

Resultados de pacientes con terapia de resincronización cardíaca utilizando un electrodo cuadripolar en el ventrículo izquierdo

Alfredo D'Ortencio* y Raúl J. Bevacqua**

Resumen

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es un método terapéutico bien establecido para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. La TRC revierte la remodelación del ventrículo izquierdo (VI) dilatado en pacientes sintomáticos con una función sistólica deprimida y complejos QRS anchos, a pesar de recibir una terapia farmacológica óptima, mejorando la clase funcional y reduciendo tanto la sintomatología como la morbilidad, la mortalidad y la hospitalización.

La proporción de pacientes que no responden a la TRC se estima en alrededor del 20-40%, según algunos estudios, asociándose a una tasa de complicaciones no despreciables, como son los desplazamientos de electrodos y la estimulación diafragmática.

Estudios recientes sugieren que la TRC con un electrodo cuadripolar (EC) en el VI está asociada con excelentes umbrales de estimulación, bajas tasas de desplazamiento y de estimulación del nervio frénico y mejora en el gasto cardíaco, en el seguimiento a corto y mediano plazo. Por último, serán necesarios estudios randomizados comparando EC con catéteres bipolares convencionales para evaluar la eficacia, complicaciones y el costo-eficacia.

Insuf Card 2013;(Vol 8) 3: 142-148

Palabras clave: Terapia de resincronización cardíaca - Dispositivo cardíaco implantable - Electrodo cuadripolar en el ventrículo izquierdo - Configuraciones de estimulación múltiple - Estimulación del nervio frénico - Gasto cardíaco - Insuficiencia cardíaca

Summary

Results of patients with cardiac resynchronization therapy using a quadripolar left ventricular lead

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a well-established therapeutic for the treatment of patients with heart failure. CRT reverses remodelling of the dilated left ventricle (LV) and reduces morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure, prolonged electrical delay, and impaired systolic function receiving optimal pharmacological therapy, enhancing the functional class and reducing the symptoms and morbidity, mortality and hospitalization. The proportion of patients who do not respond to CRT is estimated at about 20-40%, according to some studies associated to a not insignificant complication rate, such as dislocation and phrenic nerve stimulation (PNS). Recent studies suggest that CRT with a quadripolar left ventricular (LV) lead results in excellent pacing thresholds, low rates

* Médico cardiólogo. Jefe de Cardiología. Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo". Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Director de la Unidad Docente Hospitalaria. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. UBA. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

** Médico cardiólogo. División Cardiología. Pabellón Inchauspe. Hospital General de Agudos "Dr. J. M. Ramos Mejía". GCBA. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Raúl J. Bevacqua.
Domingo F. Sarmiento 3555 piso 1° "C"
CP: 1196. Ciudad de Buenos Aires, República Argentina.
E-mail: raulbev@hotmail.com

Recibido: 08/07/2013

Aceptado: 10/09/2013

of dislocation, PNS and improvement in cardiac output at short-term and at medium-term follow-up. Finally, it will be necessary quadripolar LV lead randomized trials comparing conventional bipolar catheter to assess the efficacy, complications and cost-effectiveness.

Keywords: Cardiac resynchronization therapy - Implantable cardiac device - Quadripolar left ventricular lead - Multiple pacing configurations - Phrenic nerve stimulation - Cardiac output - Heart failure

Resumo

Resultados de pacientes con terapia de resincronización cardíaca utilizando un electrodo quadripolar no ventrículo izquierdo

A terapia de resincronización cardíaca (TRC) é uma abordagem terapêutica bem estabelecida para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. A TRC reverte remodelamento do ventrículo esquerdo (VE) em pacientes sintomáticos com função sistólica deprimida dilatada e complexos QRS largos, apesar de receber tratamento medicamentoso otimizado, melhorando a classe funcional e reduzindo os sintomas e a morbidade, mortalidade e hospitalização. A proporção de pacientes que não respondem a TRC é estimada em cerca de 20-40%, de acordo com alguns estudos, associado a uma taxa de complicação não insignificante, como o deslocamento de eletrodos e estimulação do nervo frênico (ENF). Estudos recentes sugerem que a TRC com eletrodo quadripolar (EQ) no VE está associada com excelentes limiares de estimulação, baixas taxas de deslocamento, ENF e melhor monitorização do débito cardíaco, a curto e médio prazo. Finalmente, serão necessários ensaios clínicos randomizados que comparam EQ com cateter bipolar convencional para avaliar a eficácia, as complicações e custo-efetividade.

Palavras-chave: Terapia de resincronização cardíaca - Dispositivo cardíaco implantável - Eletrodo quadripolar no ventrículo esquerdo - Múltiplas configurações de estimulação - Estimulação do nervo frênico - Débito cardíaco - Insuficiência cardíaca

Introducción

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es un método terapéutico bien establecido para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con una severa alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) y la evidencia de disincronía ventricular^{1,2}.

La TRC revierte la remodelación del VI dilatado en pacientes sintomáticos con una función sistólica deprimida y complejos QRS anchos, a pesar de recibir una terapia farmacológica óptima¹⁻⁸, mejorando la clase funcional y reduciendo tanto la sintomatología como la morbilidad, la mortalidad y la hospitalización³.

El efecto inmediato de la estimulación biventricular (BiV) puede ser observado por la medición hemodinámica invasiva del pico de incremento de la presión del VI (dP/dtmax), reflejando el aumento de efectividad cardíaca⁹⁻¹¹. Varios estudios han demostrado los efectos beneficiosos de la TRC en la dP/dtmax del VI¹²⁻¹⁴, y han utilizado este índice para determinar el retraso aurículo-ventricular (AV) óptimo, el tiempo del intervalo interventricular óptimo y la ubicación de los sitios alternativos de estimulación¹⁵⁻¹⁹.

La estimulación BiV se realiza con cables implantados en el ventrículo derecho (VD) y en la pared lateral del VI a través del seno coronario (SC). La búsqueda de mejoras en TRC ha llevado a varios grupos de estudio a examinar el efecto de estimulación ventricular sobre la función cardíaca aguda en lugares adicionales y sus resultados a largo plazo, pero muchas de estas terapias requieren la coloca-

ción de otro electrodo de estimulación²⁴⁻²⁹. Sin embargo, la variación en la respuesta hemodinámica puede lograrse mediante el cambio de la estimulación del VI^{13,16}.

Es bien sabido que los resultados de la TRC varían entre los pacientes. En muchos casos existe una muy pobre mejora funcional o clínica^{20,21}. Por ello es que entre el 20% y el 40% de estos pacientes no responde a esta terapia, que utiliza un catéter-electrodo estándar unipolar o bipolar al VI²¹⁻²³. Las diferentes razones incluyen: tejido miocárdico no viable^{30,31}, progresión natural de la enfermedad subyacente y la subóptima posición del catéter-electrodo en el VI³². Algunas de las múltiples causas de la falta de respuesta a la TRC pueden corregirse reprogramando el dispositivo con el fin de optimizar la respuesta hemodinámica³³.

Algunos problemas relacionados principalmente a umbrales de estimulación aceptables y a la estimulación del nervio frénico (ENF) se mantienen durante y después del implante del dispositivo de TRC, requiriendo múltiples intentos de posicionamiento³⁴, y en algunos casos de implante sin éxito.

Las complicaciones de estimulación más frecuentes que pueden ocurrir en pacientes implantados con un sistema de TRC son los umbrales de estimulación altos y la ENF o del músculo del diafragma. Los pacientes con umbrales de estimulación elevados requieren de una energía significativamente mayor para estimular el músculo cardíaco, lo que puede reducir la vida útil de la batería del dispositivo, y esto podría ocasionar que los pacientes necesiten

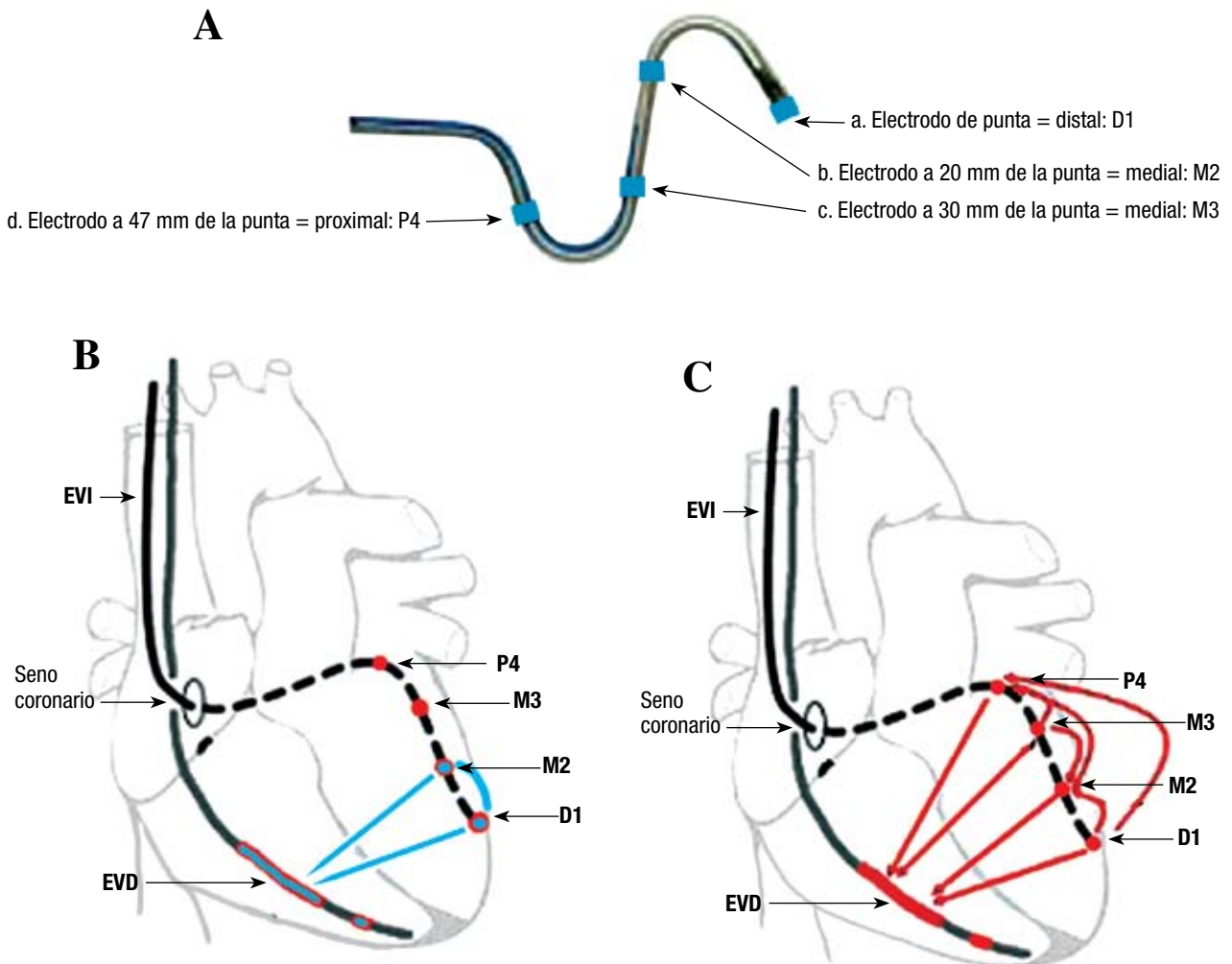


Figura 1. A: Catéter electrodo cuadripolar: a, electrodo en punta; b, electrodo a 20 mm de la punta; c, electrodo a 30 mm de la punta; d, electrodo a 47 mm de la punta. **B:** Configuraciones tradicionales con electrodo bipolar (celeste): D1-M2; D1-EVD; M2-EVD, comparado con electrodo cuadripolar (rojo). **C:** Nuevas configuraciones con electrodo cuadripolar (rojo): D1-M2; D1-EVD; M2-EVD; D1-P4; M2-P4; M3-M2; M3-EVD; M3-P4; M3-D1; P4-EVD. EVD: catéter electrodo en ventrículo derecho. EVI: catéter electrodo en ventrículo izquierdo (seno coronario).

más cirugías para reemplazar los dispositivos o que la estimulación sea ineficaz. La estimulación diafragmática ocurre cuando un dispositivo activa el músculo del diafragma sin darse cuenta (ya sea directamente o a través de la ENF), causando síntomas (hipo) en los pacientes al suministrar los estímulos. En particular, la estimulación diafragmática y del nervio frénico puede ser sensible a la posición del cuerpo y no ser evidente en el momento del procedimiento del implante, mientras que el paciente está en posición supina. Tanto los umbrales altos de ENF como la estimulación diafragmática se deben a menudo a la localización del electrodo del marcapaso y al existir estas opciones limitadas de estimulación podría requerirse que el electrodo sea reposicionado quirúrgicamente o que se desactive el dispositivo de TRC.

Recientemente, un catéter con 4 electrodos: electrodo cuadripolar (EC) (*Quartet 1458Q*, St. Jude Medical, Sylmar, CA) ha sido diseñado con el fin de ofrecer más opciones para la estimulación del VI. Esta nueva iniciativa cuenta con 4 electrodos dispersos sobre 4,7 centímetros (uno en la punta y tres electrodos anulares situados a 20, 30 y

47 mm de la punta del electrodo), permitiendo hasta 10 configuraciones de estimulación (Figuras 1 y 2). Así, se obtienen más opciones en la programación del dispositivo, en comparación con los electrodos bipolares tradicionales disponibles, con la esperanza de reducir la necesidad de revisión del electrodo durante el implante o durante el seguimiento y encontrar una configuración de estimulación con un mínimo de consumo de energía.

Múltiples configuraciones de estimulación permiten implantar el electrodo en la posición más estable, sin hacer concesiones en el rendimiento eléctrico. Esto incluye la estimulación más cercana a la base del ventrículo izquierdo, donde estudios recientes lo asocian con mejores resultados, siendo más difícil con los tradicionales cables bipolares. El EC también proporciona más opciones para optimizar el rendimiento de la TRC, como estimular alrededor del tejido cicatricial del miocardio y evitar las complicaciones de estimulación más comunes.

Estudios recientes sugieren que la TRC con el EC se asocia con una alta tasa de éxito de implantes, bajas tasas de desplazamiento y de ENF³⁵⁻⁴⁰. Sin embargo, todos los

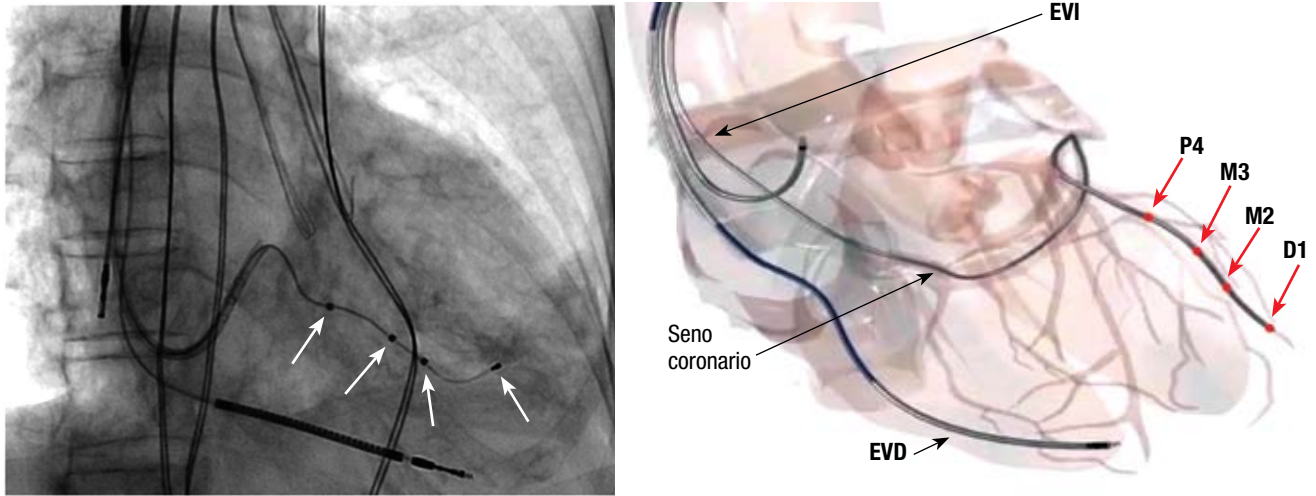


Figura 2. A: Imagen radiográfica en oblicua anterior derecha del catéter electrodo cuadrupolar (flechas blancas) a través del seno coronario en una vena lateral. **B:** Esquema que muestra catéter electrodo cuadrupolar (rojo) marcado con flechas rojas. EVD: catéter electrodo en ventrículo derecho. EVI: catéter electrodo en ventrículo izquierdo (seno coronario).

datos en la literatura estaban restringidos a resultados de implantes recientes, mientras los datos de seguimiento eran limitados, con un máximo de 6 meses post-implante en 40 pacientes que participaron en un estudio retrospectivo de un solo centro de estudio^{39,41}. Por lo tanto, datos adicionales son de gran importancia para la estimación de si este beneficio se sustenta en el largo plazo.

Mejora de la respuesta utilizando un electrodo cuadrupolar

Se realizó un estudio multicéntrico italiano, prospectivo, observacional, centrándose en los resultados del implante de TRC con EC en VI, con una cohorte de 154 pacientes con IC seguidos durante 21 meses⁴². Forleo y col. concluyeron que en el largo plazo, la TRC con EC en el VI se asociaba con excelentes umbrales de estimulación, bajas tasas de desplazamiento y de ENF⁴².

Otro estudio prospectivo y multicéntrico, realizado en España por Cabrera Bueno y colaboradores, mostró como mejora el gasto cardíaco (GC) en más del 50% en pacientes a los que se les implantó un dispositivo para TRC con un EC en comparación a los obtenidos con un electrodo bipolar convencional. Esta mejora se debe a la disponibilidad de configuraciones adicionales con un EC. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en dos anteriores estudios^{43,44}.

En el estudio QUARTO, se observó que en más de la mitad de los pacientes el mejor GC fue obtenido con configuraciones disponibles sólo con el EC (configuraciones no tradicionales)⁴⁵.

La variabilidad, en el vector asociado con este GC mejorado, sugiere que puede no ser una sola programación óptima la utilizada, permitiendo que la flexibilidad del EC sea una herramienta clínica atractiva.

En otro estudio realizado en Canadá, Thibault y col.⁴⁶ informan que la determinación de la dP/dt_{max} del VI, a

través de un riguroso protocolo, proporciona un sensible método de identificación de verdaderos efectos hemodinámicos agudos asociados con los sitios de estimulación del VI adicionales con una ventaja de EC para la TRC. En la gran mayoría de los pacientes, el uso de la estimulación multisitio aumentó la contractilidad cardíaca más allá de los valores alcanzados por la estimulación BiV.

La sincronización de miocardio adicional lleva el potencial de aumentar aún más la función sistólica.

La mejora observada a partir de una configuración de estimulación, incluyendo el electrodo más proximal, sugiere una ventaja de estimulación de varias zonas en el eje largo del VI.

Este estudio demuestra que la estimulación multisitio, usando dos o más sitios de estimulación con un EC, fue superior a la estimulación BiV en mejorar la función sistólica aguda en el 89% de los pacientes. Por lo tanto, la estimulación multisitio tiene el potencial de mejorar los resultados con la TRC, aunque en el futuro se necesitarán estudios de seguimiento para demostrar un beneficio clínico.

A través de los avances en la tecnología y la mejora de los procedimientos han aumentado la tasa de éxito por el implante del sistema BiV, siendo la colocación en el SC todavía un procedimiento técnicamente desafiante, debido a las variables anatómicas de las venas y la problemática de estabilidad del electrodo. Además de las dificultades relacionadas con el implante del dispositivo, el procedimiento tiene sus propias complicaciones, principalmente representados por ENF y el desplazamiento del electrodo con la pérdida de captura.

Las diferentes configuraciones de estimulación son una característica útil de la TRC para evitar altos umbrales de estimulación y ENF^{47,48}. Un cable con múltiples electrodos de estimulación aumenta la posibilidad de encontrar el mejor sitio de estimulación disponibles entre diferentes configuraciones de estimulación bipolar y unipolar y es una potencial alternativa al ajuste invasivo del electrodo

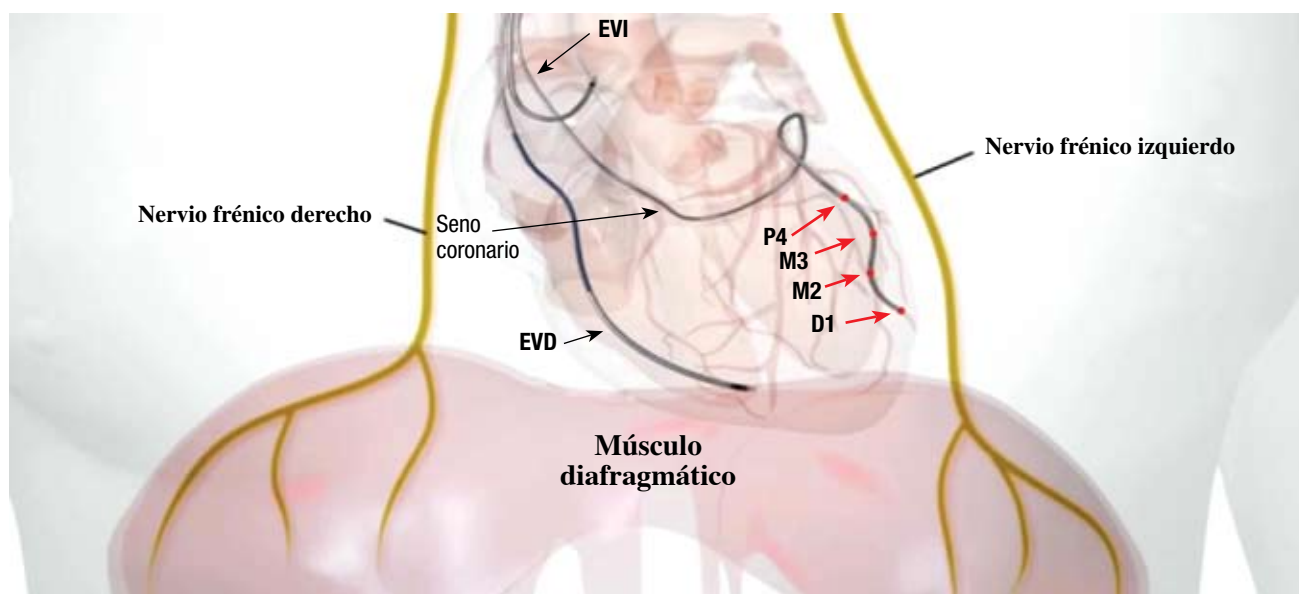


Figura 3. Esquema que muestra la cercanía de nervio frénico con electrodo cuadripolar (flechas rojas). EVD: catéter electrodo en ventrículo derecho. EVI: catéter electrodo en ventrículo izquierdo (seno coronario).

o a suspender la TRC, cuando se produce ENF (Figura 3). Los resultados de las primeras evaluaciones clínicas sugieren que la TRC con el EC en VI se asocia con una alta tasa de éxito de los implantes, baja tasa de desplazamiento y de ENF. Sin embargo, los datos sobre esto son pocos en la literatura y los datos de seguimiento son limitados.

Recientemente, Sperzel y colaboradores³⁸ confirmaron el rendimiento a corto plazo de la colocación del EC en 71 pacientes de un estudio prospectivo multicéntrico.

En este estudio, el umbral de estimulación del electrodo en VI, la impedancia y la amplitud de onda R fueron similares al estudio italiano. Sin embargo, en el estudio de Sperzel los umbrales de estimulación fueron mejores en configuraciones bipolares convencionales (D1-M2), se observó ligeramente mejores umbrales de vectores no convencionales (tanto en el implante como durante el seguimiento). Esto podría tener importantes implicancias para extender la longevidad de la batería. El estudio italiano confirma la alta tasa de éxito del implante en un mayor cohorte de pacientes. Los parámetros eléctricos se mantuvieron estables durante el seguimiento, lo que sugiere a largo plazo un rendimiento confiable y la eficacia del EC para el mantenimiento de su posición de destino.

Biffi y col.³⁴ documentaron ENF en el 22% de los pacientes en el implante de la TRC o en el seguimiento, sucediendo más frecuentemente en los mismos sitios de estimulación donde se produce la remodelación. Curiosamente, en el estudio italiano se observó una baja incidencia de ENF durante el seguimiento (4,7%); por lo tanto, este estudio apoya la conclusión de que los pacientes implantados con cables tetrapolares tienen una mayor posibilidad para evitar posteriormente ENF³⁵. Una posible explicación es que el programa de la flexibilidad del cable cuadripolar es útil al implante y durante el seguimiento para identificar el sitio de esti-

mulación con menos probabilidades de desarrollar ENF (diferencia entre la ENF y el umbral del VI). Además, la configuración óptima ha sido reevaluada en cada visita del seguimiento, y prácticamente todos los pacientes podrían ser marcapaseados en una configuración libre de ENF a la máxima potencia del dispositivo.

Por lo tanto, la incidencia de ENF pudo haber disminuido como resultado de un seguimiento intensivo de cada caso. Además, Biffi y col.³⁴ reportaron una tasa de reoperación del 9% después de la colocación de un electrodo bipolar en el VI, debido a ENF y del 3% en la supresión de la TRC por el mismo motivo. Notablemente, en la serie del estudio italiano, la ENF se resolvió en forma no invasiva en todos los pacientes mediante la reprogramación a un diferente vector de marcapaseo.

La estabilidad del electrodo-catéter es otro tema importante en la actualidad. Las reintervenciones presentaron una tasa del 2,7% en el estudio italiano, relativamente baja en comparación con estudios anteriores^{2,49}. Otros estudios han mostrado una significativa proporción de pacientes que requirieron una intervención quirúrgica para restaurar la captura ventricular o para corregir la estimulación extracardíaca⁵⁰⁻⁵². En la serie italiana, se produjo una alta estabilidad del EC durante el período de seguimiento de 15 meses.

En algunos casos, durante el implante, el electrodo-catéter no se puede avanzar más de una determinada posición suficientemente distal, debido a la ENF y podría deslizarse hacia el SC con el movimiento del corazón. Debido a la flexibilidad del EC, es posible en el caso de la ENF por el electrodo distal, hacer avanzar el electrodo hacia el ápice para asegurar la estabilidad, al tiempo que conserva la capacidad de marcapasos de electrodos medios o proximales. Este aspecto técnico podría explicar la baja tasa de desplazamiento del electrodo en el VI, observado en la serie italiana. Además, una ventaja del EC es tener la capacidad para resolver la ENF sin mover

el catéter del VI, estimulando otro sitio sin impedir el beneficio clínico de la TRC.

Sin embargo, se necesitan estudios de mayor tamaño para proporcionar una respuesta definitiva sobre este tema. Teóricamente, una desventaja de esta tecnología es, que al ser más compleja en comparación con la convencional, puede resultar en una incidencia relativamente más alta de complicaciones, problemas de electrodo y desventajas clínicas, incluyendo las características de manejo. Sin embargo, en varios estudios, la tasa de éxito de los implantes fue, sorprendentemente, muy elevada, dado que muchos centros no tenían experiencia previa y estaban en el comienzo de su aprendizaje, inclusive a través de 2 años de experiencia post-implante. La fortaleza del estudio italiano fue el gran número de pacientes incluidos y el seguimiento intensivo mediante el sistema de monitoreo remoto en el 62% de los pacientes. Las fallas de captura (definida como la necesidad de revisión quirúrgica) se produjeron en el 2,7% de los pacientes, siendo relativamente bajo en comparación con informes anteriores. Sin embargo, varios estudios prospectivos en curso podrán responder si existe un aumento del riesgo de fracaso a largo plazo que se pueda atribuir con esta nueva tecnología. La supervivencia del EC es claramente dependiente del tiempo, aunque no se sugiere una alta probabilidad de que un seguimiento más prolongado podría demostrar una mayor incidencia de eventos adversos relacionados.

La proporción de pacientes que no responden a la TRC se estima en alrededor del 40%, siendo probable que se reduzca por utilización de esta nueva tecnología de EC, dándonos más opciones en la selección del mejor sitio de estimulación.

Queda por determinar si un catéter multielectrodo tiene una mayor probabilidad de mejoría después de la TRC, especialmente, en pacientes con grandes áreas de tejido cicatricial.

Por último, serán necesarios estudios randomizados comparando EC con catéteres bipolares convencionales para evaluar la eficacia, complicaciones y el costo-eficacia.

Conclusiones

Los datos sugieren que la colocación de un EC en el VI es segura y eficaz en el tiempo y ha demostrado ser útil en la prevención de desplazamiento del catéter como en la ENF. Las mediciones eléctricas del EC se mantienen estables a lo largo del seguimiento, lo que demuestra un rendimiento confiable a largo plazo. Serán necesarios nuevos estudios más allá de 24 meses de seguimiento para evidenciar la confirmación de la confiabilidad de esta nueva tecnología, siendo en la actualidad recolectados datos de rendimiento a largo plazo.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
2. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
3. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
4. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80.
5. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-40.
6. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vilorio E, Brown MW et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:985-92.
7. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-95.
8. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102:3053-9.
9. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Bosch J et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-7.
10. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104:3026-9.
11. 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. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
12. Dekker AL, Phelps B, Dijkman B, Nagel T, Veen FH, Geskes GG et al. Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: optimal pace site selection with pressure-volume loops. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1641-7.
13. Gold MR, Auricchio A, Hummel JD, Giudici MC, Ding J, Tockman B et al. Comparison of stimulation sites within left ventricular veins on the acute hemodynamic effects of cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2005;2:376-81.
14. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-16.
15. 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.
16. Bogaard MD, Doevendans PA, Leenders GE, Loh P, Hauer

- RN, van Wessel H et al. Can optimization of pacing settings compensate for a non-optimal left ventricular pacing site? *Europace* 2010;12:1262-9.
17. Spragg DD, Dong J, Fetics BJ, Helm R, Marine JE, Cheng A et al. Optimal left ventricular endocardial pacing sites for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:774-81.
 18. Derval N, Steendijk P, Gula LJ, Deplagne A, Laborderie J, Sacher F et al. Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:566-75.
 19. Duckett SG, Ginks M, Shetty AK, Bostock J, Gill JS, Hamid S et al. Invasive acute hemodynamic response to guide left ventricular lead implantation predicts chronic remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1128-36.
 20. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011;123:1159-66.
 21. Birnie DH, Tang AS. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:20-6.
 22. Tuccillo B, Muto C, Iengo R, Accadia M, Rumolo S, Canciello M et al. Presence of left ventricular contractile reserve, evaluated by means of dobutamine stress-echo test, is able to predict response to cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;23:121-6.
 23. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gulletta S, Salvati A et al. Cardiac pacing in heart failure patients with left bundle branch block: impact of pacing site for optimizing left ventricular resynchronization. *Ital Heart J* 2000;1:464-9.
 24. Leclercq C, Gadler F, Kranig W, Ellery S, Gras D, Lazarus A et al. A randomized comparison of triple-site versus dual-site ventricular stimulation in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1455-62.
 25. Lenarczyk R, Kowalski O, Kukulski T, Pruszkowska-Skrzep P, Sokal A, Szulik M et al. Mid-term outcomes of triple-site vs. conventional cardiac resynchronization therapy: a preliminary study. *Int J Cardiol* 2009;133:87-94.
 26. Sanaa I, Franceschi F, Prevot S, Bastard E, Deharo JC. Is there a need for more than one left ventricular lead in some patients? *Europace* 2009;11:v29-31.
 27. Bordachar P, Alonso C, Anselme F, Boveda S, Defaye P, Garrigue S et al. Addition of a second LV pacing site in CRT non-responders; rationale and design of the multicenter randomized V3 trial. *J Card Fail* 2010;16:709-13.
 28. Padeletti L, Colella A, Michelucci A, Paolo P, Ricciardi G, Porciani MC et al. Dualsite left ventricular cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2008;102: 1687-92.
 29. Eitel C, Doering M, Gaspar T, Wetzel U, Bullens R, Hindricks G et al. Cardiac resynchronization therapy with individualized placement of two left ventricular leads at the sites of latest mechanical left ventricular contraction: guided by 3D-echocardiography and coronary sinus rotation angiography. *Eur J Heart Fail* 2010;12:411-4.
 30. Blekker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, van der Wall EE, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and electrocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113:969-976.
 31. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, Steendijk P, Boersma E, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, et al. Extent of viability to predict response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure patients. *J Nucl Med* 2006; 47:1565-1570.
 32. Thebault C, Donal E, Meunier C, Gervais R, Gerritse B, Gold MR, Abraham WT, et al. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *Eur Heart J* 2012; 33:2662-2671.
 33. Burkhardt JD, Wilkoff BL. Interventional electrophysiology and cardiac resynchronization therapy: Delivering electrical therapies for heart failure. *Circulation* 2007; 115:2208-2220.
 34. Biffi M, Moschini C, Bertini M, Saporito D, Ziacchi M, Diemberger I, Valzania C, et al. Phrenic stimulation: A challenge for cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:402-410.
 35. Forleo GB, Della Rocca DG, Papavasileiou LP, Molfetta AD, Santini L, Romeo F. Left ventricular pacing with a new quadripolar transvenous lead for CRT: early results of a prospective comparison with conventional implant outcomes. *Heart Rhythm* 2011;8:31-37.
 36. Shetty AK, Duckett SG, Bostock J, et al. Initial single-center experience of a quadripolar pacing lead for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:484-489.
 37. Burger H, Schwarz T, Ehrlich W, Sperzel J, Kloeveborn WP, Ziegelhoeffer T. New generation of transvenous left ventricular leads—first experience with implantation of multipolar left ventricular leads. *Exp Clin Cardiol* 2011;16:23-26.
 38. Sperzel J, Danschel W, Gutleben KJ, et al. First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. *Europace* 2012;14:365-372.
 39. Mehta PA, Shetty AK, Squirrel M, Bostock, Rinaldi CA. Elimination of phrenic nerve stimulation occurring during CRT: follow-up in patients implanted with a novel quadripolar pacing lead. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;33:43-49.
 40. Della Rocca DG, Forleo GB, Santini L, Romeo F. Without a quadripolar left ventricular lead you don't succeed: a challenging case of phrenic nerve stimulation. *Int J Cardiol* 2012; 155:e37-e38.
 41. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). *Circulation* 2008;117:e350-e408.
 42. Forleo GB, Mantica M, Di Biase L, Panattoni G, Della Rocca DG, Papavasileiou LP, Santamaria M, Santangeli P, Avella A, Sergi D, et al. Clinical and procedural outcome of patients implanted with a quadripolar left ventricular lead: Early results of a prospective multicenter study. *Heart Rhythm* 2012; Vol 9;11:1822-1828.
 43. Balasundaram R, Rao HB, Sridevi C, Somaraju B, Singh B, Calambur N. Hemodynamic benefit of multiple programmable pacing configurations in patients with biventricular pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32(Suppl 1):S211-S213.
 44. Shetty AK, Duckett SG, Ma YL, Kapetanakis S, Ginks M, Bostock J, Carr-White G, et al. The acute hemodynamic response to LV pacing within individual branches of the coronary sinus using a quadripolar lead. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35:196-203.
 45. Cabrera Bueno F, Alzueta Rodríguez J, Olagüe de Ros J, Fernández-Lozano J, García Guerrero JJ, Fernández de la Concha J, Hernández Madrid A, Tolosana Viu JM, Osca Asensi J, Barrera Cordero A, Llorente Hernangómez E. Improvement in hemodynamic response using a Quadripolar LV Lead. *PACE* 2013; 36:963-969.
 46. Thibault B, Dubuc M, Khairy P, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Roy D, Talajic M, Karst E, Ryu K, Paiement P, Farazi TG. Acute haemodynamic comparison of multisite and biventricular pacing with a quadripolar left ventricular lead. *Europace* 2013; 15: 984-991.
 47. Seifert M, Schau T, Moeller V, Neuss M, Meyhoefer J, Butter C. Influence of pacing configurations, body mass index, and position of coronary sinus lead on frequency of phrenic nerve stimulation and pacing thresholds under cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2010;12:961-967.