

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**EVALUACIÓN DEL ACOPLAMIENTO ELECTRO-MECÁNICO DEL VENTRÍCULO
DERECHO MEDIANTE IMAGEN DE DOPPLER TISULAR EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR PRIMARIA**

T E S I S D E P O S G R A D O

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

P R E S E N T A :

DRA. NORMA CERÓN ENRÍQUEZ

**ASESOR DE TESIS: DR. MANLIO FABIO MÁRQUEZ MURILLO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ELECTROFISIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”**

**ASESORES ADJUNTOS:
DR. JULIO SANDOVAL
DR. RAMÓN CUÉ CARPIO
DR. JORGE RAFAEL GÓMEZ FLORES
DR. PABLO ENRIQUE VALLEJO VENEGAS**

MEXICO, D.F. 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

DR. MANLIO FABIO MARQUEZ MURILLO

Cardiólogo Adjunto del Servicio de Electrofisiología

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

*Gracias a Dios,
a Álvaro y a Emilio por su amor,
a mis padres por su apoyo,
a mi familia por estar conmigo.*

INDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	6
2. JUSTIFICACIÓN	15
3. OBJETIVOS	15
4. HIPÓTESIS	
<i>4.1 Hipótesis nula</i>	15
<i>4.2 Hipótesis alterna</i>	15
5. MATERIAL Y METODOS	
<i>5.1 Sede</i>	16
<i>5.2 Diseño</i>	16
<i>5.3 Selección de pacientes</i>	16
<u><i>5.3.1 Criterios de inclusión de casos</i></u>	16
<u><i>5.3.2 Criterios de exclusión de casos</i></u>	16
<u><i>5.3.3 Criterios de eliminación de casos.</i></u>	16
<u><i>5.3.4 Criterios de inclusión de controles</i></u>	16
<u><i>5.3.5 Criterios de exclusión de controles</i></u>	17
<u><i>5.3.6 Criterios de eliminación de controles</i></u>	17
<i>5.4 Definición operacional de variables</i>	17
<i>5.5 Variables</i>	19
<i>5.6 Instrumento de recolección de la información</i>	20
6. ANÁLISIS	
<i>6.1 Procesamiento de datos</i>	20
<i>6.2 Estadística</i>	20
7. RESULTADOS	
<i>7.1 Características de la población estudiada</i>	21
<i>7.2 Índices de función ventricular derecha</i>	21

7.3 Análisis de intervalos Q-Sa	22
<u>7.3.1 Comparativo entre casos y controles</u>	22
<u>7.3.2 Comparativo entre casos con BRDHH completo e incompleto</u>	23
<u>7.3.3 Comparativo en casos de acuerdo al grado de HAPP</u>	24
<u>7.3.4 Comparativo en casos de acuerdo a la presencia de IC derecha</u>	24
<u>7.3.5 Comparativo de casos con HAPP con IC derecha con controles</u>	24
7.4 Análisis de las diferencias de intervalos Q-Sa	
<u>7.4.1 Comparativo entre casos y controles de las diferencias de los intervalos Q-Sa entre segmentos</u>	24
<u>7.4.1 Comparativo entre casos con IC derecha y controles de las diferencias de los intervalos Q-Sa entre segmentos</u>	24
7.5 Análisis de los trastornos de la conducción	
<u>7.5.1 Correlación entre presencia de BRDHH e IC derecha</u>	25
<u>7.5.2 Correlación entre la duración del intervalo Q-Sa y el QRS</u>	26
8. DISCUSIÓN	27
9. CONCLUSIONES	29
10. ANEXO 1	30
11. BIBLIOGRAFÍA	

1. INTRODUCCION

La hipertensión arterial pulmonar primaria (HAPP) es una entidad que condiciona una sobrecarga excesiva de presión del ventrículo derecho produciendo a la larga una respuesta adaptativa de hipertrofia y dilatación y que en etapas más avanzadas lleva a la insuficiencia cardiaca derecha (IC derecha), donde el ventrículo es incapaz de responder a mayores cargas hemodinámicas. (1) Es una enfermedad progresiva caracterizada por el incremento de la presión arterial pulmonar con consecuentes cambios patológicos en las arterias pulmonares precapilares. Esta enfermedad se transmite de forma autosómica dominante, con riesgo de expresión clínica de 10 a 20% cuyo locus se encuentra en el cromosoma 2q31–32. Los criterios para el diagnóstico incluyen presión arterial pulmonar media mayor de 25 mmHg en reposo o igual o mayor a 30 mmHg con ejercicio y la exclusión de cualquier causa conocida de hipertensión pulmonar.(2) La sobrevida media es de 2.8 años promedio.(3) Los perfiles hemodinámicos generalmente muestran una presión arterial pulmonar media de 60 mmHg en promedio. Las anomalías en la hemodinámica pulmonar persisten en el tiempo, llevando a una disminución en el gasto cardiaco e incremento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP). Existe una gran correlación entre mortalidad y las variables independientes de presión arterial pulmonar, presión de la aurícula izquierda e índice cardiaco determinados por cateterismo. Otros estudios han determinado la correlación entre la saturación venosa de oxígeno, la clase funcional y la tolerancia al ejercicio, así como la respuesta a vasodilatadores. (4, 5) Los pacientes con HAPP mueren principalmente por IC derecha o de muerte súbita.

Los mecanismos precisos que causan HAPP se están dilucidando, y actualmente se considera como la manifestación clínica de una vía final común de varias

anormalidades de la circulación pulmonar. Las investigaciones a este nivel han apuntado hacia alteraciones de las células endoteliales pulmonares como causa o contribuyentes del desarrollo de hipertensión pulmonar en base a su acción sobre el tono vascular. Otro aspecto es la disfunción de los sistemas contrarreguladores del lecho vascular pulmonar manifestado por la tendencia hacia una marcada vasoconstricción y reactividad pulmonar incrementada generando hipertrofia inadecuada del músculo liso vascular en pacientes con predisposición a HAPP y finalmente un estado trombofílico favorecido por la trombina entre otros factores.

Como protagonistas de los efectos observados en la HAPP se ha identificado al óxido nítrico (ON), la sintasa del óxido nítrico (SON) y la endotelina. Se ha demostrado la correlación inversa entre la producción disminuida de la SON con la extensión y severidad de las lesiones morfológicas de la vasculatura pulmonar en pacientes portadores de esta patología. (6) El ON es producido por las células endoteliales a partir de arginina; su inhibición por análogos de la L-arginina incrementa de forma significativa la respuesta presora pulmonar ante retos hipóxicos, y la producción alterada de ON o su liberación por las células endoteliales o ambos procesos se observan en la vasoconstricción hipóxica crónica. (7) La producción disminuida de la SON y la consecuente reducción del ON en el endotelio de los pacientes con HAPP genera excesiva vasoconstricción y reduce la capacidad de la vasculatura pulmonar para relajarse.

La endotelina es otro factor importante en el desarrollo de la HAPP, cuya alteración en su producción o liberación puede llevar a una vasoconstricción sostenida, favorecida por su vida media prolongada. (8) Está bien documentada la presencia de niveles incrementados de endotelina dentro de la vasculatura pulmonar de pacientes con HAPP y con otras formas de hipertensión pulmonar. (9) Todo lo anterior lleva al

conocimiento de que la progresión de la enfermedad estará acompañada invariablemente del empeoramiento progresivo de disfunción endotelial y a la vez mayor progresión de la enfermedad, independientemente de si la disfunción endotelial sea causa o la consecuencia de la HAPP. Otro factor importante son las anomalías en la activación y función plaquetaria así como los hallazgos bioquímicos de un medio ambiente procoagulante en la vasculatura pulmonar que apoya el rol de la trombosis in situ en forma diseminada de las pequeñas arterias pulmonares con depósitos de trombina intraluminal en el inicio de la enfermedad en algunos pacientes. (10, 11) Así la interacción entre factores de crecimiento, plaquetas y las paredes de los vasos sugieren que la trombina puede tener un papel importante en mucha de la fisiopatología de la HAPP y su progresión. (12)

La vía final de estas alteraciones lleva a un incremento en las RVP resultado de la combinación de vasoconstricción, remodelamiento de la pared vascular y trombosis in situ. El mecanismo propuesto incluye un desequilibrio en la producción de vasodilatadores específicos, como las prostaciclina y el NO y las vasoconstrictoras como el tromboxano, endotelina o la serotonina. Otros dos mecanismos son la relajación anormal del músculo liso como evento primario o secundario al daño celular endotelial y las alteraciones en los canales de potasio que pueden generar una sobrecarga de calcio citosólico causando constricción del músculo liso. Por otra parte el estado trombofílico que contribuye a la HAPP, así como otras anomalías en el sistema de coagulación tal como la fibrinólisis anormal o la producción alterada del factor de von Willebrand que se ha encontrado en algunos pacientes con HAPP. (13) Los factores de crecimiento como el factor de crecimiento tisular- β , el factor de crecimiento fibroblástico básico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor análogo de la insulina-1 han sido implicados. Estos factores de crecimiento

pueden llevar a su vez a un incremento en los niveles de proteínas de la matriz extracelular y del tejido conectivo tales como la trombospondina, tropoelastina y fibronectina encontrado en pacientes con HAPP. (14, 15) La falta de producción de ON genera asimismo mitogénesis y proliferación de las células dentro de los paredes de los vasos. (16) Los cambios en la vasculatura pulmonar son el incremento en el porcentaje de vasos con una capa muscular debido a la proliferación de células de músculo liso, la hipertrofia medial y la fibrosis íntima excéntrica. Estos cambios favorecen la agregación plaquetaria y el desarrollo de trombos, causando mayor incremento en las RVP. Nuevamente es difícil categorizar a estos hallazgos como causa o consecuencia en el proceso de la enfermedad. Como resultado, el área seccional de la vasculatura pulmonar disminuye y la HAPP se hace irreversible. (17)

La traducción mecánica de estas alteraciones fisiopatológicas causan alteraciones del flujo de sangre al ventrículo derecho y contribuyen para su falla. (18) En el ventrículo izquierdo el incremento en la masa muscular aumenta el consumo de oxígeno (O₂) esto lleva al desarrollo de hipertensión sistólica, no obstante, la presión de perfusión coronaria es mantenida e incluso se incrementa debido al incremento en la presión diastólica. Sin embargo en el ventrículo derecho, la presión de perfusión de la arteria coronaria derecha no cambia e incluso se reduce cuando se incrementan las demandas de oxígeno debido a que el gasto cardiaco no cambia o bien disminuye. Además el componente sistólico del flujo sanguíneo de la arteria coronaria derecha está reducido debido a un incremento en la presión de la cámara secundario a la dilatación del ventrículo derecho. Por otra parte el incremento en la RVP incrementan la poscarga del ventrículo derecho, cuya función puede incrementarse mediante el incremento de la precarga y dilatación por mecanismo de

Frank-Starlin con un incremento en el gasto cardiaco.(19) Así, la hipertrofia de la pared miocárdica permite la reducción del estrés parietal y mantiene un adecuado volumen de eyección. Sin embargo esta sobrecarga constante de presión con el paso del tiempo lleva invariablemente a IC derecha con el consiguiente cuadro clínico que la caracteriza y al poco tiempo al deceso. La HAPP continua cobrando vidas en un grupo de edad crítico como lo son mujeres en edad reproductiva y productiva; y, a pesar de que actualmente se han desarrollado tratamientos orientados a mejorar la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes, la mortalidad continua siendo de 6 meses una vez diagnosticada la IC derecha.

Desde hace tiempo, la función ventricular izquierda, la disfunción ventricular izquierda, su diagnóstico y tratamiento están bien descritos. No así en el caso del ventrículo derecho, siendo apenas en estos últimos años cuando, a través de los métodos de diagnóstico ya bien definidos para el ventrículo izquierdo es que se empieza a estudiar también al ventrículo derecho.

Con respecto a la insuficiencia cardiaca izquierda (IC izquierda), es conocido que las arritmias y las anormalidades del sistema de conducción son una característica predominante. El retraso en la conducción atrioventricular, como en la interventricular e intraventricular causan mayor disfunción ventricular en pacientes con IC izquierda. Especialmente el bloqueo de la rama izquierda (BRIHH) y muy probablemente también el bloqueo de la rama derecha del haz de His (BRDHH) causan cambios en los patrones de contracción generando a la vez contracciones regionales a destiempo. (20) Hasta 53% de los pacientes con IC izquierda tienen un retraso en la conducción interventricular que genera una despolarización eléctrica anormal y subsecuente disincronía entre los ventrículos. (21) Los cambios

anteriores causan alteración en la función ventricular sistólica, disminución consecuente del gasto cardiaco e incremento del volumen sistólico final con aumento secundario del estrés parietal. (22) En base a lo anterior, gran parte de la investigación en IC izquierda se ha dirigido a optimizar la precarga, poscarga y la contractilidad. Además desde hace varios años se ha puesto énfasis en corregir la disincronía cardiaca que ocurre en la IC izquierda como otro método terapéutico. La corrección de la disincronía ventricular, hoy en día, es un paso fundamental en el manejo de la IC izquierda ya que ésta puede generar un movimiento anormal de la pared septal con consiguiente disminución en el volumen de expulsión, disminución en la fuerza de contracción ventricular izquierda y tiempos de llenado diastólico disminuidos que, en conjunto, generan mayor deterioro sintomático de la IC izquierda. (23)

La disincronía cardiaca izquierda se manifiesta eléctricamente por la presencia de BRIHH; la presencia de un complejo QRS ancho es un factor de riesgo independiente en pacientes con IC izquierda, con el grado de retraso en la conducción sirviendo posiblemente como marcador de gravedad de la enfermedad. (24) Estudios experimentales han demostrado cambios moleculares con contracción miocárdica incoordinada. (25) En base a lo anterior surgió la hipótesis de que la estimulación biventricular podría corregir la disincronía y sus consecuencias deletéreas. La resincronización cardiaca izquierda (RC izquierda) mediante marcapaso biventricular o en ventrículo izquierdo es un procedimiento desarrollado en la última década y ha demostrado que mejora variables hemodinámicas como el gasto cardiaco y las presiones de llenado ventricular así como los síntomas de pacientes con IC izquierda avanzada. (26) Esta mejoría se observa casi inmediatamente después de implantado. (27) Esta terapia se asocia también con

una reducción en la actividad simpática nerviosa, aportando probablemente un efecto neurohumoral favorable; por otro lado mejora la función sistólica sin incremento en la demanda de oxígeno a diferencia de los agentes inotrópicos, lo que contribuye a revertir el desacoplamiento mecanoenergético asociado a la IC izquierda. Inicialmente se empleó para la RC izquierda los tradicionales marcapasos, sin embargo los intentos para manipular los parámetros generaron resultados inconsistentes y en ciertos casos se empeoró la disincronía del ventrículo izquierdo. (23) Estos artículos dieron paso a investigación de varios sitios de estimulación dentro del ventrículo derecho, del ventrículo izquierdo o bien ambos ventrículos. Para la estimulación del ventrículo izquierdo se utilizaron incluso electrodos epicárdicos colocados a través de toracotomía; con lo anterior se demostró que la estimulación del ventrículo izquierdo y la biventricular son por mucho las modalidades con las que se alcanzó una mejoría importante en la hemodinámica principalmente debido a la RC izquierda. (28, 29, 30) Un avance importante ha sido el cambio de sitio de implantación del electrodo del ventrículo izquierdo, pasando de la toracotomía a la canulación del seno coronario vía percutánea, con mucha menor morbilidad. (31) La TRC fue inicialmente aprobada en Europa para pacientes sintomáticos con IC izquierda con RC izquierda o BRIHH; esta aprobación se basó en los estudios de terapia de resincronización aguda y datos de más de 150 pacientes que recibieron estimulación biventricular o en ventrículo izquierdo por tres meses como parte de dos estudios: InSync y PATH-CHF (Terapia con marcapaso en insuficiencia cardíaca congestiva). (32, 33) En base a que de 20 a 50% de pacientes con IC izquierda sintomática cursan con retraso en la contracción interventricular, son candidatos apropiados para RC izquierda. (34) El estudio PATH-CHF aleatorizó pacientes en dos grupos, uno sin estimulación cardíaca y otro con estimulación

cardiaca subdividido en estimulación univentricular izquierda o biventricular y demostró mejoría en la capacidad de realizar ejercicio durante terapia con marcapaso. (35) Los estudios MUSTIC y MIRACLE demostraron mejoría en la clase funcional de la NYHA, mayor tolerancia al ejercicio (caminata de 6 minutos y consumo pico de oxígeno) y calidad de vida (Cuestionario de Minnessota “Viviendo con Insuficiencia Cardiaca”) (36, 37). A la fecha se están llevando a cabo estudios de resincronización donde los puntos finales son el beneficio en morbilidad y mortalidad, calidad de vida y parámetros ecocardiográficos. El estudio CARE-CHF (resincronización cardiaca en insuficiencia cardiaca) es un ensayo clínico doble ciego, controlado de 800 pacientes donde se compara terapia médica y marcapasos biventricular, los puntos finales son mortalidad general, consumo pico de oxígeno y distancia en caminata de 6 minutos. El estudio COMPANION (comparación entre tratamiento médico, marcapaso y desfibrilador en insuficiencia cardiaca crónica) es un estudio multicentrico, prospectivo, aleatorizado que evalúa la terapia de RC izquierda con y sin desfibrilador contra terapia estándar para IC izquierda, el objetivo es determinar si la terapia farmacológica combinada con resincronización ventricular sola o con desfibrilador disminuirá el punto final de mortalidad y comparada con terapia farmacológica sola; este es el primer estudio que evalúa terapia de RC izquierda con y sin desfibrilador en pacientes sin historia de una arritmia ventricular significativa. El estudio RE-LE-VENT (Remodelación de las cavidades cardiacas por estimulación crónica mediante marcapaso en ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardiaca grave) aleatoriza 240 pacientes a terapia médica, marcapaso en ventrículo izquierdo solo o marcapasos biventricular; los puntos finales son mortalidad total, calidad de vida y varios índices ecocardiográficos. Finalmente el estudio europeo PACMAN (Marcapaso para cardiomiopatias) compara

resincronización cardiaca con estimulación biventricular y univentricular izquierda y resincronización asociada a desfibrilador. (23)

Prácticamente todos los estudios arriba citados consideran pacientes con miocardiopatías de diversas etiologías pero todos con IC izquierda y disincronía ventricular. Los resultados han sido a la fecha sumamente alentadores debido a los beneficios en la calidad de vida y últimamente en cuanto a la sobrevida.

Relativo a la estimulación eléctrica en casos con IC derecha solo hay un estudio en pacientes con tetralogía de Fallot e IC derecha secundaria donde correlacionan el tamaño del ventrículo derecho con el ancho de la onda QRS concluyendo la presencia de interacción mecanoeléctrica (38). Por su parte Dubin et. al., muestran el efecto de la terapia de la resincronización en pacientes con IC derecha secundaria a cardiopatías congénitas que cursan con sobrecarga y dilatación del ventrículo derecho y BRDHH completo; este estudio mostró un incremento en la función sistólica del ventrículo derecho con el uso de TRC. (39)

Cierto es que hoy día el ventrículo derecho insuficiente, llevado a este estado por la HAPP o cualquier otra patología pulmonar, no se ha caracterizado eficientemente, sin embargo es factible pensar que el ventrículo derecho pueda cursar con trastornos de la función y activación eléctrica similares al ventrículo izquierdo y que eventualmente se podría beneficiar de una terapia de resincronización ventricular.

2. JUSTIFICACIÓN

No se ha investigado la existencia de disincronía del ventrículo derecho en pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria. Conocer el acoplamiento eléctrico-mecánico del ventrículo derecho servirá de base para estudios clínicos de resincronización ventricular derecha.

3. OBJETIVOS

- 1.- Investigar la presencia de disincronía del ventrículo derecho en pacientes con HAPP.
- 2.- Correlacionar la disincronía del ventrículo derecho con las alteraciones electrocardiográficas propias de la HAPP.
- 3.- Determinar si algún parámetro electrocardiográfico permite predecir la presencia de disincronía del ventrículo derecho en pacientes con HAPP.

4. HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis nula

- No existe disincronía del ventrículo derecho en pacientes con HAPP.
- No existe correlación electrocardiográfica con el grado de disincronía del ventrículo derecho.

4.2 Hipótesis alterna

- Existe disincronía del ventrículo derecho en pacientes con HAPP.
- Existe una correlación electrocardiográfica con el grado de disincronía del ventrículo derecho.

5. MATERIAL Y METODOS

5.1 Sede

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, Servicio de Cardioneumología.

5.2 Diseño

- Estudio de casos y controles.
- Observacional, descriptivo, comparativo, transversal, prospectivo.

5.3 Selección de pacientes

5.3.1 Criterios de inclusión de casos

- Pacientes de cualquier sexo.
- Edad igual o mayor a 18 años.
- En cualquier clase funcional de la OMS.
- Diagnóstico establecido de HAPP.
- Que aceptaron participar en el estudio.

5.3.2 Criterios de exclusión de casos

- Falla cardíaca izquierda concomitante.

5.3.3 Criterios de eliminación de casos.

- Pacientes en quienes no fue posible una visualización adecuada de la anatomía cardíaca durante el ecocardiograma.

5.3.4 Criterios de inclusión de controles

- Pacientes de cualquier sexo.
- Edad igual o mayor a 18 años.
- Sin patología cardíaca o pulmonar.
- Que aceptaron participar en el estudio.

5.3.5 Criterios de exclusión de controles

- Sujetos en quienes se documentó en el electrocardiograma la presencia de trastornos de la conducción.

5.3.6 Criterios de eliminación de controles

- Pacientes en quienes no fue posible una visualización adecuada de la anatomía cardíaca durante el ecocardiograma.

5.4 Definición operacional de variables

1. Se definió como HAPP a la presencia de una presión sistólica de la arterial pulmonar igual o mayor a 25 mmHg en reposo ó igual o mayor a 30mmHg en ejercicio determinado mediante cateterismo cardíaco y ecocardiograma y descartando la presencia de cualquier causa de HAP.

2.- Se definió clase funcional de la OMS el estatus clínico del paciente de acuerdo a la siguiente clasificación:

- I. Sin limitaciones ante actividad física. La actividad cotidiana no causa disnea, fatiga, dolor torácico o síncope.
- II. Ligera limitación de la actividad física. Asintomático en reposo, pero las actividades cotidianas causan ligera disnea, fatiga, dolor torácico o lipotimia.
- III. Marcada limitación de la actividad física. Asintomáticos en reposo, pero actividades más ligeras que las cotidianas causan disnea, fatiga, dolor torácico o lipotimia.
- IV. Ante cualquier actividad presentan síntomas. Presentando datos de falla cardíaca derecha; estando en reposo tiene fatiga o disnea. Los síntomas se exacerbaban ante mínimo incremento de actividad.

3. Se definió BRDHH completo como la presencia en el electrocardiograma de desviación del eje a la derecha, imagen rSR´ en V1 o V2 y S empastadas en V5 o

V6, tiempo de deflexión intrínseca en V1 o V2 mayor de 0.035, onda T negativa en V1 y onda QRS mayor de 110 ms.

4. Se definió BRDHH incompleto como la presencia de onda QRS menor de 110 ms, eje desviado a la derecha, imagen rSr' en V1 o V2.
5. Se definió presión de la aurícula derecha como los mmHg obtenidos de acuerdo a los siguientes parámetros establecidos, en vista subesternal por ecocardiograma:

>1.5cm	Colapso	0-5 mmHg
1.5-2.5	Disminuye >50%	5-10 mmHg
1.5-2.5	Disminuye <50%	10-15 mmHg
>2.5	Disminuye <50%	15-20 mmHg
Dilatada con dilatación de venas hepáticas	Sin cambio	>20 mmHg

6. Se definió presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) como el cálculo obtenido midiendo el gradiente de presión sistólico entre el ventrículo derecho y el atrio derecho (AD) por la velocidad máxima del jet regurgitante tricuspídeo (V_{max} JRT) usando la ecuación modificada de Bernoulli en eje apical 4 cámaras y agregando a este gradiente la presión de la AD.

7. Se definió TAPSE como la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo en dirección al ápex ventricular derecho en cm. Valor normal mayor de 1.5 cm. Un valor menor de 1.5 cm traduce mala función ventricular derecha.

6. Se definió Sa como la velocidad sistólica pico del anillo tricuspídeo. Valor normal > 10 cm/s. Un valor menor de 10 cm/s predice mala función ventricular derecha.
7. Se definió dilatación moderada a grave del ventrículo derecho como una relación del área VD/VI igual o mayor a 1 respectivamente.
8. Se definió insuficiencia cardiaca derecha a la presencia de TAPSE menor de 1.5 cm, un Sa menor de 10 cm/s o relación del áreas VD/VI igual o mayor a 1.
9. Se definió presión sistólica de la arteria pulmonar grave como una presión mayor de 70 mmHg, moderada como una presión de 40 a 69 mmHg y ligera como una presión de 31 a 39 mmHg.
10. Se definió como intervalo Q-Sa al tiempo transcurrido desde el inicio de la onda Q del ECG hasta el pico sistólico del anillo tricuspídeo (Sa) en milisegundos.
11. Se definió diferencia de los intervalos Q-Sa como el resultado de la resta aritmética de la velocidad de los segmentos septales basal o medial menos los segmentos de la de la pared libre del ventrículo derecho basal o medial.
12. Se definió disincronía del ventrículo derecho a la diferencia del tiempo del intervalo Q-Sa mayor de 2 DE del promedio de los controles.

5.5 Variables

- Edad en años.
- Sexo masculino o femenino.
- Clase funcional de la OMS I, II, III y IV.
- Presencia de BRDHH completo o incompleto.
- TAPSE menor de 1.5 cm.
- Sa menor de 10 cm/s.
- Dilatación del ventrículo derecho, relación VD/VI igual o mayor a 1.

- Insuficiencia cardiaca derecha (TAPSE menor de 1.5, Sa menor de 10 cm/s o relación VD/VI igual o mayor a 1).
- Grado de HAPP de acuerdo a la PSAP.
- Intervalo Q-Sa en cm/s.
- Diferencia de los intervalos Q-Sa en cm/s.
- Disincronía del ventrículo derecho.

5.6 Instrumento de recolección de la información

La información se recolectó en un formato especialmente diseñado que incluyó las variables arriba descritas. (v. Anexo 1)

6. ANÁLISIS

6.1 Procesamiento de datos

Se empleó un sistema de computo portátil tipo Compac Presario 700 para la concentración de los datos y para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS.

6.2 Estadística

Se empleó prueba de t de Student pareada para el análisis de las variables continuas. Se determinó significancia estadística con alfa del 5% y poder de 80%. Se realizaron pruebas de dispersión y luego a cada una de las variables se les realizaron pruebas no paramétricas (chi cuadrada, prueba exacta de Fisher). Se realizó un análisis de cada variable y se incluyeron aquellos con significancia estadística para hacer una análisis multivariado (análisis de regresión logística). El análisis de correlación se realizó con kappa ponderada y ANOVA. El valor de p se consideró significativo cuando fue menor o igual a 0.05.

7. RESULTADOS

7.1 Características de la población estudiada

Se ingresaron 15 sujetos sanos como controles y 15 pacientes con HAPP. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en relación al sexo o la edad.

El 26.6% de los pacientes con HAPP tuvieron BRDHH completo y el 66.6% BRDHH incompleto, solamente un paciente tuvo ECG normal. De los controles el 100% tuvo ECG normal. Tabla 1

Tabla 1. Características de la población

	Casos N = 15	Controles N = 15	P
Sexo femenino	13	11	0.37
Edad años (promedio)	36	37.6	0.33
BRDHH completo%	26.6	0	0.00
BRDHH incompleto%	66.6	0	0.001
ECG normal	6.8	100	0.00

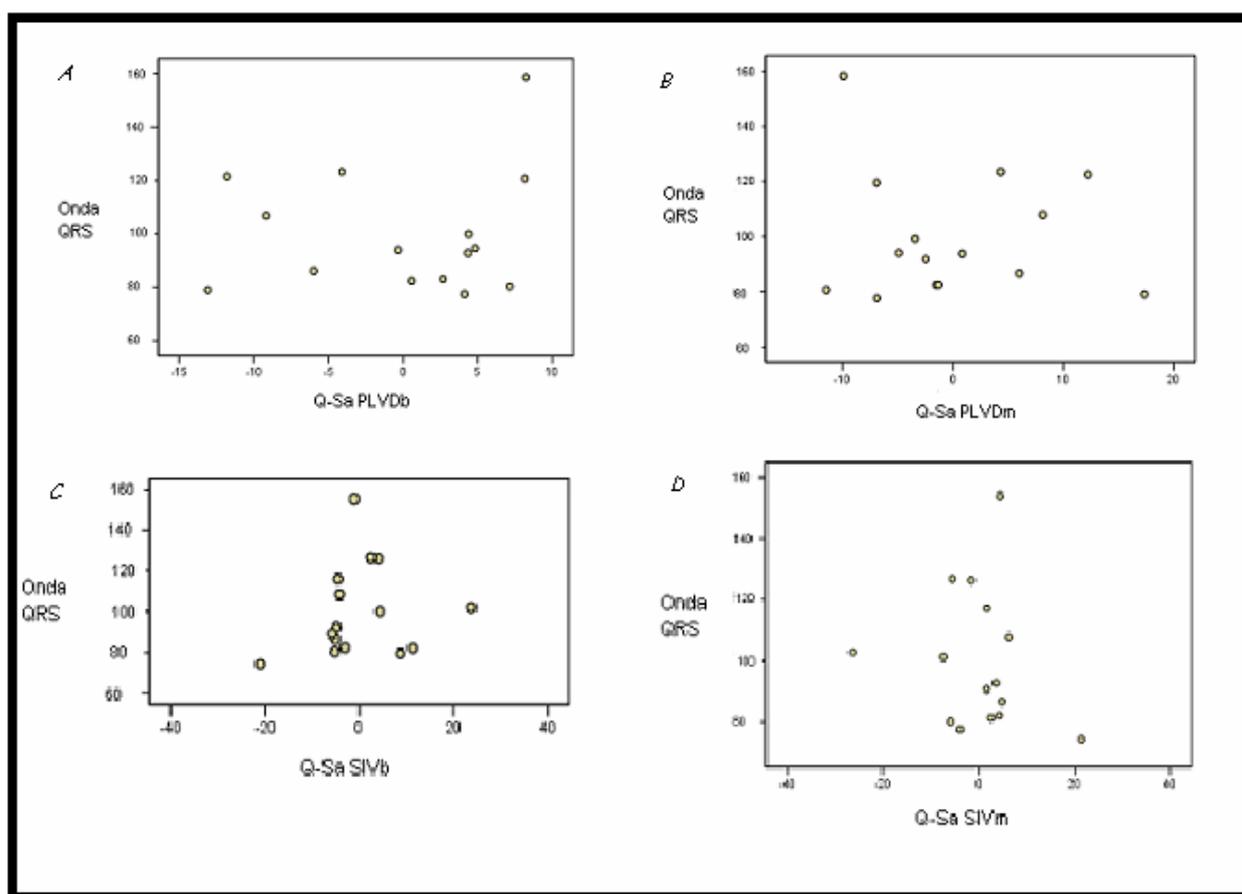
7.2 Índices de función ventricular derecha

Los valores del Sa fueron significativamente menores en los pacientes que en los controles con un promedio de 10.7 cm/s contra 13.3 cm/s respectivamente (P de 0.009, IC 95%). La relación del área del ventrículo derecho/ventrículo izquierdo fue significativamente mayor en los casos con un promedio de 249.3 cm² contra 43.6

7.5.2 Correlación entre la duración del intervalo Q-Sa y el ancho del QRS

Al correlacionar la duración del intervalo Q-Sa de los cuatro segmentos estudiados del ventrículo izquierdo con el ancho del QRS en los pacientes con HAPP, el análisis no mostró correlación entre estas dos variables. Figura 4.

Figura 4. Análisis de correlación entre los valores de los intervalos Q-Sa en PLVDb (A), PLVDb (b), SIVb (c) y SIVm (D) en pacientes con HAPP de acuerdo con la duración del intervalo QRS. Nótese la falta de correlación entre ambos parámetros.



8. Discusión

Existen diversas formas de evaluar la función ventricular derecha, principalmente a través de la ecocardiografía y en últimos años a través de estudios como la resonancia magnética nuclear y la ventriculografía radioisotópica. Parámetros ecocardiográficos como el TAPSE, Tei, la presión sistólica de la arteria pulmonar y la

velocidad de excursión del anillo tricuspídeo nos definen el grado de función ventricular derecha. Sin embargo, ninguno de estos parámetros traduce la presencia de disincronía ventricular derecha. Es posible que la imagen Doppler tisular que valora la velocidad del movimiento de las paredes ventriculares, nos permita definir esta cualidad. En este estudio, se empleó la imagen del Doppler tisular obteniendo el tiempo del intervalo Q-Sa en cuatro diferentes segmentos del ventrículo derecho, así como las diferencias de estos intervalos. Se obtuvieron valores promedio en sujetos sanos y se compararon con pacientes con HAPP; el análisis mostró diferencia con significancia estadística en tres de los cuatro segmentos estudiados lo cual traduce una alteración en la activación de estos segmentos del ventrículo derecho. La pared en que no se obtuvo diferencia fue el SIVb, muy probablemente debido al hecho de ser parte del septum interventricular y estar unido al septum interatrial por lo que su movilidad sea menor independientemente de la presencia o no de patología.

Se realizaron varios análisis por subgrupos entre los pacientes con HAPP. No se observó diferencia en el tiempo del intervalo Q-Sa de los cuatro segmentos entre los pacientes con HAPP y la presencia o ausencia de BRDHH. Tampoco hubo diferencia en este parámetro entre pacientes con HAPP con o sin insuficiencia cardiaca. Sin embargo al comparar a los pacientes con HAPP con IC derecha contra los sujetos sanos, se observó una diferencia con significancia estadística en el segmento SIVm y tendencia hacia la diferencia en los segmentos de la PLVDb, PLVDm y SIVb. Aquí es muy probable que el número de pacientes haya influido directamente para no alcanzar la diferencia con significancia estadística. Con respecto a los QRS y los tiempos del intervalo Q-Sa no hubo una correlación que pudiera orientar hacia la posible presencia de alteración de la sincronía. La causa de

no alcanzar diferencia significativa se puede atribuir también al reducido número de la muestra.

cm² en los controles (P de 0.00, IC 95%). El TAPSE no alcanzó significancia estadística ya que el promedio en los casos fue de 1.7 contra 2.1 de los controles (P de 0.07, IC 95%). La PSAP fue significativamente mayor en los casos, con un promedio de 90.5 mmHg contra 16.6 mmHg de los controles (P de 0.00, IC 95%).

En los controles la duración promedio del complejo QRS fue de 77 ms (mínimo de 60 ms y máximo de 100 ms) contra 89.6 ms (mínimo de 40 y máximo de 160 ms) de los casos (P de 0.04, IC 95%). Tabla 2

Tabla 2. Comparación de variables ecocardiográficas y electrocardiográficas de los pacientes con HAPP y controles.

	Casos			Controles			P
	Mínimo	Máximo	Promedio	Mínimo	Máximo	Promedio	
TAPSE ms	0.7	3.3	1.7	1.8	2.5	2.1	0.072
Sa cm/s	5.0	17.6	10.7	10.7	15.4	13.3	0.009
VD/VI%	52.7	507.8	249.3	38	51	43.6	0.00
PSAP	42	156.3	90.5	13	20	16.6	0.00
QRS ms	40	160	89.6	60	100	77.3	0.004

7.3 Análisis de intervalos Q-Sa

7.3.1 Comparativo entre casos y controles

Al comparar el tiempo de los intervalos Q-Sa de los cuatro segmentos estudiados del ventrículo derecho se encontró diferencia con significancia estadística en los segmentos PLVDb, PLVDm y SIVm y, solo en el SIVb no hubo tal diferencia. El Q-Sa de la PLVD basal fue de 171 ms (mínimo de 100 ms y máximo de 310 ms) en los casos contra 198.6 ms (mínimo de 160 ms y máximo de 240 ms) de los controles (P

de 0.036, IC 95%). En la la PLVDm fue de 173 ms (mínimo de 100 ms y máximo de 350 ms) en los casos contra 207.3 ms (mínimo de 160 ms y máximo de 290 ms) de los controles (P 0.032, IC 95%). A nivel del SIVb los casos obtuvieron un promedio de 136 ms (mínimo de 80 y máximo de 280 ms) contra 172 ms (mínimo de 110 y máximo de 130 ms) de los controles (P de 0.129, IC 95%). Y en el SIVm los casos promediaron 132 ms (mínimo de 70 y máximo de 270 ms) contra 193.3 (mínimo de 100 y máximo de 240 ms) de los controles (P de 0.001, IC 95%). Tabla 3, Figura 1 y 2

Tabla 3 Intervalos Q-Sa Prueba T de Student a 2 colas con IC de 95%, error α de 0.05 y error β de 95, P <0.05.

Q-Sa	Casos		Controles		P
	Promedio	DE	Promedio	DE	
PLVDb	171.3	53.7	198.6	23.8	0.036
PLVDm	173.3	61.9	207.3	32.1	0.032
SIVb	136.6	58.6	172	42.7	0.129
SIVm	132	57.4	193.3	37.3	0.001

7.3.2 Comparativo entre casos con BRDHH completo e incompleto

En los pacientes con HAPP se comparó el intervalo Q-Sa de los cuatro segmentos estudiados del ventrículo derecho entre aquellos pacientes con BRDHH completo contra pacientes con BRDHH incompleto. No se encontró diferencia con significancia estadística. Tabla 4

Tabla 4. Intervalos Q-Sa de los cuatro segmentos estudiados del ventrículo derecho en pacientes con BRDHH completo en comparación con BRDHH incompleto.

Q-Sa	BRDHH completo N = 4		BRDHH incompleto N = 10		P
	Promedio	DE	Promedio	DE	
PLVDb	177.5	55.6	177	67	0.60
PLVDm	177.5	55	177	67.8	0.65
SIVb	140	58.8	140	62.7	0.40
SIVm	135	63.5	133	61.1	0.43

7.3.3 Comparativo en casos de acuerdo al grado de HAPP

Al comparar el tiempo del intervalo Q-Sa de la PLVDb, PLVDm, SIVb y SIVm de los pacientes con HAPP grave, moderada y severa no se observó diferencia con significancia estadística en ninguna de los cuatro segmentos.

7.3.4 Comparativo en casos de acuerdo a la presencia de IC derecha

No se observó diferencia con significancia estadística entre los tiempos de los intervalos Q-Sa de los segmentos estudiados del ventrículo derecho en los pacientes con y sin insuficiencia cardiaca derecha, (PLVDb P de 0.28, PLVDm P de 0.20, SIVb P de 0.36 y SIVm P de 0.42).

7.3.5 Comparativo de casos con HAPP con IC derecha con controles

Al comparar el tiempo del intervalo Q-Sa en los cuatro segmentos estudiados de los pacientes con IC derecha con el de los controles se observó diferencia con significancia estadística solo en el SIVm (P de 0.036, IC 95%) y solamente una tendencia en las otras tres paredes. Tabla 5

Tabla 5. Análisis comparativo entre los tiempos de los intervalos Q-Sa de los cuatro segmentos estudiados del ventrículo derecho entre pacientes con HAPP con insuficiencia cardiaca y pacientes control.

	HAPP e IC derecha	Controles	P
PLVDb	170 ± 26.8	198.3 ± 23.1	0.09
PLVDm	170 ± 26.8	201.6 ± 29.2	0.052
SIVb	120 ± 45.6	173.3 ± 50	0.059
SIVm	110 ± 46.4	180 ± 53.3	0.036

7.4 Análisis de las diferencias de intervalos Q-Sa

7.4.1 Comparativo entre casos y controles de las diferencias de los intervalos Q-Sa entre segmentos

Se obtuvo la diferencia del intervalo Q-Sa entre el SIVb y la PLVDb y entre el SIVm y la PLVDm tanto de casos como de controles y se compararon.

No hubo diferencia con significancia estadística entre la diferencia del intervalo Q-Sa del SIVb y la PLVDb de casos y controles (P de 0.756, IC 95%), tampoco hubo diferencia con significancia estadística entre la diferencia del intervalo Q-Sa del SIVm y la PLVDm de casos contra la de los controles (P de 0.058, IC 95%). Tabla 6

7.4.1 Comparativo entre casos con IC derecha y controles de las diferencias de los intervalos Q-Sa entre segmentos

No se encontró diferencia con significancia estadística entre las diferencias de los intervalos Q-Sa entre el SIVb y la PLVDb y el SIVm y la PLVDm de los casos con IC derecha contra los controles.

Tabla 6. Análisis comparativo de las diferencias del intervalo Q-Sa del SIVb y PLVDb y el SIVm y la PLVDm de casos y controles.

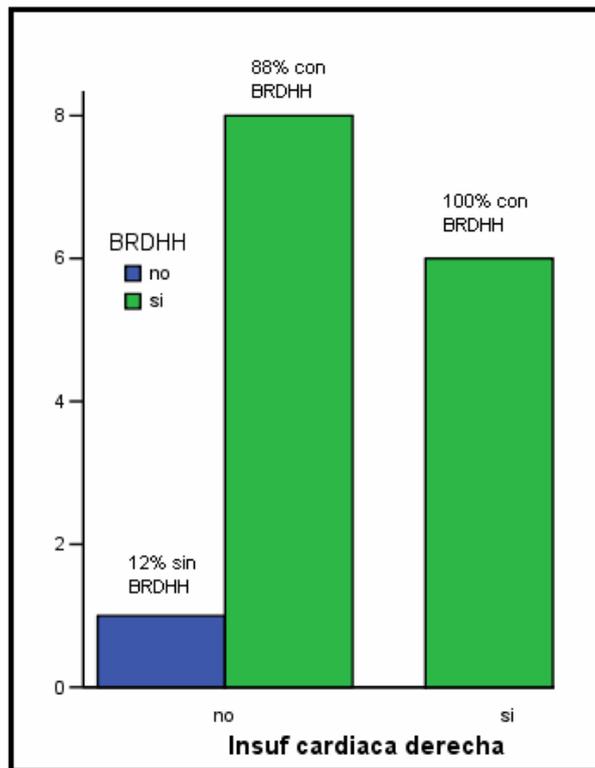
		Promedio	DE	Varianza	Rango	Mínimo	Máximo	P
Casos	Dif. Q-Sa SIVb - PLVDb	-25.3	43.2	1869.5	160	-90	70	0.75
Controles	Dif. Q-Sa SIVb - PLVDb	-20	43.4	1885.7	140	-100	40	
Casos	Dif. Q-Sa SIVm - PLVDm	-41.3	38.7	1498.09	120	-90	30	0.058
Controles	Dif. Q-Sa SIVm - PLVDm	-14	41.5	1725.7	130	-100	30	

7.5 Análisis de los trastornos de la conducción

7.5.1 Correlación entre presencia de BRDHH e IC derecha

El 100% (N=6) de los pacientes con HAPP e IC derecha tuvieron algún grado de BRDHH. El 88% (N=9) de pacientes con HAPP sin IC derecha también tuvieron algún grado de BRDHH. El análisis estadístico confirmó que no hubo correlación (P de 0.68, IC 95%). Figura 3

Figura 3. Pacientes con HAPP con insuficiencia cardiaca derecha y presencia de BRDHH.



8. Discusión

Existen diversas formas de evaluar la función ventricular derecha, principalmente a través de la ecocardiografía y en últimos años a través de estudios como la resonancia magnética nuclear y la ventriculografía radioisotópica. Parámetros ecocardiográficos como el TAPSE, Tei, la presión sistólica de la arteria pulmonar y la velocidad de excursión del anillo tricuspídeo nos definen el grado de función ventricular derecha. Sin embargo, ninguno de estos parámetros traduce la presencia de disincronía ventricular derecha. Es posible que la imagen Doppler tisular que valora la velocidad del movimiento de las paredes ventriculares, nos permita definir esta cualidad. En este estudio, se empleó la imagen del Doppler tisular obteniendo el tiempo del intervalo Q-Sa en cuatro diferentes segmentos del ventrículo derecho, así como las diferencias de estos intervalos. Se obtuvieron valores promedio en sujetos sanos y se compararon con pacientes con HAPP; el análisis mostró diferencia con significancia estadística en tres de los cuatro segmentos estudiados lo cual traduce una alteración en la activación de estos segmentos del ventrículo derecho. La pared en que no se obtuvo diferencia fue el SIVb, muy probablemente debido al hecho de ser parte del septum interventricular y estar unido al septum interatrial por lo que su movilidad sea menor independientemente de la presencia o no de patología.

Se realizaron varios análisis por subgrupos entre los pacientes con HAPP. No se observó diferencia en el tiempo del intervalo Q-Sa de los cuatro segmentos entre los pacientes con HAPP y la presencia o ausencia de BRDHH. Tampoco hubo diferencia en este parámetro entre pacientes con HAPP con o sin insuficiencia cardiaca. Sin embargo al comparar a los pacientes con HAPP con IC derecha contra los sujetos

sanos, se observó una diferencia con significancia estadística en el segmento SIVm y tendencia hacia la diferencia en los segmentos de la PLVDb, PLVDm y SIVb. Aquí es muy probable que el número de pacientes haya influido directamente para no alcanzar la diferencia con significancia estadística. Con respecto a los QRS y los tiempos del intervalo Q-Sa no hubo una correlación que pudiera orientar hacia la posible presencia de alteración de la sincronía. La causa de no alcanzar diferencia significativa se puede atribuir también al reducido número de la muestra.

9. Conclusiones

1. Los intervalos Q-Sa en tres segmentos del ventrículo derecho (PLVDb, PLVDm y SIVm) fueron significativamente diferentes en pacientes con HAPP en comparación con sujetos control, con un menor tiempo en sujetos con HAPP.
2. No hubo diferencia al comparar los intervalos Q-Sa de acuerdo al grado de BRDHH, al grado de HAPP ni a la presencia de IC derecha.
3. Solo el SIVm mostró diferencia significativa al comparar el tiempo del intervalo Q-Sa de los pacientes con IC derecha con el de los controles.
4. No hubo diferencia con significancia estadística al comparar las diferencias de los intervalos Q-Sa del SIVb y la PLVDb y el SIVm y la PLVDm entre pacientes con HAPP y con HAPP e IC derecha y sujetos control lo cual parece obedecer al reducido número de pacientes con insuficiencia cardiaca derecha y el traslape de los valores del intervalo Q-Sa.
5. No hubo correlación entre la presencia de BRDHH e insuficiencia cardiaca derecha, el reducido numero de la muestra puede contribuir a este resultado.
6. Los hallazgos electrocardiográficos no parecen predecir la posibilidad de disincronía en estos pacientes al no correlacionarse con los valores del intervalo Q-Sa. En este estudio, éste parámetro no puede ser un marcador de posible disincronía ventricular derecha, ya que los intervalos de sus valores se cruzan entre los dos grupos; sin embargo en el subgrupo de HAPP con IC derecha se observó una tendencia a la diferencia en los promedios de los valores entre los pacientes con HAPP y controles, no descartándose su utilidad como posible marcador de disincronía.

Anexo 1

Hoja de recolección de datos

Datos demográficos

Nombre _____ Registro _____

Edad _____ Sexo _____

CF OMS: I _____ II _____ III _____ IV _____

Datos electrocardiográficos

Ritmo _____ FC _____ aQRS _____

PR _____ ms / QRS _____ ms / ST _____ ms

BRDHH completo Si _____ No _____ / BRDHH incompleto Si _____ No _____

Datos ecocardiográficos

Grosos de la PLVD _____ ms

Diámetro del VD en eje largo paraesternal _____ mm

Área del VI _____ Área del VD _____ Relación VD/VI _____

VCI _____ Presión atrio derecho _____ mmHg PSAP _____ mmHg

Disincronía del ventrículo derecho Si _____ No _____

	Q-Sa (ms)	Diferencia SIV-PLVD
PLVDb		
SIVb		
PLVDm		
SIVm		

11. Bibliografia

- 1.- Fishman AP. Chronic cor pulmonale. *Am J Respir Dis* 1976;114:775-749.
- 2.- James RR, James EL, et al. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003;361:1533-1544.
- 3.- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
- 4.- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-117.
- 5.- Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd Edition, Lippincott Williams & Willkins, 2002;1534-1540.
- 6.- Giaid A, Shaled D. Reduced expression of endotelial nitric oxide synthasa in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995, 333:214-218.
- 7.- Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:538-551.
- 8.- Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998, 114(Supl):208-214.

- 9.- Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991, 114:214-217.
- 10.- Welsh CH, Hassell KL, Badesh DB, et al. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1996, 110:710-716.
- 11.- Morse JH, Barst RJ, Fotino M, et al. Primary pulmonary hypertension, tissue plasminogen activator antibodies, and HLA-DQ7. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155:274-280.
- 12.- Ware JA, Helstad DD. Platelet-endothelium interactions. *N Eng J Med* 1993. 328:628-636.
- 13.- Eisenberg PR, Lucore C, Kaufmann L, et al. Fibrinopeptide levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;82:841–847.
- 14.- Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1964–1973.
- 15.- D'Alonzo GE, Dantzker DR. Diagnosing primary pulmonary hypertension. In: Rubin LJ, Rich SEs. *Primary pulmonary hypertension* New York: Marcel Dekker Inc, 1997:227–252.

- 16.- Dinh-Xuan AT, Higgenbottam TW, Clelland CA, et al. Impairment of endothelium dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991;324:1539–1547.
- 17.- Fishman AP. Textbook of pulmonary diseases. Lippincott Williams. 2nd Edition. 2000;1236-1237.
- 18.- Schulman DS, Matthay RA. The right ventricle in pulmonary disease. *Cardiol Clin* 1992;10:111–138.
- 19.- Sibbald W, Driedger A. Right ventricular function in acute disease states: pathophysiologic considerations. *Crit Care Med* 1983;11:339–345.
- 20.- Prinzen FW, Hunter WC, Wymsn BT, et al. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1735-1742.
- 21.- Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-2667.
- 22.- LeClereq C, Kass DA. Retiming the failing Heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:194-201.
- 23.- Uay NK, Leslie AS, et al. Ventricular resynchronization : A promising therapy for heart failure. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:41-48.

- 24.- Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Interventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic Heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171-181.
- 25.- Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, et al. Regional alterations in protein expresion in the dyssynchronous failing Heart. *Circulation* 2003;108:929-932.
- 26.- Hare JM. Cardiac-resynchronization therapy for heart failure. *N Engl J Med* 2000;346:1902-1905.
- 27.- Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, 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;102:3053-3059.
- 28.- Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing site in patients with severe heart failure : results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-3277.
- 29.- Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567-1573.
- 30.- Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The pacing therapies for congestive heart failure study group. *Circulation* 1999;99:2993-2001.

31.- Auricchio A, Klein H, Tockman B, et al. Transvenous biventricular pacing for heart failure: can the obstacles be overcome? *Am J Cardiol* 1999;83(5B):136D-142D.

32.- Gras D, Mabo P, Bucknall C, et al. Responders and no responders to cardiac resynchronization therapy: results from the InSync trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(2 suppl A):230A.

33.- Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Chronic benefit as a result of pacing in congestive heart failure: results of the PATH-CHF trial. *J Card Fail* 1999 ;5(3 suppl 1) :78.

34.- Saxon LA, Boehmer JP, Hummel J, et al. Biventricular pacing in patients with congestive heart failure : two prospective randomized trials. The VIGOR CHF and VENTAK CHF Investigators. *Am J Cardiol* 1999;83(5B):120D-30D.

35.- Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-2033.

36.- Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-118.

37.- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE): results of a randomized, double blind, controlled

trial to assess cardiac resynchronization therapy in heart failure patients.
Circulation 2001;104:II-618.

38.- Abd MY, Khaliq HA, Vogel M, Meskishvili VA, Gutberlet M, Lange PE.
Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and right
ventricular function in patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation
after surgical repair. *Heart* 2000;84:416-420.

39.- Dubin AM, Feinstein AF, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal
DV. Electrical Resynchronization: A novel therapy for the failing right ventricle.
Circulation 2003;107:2287-2289.