

**OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA MEDIANTE EL
USO DEL SISTEMA QUICKOPT DEL REPROGRAMADOR COMPARADO CON LA
TÉCNICA ECOCARDIOGRÁFICA ESTÁNDAR**

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Gustavo Adolfo Montero Rincón MD

Médico Internista Cardiólogo

Residente de Electrofisiología, Arritmias y Dispositivos cardíacos

COINVESTIGADOR Y ASESOR CLINICO

Mauricio Duque Ramírez MD

Cardiólogo, Electrofisiólogo

Docente y Jefe Servicio de Cardiología-Electrofisiología

CES - Clínica Medellín

ASESOR METODOLOGICO

Dedsy Yajaira Berbesi Fernández, MSc

Docente investigadora

Facultad de Medicina, CES

UNIVERSIDAD CES

2009

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|-----------------------------------|----|
| RESUMEN..... | 5 |
| 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA..... | 6 |
| 2. MARCO TEÓRICO | 8 |
| 3. OBJETIVOS | 17 |
| 4. METODOLOGIA..... | 18 |
| 5. CONSIDERACIONES ÉTICAS | 20 |
| 6. RESULTADOS | 20 |
| 7. DISCUSIÓN..... | 22 |
| 8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 23 |
| 9. CONCLUSION..... | 23 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 24 |

RESUMEN

La terapia de resincronización cardíaca mediante el marcapasos tricameral ha demostrado ser útil en el manejo de los pacientes con falla cardíaca. Estudios multicéntricos han demostrado su beneficio en calidad de vida, clase funcional y morbimortalidad. A pesar de los resultados, hasta un 30% de los pacientes no responden favorablemente, lo cual obedece a la selección inadecuada de los pacientes, posición subóptima de los electrodos o inadecuada programación del dispositivo.

Es bien conocido que el retardo en la conducción atrioventricular tiene efectos importantes en el desempeño hemodinámico de la estimulación cardíaca y que una subóptima programación del intervalo AV puede llevar a una disminución significativa del gasto cardíaco. El tiempo óptimo de conducción AV aumenta la precarga del ventrículo izquierdo mediante el acoplamiento de la contracción atrial con el inicio de la sístole ventricular. Estudios recientes demuestran la utilidad de la ecocardiografía como herramienta no invasiva aplicable para este efecto. Sawhney y colaboradores demuestran como la optimización del retardo del intervalo AV guiado por doppler continuo de la integral de la velocidad a través de la válvula aórtica (VTI), logra mejores resultados ecocardiográficos y clínicos cuando se compara con una programación empírica del AV en 120 milisegundos (ms). Así, Perlan y colaboradores han concluido que la optimización del retardo AV guiado por el VTI ofrece mejoría del desempeño sistólico ventricular izquierdo comparado con el método por medición del flujo mitral.

Múltiples estudios han demostrado que la optimización del retardo interventricular (VV) mediante estimulación secuencial biventricular puede mejorar la función cardíaca comparado con la estimulación simultánea, lo cual se atribuye a una reducción de la disincronía interventricular e intraventricular.

A pesar de la disponibilidad de los parámetros programables que ofrecen los dispositivos de resincronización actualmente disponibles como el AV/PV y VV, el uso de esta función no se ha popularizado. Probablemente debido a los costos incurridos, trámites y autorizaciones para el mismo en nuestro sistema de salud y los aspectos técnicos necesarios asociados al conocimiento suficiente para la programación bajo

ecocardiografía. Se ha desarrollado entonces, un método automatizado, basado en el análisis automatizado de los electrogramas intracardíacos (EGMI) para la optimización de la hemodinámica del paciente, como alternativa a la medición de parámetros ecocardiográficos.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falla cardíaca es un problema de salud pública muy importante mundialmente. A pesar de un estable decremento en la mortalidad por enfermedad coronaria, la incidencia de falla cardíaca permanece estable y no disminuye. Durante la última década, varios ensayos clínicos aleatorizados grandes han demostrado como varias clases de medicamentos reducen la mortalidad en pacientes con falla cardíaca. La mortalidad por falla cardíaca es aún alta, siendo en hombres de un 28% y 59% al primer y quinto año respectivamente y en mujeres del 24% y 45% durante el mismo período.

Muchas variables clínicas y del laboratorio predicen la mortalidad por falla cardíaca avanzada. La severidad de los síntomas (NYHA), la función ventricular izquierda y la etiología de la enfermedad han demostrado de manera consistente su valor pronóstico independiente en este aspecto. La disincronía eléctrica manifiesta como prolongación de la duración del QRS, ha demostrado también su valor pronóstico independiente de mortalidad en pacientes con falla cardíaca. La mayoría de pacientes con falla cardíaca y QRS prolongado (>120 mseg) tienen disincronía mecánica lo cual es probablemente una manifestación del remodelamiento ventricular a partir del proceso fisiopatológico subyacente. Es razonable entonces tener como hipótesis, que una estrategia que mejore las alteraciones de la conducción ventricular, la cual es resincronizar la contracción ventricular, pueda entonces revertir el proceso de remodelamiento y consecuentemente la morbilidad y mortalidad de la falla cardíaca.

Como expuesto anteriormente, la terapia de resincronización cardíaca se ha establecido como una estrategia válida para el tratamiento de los pacientes con falla cardíaca, sin embargo, hasta un 30% de los pacientes se ha catalogado como “no respondedores”,

situación que puede atribuirse a características pre o post implante como lo son: una inadecuada selección del paciente para la terapia, aspectos anatómicos o técnicos relacionados con el sitio de estimulación al ventrículo izquierdo desde la rama del seno coronario escogida, así como también, una inapropiada o insuficiente programación del dispositivo implantado.

El objetivo de la terapia de resincronización cardíaca, es como su nombre lo indica, sincronizar la contracción miocárdica, desde la aurícula hacia el ventrículo (sincronía AV), entre los ventrículos (interventricular) y dentro del mismo ventrículo (intraventricular). Aunque fisiológicamente es poco claro, la evidencia que ha venido surgiendo alrededor de la disincronía, sugiere la importancia de modificar individualmente los intervalos de estimulación para optimizar la resincronización en los tres niveles (AV, IV, intraV). El ajuste de los retardos AV y VV permite la determinación de tiempos óptimos para la estimulación atrial y ventricular de manera que se asegure un porcentaje máximo de estimulación biventricular y los retardos AV y VV más favorables para obtener el mejor efecto de la resincronización.

La terapia de resincronización cardíaca, como dicho anteriormente, se fundamenta en una adecuada selección del paciente, una correcta implantación del dispositivo y una idónea reprogramación del mismo, de manera que se aproveche al máximo su beneficio. En nuestro medio, la reprogramación del marcapasos (Resincronizador) mediante ecocardiografía (Optimización) conlleva dificultades técnicas en su realización limitando la mejoría de los síntomas de falla cardíaca de los pacientes (no respuesta a la terapia).

1.2 JUSTIFICACIÓN

Para obtener el máximo beneficio de la terapia de resincronización, recurso que debe ser aprovechado al máximo, es necesario que el factor reprogramación, sea uno que se realice de manera oportuna, rápida, que tenga buena relación costo-beneficio y además eficaz sobre el funcionamiento del dispositivo. Por lo tanto un método automatizado, en el consultorio, realizado durante la reprogramación periódica que se realiza a todo

dispositivo, es una oportunidad de obtener el mayor beneficio con el menor consumo de recursos posible.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La optimización de la terapia de resincronización cardíaca automatizada (reprogramador) con el uso de los EGMI produce resultados hemodinámicos similares a los obtenidos con la técnica ecocardiográfica estándar?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ESTIMULACIÓN COMO TRATAMIENTO PARA LA FALLA CARDÍACA

El entusiasmo por la estimulación mediante marcapasos como alternativa del tratamiento para los pacientes con falla cardíaca comenzó en 1990 con Hochleitner cuando reportó el uso de marcapasos bicameral (aurícula derecha y ventrículo derecho) en 17 pacientes con miocardiopatía dilatada y falla cardíaca severa¹. En estos pacientes fue evidente una notable mejoría subjetiva (síntomas y clase funcional de NYHA) y objetiva (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo), sin embargo la evolución a cinco años arrojó 10 muertes y 4 pacientes transplantados². Estudios subsecuentes de tipo ciego y cruzados fallaron en demostrar mejoría con este tipo de estimulación a pesar de la optimización de parámetros de programación³, causando aún la estimulación atrial y ventricular disincronía eléctrica y mecánica. En un ensayo clínico prospectivo de cardiodesfibriladores, se demostró el efecto deletéreo de la estimulación ventricular e inclusive mayor morbilidad y mortalidad⁴.

A mediados de los años noventa varios estudios reportaron el beneficio agudo en los parámetros hemodinámicos mediante la estimulación simultánea biventricular⁵⁻⁷. Estos estudios demostraron reducción en la presión de llenado ventricular izquierdo, insuficiencia mitral, aumento del índice cardíaco y fracción de eyección. Inicialmente, la

estimulación del ventrículo izquierdo fue lograda por vía epicárdica a través de toracotomía, lo cual a su vez fue relacionado con cierto grado de morbilidad y mortalidad. Más tarde, la inserción del electrodo de estimulación fue realizada de manera menos invasiva con un abordaje percutáneo y a través del seno coronario y una de sus ramas hacia el ventrículo izquierdo⁸.

Posteriormente y con el entusiasmo generado por los estudios piloto, se promovieron varios estudios pequeños para evaluar los resultados a corto plazo de la estimulación biventricular^{9,10,11}. Estos estudios incluyeron pacientes con falla cardíaca severa (NYHA III-IV) y disincronía eléctrica (retardo en conducción intraventricular o QRS >120 ms) y en su mayoría no controlados con placebo ni ciegos, aunque la única excepción fue el estudio PATH-CHF (The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure) en el cual los pacientes tenían ciego y fueron “crossed-over” en periodos alternos de cuatro semanas en modo de estimulación o no estimulación. Estos estudios demostraron entonces, mejoría de la calidad de vida, de variables marcadores como prueba de caminata en 6 minutos o consumo pico de oxígeno y de estado clínico. También demostraron beneficio antiarrítmico mediante la supresión de arritmias ventriculares.^{12,13} Estos estudios fundamentaron pues, la realización de ensayos clínicos más extensos con mayor rigor estadístico y epidemiológico abriendo paso entonces a lo que hoy todos conocemos como terapia de resincronización cardíaca. (TRC).¹⁴

2.2 ENSAYOS CLÍNICOS CON ALEATORIZACIÓN EN TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

Cuatro ensayos clínicos con distribución aleatoria fueron realizados para evaluar los efectos a corto plazo de la terapia de resincronización cardíaca en pacientes con falla cardíaca severa, refractaria a tratamiento médico y retardo en la conducción intraventricular.

El primer estudio fue el MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardimyopathies), el cual fue un ensayo clínico, con uno solo brazo ciego, “cross-over” que distribuyó aleatoriamente pacientes con falla cardíaca (NYHA III) en ritmo sinusal normal y duración del QRS mayor

de 150 ms a 3 meses de terapia de resincronización o respaldo de estimulación a 40 latidos por minuto. De los 48 pacientes que terminaron el estudio, la TRC se relacionó con un aumento del 23% en la prueba de caminata en 6 minutos, mejoría del 32% en los puntajes de calidad de vida, aumento del 8% en la extracción pico de oxígeno y una marcada reducción de la tasa de hospitalización del 66%.

El estudio MIRACLE (The Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation) fué un estudio multicéntrico, doble ciego, con distribución aleatoria y paralelo, el cual evaluó la efectividad y seguridad a 6 meses de la TRC en la clase funcional (NYHA), la calidad de vida y la prueba de caminata en 6 minutos.¹⁵ Se distribuyeron de manera aleatoria 453 pacientes con falla cardiaca NYHA III/IV, fracción de eyección promedio menor del 35%, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo igual o mayor de 55mm y una duración del QRS de 130 ms o más. 228 pacientes a TRC y 225 pacientes en el grupo control. Comparando los dos grupos, el grupo con TRC tuvo una significativa mejoría de la clase funcional (NYHA), un aumento en 29 metros en la caminata en 6 minutos y la calidad de vida mejoró 9 puntos. También se demostró una mejoría en los parámetros ecocardiográficos: la FEVI aumentó en 4.8%, el diámetro diastólico se redujo en 3.5mm y se apreció una mejora en la severidad de la regurgitación mitral (remodelamiento mecánico o reverso). Adicionalmente, los pacientes con TRC mostraron una menor tasa de hospitalización (8%) comparados con el grupo control (15%). En esta misma dirección de hallazgos, los estudios CONTAK-CD y MIRACLE-ICD demostraron el beneficio en parámetros hemodinámicos, calidad de vida y consumo de oxígeno en los grupos de pacientes bajo TRC.^{16,17}

2.3 ENSAYOS CLÍNICOS DE TRC EN MORBILIDAD Y MORTALIDAD

El estudio COMPANION (The Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure), fue un estudio con distribución aleatoria en el cual se incluyeron 1.520 pacientes con falla cardiaca avanzada (NYHA III o IV, y QRS mayor de 120 ms, FEVI menor del 35%), asignados de manera 1:2:2 para recibir terapia farmacológica óptima solamente o con TRC sola o combinada con desfibrilador (TRC-D).¹⁸ Después del

seguimiento promedio de 16 meses, ambos grupos, tanto con o sin desfibrilador redujeron el riesgo de desenlace primario (tiempo hasta muerte u hospitalización por cualquier causa) en un 20 y 19% respectivamente. El estudio demostró una reducción de la mortalidad por todas las causas en el grupo TRC-D en un 36% comparado con la terapia farmacológica.

El estudio CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) fue también un ensayo clínico multicéntrico con distribución aleatoria en 813 pacientes con falla cardíaca y síntomas NYHA III a pesar de terapia farmacológica óptima, el cual distribuyó de manera aleatoria a pacientes con FEVI menor o igual al 35%, duración del QRS mayor o igual a 150 ms o QRS entre 120-150 ms y dos criterios ecocardiográficos de disincronía. Como en los estudios anteriores, la terapia farmacológica óptima involucraba el uso de inhibidores de la enzima convertidora o bloqueadores del receptor de angiotensina (95%), betabloqueadores (mas del 70%) y espirinolactona en mas del 50%. El desenlace primario fue el tiempo hasta la muerte u hospitalización no planeada por un evento cardiovascular mayor. Después de un seguimiento promedio de 29.4 meses el grupo de TRC alcanzó el desenlace primario en el 39% de pacientes comparado con el 55% en el grupo control. Este fue el primer estudio que demostró el beneficio sobre la mortalidad de la TRC por sí sola.¹⁹

2.4 OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN

Como expuesto anteriormente, la terapia de resincronización cardíaca se ha establecido como una estrategia válida para el tratamiento de los pacientes con falla cardíaca, sin embargo, hasta un 30% de los pacientes se ha catalogado como “no respondedores”, situación que puede atribuirse a características pre o post implante como lo son: una inadecuada selección del paciente para la terapia, aspectos anatómicos o técnicos relacionados con el sitio de estimulación al ventrículo izquierdo desde la rama del seno coronario escogida, así como también, una inapropiada o insuficiente programación del dispositivo implantado.

El objetivo de la terapia de resincronización cardiaca, es como su nombre lo indica, sincronizar la contracción miocárdica, desde la aurícula hacia el ventrículo (sincronía AV), entre los ventrículos (interventricular) y dentro del mismo ventrículo (intraventricular). Aunque fisiológicamente es poco claro, la evidencia que ha venido surgiendo alrededor de la disincronía, sugiere la importancia de modificar individualmente los intervalos de estimulación para optimizar la resincronización en los tres niveles (AV, IV, intraV). El ajuste de los retardos AV y VV permite la determinación de tiempos óptimos para la estimulación atrial y ventricular de manera que se asegure un porcentaje máximo de estimulación biventricular y los retardos AV y VV más favorables para obtener el mejor efecto de la resincronización.²⁰

2.4.1 Optimización AV (Auriculoventricular)

Para apreciar la importancia de un retardo AV óptimo en la terapia de resincronización, es esencial revisar la fisiología entre las contracciones atrial y ventricular. El tiempo de llenado ventricular izquierdo se reduce y la contracción se retarda con un retardo AV prolongado. El inicio temprano del llenado del ventrículo izquierdo durante la diástole (llenado pasivo, representado con la onda E durante el doppler transmitral) ocurre tardíamente y coincide con la contracción atrial (llenado activo, representado por la onda A durante el doppler transmitral)²¹. La contracción del ventrículo izquierdo subsiguiente es por lo tanto retardada, teniendo como efecto un cierre incompleto de la válvula mitral y por lo tanto regurgitación mitral diastólica o pre sistólica. En el otro extremo, un intervalo AV corto, la válvula mitral se cierra prematuramente, limitando la total contribución atrial a la diástole generando un llenado ventricular izquierdo insuficiente. El intervalo AV óptimo pretende buscar un tiempo llenado ventricular izquierdo tal que coincida con el cierre de la válvula mitral, sin comprometer el aporte atrial a la diástole, lo cual se ha correlacionado con una mejoría inmediata de los parámetros hemodinámicos reflejado en un aumento de la presión de pulso aórtico y la tasa de Dp/Dt ventricular izquierdo.^{9,22} . Las mediciones invasivas no son prácticas en la medicina clínica diaria, por lo tanto se han desarrollado varias técnicas no invasivas para determinar el intervalo AV, incluyendo parámetros sistólicos y diastólicos mediante ecocardiografía. Los sistólicos incluyen la velocidad de

flujo aórtico y los diastólicos utilizan el análisis del doppler pulsado en el anillo mitral (flujo transmitral).

Existen diferentes métodos ecocardiográfico para la función diastólica para la optimización del intervalo AV:

- Fórmula o técnica de Ritter ($AV_{opt} = AV_{long} - (QA_{short} - QA_{long})$): Fue utilizada inicialmente para la optimización del intervalo AV en pacientes con bloqueo AV completo y estimulación desde el ventrículo derecho. Los estudios no han logrado correlacionar los resultados con la fórmula de Ritter con mediciones invasivas del desempeño miocárdico.²³
- Método simple de flujo transmitral: Este método simplifica la técnica de Ritter y utiliza sólo una medida ecocardiográfica en un intervalo AV.²⁴ Se programa un intervalo AV largo para asegurar la captura ventricular a la vez permitiendo cierre espontáneo de la mitral. Se define entonces este intervalo AV como retardo máximo AV preservando estímulo biventricular acortado en 5 a 10 ms. Este método tuvo una correlación del 78% con medición del gasto cardíaco por termodilución en un estudio con 18 pacientes. La desventaja de este método es la dependencia de al menos un grado mínimo de regurgitación mitral y asume que la sístole ocurre concomitante con el inicio de la regurgitación mitral sin importar el retardo AV. La terminación de la onda A puede ser difícil de establecer en el doppler.
- Método iterativo: Fue el utilizado en el estudio CARE-HF para la optimización del intervalo AV.¹⁹ Está basado en las características del flujo transmitral, asumiendo que un retardo AV óptimo aumenta el llenado diastólico por lo tanto mejorando el volumen latido y el gasto cardíaco. Usando el doppler pulsado, las onda E y A deberían estar separadas en el AV óptimo con el fin de la onda A coincidiendo con el inicio de la sístole o cierre de la mitral, sin melladura o amputación de la onda A (evitando cierre mitral prematuro). Este método exige más pasos que los anteriores, dado que el intervalo AV se va ajustando de 20ms en 20 ms hasta encontrar el óptimo. Como en los otros, es a menudo difícil discernir la finalización de la onda A.²⁵
- Tiempo de llenado diastólico: La duración EA representa el tiempo de llenado diastólico en el doppler transmitral. Con este enfoque, el retado AV óptimo se

define como el mayor tiempo diastólico o duración EA que no amputa al onda A, permitiendo un llenado diastólico completo. Una vez más, la terminación de la onda A es una limitación y determinar la duración de EA en múltiples intervalos AV consume considerable tiempo.

- Integral de Tiempo-Velocidad (VTI) de EA mitral: Nuevamente, mediante doppler pulsado transmitral, el VTI transmitral determina el intervalo AV óptimo, siempre y cuando tengamos un área mitral estable. Similar al anterior, este método consume tiempo dado que deben evaluarse varios latidos en cada intervalo AV y su reproducibilidad es un punto a considerar.¹⁵

Así como se describen los 5 métodos de evaluación diastólica, se listan entonces los de la función sistólica, utilizando la velocidad aortica:

- Se utiliza el VTI aórtico como marcador del gasto cardiaco. Para esto se utiliza el doppler continuo, dado que es más estable para este fin. El mayor VTI aórtico promediado a partir de varios latidos se establece como el intervalo AV óptimo. La optimización del AV mediante este método, ha demostrado una mejoría de la clase funcional NYHA a los 3 meses y puntaje en encuestas de calidad de vida.²⁶ Comparado con la técnica de Ritter, este método arrojó intervalos AV más largos y mayor mejoría en los parámetros.²⁷

Hasta la fecha, no existe un consenso que permita establecer que técnica o método arroja mayor confiabilidad o precisión para la optimización del intervalo AV. Un estudio realizado por Jansen y cols, al respecto²³, comparando cuatro métodos ecocardiográficos (máximo VTI mitral, máximo VTI aórtico, duración EA o máximo tiempo diastólico) con mediciones invasivas del gasto cardiaco con máximo Dp/Dt del ventrículo izquierdo en búsqueda del intervalo AV óptimo. Este estudio coloca al VTI mitral como el más preciso, demostrando correlación en 29 de 30 pacientes entre la técnica ecocardiográfica e invasiva. La técnica de duración de EA se correlacionó en 2/3 de los pacientes, el VTI aórtico en el 47% y el método de Ritter no mostró correlación en ningún paciente. Este estudio enfatiza las limitaciones de la optimización ecocardiográfica, las cuales incluyen una adecuada

estabilización del transductor para la obtención de los flujos transmitral y aórtico, la dependencia del operador y sospechas sobre la reproducibilidad de las observaciones. Las condiciones de precarga pueden alterar las características del llenado, el VTI puede cambiar ciclo a ciclo y no se conocen las condiciones en estado de actividad, dado que las mediciones se realizan en reposo en posición supina.

2.4.2 Optimización ventricular

Recientemente se viene hablando de aspectos electromecánicos diversos en los pacientes con falla cardíaca. Cuando se buscan características de disincronía, se encuentran diferencias en patrones de retardo entre los diferentes pacientes, los cuales no siempre se correlacionan con retardos en la conducción o QRS, parámetros utilizados para la indicación de la terapia de resincronización.²⁸⁻³⁰ En la terapia de resincronización, tradicionalmente se estimulan simultáneamente ambos ventrículos, pero se ha encontrado que los tiempos de pre eyección aórticos pueden aún estar prolongados en algunos pacientes, reflejando que la contracción sistólica está aún retardada. Los dispositivos de primera y segunda generación sólo permitían estimular simultáneamente los ventrículos, pero los de última generación permiten variar la estimulación de ambas cámaras ventriculares, llamada estimulación secuencial y permitir resolver retardos en la conducción intrínseca. Similar a los estudios de optimización AV utilizando mediciones invasivas, se ha logrado mostrar que es mejor la estimulación secuencial que la simultánea. Estos estudios ahora apuntan al uso de mediciones ecocardiográficas y mediciones menos invasivas y más prácticas.³¹⁻³³

Los estudios de optimización VV usando el VTI aórtico, han encontrado que la estimulación secuencial es superior a la simultánea.^{34,35} Las limitaciones del VTI aórtico ya fueron descritas, pero los estudios tienden a disminuir la dependencia del operador tomando varias muestras volumétricas al tiempo para cada intervalo y promediar varios latidos para cada retardo VV, lo cual tiende a disminuir el error.

En ecocardiografía, el retardo interventricular es medido como la diferencia entre el inicio del QRS y el inicio de la eyección sistólica en los tractos de salida aórtico y pulmonar. La estimulación secuencial, ha mostrado que mejora la disincronía ventricular y el tiempo de

llenado diastólico (doppler tisular y eco tridimensional) cuando es comparado con la estimulación simultánea. La Fracción de eyección aumentó de 22.4% pre implante a 29.7% en estimulación simultánea y a 33.9% en estimulación secuencial ($p < 0.01$).³⁶ La estimulación secuencial fue de mayor beneficio con el ventrículo derecho o izquierdos preactivados 20 ms antes; un retardo mayor de 40 ms comprometió la hemodinámica mas que la estimulación simultánea.

El impacto de la optimización VV sobre los parámetros de desenlaces clínicos como clase funcional NYHA, calidad de vida, remodelamiento reverso y caminata de 6 minutos, se ha mostrado controvertido en los diferentes estudios, lo cual según varios autores puede atribuirse al tiempo de seguimiento, mostrándose un mayor beneficio de manera proporcional al tiempo de observación. Seguimientos mayores a 12 meses reflejan mejores desenlaces con este modo de optimización.³⁷⁻⁴¹

Cuando se realiza la optimización de los intervalos AV y VV, es importante tener en cuenta la secuencia de acciones de la optimización: AV primero que VV o viceversa; para lo cual es importante recordar que el retardo AV óptimo mediante método ecocardiográfico se basa en el llenado del ventrículo izquierdo mientras que el intervalo AV en la mayoría de los dispositivos se basa en cualquiera de los ventrículos sea estimulado de primero. Esto no afectará del AV programado en casos que sea preactivado el ventrículo izquierdo o se estimule simultáneamente, sin embargo, sin el intervalo VV indica que se preactive el ventrículo derecho primero, debe tenerse en cuenta que el AV programado en este caso determinará el intervalo hasta el estímulo primero en el VD con el consecuente retardo hasta la contracción del ventrículo izquierdo. El intervalo AV programado debe ser el AV óptimo menos el retardo VV, de manera que se preserve igual retardo para el llenado del ventrículo izquierdo. Esta regla no rige los dispositivos Guidant, dado que el AV programado se basa siempre en los tiempos del VD (no cuál ventrículo es estimulado primero); en casos de preactivación del VI, el AV programado deberá ser el AV óptimo mas el retardo VV.

El beneficio clínico de la optimización es probable que sea resuelto en el futuro cercano, pero no existe respuesta para aspectos como la frecuencia de su aplicación, si debe ser aplicado a todos los pacientes, el efecto de taquicardia en los intervalos óptimos, el papel de la optimización en presencia de bloqueo de la rama derecha del Haz de His o que

parámetro es más sensible para definir los retardos AV y VV, posiblemente debido a los múltiples métodos de optimización estudiados.

La mayoría de estudios han realizado la optimización AV primero durante estimulación simultánea y luego la optimización VV. Sin embargo, no está clara aún la secuencia apropiada para la optimización. La optimización VV ha mostrado que aumenta los tiempos de llenado diastólicos y disminuye la disincronía intraventricular, mas allá del beneficio de la optimización del retardo AV. Para tener entonces el mayor efecto y beneficio sobre la función sistólica y diastólica, debe considerarse realizar la optimización VV primero y luego la AV. Debido a que los intervalos AV son luego evaluados con el óptimo retardo VV, no es necesario ajustar los retardo AV óptimo y programado para pre activación del VD o VI.

Dado el tiempo que consumen los métodos anteriormente descritos y su relativa dudosa reproducibilidad, se han venido desarrollando estrategias automatizadas para la optimización. Estos métodos involucran algoritmos realizados por el software del dispositivo, como ejemplo: Quickopt de la compañía St. Jude Medical (St. Paul, MN) o Expert Ease for Heart Failure de Guidant, los cuales utilizan electrogramas intracavitarios y la duración del PR y QRS intrínsecos para la determinación de los óptimos intervalos, respectivamente.⁴²

Es importante entonces para nuestro medio, realizar una comparación de los métodos disponibles en nuestro medio como lo son la ecocardiografía y el método automatizado QuickOpt (St. Jude Medical) para poder ofrecer a los pacientes una alternativa eficaz, oportuna, con buena relación costo-beneficio y que se ajuste a nuestro sistema actual de salud. Para tal fin se realiza entonces el presente estudio, buscando entonces comparar estos dos métodos de optimización de la resincronización.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir los resultados hemodinámicos agudos de la optimización de la terapia de resincronización cardíaca con ecocardiografía vs optimización automática por reprogramador de dispositivos (QuickOpt).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la magnitud de los cambios en la integral del tiempo de flujo transaórtico y mitral con los métodos de optimización automatizado y ecocardiográfico.
- Comparar las diferencias en el VTI aórtico y mitral entre los dos métodos de optimización automatizado y ecocardiográfico estándar.

4. METODOLOGIA

4.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Investigación de enfoque cuantitativo

4.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo de pacientes con falla cardíaca y portadores de dispositivo con la función QuickOpt, implantados en el servicio de Electrofisiología del Centro Médico Imbanaco y Angiografía de Occidente en la ciudad de Cali.

4.3 POBLACIÓN DE REFERENCIA

Como población de referencia se tenía a todos los pacientes de la base de datos del servicio de Electrofisiología del Centro Médico Imbanaco de Cali y Angiografía de Occidente, que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Describir los resultados hemodinámicos agudos de la optimización de la terapia de resincronización cardíaca con ecocardiografía vs optimización automática por reprogramador de dispositivos (QuickOpt).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la magnitud de los cambios en la integral del tiempo de flujo transaórtico y mitral con los métodos de optimización automatizado y ecocardiográfico.
- Comparar las diferencias en el VTI aórtico y mitral entre los dos métodos de optimización automatizado y ecocardiográfico estándar.

4. METODOLOGIA

4.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Investigación de enfoque cuantitativo

4.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo de pacientes con falla cardíaca y portadores de dispositivo con la función QuickOpt, implantados en el servicio de Electrofisiología del Centro Médico Imbanaco y Angiografía de Occidente en la ciudad de Cali.

4.3 POBLACIÓN DE REFERENCIA

Como población de referencia se tenía a todos los pacientes de la base de datos del servicio de Electrofisiología del Centro Médico Imbanaco de Cali y Angiografía de Occidente, que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

4.3.1 Criterios de inclusión

- Portadores de dispositivo con función QuickOpt como tratamiento de falla cardiaca.
- Pacientes en ritmo sinusal
- Pacientes ambulatorios

4.3.2 Criterios de exclusión

- No aceptar participar en el estudio
- Insuficiencia cardiaca descompensada u hospitalización actual por causa cardiaca o no cardiaca.
- Pacientes bajo estrés hemodinámico actual por enfermedad no compensada
- Pacientes con inapropiada ventana acústica que limite mediciones ecocardiográficas.

4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recolectó la información y esta fue almacenada en Excel y procesada con SPSS versión 15.0. Se tomo como nivel de significancia un 5%.

4.5 VARIABLES

| Nº | VARIABLE | DEFINICIÓN OPERATIVA | NATURALEZA DE LA VARIABLE | NIVEL DE MEDICIÓN | CODIGO |
|----|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|
| 1 | Edad | Número de años cumplidos | Cuantitativo | RAZÓN | Valor absoluto en años |
| 2 | Sexo | | Cualitativo | NOMINAL | Masculino Femenino |
| 3 | Historia de hipertensión | Cifras >140/90 | Cualitativo | Nominal | Si/No |

| Nº | VARIABLE | DEFINICIÓN OPERATIVA | NATURALEZA DE LA VARIABLE | NIVEL DE MEDICIÓN | CODIGO |
|----|----------|----------------------|---------------------------|-------------------|--------|
|----|----------|----------------------|---------------------------|-------------------|--------|

| | | | | | |
|---|---|--|--------------|---------|----------------------------|
| 6 | Clase Funcional (NYHA) | Categoría de I a IV según la clasificación de New York Heart Association | Cuantitativo | RAZÓN | Valor en Romanos de I a IV |
| 7 | VTI (Velocity Time Integral) Aórtico | Valor de la Velocidad de la integral en la válvula órtica por ecocardiograma | Cuantitativo | NOMINAL | cm |
| 8 | VTI Mitral | Valor de la velocidad de la integral de tiempo en la válvula mitral | Cuantitativo | Nominal | cm |
| 9 | Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo | Valor de la medición de la fracción de sangre expulsada medida por ecocardiografía | Cuantitativo | Nominal | Porcentaje (%) |

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación fue de carácter prospectivo e involucró una actividad planeada y rutinaria para los pacientes con este tipo de dispositivo cardíaco y no pretende poner en peligro la vida o integridad de los pacientes en el estudio, dado que no ofrece ningún riesgo para la salud física o mental de los mismos. Los datos recolectados de las historias clínicas, base de datos e información suministrada, fue manejada con criterios de protección a la confidencialidad de los pacientes y no fueron divulgados a personas no involucradas en la atención directa de los mismos.

6. RESULTADOS

Se evaluaron 17 pacientes portadores de Cardioresincronizador EPIC HF o ATLAS HF (St. Jude Medical), 14 hombres y 3 mujeres, con edad promedio de 60 años. La frecuencia cardíaca promedio fue de 75 latidos por minuto (lpm) con rango entre 96-65 lpm. 12 de los 17 pacientes tienen antecedentes de hipertensión arterial y 47% tenían enfermedad coronaria intervenida. La distribución de la clase funcional según la

clasificación NYHA fue de clase I en 4 pacientes, Clase II en 8 y clase III en 5 pacientes. 76.4% (13 pacientes) fueron clasificados como respondedores y 4 como no respondedores a la terapia de resincronización.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

| Variables demográficas | Total |
|-------------------------------|--------------|
| Edad (años) | |
| Media ± DS | 59,94 ± |
| Rango | 44-73 |
| Sexo n (%) | |
| Hombre | 14 (82) |
| Mujer | 3 (18) |
| NYHA | 4(23,5) |
| I | 8 (47,1) |
| II | |
| III | |
| IV | 5 (29,4) |

6.1 OPTIMIZACION DEL VTI AORTICO SEGÚN DIFERENTES INTERVALOS VV

Se realizaron diferentes mediciones a intervalos VV diferentes obteniendo una optimización del intervalo VV guiado por ecocardiografía con una media del VTI aórtico de 17 ± 4.1 cms (rango: 9.5 - 25.6 cms) y seguidamente se activó la función QuickOpt, programando según lo recomendado y obteniendo una media del VTI aórtico de 15.9 ± 4.1 cms (rango: 10 – 25 cms). ($p = 0.433$).

6.2 OPTIMIZACIÓN DEL VTI MITRAL SEGÚN DIFERENTES INTERVALOS AV/PV

Se programó el dispositivo a diferentes intervalos AV/PV para obtener el mayor flujo transmitral medido por el VTI mitral, obteniendo una media para el método

ecocardiográfico de 16.9 ± 2.3 cms (rango: 11.3 - 20.6) y seguidamente se activó la función QuickOpt del programador para programar el dispositivo con el intervalo AV/PV sugerido por el método automatizado, obteniendo una media del VTI mitral de 15.2 ± 2 cms (rango: 11 – 21) ($p = 0.011$).

7. DISCUSIÓN

Esta investigación sobre optimización de la resincronización cardiaca, es en nuestro medio, la primera en comparar el método automatizado de reprogramación de los intervalos AV/PV y VV (QuickOpt) con el método estándar guiado por técnica ecocardiográfica. Los resultados ofrecen una información que contrasta con los hallazgos de estudios en otros centros⁴² y provee información que demuestra que la técnica ecocardiográfica estándar permite programar el dispositivo con valores de AV/PV que se reflejan en un mayor VTI mitral como marcador de desempeño miocárdico. ($p = 0.011$ para VTI mitral).

La optimización de los intervalos de estimulación ha demostrado que mejora tanto la respuesta hemodinámica aguda así como la clínica temprana.^{26,27}

Aunque existen limitaciones para la realización de la optimización, como lo son la ausencia de protocolos estandarizados, el tiempo que consume y la necesidad de coordinar los servicios clínicos en ella involucrada, los estudios demuestran que los cambios en la programación del dispositivo, generados a partir de una adecuada optimización, pueden afectar de manera positiva la respuesta clínica a la resincronización.

Además, los cambios en la remodelación miocárdica con el tiempo, vistos en los pacientes con falla cardíaca, sugiere que se trata de un proceso dinámico que es conveniente reevaluar periódicamente, con lo cual se sugiere optimizar periódicamente el funcionamiento del dispositivo.²⁵

Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de VTI aórtico mediante la programación del intervalo VV, la programación del intervalo AV/PV es parte de una optimización integral del dispositivo.

Estos hallazgos deben ser atendidos por el personal médico o técnico familiarizados con la programación de dispositivos para resincronización cardíaca.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El uso de medidas no invasivas ecocardiográficas como parámetros de desempeño miocárdico es una limitación del estudio. Sin embargo se pretende analizar el comportamiento de situaciones aplicables clínicamente en nuestro medio.

No se conoce el mejor método para ajustar los intervalos AV/PV y VV y así asegurar una mejor respuesta a la resincronización, pero esta limitación es común en las investigaciones que evalúan este aspecto de la terapia.

Es también controvertido el real valor de la optimización dado la ausencia de estudios grandes, multicéntricos y aleatorizados en este campo. Las mediciones fueron realizadas durante el paciente en reposo y no se conoce como sería el estado hemodinámico en otras condiciones de demanda cardiovascular.

9. CONCLUSION

En la serie de pacientes evaluados, se encontró que la técnica ecocardiográfica mediante la búsqueda de los mejores intervalos AV/PV y VV para optimizar la terapia de resincronización cardíaca arroja mejor desempeño miocárdico como reflejo de mejores valores de VTI mitral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:198-202.
2. Hochleitner M, Hortnagl H, Fridrich L, Gschnitzer F. Long-term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:1320-5.
3. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:967-73.
4. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an

- implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-23.
5. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O, Mugica J. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1748-57.
 6. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, Kalman JM, Olgin JE, Foster E, Schiller NB, Shinbane JS, Lesh MD, Merrick SH. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:13-21.
 7. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Boschat J, Benditt DG, Lurie KG. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-7.
 8. Gras D, Mabo P, Tang T, Luttkuis O, Chatoor R, Pedersen AK, Tscheliessnigg HH, Deharo JC, Puglisi A, Silvestre J, Kimber S, Ross H, Ravazzi A, Paul V, Skehan D. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2249-55.
 9. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
 10. Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW, Mower MM, Thomas AC, Hull ML, Robles De Medina EO, Bredee JJ. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:395-404.
 11. Leclercq C, Cazeau S, Ritter P, Alonso C, Gras D, Mabo P, Lazarus A, Daubert JC. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J* 2000;140:862-70.
 12. Higgins SL, Yong P, Sheck D, McDaniel M, Bollinger F, Vadecha M, Desai S, Meyer DB. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. Ventak CHF Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:824-7.

13. Walker S, Levy TM, Rex S, Brant S, Allen J, Ilesley CJ, Paul VE. Usefulness of suppression of ventricular arrhythmia by biventricular pacing in severe congestive cardiac failure. *Am J Cardiol* 2000;86:231-3.
14. Tang AS, Ellenbogen KA. A futuristic perspective on clinical studies of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:78-82.
15. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
16. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
17. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454-9.
18. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
19. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
20. Hasan A, Abraham WT. Optimization of cardiac resynchronization therapy after implantation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008;10:319-28.
21. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, Gorcsan J, 3rd, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, Leclercq C, Linde C, Mark DB, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Schalij MJ, Stellbrink C, Yu CM. Cardiac resynchronization therapy: Part 2--issues during and after device implantation and unresolved questions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2168-82.
22. Auricchio A, Spinelli JC, Trautmann SI, Kloss M. Effect of cardiac resynchronization therapy on ventricular remodeling. *J Card Fail* 2002;8:S549-55.

23. Jansen AH, Bracke FA, van Dantzig JM, Meijer A, van der Voort PH, Aarnoudse W, van Gelder BM, Peels KH. Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;97:552-7.
24. Meluzin J, Novak M, Mullerova J, Krejci J, Hude P, Eisenberger M, Dusek L, Dvorak I, Spinarova L. A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:58-64.
25. Burri H, Sunthorn H, Shah D, Lerch R. Optimization of device programming for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:1416-25.
26. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2004;1:562-7.
27. Kerlan JE, Sawhney NS, Waggoner AD, Chawla MK, Garhwal S, Osborn JL, Faddis MN. Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2006;3:148-54.
28. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003;89:54-60.
29. Bleeker GB, Schalijs MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, Steendijk P, Van Der Wall EE, Bax JJ. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:544-9.
30. Turner MS, Bleasdale RA, Vinereanu D, Mumford CE, Paul V, Fraser AG, Frenneaux MP. Electrical and mechanical components of dyssynchrony in heart failure patients with normal QRS duration and left bundle-branch block: impact of left and biventricular pacing. *Circulation* 2004;109:2544-9.
31. Kurzidim K, Reinke H, Sperzel J, Schneider HJ, Danilovic D, Siemon G, Neumann T, Hamm CW, Pitschner HF. Invasive optimization of cardiac resynchronization therapy: role of sequential biventricular and left ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:754-61.

32. van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, Lakerveld LJ, Pijls NH. Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:1500-3.
33. Perego GB, Chianca R, Facchini M, Frattola A, Balla E, Zucchi S, Cavaglia S, Vicini I, Negretto M, Osculati G. Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study. *Eur J Heart Fail* 2003;5:305-13.
34. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Sanders P, Jais P, Haissaguerre M, Roudaut R, Garrigue S, Clementy J. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2157-65.
35. Mortensen PT, Sogaard P, Mansour H, Ponsonaille J, Gras D, Lazarus A, Reiser W, Alonso C, Linde CM, Lunati M, Kramm B, Harrison EM. Sequential biventricular pacing: evaluation of safety and efficacy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:339-45.
36. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BO, Hansen PS, Mortensen PT. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2002;106:2078-84.
37. Abraham T. Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation during cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2008.
38. Boriani G, Muller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W, Schuchert A, Djiane P, Biffi M, Becker T, Bailleul C, Trappe HJ. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J* 2006;151:1050-8.
39. De Lurgio D, Boehmer J, Higgins S. Simultaneous biventricular pacing with optimized atrioventricular delay results in more reverse remodelling versus other resynchronization modalities in DECREASE-HF. *J Card Fail* 2007;13:S141.
40. Vanderheyden M, De Backer T, Rivero-Ayerza M, Geelen P, Bartunek J, Verstreken S, De Zutter M, Goethals M. Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2005;2:1066-72.

41. Phillips KP, Harberts DB, Johnston LP, O'Donnell D. Left ventricular resynchronization predicted by individual performance of right and left univentricular pacing: a study on the impact of sequential biventricular pacing on ventricular dyssynchrony. *Heart Rhythm* 2007;4:147-53.
42. Porterfield J, Porterfield L, Baker J. Device based intracardiac delay optimization vs. echo in ICD patients. *Europace* 2006;8:176.