

11205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"

" MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL ATIPICA,
ESTUDIO ECOCARDIOGRAFICO CON CONTRASTE "

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA.

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO ORTEGA RAMOS.

AUTOR

Residente de cardiología

Instituto Nacional de Cardiología

"Ignacio Chávez"

DRA. NILDA G. ESPINOLA ZAVALA.

TUTOR DE TESIS

Medico adscrito al servicio de ecocardiografia

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

México DF, Septiembre 2005.



0350830



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SUBDIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
Director de enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ollega Ramos
Alejandro
FECHA: 30 sept 05
FIRMA:

DRA. NILDA G. ESPINOLA ZAVALERA
TUTOR DE TESIS
Médico adscrito al servicio de ecocardiografía
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



AGRADECIMIENTOS:

Le agradezco con todo el corazón a dios por darme la oportunidad de estar en el lugar en el que me encuentro, a mis padres y hermanos por su invaluable apoyo, a quienes no creyeron en mi, por hacerme cada día mas fuerte, y sobre todo mi infinito agradecimiento a mi esposa y en especial a mi niño, mi hijo Aye, por ser el pilar de sostén mas fuerte para continuar en este camino. *Gracias.*

Gracias dios mió por demostrarme a cada minuto que nunca estaré solo.

INDICE:

Agradecimientos

Índice

I. Introducción.....	Pág. 6
II. Justificación de estudio.....	Pág. 12
III. Objetivo.....	Pág. 13
IV. Material y métodos.....	Pág. 14
V. Resultados.....	Pág. 16
1. Definición de bordes endocárdicos.....	Pág. 17
2. Micro circulación coronaria.....	Pág. 21
VI. Discusión.....	Pág. 22
VII. Tabla de datos generales de los pacientes.....	Pág. 26
VIII. Bibliografía.....	Pág. 27

INTRODUCCION

Las miocardiopatías constituyen un grupo de enfermedades, cuya característica dominante es la afección del músculo cardíaco lo que las distingue de otras enfermedades como son las pericárdicas, hipertensivas, congénitas, valvulares ó isquémicas. Al aumentar el conocimiento de éstas miocardiopatías por el clínico, junto con los nuevos avances en las técnicas no invasivas de diagnóstico, las miocardiopatías se reconocen como una causa importante de morbi-mortalidad cardiovascular, debido a que en la actualidad se reconocen con mayor frecuencia y entonces la incidencia de estas enfermedades también se ha incrementado en los últimos tiempos (5).

Se han propuesto diversas clasificaciones para las miocardiopatías, pero la más aceptada es la que emitió la OMS (Organización mundial de la Salud) en 1995(22). Existen tres categorías básicas de afección funcional: 1) Miocardiopatía dilatada, la cual se caracteriza por dilatación ventricular, disfunción contráctil y a menudo síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva; 2) Miocardiopatía hipertrófica, reconocida por hipertrofia inapropiada del ventrículo izquierdo, a menudo con afección asimétrica del tabique y función contráctil preservada y 3) Miocardiopatía restrictiva, la forma más común en los países

occidentales, la cual se distingue por presentar alteraciones principalmente en la función diastólica ventricular con llenado ventricular diastólico deficiente por alteraciones de la relajación ventricular en el estadio inicial y en el estadio avanzado por alteraciones en la distensibilidad ventricular (7).

La miocardiopatía hipertrófica si bien se describió hace aproximadamente un siglo. El dato que más llamó la atención fue la presencia de hipertrofia miocárdica inapropiada que ocurrió en ausencia de una causa evidente provocadora de hipertrofia (como es la estenosis aórtica o la hipertensión arterial sistémica), a menudo con afección del tabique interventricular, la alteración fisiopatológica característica de la miocardiopatía hipertrófica es la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Se ha demostrado que esta enfermedad se transmite genéticamente en mas de 50% de los pacientes con carácter autosómico dominante y en el resto de los enfermos se desconoce la causa (7).

La miocardiopatía hipertrófica apical es una enfermedad con características electrocardiográficas y ecocardiográficas muy bien definidas (1), sin embargo la inadecuada definición del endocardio apical ventricular izquierdo por mala ventana acústica en ocasiones limita el diagnóstico ecocardiográfico preciso (4).

Actualmente la hipertrofia apical es definida como el engrosamiento del miocardio, localizado y confinado al ápex ventricular, de causa desconocida, el cual se evidencia por métodos de imagen como son la ecocardiografía, ventriculografía, tomografía ó resonancia magnética (6). Esta entidad se asocia frecuentemente con cambios electrocardiográficos caracterizados por inversión de ondas T gigantes (>10mm) en las derivaciones precordiales izquierdas lo que no debe obligar a descartar hipertrofia apical (2).

La incidencia de hipertrofia apical alcanza alrededor del 5% y se basa en los hallazgos pato-anatómicos y de interpretación electrocardiográfica, ya que en algunas ocasiones llega a ser controversial, dado que esta entidad es predominante en algunos países como Japón y la definición de ondas T gigantes negativas son también muy diversas en diferentes observadores. La diversidad de hipertrofia puede causar confusión (1,2). La sospecha diagnóstica se debe corroborar con métodos no invasivos de imagen, dado que existe el riesgo de mal diagnosticar, ó la obligación de hacer necesariamente diagnóstico diferencial con otras patologías, tales como la miócardiopatía no compactada, miócardiopatía dilatada, y trombos apicales intraventriculares(11,13,3), cabe mencionar que aunque cada método diagnóstico tiene algunas limitantes, el ecocardiograma

bidimensional puede infradiagnosticar en algunos casos hipertrofia apical por la inadecuada definición del endocardio y la falta de pericia del operador (11). La ventriculografía no diagnostica los casos de hipertrofia lateral dado que en esta técnica luminosidad no delinea con precisión la musculatura ventricular izquierda (2). La tomografía convencional y IRM son métodos precisos, pero no disponibles en todos los centros por ser caros y altamente sofisticados.

De acuerdo a Sakamoto (1) la hipertrofia apical usualmente es detectada por coincidencia y corresponde al 20 a 40% de las cardiomiopatías en Japón. Generalmente no existen síntomas, ocasionalmente arritmias, especialmente fibrilación auricular, hipertensión arterial de grado moderado en alrededor del 20% de los pacientes, pero sin ser esta la causa de hipertrofia (6). La radiografía de tórax muestra datos similares a la miocardiopatía no obstructiva, pero usualmente esta dentro de límites normales. En el electrocardiograma el hallazgo más notable es la presencia de ondas T negativas gigantes en las derivaciones precordiales, más profundas en V4 a V5 y usualmente de más de 10 a 12 mm, pero menos de 20 mm, el AQRS generalmente es normal, la presencia de arritmias es infrecuente, los latidos ventriculares prematuros son muy ocasionales, la presencia de fibrilación

auricular se encontró solamente en un grupo pequeño, el intervalo QT y QTc es normal⁽⁷⁾.

Al inicio del estudio de esta miocardiopatía el ecocardiograma puede ser no diagnóstico para las estructuras apicales, sino se integran los datos clínicos y electrocardiográficos de hipertrofia ventricular. Los datos clínicos y electrocardiográficos y la ausencia de hipertrofia del septum interventricular anterior en sus porciones basal y media nos obligan a sospechar fuertemente en una miocardiopatía hipertrófica apical. El ecocardiograma transtorácico bidimensional muestra parcialmente la hipertrofia localizada en el ápice del ventrículo izquierdo, pero para fines de investigación es necesario obtener datos precisos. En la actualidad el ecocardiograma con medios de contraste que cruzan la barrera pulmonar aplicados en forma intravenosa ha permitido una mejor visualización de los bordes endocárdicos y una mejor definición de la anatomía intraventricular ⁽¹¹⁾. Otra herramienta diagnóstica para la miocardiopatía hipertrofia apical es la tomografía computada ultrarrápida con la infusión de medio de contraste, que permite obtener una descripción del eje corto y largo del corazón con una rápida impresión de las estructuras anatómicas y variaciones del ventrículo izquierdo, aunque habrá que considerar que los ejes cortos y largos no son exactos. La ventriculografía izquierda no fue un método acertado para el

diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica apical. Actualmente la resonancia magnética cardíaca es de gran utilidad en el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica apical, ya que nos permite definir con gran exactitud la anatomía ventricular incluyendo la hipertrofia apical, dado que en este método los ejes cortos y largos, son fácilmente obtenidos, la resolución de las imágenes es excelente y se puede medir el grosor parietal en diferentes puntos. Otros estudios que nos auxilian en el estudio de esta patología son los estudios hemodinámicos, sin embargo están limitados por ser estudios invasivos. En base a la histología, patología, datos de laboratorio así como al seguimiento de los pacientes es claro que la miocardiopatía hipertrófica apical descrita en el primer cuarto de siglo es uno de los espectros morfológicos de miocardiopatía hipertrófica, con pronóstico favorable, ya que no se ha descrito muerte súbita en éstos pacientes.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La miocardiopatía hipertrofia apical ha sido clasificada como una cardiomiopatía poco común, variante de la miocardiopatía hipertrófica. Es importante identificar esta patología, dado que al contrario de otras miocardiopatías, esta tiene un curso y pronóstico favorable, con bajo riesgo de muerte súbita. Además la miocardiopatía hipertrófica apical se debe diferenciar con la miocardiopatía no compactada, presencia de trombos apicales ó tumores, considerando por ello que el diagnóstico preciso tiene repercusiones tanto en el manejo como en el pronóstico.

Existen casos en los cuales, los cortes apicales obtenidos mediante ecocardiografía transtorácica convencional, no nos permiten definir con entera certeza las bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo, existiendo duda en la diferenciación entre las diferentes patologías miocárdicas. En estos casos se han descrito reportes aislados de la utilidad del ecocardiograma de contraste en la definición de los bordes endocárdicos en la miocardiopatía hipertrófica apical.

OBJETIVO:

Evaluar la utilidad del ecocardiograma con contraste en el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica apical, en las que existe duda diagnóstica, dada la presencia de características ecocardiográficas atípicas de la hipertrofia apical con presencia de múltiples trabeculaciones y recesos profundos que pueden corresponder a otra entidad.

MATERIAL Y METODOS:

Se estudiarán 5 pacientes consecutivos referidos al Servicio de ecocardiografía de Consulta Externa del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" en la ciudad de México DF, en los cuales existía la sospecha de una miocardiopatía hipertrófica apical. A todos éstos pacientes se les realizó ecocardiograma transtorácico con imágenes fundamentales sugestivas de hipertrofia apical, pero con presencia de múltiples trabeculaciones profundas a nivel del ápex, lo cual os hizo sospechar la posibilidad de otra posible miocardiopatía y/ó de una miocardiopatía hipertrófica apical atípica. A éstos pacientes con imágenes no diagnósticas, se les realizó subsecuentemente un ecocardiograma de contraste, utilizando DEFINITY (perflúorocarbono- DuPont Pharmaceuticals Co)- medio de contraste de tercera generación y una máquina de ecocardiografía Hewlett Packard sonos 5000, con transductor S3 y software con imágenes de segundo armónico para una adecuada visualización de los bordes endocárdicos en especial en segmentos apicales y laterales, que son los que habitualmente se definen con mayor dificultad en imagen fundamental y para valorar la micro circulación coronaria. A los pacientes seleccionados se les colocó una vía intravenosa y se les aplicó medio de contraste en bolos para definir bordes endocárdicos y

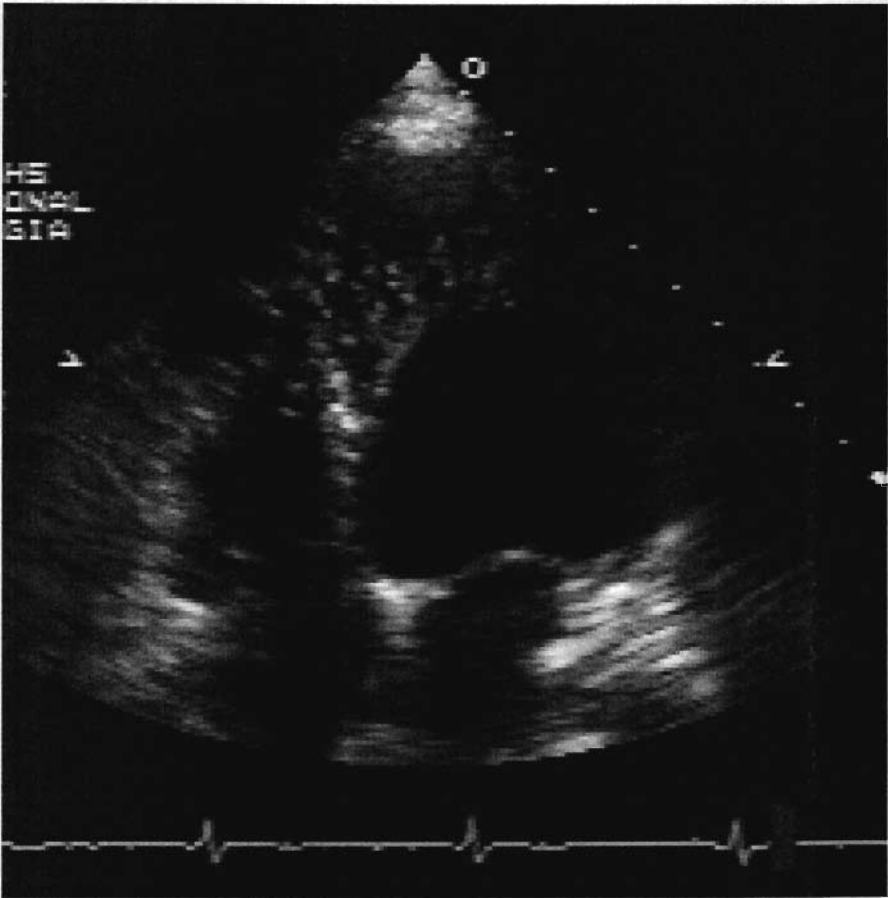
para valorar micro circulación coronaria utilizando imágenes intermitentes con disparos 1:1, 1:3 y 1:5 con la finalidad de disminuir la destrucción de las burbujas. Para la definición de los bordes endocárdicos se utilizaron los planos apicales de cuatro y dos cámaras y se activó el software de armónicas de tejido y para valorar la micro circulación coronaria se utilizaron los mismos planos, pero activando el software de armónicas de perfusión miocárdica.

RESULTADOS

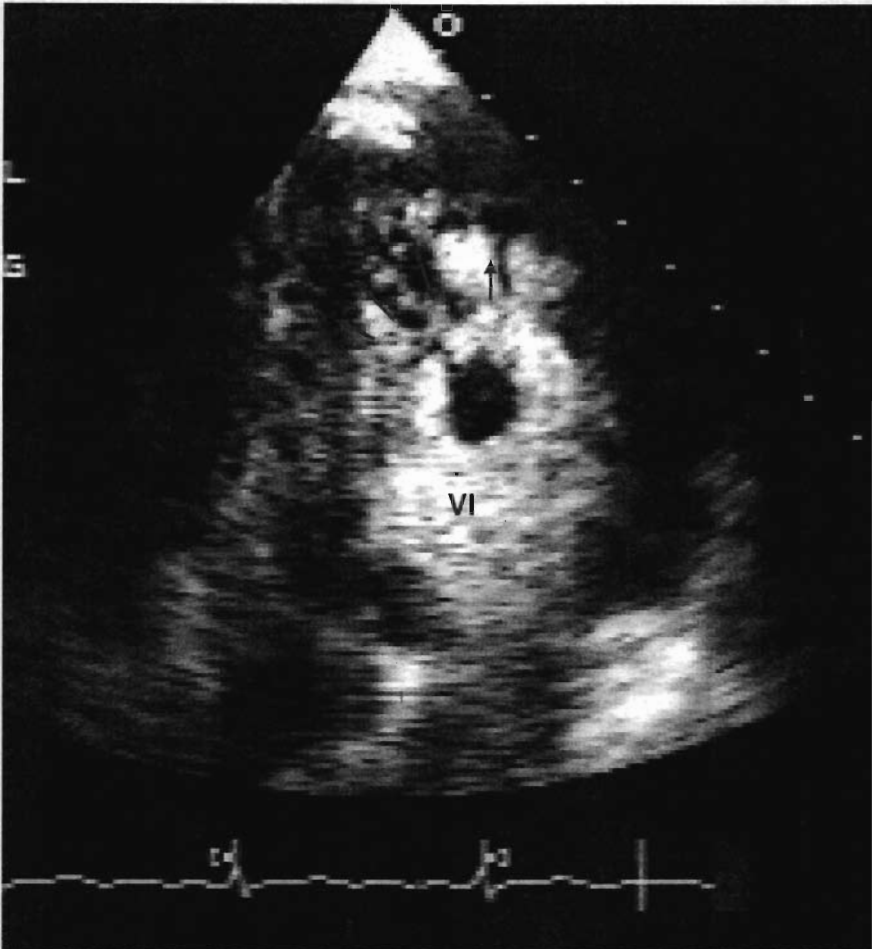
Se estudiaron 5 pacientes: 2 mujeres y tres hombres con edad promedio 38.4 ± 9.4 (rango:31 a 54) años. Todos los pacientes tuvieron historia de disnea y en la mayoría de los casos de palpitaciones. Los cambios electrocardiográficos se caracterizaron por inversión de ondas T profundas en las derivaciones precordiales izquierdas. En el estudio trasntorácico con imágenes fundamentales la fracción de expulsión promedio del ventrículo izquierdo fue de 31.2%, solo 1 paciente tuvo función sistólica del ventrículo izquierdo conservada, los demás tuvieron función sistólica deprimida con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor al 50%, (tabla I).

DEFINICION DE BORDES ENDOCARDICOS

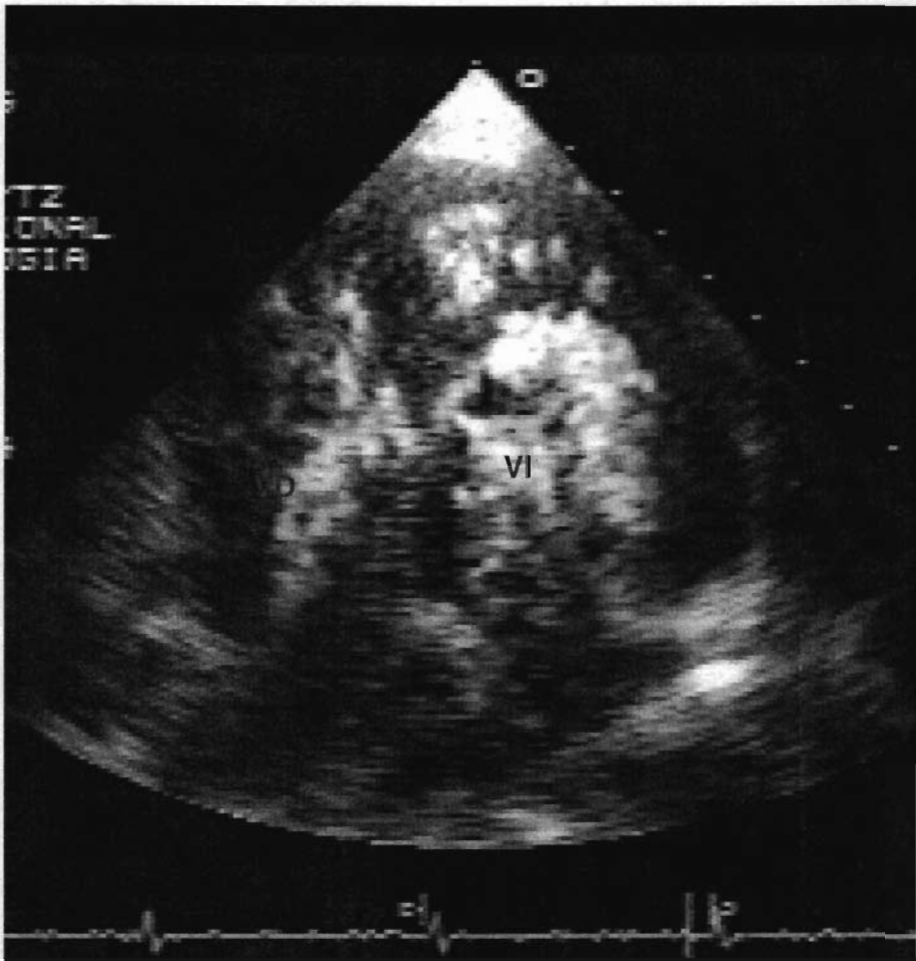
En todos los casos se observó como las micro burbujas se introdujeron dentro de los recesos intertrabeculares, lo que indica flujo dentro de los mismos en las porciones apicales del ventrículo izquierdo. En 1 caso en el ecocardiograma fundamental se identificó importante trabeculación en el ápex del ventrículo derecho, que se corroboró con el estudio con contraste al observarse burbujas dentro de los recesos intertrabeculares. A nivel apical la relación promedio pared no compactada/pared compactada fue de 4.2 ± 1.2 (rango: 3.0-7.5).



Ecocardiograma trasntorácico con imagen fundamental donde se observan múltiples trabeculaciones en el ápex del ventrículo izquierdo



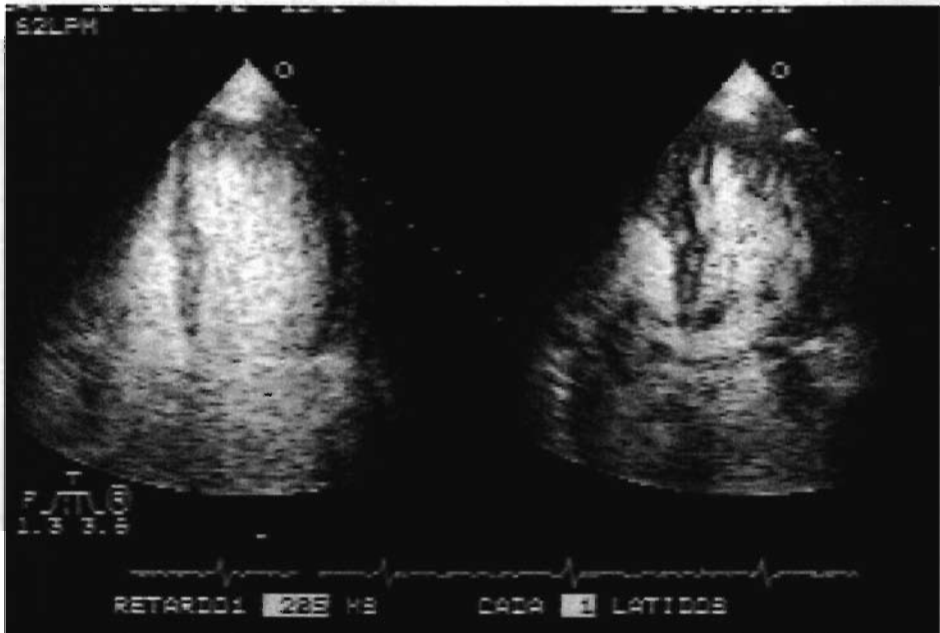
Ecocardiograma con contraste de cuatro cámaras para la definición de bordes endocárdicos, donde se observa como las micro burbujas se introducen dentro de los recesos intertrabeculares (flechas rojas). Corresponde a la imagen del paciente anterior. VI= Ventrículo izquierdo.



Ecocardiograma de contraste en un corte apical de cuatro cámaras que muestra como las micro burbujas se introducen dentro de los recesos intertrabeculares en las porciones apicales de ambos ventrículos. VD= Ventrículo derecho.

MICROCIRCULACION CORONARIA

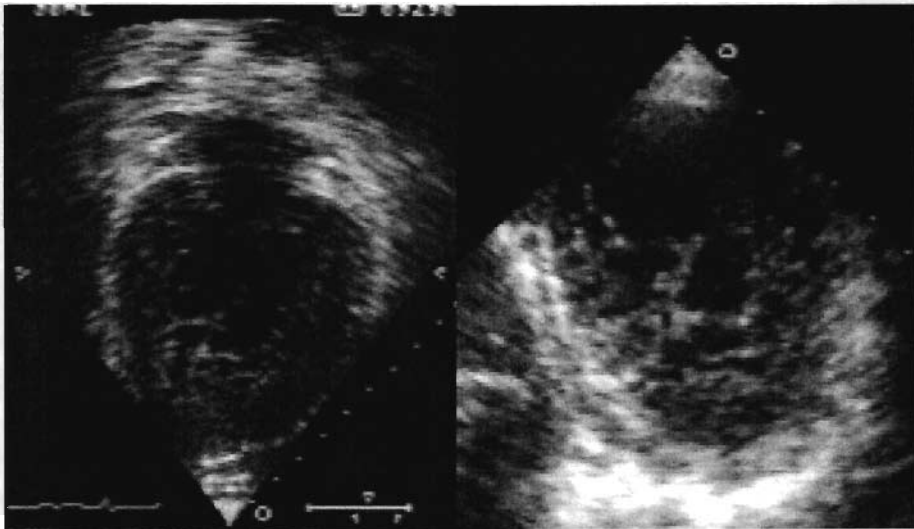
En todos los casos se encontró distribución heterogénea de las micro burbujas en el miocardio no compactado.



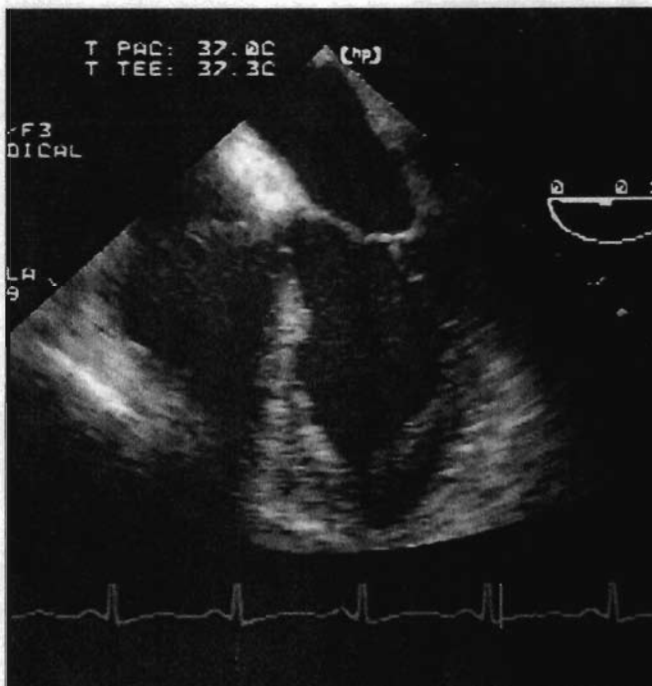
Estudio con contraste en el plano apical de cuatro cámaras con imágenes intermitentes 1:1 donde se observa distribución heterogénea de las micro burbujas en el miocardio de las paredes lateral y apical. En la porción apical se visualizan las dos capas no compactada y compactada

DISCUSION

La Miocardiopatía no compactada es una nueva entidad que pertenece a las miocardiopatías no clasificadas según la Organización Mundial de la Salud. Esta entidad se caracteriza por presencia de múltiples trabeculaciones, con flujo sanguíneo de la cavidad hacia los recesos intertrabeculares. Estudios clínicos y anatomopatológicos han demostrado que para realizar el diagnóstico de miocardiopatía no compactada la relación pared no compactada/pared compactada debe ser mayor a 2.0 medida en telesístole en el estudio ecocardiográfico.



Existen otras entidades con las cuales se debe hacer el diagnóstico diferencial como son: miocardiopatía hipertrófica apical, trombos apicales del ventrículo izquierdo y miocardiopatía dilatada. Nuestro estudio es de gran interés ya que nos permitió hacer el diagnóstico diferencial entre miocardiopatía hipertrófica apical y no compactación ventricular confinada al ápex. La miocardiopatía hipertrófica apical se caracteriza en el estudio ecocardiográfico por hipertrofia del ápex del ventrículo izquierdo y/o derecho, el miocardio a este nivel es compactado es decir que no muestra trabeculaciones como se observan en los casos de no compactación ventricular.



Los estudios ecocardiográficos convencionales pueden en ocasiones no establecer el diagnóstico preciso entre estas dos patologías, de ahí la importancia de realizar estudios más sofisticados como son los ecocardiogramas con contraste. En la miocardiopatía no compactada la aplicación intravenosa del medio de contraste que cruza la barrera pulmonar y opacifica la cavidad ventricular izquierda muestra como las micro burbujas se introducen dentro de los recesos intertrabeculares indicando presencia de flujo sanguíneo a través de éstos.

En estudios con tomografía con emisión de positrones se ha demostrado alteraciones en la micro circulación coronaria en el miocardio ventricular no compactado. Sin embargo, estos estudios son caros y su disponibilidad en los centros hospitalarios no es accesible, además de exigir personal altamente capacitado. La coronario grafía es otro método que permite valora la micro circulación coronaria, pero solamente identifica a los vasos con diámetro mayor a 5 micras. Este estudio tiene la desventaja de que es invasivo y por tanto no se puede repetir. Hoy en día el método no invasivo para valorar la micro circulación coronaria es el ecocardiograma de contraste, ya que las micro burbujas tienen diámetros menores al diámetro de los eritrocitos, de tal forma que pueden circular a través de toda la circulación. En nuestro estudio, aunque es preliminar encontramos alteraciones en la micro

circulación de los segmentos no compactados. Creemos que esta técnica podría ser una herramienta diagnóstica de gran utilidad en la valoración de la micro circulación coronaria en los pacientes con miocardiopatía no compactada.

En base a nuestro estudio podemos concluir que la ecocardiografía, especialmente de contraste permite establecer la diferenciación precisa entre la miocardiopatía hipertrófica apical y la no-compactación ventricular localizada en las porciones apicales de ambos ventrículos. Esta técnica podría tener utilidad en la valoración de la micro circulación coronaria en la no-compactación ventricular.

Tabla I. Datos generales de los pacientes estudiados

EDAD	SEXO	CARACTERÍSTICAS	CARACTERÍSTICAS	FEVI %
		CLINICAS	ELECTROCARDIOGRÁFICAS	
32	FEM	DISNEA, PALPITACIONES	TAQUICARDIA ATRIAL.	25
35	MASC	DISNEA, PALPITACIONES	FIBRILACIÓN AURICULAR	30
54	MASC	DISNEA	ONDAS T NEG. V2-V5 =10 mm	20
40	FEM	DISNEA, PALPITACIONES	ONDAS T NEG. V3 A V6 <10MM	63
31	Masc	DISNEA, PALPITACIONES	ONDAS T NEG. V2-V6 < 12 mm	18
38.4±9.4				31.2±18.3

BIBLIOGRAFÍA.

1. Sakamoto, T Tei C, Murayama M, Ichiyasu H, Hada Y: Giant T Wave inversion as a manifestation of asymmetric apical hypertrophic (AAH) of the left ventricular: Echocardiographic and ultrasono-cardiotomographic study. Jpn Heart J 1976; 17:611-629
2. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F: Hypertrophic no obstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiography features in 30 patients. Am J Cardiol 1979; 44; 401-411
3. Tommy Chung, John Yiannikas, Lincoln C.L, George T, Isolated noncompaction involving the left ventricular apex in adults. Am J Cardiol 2004; 94: 1214-1216
4. H Fujii, M kitakaze and M amagishi, unusual Morphologic changes in apical hypertrophic cardiomyopathy. Heart 2003; 89: 1290
5. Hee-Hwa Ho, Kayhy L.F, Chu Pak Lau, Hung-Fat Se. Clinical characteristics of and long-term outcome in Chinese patients ith hypertrophic cardiomyopathy. The Am. J of Med, January 2004; 116; 19-23

6. J.C.C Moon, N.G Fisher, W. J Mckenna, Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. Heart 2004; 90; 645-649
7. Tsuguya Sakamoto, FJCC, FACC. Apical hypertrophic cardiomyopathy , An overview. J. Cardiol 2001. Suppl 1; 161-178
8. José F. Guadalajara-Boo, Guillermo Hernández, Olga Galván-Montiel, Patricia Pérez. Ausencia de compactación miocárdica del ventrículo izquierdo. Arch Cardiol Mex 2002; 72:165-167
9. Lotte . de Laat, jebbe W. Galema. Diagnosis of non-compaction cardiomyopathy with contrast echocardiography. Inter J card 2004; 127-128
10. R Jenni, E Oechslin, J Schneider, C Attenhofer. Echocardiographic and phatological characteristic of islated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart 2001; 86; 666-671
11. R. Parker Ward, Lynn Weinert. Kirk T, Spencer, Kathy Furlong, Quantitative diagnosis of apical cardiomyopathy using contrast echocardiography J.Am Soc. Chocardiography; abril 2002; 317-321

12. Oechslin E, Attenhofer Jost C, Rojas J, Kaufmann P, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:493–500.
13. Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Attenhofer C, Scheider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997;72:26 – 31.
14. Teicholz LE, Kreulen T, Herman MW, Gorlin R. Problems in echocardiographic - angiographic correlations in the presence or absence of synergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7–11.
15. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T, Hamada H, Hirose O, Isobe T, Yamada K, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:233–240.
16. Agmon Y, Connolly H, Olson L, Khandheria B, Seward J. Noncompaction of the ventricular myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:859–863.
17. Jenni R, Rojas J, Oechslin E. Isolated noncompaction of the myocardium. *N Engl J Med* 1999;340:966 –967.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

18. Conces D Jr, Ryan T, Tarver R. Noncompaction of ventricular myocardium: CT appearance. *Am J Roentgenol* 1991;156:717–718.
19. Hany T, Jenni R, Debatin J. MR Appearance of isolated noncompaction of the left ventricle. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:437–438.
20. Richardson P, McKenna WJ, Bristow M, et al. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842.
21. Steffe E, Peterson J, Joseph B, Selvanayagan, Frank Wiesmann, Matthew D. Robson. left ventricular non-compaction. Insights from cardiovascular magneti resonance imaging. *J. Am Coll Cardiol* 2005; 46; 101-105.
22. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Jost CA, Kaufman PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666-671.
23. Neil J. Weissman, Mylan C. Cohen, Terrence C. Hack, Linda D. Guillam, Jerald I. Cohen and Dalane W. kitzman. Infusion versus bolus contrast echocardiography: a multicenter, open-label, crossover trial. *Am Heart J*; 139:3: 339-404