

Selección de pacientes a terapia de resincronización cardíaca.

“El papel de la ecocardiografía”

Ramón José Cué-Carpio,* Eduardo Bucio-Reta,** Raúl Navarrete-Gaona,*** José F Guadalajara Boo****

Resumen

La insuficiencia cardíaca es una de las enfermedades emergentes en los países desarrollados, especialmente en personas mayores de 65 años. En las últimas 2 décadas se han utilizado nuevos esquemas terapéuticos que por primera vez han logrado reducir la mortalidad y con ello mejorar la supervivencia de estos enfermos. Sin embargo, a pesar de estos avances terapéuticos y otros implementos tecnológicos como la asistencia ventricular y el trasplante cardíaco, la mortalidad continúa siendo elevada. Por otra parte, hasta el 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada presentan alteraciones de la conducción inter e intraventricular, lo que condiciona una disincronía o asincronía en la contracción miocárdica del ventrículo izquierdo que deteriora aún más la función cardíaca. Mediante la terapia de estimulación cardíaca con resincronización se puede conseguir una mayor sincronía en la contracción ventricular. Numerosos estudios han demostrado el beneficio que produce la terapia de estimulación biventricular en la mejoría en los parámetros hemodinámicos, la calidad de vida, prueba de caminata de 6 minutos y la clase funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca y retraso de la conducción inter e intraventricular. Sin embargo, existe un grupo de pacientes (alrededor del 30%) que pese a la terapia de resincronización cardíaca, no mejoran y se cree que una de las causas es la selección incorrecta de los mismos, tan sólo con la demostración eléctrica en el retraso de la conducción y no la documentación de disincronía electromecánica. Por tal motivo, el papel del eco-

Summary

SELECTION OF PATIENTS FOR RESYNCHRONIZATION THERAPY. “THE ROLE OF ECHOCARDIOGRAPHY”

Heart failure is one of the most prevalent diseases in industrialized countries in especial persons more 65 years. In the last 2 decades new therapies have been investigated and first time it had improved quality of life and survival. However, up to 30% of the patients with advanced heart failure present disturbances in inter and intraventricular conduction, and this produces asynchrony or dyssynchrony of ventricular contractility, leading to further deterioration in heart function. Cardiac resynchronization therapy can improve the synchrony of ventricular contractility. Numerous studies have demonstrated the benefits of biventricular stimulation therapy for improving hemodynamic parameters, quality of life, 6- minute walking test performance and functional class in patients with heart failure, ventricular systolic dysfunction and disturbances in intraventricular conduction. Around 30% of patient do not respond to resynchronization therapy. There is a poor correlation between QRS interval and mechanical asynchrony. Echocardiography is better at assessing mechanical asynchrony than QRS interval measurement. The aim of this article was to review the different techniques echocardiography's to guide in the selection patients who benefice of resynchronization therapy.

(Arch Cardiol Mex 2007; 77: S2, 14-23)

* Cardiólogo Especialista en Ecocardiografía. Jefe de residentes del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

** Cardiólogo Especialista en Ecocardiografía. Médico adjunto a la Consulta Externa del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

*** Médico Especialista en Cardiología. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

**** Director de Enseñanza. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Correspondencia:

Dr. Ramón José Cue-Carpio. Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. (INCICH, Juan Badiano Núm. 1 Sección XVI. Tlalpan 14080 México, D.F.). Tel. (55) 5573-2911. E-mail:ramoncucarpio@gmail.com

cardiograma Modo M, Doppler, Doppler tisular, Strain y Strain rate es de suma importancia, ya que puede demostrar cualitativa y cuantitativamente el grado de disincronía de la contracción auriculoventricular, inter e intraventricular con una mayor sensibilidad y especificidad que el electrocardiograma en la selección de estos pacientes. En este escrito, se hace una revisión crítica de la técnica ecocardiográfica más reciente que permite una selección óptima de pacientes que podrán beneficiarse más con la terapia de resincronización.

Palabras clave: ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva. Eco: ecocardiografía. TRC: terapia de resincronización cardíaca. IDT: Imagen de Doppler tisular. Strain y Strain rate: Deformación miocárdica y porcentaje de dicha deformación. 3D: ecocardiografía en tercera dimensión. IST: Imagen de sincronización tisular.

Key words: HF: Heart failure; Echo: Echocardiography. TRC: therapy resynchronization cardiac. DTI: Doopler Tisular Image. Strain and Strain Rate: myocardium deformation. 3D: third dimension echocardiography. TSI: Tissue Synchronization Image.

Introducción

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general en Estados Unidos se sitúa en torno al 1% (0.3-2%).¹ Esta prevalencia aumenta con la edad (5-10% en mayores de 75 años).¹ El pronóstico de la insuficiencia cardíaca es generalmente malo, tanto por la propia progresión de la enfermedad como por la elevada incidencia de muerte súbita. La mortalidad anual por insuficiencia cardíaca en clase funcional IV es de alrededor del 50%. A pesar del tratamiento farmacológico con bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora

de angiotensina, espironolactona, digoxina y diuréticos, el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca grave es todavía bastante desfavorable,^{1,2} no sólo en cuanto a las cifras de mortalidad, sino por la situación tan invalidante que conlleva esta enfermedad.

Relación entre retraso de la conducción y eficiencia de hemodinámica

El bloqueo completo de la rama izquierda del Haz de His (BCRIHH) produce los efectos^{1,2} que se mencionan en la *Figura 1* (modificada de los trabajos de Yu et al): el propio BCRIHH produce una disincronía o asincronía de la contracción del ventrículo izquierdo, esto tiene como consecuencia por un lado disminución de la contractilidad cardíaca (+ dp/dT) que puede llegar a producir reducción de la fracción de expulsión, con o sin un descenso del gasto cardíaco y, en consecuencia un eventual empeoramiento de la situación hemodinámica y de la clase funcional del paciente. Por otra parte, esta **asincronía intraventricular** favorece y aumenta la presencia de regurgitación mitral diastólica o presistólica, debida a la contracción retardada de los músculos papilares y la contracción tardía de la pared lateral. La segunda consecuencia de la alteración de la conducción cardíaca es la **disincronía auriculoventricular**, que condiciona una menor aportación de la contribución auricular al llenado ventricular, con lo que aumenta la presión de la aurícula izquierda y el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo. El propio retardo

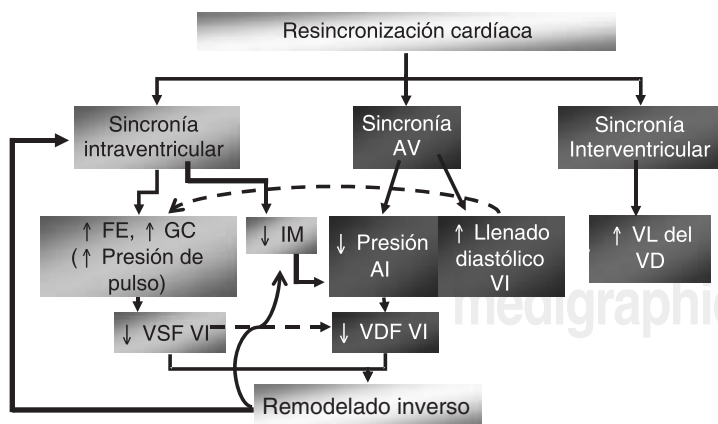


Fig. 1. Mecanismos de acción de la terapia de resincronización cardíaca. AI: aurícula izquierda; FE: fracción de expulsión; GC: gasto cardíaco; IM: insuficiencia mitral; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; VSF VI: volumen sistólico final del VI; VDF VI: volumen diastólico final del VI; VL: Volumen latido del ventrículo derecho (Modificada de Yu CM et al).²

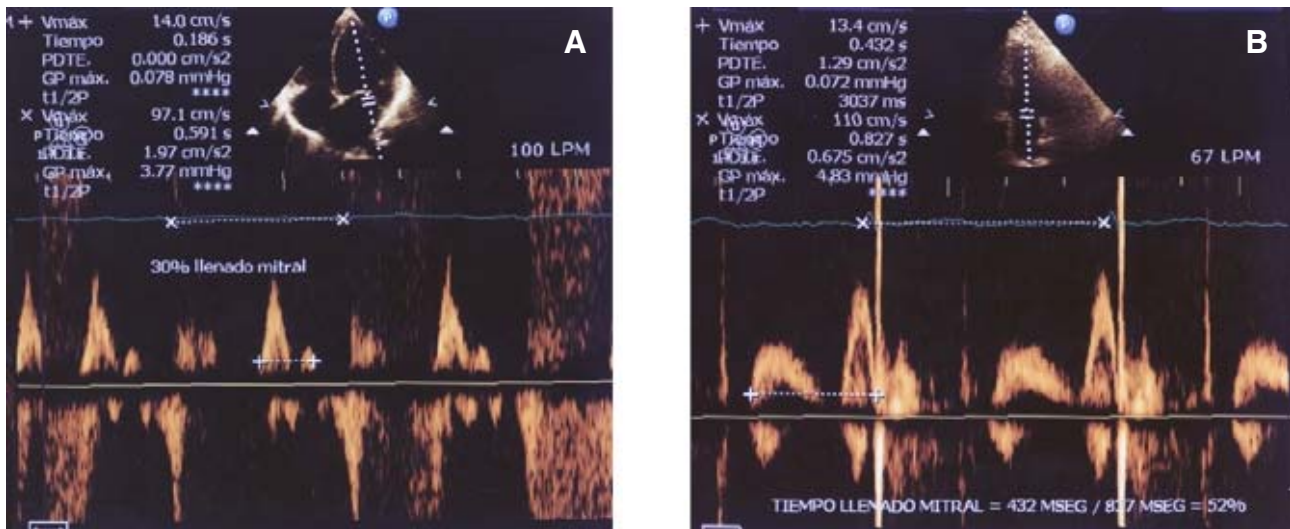


Fig. 2. Disincronía auriculoventricular. **A.** Patrón de llenado restrictivo mitral y tiempo de llenado mitral reducido (30%) en relación al ciclo cardíaco (intervalo R-R). **B.** Separación de las ondas E y A, con mejoría del tiempo de llenado mitral (52%) en relación al ciclo cardíaco.

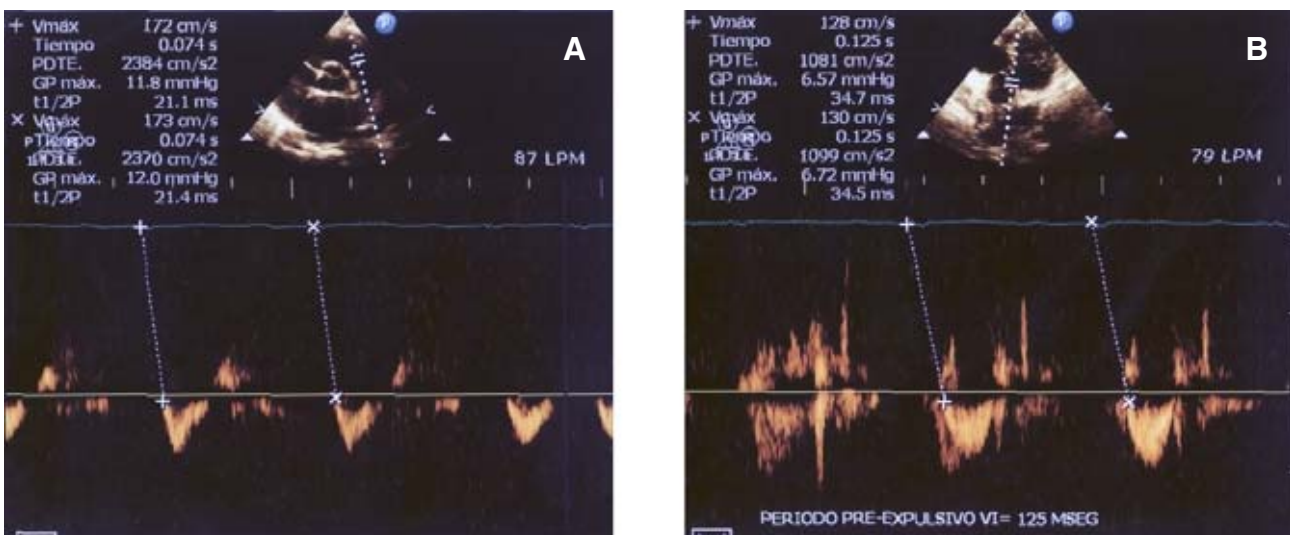


Fig. 3. Periodo pre-expulsivo del ventrículo derecho e izquierdo, nótese el importante retraso del inicio de la apertura aórtica con 51 msec en relación a la apertura pulmonar: disincronía interventricular debido a que el PPE izquierdo es de 125 msec y el PPE derecho de 74 msec. **A.** Período PE derecho (eje corto a nivel de la vía de salida del ventrículo derecho); **B.** Período PE izquierdo (a nivel de la aproximación apical de 5 cámaras en la vía de salida del ventrículo izquierdo).

de la sístole conduce a una reducción del tiempo de llenado que a su vez empeora el patrón de llenado ventricular o condiciona la aparición de disfunción diastólica. Finalmente, también se produce una **disincronía interventricular**, que disminuye el volumen sistólico del ventrículo derecho y por tanto el del ventrículo izquierdo. Por tanto, la alteración eléctrica que se produce en el BCRIHH tiene una serie de consecuencias

mecánicas y hemodinámicas que, en última instancia, producen un proceso de **remodelación ventricular patológico**.

Aproximadamente, un 20 a 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan un retraso en la conducción interventricular o intraventricular.^{3,4} Sin embargo, también existe un grupo de pacientes que tienen un retraso significativo de la conducción interventricular consecutivo a

BCRIHH en el electrocardiograma, con fracción de expulsión < 35% y duración del QRS > 150 ms que no tienen evidencia de disincronía de la contracción del ventrículo izquierdo.^{5,6} De manera similar, datos recientes han sugerido que una proporción significativa (alrededor del 50%) de pacientes con insuficiencia cardíaca y duración normal del QRS (< 120 ms), tienen disincronía de la

contracción intraventricular y se pueden beneficiar de la terapia de resincronización.⁴

Mecanismos de acción propuestos de la terapia de resincronización cardíaca

Se han propuesto diversos mecanismos de acción de la resincronización cardíaca.⁵ Uno de ellos es *el incremento del tiempo de llenado ventricular izquierdo*. En presencia de BCRIHH, la activación ventricular se retrasa, pero no la auricular. Por eso, tanto el llenado ventricular pasivo como el activo de la contracción auricular se producen simultáneamente (fusión de la onda E y A), ocasionando una reducción del flujo sanguíneo transmitral total y una disminución de la precarga. La estimulación precoz del ventrículo izquierdo le permite iniciar la contracción antes, lo que aumenta el período de llenado. El segundo mecanismo es *la reducción de la discinesia septal* con un desajuste cronológico, ya que el septum se aleja de la pared ventricular durante la sístole y deja de contribuir al vaciado ventricular. Por lo que reduce la aportación del septum al gasto sistólico del ventrículo izquierdo. Otro mecanismo propuesto es *la reducción de la regurgitación mitral diastólica*. La regurgitación mitral diastólica es una consecuencia frecuente de la disincronía intraventricular, ya

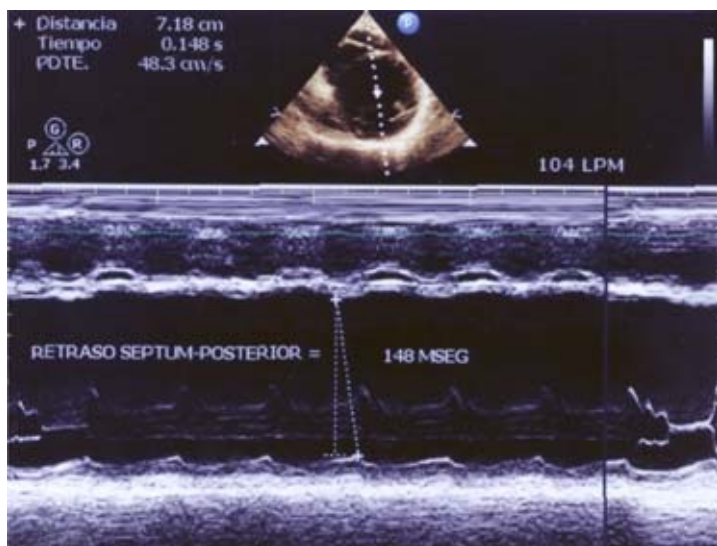


Fig. 4. Modo M. Retraso septum - posterior > 130 ms (disincronía intraventricular).

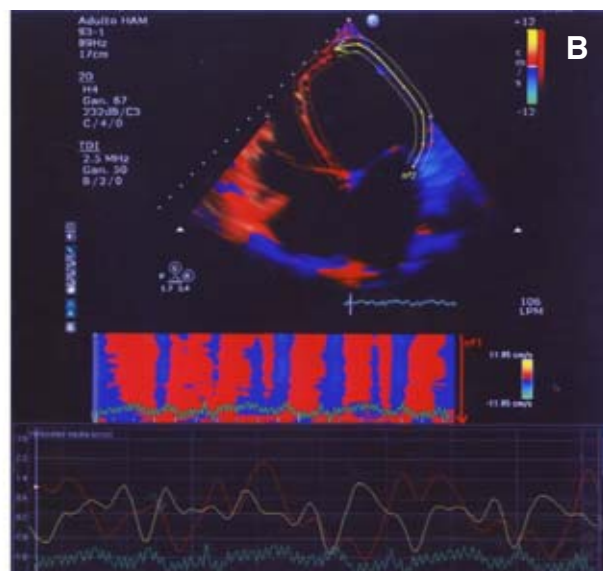
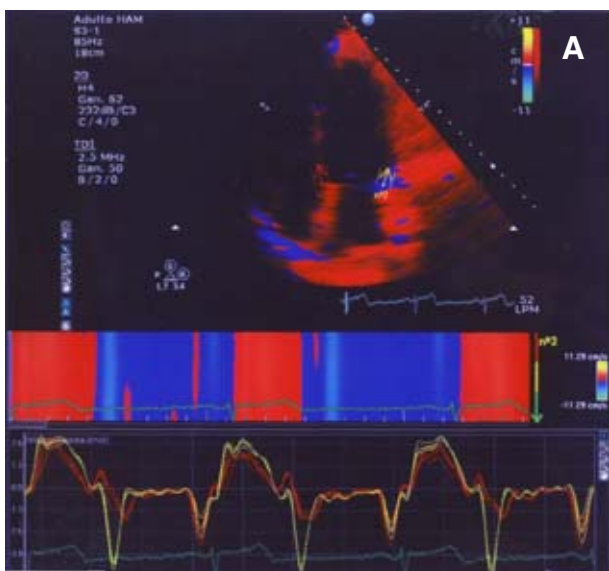


Fig. 5. Análisis de 12 segmentos (6 basales y 6 mediales), donde se analiza el tiempo de retraso medido desde el inicio de la onda “q” del electrocardiograma al pico máximo de cada segmento, realizado en el eje apical de 4, 3 y 2 cámaras por imagen de Doppler Tisular mediante la adquisición y análisis postproceso (A). Obsérvese que el análisis de los segmentos basales del septum y la pared lateral son sincrónicos en este sujeto normal y disincrónicos en un paciente con miocardiopatía dilatada (B).

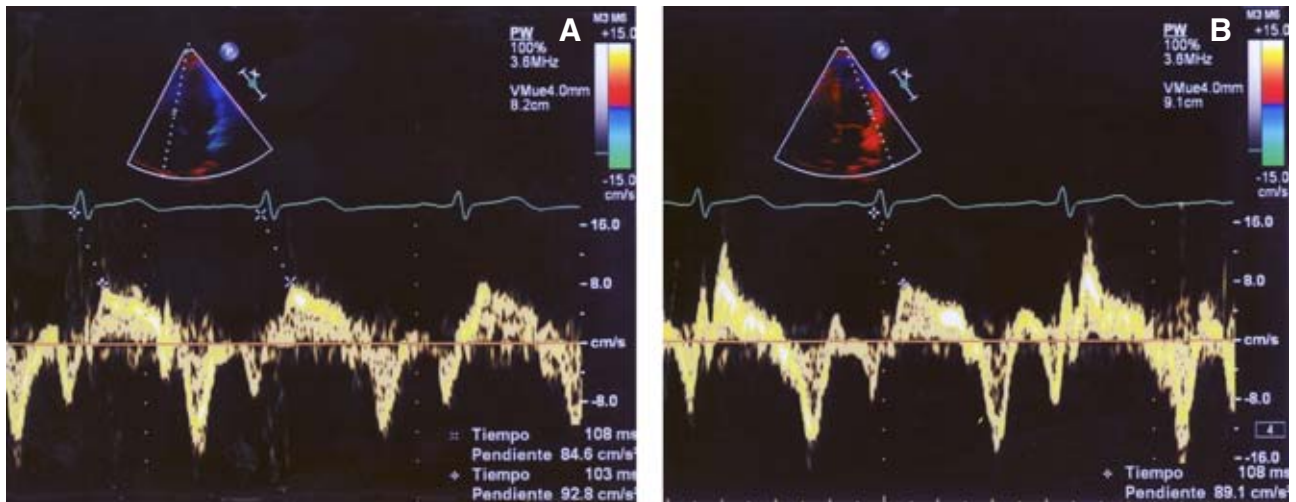


Fig. 6. Retraso septum basal vs lateral basal por Doppler tisular de onda pulsada. **A.** Segmento basal del Septum (tiempo medido desde el inicio de la onda “q” del ECG al pico sistólico máximo Q-Sa del Doppler tisular de onda pulsada) el cual es de 108 mseg. **B.** Segmento basal lateral medido de igual manera es de 108 mseg. Nótese que no existe disincronía entre ambos segmentos analizados.

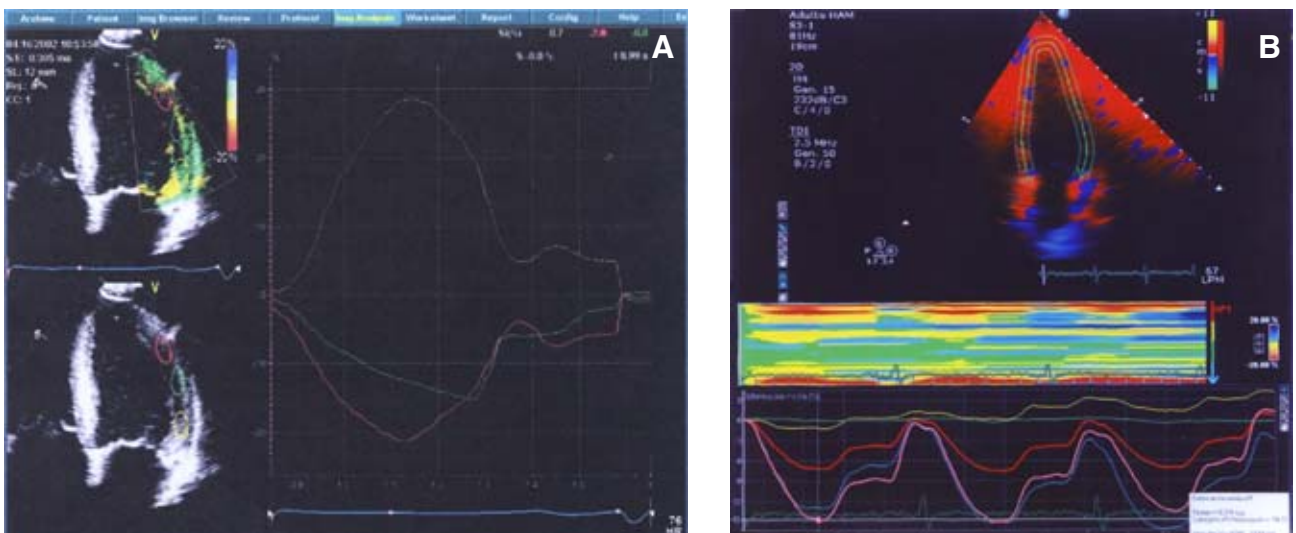


Fig. 7. Strain. **A.** Obsérvese cómo diferencia la contracción del desplazamiento pasivo del segmento basal de la pared lateral (en amarillo). El segmento basal lateral tiene Strain positivo. (acinérgico). **B.** Strain negativo normal de las fibras longitudinales del ventrículo izquierdo.

que la activación llega también retrasada al músculo papilar. La estimulación precoz del ventrículo izquierdo produce la activación anticipada del músculo papilar, con una reducción de la regurgitación mitral que ocurre fundamentalmente en la presístole.

Selección de pacientes para terapia de resincronización cardíaca

Dado que en todos los estudios y series se observa una tasa elevada de no respondedores a la

terapia de resincronización (alrededor de 30%),⁶ parece claro que no hay una forma sencilla y convencional para saber cuál paciente se beneficiará de ella. La evidencia actual demuestra que el electrocardiograma por sí mismo no es capaz de predecir qué pacientes se beneficiarán de la terapia de resincronización cardíaca.^{6,7} Por lo que se han estudiado a través de la ecocardiografía Doppler, Doppler tisular y Strain, en forma muy precisa las diversas fases del ciclo cardíaco con lo que ha sido posible entender las

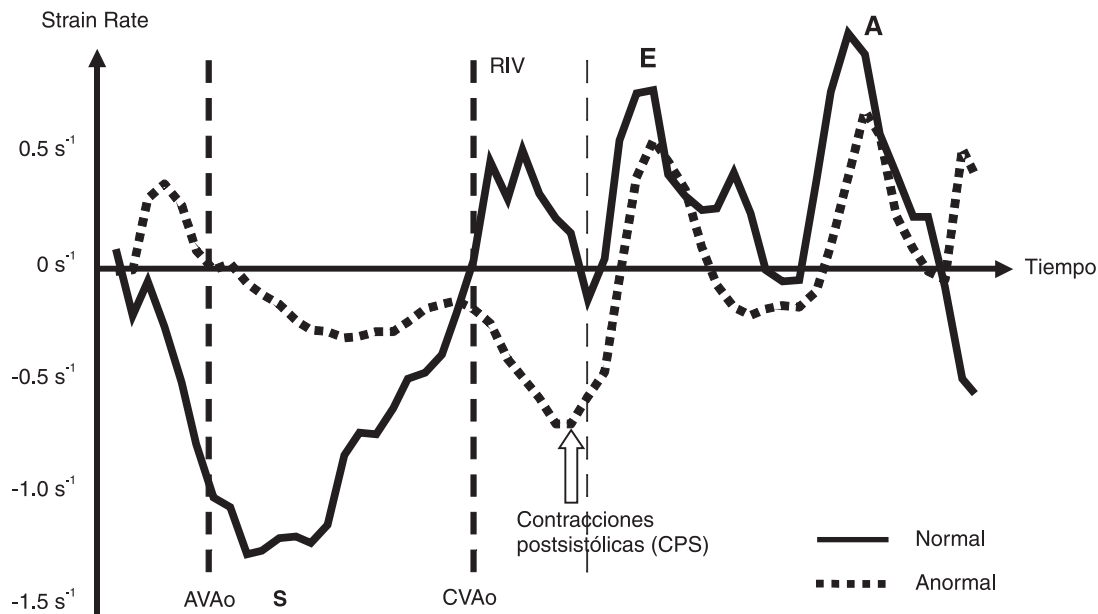


Fig. 8A. Curva de Strain Rate. En el sujeto normal (línea continua) se observa cómo el pico sistólico máximo aparece entre la apertura valvular aórtica (AVAo) y el cierre de la misma (CVAo). En el sujeto anormal (línea punteada) se observa la presencia de ondas de contracción postsistólica, que incluso se sostienen o se prolongan hasta la diástole, cuando la válvula aórtica ya se encuentra cerrada.

consecuencias hemodinámicas de dichas alteraciones y de esta forma se han establecido diferentes criterios, para conocer las alteraciones en la sincronía o disincronía del ventrículo izquierdo a que da lugar el BCRIHH e intentar con la sincronización eléctrica tricameral programada (resincronización atrioventricular) corregir las alteraciones hemodinámicas a las que dan lugar las disincronías de contracción miocárdica.

Disincronía auriculoventricular

Ésta puede ser evaluada por medio de la ecocardiografía Doppler, al medir el tiempo de llenado ventricular, desde el inicio de la onda E al final de la onda A del Doppler pulsado transmitral. (Fig. 2). Un tiempo de llenado ventricular < 40% del ciclo cardíaco o intervalo R-R es indicativo de disincronía auriculoventricular.^{7,8} Esto puede ocurrir por sí mismo como consecuencia de disincronía ventricular o debido a un intervalo PR prolongado.

Disincronía interventricular

La disincronía interventricular resulta en el retraso de la contracción del ventrículo izquierdo que se sobrepone con la del derecho, e incluso

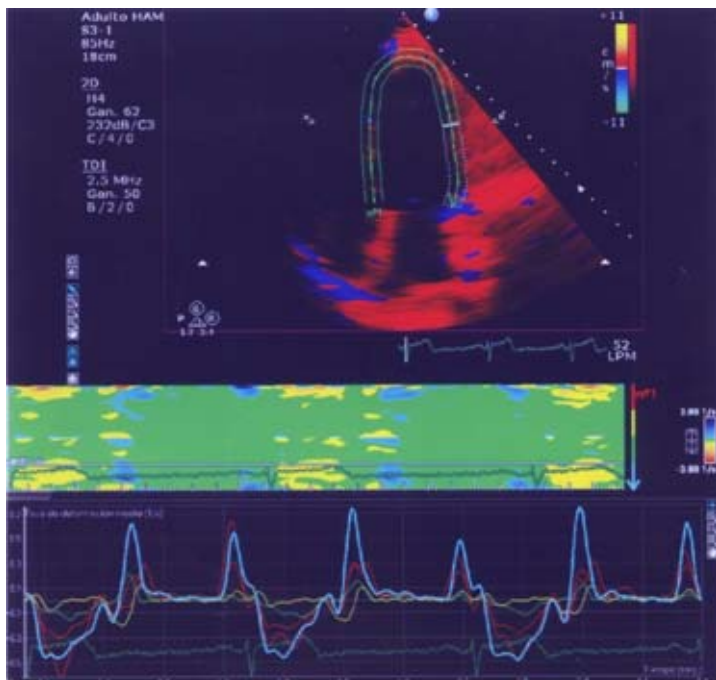


Fig. 8B. Strain rate normal.

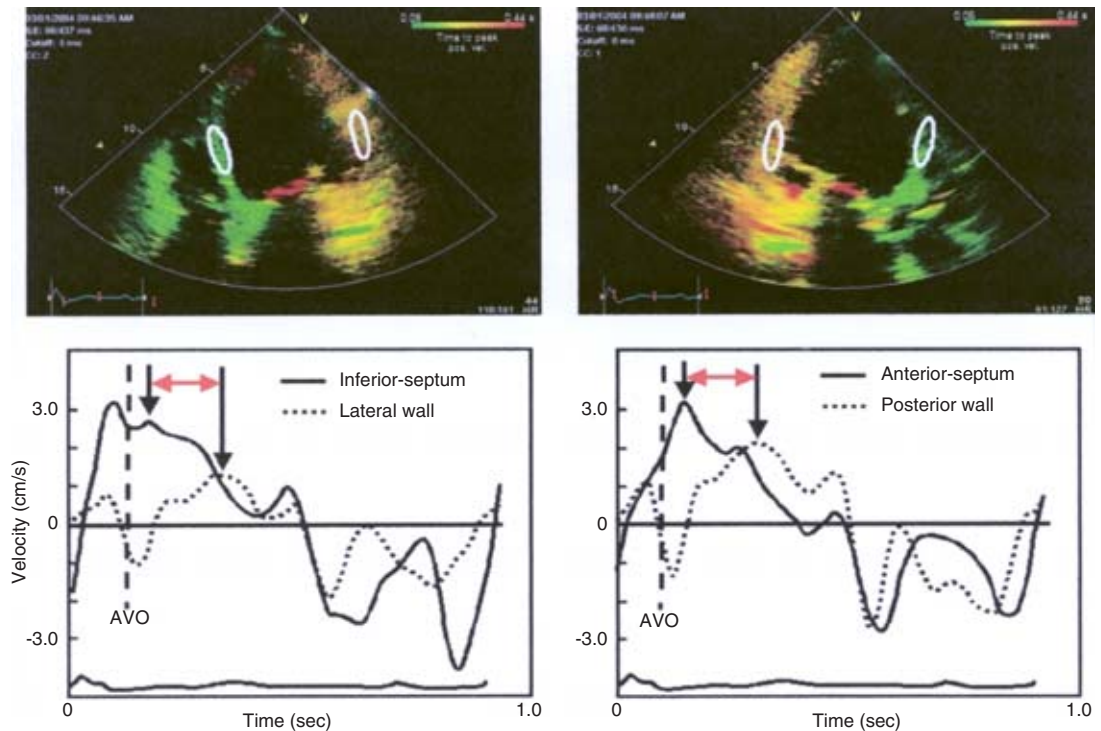


Fig. 9. Imagen de resincronización tisular (TSI). Obsérvese el retraso septum-lateral y de la pared septal anterior en relación a la pared posterior al mostrar el cambio de codificación de color (verde - rojo), representado por las curvas de IDT.

lo sobrepasa. Usando el Doppler de onda pulsada, a nivel de la vía de salida del ventrículo derecho, en el eje corto paraesternal a nivel de los grandes vasos, se mide el período pre-expulsivo del ventrículo derecho; es decir, el tiempo en milisegundos desde la onda “q” del ECG al inicio del flujo pulmonar; de la misma manera se obtiene el período pre-expulsivo del ventrículo izquierdo, en el eje apical de 5 cámaras, al medir desde la onda “q” del ECG al inicio del flujo aórtico. Una diferencia entre ambos períodos pre-expulsivos mayor o igual a 40 mseg se considera como disincronía interventricular^{8,9} (Fig. 3).

Disincronía intraventricular

Un período pre-expulsivo aórtico (> 140 mseg) medido desde el inicio de la onda “q” del ECG hasta el inicio del flujo aórtico es considerado como disincronía intraventricular (Fig. 3). El período expulsivo, medido como el intervalo de tiempo entre la apertura valvular aórtica y el cierre, puede estar reducido debido al retraso del inicio de la contracción ventricular así como del tiempo de contracción y relajación ventricular. De la misma manera se puede obtener a través

del modo M de la cavidad ventricular izquierda, a nivel de los músculos papilares el retraso de la activación septal en relación con la pared posterior; un retraso mayor de 130 mseg se considera como disincronía intraventricular. Este último método tiene como inconveniente la cardiopatía isquémica y a los cambios de presión y/o volumen del ventrículo derecho¹⁰ (Fig. 4).

Imagen Doppler tisular

Tanto la disincronía inter como intraventricular pueden ser medidas usando el Doppler tisular de onda pulsada o el Doppler tisular con análisis de las curvas.^{11,12} Se adquieren trazos desde las paredes septal posterior, lateral, anterior, inferior, anteroseptal y posterior, usando las proyecciones apical de 4, 2 y 3 cámaras. La IDT de onda pulsada obtiene las velocidades miocárdicas de las fibras longitudinales del ventrículo izquierdo, las cuales representan la contracción y relajación de estas fibras. La deflexión positiva que se acerca al transductor se denomina onda Sm (velocidad sistólica miocárdica) y las deflexiones negativas que se alejan se denominan onda Em y Am

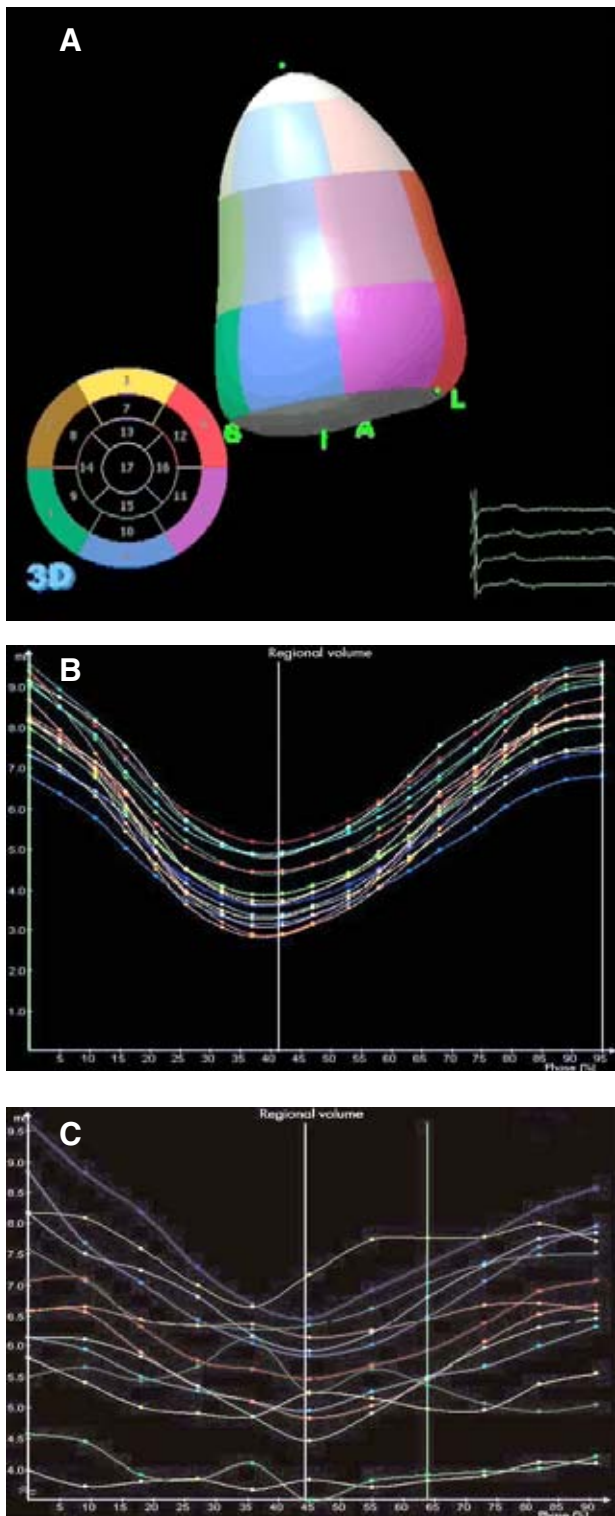


Fig. 10. Ecocardiografía 3 Dimensión. **A.** Donde se observa codificado en color los 17 segmentos del ventrículo izquierdo, los cuales a la hora de cuantificar los volúmenes segmentarios permiten hacer el análisis de la sincronía de la contracción del ventrículo izquierdo (**B**); cuando existe asincronía de la contracción se muestra la total dispersión de dichas curvas volumétricas (**C**).

(velocidades diastólicas de llenado temprano y tardío respectivamente). El retraso electromecánico regional puede ser medido en milisegundos desde el inicio del complejo QRS del electrocardiograma hasta el inicio o al pico máximo de la onda sistólica miocárdica (onda Sm) obtenida a través de Doppler tisular de onda pulsada. El más estudiado es la diferencia o retraso en el tiempo de la velocidad sistólica pico entre la pared septal basal y la pared lateral; siendo esta diferencia > 60 ms como índice de disincronía intraventricular (Figs. 5 y 6), aunque otros grupos estudian la máxima diferencia de tiempo entre 4, 6 o 12 segmentos. Yu et al, también estima la desviación estándar (DE) de los valores del tiempo en que ocurre la velocidad sistólica pico en 12 segmentos (6 basales y 6 mediales). Siendo una DE > 32.6 ms la que separaba totalmente a los respondedores de los no respondedores. Recientemente se han analizado 4 segmentos (anterior, septal, lateral y posterior), considerándose la máxima diferencia de tiempo entre las velocidades sistólicas pico de los 4 segmentos; mayor de 65 msec como disincronía intraventricular; con una sensibilidad y especificidad del 92% para predecir remodelado inverso.

La disincronía interventricular puede ser cuantificada utilizando una metodología similar, al incluir el Doppler tisular de onda pulsada de la pared libre del ventrículo derecho a nivel de la porción lateral del anillo tricuspídeo y se calcula la máxima dispersión entre la contracción del VD y el VI.

Parámetros derivados del IDT, Strain rate (SR), contracción postsistólica (CPS) e imagen de sincronización tisular (TSI)

Una limitación importante de la imagen de Doppler tisular es que no permite diferenciar el desplazamiento pasivo de la contracción activa. Hay que tener en mente que una gran proporción de pacientes candidatos a terapia de resincronización tienen cardiopatía isquémica, con áreas de necrosis y, por tanto, de acinesia. El SR, derivado del DT, permite solucionar este problema, al valorar el grado de deformación miocárdica durante la sístole, diferenciando la contracción del desplazamiento pasivo (Fig. 7). En condiciones normales, el strain de las fibras longitudinales del ventrículo izquierdo es negativo; es decir existe una contracción activa; pero cuando el strain

es positivo como se observa en el segmento basal de la pared lateral de la *Figura 7*, permite diferenciarlo de un desplazamiento pasivo (sin contracción-asinergia).

Otro método es el estudio de las CPS, denominadas así porque se producen o se sostienen en el tiempo de la relajación isovolumétrica e incluso en la diástole (*Fig. 8*). Es un método complejo que tiene como su principal limitación los pacientes con cardiopatía isquémica, ya que se sabe que las contracciones retrasadas ocurren en condiciones de isquemia, hibernación y aturdimiento. Para Yu et al, este método está limitado a los pacientes no isquémicos.

Recientemente, Gorcasn III et al (24) utilizaron TSI como método para reconocer a los pacientes con asincronía. Es un método en el cual mediante el codificado en color de la imagen bidimensional, mide el tiempo hasta el pico sistólico máximo de velocidad del Doppler tisular. Cuando las contracciones segmentarias se producen a un tiempo normal (más o menos los primeros 200 msec), se codifica en color verde. Si el pico sistólico máximo de la velocidad del Doppler tisular se produce tardíamente se codifican en color rojo (*Fig. 9*).

Ecocardiografía tridimensional (3D)

La ecocardiografía 3D tiene todas las características para ser fundamental en el análisis de la disincronía mecánica. Permite analizar todos los segmentos, con lo que puede localizar perfectamente el lugar más retrasado y cuantificar el área asincrónica (*Fig. 10*). Estudia todo el corazón de manera simultánea, a diferencia de las otras técnicas que estudian cada plano en latidos di-

ferentes, lo que puede repercutir en los tiempos medidos. Permite cuantificar el retraso temporal. Sus limitaciones radican en la escasa disponibilidad y la falta de estudios que validen el método. Si los estudios de eco 3D se basan en la técnica IDT, estarán limitados porque sólo reconocen el desplazamiento longitudinal y no los otros componentes ni confirmarán la presencia de contracción. Para ello serán más útiles las técnicas basadas en SR.

Conclusiones

Aunque el criterio actual de asincronía es la duración del complejo QRS, la evidencia acumulada indica que la ecocardiografía es una técnica superior para la selección de pacientes que responderán a la resincronización. El clínico deberá de contar con la información del grado de sincronía/asincronía mecánica de sus pacientes con disfunción ventricular. Para ello, en el informe ecocardiográfico se deberá proporcionar tal información. Debido a la falta de acuerdo sobre el mejor método de selección, sería adecuado utilizar varios métodos sencillos en una valoración inicial, como los métodos basados en Doppler pulsado convencional y modo M. Cuando el paciente, por su situación clínica, pueda ser candidato para resincronización, se deberán realizar estudios ecocardiográficos dirigidos a ello en los que se analicen los parámetros que indiquen una buena respuesta a la resincronización. Estamos en espera de resultados de estudios multicéntricos en los que se concreten los criterios ecocardiográficos definitivos de asincronía que indiquen la adecuada respuesta al tratamiento de resincronización, que con toda seguridad supondrá un cambio en las guías actuales.

Referencias

1. GRAS D, CEBRON JP, BRUNEL P, LEURENT B, BANUS Y: *Optimal stimulation of the left ventricle*. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13: S57-62.
2. YU C-M, CHAU E, SANDERSON J, FAN K, TANG MO, FUNG WH, ET AL: *Tissue Doppler echocardiography evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure*. Circulation 2002; 105: 438-45.
3. HAVRANEK E, MASOUDI F, WESTFALL K, WOLFE P, ORDIN DL, KRUMHOLZ HM: *Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project*. Am Heart J 2002; 143: 412-7.
4. SHENKMAN HJ, PAMPATI V, KHANDLWAL AK, MCKINNON J, NORI D, KAATZ S, ET AL: *Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study*. Chest 2002; 122: 528-34.
5. LANE RE, CHOW AWC, CHIN D, MAYET J: *Selection and optimization of biventricular pacing: the role of echocardiography*. Heart 2004; 90: 10-16.
6. YU CM, BAX JJ, MONAGHAN M, NIHOYANNOPOULOS P: *Echocardiography evaluation of cardiac dyssynchrony for predicting a favourable response to cardiac resynchronization therapy*. Heart 2004; 90: 17-22.

7. YU CM, FUNG JW, ZHANG Q, ET AL: *Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy*. *Circulation* 2004; 110: 66-73.
8. PENICKA M, BARUNEK J, DE BRUYNE B, ET AL: *Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography*. *Circulation* 2004; 109: 978-83.
9. NOTABARTOLO D, MERLINO JD, SMITH AL, ET AL: *Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy*. *Am J Cardiol* 2004; 94: 817-20.
10. GORCASN III J, KANZAKY H, BAZAZ R, DOHI K, SCHWARTZMAN D: *Usefulness of echocardiography tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy*. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1178-81.
11. BAX J, ABRAHAM T, BAROLD S, BREITHARDT O, FUNG J, GARRIGUE S, GORCSAN J III, HAYES D, KASS D, KNUUTI J, LECLERCQ C, LINDE C, MARK D, MONAGHAN M, NIHOYANNOPOULOS P, SCHALIJ M, STELLBRINK C, YU CM: *Cardiac Resynchronization Therapy: Part I- Issues Before Device Implantation*. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 2153-2167.
12. BAX J, ABRAHAM T, BAROLD S, BREITHARDT O, FUNG J, GARRIGUE S, GORCSAN J III, HAYES D, KASS D, KNUUTI J, LECLERCQ C, LINDE C, MARK D, MONAGHAN M, NIHOYANNOPOULOS P, SCHALIJ M, STELLBRINK C, YU CM: *Cardiac Resynchronization Therapy: Part 2 - Issues During and After Device Implantation and Unresolved Questions*. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 2168-2181.