

Nuevos retos en la optimización de los dispositivos de resincronización

Ricardo Pavón^a y Marta Sitges^b

^aServicio de Cardiología. Hospital de Valme. Sevilla. España.

^bInstituto de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Con la terapia de resincronización cardíaca se han obtenido beneficios en hasta un 70% de los pacientes con disfunción ventricular izquierda y bloqueo de rama izquierda. La disponibilidad en el mercado de dispositivos con capacidad para determinar diferentes secuencias de activación auriculoventricular y ventriculares pretende optimizar la efectividad de estos dispositivos y mejorar la respuesta clínica de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, todavía hay muchas incógnitas al respecto en la programación, como son la metodología a seguir y su eficacia clínica. A continuación revisamos el estado actual de estas limitaciones.

Palabras clave: Resincronización. Programación. Intervalos.

New Challenges in the Optimization of Resynchronization Devices

Cardiac resynchronization therapy has shown benefits in up to 70% of patients with left ventricular dysfunction and left bundle branch block. The availability in the market of devices that are able to produce different atrioventricular or ventricular activation sequences will help optimize device effectiveness and, hence, improve the clinical responses of patients with heart failure. However, much has still to be learned about how they should be programmed, about the best methodology to use, and about their clinical efficacy. Here, we review the extent of current limitations to our knowledge.

Key words: Resynchronization. Programming. Intervals.

LIMITACIONES EN LA OPTIMIZACIÓN DEL INTERVALO AV

La terapia de resincronización cardíaca se basa en el beneficio funcional de corregir la asincronía interventricular e intraventricular, así como conseguir una sincronía en la contracción auriculoventricular mediante un adecuado intervalo AV y VV; esto hace que se produzca una mejora en el rendimiento y el gasto cardíacos. La activación y contracción auricular desempeña un papel importante para alcanzar el máximo volumen sistólico y se estima que contribuye a él en un 20-40%, tanto en pacientes con función sistólica preservada como en los que tienen una baja fracción de eyección. Pero no sólo la presencia de la contracción auricular es importante; también influye el tiempo en que ésta se produce y su relación con la sístole ventricular. En estudios previos se ha demostrado una amplia variabilidad interindividual en el intervalo AV óptimo, tanto en pa-

cientes con estimulación auriculoventricular convencional (VDD o DDD)^{1,2}, como en pacientes con estimulación biventricular³. Se acepta que el intervalo AV óptimo se consigue en el momento en el que el final de la onda diastólica A, que representa la diástole tardía y la contracción auricular en el flujo transmitral, coincide con el cierre de las válvulas AV como comienzo de la contracción ventricular. Hasta el momento se han propuesto diversos métodos para calcular el retraso AV óptimo en los pacientes con estimulación cardíaca, la mayoría de los cuales se basan en el estudio de ecocardiografía Doppler, aunque también se han utilizado medidas hemodinámicas invasivas, medidas basadas en la cardiografía de impedancia y en los sensores incorporados actualmente por los marcapasos⁴⁻⁷. En el momento actual no se ha aclarado qué método de los disponibles es el ideal para calcular el intervalo AV óptimo; tampoco se ha demostrado la utilidad a largo plazo de su optimización o si debemos realizarla de forma periódica. Por otro lado, muchos de estos métodos se desarrollaron inicialmente para la estimulación cardíaca bicameral convencional (VDD, DDD) y falta saber si los resultados obtenidos (la mayoría basados en estudios agudos) son aplicables a la terapia de resincronización cardíaca⁸.

Correspondencia: Dr. R. Pavón Jiménez.
Servicio de Cardiología. Hospital de Valme.
Ctra. de Cádiz, s/n. 41014 Sevilla. España.
Correo electrónico: rpavonj@ya.com

¿Cómo optimizar el intervalo AV y cuáles son sus limitaciones?

El procedimiento más extendido para optimizar la conducción AV es la utilización de la ecocardiografía Doppler mediante medidas en los flujos transmitral y aórtico.

Podemos realizar una aproximación empírica (fig. 1) mediante la modificación progresiva del intervalo AV del dispositivo (p. ej., partiendo de un intervalo AV de 150 ms, por ejemplo), la reducción o el alargamiento dicho intervalo y la observación de su efecto en el flujo a través de la válvula mitral, hasta que conseguimos el tiempo de llenado máximo en el que el artefacto del cierre de la mitral coincide con el fin de la onda A^{8,9} sin producir su truncamiento. Obtenemos así un mayor volumen sistólico y corregimos la regurgitación mitral diastólica, si ésta estuviera presente (fig. 2). Esta aproximación empírica busca el mayor tiempo de llenado del ventrículo, pero su aplicación obliga a aplicar numerosas medidas y cambios en la programación del dispositivo, lo que hace que sea impopular por el consumo excesivo de tiempo que requiere.

Ritter et al⁴ describieron un nuevo método para determinar el intervalo AV óptimo que producía un mejor llenado del ventrículo izquierdo (VI) mediante la determinación del flujo transmitral con Doppler pulsado (fig. 3). Tanto esta fórmula original como su modificación posterior de Ishikawa et al⁵ tienen como inconveniente la necesidad de programar 2 intervalos AV (AV corto y AV largo) para poder aplicarla. Aunque el intervalo AV calculado por este método se correlaciona bastante bien con el intervalo que produce el mayor gasto cardíaco medido de forma invasiva, no se ha demostrado su utilidad a largo plazo ni su validación en pacientes con estimulación ventricular izquierda.

Recientemente, Meluzin et al⁷ han presentado una fórmula bastante simplificada para determinar el intervalo AV adecuado, específicamente diseñada para pacientes con terapia de resincronización cardíaca y que se ha desarrollado a partir de los métodos anteriores. Aprovechando la presencia habitual de regurgitación mitral en estos pacientes, se programa un retraso AV largo y el AV adecuado se obtiene restando el componente presistólico de la insuficiencia mitral del intervalo AV más largo programado. Esta fórmula tiene una buena correlación con el gasto cardíaco determinado por cateterismo y ofrece la ventaja de su simplicidad, ya que únicamente requiere la programación de un intervalo para su aplicación. Hay, sin embargo, unas limitaciones evidentes para su uso, como la presencia obligada de insuficiencia mitral, aunque sea ligera, y la dificultad en muchos casos para delimitar adecuadamente el inicio y el fin del componente diastólico de la regurgitación mitral. Del mismo modo, el método asume que el componente sistólico de la regurgitación mitral comienza en el mismo punto, tanto en el retraso AV largo como en el óptimo, lo que no siempre tiene que ser cierto.

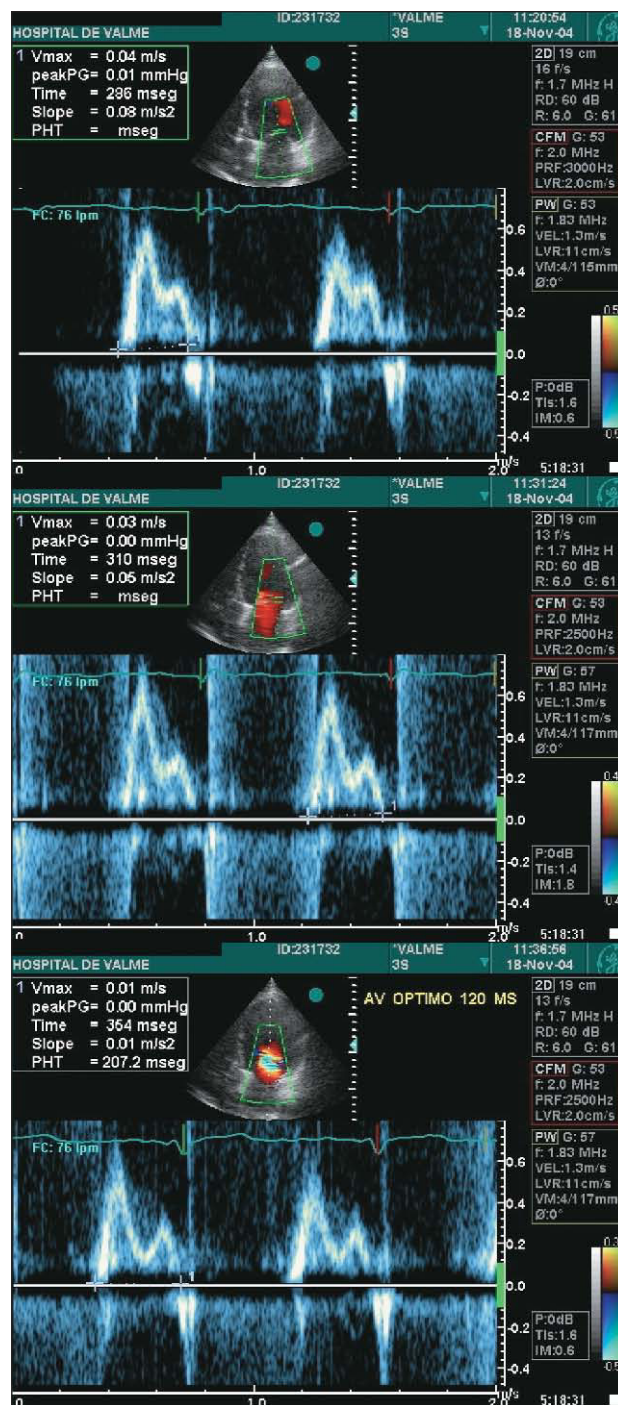


Fig. 1. Ejemplo de optimización empírica del intervalo AV mediante Doppler pulsado en el flujo transmitral. Las modificaciones sucesivas del intervalo AV incrementan el tiempo de llenado del VI, que pasa de 285 ms con el intervalo basal (panel superior) a 354 ms con un intervalo AV óptimo de 120 ms.

AV: intervalo auriculoventricular; VI: ventrículo izquierdo.

Con independencia de cómo optimicemos el dispositivo, debemos tener presente que hay una diferencia en la conducción AV que depende de si la onda P es espontánea o está estimulada por el marcapasos². Esto se debe a que hay que sumar el tiempo de conducción

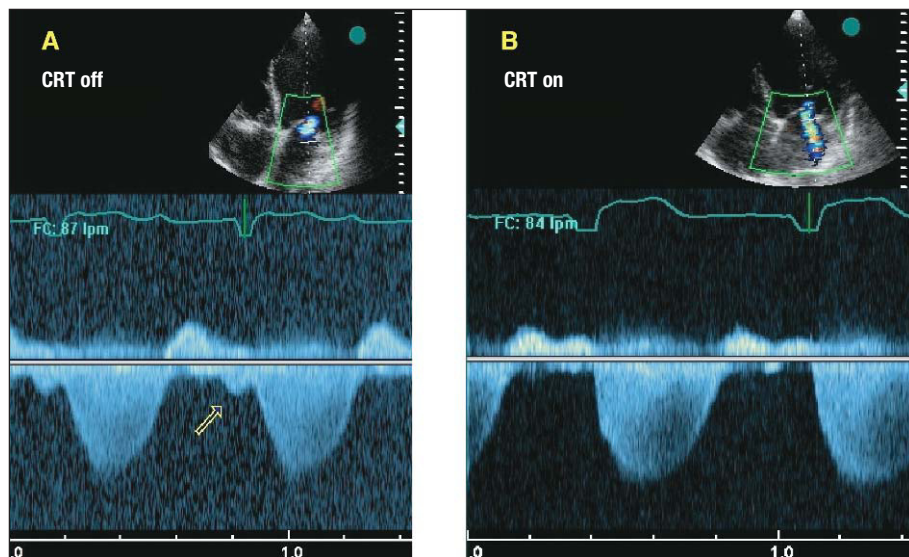


Fig. 2. Corrección de la regurgitación mitral presistólica con el acortamiento del intervalo AV. A: regurgitación mitral diastólica (flecha) con un intervalo AV basal largo. B: desaparición de la regurgitación diastólica al corregir el retraso AV. CRT: terapia de resincronización cardíaca.

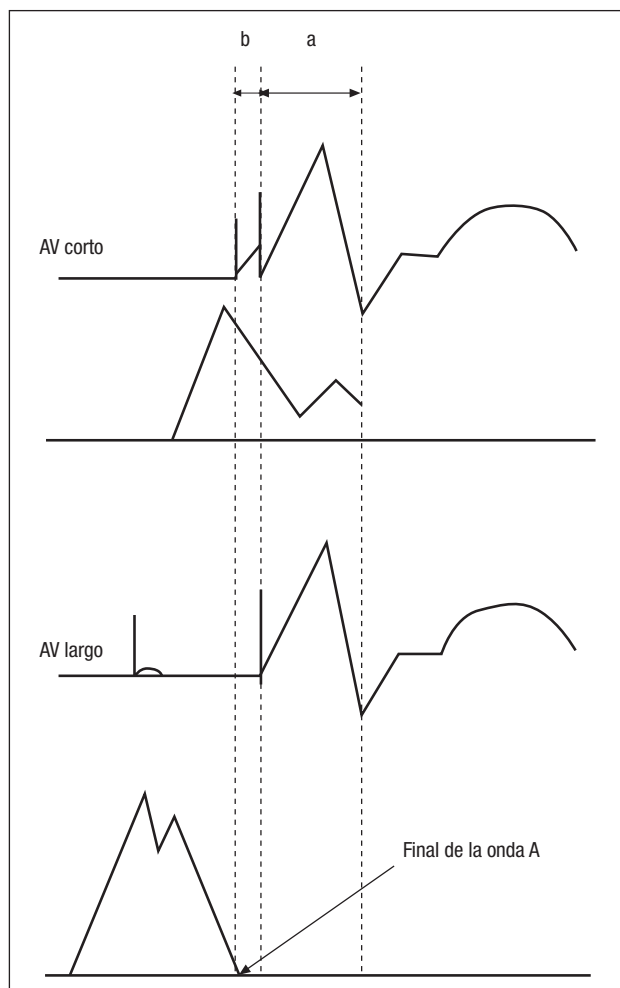


Fig. 3. Método de Ritter para el cálculo del retraso AV óptimo. AV óptimo: AV largo-(a-b), donde «a» es el tiempo entre la espícula ventricular y el artefacto de cierre de la mitral que trunca la onda A programando un intervalo AV artificialmente corto (p. ej., 50 ms), y donde «b» es el tiempo entre la espícula ventricular y el final de la onda A con un AV largo.

intraauricular e interauricular cuando se estimula la aurícula, y también influye el sitio de estimulación dentro de la ésta. Si el cálculo se ha realizado con una onda P sensada y programamos ese valor, nos podemos encontrar con un truncamiento de la onda A cuando la conducción AV se produzca tras una onda P estimulada, lo que debe llevarnos a programar un retraso diferente en ambas situaciones. Otro elemento importante que limita la optimización de los intervalos es el acortamiento del AV con el incremento de la frecuencia cardíaca, ya que el cálculo del AV se realiza con el paciente en reposo a una frecuencia determinada, que puede no ser el adecuada cuando el paciente realiza una actividad física y modifica su frecuencia cardíaca^{10,11}.

Con la posibilidad actual de los dispositivos biventriculares de programar de forma independiente ambos canales ventriculares añadimos una nueva variable de optimización, que es el retraso VV. Hay una relación entre ambos intervalos (el AV y el VV) que implica que la modificación de uno afecta al otro, lo que hay que tener presente antes de optimizar el resincronizador. En el momento actual no hay consenso en cuanto a qué parámetro optimizar primero (si el AV o el VV) ni cuál debe ser la estrategia a la hora de establecer la programación definitiva del dispositivo⁸.

LIMITACIONES EN LA OPTIMIZACIÓN DEL INTERVALO VV

La capacidad de programación de la secuencia de estimulación de ambos ventrículos que tienen los dispositivos tricamerales actualmente disponibles en el mercado ha complicado, en cierto modo, la optimización de su programación al plantear nuevas incógnitas. Así, y del mismo modo que para la programación del intervalo AV, no hay en la actualidad consenso acerca

de cómo se ha de optimizar el intervalo VV, es decir, si es mejor la estimulación biventricular simultánea o estimular antes el VI o el ventrículo derecho (VD) y con qué intervalo. Pero además, dado que los intervalos AV y VV están relacionados, tampoco queda claro cuál hay que optimizar primero. Por otro lado, no se ha evaluado si hay que optimizar el intervalo VV de manera periódica o si es suficiente con programar una vez, tras el implante, una determinada secuencia de estimulación biventricular y este intervalo se mantiene constante con el tiempo. Por último, aunque desde el punto de vista fisiopatológico parece lógico pensar que el intervalo VV es individual y propio de cada sujeto, no hay estudios que demuestren que la optimización VV sea más eficaz a largo plazo que la estimulación simultánea que llevan programada de serie los dispositivos.

¿Cómo optimizar el intervalo VV?

El objetivo de optimizar el intervalo VV es obtener la máxima sincronía intraventricular para que así la terapia resincronizadora alcance su máximo exponente. Ya se ha comentado en capítulos previos cuáles son los distintos métodos para optimizar el intervalo VV. Uno de ellos es evaluar empíricamente el efecto de las variaciones del intervalo VV sobre la dP/dT del VI medido de manera invasiva, es decir, con un catéter de presión en el VI. Para ello se realizan varias mediciones, unas 8 o 10, según los distintos laboratorios, con distintos intervalos VV, y se evaluarán los eventuales cambios en la dP/dT ^{12,13}. Esto permite observar, como refleja la figura 4, cómo determinados intervalos, en

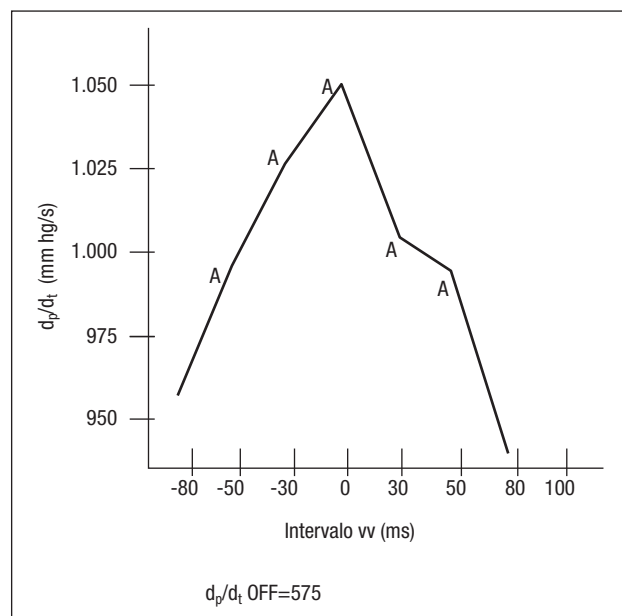


Fig. 4. Variación de la dP/dT con distintos intervalos VV programados. La dP/dT basal era de 575 mmHg/s.

especial los más extremos (-80 o $+80$ ms), son deletéreos y claramente peores que la estimulación con programación simultánea (intervalo VV 0 ms), optimizada e incluso que sin estimulación, mientras que otros presentan una mejora significativa en la dP/dT y son, por tanto, escogidos como los óptimos. Esto mismo puede hacerse mediante una evaluación empírica con métodos incruentos, básicamente con ecocardiografía, del efecto inmediato de diferentes secuencias de estimulación biventricular sobre el gasto cardíaco o la dP/dT .

Sin embargo, como ya se ha comentado en el capítulo correspondiente, el método más utilizado en la mayoría de los departamentos para optimizar la programación de los dispositivos es la evaluación de la sincronía inter/intraventricular. Para ello, por su carácter portátil, incruento y económico, la modalidad de imagen cardíaca más utilizada es la ecocardiografía en sus diferentes modalidades, desde el modo M, el bidimensional, las técnicas derivadas del Doppler tisular y la más recientemente introducida ecocardiografía tridimensional⁸. A pesar de la utilidad cada vez más demostrada de estas nuevas técnicas para evaluar la sincronía intraventricular y el elevado número de parámetros derivados de ellas, no hay en la actualidad un acuerdo sobre qué método es el ideal para medir la asincronía intraventricular y, por ello, no sabemos cuál es el mejor para la optimización del intervalo VV. Así, se ha propuesto evaluar también empíricamente el efecto de diferentes intervalos VV sobre parámetros de sincronía intraventricular, básicamente los derivados del Doppler tisular, como el desplazamiento longitudinal de segmentos ventriculares contrapuestos. De este modo, se toma como intervalo VV óptimo aquél que produce mayor sincronía intraventricular, evaluada por los diferentes parámetros propuestos (fig. 5).

El hecho de que la programación del VV se haga de forma empírica y probando distintos intervalos (de 8 a 11 en algunos laboratorios) conlleva que éste sea un procedimiento largo y costoso en cuanto a consumo de tiempo, tecnología y personal. Por ello, algunos autores con amplia experiencia en el tema comienzan a sugerir que una evaluación preimplante de la sincronía intraventricular que detecte cuál es el segmento más atrasado permitiría programar directamente el intervalo VV óptimo, sin requerir una comprobación ulterior a no ser que el paciente no respondiera a la terapia de resincronización; en tal caso debería replantearse la optimización de la secuencia de estimulación⁸. A pesar de que este enfoque parece prometedor y es, probablemente, el camino del futuro, aún hay incógnitas sobre su eficacia, puesto que no tiene en cuenta las dificultades técnicas que pueda encontrar el implantador para colocar el electrodo ventricular izquierdo en el lugar preciso, o la simple variabilidad de las técnicas de Doppler tisular.

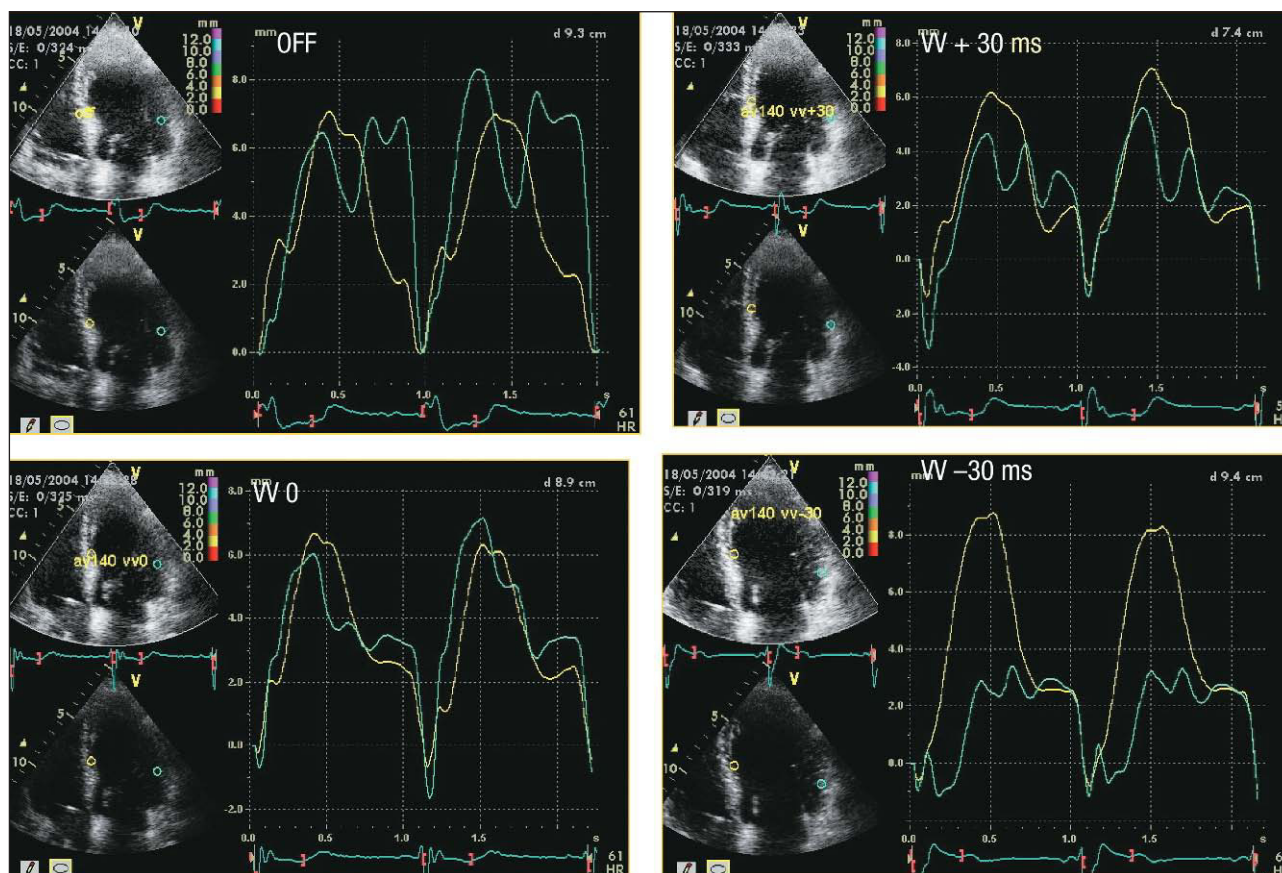


Fig. 5. Ejemplo de selección del intervalo VV óptimo en un paciente que recibió terapia de resincronización cardíaca. Según la obtención de curvas de desplazamiento más sincrónicas, se decidió escoger la programación de un intervalo VV de 0 ms.

Efecto agudo de la optimización VV: parámetros hemodinámicos

Varios grupos han evaluado el efecto hemodinámico agudo de variar la secuencia de estimulación biventricular, tanto invasiva como incruentamente. Dos grupos han descrito la optimización del intervalo VV con el uso de métodos invasivos mediante la determinación de modo empírico del intervalo VV con el que se obtenía mayor dp/dt , demostrando incrementos del 3-8% de forma aguda. Además, en ambas series esto se conseguía con preestimulación ventricular izquierda en la mayoría de pacientes (75-83%)^{12,13}. Sin embargo, éste es un método invasivo y, por tanto, no útil para el seguimiento. En este sentido, los métodos ecocardiográficos resultan teóricamente más convenientes por su carácter incruento y su disponibilidad. Así, se ha optimizado el VV con ecocardiografía mediante la evaluación de modo empírico del efecto de diferentes intervalos VV en el volumen latido, la fracción de eyección o la dp/dt del ventrículo izquierdo estimados por eco-Doppler y sobre la sincronía intraventricular evaluada mediante técnicas de Doppler tisular, observándose que la optimización VV puede incrementar el volumen latido hasta en un 20%, aumentar 5 puntos la fracción de eyección

o reducir a la mitad el número de segmentos ventriculares retrasados o asincrónicos de forma aguda^{8,14}. A diferencia de los estudios realizados con catéteres para medir la dp/dt , en los estudios realizados con ecocardiografía, sólo en la mitad de los pacientes era mejor la preestimulación izquierda y en hasta casi el 40% era mejor la preestimulación derecha. En la experiencia del Hospital Clínic de Barcelona (datos no publicados) con 40 pacientes en los que se realizó programación del intervalo VV sobre la base de la obtención de la máxima sincronía intraventricular evaluada por Doppler tisular, también la gran mayoría de los pacientes se benefició de la activación precoz del VI, en concordancia con los estudios invasivos. Así pues, tampoco hay consenso sobre cuál es la secuencia óptima de estimulación y los resultados difieren según las series y las metodologías estudiadas.

Efecto a medio plazo de la optimización VV: impacto en la evolución clínica

A pesar de que hay evidencias de que la optimización del intervalo VV se traduce de manera aguda en un incremento de determinados parámetros hemodinámicos, como la dp/dt o el gasto cardíaco del VI, y en

una mejoría en la sincronía intraventricular^{8,12,13}, pocos autores han evaluado el efecto a medio plazo impactante y el clínico de la programación VV. El grupo danés de Sogaard et al¹⁴ ha investigado recientemente la estabilidad del intervalo VV programado como óptimo durante 3 meses de seguimiento en 34 pacientes tratados con resincronización cardíaca¹⁵. Observaron que casi el 80% de los pacientes mantenía el VV óptimo bastante estable con un margen de variación de 20 ms a los 3 meses, en comparación con el programado inmediatamente después del implante. El cambio más importante que se produjo fue que de un 38% de pacientes que se beneficiaban de estimulación previa del VI en el postimplante inmediato, a los 3 meses de seguimiento esto ocurría en el 53%. Por otro lado, la optimización VV seguía produciendo, de manera similar a lo que ocurría inmediatamente después del implante, un incremento en el volumen latido ventricular izquierdo evaluado por eco del 18% y un descenso de éste del 28% con el intervalo VV más deletéreo. Por tanto, estos autores han demostrado en este grupo de pacientes que el intervalo VV determinado como óptimo se mantiene estable a los 3 meses de seguimiento, así como el efecto hemodinámico beneficioso de su optimización o el impacto negativo de su mala selección. Aunque estos datos aclaran en parte las incógnitas sobre la estabilidad del intervalo VV con el tiempo, no hay más datos sobre esta evolución ni sobre qué ocurre con seguimientos mayores.

Por último, pero no con menos importancia, hay muy poca o ninguna evidencia que demuestre que la optimización VV es más eficaz a largo plazo que la estimulación simultánea que llevan programada de serie los dispositivos. En este sentido, el mismo grupo danés evaluó la evolución a 3 meses de pacientes en los que se optimizó el intervalo VV con pacientes a los que se les estableció la estimulación biventricular de serie simultánea dentro del ensayo aleatorizado multicéntrico InSync III¹⁶. Observaron que, aunque en ambos grupos de pacientes mejoró la clase funcional de la NYHA y la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 min tras el implante del dispositivo, no se pudieron demostrar diferencias en la mejoría clínica entre los grupo optimizado y no optimizado. En esa misma línea, en la experiencia del Hospital Clínic de Barcelona se ha comparado la evolución clínica de los primeros 46 pacientes a los que se les implantó un marcapasos tricameral en este centro, en los que la estimulación biventricular se hacía de forma simultánea (VV 0 ms), con los siguientes 31 dispositivos implantados en los que se hizo de forma sistemática y estandarizada, con optimización VV según los parámetros de sincronía intraventricular. Se evaluó la incidencia a los 6 meses del implante de un evento combinado de muerte, trasplante cardíaco o mejoría < 10% en la prueba de la marcha de 6 min. A pesar de que había cierta tendencia a tener menos eventos en el seguimiento en el grupo optimizado (el 24% de los

pacientes en los que se no se optimizó la programación [n = 46] presentaron eventos durante el seguimiento, mientras que en el grupo en el que sí se optimizó la programación [n = 31] los eventos ocurrieron en el 16% de pacientes), las diferencias no alcanzaron significación estadística.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

A pesar de que fisiopatológicamente parece plausible que la programación de los intervalos AV y VV sea beneficiosa para optimizar la terapia de resincronización, todavía hay muchas limitaciones para llevarla a cabo, tanto de tipo metodológico, puesto que no hay consenso acerca de cómo se tiene que hacer y si hay que optimizar primero el AV o el VV, como de tipo científico, ya que no hay evidencia clínica de que realmente sea útil a medio o largo plazo. Además, falta valorar la relación coste-eficacia de un procedimiento hasta ahora costoso desde el punto de vista de requerimiento de tiempo, personal y tecnología.

Nuestra opinión, basada en nuestra experiencia adquirida en los años recientes y en los datos publicados, es que primero hay que optimizar el intervalo AV y con posterioridad el VV, con el objetivo de mantener prioritariamente la máxima sincronía intraventricular posible, ya que es la única que ha demostrado tener un impacto negativo en la evolución clínica de los pacientes. Para la optimización del AV habría que valorar el llenado diastólico del VI con Doppler de onda pulsada, y tomar como óptimo el AV que conlleve un máximo tiempo de llenado diastólico sin interrumpir la onda A de llenado por la contracción auricular. Posteriormente, habría que optimizar el intervalo VV de forma empírica mediante la evaluación del efecto de diferentes VV en un margen pequeño de variación (entre -20 o 30 y +20-30 ms) en la sincronía intraventricular. Ésta debería evaluarse preferiblemente con las técnicas más robustas para ello, como son las basadas en Doppler tisular, las más recientes de ecocardiografía tridimensional o, probablemente en un futuro, las que, como el Doppler tisular, sean capaces de evaluar la contractilidad de un determinado segmento pero estén basadas en la imagen bidimensional y no en el Doppler y, por tanto, no tengan problema de la dependencia del ángulo de las técnicas de Doppler tisular. Lo que está claro es que si se demuestra que la optimización VV tiene utilidad clínica, se requiere un método simple y fácilmente disponible en los aparatos de ecocardiografía que no quede limitado a un único *software* de un fabricante.

Por último, estudios amplios de seguimiento a más largo plazo, e idealmente aleatorizados, podrían despejar en el futuro las dudas y limitaciones en torno a la programación de los dispositivos de resincronización cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leonelli FM, Wang K, Youssef M, Hall R, Brown D. Systolic and diastolic effects of variable atrioventricular delay in patients with complete heart block and normal ventricular function. *Am J Cardiol.* 1997;80:294-8.
2. Wish M, Fletcher RD, Gottdiener JS, Cohen AI. Importance of left atrial timing in the programming of dual-chamber pacemakers. *Am J Cardiol.* 1987;60:566-71.
3. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et al. 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.
4. Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing: comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Eurpace.* 1999;1:126-30.
5. Ishikawa T, Sumita S, Kimura K, Kikuchi M, Kosuge M, Kuji N, et al. Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22:1365-71.
6. Padeletti L, Porciani MC, Ritter P, Michelucci A, Colella A, Pie-ragnoli P, et al. Atrioventricular interval optimization in the right atrial appendage and interatrial septum pacing: a comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:1618-22.
7. Meluzin J, Novak M, Mullerova J, Krejci J, Hude P, Eisenberger M, et al. 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.
8. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, Derumeaux G, Leclercq C, Schalij MJ, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1-9.
9. Haskell RJ, French WJ. Optimum AV interval in dual chamber pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1986;9:670-5.
10. Mehta D, Gilmour S, Ward DE, Camm AJ. Optimal atrioventricular delay at rest and during exercise in patients with dual chamber pacemakers: a non-invasive assessment by continuous wave Doppler. *Br Heart J.* 1989;61:161-6.
11. Daubert C, Ritter P, Mabo P, et al. AV delay optimization in DDD and DDDR pacing. En: Barold SS, Múgica J, editores. *New perspectives in cardiac pacing 3.* Mt Kisco: Futura; 1993. p. 259-2871.
12. Perego GB, Chianca R, Facchini M, Frattola A, Balla E, Zucchi S, et al. Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:305-13.
13. 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.
14. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BO, Hansen PS, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation.* 2002;106:2078-84.
15. Leon AR BS, Liang CS, Abraham WT, Chinchoy E, Hill MRS; US InSync III Investigators and Coordinators. Interventricular delay increases stroke volume in cardiac resynchronization patients. *Eur Heart J.* 2002;23 Suppl:529.
16. Mortensen PT, Sogaard P, Mansour H, Ponsonaille J, Gras D, Lazarus A, et al. Sequential biventricular pacing: evaluation of safety and efficacy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27:339-45.