



CASO CLÍNICO

Sucesso da terapêutica de ressincronização cardíaca num doente com insuficiência cardíaca e regurgitação mitral secundária a doença isquémica: Importância do *septal flash*

Renata Gomes*, Regina Ribeiras, Pedro Carmo, Sónia Lima,
Francisco Belo Morgado, Eduarda Horta, Raquel Gouveia, Aniceto Silva

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz –CHLO, Carnaxide, Portugal

Recebido a 4 de janeiro de 2010; aceite a 28 de junho de 2011
Disponível na Internet a 26 de outubro de 2011

PALAVRAS-CHAVE

Terapêutica de
ressincronização
cardíaca;
Strain bidimensional;
Speckle tracking;
Doppler tecidual;
Ecocardiografia;
Insuficiência
cardíaca;
Respondedor;
Anuloplastia mitral
de redução

Resumo Descreve-se o caso clínico de um doente de 76 anos, com antecedentes de cardiopatia isquémica e regurgitação mitral grave funcional, que nos últimos 6 meses se encontrava em classe funcional NYHA III/IV, sob terapêutica médica otimizada, na ausência de sintomas isquémicos e com testes de isquémia negativos. Foi considerada a hipótese de cirúrgica de anuloplastia mitral de redução, mas como o doente apresentava no ECG de superfície padrão de bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE), optou-se por terapêutica de ressincronização (CRT), apesar de existir disfunção biventricular grave e hipertensão pulmonar (HTP) moderada a grave, factores considerados predictores de não-resposta a CRT. Na avaliação ecocardiográfica de dessincronia mecânica por *strain* bidimensional (2DS), Doppler espectral e Doppler tecidual cor sincronizado para a sístole (TDI/TSI) verificou-se a ausência de dessincronia aurículo-ventricular, a presença de dessincronia interventricular, sendo a análise da dessincronia intraventricular longitudinal ambígua, mas com evidente dessincronia intraventricular radial. Esta última era desde logo evidente na apreciação visual da imagem bidimensional e modo M, podendo ser descrita como movimento septal multifásico, ou *septal flash*, tendo sido caracterizada e quantificada por 2DS. Na nossa experiência, a presença deste movimento septal que tem como substrato dessincronia intraventricular de predomínio radial, parece ser um marcador de resposta a CRT, pelo que, ponderados os riscos/benefícios da terapêutica cirúrgica mitral sem revascularização associada, *versus* CRT, optou-se por esta última, tendo sido observado comportamento de resposta clínica e ecocardiográfica compatível com a actual designação de «respondedor», registada ao primeiro mês e mantida no seguimento de dois anos. Neste caso o estudo ecocardiográfico detalhado do sincronismo mecânico, permitiu a escolha da estratégia terapêutica mais adequada e eficaz.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.
Correio eletrónico: renatagomes50@hotmail.com (R. Gomes).

KEYWORDS

Cardiac resynchronization therapy;
Two-dimensional strain;
Speckle tracking;
Tissue Doppler imaging;
Echocardiography;
Heart failure;
Responder;
Mitral valve annuloplasty

Abstract We describe the case of a 76-year-old man with a history of ischemic heart disease and functional mitral regurgitation who over the previous six months had experienced worsening of functional class (NYHA III/IV) under optimal medical therapy, without ischemic symptoms and with negative ischemic tests. Mitral valve annuloplasty was considered. As the patient presented left bundle branch block on the surface ECG, cardiac resynchronization therapy (CRT) was also considered. There was, however, severe biventricular dysfunction and moderate to severe pulmonary hypertension, which are considered predictors of non-response to CRT. On echocardiographic evaluation of mechanical dyssynchrony by two-dimensional strain (2DS), spectral Doppler and color tissue Doppler imaging (TDI)/tissue synchronization imaging (TSI), we observed absence of atrioventricular dyssynchrony and presence of interventricular dyssynchrony, with inconclusive intraventricular longitudinal dyssynchrony, but with marked intraventricular radial dyssynchrony.

The latter, immediately observed on the two-dimensional image, and termed multiphasic septal motion or septal flash, was characterized and quantified with 2DS. In our experience, the presence of such septal motion, for which the substrate is predominantly radial dyssynchrony, is a predictor of CRT response. Weighing the risks and benefits of mitral valve annuloplasty without associated revascularization versus CRT, we opted for the latter. Marked improvement in clinical and echocardiographic parameters was observed, compatible with the current criteria for "responder". The improvement began one month after implantation and continued throughout two-year follow-up. In this case, detailed echocardiographic study of mechanical synchrony enabled the most appropriate and effective therapeutic strategy to be chosen.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A terapêutica de ressincronização em doentes com insuficiência cardíaca (IC), demonstrou melhoria da qualidade de vida e aumento da sobrevida num número significativo de doentes incluídos em ensaios clínicos multicêntricos aleatorizados¹⁻³. Os critérios de inclusão foram posteriormente incorporados nas actuais recomendações⁴, nomeadamente NYHA \geq III/IV, QRS \geq 120ms e Fej \leq 35%. Múltiplos estudos monocêntricos não aleatorizados, em vários centros espalhados por três continentes, mostraram ainda benefício adicional se evidência de dessincronia mecânica por técnicas de imagem⁵⁻⁷. Descrevemos o caso clínico de um doente com miocardiopatia dilatada isquémica, preenchendo os critérios das recomendações para terapêutica de ressincronização, mas com regurgitação mitral grave funcional, HTP moderada a grave, disfunção ventricular direita associada, que foi submetido a implantação de *pacemaker* biventricular com cardioversor-desfibrilhador (CRT-D).

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 76 anos de idade, com antecedentes de fibrilhação auricular paroxística e enfarte agudo do miocárdio antero-septal em 1996, submetido a cirurgia de revascularização em 1997 (artéria mamária interna esquerda – artéria coronária descendente anterior; veia safena para artéria coronária primeira obtusa marginal; veia safena para artéria coronária descendente posterior). Nos seis meses prévios, por agravamento da IC teve duas hospitalizações, uma das quais em edema pulmonar agudo. Encontrava-se em classe funcional NYHA

III/IV, sob terapêutica médica otimizada: doses máximas toleradas de antagonista dos receptores da angiotensina II, β -bloqueante, diurético e estatina. Durante este internamento, o doente manteve-se sem queixas anginosas, com sintomas de baixo débito cardíaco tendo havido necessidade de terapêutica endovenosa com Levosimendan, sem sucesso. Não se observaram disritmias, tendo permanecido com frequências cardíacas estáveis inferiores a 70 bpm; à auscultação cardíaca apresentava S3 com sopro sistólico no apex I-II/VI e a auscultação pulmonar revelava ferveores crepitantes bibasais compatíveis com estase pulmonar. Havia também ingurgitamento jugular (JVP 30° de 3 cm) e edemas maleolares. Analiticamente de salientar Hemoglobina de 13,2 g/dL, NT-proBNP de 2.275 pg/ml, Ureia de 59 mg/dL e Creatinina de 1,4 mg/ml, com provas de função hepática normais (TGO e TGP de 27 e 42 U/l respectivamente). O electrocardiograma mostrava padrão cicatricial anterolateral e BCRE com QRS de 130 ms. O ecocardiograma revelava ventrículo esquerdo (VE) moderadamente dilatado (dimensões do VED:75 mm e VES:61 mm com volumes VTD de 186 ml e VTS de 133 ml), compromisso moderado a grave da função sistólica global (FE Simpson BP de 34%) por acinesia do septo interventricular anterior, parede inferior e segmentos apicais, com hipocinésia moderada posterior; a válvula mitral não apresentava alterações morfológicas contudo verificava-se deformação em tenda e estiramento simétrico do aparelho subvalvular (*tenting* de 9 cm² e altura de tenda de 26 mm) condicionando regurgitação mitral grave funcional com área cor/área aurícula esquerda: 45%; Orifício Regurgitante Efectivo (EROA) de 0,4 cm² e volume regurgitante de 43 ml; HTP moderada a grave (Pressão Sistólica na artéria Pulmonar estimada- PSAP: 63 mmHg) e

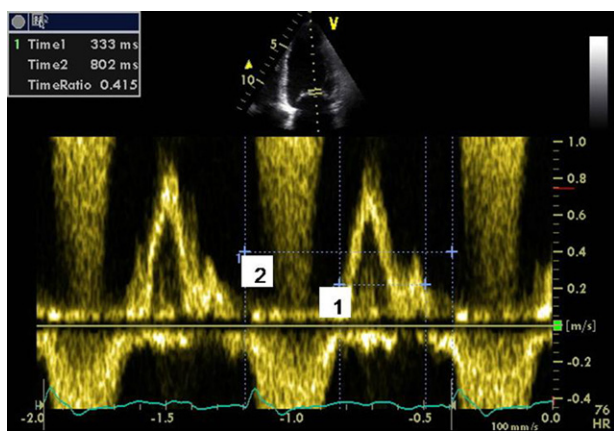


Figura 1 Dessincronia auriculo ventricular- rácio entre o tempo diastólico e o ciclo cardíaco: 41%.

disfunção sistólica ventricular direita avaliada pela excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) de 7 mm.

Dada a presença de regurgitação mitral grave, ainda que funcional, associada à HTP e disfunção ventricular direita, foi ponderada anuloplastia mitral de redução pelo que foi realizada coronariografia que revelou patência das três pontagens e ausência de progressão de doença da circulação nativa.

Tendo em conta os resultados controversos da anuloplastia mitral de redução na ausência de procedimento de revascularização associado⁸⁻¹², decidiu-se avaliar e quantificar a dessincronia mecânica, ainda que a presença de disfunção ventricular direita, HTP grave e regurgitação mitral superior a grau 3, sejam considerados marcadores de não-resposta a CRT. Procedeu-se a avaliação sequencial do sincronismo auriculo-ventricular (AV), inter (InterV) e intraventricular (IntraV), utilizando as ferramentas habituais ecocardiográficas e ainda Doppler tecidual e 2DS por *speckle tracking*. Verificou-se:

Ausência de dessincronia AV com rácio entre o tempo diastólico do fluxo transmitral e o ciclo cardíaco superior a 40% (Figura 1); ausência de regurgitação mitral pré-sistólica;

Presença de dessincronia InterV avaliada por Doppler pulsado espectral: diferencial dos tempos de pré-ejecção dos fluxos pulmonar e aórtico superior a 45ms (Figura 2);

Presença de movimento septal multifásico designado por *septal flash* (Figura 3A,B e C), visível a olho e quantificado por *speckle tracking* como dessincronia de predomínio radial, mas também identificada por análise de *strain* longitudinal nas projecções apicais. Trata-se de contracção septal precoce, no período de contracção isovolumétrica, concomitante com pré estiramento da parede contralateral que apresenta pico de contracção tardia – *strain* pós sistólico. O diferencial de tempo entre o pico de *strain* sistólico septal e lateral, cumpria os critérios de dessincronia radial (superior a 130 ms) e longitudinal por 2DS (superior a 65 ms). A avaliação de dessincronia longitudinal por Doppler Tissular sincronizado para a sístole (TDI/TSI), era ambígua uma vez que a comparação entre os picos de velocidades sistólicas dos segmentos basais contralaterais não mostrava atraso mecânico ainda que a análise do desvio *standard* dos 12 segundos basais e médios das três projecções apicais (Índice de Yu) fosse superior a 32 ms (Figura 3D).

Na nossa experiência e de acordo com resultados recentes publicados¹³⁻¹⁵, a presença de *septal flash*, é um marcador de resposta a CRT com elevada especificidade e sensibilidade. Assim, ponderados os riscos/benefícios de tratamento cirúrgico *versus* terapêutica de ressincronização, optou-se pela implantação de CRT-D. Quatro dias após a implantação o doente teve alta com recomeço da actividade normal e um mês depois, foi reavaliado clinicamente, referindo levar «vida normal com marcha diária de 5 km» (sic) tendo reduzido a dose de furosemido de 120 mg/dia para 20 mg/dia. Passados dois meses, na reavaliação ecocardiográfica verificou-se a presença de remodelagem reversa com redução superior a 15% dos volumes ventriculares (VTD:186→150 ml; VTS:133→98 ml) (Figura 4, Vídeos 1A e 1B); marcada redução da área de *tenting* mitral (9,04→ 6,47 cm²) (Figura 5), condicionando regurgitação mitral ligeira (Grau 1). A PSAP diminuiu para 39 mmHg, o volume auricular esquerdo reduziu significativamente de 34 para 28 cm³, tendo-se verificado uma melhoria da função do ventrículo direito (TAPSE:7→15 mm) (Figura 6). Não se observou dessincronia mecânica residual, com evidente ausência de *septal flash* em apreciação visual e modo M e quantificado por *strain* radial e longitudinal (Figura 7). Estes dados ecocardiográficos e clínicos mantiveram-se ao longo de dois anos de seguimento clínico e ecocardiográfico.

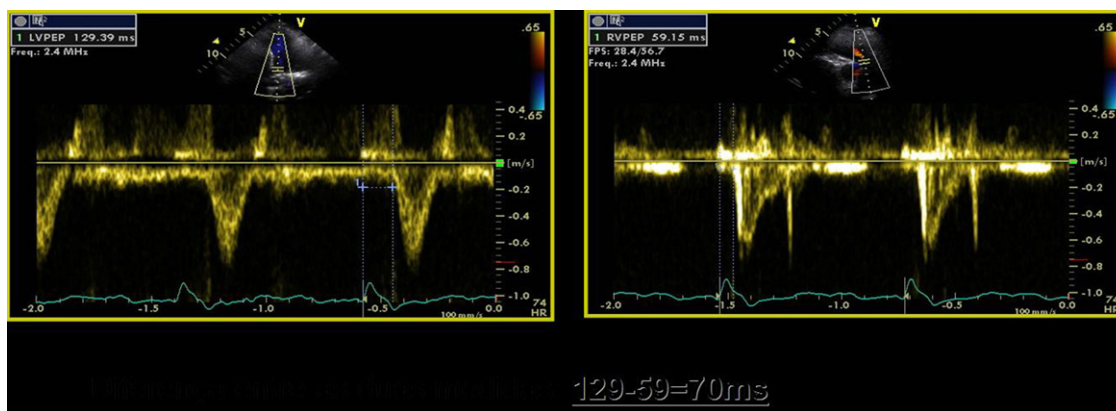


Figura 2 Dessincronia interventricular: diferencial entre os tempos de pré-ejecção dos fluxos pulmonar (129 ms) e aórtico (59 ms) de 70 ms, avaliada por Doppler pulsado espectral.

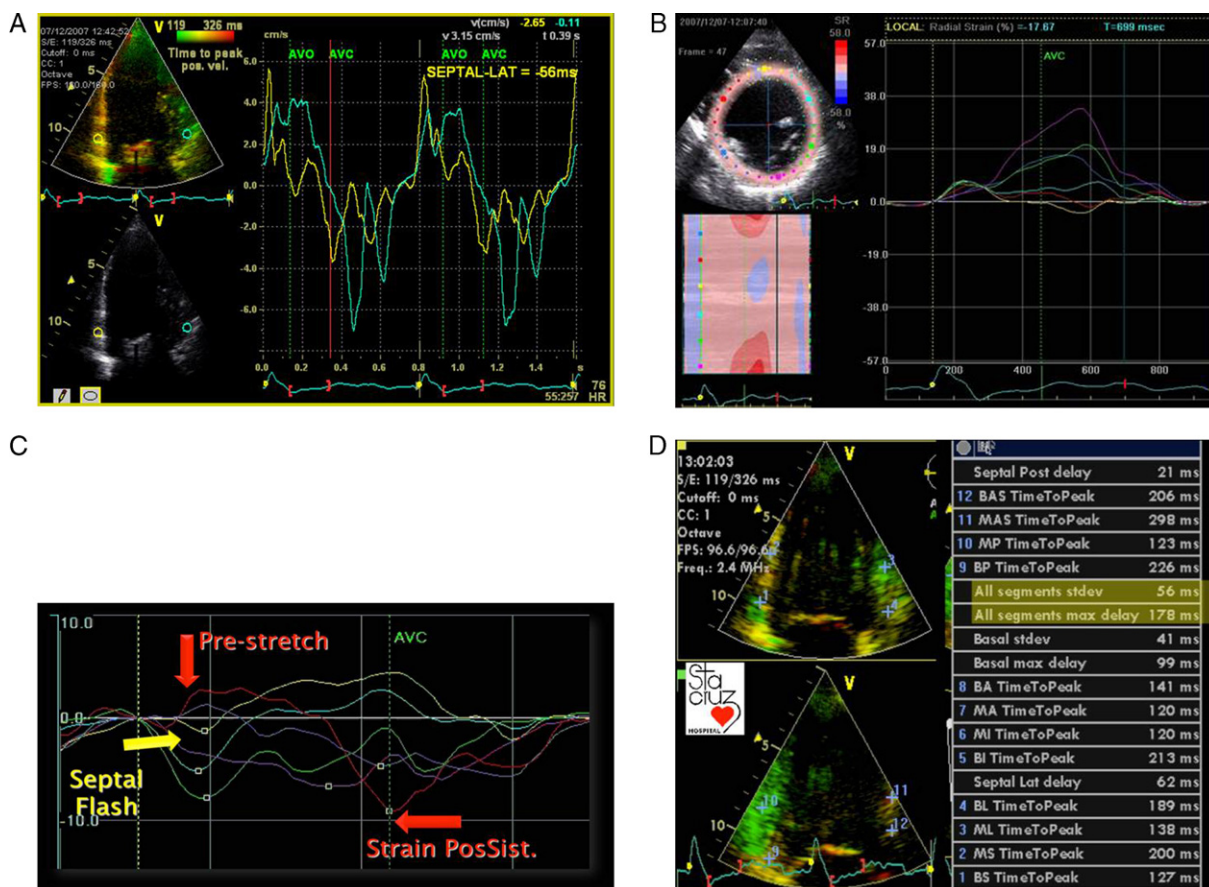


Figura 3 A) Por TDI/TSI: ausência de dessincronia intraventricular longitudinal: diferença Q-pico de velocidade sistólica tissular septal em relação à lateral inferior a 65 ms (56 ms).

B e C) Contração septal precoce (SF- curvas sistólicas precoces) e pico de *strain* lateral (L-PSS) após o encerramento da válvula aórtica- *strain* pós-sistólico (grupo de curvas tardias) com diferencial em relação ao pico de *strain* septal superior a 130 ms, quando avaliado por *strain* radial em PEE-T mas também por *strain* longitudinal em Apical 4C.

Identificação das curvas características de *strain* radial e longitudinal no contexto de *septal flash*: contração septal precoce (SF), *pre-stretch* (ausência de contração=estiramento) sistólico precoce da parede lateral com pico de *strain* após o encerramento da válvula aórtica- *strain* pós sistólico.

D) Índice de Yu: desvio *standard* dos 12 segmentos basais e médios (Apical 4C; Apical 2C e Apical Longo-Eixo) superior a 32ms.

Discussão

A ecocardiografia tem vindo cada vez mais a desempenhar um papel importante no estudo dos doentes com os critérios clínicos e electrocardiográficos para *terapêutica de ressincronização*. Porque em todos os ensaios clínicos de ressincronização permanece uma população «não respondedora» de cerca de 20 a 30%, tem sido admitida a necessidade de melhorar os critérios de selecção, definir a localização ideal de implantação do eléctrodo ventricular esquerdo e otimizar os intervalos AV e VV do ressincronizador, com base na presença de dessincronia avaliada por técnicas de imagem. Até ao momento não foi identificado nenhum parâmetro isolado de dessincronia mecânica identificador de resposta ou de ausência dela⁸. No entanto, sabe-se que a ecocardiografia pode identificar e quantificar a presença, extensão e localização da dessincronia mecânica, utilizando variados parâmetros de dessincronia AV, InterV e IntraV. Para a quantificação da dessincronia IntraV deve ser feita a análise não apenas das

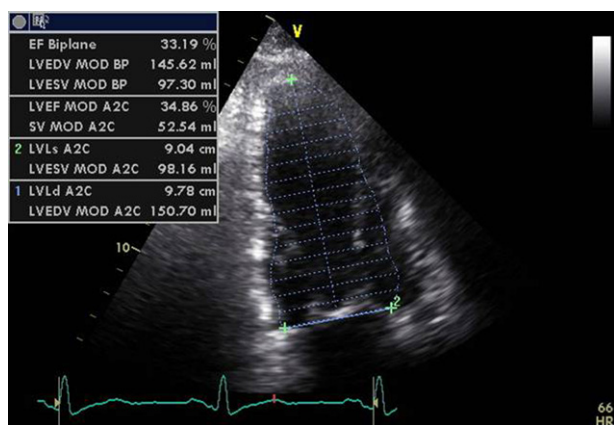


Figura 4 Volumes Telesistólicos e Telediastólicos pós CRT-D.

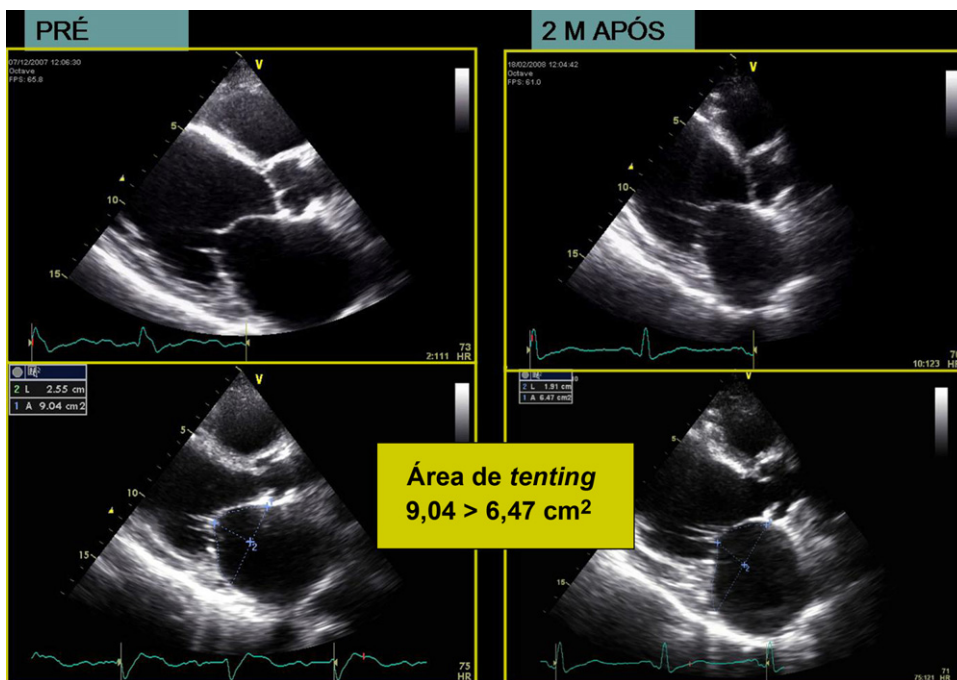


Figura 5 Área de «tenting» pré e pós CRT-D.

velocidades mas também da deformabilidade (*strain*) miocárdica, longitudinal e radial. Foi demonstrado em múltiplos estudos^{5-7,16}, que quanto maior a extensão e grau de dessincronia mecânica, maior a probabilidade de resposta à terapêutica. Mais recentemente um estudo multicêntrico envolvendo três centros europeus, mostrou que a presença de *septal flash* e sobretudo se associado a dessincronia AV e/ou InterV, foram capazes de identificar os respondedores a CRT, com uma sensibilidade e especificidade próximas

de 100%. Mais importante ainda, a ausência de dessincronia mecânica aos três níveis (AV, InterV e IntraV), permitia isolar os não-respondedores também com elevadas sensibilidade e especificidade¹³.

Os critérios de resposta à terapêutica de ressincronização não têm sido consensualmente uniformizados, admitindo-se em alguns estudos critérios estritamente clínicos (redução de pelo menos uma classe funcional NYHA associado a uma melhoria $\geq 25\%$ no teste dos 6-minutos), noutros exigindo-se

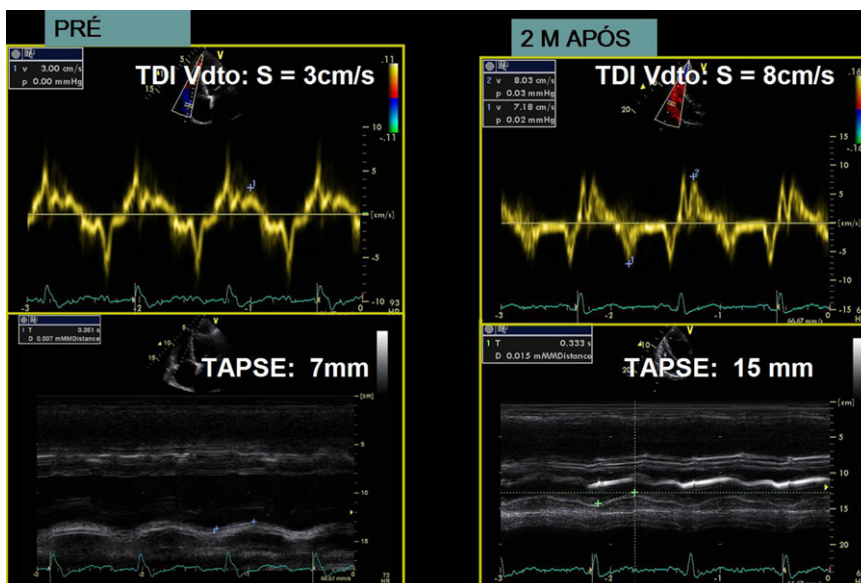


Figura 6 Função sistólica direita pré e pós CRT-D.

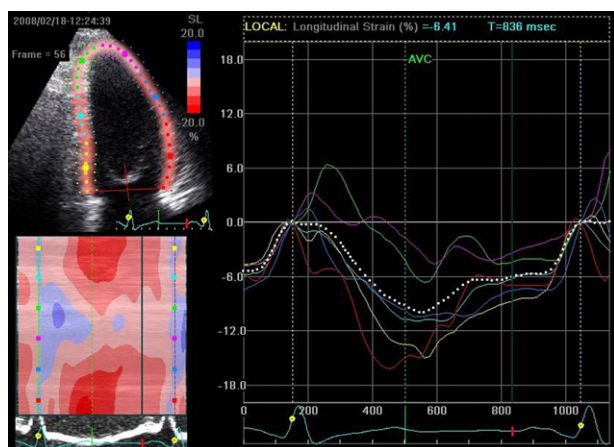


Figura 7 Imagem de *strain* pós CRT: desaparecimento do septal flash (curva amarela) e pico de *strain* da parede lateral «desviado» para a sístole – prévio ao encerramento da válvula aórtica (curva vermelha).

critérios de resposta estrutural (remodelagem reversa ventricular esquerda e redução da insuficiência mitral em pelo menos dois graus), e em outros ainda resposta composta clínica e estrutural. A definição de remodelagem reversa ventricular esquerda foi estabelecida como redução dos volumes ventriculares, sobretudo do VTS superior a 15%, e adicionalmente melhoria da regurgitação mitral funcional resultante da normalização da geometria ventricular indutora de redução da área de *tenting*¹⁷⁻¹⁹.

No ensaio CARE-HF, a redução da regurgitação mitral, quantificável por redução do EROA, resultado da melhoria da função ventricular, foi o principal marcador do prognóstico destes doentes¹⁹.

Quanto à *terapêutica cirúrgica* da regurgitação mitral funcional, no contexto de cardiopatia isquémica dilatada, sabe-se que quando associada a cirurgia de revascularização coronária tem mostrado melhorar os sintomas, mas apenas numa fase precoce, não melhorando o *status* funcional e a sobrevida a longo prazo⁸⁻¹¹.

O caso presente centrava-se exactamente na regurgitação mitral funcional no contexto de cardiopatia isquémica, na ausência de isquémia activa. A regurgitação mitral foi assumida como causa determinante das descompensações clínicas, nomeadamente hospitalizações por edema pulmonar agudo. Além do mais é sabido que a mortalidade nestes doentes aumenta proporcionalmente com a gravidade da regurgitação mitral, sendo esse risco independente da gravidade da disfunção ventricular¹².

Este doente preenchia os critérios recomendados na *guidelines* para indicação cirúrgica da insuficiência mitral: classe IIb, nível de evidência C, com um risco cirúrgico calculado pelo euroscore de 32,6%, uma vez que se tratava de um doente previamente revascularizado, actualmente sem evidência de isquémia.

Por outro lado este doente preenchia os critérios das recomendações para CRT, classe I nível de evidência A⁴. No entanto, associadamente, havia disfunção ventricular direita e HTP significativa, que em alguns estudos clínicos, nomeadamente no publicado por Erneste Diaz²⁰, são

identificados como factores preditores de não resposta a CRT. Para além destes preditores, os autores identificaram também a doença coronária, a regurgitação mitral grave e o VED > 75 mm, como importantes preditores de insucesso para terapêutica de ressincronização e que o nosso doente também apresentava. Apesar da ausência de estudos multicêntricos que incluam a avaliação de dessincronia mecânica na selecção de doentes para CRT, vários estudos provenientes de centros de referência demonstraram a importância da presença e intensidade de dessincronia mecânica avaliada por ecocardiografia²¹. Recentemente um estudo realçou a importância do *septal flash* na quantificação da dessincronia e predição de resposta a curto e a longo prazo. Sendo o *septal flash* uma manifestação de dessincronia IntraV, é necessária para a sua quantificação uma metodologia independente de ângulo, portanto sem necessidade de alinhamento da imagem. A nova tecnologia ecocardiográfica de *speckle tracking* permite a análise e quantificação da deformabilidade miocárdica (*strain*) radial, impossível de obter adequadamente com TDI/TSI. Permite ainda uma excelente caracterização do padrão de (des) sincronismo ventricular, com a obtenção de curvas típicas de *strain*¹³.

Neste doente dá-se relevo à importância da presença de dessincronia mecânica IntraV radial, identificada por eco bidimensional e 2DS, como predictor de (hiper) resposta clínica e ecocardiográfica a CRT. Estudos observacionais têm demonstrado que a presença de dessincronia IntraV é um importante factor determinante de resposta à terapêutica de ressincronização, enquanto que a dessincronia InterV parece ter menos importância. Um estudo publicado por Gorcsan¹⁴ revelou que doentes que apresentem dessincronia longitudinal por TDI e dessincronia radial por *speckle tracking* têm maior probabilidade de virem a ser respondedores. A dessincronia IntraV-radial isolada identificada como *septal flash*, foi identificada como um predictor de *remodeling* reverso ventricular esquerdo¹⁵.

Na verdade, a predição de melhor resposta a CRT ocorre quando presentes dessincronias aos três níveis: aurículo ventricular, Inter e IntraV. No nosso caso estava ausente dessincronia AV e a análise de dessincronia IntraV longitudinal revelou-se ambígua dada a ausência de um dos critérios clássicos ou seja, ausência de dessincronia longitudinal septal lateral mas um Índice de Yu positivo. O Índice de Yu é frequentemente falso positivo na cardiopatia isquémica com paredes ou segmentos cicatriciais. No caso apresentado, estava presente dessincronia *InterV* e *IntraV radial* identificada por simples observação da imagem bidimensional e caracterizada e quantificada por *strain* bidimensional.

Em conclusão, a avaliação ecocardiográfica de um doente proposto para terapêutica de ressincronização, sobretudo se controversa, é crucial, deve ser global, morfofuncional devendo ser realçada a importância da escolha da melhor metodologia para a identificação da(s) dessincronia(s) mecânica(s): Doppler pulsado espectral para a análise do sincronismo AV e InterV e 2DS para o sincronismo de domínio radial, dada a ausência de dependência de ângulo.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Apêndice. Material adicional

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrónica disponível em [doi:10.1016/j.repc.2011.09.009](https://doi.org/10.1016/j.repc.2011.09.009).

Bibliografia

1. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *Am J Cardiol*. 2008;52 (Dec):1834-43.
2. Turley AJ, Raja SG, Salhiyyah K, et al. Does cardiac resynchronization therapy improve survival and quality of life in patients with end-stage heart failure? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7 (Dec):1146-7.
3. Manolis AS. Cardiac resynchronization in congestive heart failure: ready for prime time? *Heart Rhythm*. 2004;1 (Sep):355-63.
4. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJET-AL. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007;9:959-98.
5. Wiesbauer F, Baytaroglu C, Azar D, et al. Echo Doppler parameters predict response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Clin Invest*. 2009;39 (Jan):1-10.
6. Gabe B, Bleeker GB, Sjoerd A, et al. Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy: analysis in patients with echocardiographic evidence of left ventricular dyssynchrony at baseline. *Circulation*. 2007;116:1440-8.
7. Winter S, Nesser HJ. Echocardiographic aspects of multisite pacing in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography*. 2008;25 (Oct):1056-64.
8. Bishay ES, McCarthy PM, Osgrove DM, et al. Mitral valve surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17 (Mar):213-21.
9. Wu AH, Aaronson K, Bolling S, et al. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:381-7.
10. Talwalkar NG, Earle NR, et al. Mitral valve repair in patients with low left ventricular ejection fractions: early and late results. *Chest*. 2004;126 (Sep):709-15.
11. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122 (Dec):1125-41.
12. Grigioni F, Enriquez- Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001;103 (Apr 3):1759-64.
13. Parsai C, Bijmens B, Sutherland GR, et al. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. Editorial: Jens-Uwe Voigt, Rocking will tell it. *Eur Heart J*. 2009;30 (Apr):885-6, 940-9.
14. Gorcsan J, Tanabe M, Bleeker G, et al. Combined Longitudinal and Radial Dyssynchrony Predicts Ventricular Response After Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1476-83.
15. Annemieke J, Dantzing J, Brake F, et al. Qualitative observation of left ventricular multiphasic septal motion and septal to lateral apical shuffle predicts left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99:966-9.
16. Chung E, Leon A, Sun L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation*. 2008;117: 2608-16.
17. Zhang Q, Fung J, Auricchio A, et al. Differential change in left ventricular mass and regional wall thickness after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:1423-30.
18. Osama I, Soliman, Dominic AJ, et al. Baseline Predictors of Cardiac Events After Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure Secondary to Ischemic or Nonischemic Etiology. *Am J Cardiol*. 2007;100:464-9.
19. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1594-7.
20. Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, et al. Predictors of Lack of Response to Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* June. 2005;95:1436-40.
21. Carrasso S, Rakowski H, Witte KK, et al. Left Ventricular Strain Patterns in Dilated Cardiomyopathy Predict Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Timing is not Everything, *J Am Soc Echocardiogr* 22:242-9.