



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

**EVALUACIÓN DE LA SINCRONÍA DEL SEPTUM INTERVENTRICULAR MEDIDA POR
TOMOGRAFÍA COMPUTADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT) EN
PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

PRESENTA
DR. JOSÉ LUIS ROMERO IBARRA

TUTOR DE TESIS
DR. ERICK ALEXANDERSON ROSAS

CO-TUTOR DE TESIS
DR. SALVADOR HERNÁNDEZ SANDOVAL

MÉXICO, D. F., AGOSTO,



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.

Abstract

Evaluation of synchrony of the interventricular septum measured by single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with pulmonary hypertension

Objective: To evaluate asynchrony of the interventricular septum by single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with pulmonary hypertension.

Method: Using gated SPECT was assessed synchrony interventricular septum using the ECTtoolbox program of Emory University, USA. We obtained the following indices of asynchrony, peak phase, standard deviation of phase angle and bandwidth of the phase histogram, and these results were correlated with pulmonary systolic pressure measured by echocardiography.

Results: We included 21 patients with pulmonary hypertension with an average age of 47.2 ± 18.4 years, and a frequency of 76.2% female and 23.8% men. We excluded patients with pulmonary hypertension associated with heart disease, and reviewed studies of myocardial perfusion SPECT to evaluate the presence of asynchrony of the interventricular septum.

Conclusions: We demonstrated that there is asynchrony of the interventricular septum in patients with pulmonary hypertension. There was no significant correlation with the hypertension measured by echocardiography, however, showed a significant association between the degree of right ventricular dilatation and the presence of septal dyssynchrony ($p < 0.05$).

Word count: 188

Keywords: Pulmonary hypertension, asynchrony, SPECT

Resumen

Evaluación de la sincronía del septum interventricular medida por tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) en pacientes con hipertensión pulmonar.

Objetivo: Evaluar la presencia de asincronía del septum interventricular medida por tomografía computada de fotón único (SPECT) en pacientes con hipertensión pulmonar.

Método: Mediante SPECT sincronizado se evaluó la sincronía del septum interventricular empleando el programa ECTtoolbox de la Universidad de Emory, E. U. A. Se obtuvo los siguientes índices de asincronía: pico de fase, desviación estándar del ángulo de fase y ancho de banda del histograma de fase, y estos resultados se correlacionaron con la presión sistólica pulmonar medida por ecocardiograma.

Resultados: Se incluyó 21 pacientes con hipertensión pulmonar con una edad promedio de 47.2 ± 18.4 años, y una frecuencia de 76.2% mujeres y 23.8% hombres. Se excluyó a los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía, y se revisó los estudios de perfusión miocárdica con SPECT para evaluar la presencia de asincronía del septum interventricular.

Conclusiones: Se demostró que existe asincronía del septum interventricular en los pacientes con hipertensión pulmonar. No se encontró una correlación significativa con el nivel de hipertensión arterial sistémica medida por ecocardiograma, sin embargo, se demostró una asociación significativa entre el grado de dilatación del ventrículo derecho y la presencia de asincronía septal ($p < 0.05$).

Conteo de palabras: 211

Palabras clave: hipertensión pulmonar; asincronía; SPECT

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción
 - 1.1 Clasificación
 - 1.2 Epidemiología
 - 1.3 Etiología
 - 1.4 Fisiopatología
 - 1.5 Mecanismos moleculares
 - 1.6 Manifestaciones clínicas
 - 1.7 Insuficiencia cardíaca asociada a hipertensión pulmonar
 - 1.8 Pronóstico
 - 1.9 SPECT sincronizado
2. Justificación
3. Planteamiento del problema
4. Hipótesis
5. Objetivos
6. Diseño del estudio
 - 6.1 Criterios de inclusión
 - 6.2 Criterios de exclusión
7. Metodología
8. Resultados
9. Discusión
10. Conclusiones
11. Referencias

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar se caracteriza por una elevación en la presión de la arteria pulmonar y de manera secundaria insuficiencia ventricular derecha. Esta condición se asocia a peor pronóstico. La definición de hipertensión pulmonar se basa en el cateterismo derecho. La hipertensión pulmonar se define como un incremento en la presión media de la arteria pulmonar en reposo ≥ 25 mmHg. Existen dos definiciones anteriormente aceptadas para la hipertensión pulmonar: Presión media de la arteria pulmonar > 30 mmHg con ejercicio (medición obtenida por cateterismo derecho), y presión sistólica en la arteria pulmonar > 40 mmHg (medición obtenida por ecocardiografía Doppler, esta última corresponde a una velocidad de regurgitación tricuspídea de 3.0 a 3.5 m/seg ⁽¹⁾.

Clasificación

La clasificación de hipertensión pulmonar ha tenido varias modificaciones, anteriormente se clasificaba en hipertensión pulmonar idiopática (HPI), formalmente llamada Hipertensión pulmonar primaria e hipertensión arterial pulmonar secundaria. Actualmente la World Health Organization (WHO), clasifica la hipertensión pulmonar en cinco tipos ^(1,2):

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP) 1.1 HAP Idiopática 1.2 Hereditarias 1.3 Inducidas por drogas y toxinas 1' Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y/o Hemangiomatosis capilar pulmonar
2. Hipertensión Pulmonar asociada a cardiopatía
3. Hipertensión Pulmonar asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxia
4. Hipertensión Pulmonar tromboembólica crónica
5. Hipertensión Pulmonar por mecanismos multifactoriales.

Hipertensión arterial pulmonar del grupo 1: Este es el grupo que nos ocupa en este trabajo y consiste hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), HAPI hereditaria, hipertensión arterial pulmonar debido a enfermedad localizada en arteriolas musculares pulmonares. Esto incluye enfermedades del tejido conectivo, infección VIH, hipertensión portal, enfermedad cardíaca congénita, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, enfermedad venooclusiva pulmonar y hemangiomatosis capilar pulmonar.

Los parámetros hemodinámicos que caracterizan la hipertensión arterial pulmonar son los siguientes:

- Presión media de la arteria pulmonar (mPAP) > 25 mmHg en reposo.
- Presión en cuña de la arteria pulmonar (PCWP) < 15 mmHg.

Datos que apoyan esto incluyen incremento de la resistencia vascular pulmonar y del gradiente transpulmonar. El gradiente transpulmonar se define como la diferencia entre la presión media de la arteria pulmonar y la presión en cuña de los capilares pulmonares.

Grupo 2 Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía, se refiere a HP con disfunción sistólica, diastólica o enfermedad valvular cardíaca.

Grupo 3 Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxia, este grupo incluye HP con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad intersticial pulmonar, otras enfermedades pulmonares con patrón obstructivo o restrictivo, alteraciones de la respiración durante el sueño, trastornos de hipoventilación alveolar y otras causas de hipoxemia.

Grupo 4 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, este grupo incluye a pacientes con Hipertensión Pulmonar con oclusión tromboembólica ya sea proximal o distal en la vasculatura proximal.

Grupo 5 Hipertensión pulmonar por mecanismos multifactoriales. Estos pacientes tienen HP causada por trastornos hematológicos (Ej. desordenes mieloproliferativos), alteraciones sistémicas (Ej. sarcoidosis), alteraciones metabólicas (Ej. enfermedad por almacenamiento de glucógeno) u otras causas diversas ⁽²⁾.

Epidemiología.

La prevalencia de hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 en la población general se estima en 15 casos por cada millón de adultos. La prevalencia de hipertensión pulmonar parece variar ampliamente en poblaciones específicas de pacientes ⁽³⁾:

- Esclerosis sistémica- Un estudio observacional de 794 pacientes con esclerosis sistémica reportó HAP en 12 % de los pacientes ⁽⁴⁾.
- Hipertensión portal- Un estudio observacional de 507 pacientes con Hipertensión portal reportaron HAP (Ej. Hipertensión portopulmonar) en 2% de los pacientes, en un estudio más reciente se reporto HAP en 6% de los pacientes. La prevalencia y la severidad incrementan de acuerdo a la causa subyacente de hipertensión portal (habitualmente enfermedad hepática) ⁽⁵⁾.
- Enfermedad cardíaca congénita: ocurre en 8/1000 nacidos vivos. Aproximadamente 30% de los niños que no tienen enfermedad congénita reparada desarrollan HAP ⁽⁷⁾.
- Apnea obstructiva del sueño (SAOS)- Una revisión de ocho estudios estimo que la prevalencia de HAP leve es de 15 a 20% en pacientes con SAOS ^(8,9).

Etiología

Existen numerosas causas de hipertensión arterial pulmonar incluyendo HAPI (esporádica y hereditaria), fármacos y toxinas, enfermedad del tejido conectivo,

infección por VIH, hipertensión portal y enfermedad cardíaca congénita. De manera similar existen muchas causas de hipertensión pulmonar incluyendo enfermedad cardíaca izquierda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial, alteraciones de la respiración relacionadas con el sueño (ej. Síndrome de apnea obstructiva del sueño), hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP del grupo 1).

- Hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI)- La HAPI existe cuando hay una causa de HAP subyacente que no puede ser identificada. Es usualmente esporádica, solo 6 a 10% de los pacientes tienen enfermedad hereditaria en la mayoría de las series ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Anormalidades del receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP-2), parecen jugar un papel importante en la patogénesis de la HAPI. En HAPI esporádica, más de 25% de los pacientes tiene anomalías del BMP-2 ya sea en su estructura o función. En HAPI hereditaria, el gen que codifica BMP-2 (HAPI 1) parece ser transmitido de manera autosómica dominante con penetrancia incompleta. En un estudio de 19 pacientes con HAPI hereditaria, mutaciones compatibles con alteración de la función de BMP-2 se encontraron en 9 pacientes ⁽¹³⁻¹⁹⁾.

Drogas y toxinas- La anfetaminas (ej. fenfluramina, dexfenfluramina y dietilpropión), incrementan el riesgo de desarrollar HAP. El riesgo fue particularmente elevado cuando se usaron supresores del apetito el año previo o por más de tres meses ⁽²⁰⁻²³⁾.

El uso crónico de cocaína o anfetaminas, ya sea por vía inhalada o endovenosa, también ha sido asociado con HAP. En un estudio el uso de cocaína o anfetamina incrementaba el riesgo de desarrollar HAP aproximadamente 3 veces. La HAP también se asocia con el uso recreativo de análogos de anfetaminas, 4-metil-aminorex (ej. Ice, euphoria, U-4-E-uh), así también metanfetaminas, aceite de colza y benfluorex ⁽²⁴⁻²⁷⁾.

- Enfermedad del tejido conectivo- Esclerosis sistémica (SSc, también llamada esclerodermia) causa HAP por obliteración de los capilares alveolares y estrechamiento de arterias pequeñas, arteriolas, debido a enfermedad vascular pulmonar y fibrosis intersticial. La HAP aislada aparece comúnmente en pacientes con SSc limitada en comparación con pacientes con esclerodermia cutánea difusa. La artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (LES) también pueden conducir a obliteración fibrosa del lecho vascular pulmonar. Existe una marcada predominancia en el sexo femenino y una frecuente asociación con fenómeno de Raynaud en pacientes con LES que desarrollan HAP ⁽²⁸⁾.
- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)- HAP es una complicación rara de la infección por VIH, ocurre aproximadamente en 1 de cada 200 pacientes

infectados por VIH (0.05%). Esto es de 6 a 12 veces mayor que la prevalencia de HAP en individuos sin infección por VIH. La relación causal entre el VIH y la HAP es desconocida ⁽²⁹⁻³²⁾.

- Hipertensión portal- HAP asociada con Hipertensión portal es referida como hipertensión portopulmonar.
- Enfermedad cardiaca congénita- La HAP debida a enfermedad cardiaca congénita, se produce por sobrecarga de volumen en lecho pulmonar con cortocircuito intracardiaco. El cortocircuito derecha a izquierda es lo más común, especialmente a través de defectos septales ventriculares grandes (no restrictivos). La HAP también ocurre en pacientes con defectos septales atriales (CIA). Las siguientes son causas del grupo 2 al 5.

Enfermedad cardiaca izquierda (HP del grupo 2)- Hipertensión del atrio izquierdo (ej. Incremento de la presión en cuña del lecho pulmonar), requiere un incremento en la presión sistólica de la arteria pulmonar para mantener una adecuada fuerza motriz a través de la vasculatura pulmonar. El grado de HP que resulta de la hipertensión atrial izquierda varía considerablemente de individuo a individuo. Esto refleja los múltiples impedimentos que pueden existir en el flujo vascular pulmonar normal, incluyendo vasoconstricción reactiva, remodelado vascular e hipertensión atrial izquierda. Las causas de hipertensión del atrio izquierdo incluyen disfunción sistólica o diastólica ventricular izquierda, enfermedad valvular aórtica y mitral, miocardiopatía restrictiva, pericarditis constrictiva y mixoma atrial izquierdo. La insuficiencia cardiaca y la miocardiopatía dilatada son causas comunes de HP ⁽³³⁻³⁷⁾.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)- La HP es una complicación común de EPOC, con un impacto significativo en el pronóstico. Como ejemplo, un estudio reportó tasas de supervivencia a 5 años menores del 10% en pacientes con EPOC y una presión media de la arteria pulmonar > 45 mmHg, comparada con una tasa de supervivencia a 5 años >90% en pacientes con EPOC y presión arterial pulmonar <25mmHg. La prevalencia de HP en pacientes con EPOC se asocia más con hipoxemia que con alteración de la función pulmonar (FEV₁) ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)- La EPI relacionada con HP puede existir cuando EPI es leve, pero es más común cuando existe hipoxemia y alteración pulmonar severa ⁽⁴¹⁾.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño- El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), es el trastorno respiratorio relacionado con el sueño más comúnmente asociado a HP. El SAOS se ha relacionado con HP de manera significativa cuando se combina con síndrome de hipoventilación obesidad (la obesidad severa deprime el centro respiratorio central, lo que resulta en hipoxemia durante el día) u otras causas de hipoxemia. Estos pacientes tienen un riesgo de mortalidad elevado con HP progresiva, *cor pulmonale* o arritmias, la magnitud del riesgo es desconocida ⁽⁴²⁻⁴³⁾.

Enfermedad tromboembólica crónica- El embolismo pulmonar proximal crónico puede causar HP grave en un pequeño número de pacientes. Los émbolos son a menudo asintomáticos y el nivel de oxígeno arterial en reposo puede ser normal, sin embargo, prácticamente todos los pacientes muestran desaturación de la oxihemoglobina con el ejercicio ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾.

Fisiopatología

La hipertensión pulmonar es una enfermedad caracterizada por la elevación en la presión de la arteria pulmonar, lo cual resulta en insuficiencia cardiaca derecha. Puede ser idiopática, hereditaria o asociada con múltiples enfermedades. La HP ocurre en hombres y mujeres de cualquier raza y edad. Se subdivide en primaria y secundaria. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto un sistema de clasificación que incluye cinco grupos. Los pacientes que se encuentran en el primer grupo son considerados con hipertensión arterial pulmonar (HAP), los pacientes que se encuentran en los siguientes cuatro grupos se considera que tienen hipertensión pulmonar (HP) ⁽⁴⁸⁾.

La presión arterial pulmonar normal ha sido definida como la presión media de la arteria pulmonar en reposo ≤ 20 mmHg, mientras que la hipertensión pulmonar se define como la presión media de la arteria pulmonar en reposo ≥ 25 mmHg. Muchos clínicos consideran que los valores entre 21 a 24 mmHg de la presión media de la arteria pulmonar deben ser considerados como limítrofes. Otras variables que se pueden considerar son presión sistólica de la arteria pulmonar o valores derivados del ejercicio. Las variables hemodinámicas que contribuyen a la presión arterial pulmonar pueden ser identificada usando una variación de la Ley de Ohm ⁽⁴⁹⁾.

$$\begin{aligned}\text{Gradiente de presión} &= \text{Flujo} \times \text{Resistencia} \\ \text{mPAP} - \text{mPVP} &= Q \times \text{RVP} \\ \text{mPAP} &= (Q \times \text{RVP}) + \text{Ppv}\end{aligned}$$

Donde mPAP es la presión media de la arteria pulmonar, mPVP es presión venosa pulmonar media, Q es el gasto cardiaco derecho y RVP es la resistencia vascular pulmonar. El PmPVP es estimado por la presión en cuña del lecho capilar pulmonar (PCP). De esta ecuación se deduce que la presión arterial media de la arteria pulmonar está determinada por la resistencia vascular pulmonar, el gasto cardiaco derecho y la presión venosa pulmonar media.

La causa primaria de HP significativa es en casi todos los casos ocasionada por incremento en la resistencia vascular pulmonar. El incremento de flujo por sí solo no suele ser causa de una hipertensión pulmonar significativa, ya que existe vasodilatación capilar del lecho pulmonar y reclutamiento de vasos en respuesta a un incremento de flujo, así que solo resultaría un pequeño incremento de presión. De manera similar un incremento en la presión venosa pulmonar *per se* no causa usualmente hipertensión pulmonar significativa. Sin embargo, un incremento crónico de ambas variables flujo y presión venosa pulmonar pueden incrementar la resistencia vascular pulmonar. La

resistencia vascular pulmonar, flujo y presión venosa pulmonar pueden estar alteradas por numerosas condiciones:

- Incremento de la resistencia vascular pulmonar- puede deberse a condiciones asociadas con vasculopatía oclusiva de las arterias pequeñas y arteriolas pulmonares (por ejemplo, HAP idiopática, enfermedad del tejido conectivo, infección por VIH y enfermedad cardíaca congénita), condiciones que disminuyen el área del lecho vascular pulmonar (por ejemplo, embolia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial), o las condiciones que inducen la vasoconstricción hipóxica (por ejemplo, síndromes de hipoventilación y enfermedad del parénquima pulmonar).
- El incremento de flujo a través de la vasculatura pulmonar puede ser debido a defectos cardíacos congénitos con cortocircuito izquierda a derecha (ej. Defectos atriales septales, defectos septales ventriculares, ducto arterioso persistente) o cirrosis hepática.
- El incremento de la presión venosa pulmonar puede ser debido a enfermedad de la válvula mitral, disfunción sistólica o diastólica del VI, pericarditis constrictiva, cardiomiopatía restrictiva u obstrucción venosa pulmonar (ej. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar).

Independientemente de la causa de la HP, una secuencia predecible de eventos ocurre. Hay hipertrofia del VD en respuesta a la presión, si esta es muy severa, se dilata el ventrículo derecho y cae el gasto cardíaco. En ese momento, los pacientes pueden tener síntomas graves, incluyendo síntomas en reposo. Las excepciones son aquellos pacientes con una cardiopatía congénita y el síndrome de Eisenmenger ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.

Mecanismos moleculares

La mayoría de los trabajos descritos en esta sección han sido desarrollados en pacientes con hipertensión arterial pulmonar Idiopática (HAPI), se desconoce hasta qué grado se pueden aplicar estos mecanismo a los otros tipo de HAP y HP.

La HAP es una vasculopatía proliferativa, caracterizada por vasoconstricción, proliferación celular, fibrosis y trombosis. Hallazgos patológicos incluyen hiperplasia de la íntima y fibrosis, hipertrofia de la media y trombo in situ de las arterias pulmonares pequeñas y arteriolas. La apariencia patológica de las arterias pulmonares pequeñas y arteriolas es cualitativamente similar en todos los pacientes con HAP del grupo 1 ⁽⁵³⁻⁵⁴⁾.

La clasificación patológica de las anomalías vasculares pulmonares (Clasificación de Heath y Edwards) fue primero empleada en pacientes con cardiopatía congénita. Los cambios grado I y II se caracterizan por muscularización de las arterias pulmonares pequeñas, seguido de hipertrofia de la capa media e hiperplasia de la íntima ⁽⁵⁵⁾.

En el grado III las anomalías se caracterizan por remplazo de las células de la capa íntima por colágeno lo que otorga una apariencia en “piel de cebolla”. En el grado IV y V las anomalías se superponen y pueden ser consideradas un único estadio ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. Estos cambios son irreversibles y asociados a un mal pronóstico aun después de la reparación de un cortocircuito congénito ⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾.

Dada la naturaleza proliferativa de la HAP, se considera de alguna manera análoga al cáncer y han surgido múltiples hipótesis novedosas. Los pacientes con HAP podrían tener de manera subyacente predisposición genética a enfermedad vascular pulmonar y superpuesta a esta condición un segundo golpe activaría el proceso de la enfermedad⁽⁶¹⁻⁶³⁾. El proceso podría involucrar incremento en los niveles de endotelina, disminución de los niveles de óxido nítrico y/o disminuir los niveles de prostaciclina. Los últimos avances terapéuticos se han enfocado en inhibir la endotelina, promover la actividad del óxido nítrico y reemplazar prostaciclina⁽⁶⁴⁻⁶⁹⁾.

Manifestaciones clínicas

Los hallazgos clínicos en HP pueden ser difíciles de reconocer si la HP es causada por una condición subyacente, ya que las manifestaciones de la enfermedad de base con frecuencia ocultan la HP.

Anamnesis. La mayoría de los pacientes con HP inicialmente experimentar disnea de esfuerzo, el letargo y la fatiga, que se deben a la incapacidad de aumentar el gasto cardíaco con el ejercicio. A medida que progresa la HP, se desarrolla la insuficiencia ventricular derecha, angina de esfuerzo, síncope relacionado con el esfuerzo y edema periférico. En la mayoría de los casos, la angina de esfuerzo se debe a hipoperfusión subendocárdica causada por el aumento de la tensión de la pared del ventrículo derecho y la demanda miocárdica de oxígeno⁽⁷⁰⁻⁷¹⁾. En ocasiones, la angina de esfuerzo se produce por la compresión dinámica de la arteria coronaria principal izquierda por dilatación de la arteria pulmonar, este riesgo es mayor para los pacientes con un tronco de la arteria pulmonar de por lo menos 40 mm de diámetro. La congestión hepática pasiva puede causar hiporexia y dolor abdominal en el cuadrante superior derecho. Otros síntomas menos comunes de HP incluyen tos, hemoptisis y disfonía (síndrome de Ortner), debido a la compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo por una arteria pulmonar principal dilatada⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

Exploración física. El hallazgo físico inicial de la HP es usualmente un aumento en la intensidad del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco, el cual incluso puede llegar a ser palpable. El segundo ruido cardíaco puede estar desdoblado o ser único en pacientes con HP y con función ventricular derecha conservada. La separación del segundo ruido cardíaco se aumenta a medida que el ventrículo derecho falla o si se desarrolla bloqueo de rama derecha. La auscultación cardíaca también puede mostrar un soplo sistólico expulsivo y en casos más graves, un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar. Los soplos del lado derecho y galope ventricular se aumentan con la inspiración.

La hipertrofia ventricular derecha se caracteriza por una onda A prominente en el pulso venoso yugular asociado con un cuarto ruido derecho y palpitación paraesternal izquierda baja. La insuficiencia ventricular derecha resulta en hipertensión venosa sistémica. Esto puede conducir a una variedad de hallazgos como la presión venosa yugular elevada, un tercer ruido cardíaco del VD y un soplo regurgitante tricuspídeo acompañado de una onda V prominente en el pulso venoso yugular. Además puede existir hepatomegalia, hígado pulsátil, edema periférico, ascitis y derrame pleural⁽⁷⁵⁻⁷⁶⁾.

Algunos pacientes con HP con EPOC grave desarrollan edema incluso en ausencia de insuficiencia cardiaca derecha ⁽⁷⁷⁾. La patogénesis del edema en estos pacientes no ha sido esclarecida ⁽⁷⁸⁻⁷⁹⁾. Se ha postulado que el edema en estos pacientes puede ser desarrollado a causa de hipercapnia o hipoxemia. La hipercapnia se ha asociado con un incremento apropiado de la reabsorción de bicarbonato proximal, con mínimas caídas en el pH arterial. Esto incrementa el transporte de bicarbonato proximal y también promueve la reabsorción pasiva de NaCl y agua lo cual podría contribuir a la formación del edema ⁽⁸⁰⁾.

Los pacientes con *cor pulmonale* en estadio terminal desarrollan signos de choque cardiogénico, incluyendo hipotensión arterial, taquicardia, oliguria y extremidades frías debido a una disminución del gasto sistólico. El edema pulmonar puede ocurrir en la enfermedad en estadio terminal debido al aumento de presión en cavidades derechas que causa desplazamiento del tabique interventricular al lado izquierdo, lo que altera la función diastólica del ventrículo izquierdo ⁽⁸¹⁾.

Insuficiencia cardiaca derecha secundaria a hipertensión arterial pulmonar

La insuficiencia cardiaca derecha es una complicación común de la hipertensión arterial pulmonar, la cual se refiere a las alteraciones estructurales (ej. hipertrofia o dilatación), y/o alteraciones en la función del ventrículo derecho como resultado de la hipertensión pulmonar, que puede estar asociada a enfermedades pulmonares (ej. enfermedad pulmonar obstructiva crónica), de la vasculatura (ej. hipertensión arterial pulmonar idiopática), de la vía aérea superior (ej. apnea obstructiva del sueño), o alteraciones de la pared torácica (ej. cifoescoliosis). El *cor pulmonale* se refiere únicamente a las alteraciones estructurales y/o funcionales del ventrículo derecho como resultado de enfermedades pulmonares, alteraciones de la ventilación y/o hipoxemia, y no incluye las enfermedades de la vasculatura pulmonar, enfermedad cardiaca izquierda o cardiopatías congénitas, tromboembólica), puede estar asociada con el *cor pulmonale* ⁽⁸²⁻⁸⁵⁾.

- La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la causa más común de insuficiencia cardiaca derecha, se estima que entre el 20 a 30% de los pacientes con EPOC tienen *cor pulmonale*. La gravedad de la cardiopatía parece correlacionar con la magnitud de la hipoxemia, hipercapnia y obstrucción al flujo aéreo. En la mayoría de los pacientes con EPOC, existe hipertensión pulmonar leve (presión media de arteria pulmonar ≤ 40 mmHg) ^(82,83,86).
- Las enfermedades pulmonares intersticiales (ILD), producen destrucción fibrótica del parénquima pulmonar y obliteración del lecho vascular pulmonar, que conduce a la hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. La prevalencia de la cardiopatía ha sido mejor estudiado en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Hasta el 40 por ciento de los pacientes con FPI tienen evidencia ecocardiográfica de hipertensión pulmonar y probablemente muchos también tienen *cor pulmonale* ⁽⁸⁷⁾.
- Cualquier trastorno vascular pulmonar que curse con la hipertensión pulmonar (por ejemplo, hipertensión arterial pulmonar idiopática, escleroderma y enfermedad tromboembólica), puede estar asociada con el *cor pulmonale*.

- Los trastornos respiratorios relacionados con el sueño (ej. apnea obstructiva del sueño, SAOS) están asociados a hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* en un 20% de los pacientes. La gravedad de la hipertensión pulmonar es generalmente leve y parece estar relacionada con la gravedad de los eventos respiratorios nocturnos. La coexistencia de hipoxemia durante el día (por ejemplo, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad tromboembólica crónica, insuficiencia cardíaca diastólica), es necesaria generalmente para desarrollar hipertensión arterial y *cor pulmonale*⁽⁸⁸⁾.

Pronóstico

La insuficiencia cardíaca derecha es la causa más frecuente de hospitalización en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Esto fue demostrado por una serie de 90 pacientes con 205 hospitalizaciones, en el cual se encontró insuficiencia cardíaca derecha, infección y sangrado en el 56, 16 y 8 por ciento de las hospitalizaciones, respectivamente. La mortalidad hospitalaria fue del 14 por ciento, la cual aumentó a 45 a 50 por ciento entre los pacientes que requirieron inotrópicos o ingresaron a la unidad de cuidados intensivos. Los predictores de mortalidad hospitalaria incluyeron enfermedades del tejido conectivo, una presión arterial sistólica <100 mmHg, y un sodio sérico ≤ 136 mEq/L. La mortalidad al alta fue del 13, 26 y 35 por ciento, respectivamente, a los 3, 6 y 12 meses⁽⁸⁹⁾.

SPECT sincronizado

La imagen de tomografía computada con fotón único (SPECT sincronizado) ha permitido la evaluación simultánea de la perfusión y la función en un solo estudio. La popularidad de este método ha sido ampliamente demostrada por el crecimiento sin precedentes de esta modalidad de imagen en nuestro país. Además de permitir evaluar la función ventricular, la técnica de SPECT sincronizado permite obtener imágenes de perfusión miocárdica empleando radionúclidos como el tecnecio-99m sestamibi y talio⁽⁹⁰⁾. El análisis de fase es una técnica desarrollada para evaluar la disfunción ventricular izquierda a partir de imágenes obtenidas por tomografía por emisión de fotón único (SPECT sincronizado). Existen 5 índices para describir la dispersión de fase en el inicio de la contracción mecánica: pico de fase, desviación estándar de fase, ancho de banda, asimetría y curtosis⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. En el presente trabajo se evalúa la asincronía de la contracción ventricular izquierda en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

2. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes que tienen hipertensión pulmonar y que desarrollan insuficiencia cardiaca derecha como se comentó, pueden tener desplazamiento del tabique interventricular al lado izquierdo, y alterar la función diastólica del ventrículo izquierdo y sincronía de la contracción. En la actualidad existen diversos métodos de imagen cardiovascular no invasivos que permite evaluar la sincronía de la contracción ventricular (ej. ecocardiograma doppler tisular y SPECT sincronizado), sin embargo, no se han realizado estudios clínicos que permitan evaluar en forma cuantitativa la repercusión hemodinámica de la sobrecarga crónica de presión sobre la función ventricular izquierda y su papel pronóstico a corto y largo plazo. El presente trabajo plantea el estudio de la sincronía del septum interventricular en una población de pacientes con hipertensión arterial pulmonar del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuál es el efecto que ejerce la sobrecarga sistólica del ventrículo derecho que tienen los pacientes con hipertensión arterial pulmonar, sobre la sincronía de la contracción del septum interventricular, que puede ser medido por tomografía por emisión de fotón único (SPECT) ?

4. HIPÓTESIS

Los pacientes con hipertensión pulmonar tienen sobrecarga de presión del ventrículo derecho y desplazamiento del septum interventricular que produce asincronía del septum interventricular que puede medirse con tomografía computada con fotón único (SPECT).

5. OBJETIVOS

Evaluar la presencia de asincronía del septum interventricular medida por tomografía computada de fotón único (SPECT) en pacientes con hipertensión pulmonar

Cuantificar el grado de asincronía del septum interventricular con los índices de fase (pico de fase, desviación estándar y ancho de distribución del histograma de fase), con la técnica SPECT en pacientes con hipertensión pulmonar

Establecer si existe una correlación entre el grado de asincronía del septum interventricular medida por SPECT y la presión sistólica de la arteria pulmonar medida por cateterismo cardiaco y/o ecocardiograma transtorácico

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo y transversal en una población de pacientes seleccionada perteneciente al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar idiopática o asociada a enfermedad pulmonar de enero de 2008 a junio de 2012. Se revisó los estudios de tomografía computada con emisión de fotón único (SPECT) de este grupo de pacientes y se evaluó la presencia de alteraciones en la contracción del septum interventricular y la medición de 3 índices de sincronía (pico de fase, desviación estándar y ancho de distribución), y se correlacionó con el grado de hipertensión pulmonar medida por ecocardiograma. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.20. Se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo.

Criterios de inclusión

Pacientes ≥ 18 años con registro en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 o asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxia

Se escogió a pacientes con un estudio de tomografía computada con fotón único (SPECT) sincronizado y con un estudio de cateterismo cardiaco derecho y/o un ecocardiograma transtorácico con mediciones de presión sistólica de la arteria pulmonar con una diferencia menor a 3 meses.

El parámetro ecocardiográfico que se empleo para definir hipertensión pulmonar a partir de la medición de la velocidad de flujo regurgitante tricuspídeo fue una presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) estimada >35 mmHg

Criterios de exclusión

Pacientes con enfermedad valvular, miocardiopatías (dilatada, hipertrófica y restrictiva), cardiopatías congénitas, cortocircuitos intracardiacos o enfermedades del pericardio

Pacientes con evidencia gammagráfica de infarto o isquemia miocárdica

Pacientes con bloqueo de rama izquierda o dispositivos intracardiacos implantables (marcapaso, desfibrilador automático implantable o resincronizador)

7. METODOLOGÍA

Mediante el análisis de fase con SPECT sincronizado se evaluó la sincronía del septum interventricular. Los estudios obtenidos con SPECT sincronizado (8 o 12 cuadros por ciclo), fueron seleccionados y posteriormente se realizó procesamiento de imágenes con el programa ECTtoolbox de la Universidad de Emory, E. U. A.

Todas las proyecciones SPECT se generaron con la corrección de atenuación, dispersión y filtro de señal. Se obtuvo mapa polar de 17 segmentos a partir de las reconstrucciones con SPECT (de retroproyección filtrada, sin compensación por los factores físicos), mediante la interpolación lineal con el estudio de referencia. Se realizó un mapa polar de perfusión y un análisis funcional de los histogramas de la fase de cada paciente con hipertensión pulmonar. El análisis de fase permitió cuantificar el retraso de fase, desviación estándar del ángulo de fase, ancho de banda del histograma de fase y los retrasos de fase entre los segmentos con activación más temprana. El análisis de fase en aquellos segmentos en los que se demostró un mayor retraso con respecto al pico de fase se catalogó como la región más asincrónica de la contracción mecánica⁽⁹³⁻⁹⁸⁾. Posteriormente se correlacionó estos resultados con el nivel de presión sistólica de la arteria pulmonar medida por ecocardiograma.

8. RESULTADOS

Estadísticos descriptivos

Se estudió a 21 pacientes con el diagnóstico de hipertensión pulmonar con una edad promedio de 47.2 ± 18.4 años, con una frecuencia por género de 76.2% mujeres y 23.8% hombres, que se distribuyeron en 5 categorías según la clasificación clínica de hipertensión pulmonar basada en el consenso de Dana Point, 2008. En este trabajo se excluyó a los pacientes que pertenecían al grupo 2 de la clasificación (hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía). La distribución por grupos según el diagnóstico etiológico se muestra en la siguiente tabla y en el gráfico 1.

Diagnósticos

	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial pulmonar	10	47.6
Enfermedad pulmonar / hipoxemia	4	19.0
Enfermedad de tejido conectivo	1	4.8
Tromboembolia pulmonar crónica	3	14.3
Comunicación interatrial	3	14.3
Total	21	100.0

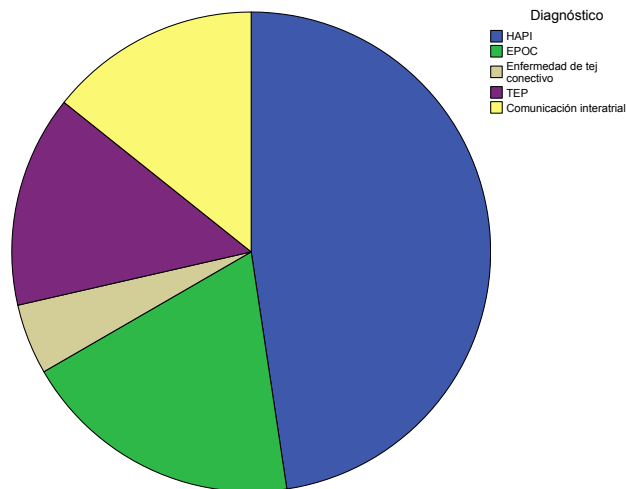
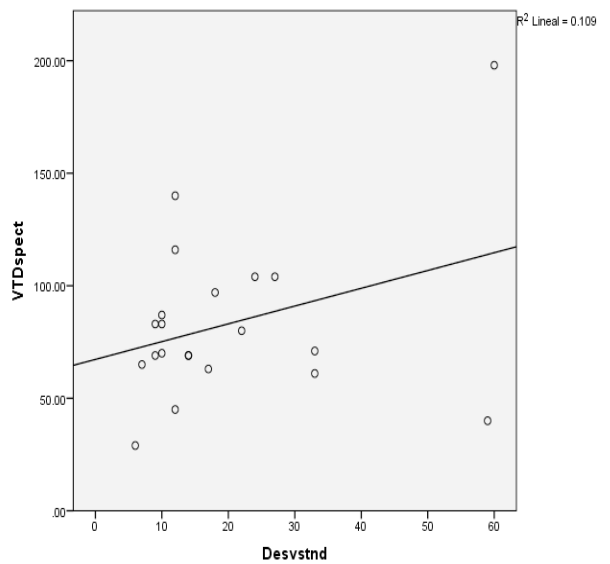
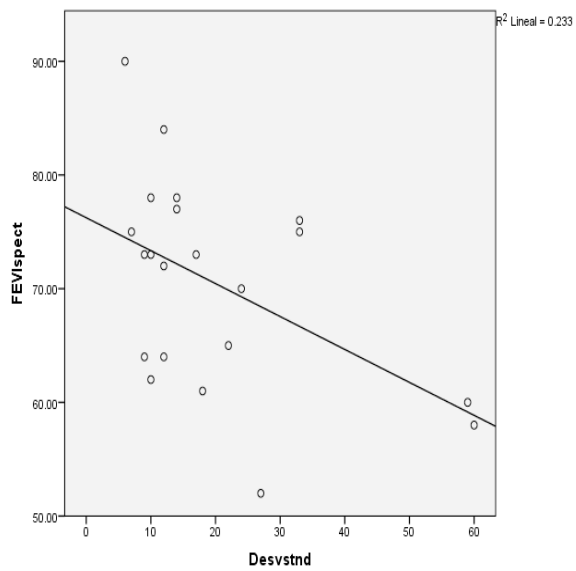
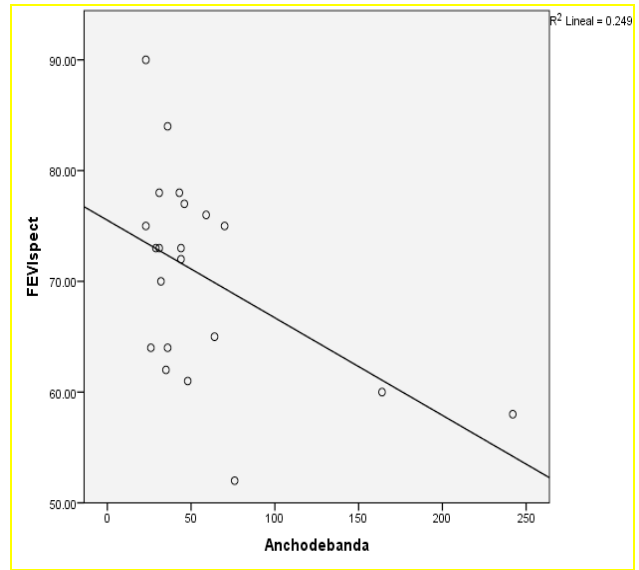
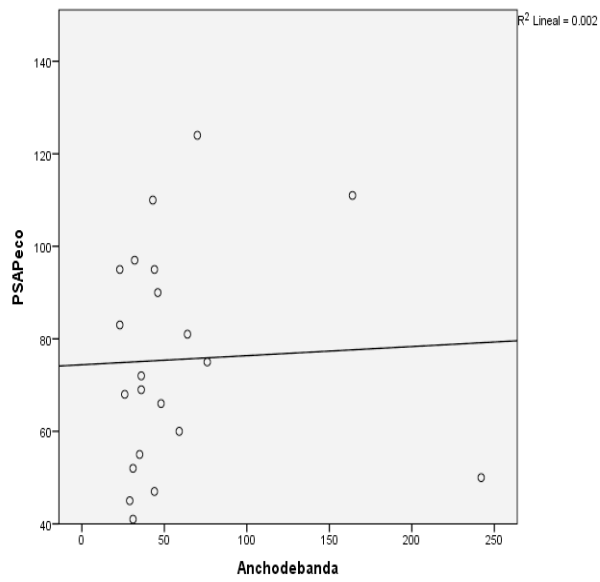
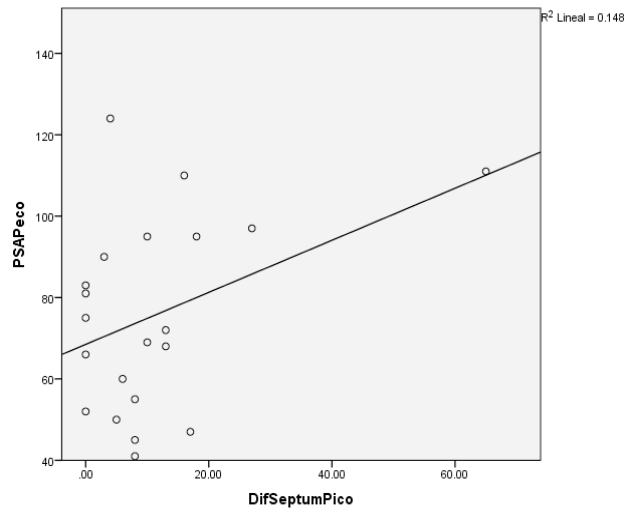
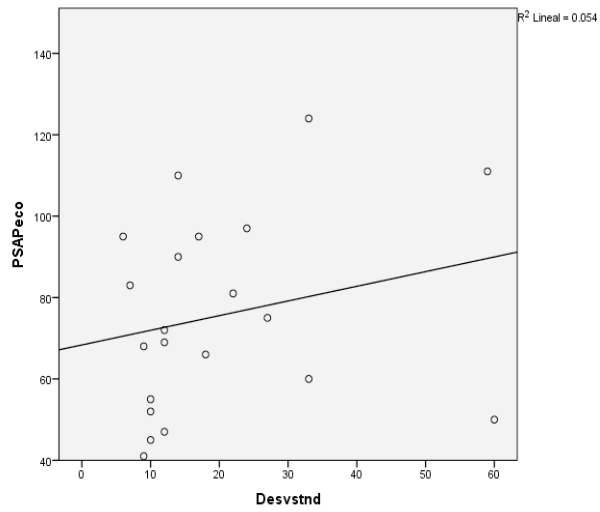


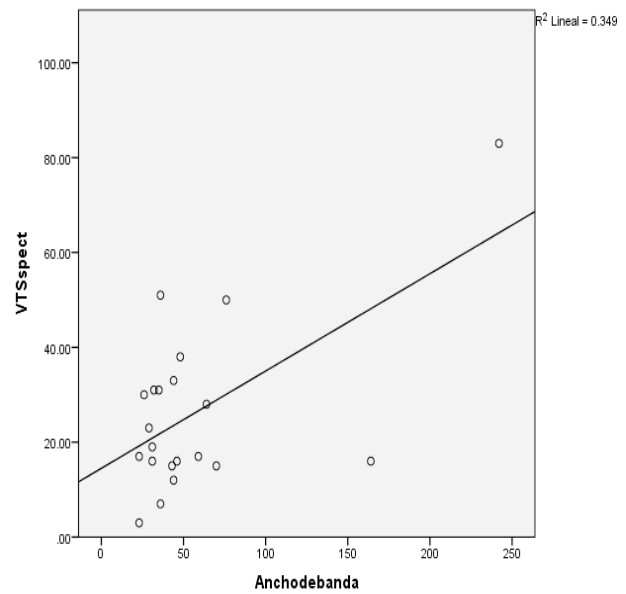
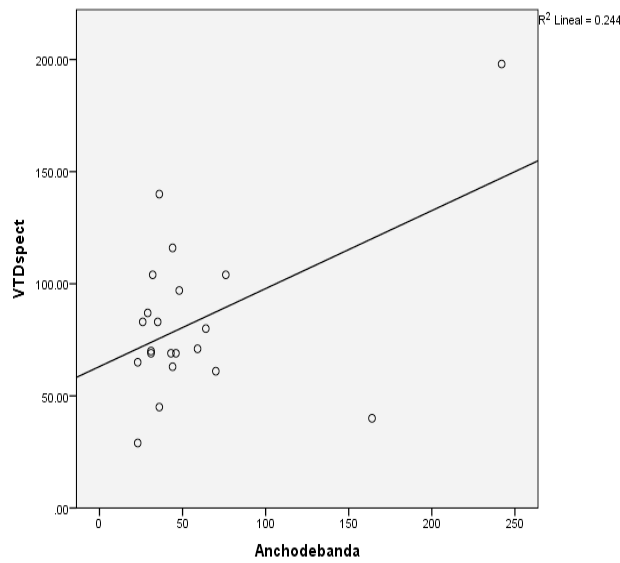
Gráfico 1. Distribución de pacientes por diagnóstico etiológico de hipertensión pulmonar. En nuestro grupo de estudio la mayoría de los pacientes pertenecen al grupo 1 de la clasificación de hipertensión pulmonar (hipertensión arterial pulmonar).

Correlaciones										
		PSAPeco	FEVIspect	VTDspect	VTSspect	MasaVI	PicoFase	Desvstnd	Anchobanda	DifSeptum Pico
	Correlación de Pearson	1	.167	-.431	-.377	-.414	-.149	.233	.043	.385
PSAPeco	Sig. (bilateral)		.470	.051	.092	.062	.520	.310	.853	.085
	N	21	21	21	21	21	21	21	21	21
	Correlación de Pearson	.167	1	-.592**	-.758**	-.607**	.034	-.483 ⁺	-.499 ⁺	-.136
FEVIspect	Sig. (bilateral)	.470		.005	.000	.004	.882	.027	.021	.556
	N	21	21	21	21	21	21	21	21	21
	Correlación de Pearson	-.431	-.592**	1	.953**	.834**	-.087	.330	.494 ⁺	-.203
VTDspect	Sig. (bilateral)	.051	.005		.000	.000	.709	.144	.023	.377
	N	21	21	21	21	21	21	21	21	21
	Correlación de Pearson	-.377	-.758**	.953**	1	.843**	-.081	.434 ⁺	.591**	-.155
VTSspect	Sig. (bilateral)	.092	.000	.000		.000	.728	.049	.005	.502
	N	21	21	21	21	21	21	21	21	21
	Correlación de Pearson	-.414	-.607**	.834**	.843**	1	.310	.364	.526 ⁺	-.297
MasaVI	Sig. (bilateral)	.062	.004	.000	.000		.172	.105	.014	.192
	N	21	21	21	21	21	21	21	21	21
	Correlación de Pearson	-.149	.034	-.087	-.081	.310	1	.032	.061	-.413
PicoFase	Sig. (bilateral)	.520	.882	.709	.728	.172		.891	.794	.063
	N	21	21	21	21	21	21	21	21	21
	Correlación de Pearson	.233	-.483 ⁺	.330	.434 ⁺	.364	.032	1	.922**	.450 ⁺
Desvstnd	Sig. (bilateral)	.310	.027	.144	.049	.105	.891		.000	.041
	N	21	21	21	21	21	21	21	21	21
	Correlación de Pearson	.043	-.499 ⁺	.494 ⁺	.591**	.526 ⁺	.061	.922**	1	.313
Anchoband	Sig. (bilateral)	.853	.021	.023	.005	.014	.794	.000		.168
	N	21	21	21	21	21	21	21	21	21
	Correlación de Pearson	.385	-.136	-.203	-.155	-.297	-.413	.450 ⁺	.313	1
DifSeptumP	Sig. (bilateral)	.085	.556	.377	.502	.192	.063	.041	.168	
	N	21	21	21	21	21	21	21	21	21

Correlación de variables

La prueba de Pearson no mostró correlación significativa entre los valores de presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) medidos por ecocardiografía con las variables de asincronía, ni con la fracción de expulsión o volúmenes ventriculares (VTD, VTS). Si existe correlación negativa entre las variables de asincronía con la fracción de expulsión y correlación positiva con los volúmenes y la masa ventricular.





Aplanamiento septal y presión sistólica pulmonar

Al analizar el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar que tenían aplanamiento del septum interventricular no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararlos con los valores medios de PSAP medidos por ecocardiograma ($p=0.12$). Sin embargo, en el grupo en el que se demostró aplanamiento septal se observó una tendencia a valores mayores de PSAP en comparación al grupo sin aplanamiento septal.

PSAPeco

Aplanamiento septal	Media	N	Desv. tít.
No	61.00	5	17.088
Si	80.06	16	24.176
Total	75.52	21	23.790

Tabla datos estadísticos

			Suma de cuadrados	gl	F	Sig.
PSAPeco *	Inter-grupos	(Combinadas)	1384.301	1	2.647	.120
	Intra-grupos		9934.938	19		
Aplanamiento septal						
Total			11319.238	20		

Dilatación del ventrículo derecho y presión sistólica pulmonar

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores medios de presión sistólica pulmonar (PSAP) medida por ecocardiograma entre los grupos con dilatación leve, moderada o grave del ventrículo derecho ($p=0.176$). Sin embargo, se observó como tendencia valores de PSAP mayores en el grupo con dilatación grave.

PSAPeco			
Dilatación del VD	Media	N	Desv. típ.
Ligera	69.67	3	11.930
Moderada	53.67	3	18.583
Grave	81.07	15	24.417
Total	75.52	21	23.790

Asincronía septal y presión sistólica pulmonar

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores medios de presión sistólica pulmonar (PSAP) medida por ecocardiograma y entre los grupos con y sin asincronía septal ($p=0.95$).

PSAPeco			
Asincronía septal	Media	N	Desv. Típ.
No	74.50	2	12.021
Si	75.63	19	24.914
Total	75.52	21	23.790

Asincronía septal y dilatación del ventrículo derecho

Al realizar una prueba exacta de Fisher se observó una asociación estadísticamente significativa entre el grado de dilatación del ventrículo derecho con la presencia de asincronía septal ($p=0.029$).

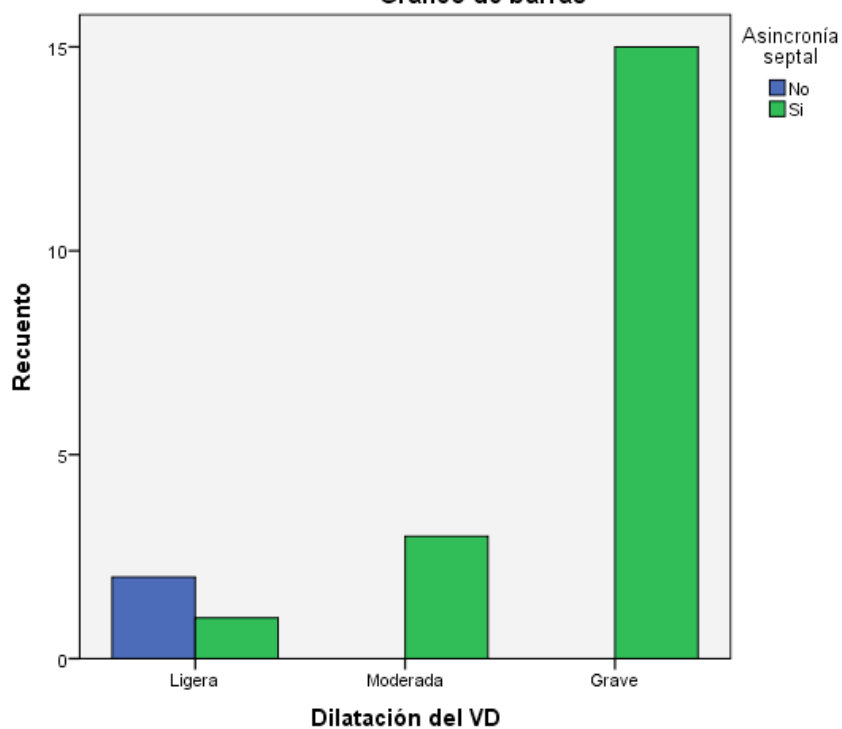
Tabla de contingencia Dilatación del VD * Asincronía septal

		Asincronía septal		Total
		No	Si	
Dilatación del VD	Ligera	2	1	3
	Moderada	0	3	3
	Grave	0	15	15
Total		2	19	21

Pruebas exacta de Fischer

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13.263 ^a	2	.001	.029
Razón de verosimilitudes	9.390	2	.009	.029
Estadístico exacto de Fisher	7.863			.029
Asociación lineal por lineal	9.798 ^b	1	.002	.014
N de casos válidos	21			

Gráfico de barras

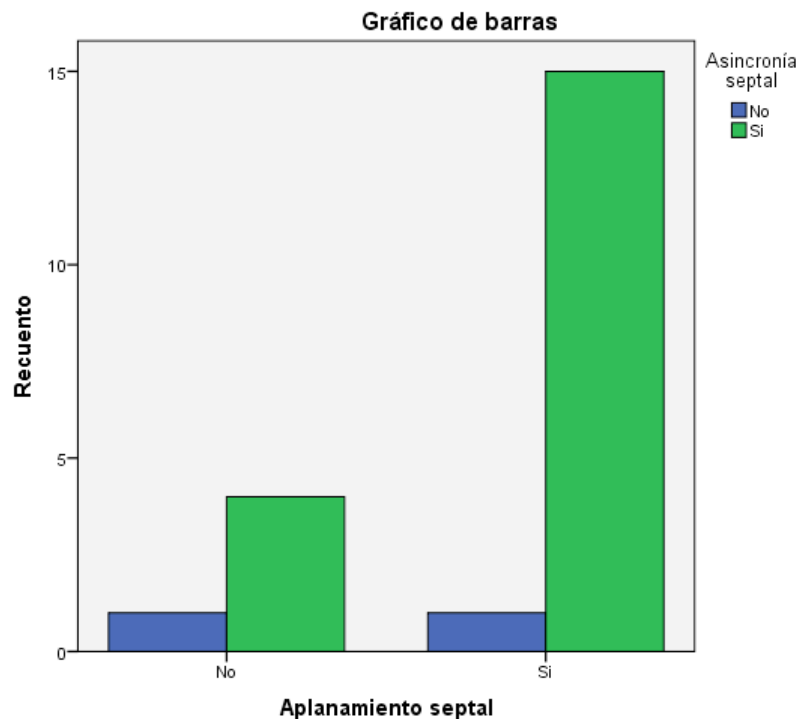


Aplanamiento y asincronía septal

No se encontró asociación significativa entre el aplanamiento septal con la presencia de asincronía del septum interventricular ($p=0.429$). Sin embargo, se observó que la mayoría de los casos que tenía asincronía septal también presentaban aplanamiento del septum interventricular.

Tabla de contingencia Aplanamiento septal * Asincronía septal

		Asincronía septal		Total
		No	Si	
Aplanamiento septal	No	1	4	5
	Si	1	15	16
Total		2	19	21



Pico de fase y aplanamiento septal

No se observó diferencia estadísticamente significativa entre las medias del pico de fase entre los grupos con y sin aplanamiento septal ($p=0.70$).

Pico de fase

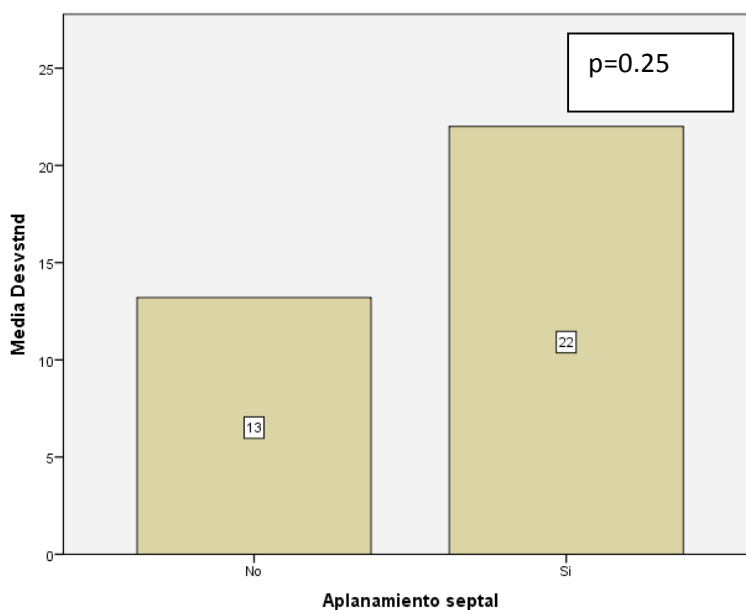
Aplanamiento septal	Media	N	Desv. típ.
No	138.80	5	14.890
Si	134.19	16	16.134
Total	135.29	21	15.608

Desviación estándar del ángulo de fase y aplanamiento septal

No se observó diferencia estadísticamente significativa entre las medias de la desviación estándar entre los grupos con y sin aplanamiento septal ($p=0.25$). Sin embargo, se observó una tendencia con valores de desviación estándar más elevados en el grupo con aplanamiento septal.

Desviación estándar del ángulo de fase

Aplanamiento septal	Media	N	Desv. típ.
No	13.20	5	7.918
Si	22.00	16	16.665
Total	19.90	21	15.349



Desviación estándar del ángulo de fase y dilatación del ventrículo derecho

No se observó diferencia estadísticamente entre las medias de la desviación estándar entre los grupos con diferente grado de dilatación del ventrículo derecho ($p=0.13$).

Desviación estándar del ángulo de fase

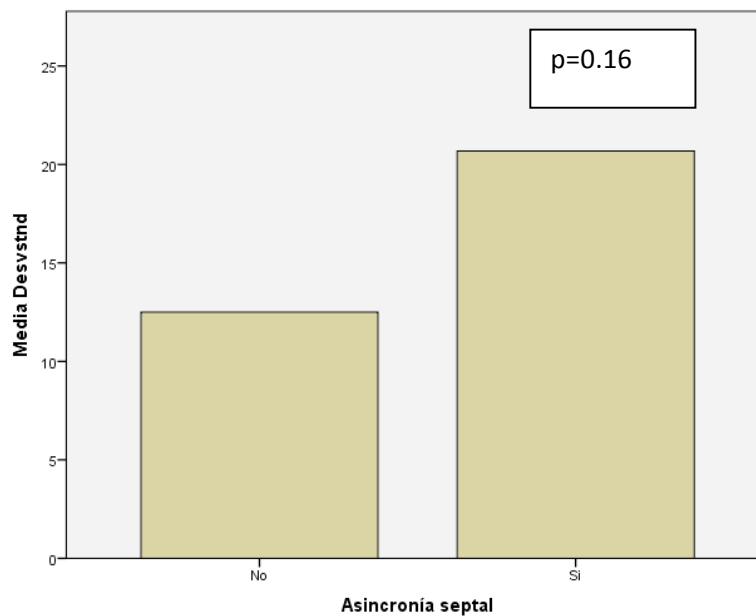
Dilatación del VD	Media	N	Desv. tıp.
Ligera	19.33	3	13.051
Moderada	15.33	3	10.116
Grave	20.93	15	17.086
Total	19.90	21	15.349

Desviación estándar del ángulo de fase y asincronía septal

No se observó diferencias estadísticamente significativas entre las medias de la desviación estándar entre los grupos, con y sin asincronía septal ($p=0.16$). Sin embargo, se observó una tendencia con valores de desviación estándar más altos en el grupo con asincronía septal.

Desviación estándar del ángulo de fase

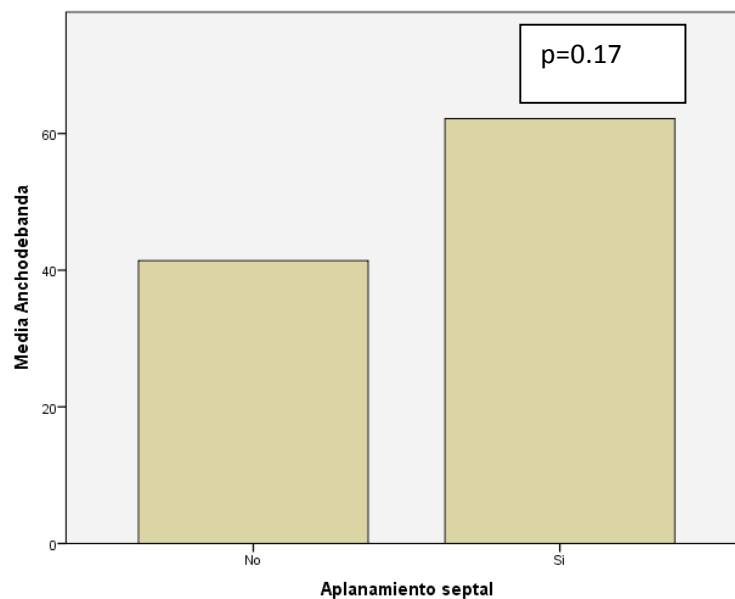
Asincronía septal	Media	N	Desv. tıp.
No	12.50	2	7.778
Si	20.68	19	15.864
Total	19.90	21	15.349



Ancho de banda del histograma de fase y aplanamiento septal

No se observó diferencia estadísticamente significativa entre las medias del ancho de banda del histograma de fase entre los grupos con y sin aplanamiento septal ($p=0.174$). Sin embargo, se observó una tendencia con valores de ancho de banda más elevados en el grupo con aplanamiento septal.

Aplanamiento septal	Media	N	Desv. típ.
No	41.40	5	20.840
Si	62.19	16	58.314
Total	57.24	21	52.150

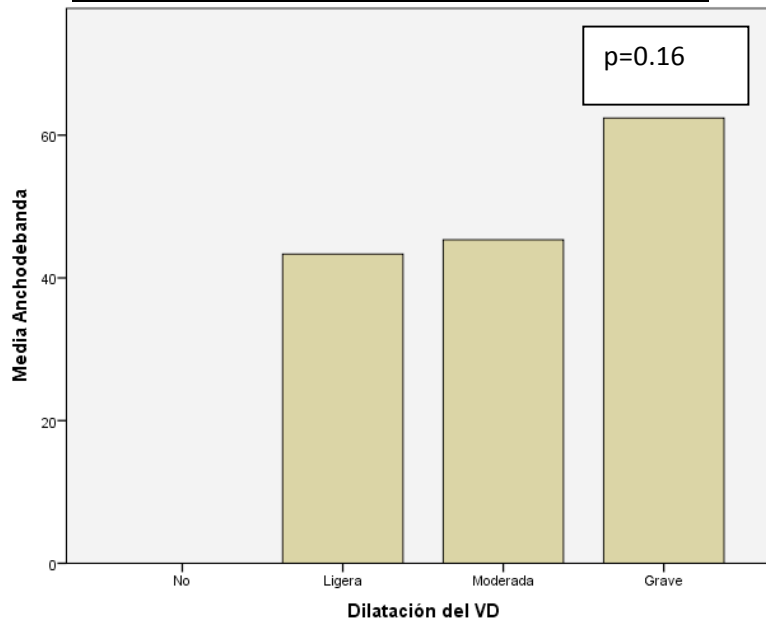


Ancho de banda del histograma de fase y dilatación del VD

No se observó diferencia estadísticamente significativa entre las medias del ancho de banda del histograma de fase entre los grupos con diferente grado de dilatación del ventrículo derecho ($p=0.161$). Sin embargo, se observó una tendencia con valores de ancho de banda más elevados en el grupo con dilatación grave del ventrículo derecho.

Dilatación del VD	Media	N	Desv. típ.
Ligera	43.33	3	18.448

Moderada	45.33	3	26.577
Grave	62.40	15	60.293
Total	57.24	21	52.150

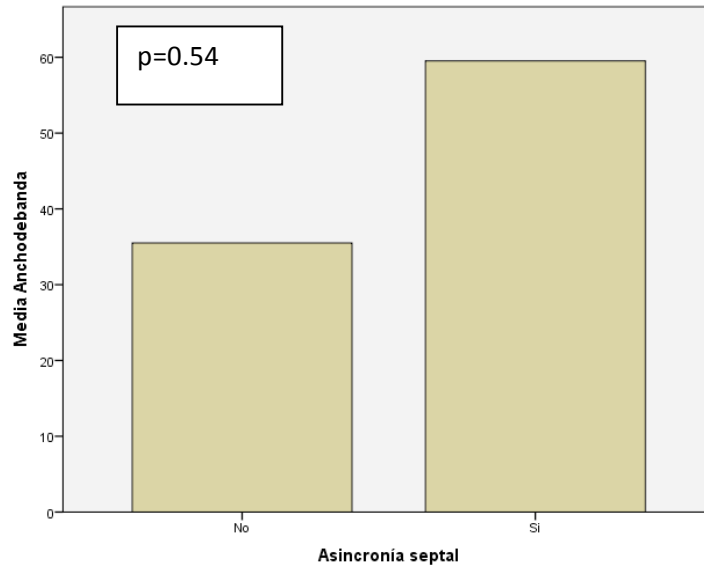


Ancho de banda del histograma de fase y asincronía septal

No se observó diferencia estadísticamente significativa entre las medias del ancho de banda del histograma de fase entre los grupos con y sin asincronía septal ($p=0.54$). Sin embargo, se observó una tendencia con valores del ancho de banda más elevados en el grupo con asincronía septal.

Ancho de banda del histograma de fase

Asincronía septal	Media	N	Desv. típ.
No	35.50	2	17.678
Si	59.53	19	54.281
Total	57.24	21	52.150

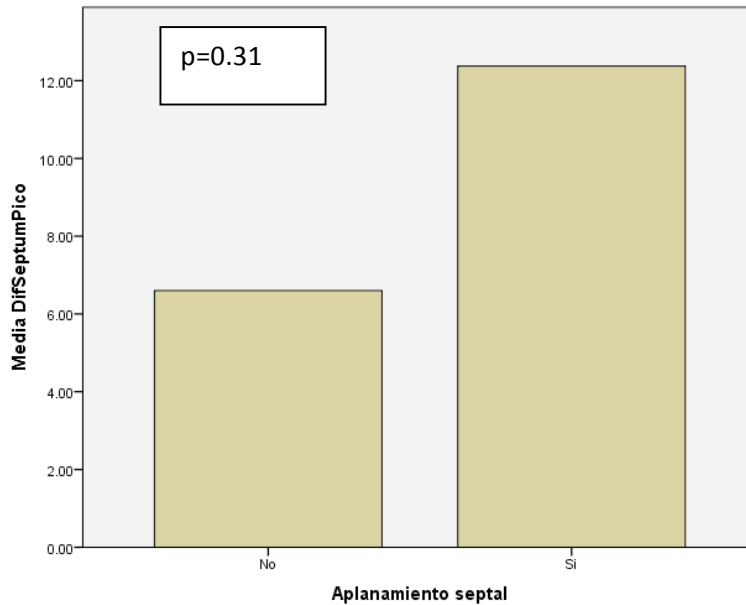


Diferencia del septum-pico de fase y aplanamiento septal

No se encontró diferencias estadísticamente significativa entre las medias de la diferencia septum-pico de fase entre los grupos con y sin aplanamiento septal ($p=0.31$). Sin embargo, se observó una tendencia con valores más altos de esta diferencia en el grupo con aplanamiento septal.

Diferencia septum-pico de fase

Aplanamiento septal	Media	N	Desv. típ.
No	6.6000	5	7.05691
Si	12.3750	16	15.85718
Total	11.0000	21	14.31433

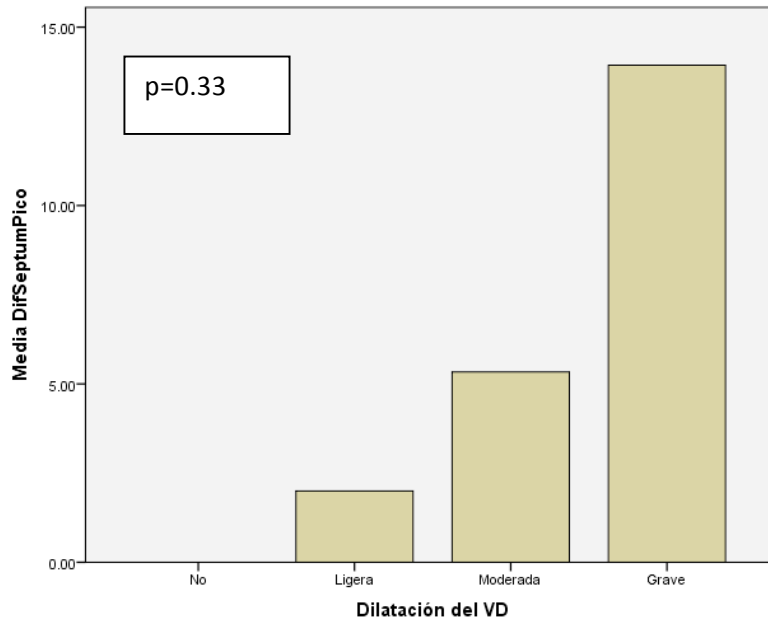


Diferencia del septum-pico de fase y dilatación del ventrículo derecho

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las medias de la diferencia septum-pico de fase entre los grupos con diferentes grados de dilatación del ventrículo derecho ($p=0.338$). Sin embargo se observó una tendencia con valores más altos de esta diferencia en el grupo con dilatación grave del ventrículo derecho.

Diferencia del Septum-pico de fase

Dilatación del VD	Media	N	Desv. Típ.
Ligera	2.0000	3	3.46410
Moderada	5.3333	3	4.61880
Grave	13.9333	15	15.95291
Total	11.0000	21	14.31433



Frecuencias

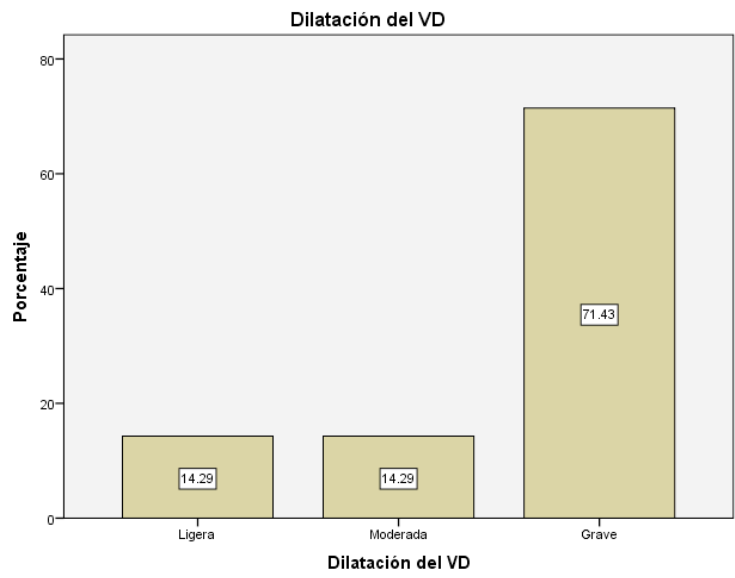
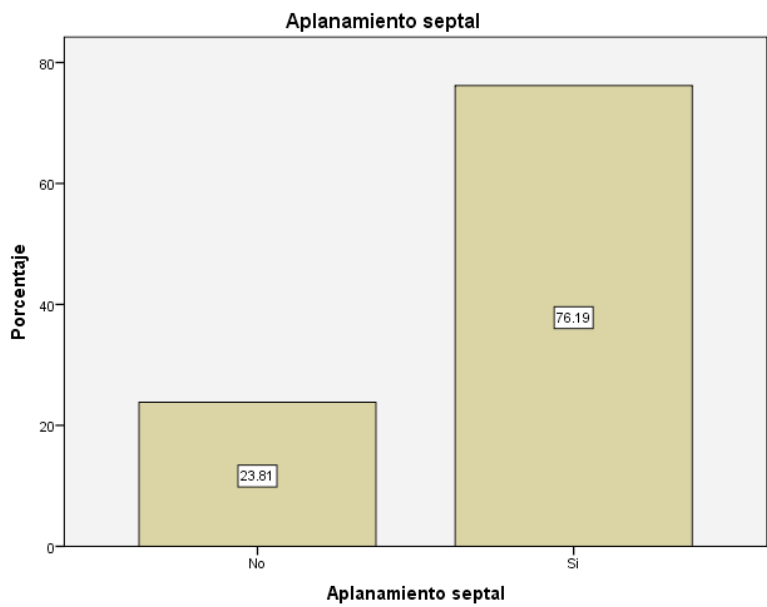
A continuación se muestran las frecuencias expresadas en porcentajes de las variables: aplanamiento septal, dilatación del ventrículo derecho y asincronía septal. En el grupo estudiado predominó el aplanamiento septal (76.2%) y la asincronía del septum interventricular (90%).

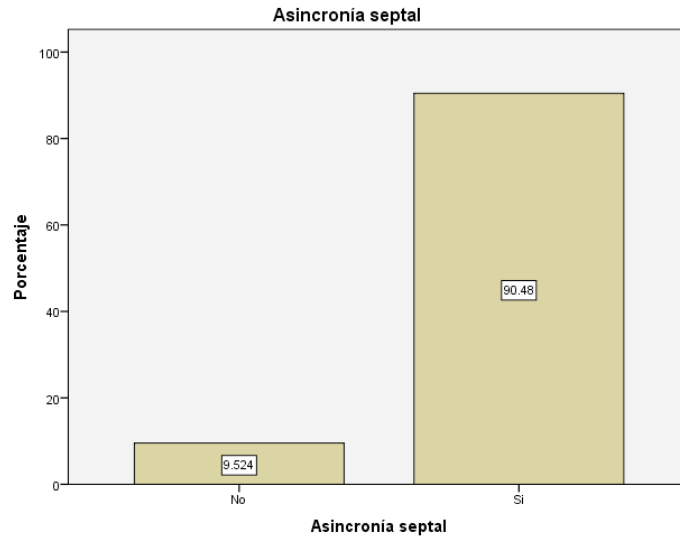
Aplanamiento septal

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	5	23.8	23.8	23.8
Válidos Si	16	76.2	76.2	100.0
Total	21	100.0	100.0	

Dilatación del VD

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ligera	3	14.3	14.3	14.3
Válidos Moderada	3	14.3	14.3	28.6
Grave	15	71.4	71.4	100.0
Total	21	100.0	100.0	





Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
DifSeptumPico	21	.00	65.00	11.0000	14.31433
N válido (según lista)	21				

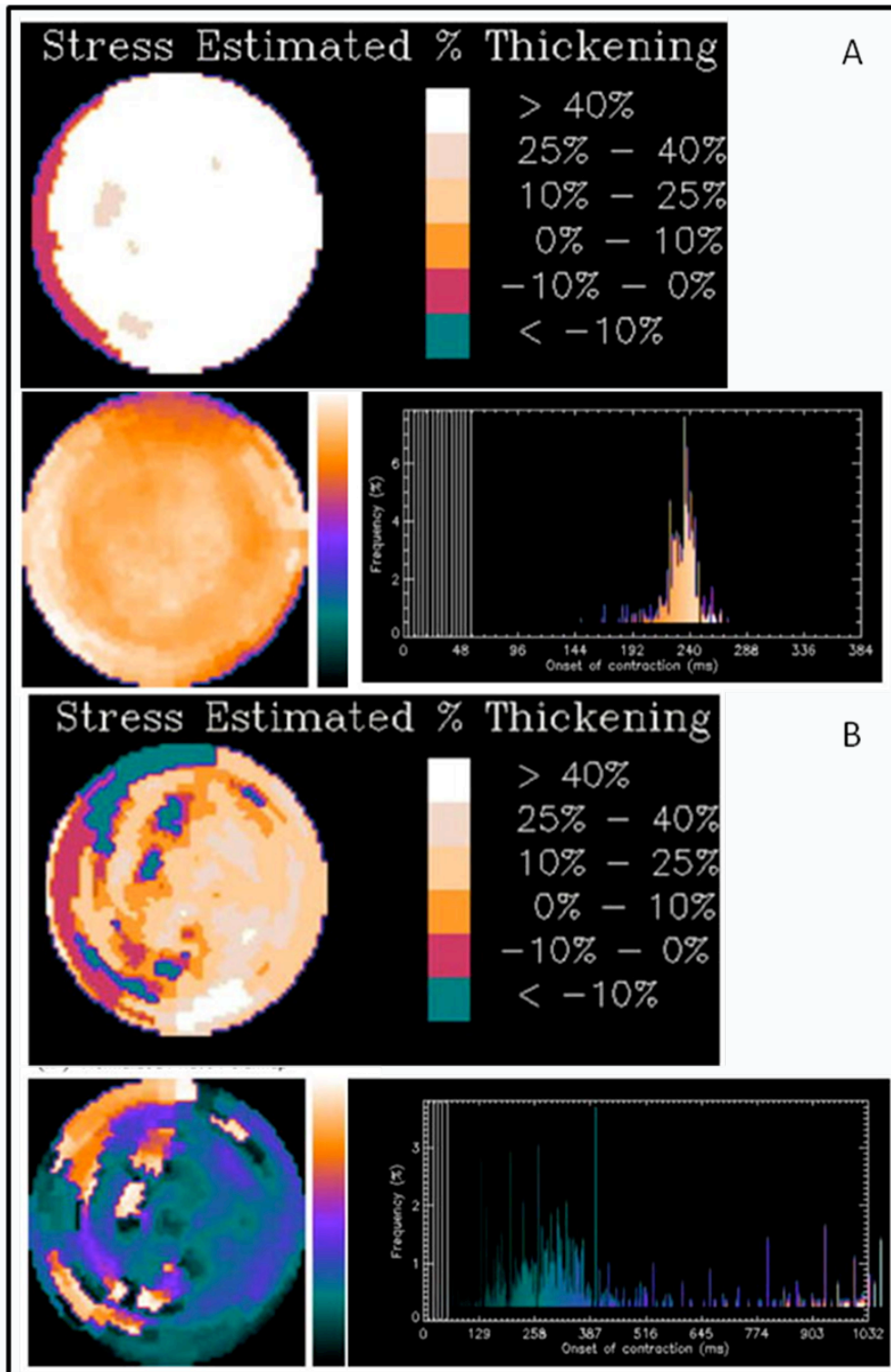


Figura 5. Estudio de perfusión miocárdica con SPECT sincronizado. A) mapa polar e histograma de fase normal. B) El mapa polar muestra un retraso significativo en la pared septal y región anteroseptal en comparación al resto de las paredes, que traduce disincronía del septum interventricular. El histograma muestra aumento en el ancho de banda.

9. DISCUSIÓN

Los pacientes con hipertensión pulmonar y que tienen desplazamiento del septum interventricular pueden alterar la función diastólica y sincronía de la contracción ventricular izquierda. En la actualidad existen diversos métodos de imagen no invasiva que permiten medir la sincronía ventricular izquierda, sin embargo, no existen estudios que demuestren la repercusión hemodinámica que tiene la hipertensión pulmonar sobre la sincronía y función del ventrículo izquierdo. En este trabajo se incluyó a 21 pacientes del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, con el diagnóstico de hipertensión pulmonar del grupo 1, 3, 4 o 5, de la clasificación clínica, que tenían un estudio de perfusión miocárdica con SPECT sincronizado y un ecocardiograma transtorácico con cálculo de PSAP. Se excluyó aquellos pacientes con evidencia de cardiopatía estructural, cardiopatía isquémica, enfermedades valvulares, miocárdicas o del pericardio o con dispositivos implantables. Se revisó los estudios de SPECT sincronizado de cada paciente y se obtuvo mediciones de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, volúmenes telesistólico y telediastólico, masa ventricular izquierda, aplanamiento septal e índices de sincronía (pico de fase, desviación estándar del ángulo de fase y ancho de banda del histograma de fase), obtenidos mediante el programa ECToolbox de la Universidad de Emory, E. U. A.

Los resultados del estudio basados en el programa estadístico SPSS demostraron que existe asincronía del septum interventricular en el 90% de los pacientes estudiados, y que el promedio de la diferencia en la contracción del septum con respecto al pico de fase fue de 11 grados con una desviación estándar del ángulo de fase de 14 grados, lo cual representa que el grado de asincronía del septum es de grado ligero.

El grado de asincronía ventricular izquierda en nuestro estudio no demostró tener correlación estadísticamente significativa con los valores de presión sistólica pulmonar (PSAP) medidos por ecocardiograma, sin embargo, se demostró una asociación significativa entre el grado de dilatación del ventrículo derecho y la presencia de asincronía septal ($p < 0.05$). Aunque no se encontró asociación entre el signo de aplanamiento septal con la presencia de asincronía del septum, si se observó una tendencia. Es importante mencionar que los valores obtenidos de presión sistólica pulmonar (PSAP) fueron obtenidos del ecocardiograma transtorácico y no del reporte del cateterismo cardiaco derecho, debido a que no todos los pacientes contaban con este estudio.

Los pacientes que mostraban un mayor grado de dilatación del ventrículo derecho mostraron también una tendencia en los índices de sincronía medidos por tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT), pero que no fue estadísticamente significativa.

Entre las limitaciones del estudio, se incluyen: el presente trabajo fue realizado en forma retrospectiva y basado en un registro histórico, lo cual impide la obtención de estudios de imagen ulteriores, muestra de pacientes relativamente pequeña por la baja frecuencia del padecimiento y que la mayoría de los pacientes con el diagnóstico de hipertensión pulmonar no contaban con un estudio de perfusión miocárdica con SPECT sincronizado. El parámetro que se consideró para medir el grado de hipertensión pulmonar fue la presión sistólica pulmonar (PSAP) estimada por ecocardiografía, debido a que no todos los pacientes contaban con cateterismo derecho y mediciones hemodinámicas para evaluar la sobrecarga de presión del ventrículo derecho. Además, debido a la adquisición de las imágenes en 8 cuadros/segundo no fue posible evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo, un aspecto que puede resultar interesante medir en esta población de pacientes que cursan con desplazamiento del septum interventricular a la izquierda. Finalmente, se requiere realizar un estudio prospectivo que permita establecer si la disincronía del septum interventricular tiene implicaciones pronósticas a mediano y largo plazo, y si se asocia a desenlaces cardiovasculares adversos.

10. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se estudio un grupo de pacientes con hipertensión pulmonar en el que se demostró asincronía del septum interventricular medida con tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT). La asincronía del septum interventricular fue medida en forma cualitativa y cuantitativa mediante el análisis visual del mapa polar y los índices de sincronía (pico de fase, desviación estándar del ángulo de fase y ancho del histograma de fase), obtenidos por SPECT.

En la población de pacientes estudiada se demostró que existe asincronía del septum interventricular en el 90% de los casos, pero esta es de grado ligero. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presión sistólica pulmonar (PSAP) medida por ecocardiograma y el grado de asincronía del septum interventricular. Sin embargo, se observó que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grado de dilatación del ventrículo derecho y la asincronía del septum interventricular.

Se requieren más estudios en los que se incluya una población de pacientes mayor, y seguimiento a largo plazo de la misma, para evaluar las implicaciones pronósticas de la asincronía del septum interventricular en esta población de pacientes.

Referencias

1. Rich S (ed). Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension, Evian, France, September 6-10, 1998, co-sponsored by The World Health Organization.
2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S43.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023.
4. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1088.
5. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100:520.
6. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, et al. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44:1502.
7. Friedman WF. Proceedings of National Heart, Lung, and Blood Institute pediatric cardiology workshop: pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 1986; 20:811.
8. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996; 9:787.
9. Hyduk A, Croft JB, Ayala C, et al. Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ* 2005; 54:1.
10. Abramowicz MJ, Van Haecke P, Demedts M, Delcroix M. Primary pulmonary hypertension after amfepramone (diethylpropion) with BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2003; 22:560.
11. Rich S, Rubin L, Walker AM, et al. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117:870.
12. Schaiberger PH, Kennedy TC, Miller FC, et al. Pulmonary hypertension associated with long-term inhalation of "crank" methamphetamine. *Chest* 1993; 104:614.
13. Loyd JE, Primm RK, Newman JH. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:194.
14. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997; 15:277.
15. Deng Z, Haghghi F, Helleby L, et al. Fine mapping of PPH1, a gene for familial primary pulmonary hypertension, to a 3-cM region on chromosome 2q33. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1055.
16. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67:737.

17. International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, et al. Heterozygous germline mutations in BMP2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26:81.
18. Fessel JP, Loyd JE, Austin ED. The genetics of pulmonary arterial hypertension in the post-BMP2 era. *Pulm Circ* 2011; 1:305.
19. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001; 345:319.
20. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:609.
21. Voelkel NF, Clarke WR, Higenbottam T. Obesity, dexfenfluramine, and pulmonary hypertension. A lesson not learned? *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:786.
22. Brenot F, Herve P, Petitpretz P, et al. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J* 1993; 70:537.
23. Delcroix M, Kurz X, Walckiers D, et al. High incidence of primary pulmonary hypertension associated with appetite suppressants in Belgium. *Eur Respir J* 1998; 12:271.
24. Albertson TE, Walby WF, Derlet RW. Stimulant-induced pulmonary toxicity. *Chest* 1995; 108:1140.
25. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 2006; 130:1657.
26. Gaine SP, Rubin LJ, Kmetzo JJ, et al. Recreational use of aminorex and pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 118:1496.
27. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34:1219.
28. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009; 360:1989.
29. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, Edwards WD. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:37.
30. Himelman RB, Dohrmann M, Goodman P, et al. Severe pulmonary hypertension and cor pulmonale in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1989; 64:1396.
31. Speich R, Jenni R, Opravil M, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991; 100:1268.
32. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:108.
33. Abramson, SV, Burke, JF, Kelly, JJ Jr, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1992; 116:888.

34. Shah RV, Semigran MJ. Pulmonary hypertension secondary to left ventricular systolic dysfunction: contemporary diagnosis and management. *Curr Heart Fail Rep* 2008; 5:226.
35. Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, et al. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:153.
36. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1119.
37. Alexopoulos D, Lazzam C, Borricco S, et al. Isolated chronic mitral regurgitation with preserved systolic left ventricular function and severe pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:319.
38. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:892.
39. Dallari R, Barozzi G, Pinelli G, et al. Predictors of survival in subjects with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Respiration* 1994; 61:8.
40. Bishop JM. Role of hypoxia in the pulmonary hypertension of chronic bronchitis and emphysema. *Scand J Respir Dis Suppl* 1971; 77:61.
41. Andersen CU, Mellekjær S, Hilberg O, et al. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: prevalence, prognosis and 6 min walk test. *Respir Med* 2012; 106:875.
42. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990; 97:27.
43. Bady E, Achkar A, Pascal S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; 55:934.
44. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81:1735.
45. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345:1465.
46. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; 91:741.
47. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, et al. Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1988; 93:1180.
48. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:833.
49. Budev MM, Arroliga AC, Wiedemann HP, Matthay RA. Cor pulmonale: an overview. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24:233.
50. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1158.
51. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S43.
52. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:20.
53. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American

- College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119:2250.
54. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:835.
 55. Yildiz OA, Onen ZP, Sen E, et al. Predictors of long-term survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Saudi Med J* 2006; 27:1866.
 56. Song JW, Song JK, Kim DS. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103:180.
 57. Baudouin SV. Oedema and cor pulmonale revisited. *Thorax* 1997; 52:401.
 58. Morrison DA, Klein C, Welsh CH. Relief of right ventricular angina and increased exercise capacity with long-term oxygen therapy. *Chest* 1991; 100:534.
 59. Mesquita SM, Castro CR, Ikari NM, et al. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med* 2004; 116:369.
 60. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation* 2007; 116:2992.
 61. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138:32.
 62. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999; 99:1600.
 63. CAIRD FI, STANFIELD CA. The electrocardiogram in asphyxial and in embolic acute cor pulmonale. *Br Heart J* 1962; 24:313.
 64. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972; 286:912.
 65. Benza R, Biederman R, Murali S, Gupta H. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1683.
 66. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; 93:391.
 67. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1:681.
 68. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102:29.
 69. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493.
 70. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361:1533.
 71. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54:1107.
 72. Mesquita SM, Castro CR, Ikari NM, et al. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med* 2004; 116:369.

73. Rich S, McLaughlin VV, O'Neill W. Stenting to reverse left ventricular ischemia due to left main coronary artery compression in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120:1412.
74. Kawut SM, Silvestry FE, Ferrari VA, et al. Extrinsic compression of the left main coronary artery by the pulmonary artery in patients with long-standing pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 83:984.
75. Fishman AP. Pulmonary hypertension and cor pulmonale. In: *Pulmonary Disease*, Fishman AP (Ed), McGraw Hill, New York 1989.
76. Tang KJ, Robbins IM, Light RW. Incidence of pleural effusions in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension patients. *Chest* 2009; 136:688.
77. Weitzenblum E, Apprill M, Oswald M, et al. Pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during an episode of peripheral edema. *Chest* 1994; 105:1377.
78. CAMPBELL EJ, SHORT DS. The cause of oedema in "corpulmonale". *Lancet* 1960; 1:1184.
79. Richens JM, Howard P. Oedema in cor pulmonale. *Clin Sci (Lond)* 1982; 62:255.
80. Schafer JA. Robert F. Pitts Memorial Lecture. Mechanisms coupling the absorption of solutes and water in the proximal nephron. *Kidney Int* 1984; 25:708.
81. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138:32.
82. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:833.
83. Budev MM, Arroliga AC, Wiedemann HP, Matthay RA. Cor pulmonale: an overview. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24:233.
84. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1158.
85. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S43.
86. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:20.
87. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119:2250.
88. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:835.
89. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 38:359.
90. Chen J, Garcia E, Folks R, et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: Development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Med*;12(6):687-695.
91. Trimble J, Borges-Neto S, Smallheiser S, et al. Evaluation of left ventricular mechanical dyssynchrony as determined by phase analysis of ECG-gated

- SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left ventricular dysfunction and conduction disturbances. *J Nucl Cardiol* 2007;14(3):298–307
92. Mansoor R, Heller G. Gated SPECT imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 1999;29(3): 271–278
 93. Baquero G, Davidson J, Penny-Peterson E, et al. Cardiac resynchronization therapy: evaluation of ventricular dyssynchrony and patient selection. *Arch Cardiol Mex* 2010; 80(4):289-300.
 94. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-1338.
 95. Sutton M, Ghio S, Plappert T, et al. Resynchronization reverses remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE) Study Group. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation* 2009;120:1858-1865.
 96. Chen J, Faber T, Cooke D, et al. Temporal resolution of multiharmonic phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT studies. *J Nucl Cardiol* 2008;15(3):383-391
 97. Zaret B, Baller G. *Clinical Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions*. Faber T, Chen J, Garcia E Chapter 4 – SPECT Processing, Quantification, and Display. Fourth Edition, Elsevier Inc 2010, p. 53–71
 98. Collom J, Case J, Bateman T. Electrocardiographically gated myocardial perfusion SPECT: Technical principles and quality control considerations. *J Nucl Med* 1998;39(4): 418–425