supervivència acumulada de Kaplan–Meier es van fer servir per representar la supervivència dels pacients amb bloqueig de branca i sense, i es van comparar mitjançant la prova de log-rank.

Les diferències en la mortalitat a l'any i l'esdeveniment final combinat 90 dies després de l'alta per als pacients amb bloqueig de branca respecte als pacients sense bloqueig es van expressar com a Hazard Ratio (HR) amb un interval de confiança del 95% (IC 95%) fent servir el model de regressió de Cox, primer sense ajustar, i després ajustat per a variables amb una  $p < 0,05$  a la comparació bivariada de cada cohort particular. Els ajustos es van realitzar de forma progressiva, primer per a les variables basals ( $p < 0,05$ ), posteriorment per a les variables clíniques ( $p < 0,05$ ), i finalment per a ambdues (model totalment ajustat). Finalment, es van elaborar tres anàlisis de sensibilitat diferents dels resultats: eliminant del grup control els pacients amb altres anomalies elèctriques a l'ECG (anàlisi de sensibilitat A); incloent-hi només casos i controls en ritme sinusal (anàlisi de sensibilitat B); i només incloent casos i controls amb valors vàlids en totes les variables incloses en el model totalment ajustat, sense aplicar imputació múltiple per als valors que faltaven; (anàlisi de sensibilitat C). En tots els casos, la significació estadística es va fixar en un valor  $p < 0,05$  i amb un IC del 95% que exclogués el valor 1. Les anàlisis es van realitzar amb el paquet estadístic SPSS<sup>®</sup>, versió 23.0 (IBM<sup>®</sup>, Armonk, New York, USA). L'anàlisi estadística més detallada es pot consultar als treballs publicats 1 i 2 que conformen aquesta tesi doctoral.

## 2. Revisió sistemàtica de la literatura amb metaanàlisi

### 2.1 Disseny

Per al desenvolupament d'aquest objectiu, es va dur a terme una revisió sistemàtica de la literatura dels estudis publicats que investiguessin la relació entre l'eixamplament del QRS o els blocatges de branca i la mortalitat en els pacients amb ICA. La cerca bibliogràfica es va realitzar entre abril de 2021 i febrer de 2022 en les bases de dades de Pubmed, Scopus i Web of Science. Els criteris de cerca van ser [“Wide QRS” OR “Left Bundle Branch Block” OR “Right Bundle Branch Block”] AND [“Heart failure”] and [“Mortality”]. Les cites es van exportar al programari gestor de referències bibliogràfiques Mendeley Desktop (versió 1.19.8) per a la selecció de títols, resums i caracterització de dades. Es van seleccionar els treballs publicats en espanyol o anglès multicèntrics o unicèntrics amb una mida de la mostra mínima de 400 pacients que avaluessin l'associació entre eixamplament del QRS o blocatges de branca i mortalitat per qualsevol causa en pacients amb ICA atesos a Urgències, Medicina Interna o Cardiologia o Unitats de Cures Intensives. Es van excloure articles publicats abans de 1980, articles de revisió i articles que inclouen pacients amb insuficiència cardíaca crònica estable i es van revisar també les referències creuades per a verificar que no s'havia omès cap treball. Per dur a terme aquest estudi, es van seguir les directrius PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) i el protocol d'estudi es va registrar a la base de dades internacional PROSPERO de revisions sistemàtiques registrades prospectivament. L'estudi va complir amb la Declaració de Hèlsinki.

### 2.2 Objectius o endpoints de l'estudi

Dels 21 treballs seleccionats es van analitzar els següents objectius o endpoints: mortalitat per qualsevol causa, mortalitat intrahospitalària, mort sobtada, reingrés i esdeveniments combinats (mortalitat cardiovascular o hospitalització per IC, mortalitat per qualsevol causa o hospitalització per IC). L'objectiu primari principal va ser la mortalitat per qualsevol causa després de l'alta hospitalària. Per a qualsevol estudi que proporcionés un període de temps diferent en el seguiment, es van seleccionar els resultats obtinguts en el període de seguiment més llarg. Com a objectius secundaris, es van incloure objectius que fossin avaluats per més d'un estudi: mort sobtada, mortalitat intrahospitalària, reingrés hospitalari i els esdeveniments combinats: mort cardiovascular o hospitalització per IC i mortalitat per qualsevol causa o hospitalització per IC.

### 2.3 Anàlisi estadística i metaanàlisi

Els resultats individuals es van agrupar mitjançant una metaanàlisi d'efectes aleatoris. Es van elaborar dues anàlisis: 1) agrupant per cada alteració de la conducció i la durada del seguiment, i 2) fent servir els resultats del seguiment més llarg per a cada estudi i agrupant pel tipus d'alteració de la conducció. El nombre total de pacients inclosos va ser de 116.928. Es va investigar el potencial de biaix de publicació mitjançant una avaluació de Funnel Plot. L'heterogeneïtat estadística es va determinar calculant l'estadística  $I^2$ , que mesura el percentatge de variància entre estudis. Es van fer anàlisis de sensibilitat i també es va analitzar cada tipus de blocatge per separat. L'anàlisi estadística més detallada que es va dur a terme per a realitzar la metaanàlisi es pot consultar al treball publicat 3 d'aquesta tesi doctoral.

## 3. Avaluar si les alteracions de l'interval QT condicionen el pronòstic de la ICA

### 3.1 Disseny

Es basa en una anàlisi secundària específica del registre EAHFE amb una mostra de pacients elegibles que van ser consentits i inscrits d'11 serveis d'urgències espanyols que participaven en la fase 6 i 7 del registre EAHFE i complien els criteris d'entrada d'un ECG realitzat al servei d'urgències amb mesura de QTc disponible. L'única exclusió va ser la presència d'un ritme de marcapàs a l'ECG inicial que impedia la mesura precisa del QTc. Tots els ECG eren estàndard de 12 derivacions (velocitat del paper de 25 mm/s, amplitud de 10 mm/mV i freqüència de mostreig de 250 Hz) i es van inspeccionar visualment per comprovar la qualitat i les mesures incorrectes. Els valors extrems es van verificar visualment o es van excloure. El valor QTc va ser proporcionat per l'electrocardiògraf i es va calcular mitjançant l'algoritme DXL de mesura automàtica de l'interval QT de Phillips. La precisió de mesura de l'algoritme DXL es va mesurar en els ECG especificats per l'estàndard IEC 60601-2-51 per a la seguretat i el rendiment de l'anàlisi d'electrocardiògrafs. L'interval QT es va mesurar des de l'inici del complex QRS fins al final de l'ona T, identificant el punt d'inflexió per determinar el final de l'ona T definit com el retorn de la tensió a la línia isoelèctrica. (Guia mèdica de l'algoritme ECG de Philips DXL). Les correccions QT per a la freqüència cardíaca es van realitzar mitjançant la fórmula exponencial de Fridericia, ja que es considera que té una sensibilitat més alta que la fórmula de Bazett per detectar la prolongació del QT. A més, és més freqüent en els electrocardiògrafs utilitzats als serveis d'urgències estatals. En els centres en què es va fer servir el mètode de Bazett-QTc, aquest es va transformar al mètode de Fridericia-QTc abans de les anàlisis estadístiques.

### 3.2 Variables d'estudi

- Variables demogràfiques: edat i sexe.
- Comorbiditats: hipertensió, dislipèmia, diabetis mellitus, malaltia coronària, valvulopatia, malaltia arterial perifèrica, malaltia cerebrovascular, malaltia renal crònica (definida com a creatinina > 2 mg/ mL), malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), demència, neoplàsia activa i cirrosi hepàtica.
- Estat basal: índex de funcionalitat de Barthel, classe funcional NYHA.
- Fracció d'ejecció ventricular esquerra (FEVE).
- Variables relacionades amb l'ECG a l'ingrés: ritme i durada del QTc.
- Tractament crònic: diürètics, inhibidors del sistema renina-angiotensina, beta- bloquejants, antagonistes dels receptors de mineralocorticoides i digoxina.
- Desencadenants de la descompensació: infecció, fibril·lació auricular ràpida (definida com a FC >120 b.p.m.), anèmia, transgressió dietètico-terapèutica, síndrome coronària aguda i crisi hipertensiva.
- Variables de l'episodi agut: signes vitals a l'arribada: pressió arterial sistòlica, freqüència cardíaca, pulsioximetria, variables de laboratori (hemoglobina, creatinina, sodi, potassi, NT-pro-BNP i troponina I).
- Variables de seguiment i objectius o endpoints: Es va considerar la mortalitat per qualsevol causa 30 dies després de l'estada a urgències com l'objectiu principal. Com a objectius secundaris, es va incloure la necessitat d'hospitalització, la mortalitat intrahospitalària dels pacients hospitalitzats i l'hospitalització prolongada (> 7 dies) si es donava l'alta de l'hospital. L'adjudicació dels resultats es va realitzar a escala local per l'investigador principal de cada centre. Amb aquesta finalitat, els investigadors locals van contactar telefònicament amb el pacient o els seus familiars, van revisar els informes mèdics dels pacients i/o van consultar el registre espanyol de defuncions.

### 3.3 Anàlisi estadística

Les variables quantitatives es van expressar com a mediana i rang interquartílic (IQR). Les variables qualitatives com a nombre de pacients i percentatges. Per evitar dicotomitjar la durada del QTc en nivells ordenats discrets i per evitar imposar linealitat, es va utilitzar una funció RCS (Restricted Cubic Spline) per modelar l'associació contínua de la durada del QTc i els objectius primaris i secundaris. Es van col·locar cinc "spline knots" als 5, 27,5, 50, 72,5 i 95 centils de cada distribució marginal variable contínua, seguint les recomanacions d'Harrel. Es va avaluar

gràficament la magnitud de l'efecte de cada canvi d'unitat de durada QTc sobre els resultats no ajustats.

Com que la durada contínua del QTc es va modelar amb RCS, les seves associacions no ajustades i ajustades es van expressar de manera dosi-resposta per a la probabilitat o la relació de probabilitats (OR) amb intervals de confiança (IC) del 95% per a cada resultat d'interès. Per calcular un OR per a les gràfiques dosi-resposta, a priori es va triar arbitràriament la durada QTc de 450 ms com a valor de referència. Es va realitzar un ajust per a la línia de base del pacient i les característiques de descompensació citades anteriorment. Els valors que faltaven a les variables quantitatives es van substituir per la seva mediana, i els valors que faltaven a les variables qualitatives es van substituir per la moda. En el model ajustat es va avaluar la interacció de 20 covariables independents seleccionades per la seva influència en els resultats amb la relació entre la durada del QTc i l'objectiu primari. Per a aquesta anàlisi, es va transformar variables no dicotòmiques en variables dicotòmiques seguint talls clínics significatius.

Com que l'ampliació del complex QRS -en el context de BBE- condueix a una prolongació de l'interval QT sense alteracions significatives de la durada de la repolarització, també es va investigar l'efecte potencial d'incloure pacients amb BBE a l'estudi. Amb aquest propòsit i a més d'investigar la interacció de BBE en la relació entre la durada del QTc i el risc de mort 30 dies després (objectiu primari), també es van fer 2 anàlisis de sensibilitat en el model ajustat per al resultat primari, que van consistir en: 1) excloure pacients amb BBE (anàlisi de sensibilitat A); i 2) utilitzant la fórmula de Rautaharju [24] per corregir la durada del QT en pacients amb BBE (anàlisi de sensibilitat B). Es va usar la fórmula de Rautaharju per ser més precisa per als pacients amb BBE i cobrir l'espectre complet de la freqüència cardíaca. Totes les proves d'hipòtesis van ser de dues cues i els valors de  $p < 0,05$  o OR amb un IC del 95% es van considerar estadísticament significatius. L'anàlisi de dades es va realitzar mitjançant SPSS<sup>®</sup>, versió 23.0 (IBM<sup>®</sup>, Armonk, New York, USA) i Stata versió 16.1 (Stata Corp, College Station, TX, EUA), i es van realitzar alguns gràfics amb Microsoft Office Power Point versió 2019 (Microsoft Corporate Office, Redmond, Washington, USA). L'anàlisi estadística més detallada es pot consultar al treball publicat 4 d'aquesta tesi doctoral.



## 4. Estudiar el nivell d'implantació de TRC en pacients amb BBE i ICA del registre EAHFE i la seva relació amb el pronòstic

### 4.1 Població d'estudi

L'estudi és una anàlisi secundària de pacients inclosos en el registre EAHFE, el disseny del qual s'ha explicat prèviament. Es van incloure pacients del registre EAHFE amb BBE en els quals es disposava d'informació sobre l'electrocardiograma (ECG) a la línia de base i l'estat vital. Els pacients amb marcapassos o TRC en el moment de la inclusió en el registre van ser exclosos.

Els pacients amb BBE es van classificar segons si van ser tractats o no amb TRC després de la compensació de l'episodi índex d'ICA. A més, els que no van ser tractats amb TRC en cap moment durant el seguiment, es van classificar segons si tenien criteris de TRC (tenint en compte els criteris de TRC: una FEVE < 35% i estar sota tractament mèdic òptim).

### 4.2 Variables d'estudi

- Dades demogràfiques: edat i sexe.
- Comorbiditats i factors de risc cardiovascular: tabaquisme, hipertensió arterial, diabetis mellitus, dislipèmia, coronariopatia, valvulopatia, malaltia vascular perifèrica, accident cerebrovascular, fibril·lació auricular, IC crònica, malaltia renal crònica, MPOC, demència, neoplàsia activa i cirrosi.
- Estat basal: Índex de funcionalitat de Barthel i Classe Funcional de la NYHA.
- Variables relacionades amb la ICA: etiologia i FEVE.
- Tractament basal: diürètics, inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona, BloCADors Beta, antagonistes del receptor d'aldosterona.
- Variables de seguiment i objectius o endpoints: la mortalitat per qualsevol causa durant el seguiment va ser l'objectiu principal de l'estudi. Els pacients que van morir durant l'episodi índex d'ICA no es varen incloure en l'anàlisi. Es va comptabilitzar el temps des del dia de l'alta hospitalària en el grup sense TRC i a partir del dia següent a la resincronització en el grup en què es va aplicar TRC. L'adjudicació dels resultats es va dur a terme en l'àmbit local pels investigadors principals de cada centre. Amb aquesta finalitat, els investigadors locals van contactar per telèfon amb pacients o familiars, van revisar els informes mèdics dels pacients i/o van consultar el registre de defuncions.

### 4.3. Anàlisi estadística

Les variables qualitatives es van expressar en nombre de pacients i percentatges, i les diferències entre els grups es van analitzar amb les proves de  $\chi^2$  o exactes de Fisher, segons cada cas, per comparar la distribució de variables qualitatives en pacients amb TRC i sense. Les variables quantitatives es van expressar com a mediana i rang interquartil (IQR). La prova no paramètrica de Mann-Whitney U es va utilitzar per comparar variables quantitatives. Les corbes de supervivència acumulada de Kaplan-Meier es van fer servir per representar mortalitat per qualsevol causa en 10 anys de seguiment. Es va utilitzar el mètode invers de Kaplan-Meier per calcular el temps mitjà de seguiment a la cohort. Es va utilitzar un model de riscos proporcionals de Cox multivariable per avaluar l'associació de TRC amb la mortalitat per qualsevol causa en els 10 anys de seguiment. Per evitar el biaix d'indicació, es va dur a terme un ajustament pels motius coneguts per a la selecció (és a dir, motius coneguts per indicar TRC), que va donar lloc a un condicionament segons: edat, sexe, tractament mèdic optimitzat, ritme cardíac basal, FEVE i índex de Barthel. Per evitar el biaix d'immortalitat (és a dir, els pacients del grup amb TRC no podrien haver mort fins a rebre TRC, per tant, hi ha un interval durant el qual l'esdeveniment del resultat no podria haver-se produït), es va tractar la TRC com una covariable temps-depenent mitjançant la funció *tmerge* del *survival* package of R software. A més d'informar del risc (HR) dels pacients que van rebre TRC, es va construir un gràfic d'efectes condicionals per representar la probabilitat de supervivència d'un pacient "mitjà" segons va rebre o no TRC. Com a anàlisi de sensibilitat, es va calcular la HR ajustada per als pacients que rebien TRC comparant només amb aquells pacients que no van rebre TRC, però que tenien criteris per a la implementació de TRC. La significació estadística es va acceptar si el valor  $p < 0,05$  o si l'IC 95% exclouïa el valor 1. Totes les anàlisis estadístiques es van realitzar amb SPSS<sup>®</sup>, versió 23.0 (IBM, Armonk, NY, EUA) i R Foundation for Statistical Computing, (versió 4.1.2). L'anàlisi estadística més detallada es pot consultar al treball 5 d'aquesta tesi doctoral.

## **IV Resultats en producció científica**

---



## **OBJECTIUS 1 i 2. TREBALL 1.**

### **PREVALENCIA E IMPACTO EN EL PRONOSTICO DEL BLOQUEO DE RAMA DERECHA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA: HALLAZGOS DEL REGISTRO RICA.**

Joan Carles Trullàs, **Oriol Aguiló**, Òscar Miró, Jesús Díez- Manglano, Margarita Carrera-Izquierdo, Maria A Quesada- Simón, Pablo Álvarez-Rocha, Pere Llorens, Álvaro González- Franco, Manuel Montero-Pérez-Barquero; investigadores del registro RICA.

Rev Clin Esp 2022; 222(5), 272–280.

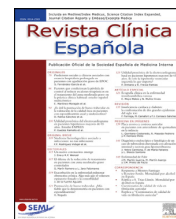
**Factor d'impacte (2022): 2.9**

**Categoria: Q2 MEDICINE, GENERAL & INTERNAL**



# Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



## ORIGINAL ARTICLE

### Prevalence and impact on prognosis of right-bundle branch block in patients with acute heart failure: Findings from the RICA registry<sup>☆</sup>



J.C. Trullàs<sup>a,b,\*</sup>, O. Aguiló<sup>b,c</sup>, Ó. Miró<sup>d</sup>, J. Díez-Manglano<sup>e</sup>, M. Carrera-Izquierdo<sup>f</sup>, M.A. Quesada-Simón<sup>g</sup>, P. Álvarez-Rocha<sup>h</sup>, P. Llorens<sup>i</sup>, Á. González-Franco<sup>j</sup>, M. Montero-Pérez-Barquero<sup>k</sup>, on behalf of the RICA registry researchers<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa, Olot, Girona, Spain

<sup>b</sup> Laboratori de Reparació i Regeneració Tissular (TR2Lab), Facultat de Medicina, Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya, Vic, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Servicio de Urgencias, Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa, Olot, Girona, Spain

<sup>d</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, Spain

<sup>f</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Soria, Soria, Spain

<sup>g</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

<sup>h</sup> Unidad Multidisciplinar de Insuficiencia Cardíaca, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay

<sup>i</sup> Servicio de Urgencias, Estancia Corta y Hospitalización a Domicilio, Hospital General d'Alacant, Alicante, Spain

<sup>j</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

<sup>k</sup> Servicio de Medicina Interna, IMIBIC/Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain

Received 18 August 2021; accepted 8 October 2021

Available online 7 March 2022

#### KEYWORDS

Heart failure;  
Cardiac  
decompensation;  
Right bundle branch  
block;  
Prognosis;  
Mortality

#### Abstract

**Objectives:** This work aims to determine the prevalence, characteristics, and impact on prognosis of right bundle branch block (RBBB) in a cohort of acute heart failure (AHF) patients.

**Methods:** We prospectively analyzed 3,638 AHF patients included in the RICA registry (National Heart Failure Registry of the Spanish Internal Medicine Society). We independently analyzed the relationship between baseline and clinical characteristics and the presence of RBBB as well as the potential impact of RBBB on 1-year all-cause mortality and a composite endpoint of 90-day post-discharge hospitalization or death.

<sup>☆</sup> Please cite this article as: Trullàs JC, Aguiló O, Miró Ó, Díez-Manglano J, Carrera-Izquierdo M, Quesada-Simón MA, et al. Prevalencia e impacto en el pronóstico del bloqueo de rama derecha en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda: hallazgos del registro RICA. Rev Clin Esp. 2022;222:272–280.

\* Corresponding author.

E-mail address: jctv5153@comg.cat (J.C. Trullàs).

<sup>1</sup> The full list of all the RICA registry researchers can be found in Appendix.

**Results:** The prevalence of RBBB was 10.9%. Patients with RBBB were older, a higher proportion were male, had more pulmonary comorbidities, had higher left ventricular ejection fraction values, and had worse functional status. There were no differences in risk for patients with RBBB, with an adjusted hazard ratio (95% confidence interval) for 1-year mortality of 1.05 (0.83–1.32), and for the composite endpoint of 90-day post-discharge hospitalization or death of 0.97 (0.74–1.25). These results were consistent on the sensitivity analyses.

**Conclusions:** Few patients with AHF present with RBBB, which is consistently associated with advanced age, male sex, pulmonary comorbidities, preserved left ventricular ejection fraction, and worse functional status. Nonetheless, after considering these factors, RBBB in AHF patients is not associated with worse outcomes.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

## PALABRAS CLAVE

Insuficiencia  
cardíaca;  
Descompensación  
cardíaca;  
Bloqueo de rama  
derecha;  
Pronóstico;  
Mortalidad

## Prevalencia e impacto en el pronóstico del bloqueo de rama derecha en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda: hallazgos del registro RICA

### Resumen

**Objetivos:** Determinar la prevalencia, las características y el impacto en el pronóstico del bloqueo de rama derecha (BRD) en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (ICA).

**Métodos:** Analizamos prospectivamente 3.638 pacientes con ICA incluidos en el registro RICA (Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna). Analizamos de forma independiente la relación entre las características basales y clínicas y la presencia de BRD, y el impacto potencial del BRD en la mortalidad por todas las causas a 1 año y el evento combinado de hospitalización o muerte a 90 días después del alta.

**Resultados:** La prevalencia de BRD fue del 10,9%. Los pacientes con BRD eran de edad más avanzada, con mayor proporción de sexo masculino y comorbilidades pulmonares, valores más altos de fracción de eyección del ventrículo izquierdo y peor estado funcional. No hubo diferencias en riesgo para los pacientes con BRD, con un cociente de riesgo ajustado (intervalo de confianza del 95%) para la mortalidad a 1 año de 1,05 (0,83–1,32) y para el evento combinado a 90 días después del alta de 0,97 (0,74–1,25). Estos resultados fueron consistentes en los análisis de sensibilidad.

**Conclusiones:** Pocos pacientes con ICA presentan BRD, que se asocia consistentemente con edad avanzada, sexo masculino, comorbilidades pulmonares, fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada y peor estado funcional. Sin embargo, después de tener en cuenta estos factores, el BRD en pacientes con ICA no se asocia a peores resultados.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

## Introduction

Right-bundle branch block (RBBB) is an electrocardiogram pattern that is visible when normal activity of the His-Purkinje system is disrupted, and depolarization of the right ventricle is delayed. It can be an incidental finding during an electrocardiogram (ECG) or a manifestation of cardiac disease (congenital, ischaemic, or inflammatory) or pulmonary disease (*cor pulmonale* or pulmonary embolism). The prevalence of RBBB increases with age and tends to be most frequent in the presence of another underlying cardiac alteration (structural or functional), particularly when the right ventricle is affected<sup>1</sup>.

The prognosis of individuals with RBBB tends to be excellent in the absence of underlying disease<sup>2</sup>, however some

studies have associated it with increased mortality<sup>3</sup>. In patients with established cardiovascular disease (particularly coronary), it seems to be evident that the presence of RBBB entails a worse prognosis<sup>4,5</sup>. The association between RBBB and heart failure (HF) has been studied less, and the few studies on the topic seem to indicate a worse prognosis when the two entities are associated<sup>6–9</sup>. These studies are heterogeneous and provide data on included patients from intensive care units<sup>7</sup>, emergency departments<sup>8</sup>, and admissions to cardiology services<sup>6,9</sup>.

Therefore, we conducted this study with the aim of determining the prevalence and impact on the prognosis of the presence of RBBB in hospitalised patients in internal medicine departments due to acute heart failure (AHF).

## Methods

### Study population

This study is a secondary analysis of the patients included in the RICA Registry created by the Spanish Society for Internal Medicine HF Working Group. The design of the registry has already been described in-depth in other publications<sup>10,11</sup>. In short, the RICA Registry is a multicentre, prospective, cohort study including consecutive patients admitted (and discharged alive) to 34 Spanish internal medicine services. After the index admission, there were 2 mandatory follow-up visits at 90 days and 12 months post-discharge.

The Ethics Committee of the Reina Sofía University Hospital in Córdoba approved the study design, and all the patients signed an informed consent form prior to inclusion.

### Patient selection and classification

For this study we included all RICA patients with available ECG data from the baseline visit and their vital status at 12 months of follow-up. Patients who presented a pacemaker rhythm on their baseline ECG and those who needed to be fitted with a pacemaker during the index admission were excluded. The included patients were divided into 2 groups according to the presence or absence of RBBB on the baseline ECG.

RBBB was diagnosed by the local investigator at each participating centre according to the international diagnostic criteria<sup>12</sup>.

### Independent variables

The variables were selected and classified into two groups: an initial group of variables that included the patients' baseline characteristics and a second group of characteristics from the decompensation episode.

In terms of the baseline characteristics, 28 variables were included: 3 related to demographic data (age, sex, and body mass index), 14 related to comorbidities (smoking, arterial hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus, coronary artery disease, valvular heart disease, peripheral artery disease, cerebrovascular disease, atrial fibrillation, prior HF, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease [COPD], dementia, and active cancer), 5 related to the baseline condition (New York Heart Association functional class, left ventricular ejection fraction [LVEF] and the Barthel, Charlson and Pfeiffer indices), and 6 with the baseline treatments (diuretics, renin-angiotensin system inhibitors, beta blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, digoxin, and amiodarone).

In terms of the decompensation characteristics, 14 variables were included: 6 related to the precipitating factor, 2 to vital signs at admission (blood pressure and heart rate), and 6 blood test parameters (haemoglobin, creatinine, sodium, potassium, NT-proBNP, and troponin).

### Primary and secondary endpoints

For this study we selected two endpoints. The primary endpoint was one-year all-cause mortality following hospital discharge. The secondary endpoint was a composite of 90-day post-discharge hospitalization or death. The allocation of said outcomes was made by the local investigator of each participating centre at the 90-day and 12-month follow-up visits.

### Statistical analysis

The quantitative variables are expressed in medians and interquartile ranges, and the qualitative variables in the number of patients and percent. The Chi-squared test and Fisher's exact test were used to compare the qualitative variables. Student's t-test was used to compare quantitative variables with a normal distribution (determined using the Kolmogorov–Smirnov test), and the Mann–Whitney U test when the distribution of said variables was not normal. The Kaplan–Meier analysis was used to analyse the survival curves of the patients with and without RBBB, and the log-rank test was used to compare them.

The differences in mortality at one year and in the composite endpoint at 90 days for patients with RBBB, compared to those without RBBB, are expressed in the hazard ratio with a confidence interval of 95% (95% CI) using a Cox regression model, first without adjustment and subsequently adjusted for the variables (for baseline characteristics and the decompensation episode) with a value of  $p < 0.05$  in the bivariate comparison (completely adjusted model).

Lastly, we conducted two sensitivity analyses on the endpoints: the first by eliminating from the control group those patients with other electrical anomalies on the ECG (sensitivity analysis A), and the second by only including cases and controls in sinus rhythm (sensitivity analysis B). Statistical significance was accepted if  $p < 0.05$  or the 95% CI excluded the value 1.

Analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences version 23.0 (IBM, Armonk, New York, USA).

## Results

### Prevalence of right-bundle branch block

A total of 4,621 patients from the RICA registry were analysed for this study. After excluding patients with no information on the baseline ECG or their vital status after one year of follow-up, as well as those with a pacemaker rhythm on their baseline ECG or who needed to be fitted with a pacemaker during the index admission, the final number of patients analysed was 3,638 (Fig. 1). Of those, 398 had RBBB on the baseline ECG, establishing a prevalence of 10.9% (95% CI: 9.9–12.0).

### Baseline characteristics and characteristics of the decompensation episode

The baseline characteristics of the patients is described in detail in Table 1. In short, this is a cohort with advanced

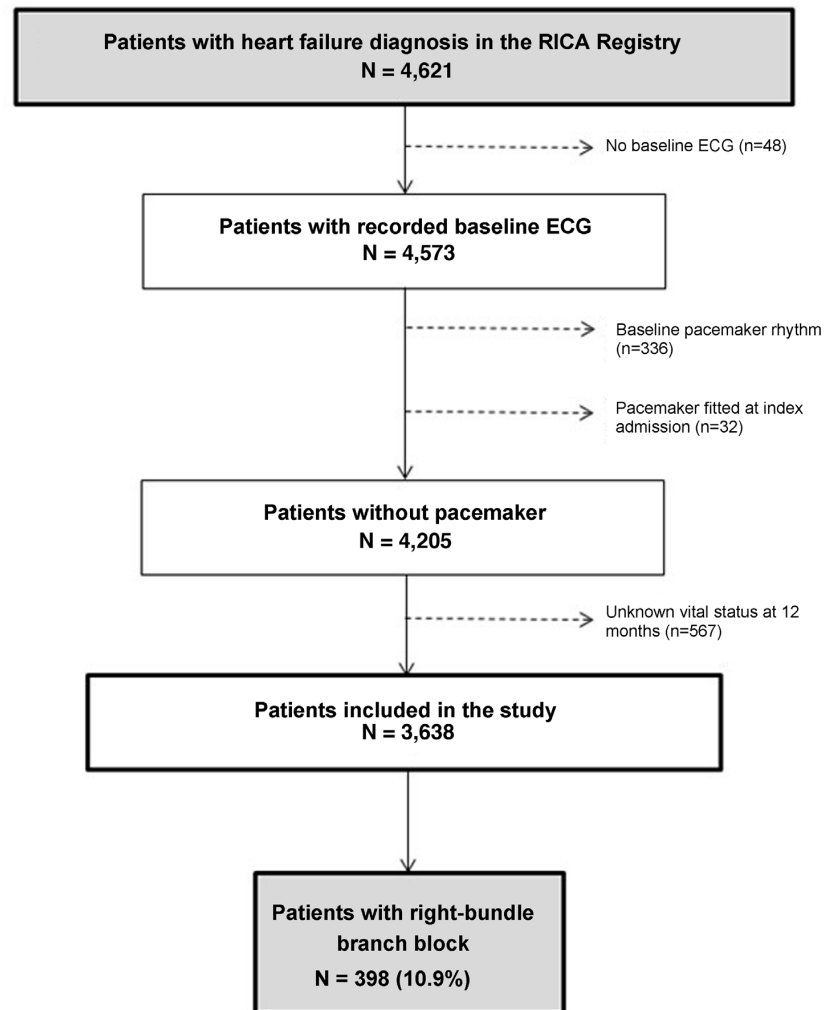


Figure 1 Patient flow for study inclusion. ECG: electrocardiogram.

age (median of 81 years), with a similar proportion of male and female subjects, and elevated comorbidity, the most frequent (present in over 50% of the patients) being: arterial hypertension, dyslipidaemia, atrial fibrillation, prior HF, and chronic kidney disease.

We found significant differences between the patients with and without RBBB for 7 of the 28 baseline variables compared. The patients with RBBB were older and more often male, active smokers, and had COPD. They also presented higher LVEF ranges, worse functional status (lower score on the Barthel Index), and lower prescriptions of beta blockers.

In terms of the characteristics of the decompensation episode, the most common precipitating factors were infections (32%), followed by rapid atrial fibrillation (26%), while acute coronary syndrome was uncommon (270 patients [7.4%], of which only 58 had ST elevation). We did not find significant differences in relation to the presence of RBBB, however the group with RBBB had an almost significant tendency to present more anaemia

and dietary/pharmacological transgressions, and less acute coronary syndrome as precipitating factors (Table 2).

Nor did we find any differences between the two groups in relation to blood pressure levels and heart rate at admission, or for any of the blood test values compared.

The most frequent causes of mortality were cardiovascular, with the most common being worsening HF. We did not find differences in cause of death according to the presence or absence of RBBB.

## Outcomes

Cumulative one-year mortality was 18.7% (95% CI: 17.5–20.0) and the cumulative proportion of the composite endpoint at 90 days was 15.8% (95% CI: 14.6–17.0). We did not find significant differences in survival in patients with and without RBBB for either of the two outcomes (Fig. 2).



J.C. Trullàs, O. Aguiló, Ó. Mirò et al.

**Table 1** Baseline characteristics.

	Global N = 3,638	Lost data	With RBBB N = 398	Without RBBB N = 3,240	<i>p</i>
<b>Demographic</b>					
Age (years) <sup>a</sup>	81 (75–86)	0 (0.0)	82 (76–86)	81 (75–86)	<b>0.018</b>
Female sex	1,841 (51)	0 (0.0)	171 (43)	1,670 (52)	<b>0.001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	28.1 (25.0–31.6)	1 (0.0)	28.6 (25.6–32.0)	28.0 (25.0–31.6)	0.102
<b>Comorbidities</b>					
Active smoker	1,387 (38)	0 (0.0)	171 (43)	1,216 (38)	<b>0.038</b>
Hypertension	3,098 (85)	0 (0.0)	339 (85)	2,759 (85)	1.000
Dyslipidaemia	1,932 (53)	0 (0.0)	208 (52)	1,724 (53)	0.750
Diabetes mellitus	1,674 (46)	0 (0.0)	194 (49)	1,480 (46)	0.263
Coronary artery disease	957 (26)	0 (0.0)	93 (23)	864 (27)	0.166
Valvular heart disease	1,207 (33)	0 (0.0)	149 (37)	1,058 (33)	0.063
Peripheral artery disease	393 (11)	0 (0.0)	44 (11)	349 (11)	0.864
Cerebrovascular disease	475 (13)	0 (0.0)	51 (13)	424 (13)	0.937
Atrial fibrillation	2,301 (63)	0 (0.0)	261 (66)	2,040 (63)	0.322
Chronic heart failure	2,353 (65)	0 (0.0)	269 (68)	2,084 (64)	0.202
Chronic kidney disease <sup>b</sup>	2,073 (57)	0 (0.0)	223 (56)	1,850 (57)	0.707
COPD	888 (24)	0 (0.0)	117 (29)	771 (24)	<b>0.016</b>
Dementia	199 (5.5)	0 (0.0)	23 (5.8)	176 (5.4)	0.727
Active cancer	430 (12)	0 (0.0)	45 (11)	385 (12)	0.805
<b>Baseline situation</b>					
NYHA functional class					0.270
I	317 (8.8)	49 (1.3)	29 (7.4)	288 (9.0)	
II	1,929 (54)	49 (1.3)	201 (51)	1,728 (54)	
III	1,230 (34)	49 (1.3)	149 (38)	1,081 (34)	
IV	113 (3.1)	49 (1.3)	15 (3.8)	98 (3.1)	
LVEF (%) <sup>a</sup>	50 (35–60)	0 (0.0)	55 (37–62)	50 (35–60)	<b>0.004</b>
Charlson index <sup>a</sup>	3 (1–5)	0 (0.0)	3 (1–5)	3 (1–5)	0.067
Barthel index <sup>a</sup>	95 (75–100)	2 (0.1)	90 (65–100)	95 (75–100)	<b>0.018</b>
Pfeiffer index <sup>a</sup>	1 (0–2)	292 (8.0)	1 (0–2)	1 (0–2)	0.121
<b>Baseline treatment</b>					
Diuretics (any)	3,284 (90)	0 (0.0)	359 (90)	2,925 (90)	0.929
RAS inhibitors	2,507 (69)	0 (0.0)	262 (66)	2,245 (69)	0.168
Beta blockers	2,330 (64)	0 (0.0)	231 (58)	2,099 (65)	<b>0.009</b>
MRA	1,135 (31)	0 (0.0)	123 (31)	1,012 (31)	0.909
Digoxin	634 (17)	0 (0.0)	56 (14)	578 (18)	0.068
Amiodarone	114 (3.1)	0 (0.0)	8 (2.0)	106 (3.3)	0.221

BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; LVEF: left ventricular ejection fraction; MRA: mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA: New York Heart Association; RAS: renin-angiotensin system; RBBB: right-bundle branch block.

*p*-Values in bold indicate statistical significance ( $p < 0.05$ ).

<sup>a</sup> The results are expressed in medians (interquartile range).

<sup>b</sup> Chronic kidney disease is defined as glomerular filtration < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

The risk of presenting adverse results in the 2 outcomes analysed is presented in [Table 3](#).

The presence of RBBB was not associated with a higher risk of one-year mortality nor with the composite endpoint at 90 days in either of the adjusted models. The sensitivity analyses confirmed this lack of association between the presence of RBBB and poor prognosis at 90 days and 12 months in the RICA cohort.

## Discussion

Heart failure is a syndrome that has reached epidemic proportions and has roused wide interest in the factors

determining its prognosis<sup>13,14</sup>. Arrhythmias are one of those factors and the relationship between HF and certain arrhythmia, such as atrial fibrillation, has been studied in depth. However, there is far less information on the prognosis of other electrocardiogram alterations such as conduction blocks<sup>15</sup>.

More research has been done on the association between conduction blocks and HF for left bundle branch blocks (LBBB), with some controversy regarding its impact on prognosis as some studies show an increased risk of mortality<sup>16,17</sup> while others haven't found that particular association<sup>6,9,18,19</sup>. However, even fewer studies have analysed this relationship when the block is in the right branch

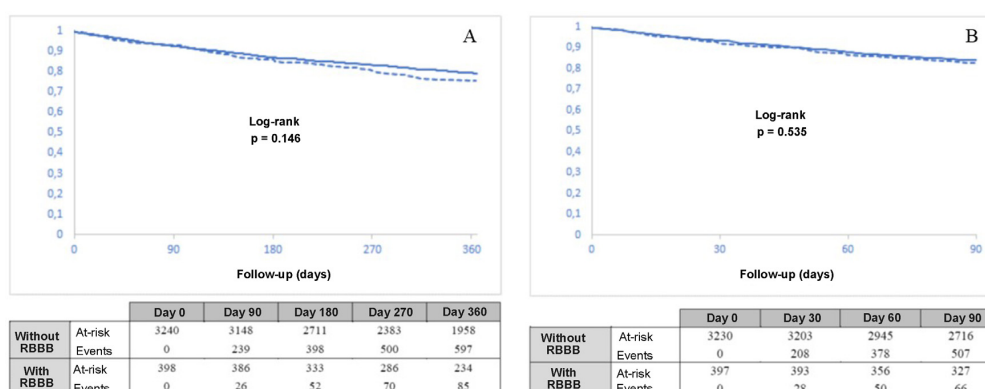
Table 2 Characteristics of the decompensation episode and cause of death.

	Global N = 3,638	Lost values	With RBBB N = 398	Without RBBB N = 3,240	P
<b>Precipitating factors leading to decompensation</b>					
<i>Infection</i>	1,155 (32.0)	0 (0.0)	133 (33.0)	1,022 (32.0)	0.458
<i>Rapid atrial fibrillation</i>	933 (26.0)	0 (0.0)	97 (24.0)	836 (26.0)	0.584
<i>Anaemia</i>	286 (8.0)	0 (0.0)	40 (10.0)	246 (7.6)	0.093
<i>Hypertensive crisis</i>	243 (6.7)	0 (0.0)	23 (5.8)	220 (6.8)	0.523
<i>Pharmacological/dietary transgression</i>	429 (12.0)	0 (0.0)	59 (15.0)	370 (11.0)	0.058
<i>Acute coronary syndrome<sup>a</sup></i>	270 (7.4)	0 (0.0)	20 (5.0)	250 (7.7)	0.054
<b>Severity of the acute episode</b>					
<i>SBP (mm Hg)<sup>b</sup></i>	134 (119–151)	0 (0.0)	135 (120–153)	134 (119–151)	0.594
<i>HR (bpm)<sup>b</sup></i>	84 (72–100)	0 (0.0)	84 (73–99)	84 (72–100)	0.803
<i>Haemoglobin (g/L)<sup>b</sup></i>	12 (11–14)	0 (0.0)	12 (11–14)	12 (11–14)	0.787
<i>Creatinine (mg/dL)<sup>b</sup></i>	1.16 (0.90–1.52)	0 (0.0)	1.17 (0.94–1.52)	1.16 (0.90–1.52)	0.320
<i>Potassium (mmol/L)<sup>b</sup></i>	4.3 (3.9–4.7)	156 (4.3)	4.2 (3.9–4.7)	4.3 (3.9–4.7)	0.668
<i>Sodium (mmol/L)<sup>b</sup></i>	140 (137–142)	0 (0.0)	140 (137–142)	140 (136–142)	0.134
<i>NT-proBNP (ng/mL)<sup>b</sup></i>	3,486 (1,666–7,898)	1,165 (32.0)	3,481 (1,473–8,359)	3,486 (1,700–7,837)	0.860
<i>Elevated troponin (above 99 percentile)</i>	48 (4.7)	2,607 (71.7)	3 (3.2)	45 (4.8)	0.794
<b>Causes of death</b>					
<i>Cardiovascular cause</i>					
<i>Cardiac death</i>	35 (2.6%)	0 (0.0)	3 (1.9%)	32 (2.6%)	0.445
<i>HF decline</i>	678 (50.1%)	0 (0.0)	78 (50.6%)	600 (50.0%)	0.381
<i>Sudden death</i>	97 (7.2%)	0 (0.0)	10 (6.4%)	87 (7.2%)	0.482
<i>Vascular cause</i>	116 (8.6%)	0 (0.0)	14 (9.1%)	102 (8.5%)	0.412
<i>Extravascular cause</i>	233 (17.2%)	0 (0.0)	24 (15.6%)	209 (17.4%)	0.395
<i>Other causes</i>	195 (14.4%)	0 (0.0)	25 (16.2%)	170 (14.2%)	0.249

bpm: beats per minute; HR: heart rate; HF: heart failure; NT-proBNP: N-terminal fraction of pro-B-type natriuretic peptide; RBBB: right-bundle branch block; SBP: systolic blood pressure.

<sup>a</sup> Fifty-eight patients (21%) with ST elevation (3 with RBBB and 55 without RBBB).<sup>b</sup> The results are expressed in medians (interquartile range).

J.C. Trullàs, O. Aguiló, Ó. Mirò et al.



**Figure 2** A. Kaplan–Meier survival curves for 1-year all-cause mortality. B. Kaplan–Meier survival curves for the composite endpoint of 90 days post-hospital discharge. RBBB: right-bundle branch block.

**Table 3** Cox regression analysis for 1-year mortality and for the composite endpoint at 90 days in patients with right-bundle branch block in the RICA cohort, including the adjusted analysis and sensitivity analysis.

	HR (95% CI)	p
<b>All-cause mortality at one year of follow-up</b>		
<i>Principal analysis</i>		
Not adjusted	1.182 (0.943–1.482)	0.146
Completely adjusted model	1.050 (0.833–1.324)	0.677
<i>Sensitivity analysis for the completely adjusted model<sup>a</sup></i>		
Sensitivity analysis A	1.053 (0.801–1.383)	0.712
Sensitivity analysis B	1.418 (0.982–2.048)	0.062
<b>Composite endpoint at 90 days post-discharge</b>		
<i>Principal analysis</i>		
Not adjusted	1.084 (0.840–1.398)	0.536
Completely adjusted model	0.967 (0.745–1.254)	0.800
<i>Sensitivity analysis for the completely adjusted model<sup>a</sup></i>		
Sensitivity analysis A	1.075 (0.800–1.445)	0.632
Sensitivity analysis B	0.969 (0.615–1.529)	0.894

HR: hazard ratio.

<sup>a</sup> Sensitivity analysis A consisted of eliminating from the control group those patients with other electrocardiographic alterations; sensitivity analysis B only included cases and controls in sinus rhythm.

of the bundle of His. These are small-scale studies that are often single-centre, with a heterogeneous source of patients (intensive care units<sup>7</sup>, emergency departments<sup>8</sup> and cardiology services<sup>9</sup>) and are occasionally solely focused on patients with depressed LVEF and therefore do not address the entire ‘spectrum’ of HF<sup>6</sup>. On the other hand, the mean age of patients included in these prior studies (62–73 years)<sup>6–9</sup> is lower than that of the RICA Registry, for which the mean age is much higher (mean age 81 years).

Therefore, in this study we’ve included a large sample of “real world” patients, widely covering decompensated HF syndrome, without any limitations on age, comorbidities, aetiology, or LVEF ranges. From this perspective, we can present the following primary results: the prevalence of RBBB in patients with AHF is 11%, the presence of RBBB is consistently associated with some baseline clinical characteristics but does not seem to be associated with a worse

prognosis. The prevalence of RBBB in our study is in line with that described in other studies, with ranges between 5.4% and 14%<sup>6–9</sup>, however clearly below the prevalence of LBBB in HF, which ranges from 15% to 30%, depending on the study<sup>9,16,18–22</sup>.

Similarly, some baseline characteristics associated with the presence of RBBB in HF patients from the RICA Registry match those of other studies, such as advanced age<sup>6</sup>, male sex<sup>6,9</sup>, pulmonary comorbidities such as COPD<sup>8</sup> and preserved LVEF<sup>9</sup>. The right bundle of His is vulnerable to functional and/or structural cardiac alterations, such as increased right ventricle pressure (like that which occurs chronically in *cor pulmonale*)<sup>1</sup>, and this can explain, in part, the relationship between RBBB and some of these comorbidities.

Not all studies have found that RBBB was associated with LVEF, and some have analysed only those with depressed

LVEF<sup>6</sup>, meaning we cannot make any conclusions about the relationship between RBBB and LVEF. The association of RBBB with a worse functional status is something that, to our knowledge, has not been reported previously, as the Barthel Index is a variable that is clearly independently related to the prognosis (short- and long-term) of patients with HF, whether this be chronic or acute<sup>23,24</sup>.

Despite RBBB being associated with older age, certain comorbidities and a worse functional status, in our study we did not find the presence of RBBB on baseline ECG to be independently associated with a worse long-term prognosis (all-cause mortality at 12 months post-hospital discharge). Though another study did not find a relation between RBBB and mortality in AHF either<sup>16</sup>, the majority of studies that have analysed this aspect have indeed reported higher mortality in relation to RBBB<sup>6–9</sup>. This finding, which is controversial and hard to explain, is similar to that described with LBBB and AHF.

As mentioned above, these studies are relatively small, heterogeneous, some do not include patients with preserved LVEF, and occasionally mix RBBB and LBBB analysis, making it hard to reach any conclusions. It is likely that this dilemma could be resolved by means of a systematic literature review with meta-analyses to group together all these studies and discern whether conduction blocks (RBBB and LBBB) truly are or are not associated with a higher risk of death in patients with AHF. To our knowledge, this study has not yet been published, but it has been registered (registry number CRD42021228958) in the PROSPERO international register of systematic reviews<sup>25</sup>.

Regarding cause of death, we did not find any differences based on the presence or absence of RBBB, and this fact also differs from other studies in which RBBB was associated with a higher number of deaths due to a cardiovascular cause, particularly HF decline<sup>26</sup>.

On the other hand, we also did not find in our study that patients with RBBB have a higher risk of readmission or death at 90 days post-hospital discharge. This outcome has been studied even less in previous studies, and only Hong et al. report a higher risk of rehospitalization in patients with RBBB<sup>9</sup>. In this early post-discharge phase, described as the vulnerable phase, there is a higher risk of complications and is when a large number of patients are readmitted<sup>27,28</sup>. Despite this, with all the available information, we cannot state that RBBB plays a role in said risk during the so-called vulnerable phase.

### Limitations

This study presents various limitations. First, despite including a large series of patients with HF from multiple Spanish hospitals, all were sourced from admissions to internal medicine departments, which is why the results found cannot be extrapolated to other scenarios. Second, the sample size was not calculated, and despite the sample being larger than those of other published studies, it may not have been large enough to achieve the statistical power needed to find an association with mortality. Third, the ECG readings and interpretation were conducted by the principal investigators of each centre and the RBBB diagnosis was not double checked. Despite that, in our opinion, the registry investi-

gators' extensive experience in caring for patients with HF leads us to think that interpretation errors of the right bundle branch blocks would not be highly significant. Lastly, the exclusion of patients who died during the index admission is a limitation of the RICA Registry, and we cannot rule out that including such patients could have modified the results of our study.

### Conclusions

The prevalence of RBBB in patients with HF from the RICA Registry is 10.9%. It is associated with certain comorbidities, higher LVEF ranges, and worse functional status, but not with worse prognosis.

### Funding

This research did not receive any specific funding from agencies from the public sector, commercial sector, or not-for-profit organisations.

### Conflicts of interest

The authors declare that they do not have any conflicts of interest.

### Acknowledgements

We would like to thank all the investigators who form part of the RICA registry. We thank the RICA S&H Medical Science Service Coordination and Registry Centre for the quality control data, logistical support, and administrative work, and Prof. Salvador Ortiz, from the Autonomous University of Madrid and statistical advisor for S&H Medical Science Service for the statistical analysis of the data presented in this study.

### Appendix. List of RICA registry researchers

P. Álvarez Rocha, L. Anarte, O. Aramburu-Bodas, J.C. Arévalo-Lorido, J.L. Arias Jiménez, S. Carrascosa, J.M. Cepeda, J.M. Cerqueiro, D. Chivite Guillén, A. Conde-Martel, M.F. Dávila Ramos, S. Díaz de Castellví, F. Epelde, F. Formiga Pérez, A. García Campos, Á. González Franco, A. León Acuña, G. López Castellanos, O. Lorente Furió, L. Manzano, M. Montero-Pérez-Barquero, M.C. Moreno García, G. Ormaechea Gorricho, M.A. Quesada Simón, R. Ruiz Ortega, M.P. Salamanca Bautista, G. Silvera and J.C. Trullàs.

### References

- Ikeda T. Right bundle branch block: current considerations. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17:24–30, doi:10.2174/1573403X16666200708111553.
- Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP, McCabe N, Pye C, Walsh MJ, et al. Natural history of isolated bundle branch block. *Am J Cardiol.* 1996;77:1185–90, doi:10.1016/s0002-9149(96)00160-9.
- Xiong Y, Wang L, Liu W, Hankey GJ, Xu B, Wang S. The prognostic significance of right Bundle branch block: a meta-analysis

- of prospective cohort studies. *Clin Cardiol.* 2015;38:604–13, doi:10.1002/clc.22454.
4. Zhang ZM, Rautaharju PM, Soliman EZ, Manson JE, Cain ME, Martin LW, et al. Mortality risk associated with bundle branch blocks and related repolarization abnormalities (from the Women's Health Initiative [WHI]). *Am J Cardiol.* 2012;110:1489–95, doi:10.1016/j.amjcard.2012.06.060.
  5. Sumner G, Salehian O, Yi Q, Healey J, Mathew J, Al-Merri K, et al. The prognostic significance of bundle branch block in high-risk chronic stable vascular disease patients: a report from the HOPE trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:781–7, doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01440.x.
  6. Barsheshet A, Goldenberg I, Garty M, Gottlieb S, Sandach A, Laish-Farkash A, et al. Relation of bundle branch block to long-term (four-year) mortality in hospitalized patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107:540–4, doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.007.
  7. McCullough PA, Hassan SA, Pallekonda V, Sandberg KR, Nori DB, Soman SS, et al. Bundle branch block patterns, age, renal dysfunction, and heart failure mortality. *Int J Cardiol.* 2005;102:303–8, doi:10.1016/j.ijcard.2004.10.008.
  8. Mueller C, Laule-Kilian K, Klima T, Breidhardt T, Hochholzer W, Perruchoud AP, et al. Right bundle branch block and long-term mortality in patients with acute congestive heart failure. *J Intern Med.* 2006;260:421–8, doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01703.x.
  9. Hong SJ, Oh J, Kang SM, Youn JC, Han S, Jeon ES, et al. Clinical implication of right bundle branch block in hospitalized patients with acute heart failure: data from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry. *Int J Cardiol.* 2012;157:416–8, doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.155.
  10. Trullàs JC, Miró Ó, Formiga F, Martín-Sánchez FJ, Montero-Pérez-Barquero M, Jacob J, et al. The utility of heart failure registries: a descriptive and comparative study of two heart failure registries. *Postgrad Med J.* 2016;92:260–6, doi:10.1136/postgradmedj-2015-133739.
  11. Trullàs JC, Formiga F, Montero M, Conde A, Casado J, Carrasco FJ, et al. Paradoja de la obesidad en la insuficiencia cardiaca. Resultados del Registro RICA. *Med Clin (Barc).* 2011;137:671–7, doi:10.1016/j.medcli.2011.03.036.
  12. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:976–81, doi:10.1016/j.jacc.2008.12.013.
  13. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68:245–8, doi:10.1016/j.rec.2014.11.004.
  14. Trullàs JC, Pérez-Calvo JI, Conde-Martel A, Llàcer Iborra P, Suárez Pedreira I, Ormaechea G, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction: results from the RICA Registry. *Med Clin (Barc).* 2021;157:1–9, doi:10.1016/j.medcli.2020.05.059.
  15. Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. *Am J Med.* 2010;123:198–204, doi:10.1016/j.amjmed.2009.06.033.
  16. Abdel-Qadir HM, Tu JV, Austin PC, Wang JT, Lee DS. Bundle branch block patterns and long-term outcomes in heart failure. *Int J Cardiol.* 2011;146:213–8, doi:10.1016/j.ijcard.2010.01.012.
  17. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143:398–405, doi:10.1067/mhj.2002.121264.
  18. Tolppanen H, Siirila-Waris K, Harjola VP, Marono D, Parenica J, Kreutzinger P, et al. Ventricular conduction abnormalities as predictors of long-term survival in acute de novo and decompensated chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2016;3:35–43, doi:10.1002/ehf2.12068.
  19. Dzudie A, Milo O, Edwards C, Cotter G, Davison BA, Damasceno A, et al. Prognostic significance of ECG abnormalities for mortality risk in acute heart failure: insight from the Sub-Saharan Africa Survey of Heart Failure (THESUS-HF). *J Card Fail.* 2014;20:45–52, doi:10.1016/j.cardfail.2013.11.005.
  20. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, Zannad F, Krassa HB, Burnett JC Jr, et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA.* 2008;299:2656–66, doi:10.1001/jama.299.22.2656.
  21. Huvelle E, Fay R, Alla F, Cohen Solal A, Mebazaa A, Zannad F. Left bundle branch block and mortality in patients with acute heart failure syndrome: a substudy of the EFICA cohort. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:156–63, doi:10.1093/eurjhf/hfp180.
  22. Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L, Stenestrand U. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *Eur Heart J.* 2007;28:2449–55, doi:10.1093/eurheartj/ehm262.
  23. Chivite D, Formiga F, Corbella X, Conde-Martel A, Aramburu Ó, Carrera M, et al. Basal functional status predicts one-year mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients – the RICA prospective study. *Int J Cardiol.* 2018;254:182–8, doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.104.
  24. Rossello X, Miró Ó, Llorens P, Jacob J, Herrero-Puente P, Gil V, et al. Effect of Barthel Index on the risk of thirty-day mortality in patients with acute heart failure attending the emergency department: a cohort study of nine thousand ninety-eight patients from the epidemiology of acute heart failure in emergency departments registry. *Ann Emerg Med.* 2019;73:589–98, doi:10.1016/j.annemergmed.2018.12.009.
  25. Aguiló O, Trullàs JC, Miró Ó. Bundle branch block in patients diagnosed with heart failure. Prognosis and impact on mortality. PROSPERO. 2021:CRD42021228958 [Accessed 18 October 2021]. Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display\\_record.php?ID=CRD42021228958](https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display_record.php?ID=CRD42021228958)
  26. Cinca J, Mendez A, Puig T, Ferrero A, Roig E, Vazquez R, et al. Differential clinical characteristics and prognosis of intraventricular conduction defects in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:877–84, doi:10.1093/eurjhf/hft042.
  27. Latif A, Lateef N, Lundgren S, Kapoor V, Ahsan MJ, Aboeata A. Vulnerable phase of acute heart failure and its association with hospital readmissions reduction program. *Curr Probl Cardiol.* 2021:100904, doi:10.1016/j.cpcardiol.2021.100904.
  28. Rizzi MA, Sarasola AG, Arbé AA, Mateo SH, Gil V, Llorens P, et al. Factors associated with in-hospital mortality and adverse outcomes during the vulnerable post-discharge phase after the first episode of acute heart failure: results of the NOVICA-2 study. *Clin Res Cardiol.* 2021;110:993–1005, doi:10.1007/s00392-020-01710-0.

## RESUM DEL TREBALL 1

En aquest estudi s'analitza la prevalença i impacte en el pronòstic del BBD en els pacients ingressats per ICA als serveis de Medicina Interna de l'àmbit estatal a través del registre RICA.

L'objectiu primari va ser la mortalitat per qualsevol causa a l'any de seguiment. L'objectiu secundari va ser la combinació de mortalitat per qualsevol causa o hospitalització per IC en els 90 dies posteriors a l'alta. Es van analitzar dos grups en funció de la presència o no de BBD en l'ECG basal. En els estudis observacionals publicats prèviament s'han reportat xifres de prevalença de 5,4-14%. En el nostre estudi la prevalença va estar en consonància amb els estudis previs, estimant una prevalença del 10,9% (IC 95% 9,9-12%).

Pel que fa als factors associats, els pacients amb BBD eren més grans d'edat, amb més freqüència de sexe masculí, tabaquisme actiu i MPOC. També presentaven valors més alts de FEVE, pitjor estat funcional (menor puntuació a l'índex de Barthel) i menor prescripció de BloCADors Beta respecte al grup control. Aquestes característiques basals coincideixen també amb altres estudis realitzats. És conegut que la branca dreta del feix de His és vulnerable als augments de pressió sobre el ventricle dret com succeeix en el cor pulmonale, i això podria explicar la seva associació amb la MPOC, el tabaquisme o la menor prescripció de BloCADors Beta. El pitjor estat funcional és un factor que no s'havia estat descrit prèviament en altres estudis, encara que en nombroses ocasions no s'havia analitzat. Tot i que l'associació entre FEVE preservada i BBD en ICA no està present en tots els estudis publicats, podria explicar-se per mecanismes fisiopatològics, ja que una afectació de la branca dreta del feix de His, no té per què tenir repercussió en un empitjorament funcional del ventricle esquerre.

La mortalitat a l'any de seguiment va ser del 18,7% (IC 95% 17,5-20,0%) i l'esdeveniment combinat es va presentar en el 15,8% (IC 95% 14,6-17,0%) sense trobar diferències significatives entre els dos grups. Si bé és cert que hi ha estudis que com el nostre no han trobat diferències pel que fa al pronòstic en els pacients amb BBD en ICA, altres estudis publicats sí que han reportat diferències. Aquesta discrepància en els resultats podria explicar-se pel fet que, els estudis que han reportat un augment de mortalitat en el cas del BBD, presenten una major proporció de pacients amb SCA com a desencadenant d'ICA i FEVE més deprimides, que, juntament amb la presència de BBD, pot esdevenir un signe d'hipertensió pulmonar i condicionar el pitjor pronòstic de la malaltia en aquests pacients.

## **OBJECTIUS 3 i 4. TREBALL 2.**

### **PREVALENCE, RELATED FACTORS AND IMPACT ON PROGNOSIS OF LEFT-BUNDLE BRANCH BLOCK IN PATIENTS WITH ACUTE HEART FAILURE: A SIMULTANEOUS ANALYSIS IN THREE INDEPENDENT COHORTS**

**Oriol Aguiló**, Joan Carles Trullàs, Desiree Wussler, Pere Llorens, Alicia Conde-Martel, Pedro López-Ayala, Javier Jacob, Bernardino Roca-Villanueva, Victor Gil, Maria Belkin, José Ángel Satué-Bartolomé, Cristian Mueller, Òscar Miró; INVESTIGATORS OF THE EAHFE, RICA AND BASEL-V REGISTRIES.

J Card Fail 2022; 28(7): 1104–1115

**Factor d'impacte (2022): 6.0**

**Categoria: Q1 CARDIAC & CARDIOVASCULAR  
SYSTEMS**

# Prevalence, Related Factors and Association of Left Bundle Branch Block With Prognosis in Patients With Acute Heart Failure: a Simultaneous Analysis in 3 Independent Cohorts

ORIOL AGUILÓ,<sup>1,3</sup> JOAN CARLES TRULLÀS,<sup>2,3,4</sup> DESIREE WUSSLER,<sup>5,6</sup> PERE LLORENS,<sup>7,8</sup> ALICIA CONDE-MARTEL,<sup>4,9</sup> PEDRO LÓPEZ-AYALA,<sup>5,6</sup> JAVIER JACOB,<sup>8,10</sup> BERNARDINO ROCA-VILLANUEVA,<sup>4,11</sup> VÍCTOR GIL,<sup>12</sup> MARIA BELKIN,<sup>5,6</sup> JOSÉ ÁNGEL SATUÉ-BARTOLOMÉ,<sup>4,13</sup> CHRISTIAN MUELLER,<sup>5,6,14</sup> AND ÒSCAR MIRÓ<sup>8,12,14</sup>, FOR THE INVESTIGATORS OF THE EAHFE, RICA AND BASEL-V REGISTRIES

Girona, Barcelona, Alacant, Las Palmas de Gran Canaria, Castellón, and Madrid, Spain; Basel, Switzerland; ; and Italy

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the prevalence, characteristics and association with prognosis of left bundle branch block (LBBB) in 3 different cohorts of patients with acute heart failure (AHF).

**Methods and Results:** We retrospectively analyzed 12,950 patients with AHF who were included in the EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency), RICA (National Heart Failure Registry of the Spanish Internal Medicine Society), and BASEL-V (Basics in Acute Shortness of Breath Evaluation of Switzerland) registries. We independently analyzed the relationship between baseline and clinical characteristics and the presence of LBBB and the potential association of LBBB with 1-year all-cause mortality and a 90-day postdischarge combined endpoint (Emergency Department reconsultation, hospitalization or death). The prevalence of LBBB was 13.5% (95% confidence interval: 12.9%–14.0%). In all registries, patients with LBBB more commonly had coronary artery disease and previous episodes of AHF, were taking chronic spironolactone treatment, had lower left ventricular ejection fraction and systolic blood pressure values and higher NT-proBNP levels. There were no differences in risk for patients with LBBB in any cohort, with adjusted hazard ratios (95% confidence interval) for 1-year mortality in EAHFE/RICA/BASEL-V cohorts of 1.02 (0.89–1.17), 1.15 (0.95–1.38) and 1.32 (0.94–1.86), respectively, and for 90-day postdischarge combined endpoint of 1.00 (0.88–1.14), 1.14 (0.92–1.40) and 1.26 (0.84–1.89). These results were consistent in sensitivity analyses.

**Conclusions:** Less than 20% of patients with AHF present LBBB, which is consistently associated with cardiovascular comorbidities, reduced left ventricular ejection fraction and more severe decompensations. Nonetheless, after taking these factors into account, LBBB in patients with AHF is not associated with worse outcomes. (*J Cardiac Fail* 2022;28:1104–1115)

**Key Words:** Acute heart failure, left bundle branch block, prognosis, mortality.

From the <sup>1</sup>Emergency Department, Hospital d'Olot i comarcal de la Garrotxa, Girona, Catalonia, Spain; <sup>2</sup>Internal Medicine Service, Hospital d'Olot i comarcal de la Garrotxa, Girona, Catalonia, Spain; <sup>3</sup>Laboratori de Reparació i Regeneració Tissular (TR2Lab), Facultat de Medicina, Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya, Vic, Barcelona, Catalonia, Spain; <sup>4</sup>RICA research group, Spain; <sup>5</sup>Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB), Cardiology Department, University Hospital of Basel, University of Basel, Basel, Switzerland; <sup>6</sup>BASEL-V research group, Basel, Switzerland; <sup>7</sup>Emergency Medicine, Short Stay and Hospital at Home Departments, Hospital General d'Alacant, Alacant, Spain; <sup>8</sup>EAHFE research group; <sup>9</sup>Internal Medicine Service, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; <sup>10</sup>Emergency Department, Hospital de Bellvitge, Barcelona, Catalonia, Spain; <sup>11</sup>Internal Medicine Service, Hospital General de Castellón, Castellón, Spain; <sup>12</sup>Emergency Department, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Catalonia, Spain; <sup>13</sup>Internal Medicine Service, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, Spain and <sup>14</sup>The Global Research on Acute Conditions Team (GREAT) network, Italy.

Manuscript received August 18, 2021; revised manuscript received November 13, 2021; revised manuscript accepted November 19, 2021.

Reprint requests: Oscar Miró, Emergency Department, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain. E-mail:

omiro@clinic.cat

1071-9164/\$ - see front matter

© 2021 Published by Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.11.022>



### Bullet points

- The prevalence of left bundle branch block in patients with acute heart failure ranges between 10% and 20%.
- The presence of left bundle branch block in acute heart failure is associated with cardiovascular comorbidities, reduced left ventricular ejection fraction and more severe decompensations.
- Left bundle branch block is associated with a non-significant increased risk of mortality in patients with acute heart failure.

### Brief lay Summary

The prognosis of left bundle branch block in acute heart failure remains controversial. While some studies have suggested that it is associated with higher mortality others have failed to demonstrate this relationship. To answer this question more studies including systematic reviews and meta-analysis are needed.

Tweet: "Prevalence and association with prognosis of left bundle branch block in acute heart failure: analysis in three independent cohorts" (RICA from @icyfasemi, EAHFE from @IcaSemes and BASEL-V) by @jc\_trullas @OmiroOscar et al.

Heart failure (HF) is highly prevalent in people over the age of 65 years and constitutes the first cause of hospitalization in this population. During recent decades, there has been an increase in the percentage of patients with HF who also have multiple comorbidities, due mainly to the increase in cardiovascular diseases (such as hypertension, obesity and diabetes) and the aging of the population (which is frequently associated with frailty and dependence).<sup>1,2</sup> In addition, mortality and the need for rehospitalization that is associated with decompensations (acute HF [AHF]) are high, and these adverse outcomes start from the first episode of decompensation, even in low-risk patients with HF.<sup>3–5</sup>

Accordingly, many variables related to patient baseline characteristics and to the acute episode of decompensation able to predict such adverse outcomes in patients with AHF have been investigated, and some risk factors have been defined unequivocally.<sup>5–8</sup> Conversely, the importance of electrocardiographic abnormalities has been poorly explored. In fact, observational studies have shown that left bundle branch block (LBBB) is present in the electrocardiograms (ECGs) of 15%–30% of patients with AHF, but the association of LBBB with prognosis still remains controversial; some studies have suggested it is associated with higher mortality rates,<sup>9,10</sup> whereas others have failed to demonstrate this relationship.<sup>11–15</sup> Many of these results, however,

come from either highly selected patients in randomized controlled trials,<sup>10</sup> patients admitted to intensive care units,<sup>13,14</sup> studies including patients with right bundle branch block and LBBB together,<sup>12</sup> or patients included in developing countries.<sup>11</sup> All these factors impose a large selection bias. In addition, it is of note that around one-quarter of patients with AHF are managed entirely in the emergency department without hospitalization, and around one-quarter of patients requiring hospitalization are admitted to cardiology departments.<sup>16</sup> Accordingly, we designed the present study with the objectives of determining the prevalence of LBBB in patients with AHF, defining common risk factors associated with the presence of LBBB and analyzing the association between LBBB and the prognosis of patients with AHF in 3 different cohorts representing different clinical scenarios in an attempt to avoid the aforementioned recruitment partiality.

### Methods

#### Study Population

The present study is a secondary analysis of patients included in 3 independent cohorts of people with AHF, the designs of which have been explained in greater detail elsewhere.<sup>16–19</sup> Briefly, the EAHFE (Epidemiology of AHF in Emergency departments) cohort is a prospective multicenter registry that includes patients with AHF attended to in 45 Spanish emergency departments (EDs) independent of their final disposition after the first medical presentation (admission to a general ward, admission to an intensive care unit or discharged home);<sup>16,17</sup> the RICA (from Registro de Insuficiencia Cardíaca Aguda, in Spanish, or AHF Registry, in English) cohort is a prospective multicenter registry that includes patients consecutively admitted to 34 Spanish internal medicine departments (IMDs) for AHF who were discharged alive after the index AHF episode that caused the hospitalization;<sup>17,18</sup> and the BASEL-V (Basics in Acute Shortness of Breath Evaluation) cohort is a prospective multicenter diagnostic study that enrolled adult patients presenting with acute dyspnea to 2 Swiss EDs.<sup>19</sup> For the current study, only patients in the BASEL-V cohort with adjudicated final diagnoses of AHF were included. The 3 registries were approved by their respective ethics committees, and written informed consent was obtained from all participating patients.

#### Patient Selection and Classification

For the present secondary analysis, we included patients from the 3 cohorts for whom information about the ECG at baseline and vital status after 1

1106 Journal of Cardiac Failure Vol. 28 No. 7 July 2022

year of follow-up were available. We excluded patients with pacemakers at admission and those who required pacemaker implantation during the index admission for 3 reasons: (1) a pacemaker rhythm on the baseline ECG does not allow an adequate assessment of the patient's baseline heart rhythm; (2) pacemaker implementation could influence the prognosis; and (3) all studies that have analyzed conduction abnormalities in AHF have systematically excluded patients with pacemakers. Patients were then divided into 2 groups, according to whether LBBB was or was not present in the first resting 12-lead ECG, recorded either at the time of ED presentation or during hospital admission. Adjudication of LBBB was made at a local level by the principal investigator of each center and was based on the presence in the ECG of a QRS duration > 120 ms; delayed onset of the intrinsicoid deflection in leads I, V5 and V6 of > 50 ms; the presence of a broad monophasic, often notched, R-wave in leads I, V5 and V6, with rS or QS complexes in leads V1 and V2; and ST-T-wave vectors opposite in direction from the major QRS vector.<sup>20</sup>

#### Independent Variables

We selected 2 different types of variables: 1 set corresponded to the baseline characteristics of the patients, and 1 set corresponded to the clinical characteristics of the acute episode of decompensation. Among all the variables reported in the registries, we prioritized those that were present and commonly defined in at least 2 of the 3 registries. The only exceptions were the Charlson and Pfeifer indexes (recorded only in the RICA cohort) and treatments provided in the ED (recorded only in the EAHFE cohort). Regarding baseline variables, we finally included 28 items: 3 demographic (age, sex, body mass index); 14 comorbidities (active smoker, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, coronary artery disease, heart valve disease, peripheral artery disease, cerebrovascular disease, atrial fibrillation, previous episodes of AHF, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, dementia, active cancer); 5 corresponding to baseline status (New York Heart Association class, left ventricular ejection fraction (LVEF), Barthel index, Charlson index, Pfeifer index); and 6 chronic treatments (diuretics, renin-angiotensin system inhibitors, beta-blockers, mineralcorticosteroid-receptor antagonists, digoxin, amiodarone). Regarding clinical variables, we included 21 items: 6 triggers of AHF episodes (infection, rapid atrial fibrillation, anemia, hypertensive crisis, dietetic/pharmacologic transgression, acute coronary syndrome); 3 vital signs at arrival (systolic blood pressure [SBP], heart rate, room air oximetry); 6 analytical parameters

(hemoglobin, creatinine, potassium, sodium, NT-proBNP, troponin); 1 variable assessing severity (MEESSI risk stratification);<sup>21</sup> and 5 variables related to ED management (intravenous diuretics, vasodilators and inotropes/vasopressors, noninvasive ventilation, hospitalization).

#### Endpoints

We selected 2 coprimary endpoints. The first was 1-year all-cause mortality. Time was counted from the day of ED admission by the EAHFE and BASEL-V cohorts and from hospital discharge by the RICA cohort. The second endpoint corresponded to a 90-day postdischarge combined event, which was formed by all-cause mortality or need for hospitalization due to AHF. ED revisit due to AHF was also included in the combined endpoint for the EAHFE cohort. By definition, patients dying during the index AHF episode before discharge (in-hospital mortality) were not included in the analysis of the 90-day postdischarge combined event. In all 3 cohorts, the time to the combined endpoint was counted from the day of hospital discharge after the index AHF episode, either from the ED or after hospitalization. Outcome adjudication was carried out at a local level by the principal investigators of each center in the EAHFE and RICA cohorts, whereas central adjudication by 2 independent cardiologists was performed in the BASEL-V cohort.

#### Statistical Analysis

All statistical analyses were independently performed for each individual cohort. Quantitative variables are expressed as median and interquartile range. Qualitative variables are expressed as the number of patients and percentages. The  $\chi^2$  or Fisher exact tests (as needed) were used to compare qualitative variables. The *t* test was used to compare normally distributed quantitative variables (assessed by the Kolmogorov-Smirnov test), and the nonparametric Mann-Whitney U test was used when distribution was not normal. Kaplan-Meier curve analysis was used to plot the survival of patients with and without LBBB and compared using the log-rank test. Differences in 1-year mortality and the 90-day postdischarge combined endpoint for patients with LBBB with respect to patients without LBBB were expressed as hazard ratios (HRs) with the 95% confidence interval (CI) using the Cox regression model, first unadjusted and then adjusted for variables with a *P* < 0.05 in the bivariate comparison in each particular cohort. Adjustments were made progressively, first for baseline variables (*P* < 0.05), then for clinical variables (*P* < 0.05) and, finally, for both (fully adjusted model). Results of unadjusted analyses and partial adjustments by baseline or acute-

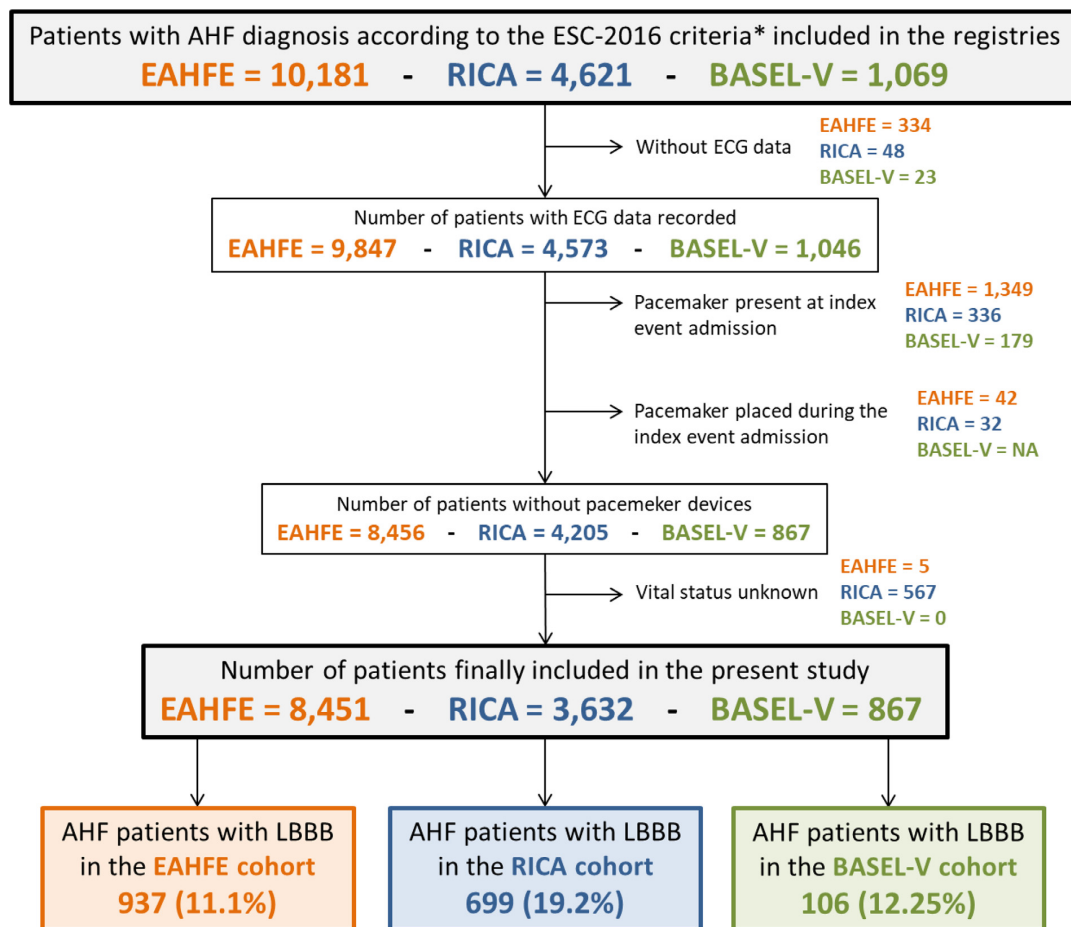


Fig. 1. Triage flow chart for patient inclusion.

episode characteristics were quite similar and, for this reason, were not included in Table 3. We created 5 sets of data with replacement of missing values by multiple imputation using chained equations before proceeding with adjustments. The Rubin rule was used to pool parameter estimates in the 5 datasets with multiple imputation. Finally, we ran 3 different sensitivity analyses of outcomes: by removing from the control group patients with other electric abnormalities in the ECG (including right bundle branch block and left ventricular hypertrophy; sensitivity analysis A); by including only cases and controls in sinus rhythm (sensitivity analysis B); and by including only cases and controls with valid values in all variables included in the fully-adjusted model (ie, without applying multiple imputation for missing values; sensitivity analysis C). Statistical significance was accepted if  $P < 0.05$  or 95% CI excluded the value 1. The analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences, version 23.0 (IBM, Armonk, New York, USA).

## Results

### Relative Frequency of LBBB

Of the total of 15,871 patients with AHF included in the 3 cohorts, the present study finally selected 12,950 patients for analysis: 8451 from EAHFE, 3632 from RICA and 867 from BASEL-V cohorts (Fig. 1). The number of patients with LBBB (and the relative frequency of LBBB) was 937 (11.1%), 699 (19.2%) and 106 (12.2%) in the EAHFE, RICA and BASEL-V cohorts, respectively, and considering all the patients together, the relative frequency of LBBB was 13.5% (95% CI: 12.9%–14.0%).

### Baseline and Acute Episode Characteristics

Patients included in the 3 cohorts had a median age between 79 and 82 years, and there was a similar proportion of females and males (Table 1). Comorbidities were common in every cohort; hypertension, dyslipidemia, atrial fibrillation, and

Table 1. Baseline Characteristics

	Epidemiology Acute Heart Failure Emergency (EAHFE) Cohort				National Heart Failure Registry of the Spanish Internal Medicine Society (RICA) Cohort				Basics in Acute Shortness of Breath Evaluation of Switzerland (BASEL-V) Cohort						
	All patients N=8451 n (%)	Missing values n(%)	Patients with LBBB n = 937 n (%)	Patients without LBBB n = 7514 n (%)	P**	All patients n = 867	Missing values (%)	With LBBB n = 106	Without LBBB n = 761	P**	All patients n = 867	Missing values (%)	With LBBB n = 106	Without LBBB n = 761	P**
<b>Demographic data</b>															
Age (years) (median (IQR))	82 (76-88)	7 (0.1)	83 (75-88)	82 (76-88)	0.769	81 (75-86)	0 (0.0)	82 (76-86)	81 (75-86)	0.012	79.0 (71.0, 85.0)	0 (0.0)	81.0 (74.2, 86.0)	79.0 (71.0, 84.0)	0.024
Sex female	4684 (55.5)	15 (0.2)	492 (52.5)	4192 (55.9)	0.049	1,797 (49)	0 (0.0)	374 (5.4)	1,423 (48)	0.016	404 (46.6)	0 (0.0)	47 (44.3)	357 (46.9)	0.694
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (median (IQR))	28.7 (22.4-31.2)	3380 (40.0)	27.3 (24.5-30.1)	27.7 (24.8-31.2)	0.014	28.1 (25.0-31.6)	1 (0.0)	27.6 (24.7-31.1)	28.3 (25.1-32.0)	0.002	26.1 (23.1, 30.2)	10 (1.2)	25.7 (23.1, 29.4)	26.2 (23.0, 30.4)	0.509
Comorbidity															
Active smoker	599 (9.8)	2344 (27.7)	57 (8.1)	542 (10.0)	0.097	1,387 (38)	0 (0.0)	286 (4.1)	1,101 (37)	0.091	161 (19.0)	20 (2.3)	20 (19.8)	141 (18.9)	0.935
Hypertension	7015 (83.1)	14 (0.2)	789 (84.3)	6226 (83.0)	0.319	3,098 (85)	0 (0.0)	604 (8.6)	2,494 (85)	0.315	692 (80.0)	2 (0.2)	87 (82.1)	605 (79.7)	0.659
Dyslipidemia	3715 (44.0)	16 (0.2)	437 (46.7)	3278 (43.7)	0.078	1,932 (53)	0 (0.0)	370 (5.3)	1,562 (53)	0.933	435 (50.3)	3 (0.3)	64 (60.4)	371 (48.9)	0.036
Diabetes mellitus	3546 (42.0)	14 (0.2)	421 (45.0)	3125 (41.7)	0.053	1,674 (46)	0 (0.0)	313 (4.5)	1,361 (46)	0.473	250 (28.8)	0 (0.0)	42 (39.6)	208 (27.3)	0.012
Coronary artery disease	2407 (28.5)	14 (0.2)	316 (33.8)	2091 (27.9)	<0.001	957 (26)	0 (0.0)	210 (3.0)	747 (25)	0.015	393 (45.4)	2 (0.2)	67 (63.2)	326 (43.0)	<0.001
Heart valve disease	2121 (25.1)	13 (0.2)	277 (29.6)	1844 (24.6)	0.001	1,207 (33)	0 (0.0)	253 (3.6)	954 (32)	0.061	NA	-	NA	NA	NA
Peripheral arterial disease	804 (9.5)	17 (0.2)	94 (10.0)	710 (9.5)	0.573	393 (11)	0 (0.0)	92 (1.3)	301 (10)	0.030	145 (16.7)	0 (0.0)	18 (17.0)	127 (16.7)	1.000
Cerebrovascular disease	1060 (12.6)	14 (0.2)	125 (13.4)	935 (12.5)	0.439	475 (13)	0 (0.0)	90 (1.3)	385 (13)	0.901	136 (15.7)	0 (0.0)	13 (12.3)	123 (16.2)	0.373
Atrial fibrillation	4363 (51.7)	14 (0.2)	409 (43.7)	3954 (52.7)	<0.001	2,301 (63)	0 (0.0)	399 (5.7)	1,902 (65)	<0.001	349 (40.3)	0 (0.0)	39 (36.8)	310 (40.7)	0.503
Chronic heart failure	5110 (63.1)	349 (4.1)	628 (69.8)	4482 (62.2)	<0.001	2,353 (65)	0 (0.0)	481 (6.9)	1,872 (64)	0.011	423 (49.0)	3 (0.3)	71 (67.0)	352 (46.4)	<0.001
Chronic kidney disease*	2238 (26.5)	13 (0.2)	255 (27.2)	1983 (26.4)	0.596	2,073 (57)	0 (0.0)	418 (6.0)	1,655 (56)	0.097	346 (40.0)	2 (0.2)	52 (49.1)	294 (38.7)	0.054
COPD	1989 (23.6)	19 (0.2)	196 (21.0)	1793 (23.9)	0.047	888 (24)	0 (0.0)	173 (2.5)	715 (24)	0.807	230 (26.5)	0 (0.0)	26 (24.5)	204 (26.8)	0.704
Dementia	906 (11.6)	654 (7.7)	87 (10.5)	819 (11.7)	0.302	199 (5.5)	0 (0.0)	53 (7.6)	146 (5.0)	0.009	86 (10.5)	45 (5.2)	10 (9.6)	76 (10.6)	0.896
Active cancer	1079 (13.8)	656 (7.8)	114 (13.8)	965 (13.8)	0.971	430 (12)	0 (0.0)	86 (1.2)	344 (12)	0.649	48 (6.0)	73 (8.4)	3 (3.2)	45 (6.4)	0.326
<b>Baseline status</b>															
NYHA class															
I	2029 (24.9)	304 (3.6)	214 (24.0)	1815 (25.0)	0.716	317 (8.8)	49 (1.3)	57 (8.2)	260 (9.0)	0.049	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.949
II	4225 (51.9)	1779 (21.8)	464 (52.0)	3761 (51.8)	1,929 (54)	1,929 (54)	49 (1.3)	350 (5.1)	1,579 (54)	67 (7.7)	67 (7.7)	9 (8.5)	58 (7.6)	58 (7.6)	
III	114 (1.4)	5 (0.6)	209 (23.4)	1570 (21.6)	1,230 (34)	1,230 (34)	49 (1.3)	267 (3.9)	963 (33)	393 (45.3)	393 (45.3)	48 (45.3)	345 (45.3)	345 (45.3)	
IV	51 (37-60)	3523 (41.7)	39 (30-55)	63 (40-61)	<0.001	50 (35-60)	0 (0.0)	36 (29-52)	54 (36-62)	<0.001	50.0 (35.0, 60.0)	319 (36.8)	35.0 (21.6, 45.0)	50.0 (35.0, 60.0)	<0.001
LVEF (%) (median (IQR))	NA	-	NA	NA	-	3 (1-5)	0 (0.0)	3 (1-5)	3 (1-5)	0.307	NA	-	NA	NA	NA
Charlson index (points) (median (IQR))	90 (70-100)	610 (7.2)	90 (70-100)	90 (70-100)	0.824	95 (75-100)	2 (0.1)	95 (75-100)	95 (75-100)	0.911	NA	-	NA	NA	NA
Barthel index (points) (median (IQR))	NA	-	NA	NA	-	1 (0-2)	292 (8.0)	1 (0-3)	1 (0-2)	0.318	NA	-	NA	NA	NA
Pfeiffer index (points) (median (IQR))	NA	-	NA	NA	-	1 (0-2)	292 (8.0)	1 (0-3)	1 (0-2)	0.318	NA	-	NA	NA	NA
<b>Chronic treatments at home</b>															
Receiving diuretics (any)	6163 (73.5)	108 (1.3)	717 (77.6)	5419 (73.0)	0.003	3284 (90)	0 (0.0)	643 (9.2)	2,641 (90)	0.089	574 (66.7)	6 (0.7)	84 (80.0)	490 (64.8)	0.003
Receiving RASI	4644 (55.7)	109 (1.3)	576 (62.4)	4068 (54.8)	<0.001	2507 (69)	0 (0.0)	522 (7.5)	1,985 (68)	<0.001	513 (59.6)	6 (0.7)	68 (64.8)	445 (58.9)	0.295
Receiving beta-blockers	3823 (45.8)	112 (1.3)	470 (50.9)	3353 (45.2)	0.001	2330 (64)	0 (0.0)	480 (6.9)	1,850 (63)	0.005	496 (57.6)	6 (0.7)	68 (64.8)	428 (56.6)	0.139
Receiving MRA	1343 (16.1)	107 (1.3)	184 (19.9)	1159 (15.6)	0.001	1135 (31)	0 (0.0)	271 (3.9)	864 (29)	<0.001	77 (9.0)	16 (1.8)	20 (19.0)	57 (7.6)	<0.001
Receiving digoxin	1217 (14.6)	116 (1.4)	112 (12.1)	1105 (14.9)	0.024	634 (17)	0 (0.0)	101 (1.4)	533 (18)	0.023	42 (4.9)	16 (1.8)	3 (2.9)	39 (5.2)	0.418
Receiving amilorone	383 (4.6)	112 (1.3)	64 (6.9)	319 (4.3)	<0.001	114 (3.1)	0 (0.0)	28 (4.0)	86 (2.9)	0.147	NA	-	NA	NA	NA

\* Chronic kidney disease was defined as previous creatinine  $\geq 2$  mg/dL for the EAHFE cohort, estimated glomerular filtration rate  $< 60$  mL/min/m<sup>2</sup> for the RICA cohort and the BASEL-V cohort.

\*\* Bold P values in shadowed cells denote statistical significance ( $P < 0.05$ ). BMI, body mass index; COPD, chronic pulmonary obstructive disease; IQR, interquartile range; LBBB, left bundle branch block; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid-receptor blockers; NA, not available; NYHA, New York Heart Association; RASI, renin-angiotensin system inhibitors.

previous episodes of AHF were present in more than half of the patients. There were significant differences between patients with and without LBBB in every cohort in relation to the frequency of many baseline characteristics (in 14 of 26 in the EAHFE cohort, in 14 of 28 in the RICA cohort, in 8 of 24 in the BASEL-V cohort), but 4 differences were consistently found in the 3 cohorts: patients with LBBB more commonly had coronary artery disease (CAD) and previous episodes of AHF, were on chronic treatment with mineralcorticosteroid-receptor antagonists, and had lower LVEFs (Table 1).

With respect to the clinical characteristics of the AHF episodes, the most common triggers for decompensation were infections (in the EAHFE and RICA cohorts) and rapid atrial fibrillation (in the BASEL-V cohort) (Table 2). At admission, the median SBP was between 134 and 139 mmHg, and the median NT-proBNP level ranged from 3486 to 4465 pg/mL. There were significant differences between patients with and without LBBB in the frequency of some baseline characteristics in every cohort (in 9 of 21 in the EAHFE cohort, in 5 of 14 in the RICA cohort and in 5 of 16 in the BASEL-V cohort). Among the 13 common clinical variables assessed in the 3 cohorts, 2 were consistently different in patients with LBBB: SBP was lower, and NT-proBNP levels were higher (Table 2).

#### Outcomes

The cumulative all-cause mortality rate at 1 year was 31.9% (95% CI 30.9–32.9) in the EAHFE cohort, 16.9% (95% CI 15.2–18.5) in the RICA cohort, and 31.0% (95% CI 27.9–34.1) in the BASEL-V cohort. There were no statistically significant differences in survival between patients with and without LBBB in the EAHFE cohort, whereas the mortality rate was higher in patients with LBBB in the RICA and BASEL-V cohorts (Fig. 2). On the other hand, the cumulative postdischarge combined event at 90 days was 49.0% (95% CI 47.2–50.8) in the EAHFE cohort, 15.8% (95% CI 14.6–17.0) in the RICA cohort, and 22.0% (95% CI 19.3–24.8) in the BASEL-V cohort. For this outcome, statistically significant differences between patients with and without LBBB were observed only in the BASEL-V cohort, where patients with LBBB had an increased risk (Fig. 2).

The risk of adverse outcomes after adjustments are presented in Table 3. LBBB was not associated with significant differences in either 1-year mortality or the 90-day postdischarge combined event in the EAHFE cohort in any of the adjusted models. In the other 2 cohorts, the increased risk of crude 1-year mortality in patients with LBBB was maintained in the models adjusted for baseline characteristics (BASEL-V cohort) or for characteristics of the acute

episode (RICA cohort), but this significance was not maintained in the remaining models, including the fully adjusted model. On the other hand, the increased risk of the crude 90-day postdischarge combined event in patients with LBBB found in the BASEL-V cohort was not observed in any of the adjusted models. In summary, and remarkably, the fully adjusted models did not uncover statistically significant differences between patients with and without LBBB for any of the outcomes analyzed. Sensitivity analyses (which could not be run in the BASEL-V cohort due to the small group size and low number of events) confirmed this lack of association between LBBB and adverse outcomes in the EAHFE and RICA cohorts (Table 3).

#### Discussion

The main strength of this study is the inclusion of a large number of real-world AHF patients from 3 independent cohorts, representing 3 different scenarios and covering a wide spectrum of this syndrome, with no limitations in age, comorbidities, HF etiology, or LVEF values. From this unique perspective, we herein report 3 main findings. First, the prevalence of LBBB in patients with AHF ranges between 10% and 20%. Second, the presence of LBBB is consistently associated with some baseline and acute episode clinical characteristics. And third, after adjusting for differences between patients with and without LBBB, the presence of LBBB in the ECG does not seem to be associated with adverse outcomes.

The prevalence of LBBB was higher in the RICA cohort (19%; hospitalized patients) than in the EAHFE and BASEL-V cohorts (11%–12%; patients recruited in the ED). LBBB probably constitutes a marker of a more evolved cardiac disease (regardless of the main cause leading to HF), so it is expected to be more prevalent in hospitalized patients because they probably have more severe cardiac diseases and/or decompensations. In fact, the prevalence found in the hospitalized patients of the RICA cohort (19%) was close to that reported in previous studies, ranging between 15% and 30%, and all of these studies exclusively referred to hospitalized patients.<sup>9–15</sup>

This result is likely to be linked to our second finding: LBBB was more common in patients with CAD, previous AHF episodes, reduced LVEF, and higher increments of NT-proBNP in the 3 cohorts analyzed in the present study. All these findings suggest a prominent role of ischemic cardiomyopathy in the development of LBBB and that LBBB could be related to more highly evolved cardiac diseases. In this regard, MEESI risk stratification also agrees with this concept, as patients with LBBB presented

Table 2. Characteristics of Acute Episodes

	EAHFE cohort			RICA cohort			BASEL-V cohort			P**
	All patients n=9098 n (%)	Missing values n (%)	Patients with LBBB n=1035 n (%)	Patients without LBBB n=8063 n (%)	P**	All patients	Missing values	With/LBBB	Without/LBBB	
<b>Triggers of AHF episode</b>										
Infection	3009 (39.4)	810 (9.6)	265 (33.0)	2744 (40.1)	-0.001	1,155 (32)	0 (0.0)	225 (32)	930 (32)	0.786
Rapid atrial fibrillation <sup>1</sup>	1275 (16.7)	811 (9.6)	91 (11.3)	1184 (17.3)	-0.001	933 (26)	0 (0.0)	155 (22)	778 (26)	<b>0.021</b>
Anaemia	533 (7.0)	809 (9.6)	50 (6.2)	483 (7.1)	0.377	286 (7.9)	0 (0.0)	45 (6.4)	241 (8.2)	0.137
Hypertensive crisis <sup>2</sup>	435 (5.7)	808 (9.6)	54 (6.7)	381 (5.6)	0.183	243 (6.7)	0 (0.0)	40 (5.7)	203 (6.9)	0.274
Dietetic/pharmacologic transgression	260 (3.4)	810 (9.6)	26 (3.2)	234 (3.4)	0.783	429 (12)	0 (0.0)	90 (13)	339 (12)	0.328
Acute coronary syndrome <sup>3</sup>	185 (2.2)	40 (0.5)	26 (2.8)	159 (2.1)	0.186	270 (7.4)	0 (0.0)	59 (8.4)	211 (7.2)	0.261
<b>Severity of AHF episode</b>										
SBP (mmHg) (median (IQR))	139 (121-158)	92 (1.1)	136 (120-155)	139 (121-158)	<b>0.012</b>	134 (119-151)	0 (0.0)	131 (115-150)	135 (120-152)	<b>0.002</b>
Heart rate (bpm) (median (IQR))	87 (73-104)	150 (1.8)	89 (75-103)	87 (73-104)	0.376	84 (72-100)	0 (0.0)	82 (71-100)	85 (72-102)	0.343
Pulse oxymetry (%) (median (IQR))	94 (90-97)	215 (2.5)	94 (90-96)	94 (90-97)	0.237	NA	-	NA	NA	-
Hemoglobin (g/L) (median (IQR))	120 (107-134)	44 (0.5)	121 (109-134)	120 (106-134)	<b>0.036</b>	12 (11-14)	0 (0.0)	12 (11-14)	12 (11-14)	-0.001
Creatinine (mg/dL) (median (IQR))	1.16 (0.89-1.57)	63 (0.7)	1.19 (0.90-1.58)	1.15 (0.88-1.57)	0.079	1.16 (0.90-1.52)	0 (0.0)	1.20 (0.96-1.54)	1.15 (0.90-1.51)	<b>0.009</b>
Potassium (mmol/L) (median (IQR))	4.4 (4.0-4.8)	537 (6.4)	4.3 (4.0-4.8)	4.4 (4.0-4.8)	0.518	4.3 (3.9-4.7)	156 (4.3)	4.3 (3.9-4.7)	4.3 (3.9-4.7)	0.211
Sodium (mmol/L) (median (IQR))	139 (136-141)	141 (1.7)	139 (136-141)	139 (136-141)	0.307	140 (137-142)	0 (0.0)	139 (136-142)	140 (137-142)	0.855
NT-proBNP (ng/mL) (median (IQR))	3764 (1936-8143)	1394 (16.5)	4828 (2416-11170)	3685 (1900-7898)	-0.001	3,486 (1,866-7,898)	1165 (32.0)	4,763 (2,130-9,247)	3,329 (1,568-7,506)	-0.001
Raised troponin (above 99 <sup>th</sup> percentile)	2857 (51.6)	3307 (39.1)	358 (53.6)	2319 (51.3)	0.292	48 (4.7)	2,807 (71.7)	14 (6.3)	34 (4.2)	0.206
MEESSI-AHF risk category*	3467 (41.0)				0.054	NA	-	NA	NA	-
Low risk	1946 (39.0)		211 (36.3)	1735 (39.4)						
Intermediate risk	2015 (40.4)		240 (41.2)	1775 (40.3)						
High risk	554 (11.1)		62 (10.7)	492 (11.2)						
Very high risk	474 (9.5)		69 (11.9)	405 (9.2)						
<b>Treatment at ED</b>										
IV diuretics	7184 (85.8)	81 (1.0)	825 (88.3)	6359 (85.5)	<b>0.018</b>	NA	-	NA	NA	-
IV vasodilators	1062 (12.7)	82 (1.0)	144 (15.4)	918 (12.3)	<b>0.008</b>	NA	-	NA	NA	-
Inotropic/vasoactive drugs	126 (1.5)	87 (1.0)	25 (2.7)	101 (1.4)	<b>0.002</b>	NA	-	NA	NA	-
Non-invasive ventilation	678 (8.1)	82 (1.0)	95 (10.2)	583 (7.8)	<b>0.013</b>	NA	-	NA	NA	-
Need of hospitalization	6715 (79.4)	4 (0.0)	724 (77.2)	5991 (79.7)	0.069	NA	-	NA	NA	-

<sup>1</sup>Defined as arrhythmia in BASEL V.<sup>2</sup>Defined as hypertension in BASEL V.<sup>3</sup>Defined as ischemia in BASEL V.

\*The MEESSI-AHF score is calculated based on 13 variables obtained at patient arrival at emergency department: age, acute coronary syndrome as trigger of decompensation, systolic blood pressure, oxygen saturation, low output signs and symptoms, creatinine, potassium, troponin, NTproBNP, hypertrophy in the ECG, and Barthel Index and NYHA class at the moment of patient presentation to the emergency department. MEESSI-AHF risk score in the BASEL V cohort is calculated using an established reduced (Model D: without Barthel Index Score) and recalibrated model as described elsewhere (Wussler et al., 2019).

\*\*Boldface P values in shadowed cells denote statistical significance (P &lt; 0.05) ED, emergency department; EMS, emergency medical services; NA, not available.

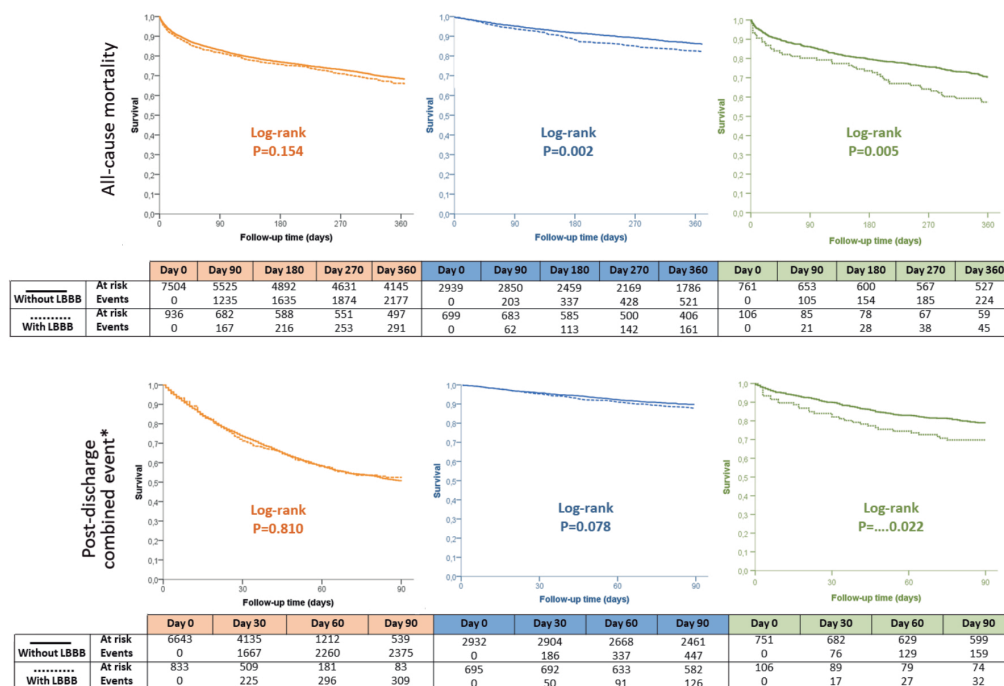


Fig. 2. Kaplan-Meier curves for 1-year survival (up) and 90-day combined event (down) for the EAHFE cohort (left), RICA cohort (middle) and BASEL-V cohort (right).

to the ED with more severe decompensations than patients without LBBB in the BASEL-V cohort ( $P=0.026$ ) and also with a marked trend in this direction in the EAHFE cohort ( $P=0.054$ ).

Although several studies have analyzed the relationship between LBBB and the prognosis of patients with HF,<sup>9–15,22–24</sup> only 2 have found worse outcomes in patients with AHF and LBBB. Abdel-Qadir et al.<sup>9</sup> analyzed 9487 patients and found an increase in mortality rate and the need for rehospitalization because of HF in patients with LBBB; however, their analysis was limited to patients hospitalized for AHF. On the other hand, Wang et al.<sup>10</sup> also found an increased risk of death associated with LBBB in a cohort of 2962 patients, although their analysis was limited to patients with reduced LVEF. No differences in mortality rates were reported in the remaining studies carried out to date in patients with AHF.<sup>11–15</sup> Again, patients included in these studies were highly selected and, therefore, they could have ascertained the problem only in a limited number of situations. Interestingly, Tabrizi et al.<sup>14</sup> suggested that an apparent increased mortality rate in patients with LBBB could be, in fact, due to the higher number of cardiac comorbidities and myocardial dysfunction than to LBBB per se. This hypothesis agrees with our findings; we found an apparent increase in mortality rates in the unadjusted analyses, which disappeared after

adjustment using, among others, CAD and previous AHF episodes (higher in patients with LBBB) and LVEF (decreased in patients with LBBB). In summary, and in concordance with our results, most of the previous studies did not show a clearly significant increase in mortality rates in the group of patients with LBBB when adjusting for comorbidities, echocardiographic data and laboratory tests.

Patients with AHF and LBBB surviving the index episode did not exhibit a higher risk of a 90-day postdischarge combined adverse events than did patients with AHF but without LBBB. This early phase after discharge has been defined as the vulnerability period, in which the risk of complications is higher.<sup>25–27</sup> In fact, 20% of rehospitalizations for AHF are seen within the first 30 days following hospital discharge, and up to 50% occur within 6 months.<sup>28</sup> However, LBBB does not seem to play a role during this vulnerable period, even taking into account ED revisits (not needing hospitalization) due to mild episodes of AHF (as we described in the EAHFE cohort). It is important to note that when LBBB is associated with LVEF below 40% there is an opportunity for further treatment with a cardiac resynchronization therapy device (in most of these patients LBBB persists, but in others LVEF improves and cardiac resynchronization therapy is not necessary). On the other hand, in most cases LVEF stays below 40% if it was below 40% initially. For this

1112 Journal of Cardiac Failure Vol. 28 No. 7 July 2022

**Table 3.** Cox Regression Analyses for 1-Year All-Cause Mortality and 90-Day Postdischarge Combined Event for Patients With Left Bundle Branch Block in the 3 Cohorts, Including Sensitivity Analyses in the Fully Adjusted Model

	EAHFE cohort HR (IC 95%)	<i>P</i> **	RICA cohort HR (IC 95%)	<i>P</i> **	BASEL-V cohort HR (IC 95%)	<i>P</i> **
<b>1-year all-cause mortality</b>						
<b>Main analyses</b>						
Unadjusted	1.093 (0.967-1.235)	0.155	<b>1.320 (1.107-1.573)</b>	<b>0.002</b>	1.572 (1.141-2.166)	<b>0.006</b>
Adjusted by baseline characteristics <sup>2</sup>	1.055 (0.931-1.194)	0.403	1.131 (0.940-1.360)	0.192	1.433 (1.032-1.989)	<b>0.032</b>
Adjusted by acute episode characteristics <sup>3</sup>	1.038 (0.911-1.183)	0.574	<b>1.303 (1.092-1.555)</b>	<b>0.003</b>	1.333 (0.952-1.864)	0.094
Fully-adjusted model	1.021 (0.894-1.166)	0.756	1.148 (0.953-1.382)	0.146	1.321 (0.937-1.860)	0.112
<b>Sensitivity analyses for the fully adjusted model</b>						
Sensitivity analysis A*	1.007 (0.882-1.151)	0.916	1.138 (0.908-1.427)	0.262	NA <sup>1</sup>	
Sensitivity analysis B*	1.174 (0.950-1.450)	0.138	0.943 (0.688-1.294)	0.718	NA <sup>1</sup>	
Sensitivity analysis C*	1.124 (0.886-1.425)	0.337	1.037 (0.813-1.323)	0.771	NA <sup>1</sup>	
<b>90-day post-discharge combined event</b>						
<b>Main analyses</b>						
Unadjusted	1.015 (0.901-1.142)	0.810	1.193 (0.980-1.453)	0.078	1.554 (1.063-2.272)	<b>0.023</b>
Adjusted by baseline characteristics <sup>2</sup>	0.979 (0.868-1.105)	0.736	1.106 (0.899-1.362)	0.340	1.382 (0.938-2.037)	0.102
Adjusted by acute episode characteristics <sup>3</sup>	1.033 (0.910-1.172)	0.620	1.178 (0.965-1.437)	0.107	1.289 (0.871-1.909)	0.204
Fully-adjusted model	1.004 (0.883-1.142)	0.950	1.138 (0.923-1.403)	0.226	NA <sup>1</sup>	
<b>Sensitivity analyses for the fully-adjusted model</b>						
Sensitivity analysis A*	1.007 (0.885-1.146)	0.911	1.155 (0.903-1.476)	0.252	NA <sup>1</sup>	
Sensitivity analysis B*	0.978 (0.797-1.199)	0.831	1.223 (0.861-1.739)	0.261	NA <sup>1</sup>	
Sensitivity analysis C*	0.907 (0.711-1.156)	0.431	1.156 (0.877-1.523)	0.303	NA <sup>1</sup>	

\*Sensitivity Analysis A consisted of removing from the control group patients with other electric abnormalities in the ECG (including right bundle branch block, left ventricular hypertrophy); sensitivity analysis B included only cases and controls in sinus rhythm; and Sensitivity Analysis C included only cases and controls with valid values in all variables included in the fully adjusted model, without applying multiple imputation for missing values.

\*\*Bold *P* values in shadowed cells denote statistical significance ( $P < 0.05$ )BASEL V: 90-day combined event: CHF-Rehosp, all-cause mortality.

<sup>1</sup>These analyses were not performed in the BASEL V study because there were fewer than 10 events per included variable.

<sup>2</sup>For every cohort, covariates included in the adjustment by baseline characteristics were those variables with a *P* value  $< 0.05$  in the bivariate analysis for each particular cohort.

<sup>3</sup>For every cohort, covariates included in the adjustment by acute episode characteristics were those variables with a *P* value  $< 0.05$  in the bivariate analysis for each particular cohort.

reason, the lack of independent effect on mortality could be explained also by the therapy applied in those with persistent LVEF below 40% and LBBB.

It is worthy of note that in our study, the results of the 3 cohorts show some differences in their main outcomes. These differences are easily explained by differences in cohort definition and composition. For example, the RICA cohort accounted only for hospitalized patients in IMD, and the AHF case mix in the IMD is more heterogeneous than the AHF case mix in cardiology departments. Moreover, the follow-up in the RICA cohort was initiated just after hospital discharge and, therefore, in-hospital mortality did not account for 1-year mortality. This resulted in a 1-year mortality of around half that 1 observed in the EAHFE and BASEL-V registries. On the other hand, in the BASEL-V cohort up to 67% of patients with CAD in the group had LBBB (around double that of the EAHFE and RICA cohorts) and the proportion of patients with advanced (III or IV) New York Heart Association functional class was higher than 90% (about triple that of the EAHFE and RICA cohorts). This probably explains why, in the unadjusted analysis, we found higher differences in 1-

year mortality and 90-day postdischarge combined event in patients with LBBB compared to those without LBBB in the BASEL-V cohort in comparison with the narrower differences found in the other 2 cohorts, as well as why a large part of these differences between patients with and without LBBB disappears after adjustment for these confounders in the BASEL-V cohort.

#### Limitations

There are some limitations that should be considered. First, the 3 cohorts included patients with AHF but with heterogeneity in their characteristics and with different perspectives at the time of inclusion (EDs and IMDs) that may contribute to the differences shown in the results. However, this was intentionally sought by the authors in order to provide 3 different perspectives on the same clinical problem and, in some aspects, this should be taken into account as a strength of our study. Second, as in every observational study, causal relationships cannot be inferred. Therefore, the results of the current analysis are limited by the retrospective design, and some important data could be lacking. For example,



the onset of LBBB and its potential disappearance during follow-up was unknown. Even more important, a large number of LVEF values were missing in the EAHFE and BASEL-V cohorts, and information regarding cardiac resynchronization therapy implementation (that could modify the prognosis of patients) is not available for any of the 3 cohorts. Although we tried to manage this limitation by using multiple imputation, we cannot exclude bias. Therefore, our results should be considered to be hypothesis generating. Third, there was no sample-size calculation, and this could have influenced the lack of statistical significance in some comparisons (beta error). Indeed, a sensitivity analysis cohort could not be performed in the BASEL-V cohort due to the limitation of sample size. Fourth, Spain and Switzerland have a nationwide universal public health care system, and external validation of our results might be needed to confirm their generalizability. For example, Spanish EDs are able to provide observation for up to 24 hours, which is not the rule in other countries, and this can influence the percentage of patients who are sent home directly from the ED, without hospitalization, and their prognoses.<sup>29</sup> Fifth, our study included a high percentage of elderly patients with AHF in whom frailty and dependence are common, and these 2 factors are strongly related to mortality.<sup>1,30</sup> And sixth, outcome adjudication was performed externally only in the BASEL-V cohort.

### Conclusions

The prevalence of LBBB in our 3 large cohorts of patients with AHF ranged between 11% and 19%, and it is associated with some cardiovascular comorbidities, a reduced LVEF and probably more severe decompensations. Nonetheless, after taking these factors into account, the presence of LBBB in patients with AHF does not seem to be associated with a statistically significant increased risk of adverse outcomes.

**List of EAHFE researchers:** Marta Fuentes, Cristina Gil (Hospital Universitario de Salamanca), Héctor Alonso, Enrique Pérez-Llantada (Hospital Marqués de Valdecilla de Santander), Francisco Javier Martín-Sánchez, Guillermo Llopis García, Mar Suárez Cadenas (Hospital Clínico San Carlos de Madrid), Òscar Miró, Víctor Gil, Rosa Escoda, Sira Aguiló, Carolina Sánchez (Hospital Clínic de Barcelona), Javier Millán (Hospital Politécnic La Fe de Valencia), José Pavón (Hospital Dr. Negrín de Las Palmas de Gran Canaria), Antonio Noval (Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria), María Luisa López-Grima, Amparo Valero, María Ángeles Juan (Hospital Dr. Peset de Valencia), Alfons Aguirre, Maria Angels Pedragosa,

Silvia Mínguez Masó (Hospital del Mar de Barcelona), María Isabel Alonso, Francisco Ruiz (Hospital de Valme de Sevilla), José Miguel Franco (Hospital Miguel Servet de Zaragoza), Ana Belén Mecina (Hospital de Alcorcón de Madrid), Josep Tost, Marta Berenguer, Ruxandra Donea (Consorci Sanitari de Terrassa), Susana Sánchez Ramón, Virginia Carbajosa Rodríguez (Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid), Pascual Piñera, José Andrés Sánchez Nicolás (Hospital Reina Sofía de Murcia), Raquel Torres Garate (Hospital Severo Ochoa de Madrid), Aitor Alquézar-Arbé, Miguel Alberto Rizzi, Sergio Herrera (Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona), Javier Jacob, Alex Roset, Irene Cabello, Antonio Haro (Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona), Fernando Richard, José María Álvarez Pérez, María Pilar López Díez (Hospital Universitario de Burgos), Pablo Herrero Puente, Joaquín Vázquez Álvarez, Belén Prieto García, María García García, Marta Sánchez González (Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo), Pere Llorens, Patricia Javaloyes, Inmaculada Jiménez, Néstor Hernández, Begoña Espinosa, Adriana Gil, Francisca Molina, Tamara García (Hospital General de Alicante), Juan Antonio Andueza (Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid), Rodolfo Romero (Hospital Universitario de Getafe de Madrid), Martín Ruíz, Roberto Calvache (Hospital de Henares de Madrid), María Teresa Lorca Serralta, Luis Ernesto Calderón Jave (Hospital del Tajo de Madrid), Beatriz Amores Arriaga, Beatriz Sierra Bergua (Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza), Enrique Martín Mojarro, Brigitte Silvana Alarcón Jiménez (Hospital Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona), Lisette Travería Bécquer, Guillermo Burillo (Hospital Universitario de Canarias de Tenerife), Lluís Llauger García, Gerard Corominas LaSalle. (Hospital Universitari de Vic de Barcelona), Carmen Agüera Urbano, Ana Belén García Soto, Elisa Delgado Padiál (Hospital Costa del Sol de Marbella de Málaga), Ester Soy Ferrer, María Adroher Muñoz (Hospital Josep Trueta de Girona). José Manuel Garrido (Hospital Virgen Macarena de Sevilla), Francisco Javier Lucas-Imberón (Hospital General Universitario de Albacete), Rut Gaya (Hospital Juan XXIII de Tarragona), Carlos Bibiano, María Mir, Beatriz Rodríguez (Hospital Infanta Leonor de Madrid), José Luis Carballo (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense), Esther Rodríguez-Adrada, Belén Rodríguez Miranda, Monika Vicente Martín (Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles de Madrid). Pere Coma Casanova, Joan Espinach Alvarós (Hospital San Joan de Deu de Martorell, Barcelona).

**List of RICA researchers:** Álvarez Rocha P, Anarte L, Aramburu-Bodas O, Arévalo-Lorido JC, Arias Jiménez JL, Carrascosa S, Cepeda JM, Cerqueiro JM, Chivite Guillén D, Conde-Martel A, Dávila Ramos MF, Díaz de

1114 Journal of Cardiac Failure Vol. 28 No. 7 July 2022

Castellví S, Epelde F, Formiga Pérez F, García Campos A, González Franco A, León Acuña A, López Castellanos G, Lorente Furió O, Manzano L, Montero-Pérez-Barquero M, Moreno García MC, Ormaechea Gorriacho G, Quesada Simón MA, Ruiz Ortega R, Salamanca Bautista MP, Silvera G, Trullàs JC.

**List of BASEL-V researchers:** Samyut Shrestha, Androniki Papachristou, Fatima Alyeva, Constantin Mork, Ivo Strebels, Eleni Michou, Nikola Kozhuharov, Zaid Sabti, Tobias Breidhardt, (University Hospital Basel); Albina Nowak, Dagmar Keller (University Hospital Zurich).

#### Conflicts of interest

None of the authors have conflicts of interest to declare.

**Funding:** No funding was received for the present study

**Acknowledgments:** We thank all the researchers who are part of the EAHFE, RICA and BASEL-V cohorts. We also thank Ms. Alicia Díaz and her strong professionalism as data manager of the EAHFE cohort; and the RICA's coordinating center, S&H Medical Science Service, for the data quality-control, logistical and administrative support, as well as to Professor Salvador Ortiz (Autonomous University of Madrid and Statistical Advisor of S&H Medical Science Service) for the statistical analysis of the RICA data presented in this document.

#### Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.cardfail.2021.11.022.

#### References

- Martín-Sánchez FJ, Parra Esquivel P, Llopis García G, González Del Castillo J, Rodríguez Adrada E, Espinosa B, et al. Thirty-day outcomes in frail older patients discharged home from the emergency department with acute heart failure: effects of high-risk criteria identified by the DEED FRAIL-AHF trial. *Emergencias* 2021;33:165–73.
- Aguilar Ginés S. Prognosis in heart failure: importance of physical frailty at the time of admission. *Emergencias* 2020;32:147–8.
- Fonarow GC, Corday E. ADHERE Scientific Advisory Committee. Overview of acutely decompensated congestive heart failure (ADHF): a report from the ADHERE registry. *Heart Fail Rev* 2004;9:179–85.
- Miró O, García Sarasola A, Fuenzalida C, Calderón S, Jacob J, Aguirre A, et al. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. The NOVICA-3 study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1231–44.
- Miró O, Rossello X, Platz E, Masip J, Gualandro DM, Peacock WF, Study Group on Acute Heart Failure of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. Risk stratification scores for patients with acute heart failure in the emergency department: a systematic review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:375–98.
- Farmakis D, Parisis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:245–8.
- Kimmoun A, Takagi K, Gall E, Ishihara S, Hammoum P, El Bèze N, METAHF Team. Temporal trends in mortality and readmission after acute heart failure: a systematic review and meta-regression in the past four decades. *Eur J Heart Fail* 2021;23:420–31.
- Llauger L, Jacob J, Moreno LA, Aguirre A, Martín-Mojarro E, Romero-Carrete JC, et al. Worsening renal function during an episode of acute heart failure and its relation to short- and long-term mortality: associated factors in the Epidemiology of Acute heart failure in Emergency Departments—Worsening Renal Function study. *Emergencias* 2020;32:332–9.
- Abdel-Qadir HM, Tu JV, Austin PC, Wang JT, Lee DS. Bundle branch block patterns and long-term outcomes in heart failure. *Int J Cardiol* 2011;146:213–8.
- Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, Zannad F, Krasa HB, Burnett JC Jr, et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA* 2008;299:2656–66.
- Dzudie A, Milo O, Edwards C, Cotter G, Davison BA, Damasceno A, et al. Prognostic significance of ECG abnormalities for mortality risk in acute heart failure: insight from the Sub-Saharan Africa Survey of Heart Failure (THESUS-HF). *J Card Fail* 2014;20:45–52.
- Hong SJ, Oh J, Kang SM, Chan Youn J, Han S, Jeon ES, et al. Clinical implication of right bundle branch block in hospitalized patients with acute heart failure: data from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry. *Int J Cardiol* 2012;157:416–8.
- Huvelle E, Fay R, Alla F, Cohen Solal A, Mebazaa A, Zannad F. Left bundle branch block and mortality in patients with acute heart failure syndrome: a substudy of the EFICA cohort. *Eur J Heart Fail* 2010;12:156–63.
- Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L, Stenstrand U. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:2449–55.
- Tolppanen H, Siirila-Waris K, Harjola VP, Marono D, Parenica J, Kreutzinger P, et al. Ventricular conduction abnormalities as predictors of long-term survival in acute de novo and decompensated chronic heart failure. *ESC Heart Fail* 2016;3:35–43.
- Llorens P, Javaloyes P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero-Puente P, Gil V, et al. Time trends in characteristics, clinical course, and outcomes of 13,791 patients with acute heart failure. *Clin Res Cardiol* 2018;107:897–913.
- Trullàs JC, Miró O, Formiga F, Martín-Sánchez FJ, Montero-Pérez-Barquero M, Jacob J, et al. The utility of heart failure registries: a descriptive and comparative study of two heart failure registries. *Postgrad Med J* 2016;92:260–6.
- Trullàs JC, Formiga F, Montero M, Conde A, Casado J, Carrasco FJ, et al. Paradox of obesity in heart failure:

## Prevalence, Related Factors and Association of Left Bundle Branch Block • Aguiló et al 1115

- results from the Spanish RICA Registry. *Med Clin (Barc)* 2011;137:671–7.
19. Wussler D, Kozuharov N, Sabti Z, Walter J, Strebel I, Scholl L, et al. External validation of the MEESSI acute heart failure risk score: a cohort study. *Ann Intern Med* 2019;170:248–56.
  20. Hecht HH, Kossmann CE, Childers RW, Langendorf R, Lev M, Rosen KM, et al. Atrioventricular and intraventricular conduction: revised nomenclature and concepts. *Am J Cardiol* 1973;31:232–44.
  21. Miró Ò, Rossello X, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero-Puente P, ICA-SEMES Research Group. Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure in the emergency department: a cohort study. *Ann Intern Med* 2017;167:698–705.
  22. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:398–405.
  23. Barsheshet A, Leor J, Goldbourt U, Garty M, Schwartz R, Behar S, et al. Effect of bundle branch block patterns on mortality in hospitalized patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2008;101:1303–8.
  24. Lund LH, Jurga J, Edner M, Benson L, Dahlström U, Linde C, Alehagen U. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2013;347:529–39.
  25. Latif A, Lateef N, Lundgren S, Kapoor V, Ahsan MJ, Aboeata A. Vulnerable phase of acute heart failure and its association with hospital readmissions reduction program. *Curr Probl Cardiol* 2021;100904. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100904>.
  26. Kitakata H, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Parizo JT, Niimi N, et al. Prognostic implications of early and midrange readmissions after acute heart failure hospitalizations: a report from a Japanese multicenter registry. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014949.
  27. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J* 2014;168:721–30.
  28. Rizzi MA, Sarasola AG, Arbé AA, Mateo SH, Gil V, Llorens P, et al. Factors associated with in-hospital mortality and adverse outcomes during the vulnerable post-discharge phase after the first episode of acute heart failure: results of the NOVICA-2 study. *Clin Res Cardiol* 2021;110:993–1005.
  29. Miró Ò, Rossello X, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero-Puente P, et al. Analysis of how emergency physicians' decisions to hospitalize or discharge patients with acute heart failure match the clinical risk categories of the MEESSI-AHF Scale. *Ann Emerg Med* 2019;74:204–15.
  30. García-Álvarez A. Safety and the identification of modifiable factors in older patients discharged from the emergency department with acute heart failure. *Emergencias* 2021;33:161–2.

## RESUM DEL TREBALL 2

En aquest estudi s'analitza la prevalença i l'impacte en el pronòstic del BBE en els pacients amb ICA de 3 cohorts independents (RICA, EAHFE i BASEL). L'objectiu principal va ser la mortalitat per qualsevol causa després d'un any de l'episodi d'urgències en el cas de les cohorts EAHFE/BASEL i després d'un any de l'alta hospitalària en el cas de la cohort RICA. L'objectiu secundari va ser la combinació de mortalitat per qualsevol causa o hospitalització cardiovascular als 90 dies posteriors a l'alta.

En les cohorts es van analitzar de forma independent i dividint-les en dos grups en funció de la presència o no de BBE a l'ECG basal. En els estudis observacionals publicats prèviament s'han reportat dades de prevalença de BBE del 5-25% en els pacients amb ICA. En el present estudi hem estimat una prevalença del 13,5% (IC 95% 12,9-14,0%). La prevalença era més elevada en la cohort RICA (19%) i està en consonància amb els resultats d'altres cohorts d'ICA en pacients hospitalitzats. Com que el fet de presentar BBE constitueix un marcador de malaltia cardíaca més evolucionada és esperable trobar una prevalença més elevada en els pacients hospitalitzats, ja que probablement, presentin malalties cardíques més evolucionades o descompensacions més greus.

En els tres registres, la presència de BBE estava associada a més comorbiditats cardiovasculars (coronariopatia i episodis previs d'ICA), reducció de la FEVE, nivells més alts de NT-proBNP i descompensacions més greus. L'escala MEESSI reforça aquest concepte, ja que els pacients amb BBE presentaven descompensacions més greus que els pacients sense BBE en els serveis d'urgències especialment en la cohort BASEL-V ( $p=0.026$ ), però també amb una tendència marcada en aquesta direcció en la cohort EAHFE ( $p=0.054$ ). Aquestes troballes suggereixen un paper destacat de la miocardiopatia isquèmica en el desenvolupament de BBE i que el BBE podria estar relacionat amb malalties cardíques més evolucionades. No obstant això, després de tenir en compte aquests factors, no hi va haver diferències de risc de mortalitat anual en cap cohort, amb HR ajustats (IC 95%) en les cohorts EAHFE/RICA/BASEL-V de 1,02 (0,89-1,17), 1,15 (0,95-1,38) i 1,32 (0,94-1,86) respectivament, i tampoc per l'esdeveniment final combinat 90 dies després de l'alta de 1,00 (0,88-1,14), 1,14 (0,92-1,40) i 1,26 (0,84-1,89).

És interessant remarcar que, en el cas de BBE, els estudis que han trobat pitjors resultats de mortalitat han estat en pacients amb FEVE deprimida o en pacients amb elevada presència de

comorbiditats. En el nostre estudi, l'augment de la mortalitat en les anàlisis no ajustades, va desaparèixer després de l'ajustament i, per tant, encara que les alteracions de la conducció podrien condicionar un pitjor pronòstic en aquests malalts, la mortalitat en els pacients amb BBE podria atribuir-se al nombre més gran de comorbiditats cardíaques i disfunció del miocardi més que pel BBE *per se*. De tota manera, davant la variabilitat dels resultats en els estudis publicats fins al moment, ens va semblar que la millor manera de respondre a aquesta pregunta era portar a terme una revisió sistemàtica amb metaanàlisi.

## **OBJECTIU 5. TREBALL 3.**

### **THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BUNDLE BRANCH BLOCK IN ACUTE HEART FAILURE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

**Oriol Aguiló**, Xavier Castells, Òscar Miró, Cristian Mueller, Ovidiu Chioncel, Joan Carles Trullàs

Clin Res Cardiol 2022; 112 (8): 1020-1043

**Factor d'impacte (2022): 5.0**

**Categoria: Q2 CARDIAC & CARDIOVASCULAR  
SYSTEMS**

Clinical Research in Cardiology (2023) 112:1020–1043  
<https://doi.org/10.1007/s00392-022-02105-z>

ORIGINAL PAPER



## The prognostic significance of bundle branch block in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis

Oriol Aguiló<sup>1,2</sup> · Xavier Castell<sup>3</sup> · Òscar Miró<sup>4</sup> · Christian Mueller<sup>5</sup> · Ovidiu Chioncel<sup>6</sup> · Joan Carles Trullàs<sup>2,7</sup>

Received: 18 June 2022 / Accepted: 6 September 2022 / Published online: 18 September 2022  
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

### Abstract

**Aims** The aim of this study was to conduct a meta-analysis of prospective studies assessing the relationship between bundle branch block (BBB) or wide QRS and risk of all-cause mortality in patients with acute heart failure (AHF).

**Methods and results** We searched the PubMed, Scopus and Web of Science database from inception to February 2022 to identify single centre or multicentre studies including a minimum of 400 patients and assessing the association between BBB or wide QRS and mortality in patients with AHF. Study-specific hazard ratio (HR) estimates were combined using a random-effects meta-analysis. Two meta-analyses were performed: (1) grouping by conduction disturbance and follow-up length and, (2) using the results from the longest follow-up for each study and grouping by the type of BBB. The meta-analysis included 21 publications with a total of 116,928 patients. Wide QRS (considering right (RBBB) and left (LBBB) altogether) was associated with a significant increment in the risk of all-cause mortality (pooled adjusted HR 1.112, 95% CI 1.065–1.160). The increased risk of death was also present when LBBB (HR 1.121, 95% CI 1.042–1.207) and RBBB (HR 1.187, 95% CI 1.045–1.348) were considered individually. There was no difference in risk between LBBB and RBBB ( $P$  for interaction = 0.533). Other outcomes including sudden death, rehospitalization and a combination of cardiovascular death or rehospitalization were also increased in patients with BBB or wide QRS.

**Conclusions** This meta-analysis suggests a modest increase in the risk of all-cause mortality among patients with AHF and BBB or wide QRS, irrespective of the type of BBB.

**Keywords** Heart failure · Bundle-branch block · Right bundle branch block · Left bundle branch block · Mortality · Prognosis

### Introduction

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome and a leading cause of morbidity and mortality that affects an estimated 1 to 2% of adults in developed countries rising to more than 10% in the population over 70 years old [1].

HF is characterised by a progressive decline in cardiac function and clinical status, recurrent hospitalisations and premature death [2]. Acute heart failure (AHF) is broadly defined as a rapid onset of new or worsening signs and symptoms of HF. Most patients presenting with AHF do so in the context of pre-existing cardiomyopathy, a situation

\* Joan Carles Trullàs  
[jctv5153@comg.cat](mailto:jctv5153@comg.cat)

<sup>1</sup> Emergency Department, Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa, Girona, Catalonia, Spain

<sup>2</sup> Tissue Repair and Regeneration Laboratory (TR2Lab), Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya, Vic, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>3</sup> TransLab Research Group, Department of Medical Sciences, Universitat de Girona, Girona, Catalonia, Spain

<sup>4</sup> Emergency Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>5</sup> Department of Cardiology and Cardiovascular Research Institute Basel, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

<sup>6</sup> Emergency Institute for Cardiovascular Diseases 'Prof. C.C. Iliescu' and University of Medicine Carol Davila, Bucharest, Romania

<sup>7</sup> Internal Medicine Service, Hospital d'Olot i Comarcal de La Garrotxa, Av dels Països Catalans, 86, Olot, 17800 Girona, Catalonia, Spain

described as acute decompensated heart failure (ADHF) [3]. Clinical presentation and management of AHF does not differ between acutely decompensated chronic heart failure (ADCHF) and “de novo” AHF. In many cases, decompensations require hospital admission [4], while in others they can be managed on an outpatient basis. AHF is associated with a 30-day mortality of between 5 and 10% [5, 6]. Multiple system-, patient- and episode-related risk factors for adverse outcomes have been defined in patients with AHF [4–6].

Electrocardiogram (ECG) is a standard routine investigation recommended in all patients with suspected AHF [7]. The relationship between arrhythmias, especially atrial fibrillation, and outcomes has been widely studied. Several reports have suggested that atrial fibrillation may be related to adverse outcomes, while rapid atrial fibrillation as a precipitating factor of AHF is linked to better prognosis [6]. Conversely, there is much less information on the impact on prognosis of other electrocardiographic alterations such as conduction blocks.

Approximately 20% of a generalized HF population can be expected to have a prolonged QRS duration within the first year of diagnosis [8, 9]. Prolonged QRS duration with or without bundle branch block (BBB) has been associated with increased morbidity and mortality in patients with chronic HF with a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) [10, 11] but remains controversial in the global spectrum of patients with HF [12]. The relationship between conduction blocks and HF has been slightly more studied for left bundle branch block (LBBB) than for right bundle branch block (RBBB) and while some studies have suggested an association with higher mortality [13–15] others have failed to demonstrate this relationship [16, 17]. There is controversy about the impact of both LBBB [18–29] and RBBB [19–22, 24–27, 30–32] on the prognosis of HF. The few studies that have analysed the two types of BBB together seem to find an association between their presence and higher mortality [33, 34].

Taking this controversy into account, the objective of this study was to carry out a systematic review of the literature and a meta-analysis to determine if there is a relationship between BBB and mortality in patients with AHF. To our knowledge, this is the first time that this type of approach (systematic review with meta-analysis) has been carried out in relation to this clinical question.

## Methods

### Patient and public involvement

Not feasible or appropriate in this systematic review.

### Study selection and data extraction

We performed a systematic review of published studies investigating the association between BBB and all-cause mortality in patients with AHF. For conducting this study, we followed the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines [37, 38] and the study protocol was registered in the PROSPERO international database of prospectively registered systematic reviews (registry number CRD42021228958) the 5th of April 2021.

The inclusion criteria were: (1) single centre or multi-centre studies; (2) sample size of at least 400 patients; and (3) assessment of the association between BBB (or wide QRS) and all-cause mortality in patients with symptomatic heart failure including “de novo” AHF or acutely decompensated chronic heart failure (regardless of whether they were admitted or treated on an outpatient basis) attended on the Emergency, Internal Medicine or Cardiology Departments or Intensive Care Units. In addition, studies had to include patients consecutively and prospectively, although intermittent pre-specified periods of consecutive recruitment were also accepted. The exclusion criteria were as follows: (1) studies performed before 1980; (2) studies that did not provide primary data (i.e., review articles); and (3) studies including stable chronic HF patients.

Studies were identified by a literature search in PubMed, Scopus and Web of Science (WOS) databases through the 5th of April 2021 (this search was later updated on the 1st of February 2022). We used the search terms “Wide QRS” or “Left bundle branch block” or “Right bundle branch block” and “Heart failure” and “Mortality”. Only articles published in English or Spanish were included. The reference lists of pertinent articles were also reviewed to identify additional studies.

Citations were uploaded to the reference manager software Mendeley Desktop (version 1.19.8) for title and abstract screening and data characterization. Documents were reviewed based on title and abstract by two independent reviewers (OA and JCT) and potentially eligible reports were subsequently retrieved and the full text scrutinised for inclusion. A third investigator or “tie-breaker” (OM) was involved in the case of disagreement. Data extraction included: first author name, study period and year of publication, country (or countries) in which the study was performed, number of patients included, mean age and gender, main HF aetiologies, LVEF values (when available) and main (adjusted and unadjusted) outcomes. The characteristics of the eligible studies are overviewed in Table 1 and detailed in Table 2.



**Table 1** Overview of the 21 articles included in the systematic review

Characteristic of the publication	Number (percentage)
<i>Year of publication</i>	
2000–2005	3 (14.3%)
2006–2010	7 (33.3%)
2011–2015	6 (28.6%)
2016–2022	5 (23.8%)
<i>Continents</i>	
Europe	11 (52.4%)
Asia	4 (19.0%)
North America	3 (14.3%)
Africa	1 (4.8%)
Different countries worldwide	2 (9.5%)
<i>Study design</i>	
Cohort study	11 (52.4%)
Heart Failure Registry	8 (38.1%)
Clinical Trial	2 (9.5%)
<i>Sample size</i>	
<1000 patients	4 (19.0%)
1000–4999 patients	9 (42.9%)
5000–10,000 patients	5 (23.8%)
>10,000	3 (14.3%)
<i>Type of conduction abnormality studied</i>	
Wide QRS (not specified)	6 (28.6%)
Unspecified bundle branch block	2 (9.5%)
Left bundle branch block	10 (47.6%)
Right bundle branch block	9 (42.9%)
<i>Definition of wide QRS and bundle branch block</i>	
QRS > 120 ms	3 (14.3%)
QRS > 120 ms and morphological criteria	14 (66.7%)
At investigator discretion	2 (9.5%)
Not specified	2 (9.5%)
<i>Main outcomes</i>	
All-cause mortality (after hospital discharge)	18 (86.0%)
In-hospital mortality	3 (14.3%)
Sudden death	2 (9.5%)
Hospital readmission*	4 (8.4%)
Combined endpoints**	7 (33.3%)

\*Including heart failure readmission (2 studies) and cardiovascular readmission (2 study)

\*\*Including cardiovascular death or heart failure readmission (2 studies) and all-cause mortality or heart failure readmission (5 studies)

### Definitions of wide QRS and bundle branch block

Almost all studies ( $n = 17$ , 81%) included in this review used the standard criteria for wide QRS and BBB diagnosis [34, 35]. Wide QRS was diagnosed when the QRS duration was greater than 120 ms, and the definition of complete LBBB or RBBB was considered when morphological criteria were also present. In two studies the diagnosis was made at the

investigator's discretion and only in two studies these definitions were not specified (Table 1).

### Outcomes considered

The main outcome considered in the present study was all-cause mortality after hospital discharge. For any study providing a different timespan in follow-up, we selected the results obtained in the longest follow-up. As secondary outcomes, we presented outcomes that were assessed by more than one study: sudden death [18, 34], in-hospital mortality [17, 21, 23], hospital readmission [15, 21, 26, 34] and the composite end-points cardiovascular death or HF hospitalization [20, 34] and all-cause mortality or HF hospitalization [22, 26–28, 32]. Hazard ratios (HRs) with their confidence intervals (CIs) were the main values used to compare the results.

### Statistical methods

Individual results were pooled using a random effects meta-analysis. Two analyses were performed: (1) grouping by conduction disturbance and follow-up length, and (2) using the results from the longest follow-up for each study and grouping by the type of BBB. The potential for publication bias was investigated using a visual assessment of the funnel plot. Statistical heterogeneity was determined by calculating the  $I^2$  statistic, which measures the percentage of variance across studies due to heterogeneity rather than chance [38]. We checked the presence of significant differences in mortality risk found in independent meta-analyses of patients with RBBB and LBBB by interaction. Statistical analysis was performed with comprehensive meta-analysis version 3.0.

### Ethics

This study complied with the Declaration of Helsinki. Ethical approval and consent to participate are not applicable for a systematic literature review and meta-analysis.

### Results

#### Study identification

A total of 4292 potentially relevant publications were initially identified in three databases (PubMed, Scopus and WOS) as shown in the PRISMA flowchart illustrated in Fig. 1. After the initial screening 2990 articles were excluded based on title and abstract. The remaining 110 potentially relevant publications were identified for further review and, after examining these articles in more detail, 21 were finally included in the systematic review. Seven

**Table 2** Characteristics of the 21 articles assessing the impact of bundle branch block in acute heart failure

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Ballalasseroni 2002 and 2003 1995–2000 Italy Italian Network CHF Registry	N=5517 63 years old 76.5% Male gender	Dilated cardiomyopathy Ischaemic heart disease Hypertensive cardiomyopathy LVEF<30: 40% LVEF 30–40: 42% LVEF>40: 18%	All-cause mortality (1 year)  Sudden death (1 year)	Wide QRS: HR 1.40 (1.19–1.65) LBBB: HR 1.70 (1.41–2.05) RBBB: HR 1.14 (0.80–1.61) LBBB: HR 1.58 (1.21–2.06)	Wide QRS: HR 1.17 (0.99–1.34); <i>p</i> =NS LBBB: HR 1.36 (1.15–1.61); <i>p</i> =0.0004 RBBB: HR 0.86 (0.62–1.19); <i>p</i> =NS LBBB: HR 1.35 (1.05–1.73); <i>p</i> =0.0188	Limitations: This registry included a population with CHF followed by cardiologists that were younger than that generally observed in surveys conducted by internal medicine doctors, general practitioners or geriatricians  Conclusions: LBBB was associated with an increased 1-year mortality rate by any cause and sudden death LBBB but not RBBB is an independent predictor of death in CHF
McCullough 2005 1990–1998 USA Henry Ford Hospital Cardiac ICU Database	N=2907 63 years old 57.5% Male gender	Ischaemic heart disease Valvular heart disease Mean LVEF: 35%	All-cause mortality (8 years)	Mortality rates and median survival in months: QRS<120 ms: 46.1%–39.7 months RBBB: 56.8%– 18.3 months LBBB: 57.7%– 19.7 months ( <i>p</i> <0.0001)	Combined LBBB+RBBB: OR 1.17 (1.03–1.31); <i>p</i> =0.01	Limitations: Retrospective study LBBB and RBBB were analysed combined as a single variable Conclusions: BBB patterns are independently associated with slightly higher all-cause mortality after discharge

Table 2 (continued)

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Tabrizi 2007 1995–2003 Sweden Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA)	N=21,685 75 years old 56.3% Male gender	Not specified, but 47% had previous ischaemic heart disease LVEF < 40%: 60% (data available for 3327 patients)	In-hospital mortality  All-cause mortality (1 year)  All-cause mortality (2 years)  All-cause mortality (3 years)  All-cause mortality (5 years)  All-cause mortality (10 years)	LBBB vs No-LBBB: 7.6% vs 7.4% OR not available; <i>p</i> = 0.45  LBBB vs. No-LBBB: 31.5% vs 28.4% OR not available; <i>p</i> < 0.001  LBBB vs. No-LBBB: 43.7% vs 38.9% OR not available; <i>p</i> < 0.001  LBBB vs. No-LBBB: 54.1% vs 47.7% OR not available; <i>p</i> < 0.001  LBBB vs. No-LBBB: 69.3% vs 61.3% OR not available; <i>p</i> < 0.001  LBBB vs. No-LBBB: 90.1% vs 84.7% OR not available; <i>p</i> = 0.025	Data not available  LBBB: OR 1.01 (0.93–1.09); <i>p</i> = 0.882 *OR 0.88 (0.69–1.11); <i>p</i> = 0.285  LBBB: OR 1.07 (0.99–1.15); <i>p</i> = 0.094 *OR 0.93 (0.73–1.19); <i>p</i> = 0.572  LBBB: OR 1.12 (1.03–1.22); <i>p</i> = 0.008 *OR 1.12 (0.85–1.47); <i>p</i> = 0.416  LBBB: OR 1.21 (1.10–1.35); <i>p</i> < 0.001 *OR 0.99 (0.62–1.56); <i>p</i> = 0.953  LBBB: OR 0.94 (0.62–1.42); <i>p</i> = 0.759	Limitations: A low proportion of the study population with available LVEF and the lack of confirmation of echocardiography findings Conclusions: LBBB occurs in 1/5 in HF patients requiring hospitalisation and is associated with increased 3-year and 5-year mortality But, when LVEF was included in the analysis (*OR) LBBB no longer had any independent influence on mortality Mortality appears to be caused by cardiac comorbidities and myocardial dysfunction rather than LBBB per se

**Table 2** (continued)

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Hawkins 2007 1999–2001 26 worldwide countries The CHARM program	N=7599 65 years old 65% Male gender	Dilated cardiomyopathy Ischaemic heart disease Median LVEF: 40%	CV death or HF admission Sudden death HF admission	BBB: HR 1.47 (1.34–1.60); <i>p</i> <0.0001 BBB: HR 1.42 (1.20–1.68); <i>p</i> <0.0001 BBB: HR 1.51 (1.36–1.67); <i>p</i> <0.0001	BBB: HR 1.24 (1.14–1.35); <i>p</i> <0.0001 BBB: HR 1.28 (1.08–1.52); <i>p</i> <0.0001 BBB: HR 1.26 (1.15–1.37); <i>p</i> <0.0001	Limitations: Unknown prevalence of LBBB/RBBB in each cohort Conclusions: The clinical finding of BBB is a powerful independent predictor of worse clinical outcomes in patients with HF and reduced LVEF The risk among patients with HF with preserved ejection fraction was significant in unadjusted but not in adjusted analysis
Mueller 2006 2001–2002 Switzerland The BASEL Study	N=452 74 years old 55% Male gender	Not specified, but 70% had previous ischaemic heart disease Median LVEF: 40.5%	All-cause mortality (24 months)	RBBB: HR 2.18 (1.26–3.66); <i>p</i> =0.003	RBBB: Model 1: HR 1.96 (1.16–3.31); <i>p</i> =0.012 Model 2: HR 1.82 (1.03–3.24); <i>p</i> =0.041 Model 3: HR 1.79 (0.91–3.51); <i>p</i> =0.090	Limitations: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial Echocardiography was performed in two thirds of patients Conclusions: RBBB was a powerful predictor of mortality in patients with AHF In contrast to the findings regarding RBBB, mortality at 720 days was similar in patients with LBBB when compared with patients without LBBB (data not shown in the study)

**Table 2** (continued)

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Barsheshet 2008 and 2011 2003 Israel Heart Failure Survey in Israel (HFSIS)	N=4102 74 years old 56% Male gender	Not specified, but 70% had previous ischaemic heart disease LVEF>50: 28% LVEF 40–49: 22% LVEF 30–39: 26% LVEF<30: 24% (Data available for 2597 patients)	All-cause mortality (1 year)	LBBB: OR 1.20 (0.97–1.47); <i>p</i> =0.09 RBBB: OR 1.44 (1.15–1.81); <i>p</i> =0.002	LBBB: OR 0.96 (0.76–1.21) <i>p</i> =0.73 RBBB: OR 1.21 (0.94–1.56); <i>p</i> =0.14	Limitations: Echocardiography available in two thirds of the patients No data on NT- proBNP levels Conclusions: For all patients with HF, there was a trend to increased mortality only in the RBBB group In patients with sys- tolic HF only RBBB was an independent predictor of mortality LBBB was not related to mortal- ity in patients with either systolic HF or preserved ejection fraction

**Table 2** (continued)

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Wang 2008 2003–2006 American and Euro- pean countries The EVEREST Program	N=4133 65 years old 72% Male gender	Not specified, but 68% had previous ischaemic heart disease Mean LVEF: 28%	All-cause mortality (3 months)	QRS>120 ms: HR 1.77 (1.39–2.27)	QRS>120 ms: HR 1.30 (0.97–1.73) LBBB: HR 1.44 (1.08–1.93) RBBB: HR 1.88 (1.27–2.79)	Limitations: This trial did not include patients with preserved LVEF The main findings may not be applicable to an unselected popu- lation, given the specific inclusion and exclusion criteria for the study Conclusions: A prolonged QRS duration was present in 45% of patients admitted with HF and reduced LVEF and was independently associated with high post-discharge mor- tality and readmission rate
			All-cause mortality (Overall follow-up)	QRS>120 ms: HR 1.61 (1.38–1.87)	QRS>120 ms: HR 1.24 (1.02–1.50) LBBB: HR 1.38 (1.16–1.65) RBBB: HR 1.56 (1.20–2.02)	
			Composite CV death or HF admission (3 months)	QRS>120 ms: HR 1.52 (1.28–1.80)	QRS>120 ms: HR 1.40 (1.13–1.74) LBB: HR 1.40 (1.14–1.71) RBBB: HR 1.53 (1.12–2.07)	
			Composite CV death or HF admission (Overall follow-up)	QRS>120 ms: HR 1.40 (1.24–1.58)	QRS>120 ms: HR 1.28 (1.10–1.49) LBBB: HR 1.27 (1.11–1.46) RBBB: HR 1.27 (1.02–1.59)	

**Table 2** (continued)

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Abdel-Qadir 2011 1999–2001 Canada The EFFECT study	N=9487 76 years old 54% Male gender	Ischemic heart disease LVEF: not available	All-cause mortality (In-hospital)	Higher mortality in patients with RBBB (11.4%) and LBBB (8.9%) compared to patients without BBB (7.8%; $p=0.004$ )	Not available  LBBB: HR 1.10 (1.02–1.18); $p=0.011$ RBBB: HR 1.10 (0.99–1.21); $p=0.084$	Limitations: Brain natriuretic pep- tide levels were not measured Echocardiographic data, including LVEF were unavailable for a large proportion of patients Conclusions: LBBB was indepen- dently associated with a higher risk of death and rehospitalisation for HF or cardiovas- cular disease In contrast, RBBB was not independently associated with an increased risk of either death or HF- related morbidity
			All-cause mortality (5 years)	LBBB: HR 1.17 (1.10–1.26); $p<0.001$ RBBB: HR 1.23 (1.12–1.35); $p<0.001$	LBBB: HR 1.10 (1.02–1.18); $p=0.011$ RBBB: HR 1.10 (0.99–1.21); $p=0.084$	
			HF admission (5 years)	LBBB: HR 1.38 (1.27–1.51); $p<0.001$ RBBB: HR 1.11 (0.97–1.27); $p=0.12$	LBBB: HR 1.32 (1.20–1.46); $p<0.001$ RBBB: HR 1.10 (0.95–1.27); NS	
			CV admission (5 years)	LBBB: HR 1.16 (1.08–1.25); $p<0.001$ RBBB: HR 1.12 (1.01–1.25); $p=0.04$	LBBB: HR 1.13 (1.04–1.23); $p<0.003$ RBBB: HR 1.07 (0.95–1.21); NS	

**Table 2** (continued)

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Huvelle 2010 2001 France The EFICA study	N=403 72 years old 59% Male gender	Ischaemic heart disease Dilated cardiomyopathy Hypertensive cardiomyopathy Hypertrophic cardiomyopathy Valvular heart disease Mean LVEF: 40%	All-cause mortality (4 weeks)  All-cause mortality (1 year)	Mortality of patients with LBBB was 24.7% when compared with 25.2% in patients without LBBB (NS)  Mortality of patients who survived the first 4 weeks was significantly different between those presenting with LBBB and those without LBBB (33.8 and 19.1%, respectively, $p = 0.02$ )	No significant association between LBBB and mortality at these two time points  LBBB: HR 2.01 (1.12–3.64); $p = 0.020$ LBBB (including LVEF in the model): HR 2.54 (1.05–6.15); $p = 0.04$	Limitations: Some findings might be potentially limited by the retrospective nature of the analysis Echocardiography and LVEF values were available in two thirds of patients Conclusions: LBBB does not seem to worsen the short-term outcome However, the long-term outcome of the survivors of an episode of AHF is worsened by LBBB
Harijola 2010 2004–2005 European countries EuroHeart Failure Survey (EHF-S) II	N=2981 72 years old 62% Male gender	Ischaemic heart disease Dilated cardiomyopathy Valvular heart disease Mean LVEF: 38%	All-cause mortality (0–3 months)  All-cause mortality (3–12 months)	QRS > 120 ms: HR 1.01 (0.75–1.36); $p$ not available QRS > 120 ms: HR 1.50 (1.16–1.95); $p$ not available	QRS > 120 ms: Not available QRS > 120 ms: HR 1.21 (0.92–1.59); $p$ not available	Limitations: Unknown prevalence of LBBB/RBBB in each group Conclusions: Wider QRS on ECG, LBBB were more strongly associated with long-term rather than with short-term outcomes



**Table 2** (continued)

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Hong 2012 2004–2009 Korea Korean Heart Failure (KorHF) registry	N=3200 69 years old 50% Male gender	Ischaemic heart disease Dilated cardiomyo- pathy Hypertensive cardio- myopathy Valvular heart disease Mean LVEF: 36%	All-cause mortality (3 years)     Readmission (3 years)     All-cause mortality or readmission (3 years)	LBBB: HR 1.03 (0.65–1.64); <i>p</i> =0.899 RBBB: HR 1.56 (1.08–2.25); <i>p</i> =0.019 LBBB: HR 0.98 (0.65–1.46); <i>p</i> =0.912 RBBB: HR 1.60 (1.16–2.20); <i>p</i> =0.004 LBBB: HR 0.75 (0.37–1.49); <i>p</i> =0.406 RBBB: HR 1.63 (1.00–2.65); <i>p</i> =0.049 LBBB: HR 0.72 (0.41–1.27); <i>p</i> =0.253 RBBB: HR 2.21 (1.51–3.25); <i>p</i> <0.001 LBBB: HR 0.75 (0.46–1.20); <i>p</i> =0.223 RBBB: HR 1.91 (1.37–2.67); <i>p</i> <0.001 HR 1.54 (1.19–2.00); <i>p</i> =0.001	Conclusions: RBBB but not LBBB is an independent predictor of all-cause mortality or rehos- pitalisation in AHF and its association is pronounced with reduced LV systolic function LBBB itself may not provide incremental prognostic informa- tion in severe LV dysfunction	

Table 2 (continued)

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Václavík 2014 2006–2009 Czech Republic Acute Heart Failure Database (AHEAD) registry	N=4153 74 years old 58% Male gender	Ischaemic heart disease Hypertensive cardio- myopathy Valvular heart disease Mean LVEF: 37%	In Hospital mortality          All-cause mortality (60 months)	<p>QRS &gt; 100 ms: OR 1.33 (1.07–1.65); <i>p</i>=0.011</p> <p>QRS &gt; 120 ms: OR 1.30 (1.01–1.67); <i>p</i>=0.044</p> <p>Bundle branch block: OR 1.16 (0.93–1.44); <i>p</i>=0.194</p> <p>QRS &gt; 100 ms: HR 1.55 (1.36–1.77); <i>p</i>&lt;0.001</p> <p>QRS &gt; 120 ms: HR 1.60 (1.39–1.85); <i>p</i>&lt;0.001</p> <p>Bundle branch block: HR 1.50 (1.32–1.71); <i>p</i>&lt;0.001</p>	<p>QRS &gt; 100 ms: All variables (including QTC interval): OR 1.20 (0.82–1.77); <i>p</i>=0.340</p> <p>All variables (without QTC interval): OR 1.33 (1.05–1.68); <i>p</i>=0.017</p> <p>QRS &gt; 120 ms: All variables (including QTC interval): HR 1.10 (0.81–1.50); <i>p</i>=0.540</p> <p>All variables (without QTC interval): HR 1.43 (1.16–1.76); <i>p</i>&lt;0.001</p> <p>Bundle branch block: All variables (including QTC interval): HR 1.19 (0.87–1.63); <i>p</i>=0.270</p> <p>All variables (without QTC interval): HR 1.21 (0.99–1.48); <i>p</i>=0.067</p>	<p>Limitations: Only limited number of records contain the information on QTC interval length which required to perform two different multi- variate analyses</p> <p>Conclusions: Prolonged QRS pre- dicts both in-hospital mortality and long- term mortality Increased hospitalisa- tion mortality is pre- dicted by prolonged QTC interval Presence of BBB is associated with increased unadjusted long-term mortality, but the pre- dictive significance is attenuated in the multivariate analysis</p>

**Table 2** (continued)

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Lund 2013 2000–2011 Sweden Swedish Heart Failure Registry (Rikshälsö)	N=25,171 75 years old 63% Male gender	Ischaemic heart disease Dilated cardiomyo- pathy Hypertrophic cardio- myopathy Valvular heart disease LVEF <30%: 31.5 LVEF 30–39%: 28% LVEF 40–49%: 21% LVEF >50%: 19.5%	All cause mortality (5 years)	QRS as cat- egorical variable (QRS >120 ms vs QRS <120 ms): HR 1.32 (1.26–1.38); <i>p</i> <0.001	QRS as categorical variable (QRS >120 ms vs QRS <120 ms): HR 1.11 (1.04–1.18); <i>p</i> <0.001 LBBB vs. QRS <120 ms: HR 1.11 (1.05–1.18); <i>p</i> <0.001	Limitations: NT-proBNP was miss- ing in 78% of patients QRS width was entered at local medical centres and was not subject to adjudication and there are no firm criteria for establishing QRS width The registry contains data on QRS width and LBBB but does not separate non- specific intraventricu- lar conduction delay vs. RBBB Conclusions: QRS prolongation occurs frequently in HF QRS prolongation and LBBB are independ- ent risk factors for all-cause mortality

Table 2 (continued)

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Dzudie 2014 2007–2010 Sub-Saharan countries Sub-Saharan Africa Survey of Heart Failure (THESUS-HF)	N= 1006 52 years old 49% Male gender	Hypertensive cardiomyopathy Dilated cardiomyopathy Rheumatic heart disease Ischaemic heart disease Peripartum cardiomyopathy HIV cardiomyopathy Endomyocardial fibroelastosis Mean LVEF: 40%	All-cause mortality or readmission (60 days)  All-cause mortality (180 days)	LBBB: HR 1.55 (0.71–3.41); <i>p</i> =0.272 RBBB: HR 1.31 (0.48–3.60); <i>p</i> =0.597  LBBB: HR 1.00 (0.43–2.32); <i>p</i> =0.993 RBBB: HR 0.77 (0.24–2.45); <i>p</i> =0.656	LBBB: HR 2.27 (0.77–6.65); <i>p</i> =0.135 RBBB: HR 1.82 (0.53–6.22); <i>p</i> =0.337  LBBB: HR 2.18 (0.64–7.39); <i>p</i> =0.211 RBBB: HR 0.71 (0.18–2.85); <i>p</i> =0.632	Limitations: ECGs available in only 523 of 1006 patients Missing data for echocardiography and catheterization Low rate of LBBB Conclusions: ECG abnormalities are almost universal among patients with AHF  Some ECG findings have prognostic value for risk of adverse outcomes, but most are nonspecific and add little to the risk stratification of these patients QRS width, QT duration, BBB and ischaemic changes were not associated with outcomes

**Table 2** (continued)

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Tolppanen 2016 2004 and 2006–07 Finland and Switzerland FINN-AKVA (Finnish Acute HF Study) and the Swiss BASEL V study	N=982 76 years old 52% Male gender	Not specified, but 51% had previous ischaemic heart disease Mean LVEF: 45%	All-cause mortality (6 years)	LBBB HR 1.02 (0.78–1.34); <i>p</i> =0.9 RBBB: HR 1.64 (1.20–2.24); <i>p</i> =0.002	LBBB: HR: 0.87 (0.63–1.21); <i>p</i> =0.4 RBBB: HR 1.72 (1.13–2.61); <i>p</i> =0.01	Limitations: Follow-up data not available for entire population Data on LVEF were available in only two-thirds of patients and NT-proBNP was measured in very few patients Conclusions: In patients hospitalised for AHF, ventricular conduction abnormalities are common RBBB and IVCD are associated with poor long-term prognosis RBBB indicates poor survival particularly in patients with de novo AHF LBBB showed no association with increased mortality
Gouda 2016 2009–2012 Canada Acute HF Emergency Management (AHF-EM) cohort	N=937 75 years old 47% Male gender	Ischaemic heart disease Valvular heart disease Mean LVEF: 44%	All-cause mortality (1 year) Readmission (1 year)	Abnormal ECG: HR not available; <i>p</i> =0.081 Abnormal ECG: HR not available; <i>p</i> =0.602	Abnormal ECG: HR 1.57 (1.01–2.44); <i>p</i> =0.0431 Prolonged QRS interval: HR 1.29 (1.04–1.59); <i>p</i> not available Abnormal ECG: HR 1.00 (0.68, 1.48); <i>p</i> =0.993 Prolonged QRS interval: HR 1.44 (1.15–1.81); <i>p</i> not available	Limitations: Unknown prevalence of LBBB/RBBB in each group Conclusions: Prolonged QRS interval is associated with decreased survival Readmission rates are higher in the presence of prolonged QRS interval Sinus rhythm is associated with better outcomes

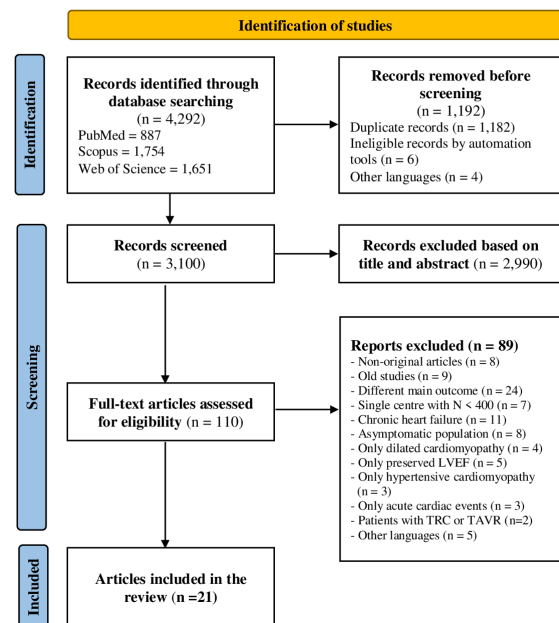
Table 2 (continued)

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Lee 2011–2014 Korean Acute Heart Failure registry	N=5625 69 years old 56% Male gender	Ischaemic heart disease Mean LVEF: 35%	All-cause mortality or HF admission (1 year)	LBBB: HR 1.53 (1.29–1.81); <i>p</i> <0.001  RBBB: HR 1.24 (1.05–1.45); <i>p</i> =0.010	LBBB: HR 1.39 (1.15–1.68); <i>p</i> <0.001  RBBB: HR 1.10 (0.92–1.33); <i>p</i> =0.304	Limitations: There were significant differences in baseline characteristics between the study groups Conclusions: LBBB was indepen- dently associated with an increased risk of all-cause mortality in hospitalised patients with AHF The prognostic impact of RBBB was not very clear in this study
Trullàs 2022 2008–2019 Spain RICA registry	N=3638 81 years old 49% Male gender	Ischaemic heart disease Valvular heart disease Mean LVEF: 50%	All-cause mortality (1 year)  Combined Event: Readmission or mortality (90-days)	RBBB: HR 1.18 (0.94–1.48); <i>p</i> =0.146  RBBB: HR 1.08 (0.84–1.40); <i>p</i> =0.536	RBBB: HR 1.05 (0.83–1.32); <i>p</i> =0.677  RBBB: HR 0.97 (0.75–1.25); <i>p</i> =0.800	Limitations: Included only hospitalised patients from Internal Medicine Departments Conclusions: 10.9% of patients with AHF present RBBB RBBB is associated with some comorbidities, higher LVEF values and worse functional status but not a worse prognosis

**Table 2** (continued)

First author Publication year Study period Country Study/Registry	Sample size Age (mean) Gender	HF Aetiologies LVEF	Outcomes (follow-up)	HR/OR and 95% Confidence Interval		Limitations/Conclusions
				Unadjusted	Adjusted	
Aguiló 2022 1999–2019 Two Spanish registries (EAHFE and RICA) and one Swiss registry (BASEL-V)	N=12,950 81 years old 50% Male gender	Ischaemic heart disease Valvular heart disease Mean LVEF: 50%	All-cause mortality (1 year)	LBBB: EAHFE HR 1.09 (0.97–1.23); $p=0.155$ RICA HR 1.32 (1.11– 1.57); $p=0.002$ BASEL HR 1.57 (1.14–2.17); $p=0.006$	LBBB: EAHFE HR 1.02 (0.89–1.17); $=0.756$ RICA HR 1.15 (0.95– 1.38); $p=0.146$ BASEL HR 1.32 (0.94–1.86); $p=0.112$	Limitations: Heterogeneity of the three cohorts High number of LVEF values missing in the EAHFE and BASEL cohorts Conclusions: Less than 20% of patients with AHF present LBBB LBBB is associated with cardiovascular comorbidities, reduced LVEF and more severe decompensations After taking these factors into account, LBBB in AHF patients is not associated with worse outcomes
		Combined Event: Readmission or mortality (90-days)		LBBB: EAHFE HR 1.01 (0.90–1.14); $p=0.810$ RICA HR 1.19 (0.98– 1.45); $p=0.078$ BASEL HR 1.55 (1.06–2.27); $p=0.023$	LBBB: EAHFE HR 1.00 (0.88–1.14); $=0.950$ RICA HR 1.13 (0.92– 1.40); $p=0.226$ BASEL HR not avail- able	

AHF acute heart failure, BBB bundle branch block, CI confidence interval, HF heart failure, HR hazard ratio, ICU intensive care unit, ICD intraventricular conduction delay, LBBB left bundle branch block, LVEF left ventricular ejection fraction, NS non-significant, OR odds ratio, RBBB right bundle branch block, CV cardiovascular, LV left ventricular, CHF chronic heart failure



**Fig. 1** PRISMA flow diagram describing the publication selection process used for this meta-analysis

of these studies did not provide HR values and were not included in the quantitative meta-analysis.

### Study characteristics

The main characteristics of the 21 selected studies are overviewed in Table 1 and detailed in Table 2. Studies were published between 2000 and 2022, and most were cohort studies or HF registries (except two *post-hoc* analyses of clinical trials) conducted in European countries (11 studies) followed by Asia (4 studies) and North America (3 studies) and only one study from Africa. The remaining two studies were multicentre clinical trials with participation from several continents. The sample size was variable, ranging between 403 and 25,171 and adding all the studies, the number of patients included in the meta-analysis was 116,928. Overall, the mean age of the patients included in the studies was 71 years (range 52–81) with a higher representation of the male gender (57% on average). Information on the LVEF was obtained in 14 studies and the mean LVEF was 39%. In 8 studies, an acute coronary syndrome was a possible trigger for HF decompensation (from 2 to 36% of the causes depending on the study), in another 7 it was an exclusion criterion, and in the remaining 6 studies this information was not specified.

### Meta-analysis results for all-cause mortality (after hospital discharge)

The pooled HR of the 14 studies providing post-discharge all-cause mortality HR values for the presence of BBB in patients with AHF was 1.11 (95% CI 1.06–1.16;  $I^2 = 10.2\%$ ) (Fig. 2). There was no indication of publication bias as no relevant asymmetry was found in the funnel plot (Egger's test,  $p = 0.330$ ) and the inclusion of imputed missing studies did not change the main result (Fig. 3). The cumulative meta-analysis showed that the association of BBB with an increased risk of death was not statistically significant until 2008. Afterwards, the effect was consistent over time being the increasing statistical significance the only effect of the progressive accumulation of evidence (Supplemental Fig. 1). In a sensitivity analysis, in which one study at a time was excluded and the rest analysed, the HR ranged from 1.11 to 1.12, indicating that the calculated effect was not unduly caused by the contribution of a single study (Supplemental Fig. 2).

When we analysed LBBB and RBBB separately, the pooled HRs were 1.121 (95% CI 1.042–1.207;  $I^2 = 52.28\%$ ) for LBBB (including 11 different cohorts from 9 studies and a global sample of 66,908 patients) and 1.187 (95% CI 1.045–1.348;  $I^2 = 38.33\%$ ) for RBBB (including 9 studies and a sample of 32,877 patients) (Fig. 4). There were no differences in the increased risk of death observed for patients with LBBB and those with RBBB ( $P$  for interaction = 0.533).

### Other outcomes

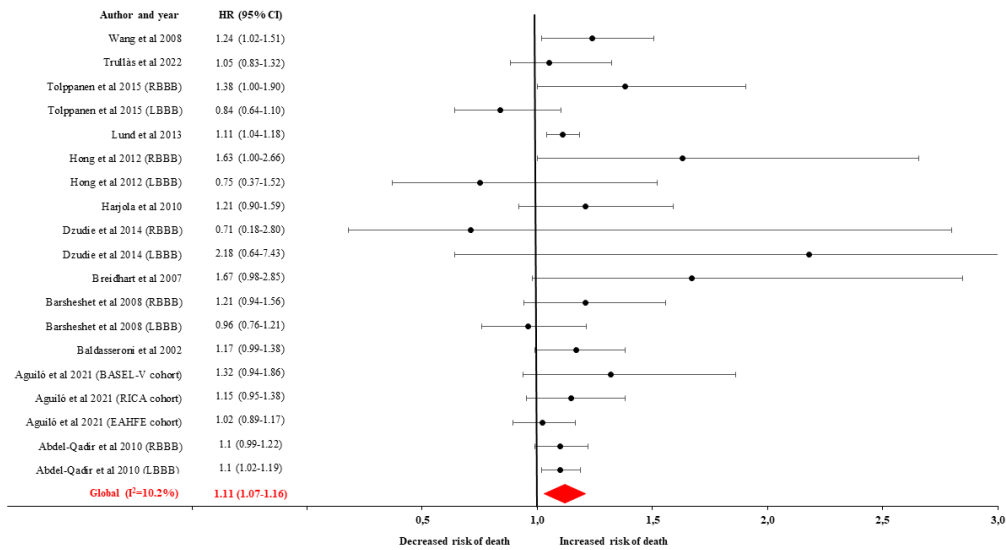
Although the main objective of this systematic review was all-cause mortality, we were also interested in analysing other endpoints reported in a few studies. In the studies in which HR values were available, a meta-analysis was also performed (the pooled results are available in Supplemental Fig. 3).

The risk of sudden death in patients with AHF and BBB was evaluated in two studies that reported a higher risk for patients with LBBB [18] or prolonged QRS interval [34] (but no study evaluated this risk in RBBB) and the pooled HR was 1.301 (95% CI 1.129–1.500) (Supplemental Fig. 3A).

In relation to in-hospital mortality, the results are more controversial: while two studies described an increased risk of in-hospital mortality in patients with LBBB and RBBB [21] or wide QRS interval [17], another study found no significant differences between having and not having LBBB [23].

Seven studies presented the results of composite endpoints. Two found that wide QRS was associated with a high risk of a composite endpoint including cardiovascular death or HF hospitalization, especially in patients with

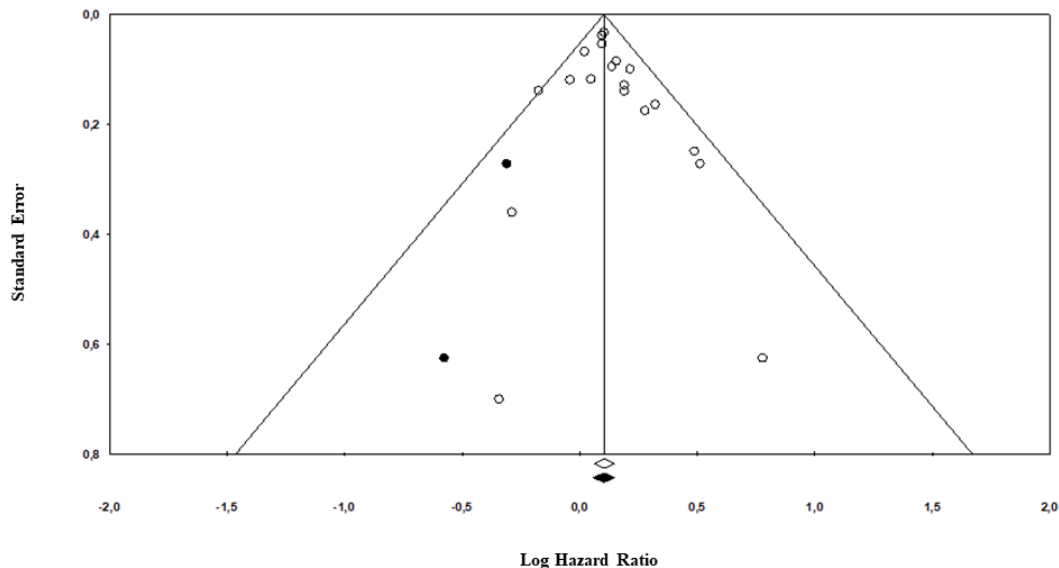




**Fig. 2** Forest plot of hazard risks (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) of all-cause mortality for Bundle Branch Block (BBB). The all-cause mortality analysis demonstrated that BBB is associated with an increased risk of all-cause mortality (HR 1.112; 95% CI

from 1.065 to 1.160;  $I^2=10.2\%$ ). Squares indicate study-specific HR estimates (the size of the square reflects the study-specific statistical weight); horizontal lines indicate the 95% CI; red diamond indicates the pooled HRs

**Funnel Plot of Standard Error by Log Hazard Ratio**



**Fig. 3** No relevant asymmetry is found in the funnel plot to assess for evidence of publication bias (Egger test  $p$  value=0.330). The inclusion of imputed missing studies does not change the main result, overall suggesting that publication bias is unlikely

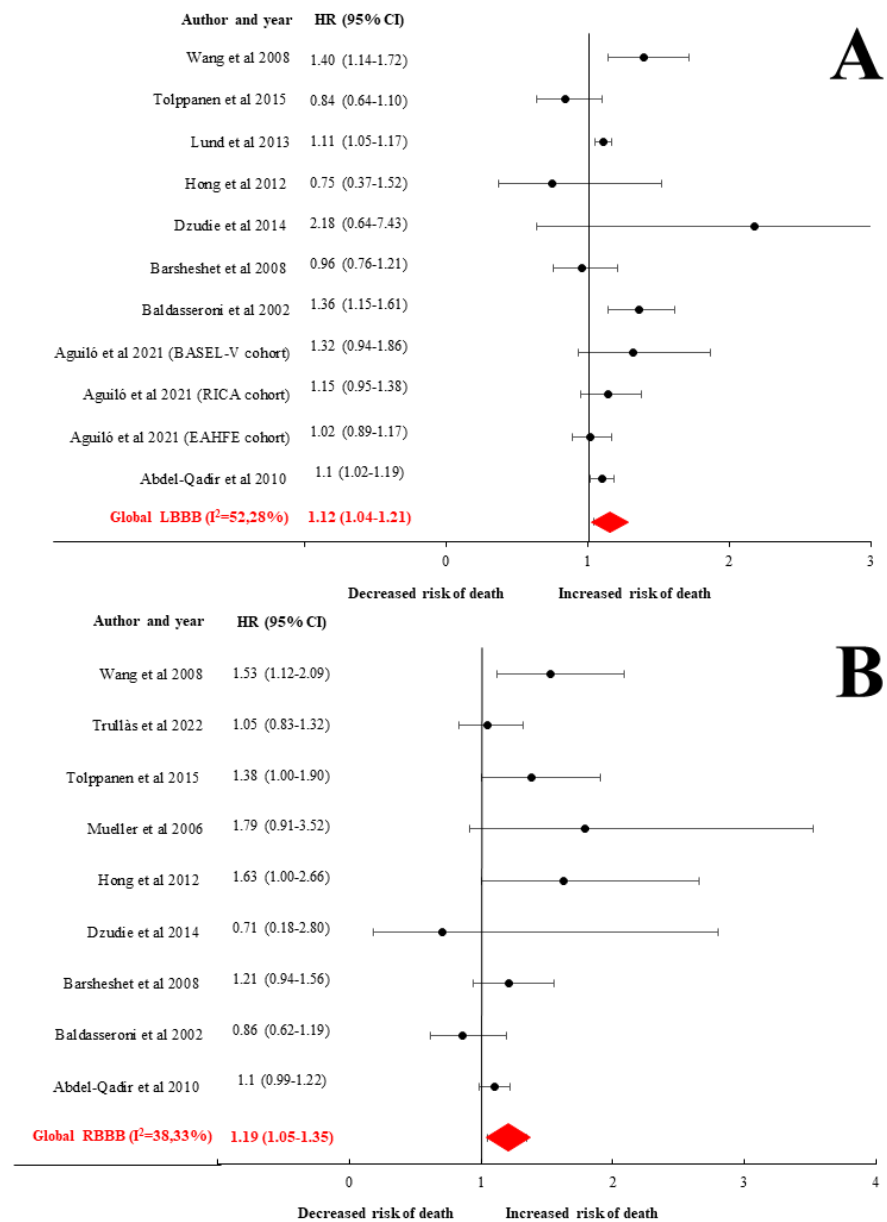
reduced LVEF [20, 34], and the pooled HR was 1.249 (95% CI 1.160–1.345) (Supplemental Fig. 3B).

The remaining five studies evaluated the composite endpoint of all-cause mortality or HF hospitalisation[22,

26–28, 32], and only one reported higher risk, which was limited to patients with LBBB but not with RBBB[22]. BBB was not associated with an increased risk of all-cause mortality of HF hospitalisation, after analysing all

Clinical Research in Cardiology (2023) 112:1020–1043

**Fig. 4 A, B** Forest plot of hazard risks (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) of all-cause mortality for Left (LBBB) and Right (RBBB) Bundle Branch Block. Both LBBB and RBBB are associated with an increased risk of death with HR 1.121; 95% CI from 1.042 to 1.207;  $I^2=52.28\%$  and HR 1.187; 95% CI from 1.045 to 1.348;  $I^2=38.33\%$ , respectively. Squares indicate study-specific HR estimates (the size of the square reflects the study-specific statistical weight); horizontal lines indicate the 95% CI; red diamonds indicate the pooled HRs for LBBB and RBBB



the studies together or after grouping for the type of BBB (pooled HR 1.169 (95% CI 0.999–1.368) (Supplemental Fig. 3C).

Finally, four studies analysed the risk of hospital readmission and found that a wide QRS interval [15, 34], LBBB [21] and RBBB [26] were independent predictors of readmission (HF and cardiovascular readmission). The pooled HR was 1.261 (95% CI 1.159–1.373) (Supplemental Fig. 3D).

## Discussion

The results of this meta-analysis showed that conduction disturbances such as a wide QRS interval or BBB are associated with a modestly 11% increase in the risk of all-cause mortality in patients discharged following hospitalisation for AHF. Furthermore, this increase in risk was present when patients with RBBB and LBBB were evaluated

individually, showing an increased risk for mortality of 18.7% and 12.1%, respectively. These results are consistent as statistical heterogeneity was low and no relevant asymmetry was found in the funnel plot. The cumulative meta-analysis showed that the increased risk of mortality was not statistically significant until 2008. Since then, the number of patients included in the published studies largely increased, making it possible to obtain tighter estimations, which, in turn, achieved statistical significance.

The studies carried out to date on the influence of LBBB on the mortality of patients with AHF have been controversial, finding in some cases (but not all) an increased risk of mortality [14, 18, 20–26, 29, 30]. On analysis of all the studies together including almost 70,000 patients, this meta-analysis showed that the presence of LBBB is associated with a small increase in the risk of death in patients with AHF.

It is important to note that some studies only included patients with a reduced LVEF [20] and in others information on LVEF was obtained in only a few patients [20, 21, 24, 25]. In this sense, Tabrizi et al. [23] reported that patients with LBBB had a higher prevalence of cardiac comorbid conditions than patients with no LBBB, and when adjusting for these comorbidities LBBB was associated with an increased five-year mortality. However, when LVEF was included in the analysis, LBBB no longer had any independent influence on mortality. In the study by Barshehet et al. [24], in which only RBBB was associated with a higher mortality, this correlation was stronger in patients with lower LVEF values. On the other hand, other studies found that the prognostic impact of QRS prolongation is similar in HF with reduced and preserved LVEF [14]. The potential differentiated effect of BBB on mortality according to LVEF should be analysed in further studies.

The relationship of RBBB with mortality in patients with AHF has been less studied and, as for LBBB, its prognostic significance is inconsistent across studies [19, 21, 22, 24–26, 28–30]. Again, in this meta-analysis analysing almost 33,000 patients, we found that the presence of RBBB was associated with a modestly albeit statistically significant increase in the risk of death in patients with AHF. Some studies have also described that this association is more pronounced in patients with a reduced LVEF [25, 26]. These findings are consistent with those of the meta-analysis by Xiong et al. [40] which found that RBBB was associated with an increased risk of all-cause mortality in the general population as well as among patients with heart disease, including both acute (HR 1.11; 95% CI 1.06–1.16) and chronic HF (HR 1.75; 95% CI 1.38–2.22).

Our results show that both LBBB and RBBB are associated with poorer outcomes in AHF. Most recommendations for cardiac resynchronization therapy in patients to overcome electro-mechanical dyssynchrony and improve

prognosis are in patients with LBBB and reduced LVEF [41]. More studies are needed to assess the potential benefit of cardiac resynchronization (or other therapies) in patients with any type of intraventricular conduction abnormalities and in those with a mid-range or preserved ejection fraction.

One clinical implication of these results is that BBB is a “persistent” marker of risk in patients with AHF with the exception of LBBB in the setting of HF with reduced LVEF, which can be amended with cardiac resynchronization therapy. These patients should be allocated to close follow-up, not only for QRS width change but also for changes in LVEF and for other atrioventricular conduction delays that may indicate cardiac pacing. It is important to ensure an early-onset of guideline-directed medical therapy (including the four major pillars of pharmacological treatment) and also consider resynchronization therapy in all patients with heart failure and reduced ejection fraction[42].

To our knowledge, this is the first meta-analysis that analyses the impact of conduction disturbances on the prognosis of patients with AHF. One of the strengths of this meta-analysis is that only prospective studies were included, and prospective designs minimize the potential influence of recall and selection bias, which could be a problem in retrospective case–control studies. Furthermore, as this meta-analysis combined the results from many studies and a high number of patients, we had more statistical power in the estimation of HR estimates than in individual studies.

On the other hand, there are some limitations that should be considered. First, this review included 21 articles from the 4292 initially identified, and despite our efforts to be as exhaustive as possible, we may have missed some (probably few) articles. To avoid this, the reference lists of the eligible articles were also reviewed to detect possible publications not captured in the initial search. Second, the meta-analysis included only studies reporting the adjusted HR values and seven with unknown HR or reporting OR could not be included in the quantitative meta-analysis. Third, some studies presented their data on QRS width, but did not differentiate between LBBB, RBBB and other non-specific intraventricular conduction diseases. Furthermore, QRS duration was considered as a categorical variable (more and less than) but the relationship between QRS width and mortality could also be explored quantitatively. Fourth, this meta-analysis inherently has the limitations of the studies included: most studies were observational and the possibility that the results observed were affected by confounding cannot be ruled out, although most studies controlled for major risk factors for HF. In addition, information regarding the LVEF was not available in all studies and some important data were lacking, for example, information regarding the onset and duration of BBB was not provided in the studies and we cannot rule out the possibility that some BBB could be transitory in the acute setting and with different

influence on prognosis. Even more, information regarding CRT implementation during the follow-up period (that could have modified the prognosis) is not provided in any of the studies in this review.

Finally, as we only included published studies, we cannot exclude the possibility that publication bias may have affected our results, although we found no evidence of such bias.

## Conclusion

In summary, this meta-analysis provides evidence that wide QRS or BBB is associated with a modestly increased risk of all-cause mortality in patients with AHF, and RBBB and LBBB are both individually associated with an increased risk of death.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02105-z>.

**Author contributions** The corresponding author guarantees that all authors meet each of the following characteristics defined by the International Committee of Medical Journal Editors in the criteria for authorship of scientific articles: Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; Final approval of the version to be published; Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Funding** No funding was received for the present study.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

### Ethical standards

The manuscript does not contain clinical studies or patient data.

## References

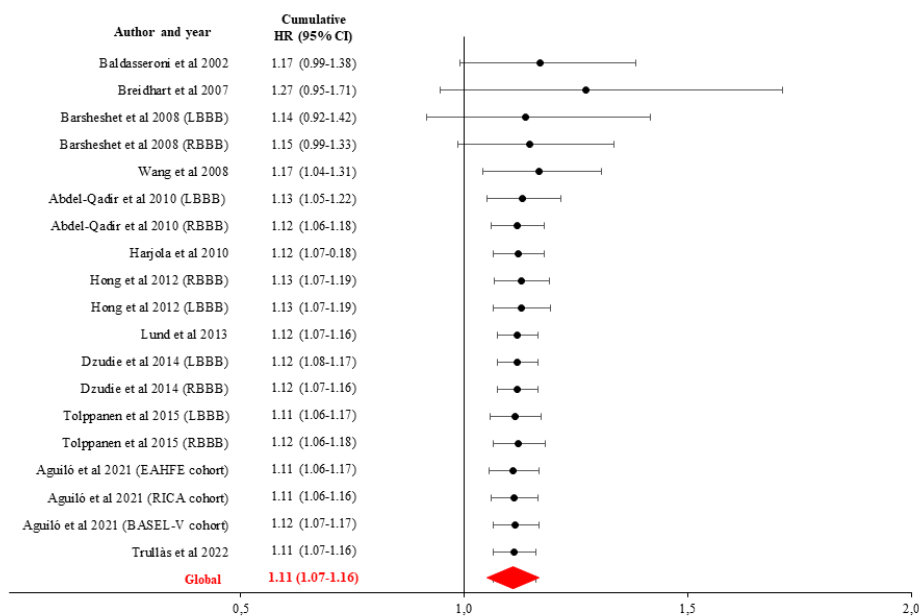
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine SA (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 42(48):4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>
- Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, Givertz MM (2019) Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 73(8):935–944. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.049>
- Kurmani S, Squire I (2017) Acute heart failure: definition, classification and epidemiology. *Curr Heart Fail Rep* 14(5):385–392. <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0351-y>
- Sinnenberg L, Givertz MM (2020) Acute heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 30(2):104–112. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.03.007>
- Miró Ò, López-Diez MP, Cardozo C, Moreno LA, Gil V, Jacob J, Herrero P, Llorens P, Escoda R, Richard F, Alquézar-Arbé A, Masip J, García-Álvarez A, Martín-Sánchez FJ, ICA-SEMES group (2022) Impact of hospital and emergency department structural and organizational characteristics on outcomes of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 75(1):39–49. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.11.022>
- Miró Ò, Aguirre A, Herrero P, Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Llorens P (2015) PAPERICA-2 study: role of precipitating factor of an acute heart failure episode on intermediate term prognosis. *Med Clin (Barc)* 145(9):385–389. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.01.014>
- Madias JE (2007) The resting electrocardiogram in the management of patients with congestive heart failure: established applications and new insights. *Pacing Clin Electrophysiol* 30(1):123–128. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00586.x>
- Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, Sandberg KR, McCullough PA (2002) Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 122(2):528–534. <https://doi.org/10.1378/chest.122.2.528>
- Sandhu R, Bahler RC (2004) Prevalence of QRS prolongation in a community hospital cohort of patients with heart failure and its relation to left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 93(2):244–246. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.09.053>
- Kashani A, Barold SS (2005) Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 46(12):2183–2192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.071>
- Fabiszak T, Łach P, Ratajczak J, Koziński M, Krupa W, Kubica J (2020) Influence of QRS duration and axis on response to cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: a single center study including patients with left bundle branch block. *Cardiol J* 27(5):575–582. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2018.0138>
- Park SJ, On YK, Byeon K, Kim JS, Choi JO, Choi DJ, Ryu KH, Jeon ES (2013) Short- and long-term outcomes depending on electrical dyssynchrony markers in patients presenting with acute heart failure: clinical implication of the first-degree atrioventricular block and QRS prolongation from the Korean Heart Failure registry. *Am Heart J* 165(1):57–64.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.10.009>
- Breidhardt T, Christ M, Matti M, Schrafel D, Laule K, Noveanu M, Boldanova T, Klima T, Hochholzer W, Perruchoud AP, Mueller C (2007) QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. *Heart* 93(9):1093–1097. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.102319>
- Lund LH, Jurga J, Edner M, Benson L, Dahlström U, Linde C, Alehagen U (2013) Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 34(7):529–539. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs305>
- Gouda P, Brown P, Rowe BH, McAlister FA, Ezekowitz JA (2016) Insights into the importance of the electrocardiogram in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 18(8):1032–1040. <https://doi.org/10.1002/ejhf.561>
- Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Hochadel M, Komajda M, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L (2010) Characteristics, outcomes, and

- predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 12(3):239–248. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq002>
17. Václavík J, Špinar J, Vindiš D, Vítovec J, Widimský P, Číhalík Č, Linhart A, Málek F, Táborský M, Dušek L, Jarkovský J, Fedorco M, Felšöci M, Miklík R, Pařenica J (2014) ECG in patients with acute heart failure can predict in-hospital and long-term mortality. *Intern Emerg Med* 9(3):283–291. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0862-1>
  18. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP, Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators (2002) Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 143(3):398–405. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.121264>
  19. Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M, Marchionni N, Marini M, Masotti G, Porcu M, Maggioni AP, Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators (2003) Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Ital Heart J* 4(9):607–613
  20. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, Zannad F, Krasa HB, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Swedberg K, Udelson JE, Cook T, Traver B, Zimmer C, Orlandi C, Gheorghiadu M, Effi of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators (2008) Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA* 299(22):2656–2666. <https://doi.org/10.1001/jama.299.22.2656>
  21. Abdel-Qadir HM, Tu JV, Austin PC, Wang JT, Lee DS (2011) Bundle branch block patterns and long-term outcomes in heart failure. *Int J Cardiol* 146(2):213–218. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.01.012>
  22. Lee JH, Park JJ, Cho Y, Oh IY, Yoo BS, Kim JJ, Kim KH, Kang SM, Baek SH, Jeon ES, Cho MC, Chae SC, Oh BH, Choi DJ (2019) Prognostic implication of ventricular conduction disturbance pattern in hospitalized patients with acute heart failure syndrome. *Korean Circ J* 49(7):602–611. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0290>
  23. Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L, Stenstrand U (2007) Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *Eur Heart J* 28(20):2449–2455. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm262>
  24. Barsheshet A, Leor J, Goldbourt U, Garty M, Schwartz R, Behar S, Luria D, Eldar M, Glikson M (2008) Effect of bundle branch block patterns on mortality in hospitalized patients with heart failure. *Am J Cardiol* 101(9):1303–1308. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.12.035>
  25. Barsheshet A, Goldenberg I, Garty M, Gottlieb S, Sandach A, Laish-Farkash A, Eldar M, Glikson M (2011) Relation of bundle branch block to long-term (four-year) mortality in hospitalized patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 107(4):540–544. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.10.007>
  26. Hong SJ, Oh J, Kang SM, Youn JC, Han S, Jeon ES, Cho MC, Kim JJ, Yoo BS, Chae SC, Oh BH, Choi DJ, Lee MM, Ryu KH, KorHF Registry (2012) Clinical implication of right bundle branch block in hospitalized patients with acute heart failure: data from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry. *Int J Cardiol* 157(3):416–418. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.155>
  27. Dzudie A, Milo O, Edwards C, Cotter G, Davison BA, Damasceno A, Mayosi BM, Mondo C, Ogah O, Ojji D, Sani MU, Sliwa K (2014) Prognostic significance of ECG abnormalities for mortality risk in acute heart failure: insight from the Sub-Saharan Africa Survey of Heart Failure (THESUS-HF). *J Card Fail* 20(1):45–52. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.11.005>
  28. Aguiló O, Trullàs JC, Wussler D, Llorens P, Conde-Martel A, López-Ayala P, Jacob J, Roca-Villanueva B, Gil V, Belkin M, Satué-Bartolomé JA, Mueller C, Miró Ó, INVESTIGATORS OF THE EAHFE, RICA AND BASEL-V REGISTRIES (2022) Prevalence, related factors and association of left bundle branch block with prognosis in patients with acute heart failure: a simultaneous analysis in 3 independent cohorts. *J Card Fail*. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.11.022>
  29. Huvelle E, Fay R, Alla F, Cohen Solal A, Mebazaa A, Zannad F (2010) Left bundle branch block and mortality in patients with acute heart failure syndrome: a substudy of the EFICA cohort. *Eur J Heart Fail* 12(2):156–163. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp180>
  30. Tolppanen H, Siirila-Waris K, Harjola VP, Marono D, Parenica J, Kreutzinger P, Nieminen T, Pavlusova M, Tarvasmaki T, Twerenbold R, Tolonen J, Miklik R, Nieminen MS, Spinar J, Mueller C, Lassus J (2016) Ventricular conduction abnormalities as predictors of long-term survival in acute de novo and decompensated chronic heart failure. *ESC Heart Fail* 3(1):35–43. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12068>
  31. Mueller C, Laule-Kilian K, Klima T, Breidthardt T, Hochholzer W, Perruchoud AP, Christ M (2006) Right bundle branch block and long-term mortality in patients with acute congestive heart failure. *J Intern Med* 260(5):421–428. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01703.x>
  32. Trullàs JC, Aguiló O, Miró Ó, Diez-Manglano J, Carrera-Izquierdo M, Quesada-Simón MA, Álvarez-Rocha P, Llorens P, González-Franco Á, Montero-Pérez-Barquero M, RICA registry researchers (2022) Prevalence and impact on prognosis of right-bundle branch block in patients with acute heart failure: findings from the RICA registry. *Rev Clin Esp (Barc)*. 222(5):272–280. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2021.10.002>
  33. McCullough PA, Hassan SA, Palakkonda V, Sandberg KR, Nori DB, Soman SS, Bhatt S, Hudson MP, Weaver WD (2005) Bundle branch block patterns, age, renal dysfunction, and heart failure mortality. *Int J Cardiol* 102(2):303–308. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.10.008>
  34. Hawkins NM, Wang D, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Yusuf S, Pocock SJ, Ostergren J, Michelson EL, Dunn FG, CHARM Investigators and Committees (2007) Prevalence and prognostic impact of bundle branch block in patients with heart failure: evidence from the CHARM programme. *Eur J Heart Fail* 9(5):510–517. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.11.006>
  35. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, Rautaharju PM, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H, American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology et al (2009) AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 53(11):976–981. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.013>
  36. Willems JL, Robles de Medina EO, Bernard R, Coumel P, Fisch C, Krikler D, Mazur NA, Meijler FL, Mogensen L, Moret P (1985) Criteria for intraventricular conduction disturbances and pre-excitation. World Health Organization/International Society and Federation for Cardiology Task Force Ad Hoc. *J Am Coll Cardiol* 5(6):1261–1275. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(85\)80335-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(85)80335-1)

37. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, Ioannidis JP, Straus S, Thorlund K, Jansen JP, Mulrow C, Catalá-López F, Gøtzsche PC, Dickersin K, Boutron I, Altman DG, Moher D (2015) The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 162(11):777–784. <https://doi.org/10.7326/M14-2385>
38. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM, the PRISMA-DTA Group, Cliff d T, Cohen JF, Deeks JJ, Gatsonis C, Hoof L, Hunt HA, Hyde CJ, Korevaar DA, Leeftang MMG, Macaskill P, Reitsma JB, Rodin R, Rutjes AWS, Salameh JP, Stevens A, Takwoingi Y, Tonelli M, Weeks L, Whiting P, Willis BH (2018) Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement. *JAMA* 319(4):388–396. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19163>
39. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327(7414):557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
40. Xiong Y, Wang L, Liu W, Hankey GJ, Xu B, Wang S (2015) The prognostic significance of right bundle branch block: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Cardiol* 38(10):604–613. <https://doi.org/10.1002/clc.22454>
41. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM, ESC Scientific Document Group (2022) ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 75(5):430. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.04.004>
42. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland J, Coats A, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M et al (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

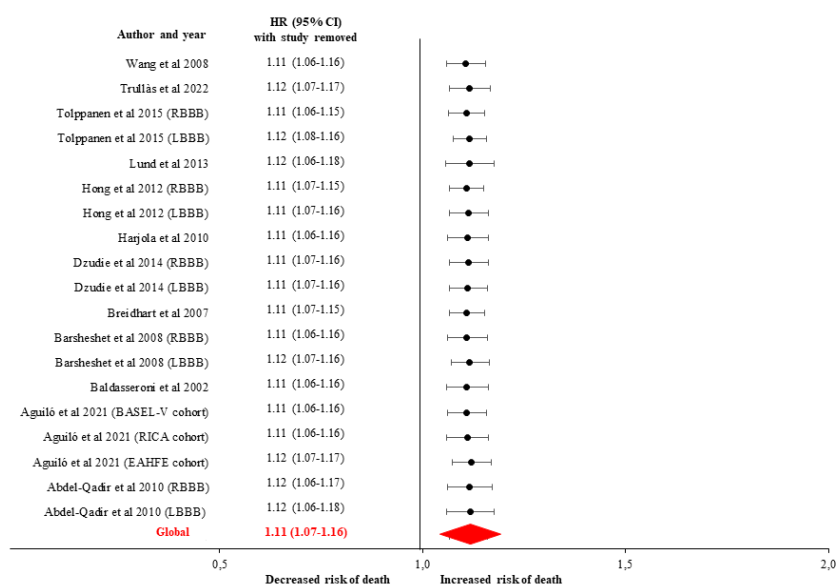
Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

## Supplemental Figure 1



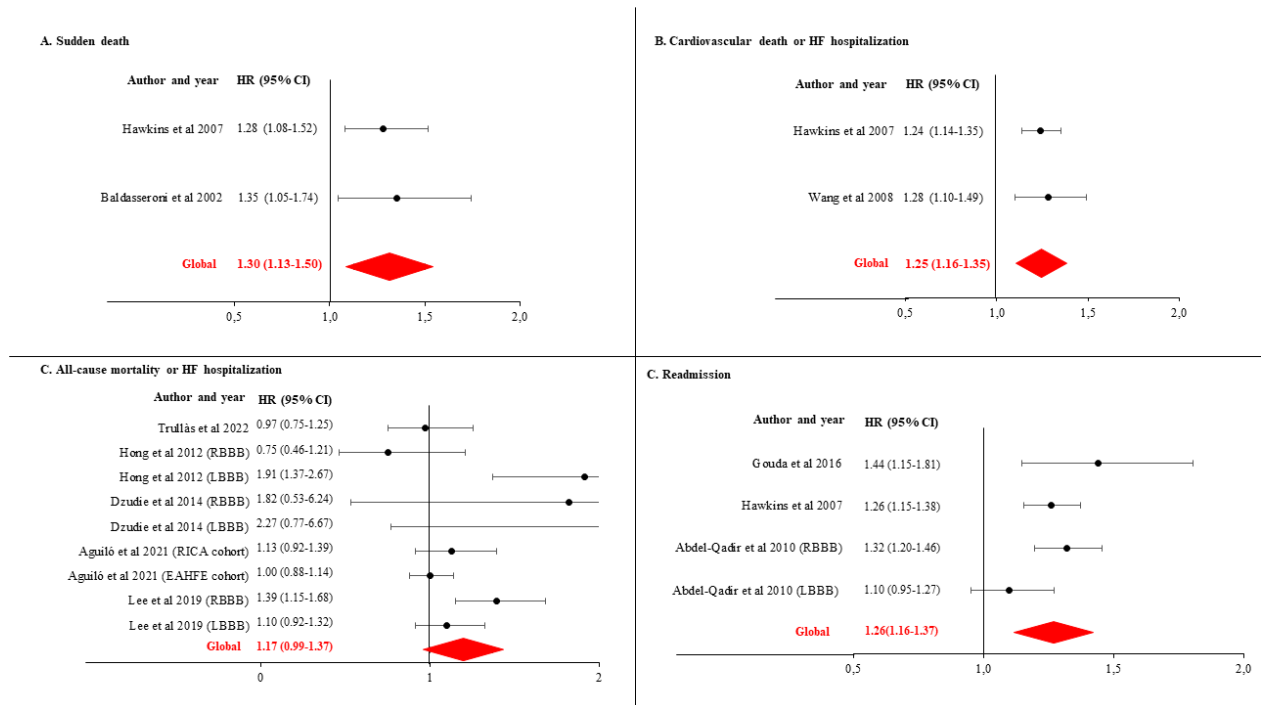
**Supplemental Figure 1.** Cumulative meta-analysis shows that the association of Bundle Branch Block with an increased risk of all-cause mortality was not statistically significant until 2008. Afterwards the effect was consistent over time being the increasing statistical significance the only effect of the progressive accumulation of evidence.

## Supplemental Figure 2



**Supplemental Figure 2.** Sensitivity analysis (in which one study at a time was excluded and the rest analysed) showed that the HR ranged from 1.11 to 1.12, indicating that the calculated effect was not unduly caused by the contribution of a single study.

### Supplemental Figure 3



**Supplemental Figure 3A, 3B, 3C and 3D.** Forest plots of hazard risks (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) of other outcomes for Bundle Branch Block (BBB).



## RESUM DEL TREBALL 3

Davant la variabilitat en els estudis publicats fins al moment, amb controvèrsia sobre si la presència de blocatges de branca i eixamplament en el QRS s'associa a mal pronòstic, i davant els resultats obtinguts en els estudis abans presentats analitzant les cohorts RICA, EAHFE i BASEL, va semblar oportú per respondre millor a aquesta pregunta portar a terme una revisió sistemàtica amb metaanàlisi, que en el nostre coneixement, no s'havia realitzat fins al moment.

L'àmbit de cerca van ser les bases de dades Pubmed, Scopus i Web of Science. Es van identificar estudis en llengua anglesa i espanyola multicèntrics o unicèntrics que incloessin almenys 400 pacients valorant l'associació entre BBB o QRS ample i mortalitat en pacients amb ICA. Es van identificar 21 publicacions de mida heterogènia (entre 403 i 25.171 pacients) i es va dur a terme una taula resum de les principals característiques dels estudis incloent mida de la mostra, etiologia de la insuficiència cardíaca i FEVE, resultats, conclusions i limitacions. En total es van incloure 116.928 pacients. Es va seleccionar el període més llarg de seguiment per comparar els diferents estudis amb valors de HR.

Es van comparar 14 estudis incloent qualsevol alteració en la despolarització reportant un 11% més de risc de mortalitat a llarg termini en aquests malalts [HR 1,11; IC 95% (1,06-1,16)]. Quan s'analitzaven per separat els blocatges, el BBE presentava un 12% més de risc de mortalitat [HR 1,12; IC 95% (1,04-1,21)] per a una mostra global de 66.908 pacients i el BBD un 18% més de mortalitat [HR=1,18; IC 95% (1,05-1,35)] amb una mostra global de 32.877 pacients. La mort sobtada, el reingrés, i l'objectiu combinat de mort cardiovascular o reingrés, també es van incrementar en els pacients amb blocatge de branca o QRS eixamplat encara amb menys estudis inclosos. Per tant, encara que l'augment de risc pot considerar-se modest, el nostre estudi conclou que les alteracions de la conducció intraventricular en l'ECG es comporten com un marcador de mal pronòstic en els pacients amb ICA.

## **OBJECTIU 6. TREBALL 4**

### **QT INTERVAL AND SHORT-TERM OUTCOME IN ACUTE HEART FAILURE**

Òscar Miró, **Oriol Aguiló**, Joan Carles Trullàs, Victor Gil, Begoña Espinosa, Javier Jacob, Pablo Herrero-Puente, Josep Tost, Maria Luisa López-Grima, Pere Comas, Carlos Bibiano, Lluís Llauger, Enrique Martin Mojarro, Maria Pilar López-Díez, Julio Núñez, Zubaid Rafique, Kelly R Keene, Frank Peacock, Pedro Lopez-Ayala, Cristian Mueller, Manuel Montero-Pérez-Barquero, Lluís Mont, Pere Llorens; ICA-SEMES research investigators

Clin Res Cardiol 2023; Apr 1. doi: 10.1007/s00392-023-02173-9

**Factor d'impacte (2022): 5.0**

**Categoria: Q2 CARDIAC & CARDIOVASCULAR  
SYSTEMS**

Clinical Research in Cardiology  
<https://doi.org/10.1007/s00392-023-02173-9>

ORIGINAL PAPER



## QT interval and short-term outcome in acute heart failure

Òscar Miró<sup>1,2</sup> · Oriol Aguiló<sup>3</sup> · Joan Carles Trullàs<sup>4</sup> · Víctor Gil<sup>1</sup> · Begoña Espinosa<sup>5</sup> · Javier Jacob<sup>6</sup> · Pablo Herrero-Puente<sup>7</sup> · Josep Tost<sup>8</sup> · María Luísa López-Grima<sup>9</sup> · Pere Comas<sup>10</sup> · Carlos Bibiano<sup>11</sup> · Lluís Llauger<sup>12</sup> · Enrique Martín Mojarro<sup>13</sup> · María Pilar López-Díez<sup>14</sup> · Julio Núñez<sup>15</sup> · Zubaid Rafique<sup>16</sup> · Kelly R. Keene<sup>16</sup> · Frank Peacock<sup>2,16</sup> · Pedro Lopez-Ayala<sup>2,17</sup> · Christian Mueller<sup>2,17</sup> · Manuel Montero Pérez-Barquero<sup>18</sup> · Lluís Mont<sup>19</sup> · Pere Llorens<sup>5</sup> on behalf of the ICA-SEMES research investigators

Received: 8 October 2022 / Accepted: 9 February 2023  
 © The Author(s) 2023

### Abstract

**Objective** To investigate the association of corrected QT (QTc) interval duration and short-term outcomes in patients with acute heart failure (AHF).

**Methods** We analyzed AHF patients enrolled in 11 Spanish emergency departments (ED) for whom an ECG with QTc measurement was available. Patients with pace-maker rhythm were excluded. Primary outcome was 30-day all-cause mortality and secondary outcomes were need of hospitalization, in-hospital mortality and prolonged hospitalization (>7 days). Association between QTc and outcomes was explored by restricted cubic spline (RCS) curves. Results were expressed as odds ratios (OR) and 95%CI adjusted by patients baseline and decompensation characteristics, using a QTc=450 ms as reference.

The members of the ICA-SEMES research investigators are mentioned in the Acknowledgements section.

✉ Óscar Miró  
 omiro@clinic.cat

- <sup>1</sup> Emergency Department, Hospital Clínic, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain
- <sup>2</sup> The GREAT (Global Research on Acute Conditions Team) Network, Rome, Italy
- <sup>3</sup> Laboratori de Reparació i Regeneració Tissular (TR2Lab), Emergency Department, Hospital d'Olot, Girona, Medical School, Universitat de Vic-Central de Catalunya, Barcelona, Catalonia, Spain
- <sup>4</sup> Laboratori de Reparació i Regeneració Tissular (TR2Lab), Internal Medicine Department, Hospital d'Olot, Girona, Medical School, Universitat de Vic-Central de Catalunya, Barcelona, Catalonia, Spain
- <sup>5</sup> Emergency Department, Short-Stay Unit and Home Hospitalization, Hospital Doctor Balmis, Alicante, Spain
- <sup>6</sup> Emergency Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spain
- <sup>7</sup> Emergency Department, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain
- <sup>8</sup> Emergency Department, Hospital de Terrassa, Barcelona, Catalonia, Spain

- <sup>9</sup> Emergency Department, Hospital Doctor Peset, Valencia, Spain
- <sup>10</sup> Emergency Department, Hospital Sant Joan de Déu de Martorell, Barcelona, Catalonia, Spain
- <sup>11</sup> Emergency Department, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Spain
- <sup>12</sup> Emergency Department, Hospital Universitari de Vic, Barcelona, Catalonia, Spain
- <sup>13</sup> Emergency Department, Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona, Catalonia, Spain
- <sup>14</sup> Emergency Department, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain
- <sup>15</sup> Cardiology Department, Hospital Clínico de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain
- <sup>16</sup> Emergency Department, Ben Taub Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA
- <sup>17</sup> Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB) and Cardiology Department, University Hospital Basel, Basel, Switzerland
- <sup>18</sup> Internal Medicine Department, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain
- <sup>19</sup> Arrhythmia Section, Cardiology Department, Hospital Clínic, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

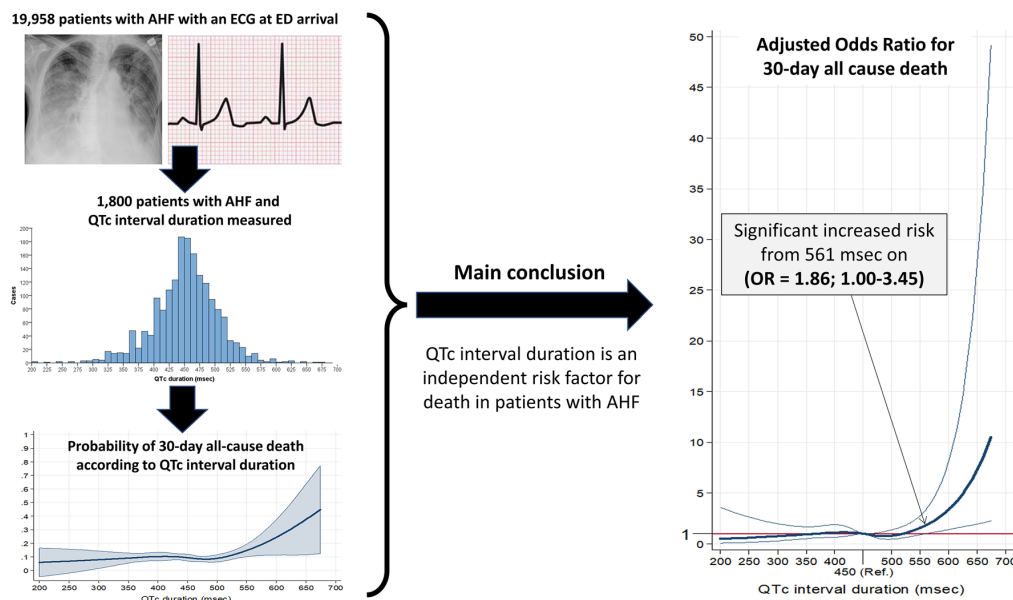
Published online: 01 April 2023

Springer

**Results** Of 1800 patients meeting entry criteria (median age 84 years (IQR = 77–89), 56% female), their median QTc was 453 ms (IQR = 422–483). The 30-day mortality was 9.7%, while need of hospitalization, in-hospital mortality and prolonged hospitalization were 77.8%, 9.0% and 50.0%, respectively. RCS curves found longer QTc was associated with 30-day mortality if > 561 ms, OR = 1.86 (1.00–3.45), and increased up to OR = 10.5 (2.25–49.1), for QTc = 674 ms. A similar pattern was observed for in-hospital mortality; OR = 2.64 (1.04–6.69), for QTc = 588 ms, and increasing up to OR = 8.02 (1.30–49.3), for QTc = 674 ms. Conversely, the need of hospitalization had a U-shaped relationship: being increased in patients with shorter QTc [OR = 1.45 (1.00–2.09) for QTc = 381 ms, OR = 5.88 (1.25–27.6) for the shortest QTc of 200 ms], and also increasing for prolonged QTc [OR = 1.06 (1.00–1.13), for QTc = 459 ms, and reaching OR = 2.15 (1.00–4.62) for QTc = 588 ms]. QTc was not associated with prolonged hospitalization.

**Conclusion** In ED AHF patients, initial QTc provides independent short-term prognostic information, with increasing QTc associated with increasing mortality, while both, shortened and prolonged QTc are associated with need of hospitalization.

### Graphical abstract



**Keywords** Acute heart failure · Electrocardiogram · QTc interval · Outcome · Mortality · Emergency department

### Introduction

Heart failure (HF) is highly prevalent in people over the age of 65 years of age, and constitutes a leading cause of hospitalization and death [1, 2]. Decompensations, termed acute HF (AHF), are a crucial point in the natural history of HF, because most deaths and health care costs are associated with this presentation [2, 3]. Therefore, it is a priority to identify risk factors linked to AHF and adverse outcomes, especially death, to help us to understand and risk stratify patients. This may result in areas of intervention or future research to improve prognosis of patients with HF [4, 5].

A 12-lead electrocardiogram (ECG) is recommended by European Society of Cardiology (ESC) guidelines to be performed early in the evaluation of patients presenting with AHF, as it allows prompt identification of decompensation triggers, especially coronary ischemia and abnormal rhythms such as rapid atrial fibrillation [6]. Alternatively, less attention has been paid to other components of the ECG in patients with AHF. Among them, the QT interval could provide useful information to emergency physicians when evaluating the severity of AHF and the risk of developing short-term adverse events. It is important to note that, as the QT interval reflects the duration of ventricular

depolarization and repolarization, its duration is a function of heart rate. Thus, a heart rate correction (the QT corrected; QTc) is necessary to standardize its measurement [7]. There are four different commonly used methods to calculate QTc; two exponential (Bazett and Fridericia methods) [8, 9] and two linear (Framingham et al. and Hodges et al. methods) [10, 11]. When corrected, the QTc is equal the QT at a heart rate of 60 beats per minute.

Because of the electrical instability and arrhythmogenesis associated with prolonged QTc, QTc duration has been considered useful as prognosticator of long-term adverse outcomes. Using the QTc, several authors have reported a J-shaped association between QTc duration and some adverse events in healthy people and patients with cardiovascular risk factors, including HF [12–18]. However, less evidence exists about the potential utility of QTc duration as marker of decompensation severity and short-term risk for adverse events in patients with AHF. The association between QTc duration and long-term survival was analyzed in a Swiss cohort of 173 consecutive ED AHF patients that had been included in the B-Type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation (BASEL) study during 2001–2002 and followed during 2 years [19]. Although QRS duration was found related to mortality, the authors failed to demonstrate a relationship between QTc and death risk. This lack of correlation may have been a function of the fact that QTc duration was handled as a binary variable, defined as abnormal if > 440 ms. A more recent study using the Korean AHF (KorAHF) registry analyzed 4990 hospitalized patients during 2011–2014 and followed a median 44 months. They used restricted cubic spline (RCS) curves, to allow a more dynamic analysis of the relationship between QTc and long-term mortality, and reported a J-shaped relationship between QTc and mortality for both sexes, with a higher risk of dying for males [20]. Therefore, a more complete understanding of association between QTc and short-term outcomes in patients with AHF, not only limited to death risk nor restricted to hospitalized patients, is an unmet necessity. Accordingly, the purpose of our study was to investigate short-term outcomes in ED AHF patients included in the Epidemiology of AHF in the Emergency Departments (EAHFE) registry.

## Methods

### Setting and patient selection

Extensive details about the EAHFE registry have been reported elsewhere [2, 3, 21]. Briefly, EAHFE is a prospective multicenter registry which includes patients with AHF attended to Spanish EDs, independently of their final

disposition (e.g., admission to a general ward, admission to intensive care unit or discharged home). The current study is a specific secondary analysis of a multipurpose analysis. Diagnosis is initially based on clinical criteria and, whenever it is possible, confirmed by natriuretic peptides or echocardiographic criteria, as recommended by the ESC guidelines [6]. For our analysis, eligible patients were consented and enrolled from 11 Spanish emergency departments participating in the phase EAHFE registry 6 (January–February, 2018) and 7 (January–February, 2019) and met the entry criteria of an ED ECG with QTc measurement available. The sole exclusion was the presence of a ventricular paced rhythms (thus precluding accurate QTc measurement) on the initial ECG. All ECGs were standard 12-lead resting ECGs (25 mm/s paper speed, 10 mm/mV amplitude, and 250 Hz sampling rate) and were inspected visually for quality and incorrect measurements. Extreme values were visually verified or excluded. The QTc value was provided by the electrocardiograph and it was calculated using the Philips QT-interval automatic measurement DXL algorithm. The measurement accuracy of the DXL Algorithm has been measured on the ECGs specified by the IEC 60,601–2-51 standard for safety and performance of analyzing electrocardiographs. The QT interval was measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave, identifying the inflexion point to determine end of T wave defined as the return of voltage to the isoelectric line. (*Philips DXL ECG Algorithm Physician's Guide*). The QT corrections for heart rates were conducted using the Fridericia's cube root exponential formula [9, 22]. We chose Fridericia's formula as it is considered to have higher sensitivity than Bazett's formula in detecting QT prolongation than Bazett's formula. In our study, we used the Fridericia's correction as it is the most frequently displayed in electrocardiographs used in Spanish ED (while Bazett's formula is more frequently used in US, Fridericia's formula is used in many electrocardiographs in Europe). and for centers using Bazett's formula, Bazett-QTc duration was transformed to Fridericia-QTc duration before statistical analyses.

### Independent variables

We recorded age, sex, and 12 variables corresponding to comorbidities that included hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, coronary artery disease (CAD), heart valve disease, peripheral artery disease, cerebrovascular disease, chronic kidney disease (defined as creatinine > 2 mg/mL), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), dementia, active neoplasia and liver cirrhosis. Baseline status was recorded as 3 variables consisting of functional class according to Barthel index, respiratory class according to New York Health Association (NYHA) and left ventricular

ejection fraction (LVEF). Chronic treatment was evaluated by the following medications: diuretics, renin-angiotensin system (RAS) inhibitors, betablockers, mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) and digoxin), and 6 triggers of decompensation were included; infection, rapid atrial fibrillation (defined by a heart rate > 120 bpm plus need of treatment to control such a rapid rhythm), anemia, dietetic-therapeutic transgression, acute coronary syndrome and hypertensive crisis. Vital signs at ED arrival (systolic blood pressure, heart rate, pulse oximetry), 6 lab results (hemoglobin, creatinine, sodium, potassium, NT-proBNP and troponin I) and ECG findings in addition to QTc duration (atrial fibrillation, left-bundle branch block -LBBB-, left ventricular hypertrophy) were documented.

### Endpoint

We considered all-cause mortality during the following 30 days after ED presentation as the primary outcome to assess the severity of the decompensation. As secondary outcomes, we included the need for hospitalization, in-hospital mortality for hospitalized patients and prolonged hospitalization (> 7 days) if discharged from the hospital. Outcome adjudication was performed at the local level by the principal investigator from each center, without independent external review. For this purpose, local investigators telephonically contacted the patient or their relatives, reviewed the patients' medical reports and/or consulted the Spanish death registry.

### Statistical analysis

Quantitative variables are expressed as median and interquartile range (IQR), and qualitative variables as the number of patients and percentages. To avoid dichotomizing QTc duration into a few discrete ordered levels and to avoid imposing linearity, we used an RCS function to model the continuous association of QTc duration and primary and secondary outcomes. Five spline knots were placed at the 5, 27.5, 50, 72.5 and 95 centiles of each continuous variable marginal distribution, following the recommendations of Harrel [23]. The magnitude of the effect of each QTc duration unit change on unadjusted outcomes was graphically assessed. Because the continuous QTc duration was modeled with RCS, its unadjusted and adjusted associations were expressed in a dose-response manner for probability or odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) for each outcome of interest. To compute an OR for the dose-response plots, we a priori chose arbitrarily the QTc duration of 450 ms as the reference value. Adjustment was performed for patient baseline and decompensation characteristics previously cited. Missing values in quantitative variables were replaced by their median, and missing

values in qualitative variables were replaced by their mode. Interaction for 20 independent covariates selected for their influence on outcomes with the relationship between QTc duration and primary outcome was assessed in the adjusted model. For this analysis, we transformed non-dichotomic variables into dichotomous variables following clinical meaningful cut-offs.

As widening of the QRS complex –in the setting of LBBB– leads to QT-interval prolongation without significant alterations to the repolarization duration, we also investigated the potential effect of including patients with LBBB in our study. With this purpose and in addition to investigate interaction of LBBB in the relationship between QTc duration and risk of death at 30 days (primary outcome), we also run 2 sensitivity analyses in the adjusted model for primary outcome, which consisted in: (1) excluding patients with LBBB (sensitivity analysis A); and (2) using the Rautaharju's formula [24] to correct QT duration in patients with LBBB (sensitivity analysis B). The Rautaharju's formula has been proposed to be more precise for patients with LBBB and cover the complete heart rate spectrum [25].

All hypothesis testing was two-tailed and  $p$  values < 0.05, or OR with a 95% CI excluding 1, were considered statistically significant. Data analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences version 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA) and Stata version 16.1 (Stata Corp, College Station, TX, USA), and some graphs were produced using Microsoft Office Power Point version 2019 (Microsoft Corporate Office, Redmond, Washington, USA).

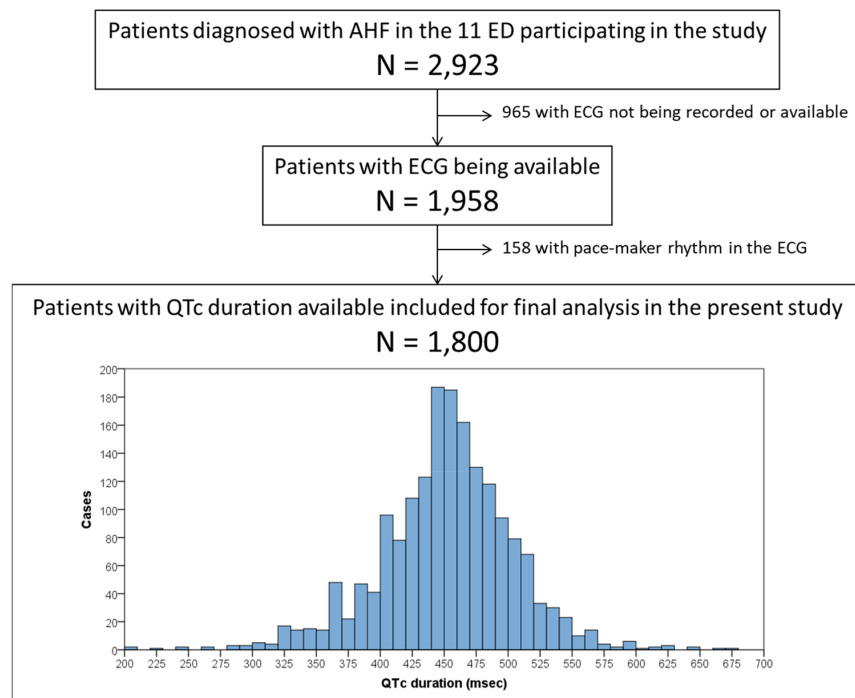
### Ethics

The EAHFE Registry protocol was approved by a central Ethics Committee at the Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo, Spain) with the reference numbers 49/2010, 69/2011, 166/13, 160/15 and 205/17. Due to the non-interventional design of the registry, Spanish legislation allows central Ethical Committee approval, accompanied by notification to the local Ethical Committees. All participating patients gave informed consent to be included in the registry and to be contacted for follow-up. The present study was carried out in strict compliance with the principles of the Declaration of Helsinki.

### Results

We analyzed 1,800 AHF patients for whom an ECG was performed, with a median QTc duration of 453 ms (IQR = 422–483) (Fig. 1). The median age was 84 years (IQR = 77–89), and 56% were women. Overall, reporting rates were very high (above 95%) for almost all population characteristics. Most common comorbidities were

**Fig. 1** Flow chart for patient inclusion and patient distribution according to the QTc interval duration. *ED* emergency department, *ECG* electrocardiogram



*ED*: emergency department; *ECG*: electrocardiogram

hypertension (81%), dyslipidemia (44%), diabetes mellitus (37%) and chronic kidney disease (30%). Additionally, most patients had some degree of functional dependence (Barthel index < 100 points) at baseline in 66%, and respiratory capacity was affected in 76% (NYHA class II–IV). Although left ventricular ejection fraction was reported in only 67% of patients, it was found to be reduced (defined as < 40%) in 25% of patients. The most frequent chronic treatments were diuretics (73%) and RAS inhibitors (51%), but the infrequent use of other heart failure therapies may suggest that goal directed guideline compliant management may have been underutilized.

Overall, the main triggers of decompensation were infection (43%) and rapid atrial fibrillation (14%). Although not considered the cause of decompensation, atrial fibrillation was found on the ECG of 50% of patients. In terms of laboratory data, 70% of patients had a troponin result above the 99th centile, although this was tested in only 57.3% of patients. Additionally, 37% had a very high level of NT-proBNP (> 5000 pg/mL), although this was only tested in 75.9% of patients. Finally, potassium measurement was obtained in all but 8.2% of patients. While potassium abnormalities may alter QTc, this small value is unlikely to have impacted our results. The remainder of baseline and decompensation characteristics are detailed in Table 1.

The 30-day mortality was observed in 175 patients (9.7%). The curve of 30-day all-cause death demonstrates a flattened aspect for QTc duration below 500 ms, and then shows a mortality increase in parallel with increasing QTc (Fig. 2). In regards to secondary outcomes, need of hospitalization, in-hospital mortality and prolonged hospitalization rates were 77.8% (1401 patients), 9.0% (126 out of the 1401 hospitalized patients) and 50.0% (637 out of the 1275 patients hospitalized and discharged alive), respectively. The curve for in-hospital mortality shows a similar shape as that observed for the relationship for prolonged hospitalization. The curve for probability of hospitalization has a U-shape, with risk increased for both at the extremes of long and short QTc, while the curve for prolonged hospitalization does not show a clear pattern (Fig. 2).

Odds ratio adjusted by patient baseline and decompensation characteristics provides similar curves as in the unadjusted analyses for both, primary (Fig. 3) and secondary outcomes (Supplementary Fig. 1). In the adjusted 30-day mortality model, there is a significant increase in risk from QTc above 561 ms (OR 1.86, 1.00–3.45) and higher, with an OR as high as 10.5 (2.25–49.1) for a QTc of 674 ms (Fig. 3). Sensitivity analyses showed a very similar estimation of risk of death at 30 days associated with QTc duration, with adjusted OR being over 1 from around 580 ms, although due to low number of patients with long

**Table 1** Patient characteristics included in the present study

	Total N= 1800 n (%)	Missing values n (%)
Baseline patient characteristics		
Demographic data		
Age (years) [median (IQR)]	84 (77–89)	1 (0.1)
Female	1004 (55.8)	1 (0.1)
Comorbidities		
Hypertension	1455 (81.5)	14 (0.8)
Dyslipidemia	786 (44.0)	14 (0.8)
Diabetes mellitus	662 (37.1)	14 (0.8)
Chronic kidney disease (creatinine > 2 mg/mL)	533 (29.8)	14 (0.8)
Chronic obstructive pulmonary disease	436 (24.4)	14 (0.8)
Coronary artery disease	422 (23.6)	14 (0.8)
Heart valve disease	406 (22.7)	14 (0.8)
Active neoplasia	278 (15.6)	14 (0.8)
Cerebrovascular disease	231 (12.9)	14 (0.8)
Dementia	206 (11.4)	14 (0.8)
Peripheral artery disease	166 (9.3)	14 (0.8)
Liver cirrhosis	25 (1.4)	14 (0.8)
Baseline status		
Barthel Index (points) [median (IQR)]	90 (70–100)	47 (2.6)
NYHA class		
I	413 (23.6)	
II	891 (50.9)	
III	427 (24.4)	
IV	21 (1.2)	
Left ventricular ejection fraction (%) [median (IQR)]	57 (50–65)	596 (33.1)
Chronic treatments		
Diuretics	1291 (72.7)	25 (1.4)
Renin-angiotensin system inhibitors	913 (51.5)	28 (1.6)
Betablockers	841 (47.6)	32 (1.8)
Digoxin	192 (10.6)	32 (1.8)
Mineralocorticosteroid receptor antagonists	185 (10.3)	28 (1.6)
Characteristics of decompensation		
Triggers of decompensation		
Infection	766 (43.2)	28 (1.6)
Rapid atrial fibrillation	248 (14.0)	28 (1.6)
Anemia	117 (6.6)	28 (1.6)
Dietetic-therapeutic transgression	90 (5.1)	28 (1.6)
Acute coronary syndrome	77 (4.3)	28 (1.6)
Hypertensive crisis	62 (3.5)	28 (1.6)
Vitals at ED arrival [median (IQR)]		
Systolic blood pressure (mmHg)	140 (122–155)	15 (0.8)
Heart rate (bpm)	87 (73–102)	59 (3.3)
Pulse oximetry (%)	94 (90–97)	26 (1.4)
Analytical findings		
Hemoglobin (g/L) [median (IQR)]	122 (108–135)	12 (0.7)
Creatinine (mg/mL) [median (IQR)]	1.1 (0.9–1.5)	18 (1.0)
Sodium (mmol/L) [median (IQR)]	140 (137–142)	71 (3.9)
Potassium (mmol/L) [median (IQR)]	4.4 (4.0–4.8)	148 (8.2)
NT-proBNP (pg/mL) [median (IQR)]	3444 (1659–7433)	433 (24.1)

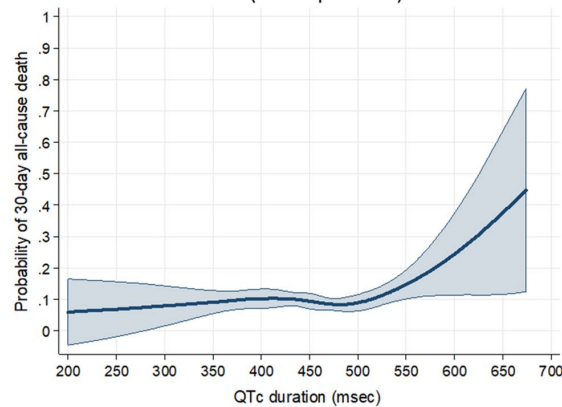


**Table 1** (continued)

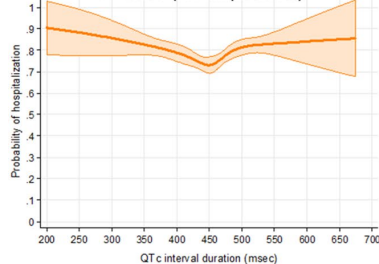
	Total N= 1800 n (%)	Missing values n (%)
Raised troponin	724 (70.2)	768 (42.7)
ECG findings		
Atrial fibrillation	903 (50.2)	0
Left-bundle branch block	192 (10.7)	0
Left ventricular hypertrophy	75 (4.2)	0

**Primary outcome****30-day mortality**

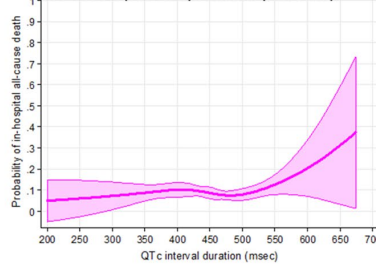
N=1800 (for all patients)

**Secondary outcomes****Need of hospitalization**

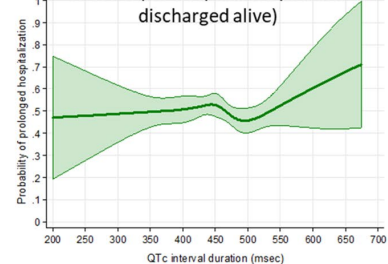
N=1800 (for all patients)

**In-hospital mortality**

N=1401 (for hospitalized patients)

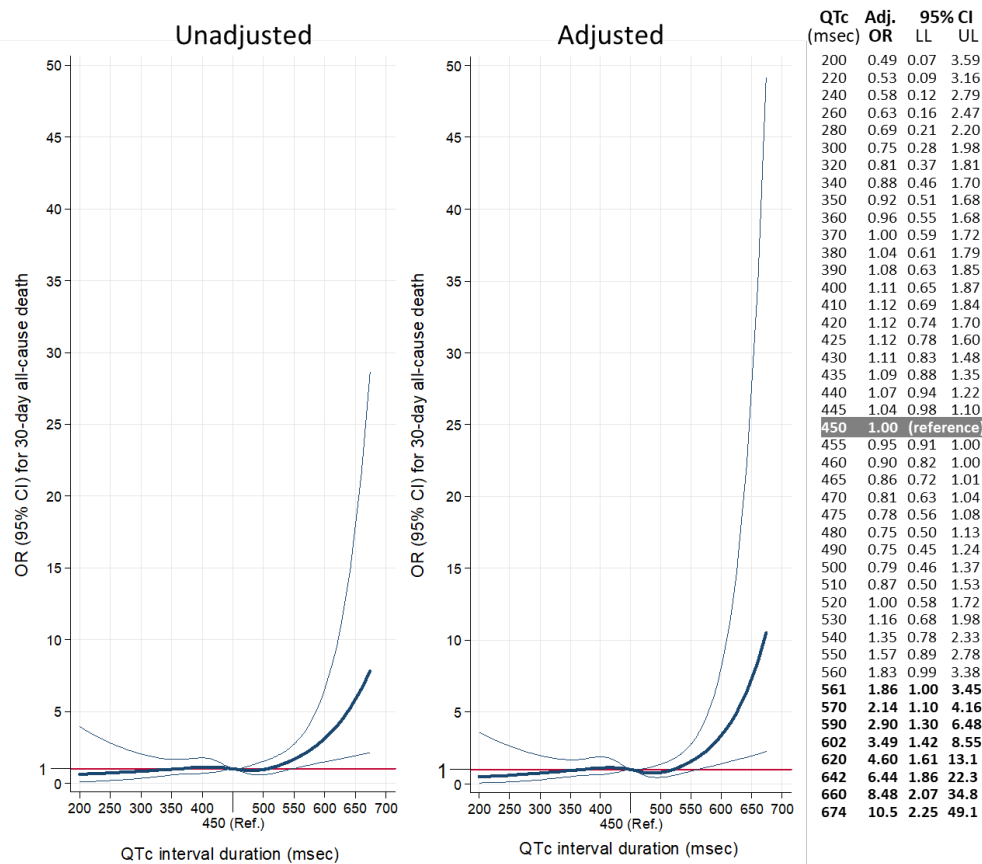
**Prolonged hospitalization (>7 days)**

N=1273 (for hospitalized patients discharged alive)

**Fig. 2** Restricted cubic spline curves showing the observed probability of primary and secondary outcomes according to the duration of the QTc interval duration

QTc duration in both analyses, statistical significance was not present for estimations (Fig. 3). A similar pattern was observed for in-hospital mortality, with QTc above 588 ms having an OR 2.64 (1.04–6.69) and reaching the highest OR of 8.02 (1.30–49.3) for QTc of 674 ms (Fig. 4). Hospitalization risk demonstrated a U-shape characteristic, and

was highest at a QTc 200 ms, OR = 5.88 (1.25–27.6) and at QTc = 588 ms, OR = 2.15 (1.00–4.62). After this point, although OR still increased in some extent up to 2.73 for QTc = 674 ms, it does not achieve statistical significance (95% CI 0.57–12.8, Fig. 4). The risk of prolonged hospitalization was not associated with QTc duration (Fig. 4).



Bold numbers in table denote statistical significance ( $p < 0.05$ )  
 \* Adjusted by baseline patient characteristics and characteristics of decompensation (Table 1)

**Fig 3** Unadjusted and adjusted\* representation of the magnitude of the effect of QTc duration on the primary outcome (30-day all-cause mortality) expressed in a dose-response manner expressed as odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) taking QTc duration of 450 msec as reference. Table on the right presents some selected OR, with 95% CI (LL: lower limit; UL: upper limit).

Analysis of interaction showed that adjusted OR curves for 30-day mortality was only different depending on the NYHA class of patient, being prolonged QTc a significantly worse risk factor for dying in patient on class III–IV than in patients on class I–II (Fig. 5). For the remaining 19 variables tested, no interaction was found (Fig. 5).

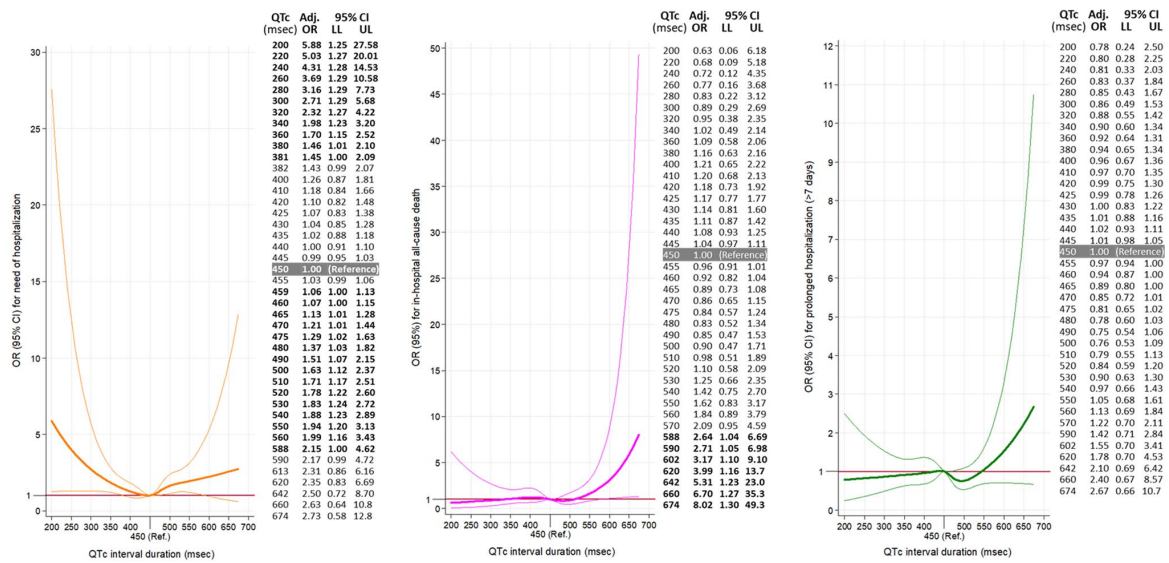
## Discussion

We have found that severity of decompensation in ED AHF, when assessed by the rate of hospitalization, is “U” shaped, with higher rates of admission for QTc below 381 ms, or above 459 ms. Additionally, a prolonged QTc (> 561 ms) is associated with increased risk of 30-day mortality as well as with increased in-hospital mortality risk (> 588 ms), but was not associated with prolonged hospitalization. Notably, all these findings were consistent even after adjusting for age, sex, multiple comorbidities and baseline conditions, as well as for characteristics of decompensation. Remarkably, it is important to note that few studies in AHF patients have been performed in the

ED using the first ECG recorded in ED, and that we have used a continuous analysis of QTc duration, which have demonstrated that risk of dying is progressively increased above 560 ms. As QTc interval has not usually been considered in risk models of patients with HF (AHF), we suggest potential of measurement of QTc duration in risk stratification of patients with AHF should be tested in the future.

Our findings are congruent with previous studies demonstrating an association between prolonged QTc interval and increased mortality in chronic HF patients [15, 16]. However, our study was unique because most prior studies evaluated long-term prognosis, while ours examined short-term outcomes in AHF patients. Interestingly, the nadir for mortality in our study was around 480 ms and represents a right-shift as compared to that in chronic HF [15]. This fact agrees with the recent findings of Park et al., who also reported right-shifted specific nadir in the relationship between QTc duration and long-term mortality (about 440–450 ms in males, and about 470–480 ms in females) [20]. However, we did not find an increase in mortality for shortened QTc, as Park et al. found, where a J-shaped

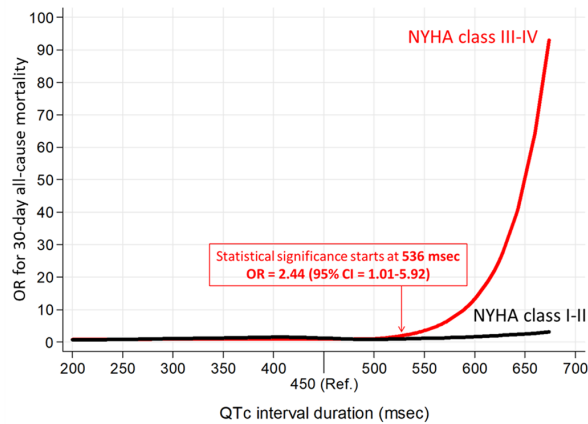
Clinical Research in Cardiology



**Fig. 4** Adjusted\* representation of the magnitude of the effect of QTc duration on the secondary outcomes (left: need of hospitalization; middle: in-hospital all-cause mortality; right: prolonged hospitalization) expressed in a dose–response manner expressed as odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) taking QTc duration

of 450 ms as reference. Tables beside graphs present some selected OR, with 95% CI (LL lower limit, UL upper limit). Bold numbers in table denote statistical significance ( $p < 0.05$ ). \*Adjusted by baseline patient characteristics and characteristics of decompensation (Table 1)

	P (interaction)
Age > 80 years	0.133
Female	0.811
Chronic kidney disease	0.314
Chronic obstructive pulmonary disease	0.859
Coronary artery disease	0.782
<b>NYHA class III-IV</b>	<b>0.044</b>
LVEF < 40%	0.235
On chronic diuretic treatment	0.166
On chronic RAS inhibitors treatment	0.315
On chronic betablockers treatment	0.481
On chronic MRA treatment	0.450
On chronic digoxin treatment	0.966
Infection triggering the AHF episode	0.538
Creatinine > 1.3 mg/dL	0.790
Sodium < 135 mmol/L	0.079
Potassium > 5 mmol/L	0.807
NT-proBNP > 5000 pg/mL	0.725
Raised troponin	0.409
Atrial fibrillation in ECG	0.898
Left-bundle branch block in ECG	0.651



**Fig. 5** Analysis of interactions in the adjusted model (with imputation) for 20 selected variables in the relationship between QTc interval duration and the primary outcome (30-day all-cause mortality). Bold  $p$  values denote statistical significance ( $< 0.05$ ). NYHA Ney

York Health Association, LVEF left ventricular ejection fraction, RAS renin-angiotensin system inhibitors, MRA mineralocorticosteroid receptor antagonists, OR odds ratio, 95% CI 95% confidence interval

association was reported. IEven for extremely short QTc durations, we found a very low risk of death, although this was not statistically significant probably due to the limited number of cases with those values. This lack of association of shortened QTc with mortality may appear contradictory to the findings in other chronic HF studies.

However, it is possible that the negative effects of a short QTc interval manifest slowly in chronic HF patients, and this is the reason why it was only captured by a long-term follow-up as previously reported by Park et al. (mortality at 44 month) but not in ours (in-hospital and 30-day mortality). Remarkably, patients at advanced stages of

HF, those with a baseline respiratory NYHA class III–IV, resulted highly and distinctively vulnerable to prolonged QTc (in comparison with patients at NYHA class I–II).

It is well described that hospitalization rates demonstrate great variability in clinical practice, from country to country, and even from ED to ED [26]. They are highly influenced by subjective perceptions and sometimes hospitalization rates may not match the severity of decompensation in individual patients [27]. The same variability can be applied for length of hospitalization, and prolonged hospitalization as an outcome may even be a less precise and more subjective variable. To some effect, this is demonstrated when comparing the length of hospitalization between Europe and the United States [28, 29], where the former has generally longer inpatient stays. However, we believe that hospitalization rates for AHF can be a surrogate for severity, as the majority of severely decompensated AHF patients are hospitalized and stay longer, while less severe are more likely to be discharged without hospital admission and, if hospitalized, will stay for a shorter period. Thus, a unique, and previously unreported, feature of our findings is the U-shaped curve of hospitalization associated with the extremes of both high and low QTc. Because our study was not designed to identify the underlying physiology linking QTc interval and hospitalization rates, we are unable to fully explain the causal relationship between shortened QTc duration and the need for admission. Hypothetically, the association of QTc interval with the need for hospitalization could be an effective of variation in sympathetic and parasympathetic tone, which are altered in HF patients in general, and to a greater extent in stressed AHF patients in particular, with catecholamines being markedly increased [30, 31]. This hypothesis is supported by several experimental studies suggesting a relatively short QTc duration and repolarization time could be a substrate for multiple-circuit reentry excitation, which would induce atrial/ventricular arrhythmia [32, 33], further worsening the clinical presentation and thus the association with hospitalization. Further studies will need to evaluate the potential for a low QTc admission cut point requirement.

Last, but not least, our study underlines the importance of a more flexible, dynamic exploration of the relationship between a linear variable, like QTc duration, with an outcome. Certainly, the selection of a specific cut point can ignore important relationships between pathology, physiology, and prognosis. However, it is particularly challenging for the clinician to accurately discern slight variations in QTc and use of it in the context of subtle clinical presentations to predict outcomes. Hence, there is an opportunity for artificial intelligence applications to outperform clinicians [34, 35]. Some have demonstrated that machine learning pattern recognition may perform better than physicians using dichotomous cut points. This same technology may offer solutions for the QTc in the near future.

## Limitations

There are some limitations that should be considered. First, as in every observational study, causal relationships cannot be inferred. For example, some data were not recorded in many patients (troponin and natriuretic peptides were lacking in 42% and 24% of cases). Therefore, the results of the current analysis are limited by the retrospective design, as should be considered as hypothesis generating. Second, adjudication of outcomes was made locally, by principal investigators of each center without external overview. However, we used easily identifiable and unequivocal outcomes to overcome the need for external adjudication. Third, although we recorded chronic treatment with digoxin, beta-blockers and the presence of infection or acute coronary syndrome as triggers of the AHF episode (and they were included as covariates in the adjusted model), data on other well-known drugs (such as amiodarone) and medical conditions (such as fever) prolonging QTc were not recorded. Fourth, we did not investigate if diagnostic or therapeutic approaches intending to correct QTc duration were made during hospitalization in patients with abnormal QTc. Therefore, the potential of such correction to improve outcomes is not assessed by the present study. Fifth, Spain has a nationwide universal public health care system, and external validation of our results might be needed to confirm their generalizability. Although performed within a single country, organization of care to patients with HF is not uniform in all Spanish territories [36, 37], and strategies of ambulatory follow-up of patients, specially of those at highest risk of complications, can affect outcomes. Sixth, because this study was performed in a “real world” registry environment, with likely lower rates of guideline directed chronic HF therapy, how the unique finding of a U-shaped curve predicting hospitalization could be impacted by greater rates of chronic HF guideline compliant treatment is unclear. Seventh, our study included a high percentage of elderly AHF patients (as the EAHFE Registry includes all patients diagnosed with AHF in the ED with no age limit, and the only exclusion criteria is that AHF is triggered by an ST-elevation myocardial infarction). Accordingly, they predominantly have preserved ejection fraction, as well as frailty and dependence are frequent in very older population, being both conditions strongly related to mortality [38]. Therefore, application of our results in younger cohort of patients should be taken with caution.

## Conclusions

In patients with AHF, initial measurement of QTc duration in ED provides independent information of short-term outcomes: prolonged QTc duration is associated with mortality

while both, shortened and prolonged duration are associated with need of hospitalization.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02173-9>.

**Acknowledgements** This study was partially supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III supported with funds from the Spanish Ministry of Health and FEDER (PI18/00393). We thank Alícia Díaz for her professionalism in data management.

List of EAHFE researchers: Marta Fuentes, Cristina Gil (Hospital Universitario de Salamanca), Héctor Alonso, Enrique Pérez-Llantada (Hospital Marqués de Valdecilla de Santander), Francisco Javier Martín-Sánchez, Guillermo Llopis García, Mar Suárez Cadenas (Hospital Clínico San Carlos de Madrid), Óscar Miró, Víctor Gil, Rosa Escoda, Sira Aguiló, Carolina Sánchez (Hospital Clínic de Barcelona), Javier Millán (Hospital Politécnico La Fe de Valencia), José Pavón (Hospital Dr. Negrín de Las Palmas de Gran Canaria), Antonio Noval (Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria), María Luisa López-Grima, Amparo Valero, María Ángeles Juan (Hospital Dr. Peset de Valencia), Alfons Aguirre, Maria Àngels Pedragosa, Silvia Mínguez Masó (Hospital del Mar de Barcelona), María Isabel Alonso, Francisco Ruiz (Hospital de Valme de Sevilla), José Miguel Franco (Hospital Miguel Servet de Zaragoza), Ana Belén Mecina (Hospital de Alcorcón de Madrid), Josep Tost, Marta Berenguer, Ruxandra Donea (Consorci Sanitari de Terrassa), Susana Sánchez Ramón, Virginia Carbajosa Rodríguez (Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid), Pascual Piñera, José Andrés Sánchez Nicolás (Hospital Reina Sofía de Murcia), Raquel Torres Garate (Hospital Severo Ochoa de Madrid), Aitor Alquézar-Arbé, Miguel Alberto Rizzi, Sergio Herrera (Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona), Javier Jacob, Alex Roset, Irene Cabello, Antonio Haro (Hospital Universitari de Bellvitge de Barcelona), Fernando Richard, José María Álvarez Pérez, María Pilar López Díez (Hospital Universitario de Burgos), Pablo Herrero Puente, Joaquín Vázquez Álvarez, Belén Prieto García, María García García, Marta Sánchez González (Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo), Pere Llorens, Patricia Javaloyes, Inmaculada Jiménez, Néstor Hernández, Begoña Espinosa, Adriana Gil, Francisca Molina, Tamara García (Hospital General de Alicante), Juan Antonio Andueza (Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid), Rodolfo Romero (Hospital Universitario de Getafe de Madrid), Martín Ruíz, Roberto Calvache (Hospital de Henares de Madrid), María Teresa Lorca Serralta, Luis Ernesto Calderón Jave (Hospital del Tajo de Madrid), Beatriz Amores Arriaga, Beatriz Sierra Bergua (Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza), Enrique Martín Mojarro, Brigitte Silvana Alarcón Jiménez (Hospital Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona), Lisette Travería Bécquer, Guillermo Burillo (Hospital Universitario de Canarias de Tenerife), Lluís Llauger García, Gerard Corominas LaSalle. (Hospital Universitari de Vic de Barcelona), Carmen Agüera Urbano, Ana Belén García Soto, Elisa Delgado Padiál (Hospital Costa del Sol de Marbella de Málaga), Ester Soy Ferrer, María Adroher Muñoz (Hospital Josep Trueta de Girona), José Manuel Garrido (Hospital Virgen Macarena de Sevilla), Francisco Javier Lucas-Imbernón (Hospital General Universitario de Albacete), Rut Gaya (Hospital Juan XXIII de Tarragona), Carlos Bibiano, María Mir, Beatriz Rodríguez (Hospital Infanta Leonor de Madrid), José Luis Carballo (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense), Esther Rodríguez-Adrada, Belén Rodríguez Miranda, Monika Vicente Martín (Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles de Madrid), Pere Coma Casanova, Joan Espinach Alvarós (Hospital San Joan de Deu de Martorell, Barcelona).

**Funding** Open Access funding provided thanks to the CRUE-CSIC agreement with Springer Nature.

**Data availability** The authors confirm that the data supporting the findings of this study are available within the article and its supplementary materials.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors state that they have no conflict of interests with the present work. The ICA-SEMES Research Group has received unrestricted support from Orion Pharma, Novartis and Boehringer. The present study has been designed, performed, analyzed and written exclusively by the authors independently of these pharmaceutical companies.

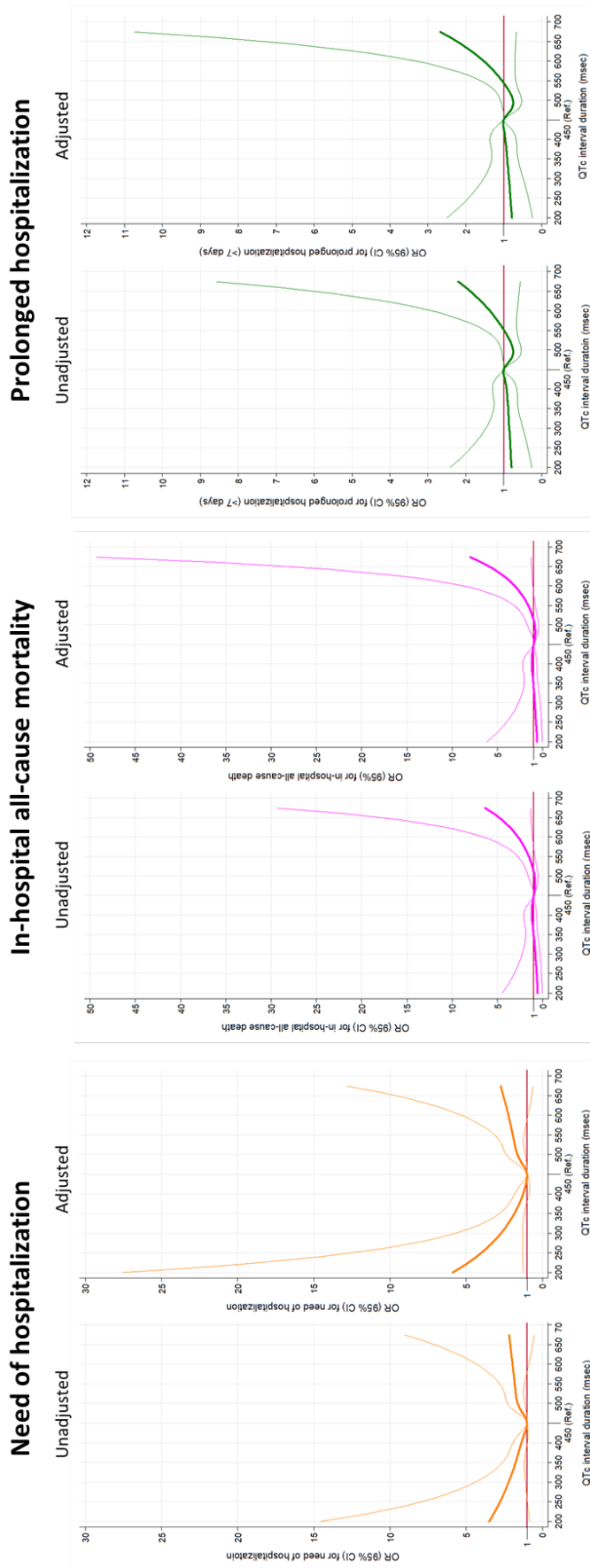
**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

1. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G (2015) Acute heart failure: epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol* 68:245–248. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.11.004>
2. Llorens P, Javaloyes P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero-Puente P, Gil V et al (2018) Time trends in characteristics, clinical course, and outcomes of 13,791 patients with acute heart failure. *Clin Res Cardiol* 107:897–913. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1261-z>
3. Miró Ò, García Sarasola A, Fuenzalida C, Calderón S, Jacob J, Aguirre A et al (2019) Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail* 21:1231–1244. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1567>
4. Kimmoun A, Takagi K, Gall E, Ishihara S, Hammoum P, El Bèze N et al (2021) Temporal trends in mortality and readmission after acute heart failure: a systematic review and meta-regression in the past four decades. *Eur J Heart Fail* 23:420–431. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2103>
5. García-Álvarez A (2021) Safety and the identification of modifiable factors in older patients discharged from the emergency department with acute heart failure. *Emergencias* 33(3):161–162
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
7. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W (2006) QT interval: how to measure it and what is “normal.” *J Cardiovasc Electrophysiol* 17:333–336. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00408.x>
8. Bazett H (1920) An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 7:353–370. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.1997.tb00325.x>
9. Fridericia L (1920) Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. *Acta Med Scand* 53:469–486. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1920.tb18266.x>

10. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D (1992) An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 70(7):797–801. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90562-D](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90562-D)
11. Hodges M, Salerno D, Erlien D (1983) Bazett's QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol* 1:694
12. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J (1991) QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 84(4):1516–1523. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.4.1516>
13. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML et al (2006) Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 47:362–367. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.067>
14. Zhang Y, Post WS, Dalal D, Blasco-Colmenares E, Tomaselli GF, Guallar E (2011) QT-interval duration and mortality rate: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 171:1727–1733. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.433>
15. Brooksby P, Batin PD, Nolan J, Lindsay SJ, Andrews R, Mulen M et al (1999) The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. The United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UKHEART). *Eur Heart J* 20:1335–1341. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.1542>
16. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B (2003) Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 107:1764–1769. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000057980.84624.95>
17. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Køber L, Kirckshoff et al (1998) The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 19:1391–1400. <https://doi.org/10.1053/euhj.1998.1094>
18. Day CP, McComb JM, Campbell RW (1990) QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 63:342–344. <https://doi.org/10.1136/hrt.63.6.342>
19. Breidhardt T, Christ M, Matti M, Schrafl D, Laule K, Noveanu M et al (2007) QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. *Heart* 93:1093–1097. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.102319>
20. Park CS, Cho HJ, Choi EK, Lee SE, Kim MS, Kim JJ et al (2020) J-curve relationship between corrected QT interval and mortality in acute heart failure patients. *Korean J Intern Med* 35:1371–1384. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.030>
21. Benito Lozano M, Miró O, Llorens P, Travería L, Pavón Monzó JM, Noval De La Torre A et al (2021) Acute heart failure in subtropical climates: clinical characteristics, management, and outcomes in the Canary Islands versus continental Spain—the CANAR-ICA study results. *Emergencias*. 33:413–420
22. Zhou SH, Helfenbein ED, Lindauer JM, Gregg RE, Feild DQ (2009) Philips QT interval measurement algorithms for diagnostic, ambulatory, and patient monitoring ECG applications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 14(Suppl 1):S3–S8.23. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.433>
23. Harrell F (2015) Regression modeling strategies, 2nd edn. Springer-Verlag, New York. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-19425-7>
24. Rautaharju PM, Mason JW, Akiyama T (2014) New age- and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. *Int J Cardiol* 174:535–540. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.133>
25. Bogossian H, Linz D, Heijman J, Bimpong-Buta NY, Bandorski D, Frommeyer G et al (2020) QTc evaluation in patients with bundle branch block. *IJC Heart Vascul* 30:100636. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100636>
26. Miró O, López-Díez MP, Rossello X, Gil V, Herrero P, Jacob J et al (2021) Analysis of standards of quality for outcomes in acute heart failure patients directly discharged home from emergency departments and their relationship with the emergency department direct discharge rate. *J Cardiol* 77:245–253. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.09.002>
27. Miró O, Rossello X, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herero-Puente P et al (2019) Analysis of how emergency physicians' decisions to hospitalize or discharge patients with acute heart failure match the clinical risk categories of the MEESI-AHF Scale. *Ann Emerg Med* 74:204–215. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.03.010>
28. Length of stay in hospital: how countries compare—Products Eurostat News—Eurostat (europa.eu). <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20190103-1>. Accessed 22 Aug 2022
29. An R, Wang PP (2017) Length of stay, hospitalization cost, and in-hospital mortality in US adult inpatients with immune thrombocytopenic purpura, 2006–2012. *Vasc Health Risk Manag*. 13:15–21. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S123631>
30. Nielsen JB, Graff C, Pietersen A, Lind B, Struijk JJ, Olesen M et al (2013) J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG study. *J Am Coll Cardiol* 61:2557–2564. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.032>
31. Beinart R, Zhang Y, Lima JA, Bluemke DA, Soliman EZ, Heckbert SR et al (2014) The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *J Am Coll Cardiol* 64:2111–2119. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.039>
32. Greener ID, Monfredi O, Inada S, Chandler NJ, Tellez JO, Atkinson A (2011) Molecular architecture of the human specialised atrioventricular conduction axis. *J Mol Cell Cardiol* 50:642–651. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.12.017>
33. Nattel S (2002) New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415:219–226. <https://doi.org/10.1038/415219a>
34. Schwab K, Nguyen D, Ungab G, Feld G, Maisel AS, Than M et al (2021) Artificial intelligence MacHine learning for the detection and treatment of atrial fibrillation guidelines in the emergency department setting (AIM HIGHER): Assessing a machine learning clinical decision support tool to detect and treat non-valvular atrial fibrillation in the emergency department. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2(4):e12534. <https://doi.org/10.1002/emp2.12534>
35. Peacock WF, Hauser GR, Toshev P, Colovos C, Tamay-Sarver J, Adib A (2021) Artificial intelligence occult sepsis detection in the emergency department: a large, multicenter real-world data study. *Ann Emerg Med* 78:4(S-24). <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2021.09.068>
36. Miró O, Sánchez C, Gil V, Repullo D, García-Lamberechts EJ, González Del Castillo J et al (2022) Current Spanish emergency department organization and clinical practices in caring for patients with acute heart failure. *Emergencias* 34(2):85–94
37. Lorenzo Hernández M, Sanchís J (2022) Management of acute decompensated heart failure in Spain: where are we now? *Emergencias* 34(2):81–82
38. Martín-Sánchez FJ, Parra Esquivel P, Llopis García G, González Del Castillo J, Rodríguez Adrada E, Espinosa B et al (2021) Thirty-day outcomes in frail older patients discharged home from the emergency department with acute heart failure: effects of high-risk criteria identified by the DEED FRAIL-AHF trial. *Emergencias* 33(3):165–173

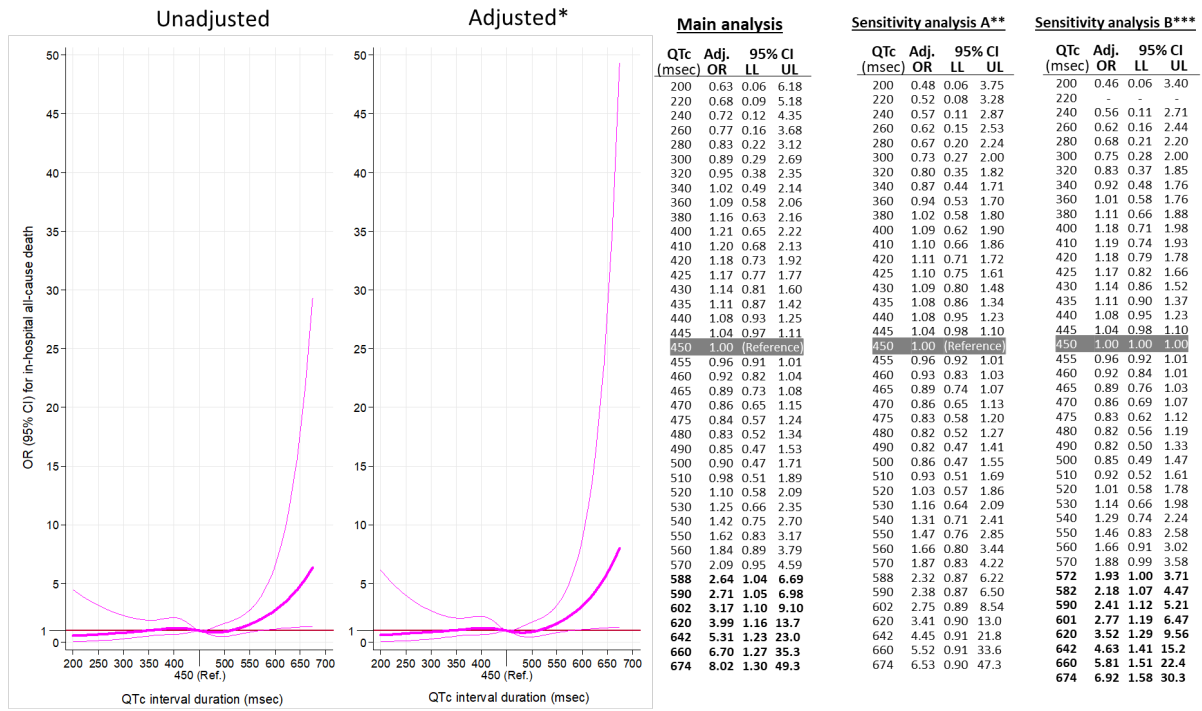
## Supplemental Figure 1



Adjusted by baseline patient characteristics and characteristics of decompensation (Table 1)

**Supplemental Figure 1.** Adjusted\* and unadjusted representation of the magnitude of the effect of QTc duration on the secondary outcomes (left: need of hospitalization; middle: in-hospital all-cause mortality; right: prolonged hospitalization) expressed in a dose-response manner expressed as odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) taking QTc duration of 450 msec as reference.

## Supplemental Figure 2



Bold numbers in table denote statistical significance ( $p < 0.05$ )

Adjusted by baseline patient characteristics and characteristics of decompensation (Table 1)

\*\*Patients with left brunch-bundle block were eliminated in this sensitivity analysis

\*\*\*QT duration was corrected with the Rautaharju's formula in patients with left brunch-bundle block

## Supplemental Figure 2. Sensitivity analysis A and B.



## RESUM DEL TREBALL 4

En aquest estudi s'analitza el paper pronòstic de l'interval QTc en els pacients amb ICA. Prèviament, pocs estudis havien descrit la relació entre les alteracions de l'interval QTc, analitzat com a variable continua, i la mortalitat en els pacients amb ICA.

L'estudi analitza 1800 pacients amb ICA en 11 serveis d'urgències de l'àmbit estatal. Es van recollir 12 comorbiditats, 3 variables referents a l'estat basal, tractament crònic i 6 desencadenants de la descompensació. També es van recollir les constants d'arribada a urgències, anàlisis de laboratori i les alteracions electrocardiogràfiques.

L'objectiu principal va ser la mortalitat 30 dies després de l'estada a urgències. Els objectius secundaris van ser la necessitat d'hospitalització, la mortalitat intrahospitalària i l'estada perllongada a l'hospital (> 7 dies). La variable QT es va analitzar de forma contínua.

La mediana de QTc va ser de 453 ms (rang IQ=422–483). La mortalitat al cap de 30 dies va ser del 9,7% (175 pacients). Les corbes RCS van trobar un augment de risc de mortalitat al cap de 30 dies en QTc perllongat, però no en QTc escurçat [OR 1,86 per a QTc > 561 ms, i va augmentar fins a OR 10,5 per a QTc=674 ms]. Un patró similar es va observar per a la mortalitat intrahospitalària; [OR 2,64, per a QTc=588 ms, i va augmentar fins a OR 8,02 per a QTc=674 ms]. Per contra, la necessitat d'hospitalització tenia una relació en forma de "U", augmentant en pacients amb QTc perllongat [OR 1,06 per a QTc=459 ms i assolint OR 2,15 per a QTc=588 ms] però també en pacients amb QTc escurçat [OR 1,45 per a QTc=381 ms, OR 5,88 per a QTc < 200 ms], Ni l'interval QTc perllongat ni escurçat, es van associar a una hospitalització prolongada.

En conclusió, segons el present estudi, el QTc inicial al servei d'urgències, proporciona informació rellevant de pronòstic a curt termini en els pacients amb ICA: un QTc perllongat s'associa a un augment de mortalitat intrahospitalària i 30 dies després de l'estada a urgències, mentre que tant el QTc perllongat com escurçat, s'associen a una major necessitat d'hospitalització. Per tant, la mesura del QTc en els serveis d'urgències, hauria de ser calculada de forma curosa en aquests pacients per poder fer una millor valoració del seu risc.

## OBJECTIU 7. TREBALL 5

### **Title: Cardiac Resynchronization Therapy in Acute Heart Failure and Left Bundle-Branch Block in a real-life cohort**

**Authors:** Oriol Aguiló<sup>1,2\*</sup>, Joan Carles Trullàs<sup>2,3\*</sup>, Begoña Espinosa<sup>4</sup>, Pedro López-Ayala<sup>5,6</sup>, Víctor Gil<sup>7</sup>, María Luisa López-Grima<sup>8</sup>, Pablo Herrero-Puente<sup>9</sup>, Javier Jacob<sup>10</sup>, María Pilar López-Díez<sup>11</sup>, José Manuel Garrido<sup>12</sup>, Javier Millán<sup>13</sup>, Alfons Aguirre<sup>14</sup>, Pascual Piñera<sup>15</sup>, Christian E. Müller<sup>5,6</sup>, Pere Llorens<sup>4</sup>, Òscar Miro<sup>6,7</sup> (on behalf of the EAHFE research group\*)

#### **Affiliations:**

<sup>1</sup>Emergency Department, Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa, Girona, Catalonia, Spain.

<sup>2</sup>Tissue Repair and Regeneration Laboratory (TR2Lab), Institut de Recerca i Innovació en Ciències de la Vida i de la Salut a la Catalunya Central (IrisCC)

<sup>3</sup>Internal Medicine Department, Hospital d'Olot i Comarcal de La Garrotxa, Girona, Catalonia, Spain

<sup>4</sup>Emergency Department, Short Stay Unit and Hospitalization at Home Unit, Hospital General de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain

<sup>5</sup>Cardiology Department, University Hospital of Basel, Cardiovascular Research Institute Basel, Basel, Switzerland

<sup>6</sup>The GREAT network, Rome, Italy

<sup>7</sup>Emergency Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Catalonia, Spain.

<sup>8</sup>Emergency Department, Hospital Doctor Peset, Valencia, Spain

<sup>9</sup>Emergency Department, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

<sup>10</sup>Emergency Department, Hospital Universitari de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>11</sup>Emergency Department, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain

<sup>12</sup>Emergency Department, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain

<sup>13</sup>Emergency Department, Hospital Politécnico La Fe, Valencia, Spain

<sup>14</sup>Emergency Department, Hospital del Mar, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>15</sup>Emergency Department, Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia, Spain

\*Equal contribution authors

**Corresponding author:** Òscar Miró, Emergency Department, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain. Fax number: +34.93.227.56.93. Phone number: +34.93.227.98.33. Email: [omiro@clinic.cat](mailto:omiro@clinic.cat)

**Acknowledgements:** This study was funded by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, Spain) through the project PI18/00393 and co-funded by the European Union. We also thank Ms. Alicia Díaz her highest professionalism as data manager of the EAHFE cohort.

**\*Members of the EAHFE research group:** Marta Fuentes, Cristina Gil (Hospital Universitario de Salamanca), Héctor Alonso, Enrique Pérez-Llantada (Hospital Marqués de Valdecilla de Santander), Francisco Javier Martín-Sánchez, Guillermo Llopis García, Mar Suárez Cadenas (Hospital Clínico San Carlos de Madrid), Òscar Miró, Víctor Gil, Rosa Escoda, Sira Aguiló, Carolina Sánchez (Hospital Clínic de Barcelona), Javier Millán (Hospital Politécnico La Fe de Valencia), José Pavón (Hospital Dr. Negrín de Las Palmas de Gran Canaria), Antonio Noval (Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria), María Luisa López-Grima, Amparo Valero, María Ángeles Juan (Hospital Dr. Peset de Valencia), Alfons Aguirre, Maria Angels Pedragosa, Silvia Mínguez Masó (Hospital del Mar de Barcelona), María Isabel Alonso, Francisco Ruiz (Hospital de Valme de Sevilla), José Miguel Franco (Hospital Miguel Servet de Zaragoza), Ana Belén Mecina (Hospital de Alcorcón de Madrid), Josep Tost, Marta Berenguer, Ruxandra Donea (Consorci Sanitari de Terrassa), Susana Sánchez Ramón, Virginia Carbajosa Rodríguez (Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid), Pascual Piñera, José Andrés Sánchez Nicolás (Hospital Reina Sofía de Murcia), Raquel Torres Garate (Hospital Severo Ochoa de Madrid), Aitor Alquézar-Arbé, Miguel Alberto Rizzi, Sergio Herrera (Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona), Javier Jacob, Alex Roset, Irene Cabello, Antonio Haro (Hospital Universitari de Bellvitge de Barcelona), Fernando Richard, José María Álvarez Pérez, María Pilar López Díez (Hospital Universitario de Burgos), Pablo Herrero Puente, Joaquín Vázquez Álvarez, Belén Prieto García, María García García, Marta Sánchez González (Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo), Pere Llorens, Patricia Javaloyes, Inmaculada Jiménez, Néstor Hernández, Begoña Espinosa, Adriana Gil, Francisca Molina, Tamara García (Hospital General

de Alicante), Juan Antonio Andueza (Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid), Rodolfo Romero (Hospital Universitario de Getafe de Madrid), Martín Ruíz, Roberto Calvache (Hospital de Henares de Madrid), María Teresa Lorca Serralta, Luis Ernesto Calderón Jave (Hospital del Tajo de Madrid), Beatriz Amores Arriaga, Beatriz Sierra Bergua (Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza), Enrique Martín Mojarro, Brigitte Silvana Alarcón Jiménez (Hospital Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona), Lisette Travería Bécquer, Guillermo Burillo (Hospital Universitario de Canarias de Tenerife), Lluís Llauger García, Gerard Corominas LaSalle. (Hospital Universitari de Vic de Barcelona), Carmen Agüera Urbano, Ana Belén García Soto, Elisa Delgado Padial (Hospital Costa del Sol de Marbella de Málaga), Ester Soy Ferrer, María Adroher Muñoz (Hospital Josep Trueta de Girona). José Manuel Garrido (Hospital Virgen Macarena de Sevilla), Francisco Javier Lucas-Imbernón (Hospital General Universitario de Albacete), Rut Gaya (Hospital Joan XXIII de Tarragona), Carlos Bibiano, María Mir, Beatriz Rodríguez (Hospital Infanta Leonor de Madrid), José Luis Carballo (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense), Esther Rodríguez-Adrada, Belén Rodríguez Miranda, Monika Vicente Martín (Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles de Madrid). Pere Coma Casanova, Joan Espinach Alvarós (Hospital San Joan de Deu de Martorell, Barcelona).

## Abstract

**Objectives:** To determine the prevalence, characteristics, timing of implementation and prognosis of patients with left bundle branch block (LBBB) and acute heart failure (AHF) treated with cardiac resynchronization therapy (CRT) in a real-life cohort.

**Methods and results:** We analysed the characteristics of 729 patients with AHF and LBBB at the time of inclusion in the EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency) cohort to determine the indication for CRT, timing of implementation and its impact on 10-year all-cause mortality. The median age was 82 years and there was a high burden of comorbidities and functional dependence. The median left-ventricle ejection fraction (LVEF) was 40%. Forty-six (6%) patients were treated with CRT at some point during follow-up, with a median time of delay for CRT implementation of 960 (IQR=1147 days) and at least 108 more untreated patients fulfilled criteria for CRT. Patients receiving CRT were younger, had different comorbidities, less functional dependence (higher Barthel index) and lower LVEF values. The median follow-up was 5.7 years (95% CI: 5.6-5.8) and CRT was not

associated with changes in 10-year mortality (adjusted HR 1.33, 95% CI: 0.72-2.48; p-value 0.4). When compared with untreated patients fulfilling criteria for CRT, very similar results were observed (adjusted HR 1.34, 95% CI: 0.67-2.68).

**Conclusions:** In this real-world cohort, CRT implementation was delayed and underused in patients with AHF and LBBB. Under these circumstances, CRT is not associated with a reduction in all-cause mortality in the long term.

**Keywords:** Heart Failure; Bundle-Branch Block; Cardiac Resynchronization Therapy; Prognosis; Mortality.

## Introduction

Heart failure (HF) is a prevalent clinical syndrome with high morbidity and mortality rates. The prognosis of patients with HF has improved considerably in the last decades but it remains poor and the improvement in prognosis has been confined to those with reduced ejection fraction (HFrEF), in approximately 50% of all patients with HF [1]. Cardiac resynchronization therapy (CRT) was approved in 2005 to treat patients with refractory HF. In appropriately selected individuals, CRT improves cardiac function, enhances quality of life, and reduces morbidity and mortality [1, 2]. Nonetheless, assessing the response to CRT is challenging and different studies have shown that patients with left bundle-branch block (LBBB) morphology are more likely to respond favourably to CRT. Current guidelines recommend the use of CRT in symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration  $\geq 150$  ms and LBBB QRS morphology and with a left-ventricle ejection fraction (LVEF)  $\leq 35\%$  despite optimal medical treatment to improve symptoms and reduce morbidity and mortality [2, 3]. The question of the timing of CRT is controversial, and as the efficacy of the medical treatment can be limited in patients with LBBB, earlier CRT implementation has been suggested [3]. Nevertheless, despite being one of the most effective therapies to treat the symptoms of patients with HFrEF, up to two-thirds of eligible patients are not referred for CRT and causes leading to disregarding CRT have not been extensively investigated. Moreover, there is considerable heterogeneity in CRT use among the different European countries, with Italy having the highest implantation rates (followed by Denmark and the Czech Republic) and the Ukraine the lowest [4, 5].

The aim of the present study was to determine the indication and timing for CRT and its impact on prognosis in patients with HF and LBBB from a real-live registry: the Spanish EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments) cohort.

## Methods

### Study population and patient selection

The present study was a secondary analysis of patients included in the EAHFE registry, the design of which has been explained in greater detail elsewhere [6]. Briefly, the EAHFE cohort is a prospective multicentre registry which includes patients with acute HF (AHF) attended in 45 Spanish Emergency Departments (EDs) independently of their final disposition after the first medical presentation (admission to a general ward, admission to intensive care unit or discharged home). Follow-up visits are mandatory at 90 and 365 days after hospital discharge and subsequently the vital status of the patients is reviewed annually. The EAHFE cohort design was approved by the Ethics Committees of all the participating hospitals. The study was performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki and written informed consent was obtained from all participating patients. For the present secondary analysis, we included patients from the EAHFE registry with LBBB in whom information on the electrocardiogram (ECG) at baseline and vital status were available. Patients with pacemaker or CRT at the time of inclusion in the registry were excluded from this analysis.

### Classificatory variables

Patients with LBBB were classified according to whether they were treated or not with CRT. This included patients receiving CRT after compensation for the index AHF episode as well as patients with CRT implantation at some point during their follow up.

Those who were not treated with CRT at any time during follow-up were classified according to whether they had or did not have criteria for CRT. Criteria for patients with LBBB to be treated with CRT implantation were to have for CRT a LVEF  $\leq 35\%$  and receiving optimal medical treatment.

### Independent variables

We included age and sex, variables corresponding to patient baseline status (Barthel index,

New York Heart Association [NYHA] and LVEF), 15 comorbidities (smoking, hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus, coronary artery disease, heart valve disease, peripheral artery disease, cerebrovascular disease, atrial fibrillation, chronic HF, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, dementia, active neoplasia and liver cirrhosis) and baseline treatments.

### Endpoints

The main outcome was all-cause mortality during 10 years of follow-up. Time was considered from the day of hospital discharge after treatment and stabilization of the decompensation. Patients dying during the index AHF episode before discharge (in-hospital mortality) were not included in the analysis. Outcome adjudication was carried out at a local level by the principal investigators of each center. For this purpose, local investigators contacted with patients or relatives by phone, reviewed patients' medical reports and/or consulted the of national healthcare registry (as more than 99% of Spanish population is covered by the public healthcare system) to check for patient death.

### Statistical analysis

Quantitative variables are expressed as median and interquartile range (IQR). Qualitative variables are expressed as the number of patients and percentages. The chi-square or Fisher exact tests (as needed) were used to compare distribution of qualitative variables in patients with and without RCT. The non-parametric Mann–Whitney U test was used to compare quantitative variables. Ten-year all-cause mortality for the whole cohort was plotted using the Kaplan-Meier method. The reverse Kaplan-Meier method was used to calculate the median follow-up time in the cohort. A multivariable Cox proportional hazards model was used to evaluate the association of CRT with 10-year all-cause death. To account for indication bias, we adjusted for known reasons for treatment selection (i.e., known reasons for indicating CRT), which resulted in conditioning for: age, sex, optimal medical therapy, baseline cardiac rhythm, LVEF and Barthel index. To avoid immortal time bias (i.e., patients in the CRT group could not have died until receiving the CRT, hence there is an interval during which the outcome event could not have occurred), we modelled CRT as a time dependent covariate by building a time-dependent set with the *tmerge* function of the *survival* package of R software [7]. In addition to reporting the hazard ratio (HR) for patients receiving CRT, a conditional effects plot was constructed to represent the survival probability of an

“average” subject who either did or did not receive CRT [8]. As sensitivity analysis, we calculated the adjusted HR for patients receiving CRT using as the comparator only those patients who did not receive CRT but had criteria for CRT implementation.

Statistical significance was accepted if the p value was  $<0.05$  or if the 95% confidence interval (CI) excluded the value 1. All the statistical analyses were performed with the Statistical Package for Social Sciences version 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA) and R Foundation for Statistical Computing (version 4.1.2).

## Results

For the present study, 729 patients with AHF and LBBB not previously treated with pacemaker or CRT were included (**Figure 1**). The baseline characteristics are presented in detail in **Table 1**. Briefly, patients with AHF and LBBB from the EAHFE registry had advanced age (median age 82 years), a high burden of comorbidities (the most frequent being hypertension (84%), chronic HF (66%), dyslipidaemia (46%), diabetes mellitus (45%) and atrial fibrillation (43%) and some degree of functional dependence (measured with the Barthel index). With respect to the LVEF, the median [IQR] was 40 [25] and the predominant category according to LVEF was HFrEF, which comprised 46% of patients.

There were 46 patients (6.3%) treated with CRT at some point in the follow-up, with a median [IQR] time for CRT implementation of 960 [1147] days. When comparing treated and untreated patients (**Table 1**), patients treated with CRT were younger, had different comorbidities (less hypertension, atrial fibrillation and dementia and more dyslipidaemia and smoking habit), less functional dependence (higher Barthel index values) and lower LVEF values. The only difference found according to treatment was that patients from the CRT group were less frequently treated with loop diuretics.

In addition to the 46 patients treated with CRT, there were 108 patients with LVEF less than or equal to 35%, on optimal treatment (fulfilling criteria for CRT according to guidelines) at their initial evaluation for inclusion in the EAHFE cohort and had not received CRT at any point during follow-up. This means that in only 3 in 10 patients (46 out of 154) fulfilling criteria for CRT the device was finally implanted. Characteristics associated with not receiving CRT in this subgroup were very similar to those observed for the whole group of patients with LBBB not treated with CRT (**Table 1**).



## Outcome

The median follow-up was 5.7 years (95% CI: 5.6-5.8). Kaplan-Meier survival curves for 10-year all-cause mortality stratified according to CRT are presented in **Figure 2A** and survival probability curves for an average patient of our cohort in the CRT or no CRT group are presented in **Figure 2B**.

When comparing patients with and without CRT, there was a lack of evidence supporting CRT as a beneficial therapy for reducing 10-year mortality (adjusted HR 1.33, 95% CI: 0.72-2.48; p-value 0.4). Sensitivity analysis using only untreated patients fulfilling criteria for CRT showed very similar results (adjusted HR 1.34, 95% CI: 0.67- 2.68).

## Discussion

In this large series of real-life patients with AHF and LBBB we found that after a long-term follow-up, CRT was only applied in 46 (6%) patients, with RCT being implemented after a median time of nearly 3 years. The remaining 683 patients were not treated with CRT and, in those for whom information on the LVEF was available, 108 would have been potential candidates for CRT according to guidelines recommendations (LVEF  $\leq$  35% and optimal medical treatment). Therefore, at least 154 out of 729 patients (21%) were candidates to receive CRT at the time of inclusion in the EAHFE cohort, although only 3 in 10 were finally treated despite the long follow-up performed in the present study. Other studies have reported percentages of eligible patients ranging between 5 and 10%<sup>9</sup> but these studies included unselected patients hospitalized with HF and not only patients with LBBB.

Advanced age, comorbidities and functional status could explain, in part, this late and scarce CRT implementation. Other factors that may have contributed to this very delayed and low implementation of CRT are preserved or mildly-reduced LVEF (43%) or mildly symptomatic patients (NYHA functional class II in 51% of patients) at the time of inclusion, a low percentage of optimal medical treatment for HF<sub>r</sub>EF and/or the presence of atrial fibrillation at baseline (43%).

The presence of LBBB in the context of HF constitutes a marker of a more evolved cardiac disease and it is associated with an increased risk of all-cause mortality [3, 10]. It is therefore important, especially when the LVEF is reduced, to carefully assess the indication of

CRT to improve the prognosis. In view of the results and consistent with other studies, it seems that the use of CRT is highly delayed and underused [4, 5, 9] and there is room for improvement to increase its use, as clinical trials have demonstrated that CRT is clearly associated with an improvement in patient symptoms, functional capacity and survival.

In the present study, treatment with CRT was not associated with an improvement in long-term prognosis despite adjusting the analysis for possible confounding factors as well as selection and immortal time biases. The high risk of death at 10 years of follow-up in advanced-age patients with comorbidities after an episode of AHF (survival was less than 25%) along with the delay in implementing CRT are likely to outweigh the benefits of implementing CRT in this population. Furthermore, it is important to note that CRT studies were mostly performed 20 years ago and thereby prior to the widespread use of current HF therapies, and medical therapy may well have improved substantially, so that even in this specific phenotype, this expensive invasive intervention may no longer provide improved mortality, but it may still provide improved quality of life.

There are some limitations in this study that should be considered. First, although we accounted for confounding by indication bias by adjusting for known reasons for CRT treatment indication (e.g., sinus rhythm, LVEF and optimal medical therapy), we were unable to adjust for all the known reasons (e.g. QRS duration) as they were not recorded in our data set. As a result, comparisons of risks for an outcome between exposed (CRT) and unexposed (no CRT) subjects would be biased toward a higher risk among the exposed (CRT), explaining (in part) why we observed a lack of evidence for benefits in 10-year mortality for CRT. Second, patient classification was based on LVEF values at inclusion and this value was missing in 10% of cases. In addition, LVEF is a dynamic value that can change throughout the evolution and natural history of HF (improving in some cases and worsening in others) and some patients can be reclassified according to the new LVEF values. In the present study we did not have this information which could have modified the criteria for implementing CRT.

In conclusion, and despite these limitations, this real-world national cohort provides evidence that CRT implementation is delayed and underused in patients with AHF and LBBB. Under these circumstances, CRT does not improve all-cause mortality in long term follow-up.

## Statements and Declarations

**Competing Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Funding:** This study has been funded by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, Spain) through the project PI18/00393 and co-funded by the European Union.

## References

- 1.- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- 2.- Cleland, J. G. F., Bristow, M. R., Freemantle, N., Olshansky, B., Gras, D., Saxon, L., Tavazzi, L., Boehmer, J., Ghio, S., Feldman, A. M., Daubert, J. C., & de Mets, D. (2022). The effect of cardiac resynchronization without a defibrillator on morbidity and mortality: an individual patient data meta-analysis of COMPANION and CARE-HF. *European journal of heart failure*, 24(6), 1080–1090. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2524>
- 3.- Glikson, M., Nielsen, J. C., Kronborg, M. B., Michowitz, Y., Auricchio, A., Barbash, I. M., Barrabés, J. A., Boriani, G., Braunschweig, F., Brignole, M., Burri, H., Coats, A. J. S., Deharo, J. C., Delgado, V., Diller, G. P., Israel, C. W., Keren, A., Knops, R. E., Kotecha, D., Leclercq, C., ... Witte, K. K. (2022). 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 24(1), 71–164. <https://doi.org/10.1093/europace/euab232>
- 4.- Raatikainen, M. J., Armar, D. O., Zeppenfeld, K., Merino, J. L., Levya, F., Hindriks, G., & Kuck, K. H. (2015). Statistics on the use of cardiac electronic devices and electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology countries: 2014 report from the European Heart Rhythm Association. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 17 Suppl 1, i1–i75. <https://doi.org/10.1093/europace/euu300>

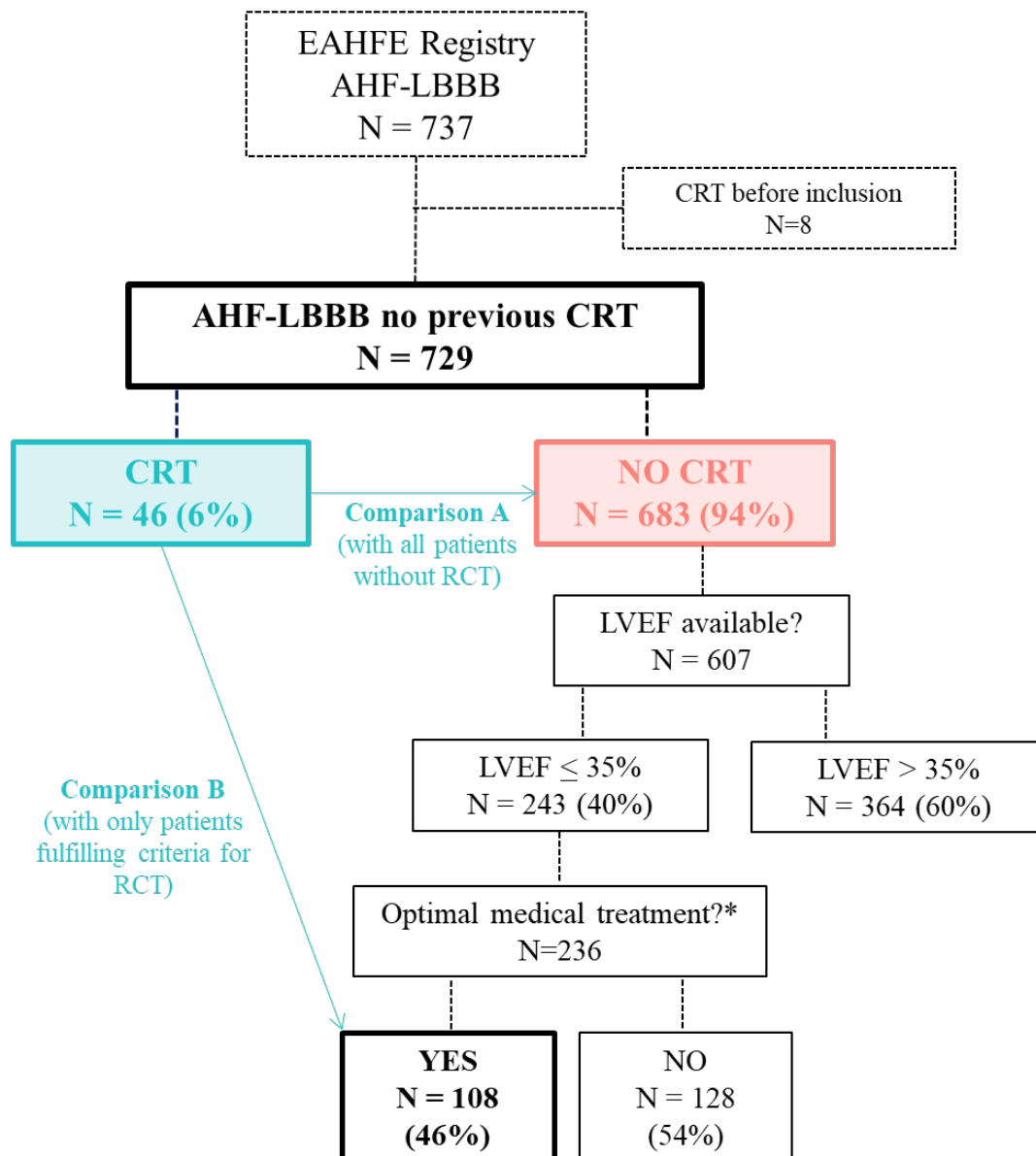
- 5.- Mullens, W., Auricchio, A., Martens, P., Witte, K., Cowie, M. R., Delgado, V., Dickstein, K., Linde, C., Vernooy, K., Leyva, F., Bauersachs, J., Israel, C. W., Lund, L. H., Donal, E., Boriani, G., Jaarsma, T., Berruezo, A., Traykov, V., Yousef, Z., Kalarus, Z., ... Leclercq, C. (2020). Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: A joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*, 22(12), 2349–2369. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2046>
- 6.- Llorens, P., Javaloyes, P., Martín-Sánchez, F. J., Jacob, J., Herrero-Puente, P., Gil, V., Garrido, J. M., Salvo, E., Fuentes, M., Alonso, H., Richard, F., Lucas, F. J., Bueno, H., Parissis, J., Müller, C. E., Miró, Ò., & ICA-SEMES Research Group (2018). Time trends in characteristics, clinical course, and outcomes of 13,791 patients with acute heart failure. *Clinical research in cardiology*, 107(10), 897–913. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1261-z>
- 7.- Lévesque, L. E., Hanley, J. A., Kezouh, A., & Suissa, S. (2010). Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, b5087. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5087>
- 8.- Bradburn, M. J., Clark, T. G., Love, S. B., & Altman, D. G. (2003). Survival analysis part II: multivariate data analysis--an introduction to concepts and methods. *British journal of cancer*, 89(3), 431–436. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601119>
- 9.- Osmanska, J., Hawkins, N. M., Toma, M., Ignaszewski, A., & Virani, S. A. (2018). Eligibility for cardiac resynchronization therapy in patients hospitalized with heart failure. *ESC heart failure*, 5(4), 668–674. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12297>
- 10.- Aguiló, O., Castells, X., Miró, Ò., Mueller, C., Chioncel, O., & Trullàs, J. C. (2022). The prognostic significance of bundle branch block in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*, 10.1007/s00392-022-02105-z. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02105-z>

**Table 1.** Baseline characteristics and differences according to cardiac resynchronization therapy.

	AHF with LBBB N=729	Missing N (%)	CRT N=46	No CRT (all patients) N=683	P*	No CRT (only patients fulfilling criteria for CRT) N=108	P*
<b>Demographic data</b>							
Age (years) - median [IQR]	82 [13]	0	66.9 [16.1]	82.8 [11.9]	<b>&lt;0.001</b>	81.4 [11.9]	<b>&lt;0.001</b>
Sex female	381 (52.3%)	0	20 (43.5%)	361 (52.9)	0.226	46 (42.6%)	1.000
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) - median [IQR]	27.6 [5.8]	309 (42%)	29.2 [20.3]	27.4 [6.0]	0.063	27.7 [5.9]	0.062
<b>Comorbidity</b>							
Active smoker	47 (6.4%)	169 (23.2%)	5 (13.5%)	42 (8.0%)	<b>0.017</b>	9 (10.2%)	0.197
Hypertension	612 (84.0%)	1 (0.1%)	33 (71.7%)	579 (84.9%)	<b>0.034</b>	92 (85.2%)	0.051
Dyslipidaemia	333 (45.7%)	2 (0.3%)	28 (60.9%)	305 (44.8%)	<b>0.046</b>	50 (46.3%)	0.098
Diabetes mellitus	325 (44.6%)	1 (0.1%)	23 (50.0%)	302 (44.3%)	0.449	62 (57.4%)	0.398
Coronary artery disease	233 (32.0%)	1 (0.1%)	10 (21.7%)	223 (32.7%)	0.143	58 (53.7%)	<b>&lt;0.001</b>
Heart valve disease	211 (28.9%)	1 (0.1%)	14 (30.4%)	197 (28.9%)	0.867	41 (38.0%)	0.372
Peripheral arterial disease	68 (9.3%)	1 (0.1%)	4 (8.7%)	64 (9.4%)	1.000	8 (7.4%)	0.785
Cerebrovascular disease	89 (12.2%)	1 (0.1%)	4 (8.7%)	85 (12.5%)	0.641	11 (10.2%)	0.775
Atrial fibrillation	312 (42.8%)	1 (0.1%)	10 (21.7%)	302 (44.3%)	<b>0.003</b>	45 (41.7%)	<b>0.018</b>
Chronic heart failure	478 (65.6%)	24 (3.3%)	27 (60.0%)	451 (68.3%)	0.252	90 (83.3%)	<b>0.002</b>
Chronic kidney disease	198 (27.2%)	1 (0.1%)	12 (26.1%)	186 (27.3%)	1.000	38 (35.2%)	0.270
COPD	152 (20.9%)	2 (0.3%)	9 (19.6%)	143 (21.0%)	1.000	18 (16.8%)	0.683
Dementia	69 (9.3%)	54 (7.4%)	0 (0%)	68 (10.8%)	<b>0.016</b>	<b>9 (9.8%)</b>	<b>0.034</b>
Active cancer	88 (12.1%)	54 (7.4%)	8 (18.6%)	80 (12.7%)	0.246	14 (15.2%)	0.620
Cirrhosis	6 (0.8%)	54 (7.4%)	0 (0%)	6 (0.9%)	1.000	0 (0%)	-
<b>Baseline status</b>							
NYHA class		37 (5.1%)					
I	170 (23.3%)		7 (16.7%)	163 (25.1%)	0.059	17 (16.8%)	
II	373 (51.2%)		31 (73.8%)	342 (52.6%)		57 (56.4%)	0.133
III	147 (20.2%)		4 (9.5%)	143 (22.0%)		26 (25.7%)	
IV	2 (0.3%)		0 (0%)	2 (0.3%)		1 (1.0%)	
LVEF (%) - median [IQR]	40 [25]		35 [24]	40 [25]	<b>0.017</b>	30 [10]	<b>&lt;0.001</b>
Preserved LVEF (≥50%)	252 (34.6%)		12 (21.6%)	240 (39.5%)		0 (0%)	
Mildly Reduced LVEF (41-49%)	64 (8.8%)	76 (10.4%)	3 (6.5%)	61 (10.0%)	0.085	0 (0%)	<b>&lt;0.001</b>
Reduced LVEF (≤40%)	337 (46.2%)		31 (67.4%)	306 (50.4%)		108 (100%)	
Barthel index (points) - median [IQR]	90 [30]	68 (9.3%)	100 [0]	90 [30]	<b>&lt;0.001</b>	95 [23]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Chronic treatments at home</b>							
Loop diuretics	477 (65.4%)	11 (1.5%)	19 (41.3%)	458 (68.2%)	<b>&lt;0.001</b>	83 (76.9%)	<b>&lt;0.001</b>
RAASI	463 (63.5%)	11 (1.5%)	35 (71.6%)	428 (63.7%)	0.111	108 (100%)	<b>&lt;0.001</b>
Beta-blockers	369 (50.6%)	10 (1.4%)	23 (50.0%)	346 (51.4%)	0.880	108 (100%)	<b>&lt;0.001</b>
MRA	139 (19.1%)	10 (1.4%)	11 (23.9%)	128 (19.0%)	0.440	26 (24.1%)	0.983
Optimal treatment 1 (RAASI+BB)	256 (35.1%)	11 (1.5%)	21 (45.7%)	235 (35.0%)	0.154	108 (100%)	<b>&lt;0.001</b>
Optimal treatment 2 (RAASI+BB+MRA)	56 (7.7%)	11 (1.5%)	8 (17.4%)	48 (7.1%)	<b>0.021</b>	26 (24.1%)	0.360

\*Bold p values denote statistical significance ( $p < 0.05$ )

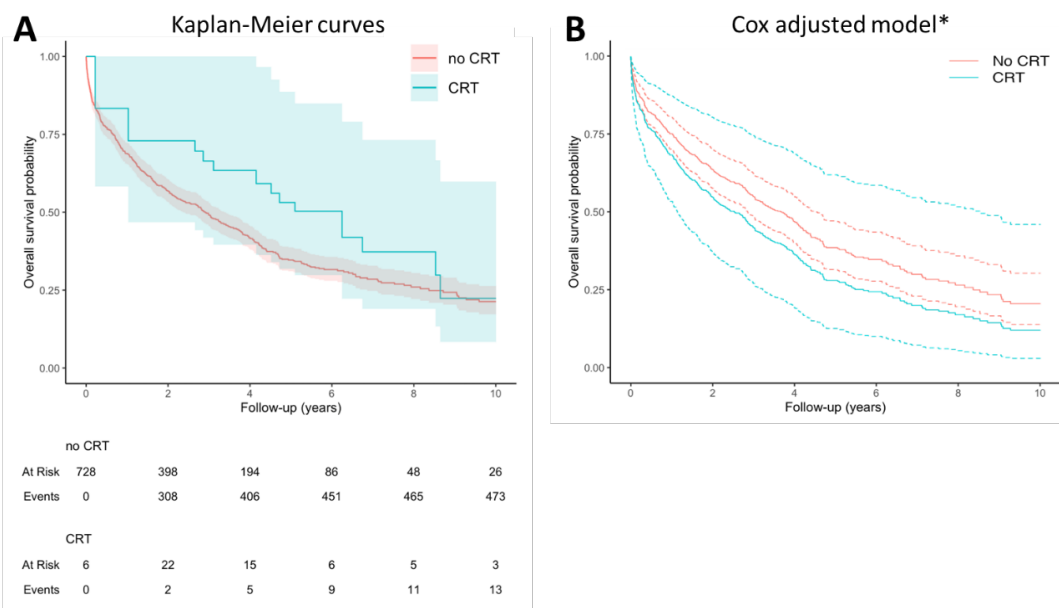
**Abbreviations:** BMI: body mass index; COPD: chronic pulmonary obstructive disease; CRT: cardiac resynchronization therapy; IQR: interquartile range; LBBB: left bundle branch block; LVEF: left ventricular ejection fraction; MRA: mineral corticosteroid-receptor blockers; NYHA: New York Heart Association; RAASI: renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (includes angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists or angiotensin receptor-neprilysin inhibitors); BB: beta-blockers

**Figure 1:** Flowchart for patient inclusion and analysis

\*Optimal medical treatment includes renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta blockers

*Abbreviations:* AHF: acute heart failure; CRT: cardiac resynchronization therapy; LBBB: left bundle-branch block; LVEF: left-ventricle ejection fraction

**Figure 2:** Analysis of survival. Panel A shows the Kaplan-Meier curves with cardiac resynchronization therapy (CRT) with CRT modelled as a time dependent covariate to avoid the immortal time bias due to the fact that patients in the CRT group could not have died until receiving the CRT, hence there is an interval during which the outcome event could not have occurred. For this reason, despite 46 patients being included in the CRT group, the number of patients at risk in this group at time zero is 6 instead of 46, and then the number of patients at risk increases (as they are treated with RCT) or decreases (as they die or are censored) during follow-up. Panel B shows the survival probability obtained in the adjusted Cox model with conditional effects of an “average” subject which either received or did not receive CRT.



\*Conditioned to median age (82), female sex, no atrial fibrillation, not on optimal medical therapy, left ventricular ejection fraction of 40% and a Barthel index of 90 points.

*Abbreviations:* CRT: cardiac resynchronization therapy

## RESUM DEL TREBALL 5

En aquest estudi s'analitza l'ús de la TRC en 729 pacients amb morfologia de BBE de la cohort *EAHFE* i la seva relació amb el pronòstic a llarg termini. L'objectiu primari va ser la mortalitat per qualsevol causa als 10 anys de seguiment. Els pacients presentaven una mitjana d'edat de 82 anys, una elevada càrrega de comorbiditats, algun grau de dependència funcional (mesurada amb l'índex de Barthel) i una FEVE del 40% de mediana. Es va realitzar tractament amb TRC en 46 pacients (6,3%) en algun moment del seguiment amb un temps mitjà des de la inclusió fins a la implementació de 960 dies.

Els pacients tractats amb TRC eren més joves, presentaven diferents comorbiditats (menys hipertensió, fibril·lació auricular i demència amb més dislipèmia i fumadors), menys dependència funcional (valors més alts de l'índex de Barthel) i menors valors de FEVE. L'única diferència trobada segons el tractament va ser que els pacients del grup TRC van ser menys tractats amb diürètics de nansa. Hi va haver 108 pacients amb  $FEVE \leq 35\%$ , amb tractament òptim (complint els criteris de TRC segons les directrius) que no van rebre TRC en cap moment del seguiment. Les característiques associades en aquest subgrup van ser molt similars a les observades per a tot el grup de pacients amb BBE que no van ser tractats amb TRC.

Les corbes de supervivència de Kaplan-Meier van comparar la mortalitat per qualsevol causa en els 2 grups i van concloure una manca d'evidència que recolzés la TRC com a teràpia beneficiària per reduir la mortalitat als 10 anys [HR=1,33; IC 95% (0,72-2,48); p= 0,4]. Un fet important és que la TRC només es va aplicar en 46 (6%) pacients, i dels 683 pacients restants que no van ser tractats amb TRC -segons la informació de què disposem sobre la seva FEVE-, 108 d'ells serien candidats potencials a TRC segons les recomanacions de les guies (FEVE<35% i tractament mèdic optimitzat). Altres estudis han informat de percentatges de pacients elegibles que oscil·len entre el 5 i el 10%, però aquests estudis inclouen pacients no seleccionats hospitalitzats per IC i no només pacients amb BBE.

Alguns factors que podrien explicar la baixa proporció d'implementació de la TRC en la cohort *EAHFE* són l'edat avançada, les comorbiditats i l'estat funcional dels pacients. També hi poden haver contribuït la FEVE preservada o lleugerament reduïda (43%), els pacients lleugerament simptomàtics (classe funcional II de la NYHA: 51%), un baix percentatge de tractament mèdic



optimitzat en els pacients amb IC amb FEVE reduïda i la presència de fibril·lació auricular en un elevat percentatge de pacients (43%).

Els nostres resultats, d'acord amb altres estudis previs, reflecteixen una infrautilització de la TRC i un marge de millora per augmentar-ne l'ús, ja que està clarament associat a una millora del pronòstic. Tanmateix, en el present estudi, el tractament amb TRC no es va associar a una millora en el pronòstic a llarg termini tot i ajustar l'anàlisi per possibles factors de confusió, així com la selecció i els biaixos temporals immortals. Per tant, és probable que el risc de mortalitat després d'un episodi d'ICA en pacients d'edat avançada amb comorbiditats després de 10 anys de seguiment, superi els beneficis de la implementació de la TRC en aquesta població.

## V Discussió

---



Els resultats de la present tesi doctoral demostren l'important paper que tenen les alteracions electrocardiogràfiques en el pronòstic dels pacients amb ICA.

La IC és una patologia amb una elevada prevalença, especialment en l'edat avançada i, encara que el tractament mèdic ha aconseguit augmentar la supervivència d'aquesta malaltia en la fase crònica, la morbimortalitat a causa de les seves descompensacions, relacionada amb l'envelliment poblacional, continua incrementant-se i això repercuteix de forma considerable en el nostre sistema de salut.

En aquest sentit, els esforços terapèutics en la ICA s'han centrat en el tractament de les descompensacions, però la cerca de models predictius i variables que permetin estratificar el risc de les descompensacions, permet anar més enllà i ajudar a comprendre millor l'abordatge d'aquesta patologia i el seu pronòstic. L'escala MEESI ha estat una eina que ha demostrat la seva utilitat en la predicció de mortalitat 30 dies després de l'estada a urgències en els pacients amb ICA<sup>68</sup>, però els pacients tipificats com a “baix risc” que són donats d'alta, presenten riscos més elevats de consulta i hospitalització 30 dies després de l'alta al servei d'urgències<sup>72</sup> [HR 1,86; IC 95% (1,57-2,20) i HR 1,92; IC 95% (1,54-2,40) respectivament] en comparació amb els pacients ingressats, per la qual cosa és necessari desenvolupar nous models que prediguin aquests esdeveniments adversos. La nostra hipòtesi de treball es basa en el fet que les alteracions electrocardiogràfiques en els pacients amb ICA poden condicionar el pronòstic i ajudar a predir esdeveniments adversos i, considerem que amb els resultats que s'han obtingut, hem ajudat a clarificar el paper d'aquestes alteracions.

El primer treball de la tesi, analitza la prevalença i el pronòstic dels pacients amb BBD hospitalitzats per ICA de la cohort RICA. El nostre estudi constata una prevalença del 10,9% (IC 95% 9,9-12), i és similar a la d'altres estudis observacionals previs, en els que s'havien reportat prevalences entre 5,4-14%. La mortalitat anual és del 18,7% (IC 95% 17,5-20,0) i l'esdeveniment combinat (mort o reingrés cardiovascular en els primers 90 dies després de l'alta) del 15,8% (IC 95% 14,6-17,0) sense trobar diferències significatives en els pacients amb BBD i sense BBD en cap de les dues categories. En la nostra cohort el BBD s'associa a gent de més edat, de sexe masculí, fumadors i FEVE preservada. Encara que alguns estudis previs s'havia constatat un augment de la mortalitat, aquest havia estat de forma predominant en pacients amb FEVE deprimida<sup>111, 120-122, 125</sup> en els quals, el fet de presentar un BBD, constitueix un marcador de

disfunció ventricular dreta, i pot indicar la presència d'una hipertensió pulmonar que condiciona el pronòstic dels malalts. També s'ha de tenir en compte, com han demostrat alguns estudis<sup>189</sup>, que el BBD és un marcador de mal pronòstic en la SCA, i en la nostra cohort només un 7,4% dels pacients presenten SCA com a mecanisme desencadenant d'ICA, que és una proporció menor a la d'altres registres en els quals la SCA té un major percentatge (EHFS II: 42,2%, OPTIMIZE-HF: 14,7%, ALARM-HF: 36,9%, REPORT-HF: 13%, GULF-CARE: 27,3%, GREAT: 25,3%, OFICA: 13,4%, SAFE-SIMEU: 4,7%). A més, alguns dels estudis que havien constatat un augment de la mortalitat en els pacients amb BBD, ho havien fet especialment en els pacients amb ICAN<sup>122</sup>. En aquest subgrup, el factor precipitant més habitual d'ICA és la SCA<sup>34, 40, 45, 46</sup>, que s'associa a xifres més altes de mortalitat en la majoria dels registres. Per tant, és probable que la baixa proporció de pacients amb SCA en la nostra cohort, i el fet de presentar un percentatge elevat de pacients amb una FEVE preservada, pugui condicionar que no s'observin diferències de mortalitat en els pacients amb BBD respecte al grup control.

El segon treball de la tesi, analitza la prevalença i el pronòstic dels pacients amb BBE descompensats per ICA en 3 cohorts independents: dues cohorts d'urgències (EAHFE i BASEL-V) i una de pacients hospitalitzats (RICA). El nostre estudi constata una prevalença de BBE en el 13,5% (IC 95%: 12,9,-14,0%) dels pacients. Aquesta xifra, és similar a la d'altres estudis observacionals previs, en els que s'havien constatat prevalences entre 5-25% dels pacients amb ICA. En els tres registres, el BBE s'associa a més comorbiditat cardiovascular (coronariopatia i episodis previs d'ICA), FEVE deprimida, nivells alts de NT-proBNP i descompensacions més greus. La prevalença és més elevada en la cohort RICA (19%), cosa esperable tenint en compte que els pacients hospitalitzats presenten de forma habitual més comorbiditats respecte als que no requereixen ingrés.

Un fet a destacar és que, en els serveis d'urgències de les cohorts EAHFE i BASEL-V, les descompensacions són més greus en els pacients amb BBE com ho demostren els resultats de l'escala MEESI. Pel que fa a la mortalitat anual, es constata un lleuger augment en les cohorts RICA i BASEL-V que desapareix en el model ajustat. [HR 1,02 (0,89-1,17), HR 1,15 (0,95-1,38) i 1,32 (0,94-1,86); (IC 95%) en les cohorts EAHFE / RICA / BASEL-V respectivament]. Tampoc es detecten diferències per a l'esdeveniment final combinat en els primers 90 dies després de l'alta (mort, reconsulta a urgències o reingrés cardiovascular) [HR 1,00 (0,88-1,14), 1,14 (0,92-1,40) i 1,26 (0,84-1,89) (IC 95%)] en les diferents cohorts.

Fisiopatològicament, el BBE causa una disincronia ventricular amb el seu conseqüent remodelat ventricular, que és el principal mecanisme pel qual pot empitjorar el curs de la IC. En el cas dels nostres resultats podríem concloure que la mortalitat no és atribuïda al BBE “per se”, sinó a la presència de més comorbiditats en aquests pacients. Si analitzem aquests resultats, són similars al d’alguns estudis publicats <sup>119-123, 128,135</sup>, però són contradictoris amb els resultats d’altres registres, on s’havia constatat un pitjor pronòstic atribuït al BBE pròpiament especificat <sup>107, 110,124-127,134</sup>. Habitualment, els estudis que han reportat un augment de mortalitat inclouen pacients amb FEVE inferior en comparació als estudis que no han constatat diferències. En aquest sentit, està demostrat que els pacients simptomàtics en fase d’IC refractària i FEVE<35%, que presenten un QRS>120 ms amb morfologia de BBE es beneficien d’un tractament amb TRC i milloren el seu pronòstic <sup>175-177</sup>. En les 3 cohorts del nostre estudi, hi ha un percentatge elevat de pacients FEVE preservada i això podria explicar el fet que, a pesar de detectar més comorbiditats cardiovasculars i descompensacions més greus, no observem diferències de mortalitat en els dos grups. De tota manera, davant els resultats obtinguts, s’ha dut a terme una revisió sistemàtica amb metaanàlisi, avaluant la relació entre les alteracions de la conducció intraventricular (BBD, BBE o QRS eixamplat) i el risc de mortalitat en els pacients amb ICA.

Els resultats del tercer treball de la tesi, conclouen que les alteracions de la conducció intraventricular en l’ECG poden comportar-se com un marcador de mal pronòstic i afegixen un 11% més de risc de mortalitat a llarg termini en els malalts amb ICA (HR 1,11; IC 95% 1,06-1,16). Quan s’analitzen per separat els blocatges, el BBE presenta un 12% més de risc de mortalitat (HR 1,12; IC 95% 1,04-1,21) i el BBD un 18% més de mortalitat (HR 1,18; IC 95% 1,05-1,35).

La mort sobtada, rehospitalització i l’objectiu combinat de mort cardiovascular o rehospitalització també s’incrementen en els pacients que presenten alteracions de la conducció intraventricular. Els nostres resultats en els pacients amb ICA són concordants amb els estudis que s’havien realitzat prèviament en els pacients amb IC crònica <sup>190</sup> i conclouen que BBE i BBD s’associen a diferents perfils clínics, però tots dos presenten un augment del risc de mortalitat. Una implicació clínica d’aquests resultats és que les alteracions de la conducció intraventricular constitueixen un marcador de risc en els pacients amb ICA, que podrien beneficiar-se d’un potencial tractament amb TRC. Aquests pacients es beneficiarien d’un seguiment estret, no només per valorar el canvi en l’amplada del QRS, sinó també pels canvis en la FEVE i altres retards de la conducció auriculoventricular que poden indicar un tractament amb estimulació cardíaca. L’evidència actual

per a la realització de TRC en IC, es basa sobretot en la realització d'estimulació ventricular esquerra amb l'objectiu de reduir l'amplada de l'interval QRS en pacients simptomàtics amb morfologia de BBE i FEVE reduïda a pesar d'haver optimitzat el tractament mèdic<sup>77</sup>. Alguns estudis han suggerit que la TRC també pot ser beneficiosa en subgrups de pacients amb BBD "atípic"<sup>180, 181</sup> i de la mateixa manera es posa de manifest l'ús d'altres teràpies de TRC com per exemple l'estimulació hisiana en els pacients amb morfologia de BBD<sup>179</sup>. De tota manera, són necessaris estudis prospectius més grans per avaluar el benefici d'aquests dispositius en pacients amb BBD i també per avaluar el benefici potencial de les diferents teràpies de resincronització cardíaca en pacients amb qualsevol anomalia de la conducció intraventricular i en aquells amb FEVE en rang intermedi o preservada.

L'interval QT i la seva relació amb els esdeveniments adversos en ICA és una altra variable important que s'ha analitzat en aquesta tesi. L'interval QT reflecteix la durada de la despolarització i repolarització ventricular i una alteració d'aquest interval podria condicionar un augment dels esdeveniments adversos.

Els nostres resultats confirmen un augment de la mortalitat intrahospitalària en els pacients que presenten un QTc perllongat, però no en QTc escurçat, és a dir, en forma de "J". Aquests resultats concorden amb els pocs estudis previs que han analitzat la mortalitat intrahospitalària en ICA reportant un augment en pacients amb QT perllongat<sup>53, 149</sup>.

Un patró similar, amb un augment de la mortalitat en els pacients amb QTc perllongat, però no així en QTc escurçat, es va obtenir quan es va analitzar la mortalitat 30 dies després de l'estada a urgències. El risc de mortalitat al cap de 30 dies, era gairebé del doble si l'interval QTc era superior a 561 ms, i augmentava de forma exponencial a mesura que augmentava el valor de l'interval QTc. Fins aquest moment, la majoria d'estudis havien analitzat la mortalitat de les alteracions de l'interval QT a llarg termini amb resultats diversos, però cap estudi ho havia fet a curt termini. Si ens centrem en els estudis que han analitzat la mortalitat a llarg termini en IC crònica, alguns estudis han reportat un pitjor pronòstic<sup>146</sup> que no ha estat confirmat en d'altres<sup>147</sup>. En el cas de pacients amb ICA, alguns estudis han reportat un augment de mortalitat a llarg termini amb una corba en "J"<sup>148, 149</sup>, però altres estudis que han analitzat la variable no han obtingut resultats significatius<sup>53, 150</sup>.

Els nostres resultats confirmen que un QTc perllongat s'associa a un augment de mortalitat intrahospitalària i 30 dies després de l'estada a urgències, mentre que tant el QTc perllongat com escurçat, s'associen a una major necessitat d'hospitalització. En conclusió, segons els nostres resultats, el QTc inicial al servei d'urgències, proporciona informació rellevant de pronòstic a curt termini en els pacients amb ICA i pot comportar-se com un marcador de risc a curt termini.

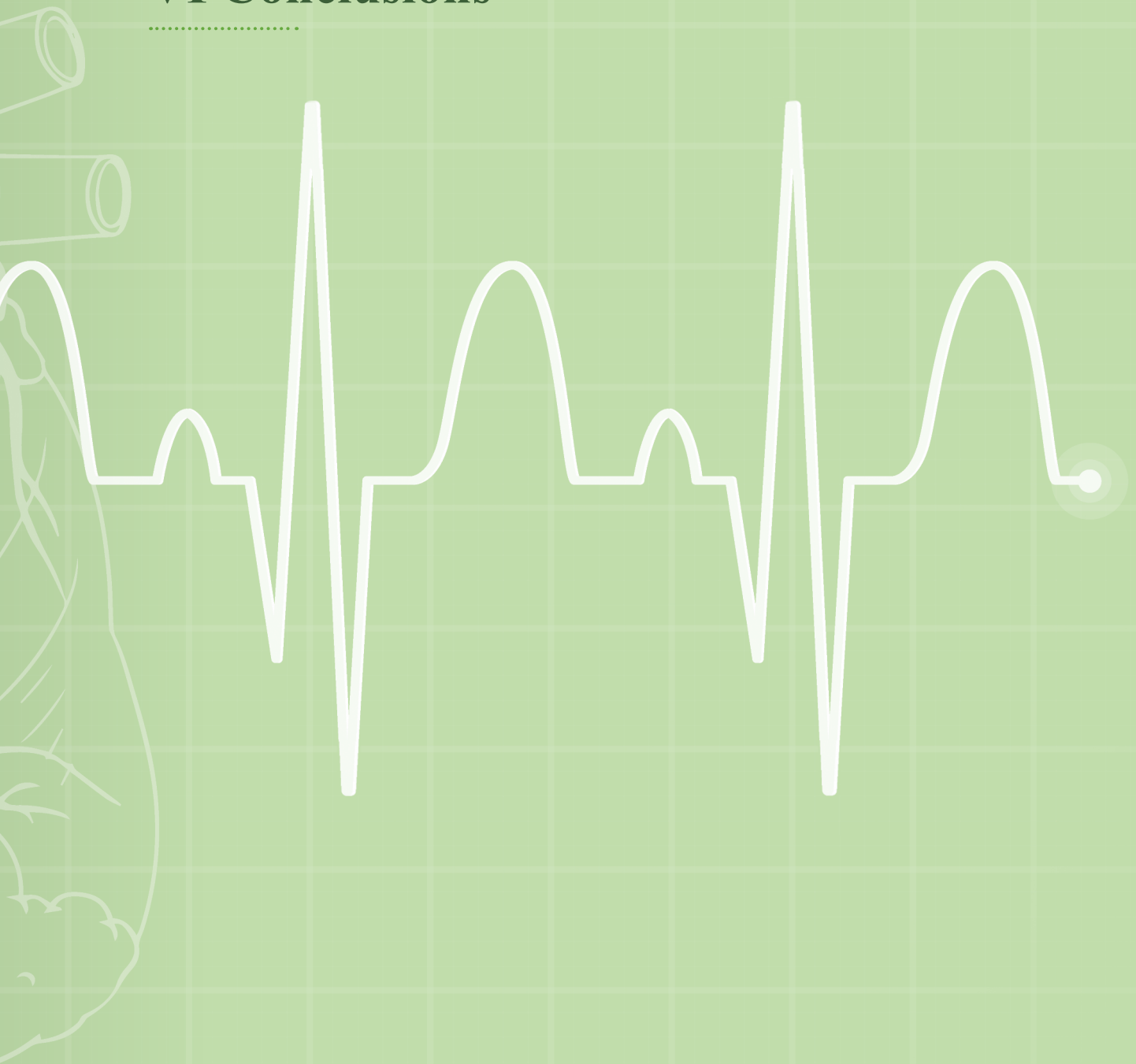
El darrer treball de la tesi, avalua l'aplicabilitat de la TRC segons les guies actuals<sup>77</sup> en 729 pacients amb morfologia de BBE de la cohort EAHFE. Els nostres resultats confirmen que es va realitzar TRC en 46 pacients (6%) però, en canvi, es van identificar 108 pacients candidats potencials segons les recomanacions de les guies, que no van ser tractats amb TRC. Aquesta infrautilització de la TRC ja ha estat descrita en l'àmbit europeu, on fins a dos terços dels pacients elegibles no són derivats a TRC i les causes que porten a aquesta situació no han estat investigades àmpliament<sup>184</sup>.

Alguns factors que podrien explicar la baixa proporció d'implementació de la TRC en la cohort EAHFE són l'edat avançada, les comorbiditats i l'estat funcional dels pacients. També hi poden haver contribuït la FEVE preservada o lleugerament reduïda (43%), els pacients lleugerament simptomàtics (classe funcional II de la NYHA: 51%), un baix percentatge de tractament mèdic optimitzat en els pacients amb IC amb FEVE reduïda i la presència de fibril·lació auricular en un elevat percentatge de pacients (43%). Tanmateix, en el nostre estudi, el tractament amb TRC no es va associar a una millora en el pronòstic a llarg termini tot i ajustar l'anàlisi per possibles factors de confusió, així com la selecció i els biaixos temporals immortals. Per tant, és probable que el risc de mortalitat després d'un episodi d'ICA en pacients d'edat avançada amb comorbiditats després de 10 anys de seguiment, superi els beneficis de la implementació de la TRC en aquesta població.

Els resultats d'aquesta tesi, poden contribuir a millorar el maneig dels pacients amb ICA als serveis d'urgències. S'ha demostrat que les alteracions electrocardiogràfiques són freqüents en aquests pacients i constitueixen una variable important que pot condicionar el seu pronòstic. En aquest sentit, és crucial disposar de models predictius amb variables que facilitin la presa de decisions als professionals en les fases de descompensació d'aquesta malaltia i, per tant, millorin la seguretat del pacient.

## VI Conclusions

---





### **Conclusió 1:**

La prevalença de BBD en els pacients amb ICA del registre RICA és del 10,9% [IC 95%: 9,9-12,0%] i s'associa a edat més avançada, sexe masculí, tabaquisme, comorbiditats pulmonars, FEVE més elevada i pitjor estat funcional.

### **Conclusió 2:**

La presència de BBD en els pacients amb ICA del registre RICA no s'associa a un pitjor pronòstic: ni major mortalitat a l'any (HR 1,050; IC 95%: 0,833-1,324), ni major risc de presentar l'esdeveniment combinat de mort o reingrés cardiovascular als 90 dies (HR 0,967; IC 95%: 0,745-1,254).

### **Conclusió 3:**

La prevalença de BBE en els pacients amb ICA de tres cohorts independents (EAHFE/RICA/BASEL-V) és del 13,5% [IC 95%: 12,9-14,0%] i s'associa a més comorbiditat cardiovascular (malaltia coronària i episodis previs d'ICA), FEVE més reduïda, nivells alts de NT-proBNP i descompensacions més greus.

### **Conclusió 4:**

La presència de BBE en els pacients amb ICA no s'associa a un pitjor pronòstic (mortalitat a l'any o esdeveniment combinat de mort o reingrés cardiovascular als 90 dies) en cap de les tres cohorts amb una HR ajustada (IC 95%) per mortalitat a l'any de 1,02 (0,89-1,17), 1,15 (0,95-1,38) i 1,32 (0,94-1,86) i per l'esdeveniment combinat de 1,00 (0,88-1,14), 1,14 (0,92-1,40) i 1,26 (0,84-1,89) per les cohorts EAHFE, RICA i BASEL-V, respectivament.

### **Conclusió 5:**

La revisió sistemàtica de la literatura amb metaanàlisi conclou que la presència d'alteracions de la conducció intraventricular en l'ECG en els pacients amb ICA incrementa en un 11% el risc de mortalitat per totes les causes a 12 mesos (HR global ajustat de 1,112; IC 95%: 1,065–1,160). Quan s'analitza per separat el tipus de bloqueig, el BBE presenta un 12% més de risc de mortalitat (HR 1,121; IC 95%: 1,042–1,207) i el BBD un 18% més de mortalitat (HR 1,187; IC 95%: CI 1,045–1,348). El risc de presentar altres esdeveniments com mort sobtada, reingrés i l'esdeveniment combinat de mort cardiovascular o reingrés, també s'incrementa en els pacients amb ICA que tenen alteracions de la conducció intraventricular.

### **Conclusió 6:**

La mesura de l'interval QT condiciona el pronòstic a curt termini dels pacients amb ICA de la cohort EAHFE. Un QTc perllongat s'associa a un augment de mortalitat intrahospitalària i de mortalitat als 30 dies. El risc de mortalitat és més elevat com més allargat és l'interval QT. Per altra banda, el risc d'hospitalització i la mida del QT presenten una relació o corba "en U", tant el QTc perllongat com el QTc escurçat, s'associen a una major necessitat d'hospitalització.

### **Conclusió 7:**

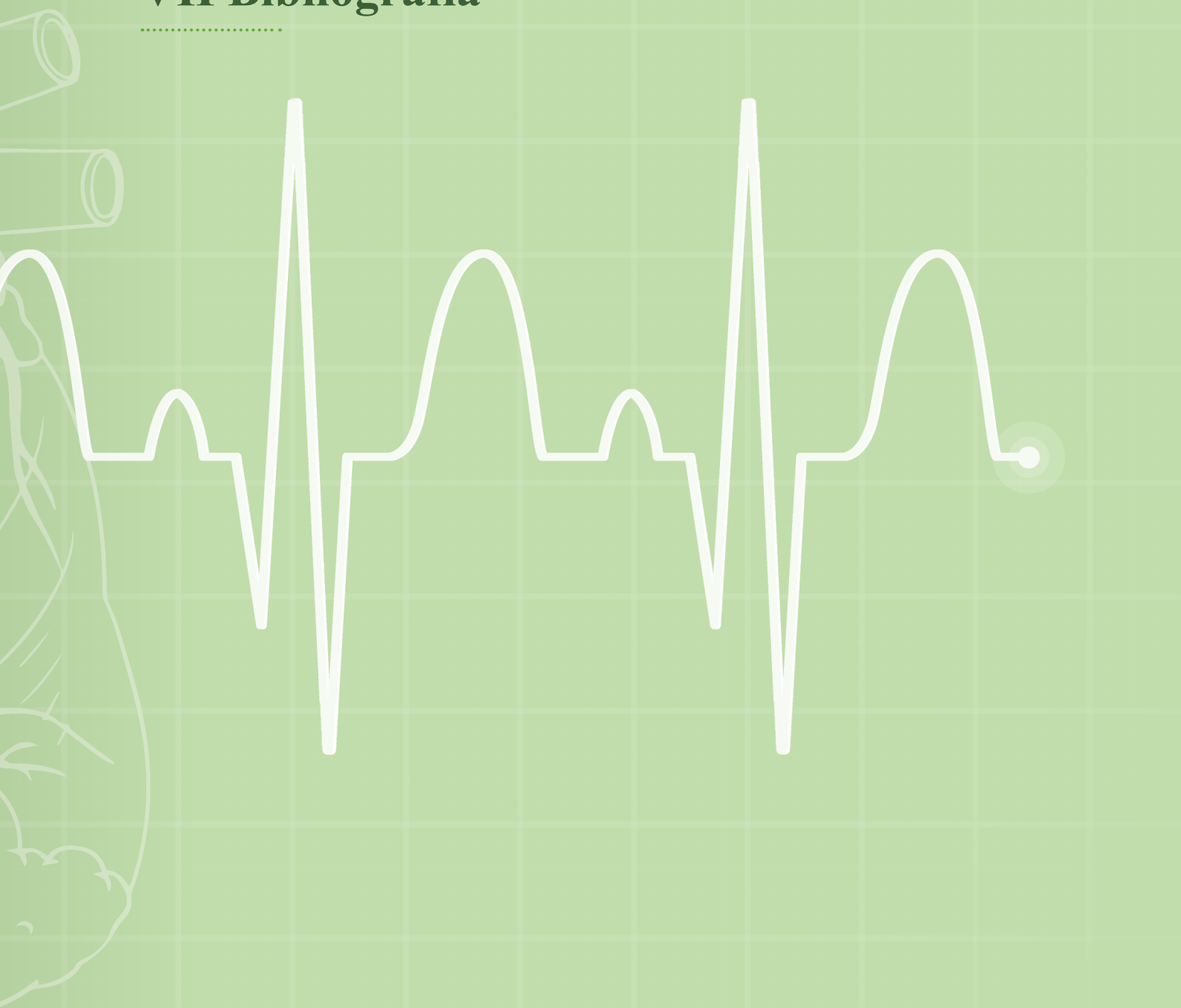
Només un 6% dels pacients de la cohort EAHFE van ser tractats amb TRC i aquesta teràpia va ser implementada una mitjana de 3 anys després de la descompensació. Després de 10 anys de seguiment, la implementació de TRC no s'associa a una millora en el pronòstic. És probable que el risc de mortalitat després d'un episodi d'ICA en pacients d'edat avançada amb comorbiditats després de 10 anys de seguiment superi els beneficis de la implementació de la TRC en aquesta població.

**Conclusió final:**

Les alteracions electrocardiogràfiques de la conducció intraventricular (blocatges de branca, eixamplament del QRS i alteracions de l'interval QT) són freqüents en els pacients amb ICA i la seva presència s'associa a un modest increment de la mortalitat per qualsevol causa i del risc d'hospitalització. És necessari disposar de més tractaments (com la teràpia de resincronització cardíaca) que permetin millorar el pronòstic en pacients amb ICA i trastorns de la conducció intraventricular.

## VII Bibliografia

---



1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e876–e894.
3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-380.
4. Fabijanovic D, Milicic D, Cikes M. Left ventricular size and ejection fraction: are they still relevant?. *Heart Fail Clin.* 2019;15(2):147–58.
5. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121–8.
6. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J.* 2018;39(30):2780–92.
7. Rodríguez JA, P. Herrero Puente, Sánchez F, Llorens P, Òscar Miró, Perelló R. Estudio ECO-EAH-FE: análisis de los pacientes con ecocardiografía realizada previamente a una visita en urgencias por episodio de insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Clin Esp.* 2011;211(7):329–37.
8. Formiga, F, Chivite D. Acute heart failure: Understanding the patient is essential. *Insuficiencia cardíaca aguda: básico conocer al paciente. Emergencias.* 2018;30(3):145- 146.
9. Koudstaal S, Pujades-Rodríguez M, Denaxas S, Gho JMIH, Shah AD, Yu N, et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1119–27.
10. Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC, Austin PC, Wang X, Levy D, et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5(4):414–421.

11. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic Targets in the Early Phase of Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(6A):11G–17G.
12. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272–3287.
13. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(1):31–8.
14. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J, et al. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(10):1041–9.
15. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):385–92.
16. Fonarow GC, Corday E. Overview of Acutely Decompensated Congestive Heart Failure (ADHF): A Report from the ADHERE Registry. *Heart Fail Rev.* 2004;9(3):179– 85.
17. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, Tizzani M, Porrino G, Ferreri E, et al. Lung Ultrasound-Implemented Diagnosis of Acute Decompensated Heart Failure in the ED: a SIMEU Multicenter Study. *Chest.* 2015;148(1):202–10.
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(12):1167.
19. Metra M, Felker GM, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, et al. Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. *Int J Cardiol.* 2010;144(2):175–9.
20. Javaloyes P, Òscar Miró, Gil V, Francisco Javier Martín-Sánchez, Jacob J, Herrero P, et al. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1353–65.
21. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1242–54.
22. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(10):1797–804.
23. Shukkoor AA, George NE, Radhakrishnan S, Velusamy S, Gopalan R, Kaliappan T, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients admitted with acute heart failure: insights from a single-center heart failure registry in South India. *Egypt Heart J.* 2021;73(1):38.

24. Masip J, Frank Peacock W, Arrigo M, Rossello X, Platz E, Cullen L, et al. Acute Heart Failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines: a scientific statement from the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(2):173–85.
25. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, et al. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes: insights from the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1338-1352.
26. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39(1):17–25.
27. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):226–41.
28. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1315-41.
29. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J*. 2019;40(32):2671-83.
30. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):760–73.
31. Greene SJ, Hernandez AF, Dunning A, Ambrosy AP, Armstrong PW, Januzzi JL, et al. Hospitalization for recently diagnosed versus worsening chronic heart failure: from the ASCEND-HF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(25):3029–39.
32. Butt JH, Fosbøl EL, Gerds TA, Andersson C, McMurray JJV, Petrie MC, et al. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(10):1777–85.
33. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*. 2011;37(4):619–26.
34. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725-36.
35. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1207–15.

36. Lassus JPE, Siirilä-Waris K, Nieminen MS, Tolonen J, Tarvasmäki T, Peuhkurinen K, et al. Long-term survival after hospitalization for acute heart failure — Differences in prognosis of acutely decompensated chronic and new-onset acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):458–62.
37. Rizzi MA, Sarasola AG, Arbé AA, Mateo SH, Gil V, Llorens P, et al. Factors associated with in-hospital mortality and adverse outcomes during the vulnerable post-discharge phase after the first episode of acute heart failure: results of the NOVICA-2 study. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(7):993–1005.
38. AlHabib KF, Kashour T, Elasfar AA, Alfaleh H, Hersi A, Alshamiri M, et al. Long-term mortality rates in acute de novo versus acute-on-chronic heart failure: from the heart function assessment registry trial in Saudi Arabia. *Angiology.* 2015;66(9):837–44.
39. Miró Ò, García Sarasola A, Fuenzalida C, Calderón S, Jacob J, Aguirre A, et al. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(10):1231–44.
40. Pranata R, Tondas AE, Yonas E, Vania R, Yamin M, Chandra A, et al. Differences in clinical characteristics and outcome of de novo heart failure compared to acutely decompensated chronic heart failure – systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol.* 2021;76(4):410–420.
41. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med.* 2008;168(8):847– 54.
42. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJV. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(3):361–71.
43. Aguirre Tejedó A, Miró Ò. Prevalencia de factores precipitantes de insuficiència cardíaca aguda y su impacto pronóstico: una revisió sistemàtica. *Emergencias.* 2017;29(3):185–193.
44. Miró Ò, Aguirre A, Herrero P, Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Llorens P. Estudio PAPERICA-2: papel del factor precipitante del episodio de insuficiència cardíaca aguda en el pronóstico a medio plazo. *Med Clíin (Barc).* 2015;145(9):385–9.
45. Tromp J, Beusekamp JC, Ouwerkerk W, van der Meer P, Cleland JGF, Angermann CE, et al. Regional differences in precipitating factors of hospitalization for acute heart failure: insights from the REPORT-HF registry. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(4):645–52.
46. Salam AM, Sulaiman K, Alsheikh-Ali AA, Singh R, AlHabib KF, Al-Zakwani I, et al. Precipitating Factors for Hospitalization with Heart Failure: Prevalence and Clinical Impact Observations from the Gulf CARE (Gulf aCute heArt failuRe rEGistry). *Med Princ Pract.* 2020;29(3), 270–278.
47. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, Ishihara S, Zhang J, Choi D, et al. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):201–8.



48. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde MF, de Groote P, Jondeau G, et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(4):465–76.
49. Fabbri A, Marchesini G, Carbone G, Cosentini R, Ferrari A, Chiesa M, et al. Acute Heart Failure in the Emergency Department: the SAFE-SIMEU Epidemiological Study. *J Emerg Med.* 2017;53(2):178–85.
50. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(3):131–47.
51. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC: Heart Fail.* 2019;7(6):447–56.
52. Miró Ò, López-Díez MP, Cardozo C, Moreno LA., Gil V, Jacob J, et al. Impact of hospital and emergency department structural and organizational characteristics on outcomes of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(1):39–49.
53. Václavík J, Špinar J, Vindiš D, Vítovec J, Widimský P, Číhalík Č, et al. ECG in patients with acute heart failure can predict in-hospital and long-term mortality. *Intern Emerg Med.* 2014;9(3):283–91.
54. Fonarow GC, Adams KF, Jr Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators (2005). Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;293(5):572-80.
55. Martínez Santos P, Bover Freire R, Esteban Fernández A, Bernal Sobrino JL, Fernández Pérez C, Elola Somoza FJ, et al. In-hospital mortality and readmissions for heart failure in Spain. A study of index episodes and 30-Day and 1-year cardiac readmissions. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(12):998–1004.
56. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613–25.
57. Llorens, P, Javaloyes P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero-Puente P, Gil, V, et al. Time trends in characteristics, clinical course, and outcomes of 13,791 patients with acute heart failure. *Clinical research in cardiology.* 2018;107(10):897–913.
58. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term Survival After Heart Failure: a contemporary population-based perspective. *Arch Intern Med.* 2007;167(5):490-6.
59. Miró Ò, Peacock FW, McMurray JJ, Bueno H, Christ M, Maisel AS, et al. European Society of Cardiology – Acute Cardiovascular Care Association position paper on safe discharge of acute heart failure patients from the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6(4):311–20.

60. Miró Ò, Levy PD, Möckel M, Pang PS, Lambrinou E, Bueno H, et al. Disposition of emergency department patients diagnosed with acute heart failure: an international emergency medicine perspective. *Eur J Emerg Med.* 2017;24(1):2–12.
61. Jacob Rodríguez J. Unidad de corta estancia: una apuesta ganadora y segura para el hospital. *Emergencias.* 2017;29(3):145–6.
62. López-Díez MP, Alquézar-Arbé A, Jacob J, Llorens P, Llauger L, Herrero P, et al. Hospital development of heart failure follow-up units and short-term prognosis after acute decompensation in Spain. *Int J Cardiol.* 2023;378:64-70.
63. Di Tanna GL, Wirtz H, Burrows KL, Globe G. Evaluating risk prediction models for adults with heart failure: a systematic literature review. Abete P, editor. *PLoS One.* 2020;15(1):e0224135.
64. Alain Cohen-Solal, Said Laribi, Ishihara S, Vergaro G, Baudet M, Logeart D, et al. Prognostic markers of acute decompensated heart failure: The emerging roles of cardiac biomarkers and prognostic scores. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(1):64–74.
65. Ozmen C, Deveci OS, Tepe O, Yesildas C, Ünal İ, Yıldız İ, et al. Prognostic performance of copeptin among patients with acute decompensated heart failure. *Acta Cardiol.* 2021;76(8):842-51.
66. Roset A, Jacob J, Herrero-Puente P, Aitor Alquezar, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, et al. Characteristics and prognosis of patients with acute heart failure without troponin determination: The EAHFE-TROPICA3 study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019;112(6- 7):390–9.
67. Wussler D, Kozhuharov N, Sabti Z, Walter J, Strebel I, Scholl L, et al. External Validation of the MEESSE Acute Heart Failure Risk Score: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019;170(4):248–56.
68. Miró O, Rossello X, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero P, et al. The Usefulness of the MEESSE Score for risk stratification of patients with acute heart failure at the emergency department. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(3):198–207.
69. Siddiqi TJ, Ahmed A, Greene SJ, Shahid I, Usman MS, Oshunbade A, et al. Performance of current risk stratification models for predicting mortality in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(15):2027–48.
70. Rossello X, Bueno H, Gil V, Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, et al. MEESSE- AHF risk score performance to predict multiple post-index event and post-discharge short-term outcomes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021;10(2):142–52.
71. Miró Ò, Rossello X, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero-Puente P, et al. Analysis of how emergency physicians' decisions to hospitalize or discharge patients with acute heart failure match the clinical risk categories of the MEESSE-AHF scale. *Ann Emerg Med.* 2019;74(2):204–15.
72. Miró Ò, Gil V, Rossello X, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Jacob J, et al. Eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda clasificados de bajo riesgo por la escala MEESSE y dados de alta desde urgencias: cuantificación y predictibilidad. *Emergencias.* 2019; 31(1), 5–14.

73. Gil-Rodrigo A, Verdú-Rotellar JM, Gil V, Alquézar A, Llauger L, Herrero-Puente P, et al. Evaluation of the HEFESTOS scale to predict outcomes in emergency department acute heart failure patients. *Intern Emerg Med.* 2022;17(7):2129–40.
74. Madias JE. The resting electrocardiogram in the management of patients with congestive heart failure: established applications and new insights. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(1):123-8.
75. Hnatkova K, Smetana P, Toman O, Schmidt G, Malik M. Sex and race differences in QRS duration. *Europace.* 2016;18(12):1842–49.
76. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):976–81.
77. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42(35):3427–520.
78. Singh I, Rabkin SW. Circadian variation of the QT interval and heart rate variability and their interrelationship. *J Electrocardiol.* 2021;65:18–27.
79. Bonnemeier H, Wiegand UK, Braasch W, Brandes A, Richardt G, & Potratz, J. Circadian Profile of QT Interval and QT Interval Variability in 172 Healthy Volunteers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(1p2):377–82.
80. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):982–91.
81. Kihlgren M, Almqvist C, Amankhani F, Jonasson L, Norman C, Perez, M, et al. The U-wave: a remaining enigma of the electrocardiogram. *J Electrocardiol.* 2023;79:13–20.
82. Salazar JW, Goldschlager N. The negative U wave: the company U keep. *JAMA Intern Med.* 2020;180(12):1687-88.
83. Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm AJ. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5(8):672–85.
84. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm.* 2005;2(6):569–74.

85. Postema PG, De Jong JSSG, Van der Bilt IAC, Wilde AAM. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. *Heart Rhythm*. 2008;5(7):1015–8.
86. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, Sinner MF, Hofman N, el Kadi S, et al. Determination and interpretation of the QT interval. *Circulation*. 2018;138(21):2345–58.
87. Ireland RH, Robinson RT, Heller SR, Marques JL, Harris ND. Measurement of high resolution ECG QT interval during controlled euglycaemia and hypoglycaemia. *Physiol Meas*. 2000;21(2):295–303.
88. Panicker GK, Karnad DR, Natekar M, Kothari S, Narula D, Lokhandwala Y. Intra- and interreader variability in QT interval measurement by tangent and threshold methods in a central electrocardiogram laboratory. *J Electrocardiol*. 2009;42(4):348–52.
89. Postema PG, Wilde AA. The Measurement of the QT Interval. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(3):287–94.
90. Andršová I, Hnatkova K, Šišáková M, Toman O, Smetana P, Huster KM, et al. Influence of heart rate correction formulas on QTc interval stability. *Sci Rep*. 2021;11(1):14269.
91. Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6): e003264.
92. Vandenberk B, Eline Vandael, Robyns T, Vandenberghe J, Christophe Garweg, Foulon V, et al. QT correction across the heart rate spectrum, in atrial fibrillation and ventricular conduction defects. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(9):1101–8.
93. Richardson D, P. Christopher Parish, Tan X, Fabricio J, Andreini CL, Hicks CB, et al. Association of QTc formula with the clinical management of patients with cancer. *JAMA oncology*. 2022;8(11):1616–23.
94. Orchard JJ, Orchard JW, Raju H, La Gerche A, Puranik R, Davis A, et al. Analysis of athlete QT intervals by age: Fridericia and Hodges heart rate corrections outperform Bazett for athlete ECG screening. *J Electrocardiol*. 2022;74:59–64.
95. Koyama H, Yoshii H, Yabu H, Kumada H, Fukuda K, Mitani S, et al. Evaluation of QT Interval Prolongation in Dogs with Heart Failure. *J Vet Med Sci*. 2004;66(9):1107–11.
96. Bogossian H, Linz D, Heijman J, Bimpong-Buta NY, Bandorski D, Frommeyer G, et al. QTc evaluation in patients with bundle branch block. *IJC Heart Vasc*. 2020;30:100636.
97. Vandenberk B, Siau C, Vandael E, Puype L, Branders J, Dewolf P, et al. A prolonged QTc-interval at the emergency department: should we always be prepared for the worst? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(10):2041–50.
98. Viskin S. The QT interval: Too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):711–5.
99. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1866–74.

100. Tomás M, Napolitano C, De Giuli L, Bloise R, Subirana I, Malovini A, et al. Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2745–52.
101. Kautzner J. QT interval measurements. *Card Electrophysiol Rev*. 2002;6(3):273–7.
102. Kobza R, Roos M, Niggli B, Abächerli R, Lupi GA, Frey F, et al. Prevalence of long and short QT in a young population of 41,767 predominantly male Swiss conscripts. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):652–7.
103. Awamleh García P, Alonso Martín JJ, Jiménez Hernández RM, Graupner Abad C, Talavera Calle P, Serrano Antolín J, et al. Abnormal electrocardiographic findings in the population older than 40 years. Prevalence and clinical significance. Results of the OFRECE study. *Rev Esp Cardiol*. 2019 Oct 1;72(10):820–6.
104. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest*. 2002;122(2):528–34.
105. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(9):1030–40.
106. McManus DD, Saczynski JS, Lessard D, Kinno M, Pidikiti R, Esa N, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and prognosis of patients with heart failure and atrial fibrillation (the Worcester Heart Failure Study). *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1460–5.
107. Lund LH, Jurga J, Edner M, Benson L, Dahlström U, Linde C, et al. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur. Heart J*. 2012;34(7):529–39.
108. Gouda P, Brown P, Rowe BH, McAlister FA, Ezekowitz JA. Insights into the importance of the electrocardiogram in patients with acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail*. 2016;18(8):1032–40.
109. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail*. 2010;12(3):239–48.
110. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, Zannad F, Krasa HB, Burnett Jr JC, et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA*. 2008;299(22):2656–66.
111. Hawkins NM, Wang D, McMurray JJV, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Prevalence and prognostic impact of bundle branch block in patients with heart failure: Evidence from the CHARM programme. *Eur. J. Heart Fail*. 2007;9(5):510–7.
112. Ikeda T. Right Bundle Branch Block: Current Considerations. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(1):24–30.
113. Kim JH, Noseworthy PA, McCarty D, Yared K, Weiner R, Wang F, et al. Significance of electrocardiographic right bundle branch block in trained athletes. *Am J Cardiol*. 2011;107(7):1083–9.

114. Alventosa-Zaidin M, Roca Saumell C, Brugada Terradellas J. Bloqueo de rama derecha y morbimortalidad cardiovascular en pacientes sanos. *Med Clin (Barc)*. 2018; 151(10):402–11
115. Gaba P, Pedrotty D, DeSimone CV, Bonikowske AR, Allison TG, Kapa S. Mortality in patients with right bundle-branch block in the absence of cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e017430.
116. de Santiago A, García-Lledó A, Ramos E, Santiago C. Valor pronóstico del electrocardiograma en pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular conocida. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(10):1035–41.
117. Fernandez-Lozano I, Brugada J. Right bundle branch block: are we looking in the right direction? *Eur. Heart J*. 2013;34(2):86–8.
118. Bogale N, Orn S, James M, McCarroll K, de Luna AB, Dickstein K, et al. Usefulness of either or both left and right bundle branch block at baseline or during follow-up for predicting death in patients following acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol*. 2007;99(5):647–50.
119. Barsheshet A, Goldenberg I, Garty M, Gottlieb S, Sandach A, Laish-Farkash A, et al. Relation of bundle branch block to long-term (four-year) mortality in hospitalized patients with systolic heart failure. *Am. J Cardiol*. 2011;107(4):540–4.
120. Mueller C, Laule-Kilian K, Klima T, Breidthardt T, Hochholzer W, Perruchoud AP, et al. Right bundle branch block and long-term mortality in patients with acute congestive heart failure. *J. Intern. Med*. 2006;260(5):421–8.
121. Hong SJ, Oh J, Kang SM, Youn JC, Han S, Jeon ES, et al. Clinical implication of right bundle branch block in hospitalized patients with acute heart failure: Data from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry. *Int. J. Cardiol*. 2012;157(3):416–8.
122. Tolppanen H, Siirila-Waris K, Harjola VP, Marono D, Parenica J, Kreuzinger P, et al. Ventricular conduction abnormalities as predictors of long-term survival in acute de novo and decompensated chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2016;3(1):35-43.
123. Zhang Y, Zhang J, Butler J, Yang X, Xie P, Guo D, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China Heart Failure (China-HF) registry. *J. Card. Fail*. 2017;23(12):868–75.
124. McCullough PA, Hassan SA, Pallekonda V, Sandberg KR, Nori DB, Soman SS, et al. Bundle branch block patterns, age, renal dysfunction, and heart failure mortality. *Int. J. Cardiol*. 2005;102(2):303–8.
125. Abdel-Qadir HM, Tu JV, Austin PC, Wang JT, Lee DS. Bundle branch block patterns and long-term outcomes in heart failure. *Int J Cardiol*. 2011;146(2):213-8.

126. Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M, Marchionni N, Marini M, Masotti, G, et al. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Ital Heart J.* 2003; 4(9):607–13.
127. Lee JH, Park JJ, Cho Y, Oh IY, Yoo BS, Kim JJ, et al. Prognostic implication of ventricular conduction disturbance pattern in hospitalized patients with acute heart failure syndrome. *Korean Circ J.* 2019;49(7):602–11.
128. Dzudie A, Milo O, Edwards C, Cotter G, Davison BA, Damasceno A, et al. Prognostic significance of ECG abnormalities for mortality risk in acute heart failure: insight from the Sub-Saharan Africa survey of heart Failure (THESUS-HF). *J Card Fail.* 2014;20(1):45–52.
129. Xiong Y, Wang L, Liu W, Hankey GJ, Xu B, Wang S. The prognostic significance of right bundle branch block: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Cardiol.* 2015;38(10):604–13.
130. Rotman M, Triebwasser JH. A clinical and follow-up study of right and left bundle branch block. *Circulation.* 1975;51(3):477–84.
131. Schneider JF, Thomas HE Jr, Kreger BE, McNamara PM, Kannel WB. Newly acquired left bundle-branch block: the Framingham study. *Ann. Intern. Med.* 1979;90(3):303–10.
132. Rabkin SW, Mathewson FA, Tate RB. Natural history of left bundle-branch block. *Heart.* 1980;43(2):164–9.
133. Imanishi R, Seto S, Ichimaru S, Nakashima E, Yano K, Akahoshi M. Prognostic significance of incident complete left bundle branch block observed over a 40-year period. *Am. J. Cardiol.* 2006;98(5):644–8.
134. Huvelle E, Fay R, Alla F, Cohen Solal A, Mebazaa A, Zannad F. Left bundle branch block and mortality in patients with acute heart failure syndrome: a substudy of the EFICA cohort. *Eur. J. Heart Fail.* 2010;12(2):156–63.
135. Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L, Stenestrand U. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *Eur. Heart J.* 2007;28(20):2449–55.
136. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2022;43(40): 3997–4126.
137. Heemskerk CPM, Pereboom M, van Stralen K, et al. Risk factors for QTc interval prolongation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(2):183–91
138. Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J, Willems R, Foulon V. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(1):16– 25.

139. Adler A, van der Werf C, Postema PG, Rosso R, Bhuiyan ZA, Kalman JM, et al. The phenomenon of “QT stunning”: The abnormal QT prolongation provoked by standing persists even as the heart rate returns to normal in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2012;9(6):901–8.
140. Churet M, Luttoo K, Hocini M, Haïssaguerre M, Sacher F, Duchateau J. Diagnostic reproducibility of epinephrine drug challenge interpretation in suspected long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(6):896–901.
141. Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc Interval and Risk of Sudden Cardiac Death in a Population of Older Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):362–7.
142. Zhang Y, Post WS, Dalal D, Blasco-Colmenares E, Tomaselli GF, Guallar E. QT- interval duration and mortality rate: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2011;171(19):1727-33
143. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Heart*. 1990;63(6):342–4.
144. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Køber L, Kircshoff et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J*. 1998;19(9):1391-400.
145. Kahlon SS, Sikandar R, Tejovath S, Nair S, Hassan D, K Patel K, et al. Diagnosing torsades de pointes based on correlation to QT interval: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(8):e27833.
146. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107(13):1764-9
147. Brooksby P, Batin PD, Nolan J, Lindsay SJ, Andrews R, Mullen M, et al. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. The United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-HEART). *Eur Heart J*. 1999;20(18):1335–41.
148. Park, CS, Cho HJ, Choi EK, Lee SE, Kim MS, Kim JJ, et al. J-curve relationship between corrected QT interval and mortality in acute heart failure patients. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1371–84.
149. Hatamnejad MR, Bazrafshan H, Hosseinpour M, Izadpanah P, Kasravi MR, Bazrafshan M. Ventricular repolarization indicators in risk stratification of decompensated heart failure patients with ventricular systolic dysfunction. *Caspian journal of internal medicine*. 2022; 13(3):533–545.
150. Breidthardt T, Christ M, Matti M, Schrafl D, Laule K, Noveanu M, et al. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1093–7.



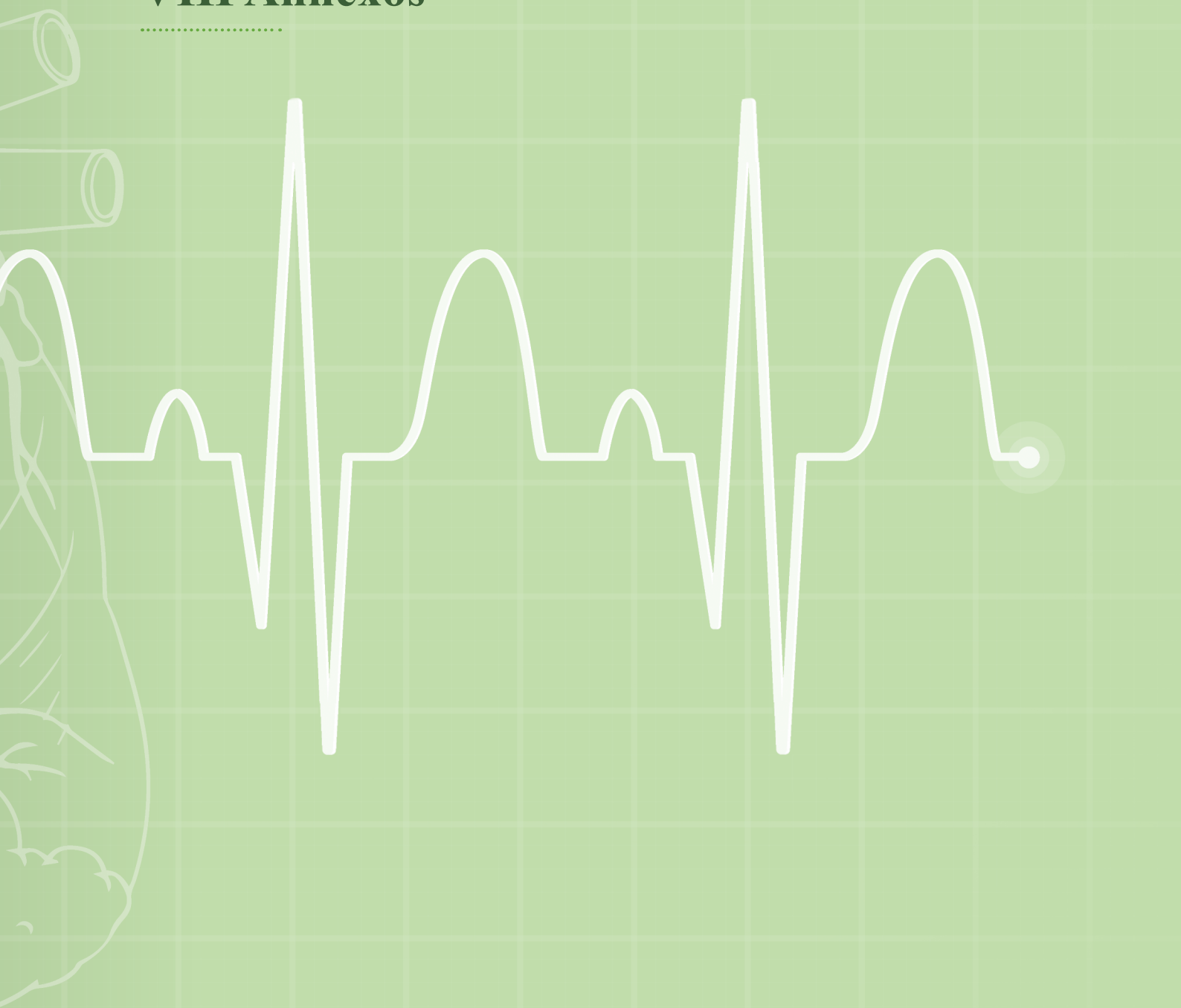
151. Piccirillo G, Moscucci F, Carnovale M, Bertani G, Lospinuso I, Di Diego I, et al. QT and Tpeak-Tend interval variability: Predictive electrical markers of hospital stay length and mortality in acute decompensated heart failure. Preliminary data. *Clin Cardiol.* 2022;45(12):1192–1198.
152. Bodí Peris V, Monmeneu Menadas JV, Marín Ortuño F, Cortés Pérez J, Llobet Hernando E, García Matarredona A et al. Dispersión del intervalo QT en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca. Determinantes y valor pronóstico. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52(8):563–569.
153. Gussak, I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology.* 2000;94(2):99–102.
154. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation.* 2004;109(1):30–5.
155. Ibrahim El-Battrawy, Besler J, Liebe V, Schimpf R, Erol Tülümen, Rudic B, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Short QT Syndrome: Clinical Profile and Outcome. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(23): e010073.
156. Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H, Reunanen A, Viitasalo M, Huikuri HV. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation.* 2007;116(7):714–20.
157. Iribarren C, Round AD, Peng JA, Lu M, Klatsky AL, Zaroff JG, et al. Short QT in a cohort of 1.7 million persons: prevalence, correlates, and prognosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(5):490–500.
158. Dhutia H, Malhotra A, Parpia S, Gabus V, Finocchiaro G, Mellor G, et al. The prevalence and significance of a short QT interval in 18,825 low-risk individuals including athletes. *Br J Sports Med.* 2016;50(2):124–9.
159. Funada A, Hayashi K, Ino H, Fujino N, Uchiyama K, Sakata K, et al. Assessment of QT intervals and prevalence of short QT syndrome in Japan. *Clin Cardiol.* 2008;31(6):270–4.
160. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, et al. Mortality and cause of death in patients with heart failure: findings at a specialist multidisciplinary heart failure unit. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(3):303–14.
161. Hernández Madrid A, Escobar Cervantes C, Blanco Tirado B, Marín Marín I, Moya Mur JL, Moro C. Resincronización cardíaca en la insuficiencia cardíaca: bases, métodos, indicaciones y resultados. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57(7):680–93.
162. Cleland JGF, Bristow MR, Freemantle N, Olshansky B, Gras D, Saxon L, et al. The effect of cardiac resynchronization without a defibrillator on morbidity and mortality: an individual patient data meta-analysis of COMPANION and CARE-HF. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(6):1080–90.

163. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873–80.
164. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(1):111– 8.
165. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):2026–33.
166. Bristow MR, 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.
167. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St. John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(23):1834–43.
168. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler SP, Bank AJ, Hall SA, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation.* 2004;110(18):2864–8.
169. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2385–95.
170. 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.
171. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1694-701.
172. Adabag S, Roukoz H, Anand IS, Moss AJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(9):935-41.
173. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373- 498.

174. Ousdigian KT, Borek PP, Koehler JL, Heywood JT, Ziegler PD, Wilkoff BL. The epidemic of inadequate biventricular pacing in patients with persistent or permanent atrial fibrillation and its association with mortality. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(3):370–6.
175. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2012;163(2):260-7.e3.
176. 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.
177. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, et al. Cardiac resynchronization therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2015;101(18):1456– 62.
178. Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. *Heart Rhythm.* 2011;8(7):1083–7.
179. Sharma PS, Naperkowski A, Bauch TD, Chan J, Arnold AD, Whinnett ZI, et al. Permanent his bundle pacing for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and right bundle branch block. *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(9):e006613.
180. Pastore G, Morani G, Maines M, Marcantoni L, Bolzan B, Zanon F, et al. Patients with right bundle branch block and concomitant delayed left ventricular activation respond to cardiac resynchronization therapy. *Eurospace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2018;20(11):e171–8.
181. Chandra R, Zolty R, Palma E. A Left hemiblock improves cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with a right bundle branch block. *Clin Cardiol.* 2010;33(2):89–93.
182. Olshansky B, Day JD, Sullivan RM, Yong P, Galle E, Steinberg JS. Does cardiac resynchronization therapy provide unrecognized benefit in patients with prolonged PR intervals? The impact of restoring atrioventricular synchrony: An analysis from the COMPANION Trial. *Heart Rhythm.* 2012;9(1):34–9.
183. Kutiyafa V, Stockburger M, Daubert JP, Fredrik Holmqvist, Olshansky B, Schuger C, et al. PR interval identifies clinical response in patients with non–left bundle branch block: a multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy substudy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(4):645–51.

184. Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2349–69.
185. Raatikainen MJP, Arnar DO, Zeppenfeld K, Merino JL, Levya F, Hindriks G, et al. Statistics on the use of cardiac electronic devices and electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology countries: 2014 report from the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2015;17(suppl 1):i1–75.
186. Sze E, Samad Z, Dunning A, Campbell KB, Loring Z, Atwater BD, et al. Impaired recovery of left ventricular function in patients with cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll of Cardiol.* 2018;71(3):306–17.
187. Trullàs, JC, Miró Ò, Formiga F, Martín-Sánchez FJ, Montero-Pérez-Barquero M, Jacob J, et al. The utility of heart failure registries: a descriptive and comparative study of two heart failure registries. *Postgrad Med J.* 2016. May; 92(1087):260–6.
188. Llorens P, Escoda R, Miró Ò, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, et al. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments). *Emergencias.* 2015;27(1):11–22.
189. Chan WK, Goodman SG, Brieger D, Fox KA, Gale CP, Chew DP, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of acute coronary syndrome in patients with right bundle branch block on presentation. *Am J Cardiol.* 2016;117(5):754–9.
190. Cinca J, Mendez A, Puig T, Ferrero A, Roig E, Vazquez R, et al. Differential clinical characteristics and prognosis of intraventricular conduction defects in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(8):877–84.


## VIII Annexos



## Full de recollida de dades del registre EAHFE

Hoja de recogida de datos, estudio EAHFE-8

Nº Orden:



---

**BLOQUE 1: Datos de filiación** Hospital:  Número identificación:

Fecha de nacimiento:  Fecha de inclusión:  Sexo:  H  M

---

**BLOQUE 2: Triage** Prioridad SET/MAT:  1  2  3  4  5 Peso:  Talla:  PAS/PAD:  F.Card:

F.Resp:  Sat O2:  FiO<sub>2</sub>:  T<sup>º</sup>:  Glasgow <15:

Asist. PREHOSP:  SEM  Urg. AP  Otro  NO

Traslado al SUH:  Amb Med  Amb No Med  Medios propios

F.Card-SEM:  F.Resp-SEM:  Sat O2-SEM:  T<sup>º</sup>-SEM:

Glasgow <15-SEM:  PAS/PAD-SEM:  / Tto-SEM:  O2  morfina  Diurético  Midaz  NTG  VMNI

---

**BLOQUE 3: Antecedentes personales** Tabaco  S  N  Ex NYHA basal:  I  II  III  IV

HTA  Flutter  COVID previo  NO  SI ICC previa  Barthel BASAL:

DM  Arteriopatía  DL  Valvulopatía  NO  SI

CI  EPOC  RED <40%  INT 40-49%  PRE ≥50%  DESC

ERC  Demencia  N° ingresos último año:  Fecha último ingreso:  Por ICA:  NO  SI

ACV  Neoplasia  FA  Cirrosis

Déficit visual y/o auditivo:  Vive con/en:  Solo  Acompañado  Residencia Caídas previas:  Incontinencia urinaria:

---

**BLOQUE 4: Datos del episodio agudo**

T	Señalar solo una	
I	EAP Hipertensivo (PAS > 160 mmHg)	<input style="width: 30px;" type="text"/>
O	ICA no Hipotensiva (PAS 100-160 mmHg)	<input style="width: 30px;" type="text"/>
DE	ICA Hipotensiva (PAS < 100 mmHg) sin shock	<input style="width: 30px;" type="text"/>
I	ICA Hipotensiva con shock	<input style="width: 30px;" type="text"/>
C	ICA derecha aislada	<input style="width: 30px;" type="text"/>
A	ICA asociada a SCA	<input style="width: 30px;" type="text"/>

¿Hay factor precipitante?  NO  SI

**SINTOMAS DE HIPOPERFUSIÓN:**

- Extremidades frías
- Palidez
- Retraso del relleno capilar
- Livedo reticularis
- Depresión del sensorio/inquietud

- Barthel del episodio:   
 - Glasgow del episodio:   
 - NYHA del episodio:

**SINTOMAS CONGESTIVOS:**

- Disnea
- Ortopnea
- DPN
- PVY aumentada
- Hepatomegalia
- Edemas periféricos
- Taquicardia en reposo
- Tercer ruido
- Crepitantes
- Cardiomegalia
- Derrame pleural

**Factor precipitante:**  Infección  FA rápida  Flutter  Otras taquiarrit  Anemia  Crisis HTA  Incumpl. tto  SCASEST  Bradicardia  COVID agudo  Otros

\* Se puede señalar más de un factor precipitante

---

**BLOQUE 6: Pruebas complementarias**

HEMOGLOBINA (g/L)	<input style="width: 100px;" type="text"/>	GLUCOSA (mg/dL)	<input style="width: 100px;" type="text"/>
HEMATOCRITO (%)	<input style="width: 100px;" type="text"/>	UREA (mg/dL)	<input style="width: 100px;" type="text"/>
LEUCOCITOS (el/mm3)	<input style="width: 100px;" type="text"/>	CREATININA (mg/dL)	<input style="width: 100px;" type="text"/>
PLAQUETAS (el/mm3)	<input style="width: 100px;" type="text"/>	SODIO (mEq/L)	<input style="width: 100px;" type="text"/>
IONES ORINA		POTASIO (mEq/L)	<input style="width: 100px;" type="text"/>
Na : BASAL <input style="width: 50px;" type="text"/> A las 2h: <input style="width: 50px;" type="text"/>		CLORO (mEq/L)	<input style="width: 100px;" type="text"/>
K+ : BASAL <input style="width: 50px;" type="text"/> A las 2h: <input style="width: 50px;" type="text"/>		Dimero-D	<input style="width: 100px;" type="text"/>
Cl- : BASAL <input style="width: 50px;" type="text"/> A las 2h: <input style="width: 50px;" type="text"/>		INR	<input style="width: 100px;" type="text"/>
		hsTnI (ng/mL)	<input style="width: 100px;" type="text"/>
		hsTnT (ng/L)	<input style="width: 100px;" type="text"/>
		CEA125	<input style="width: 100px;" type="text"/>
		Ferritina	<input style="width: 100px;" type="text"/>

NTproBNP (pg/mL)

PCR (mg/dL)

PCT (ng/mL)

PaCO<sub>2</sub> (mmHg)

pH

LACTATO (mmol/L)

**Rx tórax:**

Normal

Cardiom  Redistrib vascular

Edema Inters  Edema alveollar

Derrame pleural

**ECG:**  Sinusal  Flutter

FA  HVI

BRI  MCP

QTc:

**BLOQUE 5: Tratamiento del paciente (C=crónico, A=alta)**

	C	A
Diuréticos de asa		
Hidroclorotiazida		
Clortalidona		
Antag. Aldosterona		
IECAs		
ARA II		
B-Bloqueantes cardioselectivos		
B-Bloqueantes NO cardioselect		
Calcioantagonistas		
Alfabloqueantes		
Digoxina		
Amiodarona		
Dronedarona		
Antiarrítmicos IC		
Nitratos		
Hidralazina		
Inhibidores Neprilisina (Sacubitrilo)		
Inhibidores de la F1 (Ivabradina)		
Antiagregantes		
AVK (Acenocumarol/Warfarina)		
ACO Acción Directa		
Estatina		
AINEs la semana previa		
ADOS		
Insulina		
HBPM		

DISPOSITIVOS	C	A
Marcapasos		
DAI		
Resincronizador		
Asist. ventricular cronica		

Nombre y Dosis mgr/día	C	A
Nombre y Dosis mgr/día		

Tratamiento EPOC	C	A
B2 agonistas		
Broncod. Anticolinérgicos		
Corticoides inhalados		
Corticoides orales		
Antibiótico semana previa		
O2 domiciliario		
Vacuna gripe este año		
Vacuna antineumocócica		
Vacuna COVID-19	SI	NO
Nº DOSIS VACUNA COVID		

	C	A
Metformina		
Sulfonilureas		
Acarbosa		
Meglitinidas		
Pioglitazonas		
iDPP4		
arGLP1		
Empaglifozina		
Dapaglifozina		

Dosis diurético ASA /día

Dosis HIDROCLOROTIAZIDA/día

Dosis CLORTALIDONA/día

C	A

**Tratamiento en urgencias del paciente.**

Oxigenoterapia convencional	
CPAP	
BIPAP	
IOT y Ventilación mecánica	
Alto flujo	
Furosemida en BOLO	
Furosemida en PERFUSIÓN	
Tiazidas	
Antialdosterónicos	
Nitratos endovenosos	
Nitratos sublinguales	
Morfina	
Dobutamina	
Dopamina	
Noradrenalina	
Levosimendan	
Digoxina	
Amiodarona	
Broncodilatadores B2 agonistas	
Broncodilatadores anticolinérgicos	
Antibióticos	
Corticoides endovenosos	
Midazolam	
Betabloqueantes	
IECAs/ARA II	
Estatinas	
Trasfusión de sangre	
Antiagregantes	
AVK (Acenocumarol/Warfarina)	
ACO Acción directa	
HBPM	
Fe intravenoso	
Inhibidores de Neprilisina (Sacubitrilo)	
Cardioversión eléctrica urgente	
Ultrafiltración/Diálisis	
Suero hipertónico	
Empaglifozina	
Dapaglifozina	

Dosis primer bolo de Furosemida (mgr)

**BLOQUE 7: Fin del episodio**

Paso por Unidad de Observación (OU)   
(el paso por la UO no supone un ingreso):

ALTA desde SUH:  INGRESO:

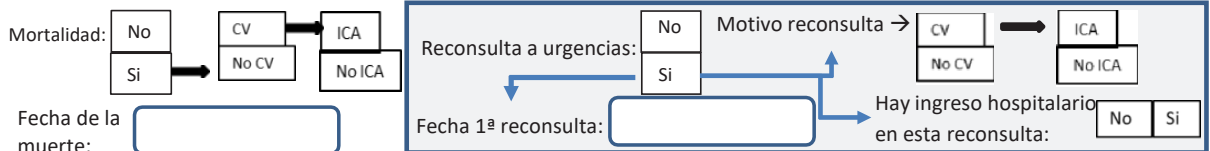
ECG: FA, RS, Otro

Lugar de ingreso:  Cardiología  MI  Geriátria  UVI/Coronarias  UCE  Otro (cuál) \_\_\_\_\_

Tipo de alta:  Domicilio  Residencia  Exitus Cuidador:  NO  SI Fecha del alta (de URG, Unidad OBS, Hosp. o de EXITUS INTRAHOSPITALARIO): \_\_\_\_\_

**BLOQUE 8: Seguimiento**

Fecha del 1º contacto (entre los 30 y los 60 días tras la asistencia): \_\_\_\_\_



Fecha del 2º contacto: (a partir del año de la inclusión del paciente) \_\_\_\_\_

Mortalidad:  No  Si

CV  No CV  ICA  No ICA

Fecha de muerte: \_\_\_\_\_

## Certificat comitè d'ètica registre EAHFE



**SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS**

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS 

**Comité de Ética de la Investigación del  
Principado de Asturias**  
Avda. de Roma s/n  
33011-Oviedo  
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28  
e-mail: [ceicr\\_asturias@hca.es](mailto:ceicr_asturias@hca.es)

Área Sanitaria

Oviedo, 15 de Diciembre de 2017

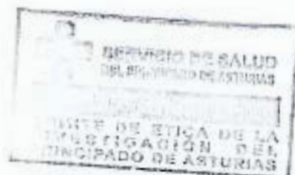
El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº 205/17, titulado: "EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS. FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS Y AL AÑO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIA HOSPITALARIOS". Estudio EAHFE-6. Promotor (Grupo ICA-SEMES). Investigador Principal Dr. Pablo Herrero Puente del S. de Urgencias del HUCA

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Los Consentimientos informados deberán firmarse por duplicado (para dejar constancia de ello) y una copia deberá ser archivada con la documentación del estudio.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Mauricio Telenti Asensio  
Secretario del Comité de Ética de la Investigación  
del Principado de Asturias





## Certificat comitè d'Ètica registre RICA



Avinguda de França s/n.  
17007 Girona  
Telèfon 972 940 200  
www.gencat.net/ics/trueta

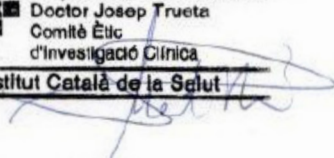
**Marta Riera Juncà, Secretària del Comitè d'Ètica d'Investigació CEIC GIRONA, amb domicili a l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta Avinguda de França s/n 17007 Girona**

### CERTIFICA

Que el Comitè d'Ètica d'Investigació CEIC GIRONA, segons consta en l'acta de la reunió celebrada el dia 17/07/2018 ha avaluat el projecte: **Registro nacional de Insuficiència Cardíaca. Cod RICA. Protocol Agost 18 i Full d'Informació al Pacient V.Holot agost 18** en català i castellà, amb el Dr. Joan Carles Trullàs Vilà com a investigador principal.

Que els documents s'ajusten a les normes ètiques essencials i per tant, ha decidit la seva aprovació.

I, perquè consti, expedixo aquest certificat.

  
Hospital Universitari de Girona  
Doctor Josep Trueta  
Comitè Ètic  
d'Investigació Clínica  
Institut Català de la Salut

Girona, a 07/11/2018

## TESI DOCTORAL

---

La insuficiència cardíaca és una patologia crònica amb una elevada prevalença en el nostre medi. Malgrat que el tractament mèdic ha aconseguit augmentar la supervivència d'aquesta malaltia en la fase crònica, la morbimortalitat a causa de les seves descompensacions en forma d'insuficiència cardíaca aguda (ICA) continua incrementant-se. Això comporta consultes als serveis d'urgències i ingressos hospitalaris en nombroses ocasions.

En aquest sentit, els esforços terapèutics en la ICA s'han centrat bàsicament en el tractament de les seves descompensacions, però la cerca de models predictius i variables que permetin estratificar el risc i les possibles complicacions, constitueix una eina que permet millorar l'abordatge d'aquesta patologia per part dels professionals sanitaris.

L'associació entre ICA i fibril·lació auricular ja ha estat àmpliament estudiada, però les alteracions de la conducció intraventricular, com els blocatges de branca, l'eixamplament del QRS i les alteracions de l'interval QT, són freqüents en els pacients amb ICA i han estat menys explorades. L'objectiu d'aquesta tesi és estudiar-ne la prevalença, els factors de risc associats, i el seu impacte en el pronòstic dels pacients a curt i llarg termini.

Els resultats obtinguts permeten aprofundir en el coneixement de la ICA i poden contribuir a millorar el maneig dels pacients als serveis d'urgències.

