

## Artículo Original de Investigación

**Análisis de la sincronía y secuencia de activación del ventrículo izquierdo en pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de His o marcapaso endocavitario, evaluado con estudios de perfusión miocárdica SPECT gatillado.****Synchrony analysis and left ventricular activation pattern using gated spect studies in patients with left bundle branch block or pacemaker rhythm**

Jorge Camilletti, Mónica Redolatti, Fernando Mut, Victor Arregui, Magdalena Defeo, Sergio Silvestrini, Juan Erriest.

Hospital Italiano de La Plata, Área de Cardiología, Sector de Medicina Nuclear. Buenos Aires, Argentina.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 10 de Enero de 2023

Aceptado después de revisión

el 4 de Julio de 2023

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Palabras clave:**Perfusión miocárdica,  
SPECT Gatillado,  
Sincronía Ventricular izquierda,  
Bloqueo de rama izquierda  
del haz de His,  
Marcapasos endocavitario.**Keywords:**Myocardial perfusion studies,  
Gated SPECT,  
left ventricle synchrony,  
left bundle branch block,  
pacemaker rhythm.

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar parámetros de sincronía y secuencia de activación en dos grupos, BRI vs marcapaso (MP).**Métodos:** Se seleccionaron p BRI Grupo 1 y MP Grupo 2. Se evaluaron parámetros clínicos, perfusión, función de VI y se valoró la sincronía y la secuencia de activación del VI con SPECT gatillado, utilizando el software Emory Tool Box.**Resultados:** se analizaron 38 p. dos grupos, G1 BRI n 24 p y G2 MP n 14 p. Evaluados parámetros clínicos y factores de riesgo: se encontró diferencia significativa en la edad G1 69,6+/-9,6 vs G2 78,1+/-10,8 años (p 0,007); no presentaron diferencias significativas en el resto de los parámetros analizados. En los parámetros de función y sincronía del VI, no se encontraron diferencias significativas de los parámetros analizados entre G1 vs G2. La contracción del VI se origina en el septum G1 n 14 (58%) vs G2 n 8 (57%) p NS. El final de la secuencia de activación se produce en la cara lateral G1 n 16 (67 %) vs G2 n 10 (72 %) p NS. Si bien la cara lateral de la mayoría de los p de ambos grupos es el último segmento en contraerse, el 33% en el G1 y el 28 % en el G2, lo hacen en otras regiones del VI.**Conclusiones:** estos resultados muestran que ambos grupos de p, BRI o ritmo de MP, presentan disincronía ventricular izquierda. No se encontraron diferencias en cuanto a la secuencia de activación de los segmentos del VI entre ambos grupos.**Synchrony analysis and left ventricular activation pattern using gated spect studies in patients with left bundle branch block or pacemaker rhythm**

## ABSTRACT

**Aim:** To compare synchrony parameters and analyze the LV activation pattern in two groups: LBBB vs pacemaker rhythm (PM).**Methods:** Patients (pts) with LBBB or PM rhythm were selected, excluding those with a history of coronary disease. Clinical and LV function parameters were evaluated and synchrony and LV activation sequence were evaluated with gated MPS, using Emory Tool Box software.**Results:** We analyzed 38 pts. They were divided into two groups, Group 1 (G1), 24 pts with LBBB, and Group 2 (G2) 14pts in PM rhythm. For each of the groups, clinical parameters and cardiovascular risk factors were analyzed: only a significant difference was found for age G1 and G2: 69.6 +/- 9.6 vs. 78 +/- 10.8 years (p 0.007). Regarding LV synchrony and function parameters for G1 and G2: they did not present significant differences. The start of LV contraction occurred in the G1: from the septum 14 pts (58%), in G2: septum 8 pts (57%) p: NS. The completion of LV contraction activation for G1 vs. G2 is: lateral 16 pts (67%) vs. 10 pts (72%) p: NS. The lateral wall of most of the pts in both groups is the last segment to depolarize, but 33% in G1 and 28% in G2 do so in other regions.**Conclusions:** LBBB or PM rhythm show left ventricular dyssynchrony. We found no differences in terms of the activation sequence of the LV segments between both groups.

## INTRODUCCIÓN

El bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRI) prolonga la activación del ventrículo izquierdo (VI) generando un retraso de la misma y una secuencia de activación característica, alterando la sincronía contráctil ventricular. Con el tiempo, el BRI puede provocar deterioro de la función ventricular<sup>1</sup>.

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) ha demostrado ser beneficiosa en pacientes (p) con síntomas de insuficiencia cardíaca, deterioro de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y QRS prolongado<sup>1,2</sup>. La presencia de BRI en pacientes con insuficiencia cardíaca representa una clara indicación para la TRC.

La lesión de la rama izquierda del haz de His provoca un cambio radical del sentido de activación del corazón. En tal caso, todo el estímulo eléctrico se propaga a los ventrículos a partir de la rama derecha del haz de His, al encontrarse la rama izquierda interrumpida por el proceso patológico que condiciona el trastorno de conducción. De esta manera, se asiste a una situación en que se invierte el sentido de despolarización septal, la cual pasa a realizarse de derecha a izquierda, la cara anterior, inferior y finalmente la cara lateral

Una activación semejante se produce con los marcapasos (MP) endocavitarios derechos: la despolarización ventricular se inicia en la base del músculo papilar derecho, o sea en la parte baja del septum interventricular, y de allí a las regiones vecinas del ventrículo derecho (VD). Casi inmediatamente, gran parte del frente cruza el septum abarcando los 2/3 de la masa septal izquierda y sus regiones basales, para invadir finalmente la pared libre del VI. Por tanto, en los pacientes con marcapaseo apical del VD se produce un patrón de activación similar al del BRI, aunque esto no ha sido completamente estudiado.

Sin embargo, se sabe que la estimulación endocárdica permanente se asocia con una marcada disincronía mecánica y deterioro progresivo de la función sistólica del VI. En pacientes portadores de MP definitivo que reciben alto porcentaje de estimulación, y como consecuencia de ello empeoran la función ventricular izquierda, se ha propuesto la indicación de marcapaseo biventricular, aunque los resultados de los estudios no randomizados han sido contradictorios<sup>3,4</sup>.

La sincronía, así como la secuencia de activación del VI, puede ser valorada mediante estudios de perfusión miocárdica (EPM) SPECT gatillado. El análisis de fase (AF) obtenido del SPECT gatillado fue desarrollado por Chen et al para la medición de la disincronía ventricular izquierda<sup>5</sup>. En sus inicios, la aplicación de la técnica tuvo el objetivo de identificar los pacientes portadores de miocardiopatía dilatada que se beneficiarían con la TRC<sup>6</sup>. Esta técnica también ha demostrado valor pronóstico en pacientes con diversas comorbilidades como cardiopatía isquémica, miocardiopatía no isquémica y uso de cardiodesfibriladores implantables en la enfermedad renal terminal<sup>7,8,9</sup>.

El objetivo del presente estudio es analizar la sincronía ventricular izquierda en un grupo de pacientes con BRI y

un grupo de pacientes con MP; comparar los parámetros de sincronía ventricular izquierda, y determinar el patrón de activación ventricular izquierdo mediante el AF en EPM SPECT gatillados en cada uno de los grupos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo observacional de una cohorte de pacientes remitidos al Servicio de Medicina Nuclear. Se incluyeron pacientes con patrón de BRI en el ECG o con antecedentes de colocación de MP (regulación permanente, marcapaseo 100%), mayores de 18 años, excluyendo aquellos con antecedentes de enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio, revascularización quirúrgica o angioplastia transluminal coronaria). Se evaluaron parámetros clínicos, de la función VI y se valoró la sincronía y la secuencia de activación del VI mediante EPM SPECT gatillado. La comparación entre los grupos de estudio se realizó utilizando los parámetros derivados de la adquisición en condiciones de reposo.

Fueron seleccionados 38 pacientes, que a su vez se dividieron en dos grupos: Grupo 1, pacientes portadores de BRI y Grupo 2, pacientes con MP.

### Estudio de perfusión miocárdica

Se efectuó el estudio de perfusión miocárdica SPECT gatillado en esfuerzo y reposo en protocolo de un día, utilizando <sup>99m</sup>Tc-MIBI como radiotrazador. La prueba ergométrica graduada se realizó en cicloergómetro. En el pico del estrés se inyectaron en forma intravenosa 14-16 mCi de <sup>99m</sup>Tc-MIBI, adquiriéndose las imágenes dentro de los 5-10 minutos de completado el ejercicio. Dos horas después se inyectó una segunda dosis de <sup>99m</sup>Tc-MIBI (27 - 30 mCi) para obtener las imágenes de reposo, que fueron adquiridas a los 45-60 minutos de administrado el trazador. Se realizó una interpretación visual semicuantitativa de las imágenes tomográficas de perfusión, tanto en esfuerzo como en reposo, utilizando un modelo que divide al VI en 17 segmentos.

### Adquisición y procesamiento

Se empleó una cámara gamma de doble cabezal (Philips Axis modelo Marconi); se adquirieron 60 proyecciones en una matriz de 64 x 64, usando una órbita elíptica de 180°. El tiempo por proyección fue de 30 segundos en el estudio de esfuerzo y de 25 segundos para el reposo. Se utilizó una ventana de energía simétrica de 20% sobre el fotopico de 140 Kev. Se aplicó un prefiltrado Butterworth con una frecuencia de corte de 0,21 ciclos por pixel y un orden de 5, reconstruyéndose las imágenes tomográficas por retroproyección filtrada y filtro de rampa.

### Imágenes de perfusión gatilladas SPECT

Las imágenes de esfuerzo y reposo fueron adquiridas en forma sincronizada (gatillada) con la onda R del ECG. Se determinó una ventana de 40% sobre el intervalo R-R promedio como rango de aceptación de latidos. Los da-

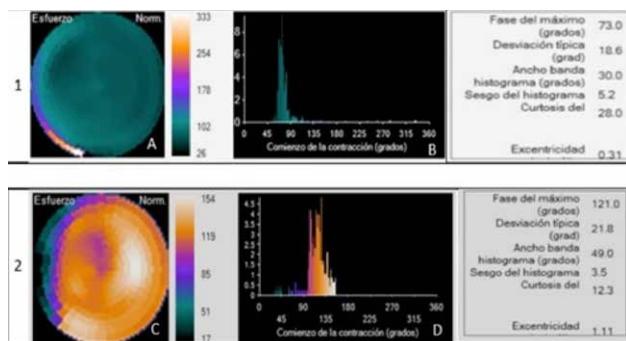


FIGURA 1

1) AF en un paciente con sincronía ventricular izquierda normal (A: Mapa polar de fase; B: Histograma de fase). 2) AF en un paciente portador de BRI con disincronía ventricular izquierda (C: Mapa polar de fase; D: Histograma de fase).

tos fueron procesados utilizando un software dedicado (*Emory Cardiac Toolbox -ECTb-, Syntermed INC., Atlanta, GA, USA*), que proporciona en forma automática la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), los volúmenes de fin de sístole (VFS) y de fin de diástole (VFD), así como la medida de sincronía ventricular contráctil a través del AF.

**Evaluación del AF**

Mediante el software ECTb, la información contenida en las imágenes gatilladas de reposo fue analizada en un mapa polar de 522 segmentos donde se valora el engrosamiento regional en función del tiempo. De esta forma es posible definir el momento del ciclo cardíaco en que comienza a contraerse cada segmento, ya que el engrosamiento sistólico de la pared se expresa por un incremento en el número de cuentas. Las imágenes de fase se generan usando la primera armónica de Fourier, asignando un color determinado según el momento de la contracción mecánica (fase) para cada uno de los pixeles o segmentos durante un ciclo cardíaco. La información obtenida es representada cuantitativamente en un histograma de fase, que refleja la distribución de la contracción del VI en un intervalo de tiempo. Las fases son expresadas en grados de 0° a 360°, que abarca la duración del intervalo R-R, o un ciclo cardíaco. El 0° indica el inicio del ciclo, mientras que el fin de la sístole ocurre aproximadamente entre 150° y 360°. Las variables cuantitativas en el histograma de fase son expresadas como ancho de banda (AB), desvío estándar (DS) y kurtosis (K), que representan su grado de dispersión (sincronía de contracción), lo que permite identificar los segmentos disincronicos (*Figura 1*). Los valores normales de referencia para esta población son: AB = 36.6 +/- 14, DS = 15.7 +/- 10.2 y K = 30.2 +/- 17.6<sup>10</sup>.

**Análisis estadístico**

Las variables continuas fueron expresadas como medias +/- desvío estándar. Las variables dicotómicas fueron presentadas como números y porcentajes. Las com-

TABLA 1.

Parámetros clínicos y de capacidad funcional en ambos grupos de estudio.

	G1 BRI N = 24 (63%)	G2 MP N = 14 (37%)	P
Femenino	15 (60%)	6 (43%)	NS
Masculino	9 (40%)	8 (57%)	NS
Edad	69,6 ± 9,6	78,1 ± 10,8	0,007
HTA	18 (75%)	6 (43%)	NS
DLP	12 (50%)	6 (43%)	NS
DBT	2 (8%)	3 (21%)	NS
METs	6,8 ± 1,4	6 ± 1,4	NS

HTA = hipertensión arterial; DLP = dislipidemia; DBT = diabetes.

TABLA 2.

Parámetros de función y sincronía ventricular izquierda.

	G1 BRI N = 24 (63%)	G2 MP N = 14 (37%)	P
FEVI	61,1 ± 23,4	74,8 ± 18,6	NS
VFD	77,9 ± 48	51,1 ± 26	NS
VFS	39 ± 35	16,4 ± 11,3	NS
AB	64,9 ± 57,2	48,8 ± 26	NS
DS	21,3 ± 13,5	20,2 ± 11	NS
K	22 ± 14	31 ± 21	NS

FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; VFD = volumen de fin de diástole; VFS = volumen de fin de sístole; AB = ancho de banda del histograma de fase; DS = desvío estándar; K = kurtosis.

paraciones entre los grupos de pacientes se realizaron mediante el test "t" de Student para variables continuas. Las diferencias entre proporciones se analizaron con el test correspondiente (comparación de dos proporciones). En todos los casos, un valor de p menor o igual a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

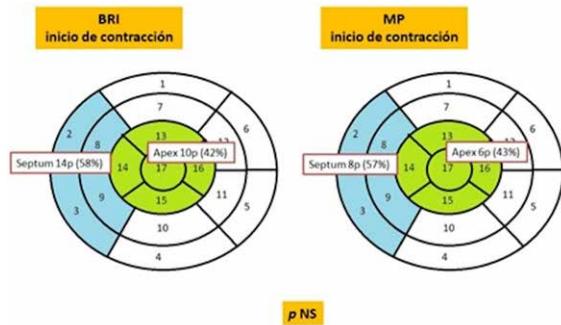
**RESULTADOS**

**Características de la población en estudio**

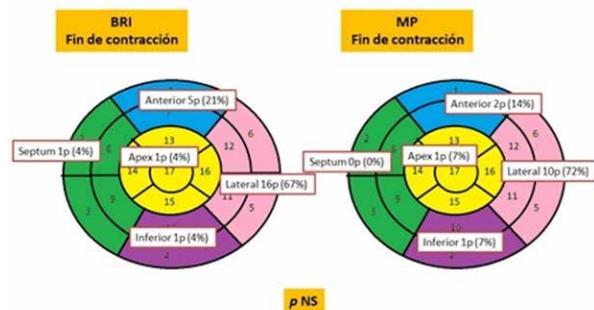
Fueron incluidos 38 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos: Grupo 1 (G1) con BRI, 24 pacientes (63%) y Grupo 2 (G2) con ritmo de MP, 14 pacientes (37%). Las características basales de la población se muestran en la *Tabla 1*, donde se expresan los parámetros clínicos y de ejercicio (capacidad funcional). Existió diferencia significativa en la edad entre G1 y G2: 69,6 +/- 9,6 vs 78 +/- 10,8 años (p 0,007), mientras que no hubo diferencia en otras variables analizadas (sexo, factores de riesgo, METs alcanzados).

**Distribución de las variables de función ventricular y fase.**

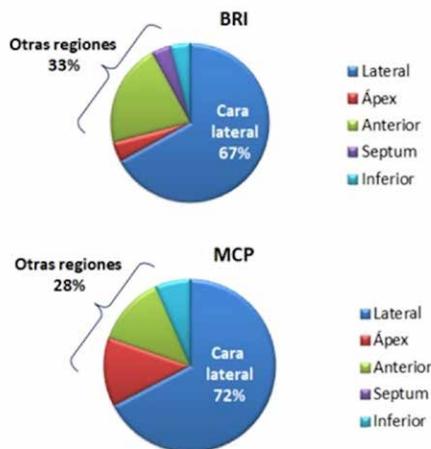
Los resultados de los parámetros de función sistólica del VI y fase se muestran en la *Tabla 2*. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos G1 y G2 en valores de FEVI, VFD o VFS. En cuanto a los parámetros de sincronía del VI (AB, DS, K), tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con BRI o MP (*Tabla 2*).



**FIGURA 2**  
Segmentos donde se inicia la contracción del VI en cada grupo, (color verde en Ápex, color celeste en Septum).



**FIGURA 3**  
Segmentos donde finaliza la contracción del VI en cada grupo, (color verde en Septum, color amarillo en Ápex, color celeste en cara Anterior, color violeta en cara Inferior y color lila en cara Lateral).



**FIGURA 4**  
Segmentos donde finaliza la contracción del VI en cada grupo, Comparando cara lateral con otras regiones.

**Análisis de los datos de fase y su asociación con la secuencia de activación del VI**

A partir del análisis del software ECTb se establece el inicio y el final de contracción del VI (Tabla 3). Los segmentos donde se inicia la activación del VI se observan en la figura 2, tanto en el G1 (BRI) como en el G2 (MP) se comprueba en un mayor porcentaje de casos el inicio

**TABLA 3.**

Regiones donde se inicia y finaliza la contracción ventricular.

		G1 BRI N = 24 (63%)	G2 MP N = 14 (37%)	P
<b>Inicio de la contracción</b>	Septal	14 (58%)	8 (57%)	NS
	Apical	10 (42%)	6 (43%)	NS
<b>Fin de la contracción</b>	Anterior	5 (21%)	2 (14%)	NS
	Apical	1 (4%)	1 (7%)	NS
	Inferior	1 (4%)	1 (7%)	NS
	Lateral	16 (67%)	10 (72%)	NS
	Septal	1 (4%)	0 (0%)	NS

de la contracción del VI desde el septum, sin diferencias significativas entre ambos grupos. La finalización de la contracción se describe en la figura 3, mostrando que, para ambos grupos, la misma se registra mayoritariamente a nivel de la cara lateral (67% vs 72% respectivamente), sin diferencias significativas entre ellos. Sin embargo, existe un alto porcentaje de pacientes en los cuales el final de la contracción se produce en otra región (33% y 28% respectivamente) (Figura 4).

**DISCUSIÓN**

Los EPM SPECT gatillados proporcionan información de la perfusión miocárdica y la función ventricular, el uso del gatillado permite la valoración de la sincronía mecánica del VI. Normalmente, la contracción del VI es coordinada y la mayoría de los segmentos lo hacen en la misma fase, con una variación menor a 40 ms del inicio de la activación eléctrica. La asincronía mecánica refiere a la prolongación anormal del tiempo de contracción o relajación entre las aurículas y ventrículos, entre ventrículo derecho e izquierdo o entre diferentes segmentos del VI. La disincronía ventricular izquierda es frecuentemente observada en pacientes con insuficiencia cardíaca, debido al retraso en la conducción en algunas regiones, generando una contracción descoordinada con la consiguiente reducción en la eficiencia cardíaca. La prevalencia de la disincronía depende en parte de la metodología usada para su medición y las características de los pacientes. La medición de la disincronía ventricular izquierda es útil para explorar el mecanismo de la enfermedad, la selección del tratamiento, la estratificación de riesgo y la predicción de la respuesta a la TRC<sup>11,12</sup>.

En el presente análisis, comparando pacientes con BRI y MP, se observó únicamente diferencias significativas en cuanto a la edad de los pacientes, siendo más añosos los portadores de MP. En ambos grupos se encontró disincronía ventricular izquierda en el análisis realizado mediante el software ECTb, en comparación con el rango de normalidad publicado previamente por este grupo<sup>10</sup>. Debido al patrón de activación del BRI y otras formas de retraso en la conducción, éste no es homogéneo<sup>13,14</sup>. En esta serie y en

concordancia con la bibliografía, el inicio de la activación ventricular izquierda en pacientes con BRI y MP se localiza en el ápex y el septum interventricular<sup>13</sup>.

La activación del VI puede ser variable, aún en presencia de BRI; de hecho, alrededor de un tercio de los pacientes con BRI en el ECG no presentan retraso significativo en la activación ventricular. Recientemente se ha propuesto que el retraso eléctrico medido entre la onda Q y la señal sensada en el electrodo del VI podría ser un predictor de la respuesta a la TRC<sup>15,16</sup>. Se describen dos definiciones electrocardiográficas de BRI, la convencional (QRS >130 ms y QS o rS en V1 y V2) y el criterio estricto (QRS >140ms en hombres, >130ms en mujeres, con morfología QS o rS en V1-V2 y QRS con una muesca o empastamiento en más de dos derivaciones V1, V2, V5, V6, DI, aVL)<sup>17</sup>. El marcapaseo endocavitario en el ápex del VD se ha usado de forma estándar por más de 50 años; este tipo de marcapaseo inicia de forma no fisiológica la activación del septum interventricular hacia la pared lateral<sup>18</sup>. El impacto nocivo funcional es bien conocido, y por tanto, existe una creciente tendencia a minimizar la estimulación del VD en pacientes con función ventricular conservada y QRS angosto. En tal sentido, se encuentran bajo investigación nuevas localizaciones del electrodo, que intentan ser más fisiológicas<sup>19,20</sup>.

La finalización de la activación ventricular en los pacientes que presentan disincronía ventricular izquierda ocurre habitualmente en la cara lateral del VI, lugar donde por lo general se coloca el electrodo de la TRC<sup>21</sup>. El presente estudio muestra que, en un porcentaje considerable de pacientes, la fase de finalización de la contracción también puede suceder en otras regiones distintas de la cara lateral, dato importante a tener en cuenta al escoger el sitio de implante del electrodo, considerando que la colocación óptima debería ser en el último segmento en contraerse.

La principal limitante de este estudio radica en el número reducido de pacientes incluidos, una muestra de esto podrían ser los volúmenes ventriculares, los cuales presentaron valores superiores en los pacientes con BRI vs MP, estas diferencias probablemente no alcancen significación estadística por el número de pacientes. Seguramente nuevos trabajos con un número más elevado de individuos permitirán un análisis poblacional más detallado.

## CONCLUSIONES

A partir del análisis de fase evaluado con estudios de perfusión miocárdica SPECT gatillado se obtuvieron datos de sincronía VI en pacientes con BRI o MP. Ambos grupos presentaron anomalía de los parámetros analizados, mostrando disincronía ventricular izquierda, sin diferencias en cuanto a la secuencia de activación de los segmentos del VI. Si bien en los dos grupos la cara lateral fue la última en contraerse, en un porcentaje importante de pacientes ocurrió en otras regiones del VI, demostrando la utilidad de analizar la secuencia de activación ventricular izquierda en este grupo de pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cazau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873 - 880.
2. Wells G, Parkash R, Healey JS, et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *CMAJ* 2011; 183: 421 - 429.
3. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: the RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30 (Suppl 1): S23 - S30.
4. Fröhlich G, Steffel J, Hürlimann D, et al. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodeling. *Eur Heart J* 2010; 31: 1477 - 1485.
5. Chen J, Garcia EV, Folks RD, et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by Phase analysis of ECG-gated myocardial Perfusion SPECT imaging: Development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 687 - 695.
6. Marsan NA, Henneman MM, Chen J, et al. Real-time three-dimensional echocardiography as a novel approach to quantify left ventricular dyssynchrony: A comparison study with phase analysis of gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 801 - 807.
7. Gutiérrez L, Peñaflor F. Valor pronóstico de la asincronía miocárdica en pacientes con Gated SPECT anormal. *Rev Fed Arg Cardiol* 2017; 46: 74 - 81
8. Aljaroudi W, Alraies MC, Hachamovitch R, et al. Association of left ventricular mechanical dyssynchrony with survival benefit from revascularization: A study of gated positron emission tomography in patients with ischemic LV dysfunction and narrow QRS. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 1581 - 1591.
9. Aljaroudi W, Aggarwal H, Venkataraman R, et al. Impact of left ventricular dyssynchrony by phase analysis on cardiovascular outcomes in patients with end-stage renal disease. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 1058 - 1064.
10. Camilletti J, Erriest J, Espinola-Zavaleta N, et al. Left ventricular dyssynchrony and abnormalities in wall motion, assessed by gated-SPECT as ischemic auxiliary markers. *J Nucl Cardiol* 2020; 27: 2261 - 2268.
11. Zoghbi GJ, Iskandrian AE. Nuclear cardiac imaging. Exercise myocardial perfusion imaging (chapter 15). 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
12. Petretta M, Petretta A, Cuocolo A. Assessment of asynchrony by gated myocardial perfusion imaging improves patient management. *Pro J Nucl Cardiol* 2018; 25: 532 - 535.
13. Fung JW, Yu CM, Yip G, et al. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart* 2004; 90: 17 - 19.
14. Dauw J, Martens P, Mullens W. CRT Optimization: What Is New? What Is Necessary? *Curr Treat Options Cardio Med* 2019; 21: 45
15. Vassallo JA, Cassidy DM, Marchlinski FE, et al. Endocardial activation of left bundle branch block. *Circulation* 1984; 69: 914 - 923.
16. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation* 2004; 109: 1133 - 1139.
17. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011; 107: 927 - 934.
18. Ladia V, Srivathsan K, Mulpuru S, et al. His bundle pacing: conduction system capture and clinical impact. *Curr Opin Cardiol* 2020; 35: 20 - 29.
19. Rosenqvist M, Isaaz K, Botvinick EH, et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 1991; 67: 148 - 156.
20. Upadhyay GA, Tung R. His Bundle Pacing for Cardiac Resynchronization. *Card Electrophysiol Clin* 2018; 10: 511 - 517.
21. Chen K, Li Y, Dai Y, et al. Comparison of electrocardiogram characteristics and pacing parameters between left bundle branch pacing and right ventricular pacing in patients receiving pacemaker therapy. *Europace* 2019; 21: 673 - 680.