



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

**LA UTILIDAD DE LA MEDICINA NUCLEAR EN LA VALORACIÓN CARDIACA DE
LOS PACIENTES CON EPOC**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR E
IMAGINOLOGÍA MOLECULAR**

**PRESENTA:
DR. PAUL JAIME FLORES**

**TUTORES:
DR. ARTURO OREA TEJEDA
COORDINADOR DEL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA, INER**

**DR. JORGE MARTÍN SCHALCH PONCE DE LEÓN
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR, INER**

**DRA. DULCE GABRIELA GONZÁLEZ ISLAS
EPIDEMIOLOGA ADSCRITA AL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA, INER**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD MX.

NOVIEMBRE 2017



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.



Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias
Ismael Cosío Villegas

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director de Enseñanza

Dra. Margarita Fernández Vega
Subdirectora de Enseñanza

Dra. María del Carmen Cano Salas
Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

Dr. Jorge Martín Schalch Ponce de León
Profesor Titular de la Especialidad en Medicina Nuclear e Imagen Molecular
Jefe del Servicio de Medicina Nuclear

Dr. Arturo Orea Tejeda
Coordinador del servicio de Cardiología
Tutor de Tesis

Dra. Dulce Gabriela González Islas
Epidemióloga adscrita al servicio de Cardiología
Cotutora de Tesis

Dr. Luis Alberto Villalvazo Gutiérrez
Médico Radiólogo Adscrito al Servicio de Medicina Nuclear
Vocal

Dr. René Garibay Virués
Médico Nuclear Adscrito al Servicio de Medicina Nuclear
Vocal

Este trabajo lo dedico total y completamente a mis padres Alfredo y Hermila que me han dado todo para salir adelante, a pesar de las situaciones adversas han sabido apoyarme con todo su amor y cariño; podré caer pero saben que también me puedo levantar.

A Débora que ha estado acompañándome en este largo camino, quien mejor que ella que se dio cuenta de todos los retos y obstáculos que nos puso la vida para estar donde estamos, a pesar de que estamos en tiempos difíciles el apoyo no termina sigue siendo incondicional, no dudes que es recíproco, estaré siempre ayudándote en lo que me sea posible.

A Sebastián y a su hermosa familia que me han demostrado su constante presencia sin importar la distancia; gracias por estar ahí en el momento de crisis dónde más necesité la presencia de alguien como tú.

A mi hermano Omar y Fernanda que me han regalado tres hermosos sobrinos que contagian energía y felicidad cada vez que los veo.

A mi familia en general, que cada vez que voy de visita a Guanajuato siempre me reciben tan cálidamente como solo ellos pueden hacerlo.

Al Instituto por brindarme la atención necesaria para no desistir en el cumplimiento del deber y la culminación de esta especialidad.

Agradecimientos.

Al servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias "Ismael Cosío Villegas" en general a todo el personal que trabaja en este noble Hospital.

Al Dr. Jorge Martín Schalch Ponce de León, profesor titular de este curso de posgrado, por la paciencia que supo otorgarme, sin su ayuda creo que las cosas no hubieran mejorado para con mi persona. Gracias por el esfuerzo que dedica para que nosotros, los residentes, adquiramos los conocimientos más actuales en el ámbito de la Medicina Nuclear, por las rotaciones que gestiona para que salgamos a conocer otras formas de trabajo siempre con la premisa de tomar lo bueno, por enseñarnos a ver más allá, impulsarnos en dar a conocer nuestro trabajo, que las demás personas se den cuenta que lo que hacemos en el Instituto está bien hecho, que cuenta con la calidad necesaria para ser reconocido nacional e internacionalmente, sólo hace falta ganas de hacerlo con constancia.

Médicos adscritos al Servicio de Medicina Nuclear. Dr. René Garibay Virúes y su personalidad relajada. Al Dr. Luis Alberto Villalvazo Gutiérrez que con su paciencia y conocimientos me ayudó a entender la radiología de una manera sencilla y así tomarle un gusto especial a esa rama de la imagen.

Personal técnico y administrativo por la disposición en transmitir los procesos y técnicas para la realización de los estudios, las habilidades para poder resolver los problemas que se presentan en el día a día.

ÍNDICE

1. Marco Teórico.	
a) Introducción.	
b) Antecedentes.....	
c) Generalidades de la cardiología nuclear.....	
2. Planteamiento del problema.	
3. Justificación.....	
4. Pregunta de investigación.....	
5. Hipótesis	
6. Objetivos.	
6. Metodología.....	
8. Resultados.....	
9. Discusión.....	
10. Conclusiones.....	
11. Bibliografía.....	

LA UTILIDAD DE LA MEDICINA NUCLEAR EN LA VALORACIÓN CARDIACA DE LOS PACIENTES CON EPOC

MARCO TEÓRICO

Introducción.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) la define la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) como una enfermedad prevenible y tratable. Esta enfermedad tiene efectos extra pulmonares significativos que pueden contribuir a la gravedad de la patología en cada paciente. Su componente pulmonar es caracterizado por limitación de flujo aéreo crónico que no es totalmente reversible, es usualmente progresiva y asociada con respuesta inflamatoria pulmonar a partículas nocivas y gases⁽¹⁾

Anteriormente la EPOC se definía en términos de la presencia de bronquitis crónica y enfisema, pero ahora se conoce que tiene una patogénesis más compleja, por lo que las medidas objetivas de la función pulmonar deben de ser realizadas para establecer el diagnóstico⁽¹⁾

La Hipertensión Pulmonar (HP) leve a moderada es una complicación común en pacientes con EPOC y está asociada con riesgo incrementado de exacerbación y disminución de la sobrevida. La HP usualmente empeora durante el ejercicio, sueño y

en las exacerbaciones pulmonares. La remodelación vascular pulmonar en EPOC es la causa principal del incremento en la presión arterial pulmonar y se piensa que es el resultado de los efectos combinados de la hipoxia, inflamación y pérdida de capilares en el enfisema severo⁽²⁾

El cor pulmonale (CP) se define clásicamente como "hipertrofia del ventrículo derecho como consecuencia de enfermedades que afectan a la función y/o estructura de los pulmones, excepto cuando estas alteraciones pulmonares son el resultado de enfermedades que afectan principalmente el lado izquierdo del corazón" (OMS informe del comité de expertos 1963). Dado que esta definición no indica la presencia de insuficiencia cardíaca derecha, y dado que la presencia de edema no siempre implica que subyace a la insuficiencia cardíaca derecha en pacientes con EPOC estable, los términos cardiopatía pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha no son sinónimos. La HP, sin embargo siempre es el mecanismo patológico subyacente para la hipertrofia ventricular en el cor pulmonale⁽³⁾. En la radiografía de tórax en proyección antero-posterior el hallazgo típico del CP muestra ensanchamiento de las arterias pulmonares centrales debido a la hipertensión pulmonar. En la proyección lateral puede haber una pérdida de espacio aéreo retroesternal debido al crecimiento ventricular⁽⁴⁾.

El electrocardiograma puede mostrar una onda R dominante en V1 y V2 con onda S prominente en V5 y V6, u ondas R pequeñas y ondas S profundas a través del precordio⁽⁴⁾. Tales hallazgos electrocardiográficos son muy específicos, pero tienen una baja sensibilidad para CP. Por lo tanto, el electrocardiograma no se puede utilizar para descartar CP si hay una moderada a alta sospecha clínica de CP⁽⁴⁾.

En el ecocardiograma la hiperinsuflación en estos pacientes dificulta valorar el ventrículo derecho. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de Presión Arterial Pulmonar Sistólica (PSAP) estimado por ecocardiografía para el diagnóstico de HP fueron 76%, 65%, 93%, y 32% respectivamente (Arcasoy et al 2003)¹¹ cita. En ausencia de la estimación PSAP las cifras fueron del 84%, 56%, 96%, y 22% respectivamente. Aunque el valor predictivo negativo es lo suficientemente alta como para excluir HP, la presencia de anomalías en PSAP o ventrículo derecho requiere confirmación por cateterismo cardíaco derecho⁽³⁾

Antecedentes.

La aplicación de los isótopos en el estudio del aparato cardiovascular aparece descrita por primera vez en 1927, cuando se utilizó un contador de Geiger Müller por Blungart y Weis⁽⁷⁾ para calcular el tiempo de circulación entre ambos brazos utilizando radón endovenoso.

Desde entonces hasta el año 1970 no se comenzaron a realizar estudios de perfusión miocárdica, función ventricular y del infarto de miocardio en fase aguda. En 1975 Lebowitz y colaboradores⁽⁸⁾ utilizan el Talio 201 en trabajos experimentales y dos años más tarde Richie et al.⁽⁹⁾ publican los primeros estudios clínicos con este radionúclido. Desde esa fecha hasta la actualidad la cardiología nuclear ha evolucionado rápidamente, estableciéndose como especialidad consolidada dentro de la práctica médica, llegando a construir incluso una de las líneas más destacadas dentro de la medicina nuclear.

El desarrollo de nuevos radiofármacos, de las técnicas tomográficas y de los procesamientos informáticos ha permitido la evolución de los estudios de la cardiología nuclear, con mejor resolución de las imágenes y reducir el tiempo de procesamiento de las mismas.

A finales de los 80 se introdujo la técnica tomográfica (SPECT: single photon emission tomography), la cual permitió resolver el problema de la superposición de regiones del método planar⁽⁹⁾.

En la actualidad existen varias líneas de fármacos que se pueden marcar con ^{99m}Tc, como los isonitrosos que son de los más utilizados en la práctica médica,

específicamente el SESTAMIBI (hexaquis-metoxi-isobutil-isonitrilo), que tiene mejores características farmacocinéticas y de biodistribución, aunado a ello se pueden determinar características funcionales como los volúmenes ventriculares izquierdos en sístole y diástole, tiempo de llenado máximo y la tasa de llenado en reposo y en esfuerzo físico y farmacológico⁽¹⁰⁾

La ventriculografía isotópica en equilibrio es una técnica que permite valorar la función sistólica y diastólica de los ventrículos cardíacos y calcula, de manera incruenta, la fracción de expulsión global de ambos y la regional del izquierdo, así como calcular los volúmenes ventriculares. El estudio se realiza marcando eritrocitos autólogos con ^{99m}Tc lo que permite cuantificar de manera semi cuantitativa los volúmenes

Generalidades de la Cardiología Nuclear.

Los estudios gammagraficos cardiacos para el estudio de la función ventricular se dividen en: perfusión miocárdica y la ventriculografía isotópica en equilibrio. La gammagrafía de perfusión miocárdica en reposo y/o esfuerzo permite valorar la capacidad del ventrículo izquierdo de captar ^{99m}Tc -SESTAMIBI (hexaquis-metoxi-isobutil-isonitrilo); este compuesto tiene afinidad de introducirse a la mitocondria y permanecer dentro, es por eso que a mayor número de mitocondrias posea un tejido, mayor concentración tendrá del radiofármaco en su interior. Cuando se sincroniza la adquisición del estudio de perfusión miocárdica con el electrocardiograma se adquieren

imágenes en las fases del ciclo cardiaco lo que permite calcular cuantitativamente la función ventricular en determinada fase del ciclo cardiaco. Esta modalidad de estudio permite conocer volúmenes como la fracción de expulsión, los volúmenes ventriculares al final de la sístole la diástole, así como la tasa máxima de llenado ventricular y el tiempo que requiere para el llenado máximo. Estos valores se pueden comparar con los valores que se obtienen en un estudio ecocardiográfico, lo que tiene un valor agregado debido a que los resultados obtenidos en la gammagrafía de perfusión miocárdica no dependen de operador.

Cuando los volúmenes ventriculares se encuentran aumentados se habla sobre dilatación ventricular, si lo que está afectado es la fracción de expulsión ventricular es consecuencia de falla sistólica, si la tasa de llenado ventricular y el tiempo de llenado máximo están aumentados es indicativo de falla ventricular diastólica.

Planteamiento del problema.

La incidencia y prevalencia cada vez mayor del EPOC en la población mexicana y a nivel mundial tiene una tendencia progresiva hacia el aumento debido principalmente al tabaquismo.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” al ser un hospital de referencia para padecimientos pulmonares tiene una gran cantidad de pacientes con dicha enfermedad y a pesar de que este padecimiento es crónico, el tratamiento para evitar las exacerbaciones genera un enorme gasto al sector salud, aunado a ello, la pérdida de días laborables por los pacientes económicamente activos

que lo padecen generan un impacto económico extra a la sociedad; es por ello que la detección oportuna de las comorbilidades que puede llegar a tener esta población es de suma importancia para que reciban un tratamiento individualizado para mejorar su calidad de vida y en la medida de lo posible continúen con sus actividades cotidianas así como laborales, además de evitar una muerte prematura que es potencialmente prevenible.

Justificación.

El abordaje diagnóstico de los pacientes con EPOC debe ser multidisciplinario, y considerar el método diagnóstico que ofrezca la mayor certeza cuantitativa, y con poca variabilidad entre operadores y observadores.

Los estudios funcionales, como los de perfusión miocárdica con radionúclidos en reposo y/o esfuerzo físico o farmacológico tienen la capacidad de otorgar valores cuantitativos como volúmenes ventriculares en condiciones fisiológicas lo que es más cercano a la realidad. Además al ser un estudio que no depende del operador los datos arrojados son más certeros, por lo tanto no generan variabilidad que pudiesen crear sesgo al momento de evaluar la función ventricular, esto es de suma importancia en los pacientes con EPOC ya que debido a las alteraciones que le confiere su enfermedad, como los descritos por Ohira et al.⁽³⁾ en su estudio realizado en el 2014 es difícil evaluar la función ventricular por medio del ecocardiograma y aún menos, en esfuerzo físico

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

CUALES SON LAS PRINCIPALES “ALTERACIONES” EN LA FUNCION VENTRICULAR EN PACIENTES CON EPOC

Hipótesis.

Los pacientes con diagnóstico de EPOC tendrán alteración en los volúmenes sistólicos y diastólicos por los mecanismos propios adaptativos y compensatorios por el aumento en las resistencias vasculares esto tendrá como consecuencia un aumento de los volúmenes tanto en sístole como en diástole.

LOS PX CON DX DE EPOC TIENEN DISFUNCION VENTRICULAR Y ESTA SE VE ACENTUADA DURANTE EL ESFUERZO.

EN LOS VOLÚENES, RELAJACIÓN SISTÓLICOS Y DIASTÓLICOS

Los pacientes con diagnóstico de EPOC tendrán **DISFUNCION VENTRICULAR** (DILATACIÓN VENTRICULAR, RETRASO EN EL LLENADO DIASTÓLICO) Y **ÉSTA SE ACENTUA DURANTE EL ESFUERZO.**

Objetivos.

Valorar la función ventricular por medio de la Gammagrafía Cardíaca de Perfusión en Esfuerzo y/o Reposo en pacientes con EPOC

Estadificar de la severidad de la disfunción ventricular en los pacientes por medio de parámetros gammagráficos cuantitativos.

Valorar los volúmenes sistólicos y diastólicos de acuerdo a cada tipo de insuficiencia.

Correlacionar parámetros clínicos, estudios de imagen como la radiografía de tórax y la tomografía computada así como los estudios isotópicos para el abordaje integral y multidisciplinario en el manejo de dichos pacientes con la finalidad de individualizar los tratamientos a cada paciente.

Metodología.

Tipo de estudio.

Transversal

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Px con dx confirmado de EPOC del INER

Criterios de inclusión.

Pacientes diagnosticados con EPOC de acuerdo a gold vef/fvc menor a 0.70

gammagrafía de perfusión cardíaca

mayores de 40 años

Criterios de exclusión.

PROCEDIMIENTOS

Se realizó una revisión exhaustiva en la base de datos del servicio de medicina nuclear con la finalidad de obtener los resultados de los pacientes a los cuales se les haya realizado gammagrafía de perfusión cardiaca, así como la r revisión del expediente clínico para conocer las co-morbilidades y los métodos de abordaje por lo cual se les realizó su diagnóstico.

Analisis estadístico.

Los datos se presentan de la siguiente manera: las variables cualitativas en frecuencia y porcentaje, mientras que, para las variables cualitativas se realizó una prueba de Shapiro Will para determinar la normalidad de las variables, aquellas variables con distribución normal se presentan en media y desviación estándar y aquellas sin distribución normal como mediana y percentiles 25 y 75.

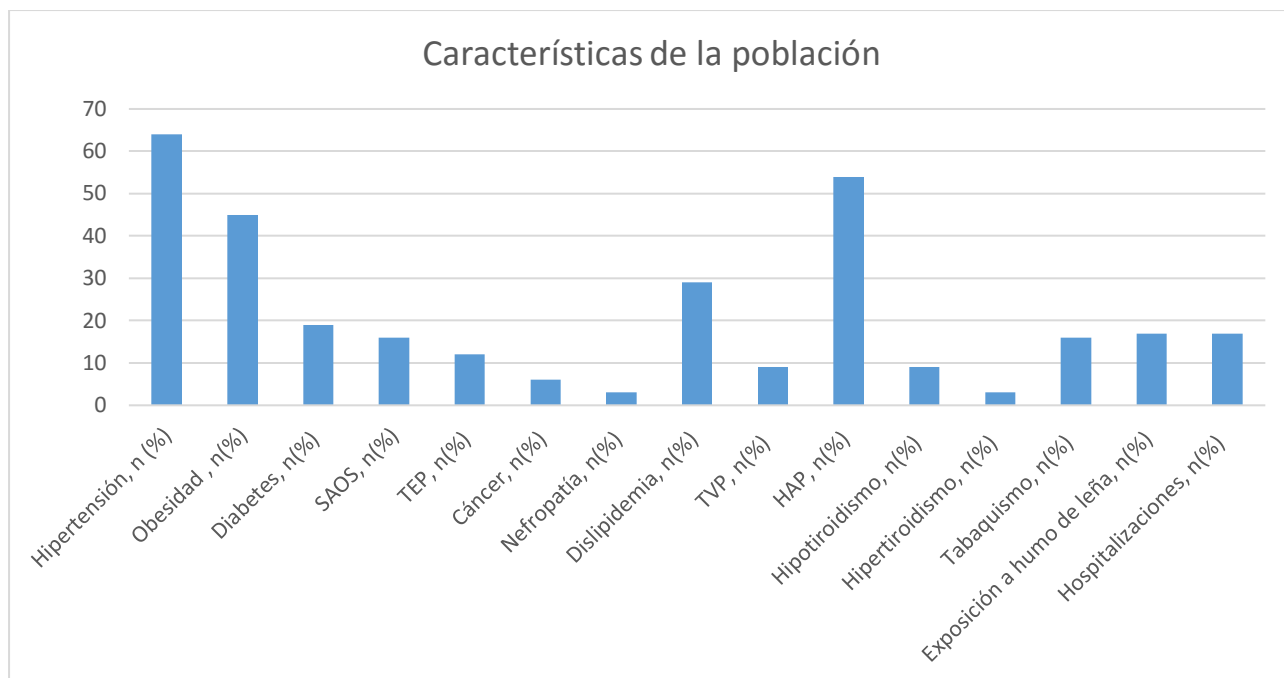
Con la finalidad de comparar a los sujetos durante el reposo y esfuerzo se realizó una t-student para muestras relacionadas cuando las variables presentaron distribución normal y Wilcoxon cuando las variables no tuvieron distribución normal. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.005$

Resultados.

Edad	64.55 +/- 14.32
Hombre, n (%)	19 (51.35)

Hipertensión, n (%)	20 (64.52%)
Obesidad , n(%)	14 (45.16%)
Diabetes, n(%)	6 (19.35%)
SAOS, n(%)	5 (16.13%)
TEP, n(%)	4 (12.9%)
Cáncer	2 (6.45)
Nefropatía	1 (3.23%)
Dislipidemia	9 (29.03%)
TVP	3 (9.68%)
HAP	17 (54.84%)
Hipotiroidismo	3 (9.68%)
Hipertiroidismo	1 (3.23%)
Tabaquismo	16 (51.61%)
Exposición a humo de leña	17 (58.62%)
Hospitalizaciones	17 (58.62%)

Tabla 1: Características de la población.



	Reposo	Esfuerzo		P
VFS	105 +/- 49	106 +/- 32		0.963
VFD	206 +/- 86 ml	178 +/- 63 ml	0.78 [-17.01 - 15.59]	0.264
FEVI	51% +/- 9%	45% +/- 13%		0.133
PFR	1.8 +/- 1.8	1.8 +/- 1.2		0.848

Tabla 2: Valoración del ventrículo derecho

SACAR PORCENTAJE DE CAMBIO

PORCENTAJE DE CASOS EN QUE SE CAE LA FE: ? QUE PASA CON EL OTRO VENTRICULO

	Reposo	Esfuerzo	% de cambio	P
VFS	69 +/- 84	91 +/- 137		0.291
VFD	142 +/- 102	158 +/- 150		0.386
FEVI	61% +/- 22%	59% +/- 27%		0.326
PFR	2.16 +/- 1.18	2.37 +/- 1.33		0.546

Tabla 3: Valoración del ventrículo izquierdo

T4. Valoreación del VI en sujetos con EPOC con un cambio repo esfuerzo FEVI < 5 %

T4. Valoreación del VD en sujetos con EPOC con un cambio repo esfuerzo FEVI < 5 %

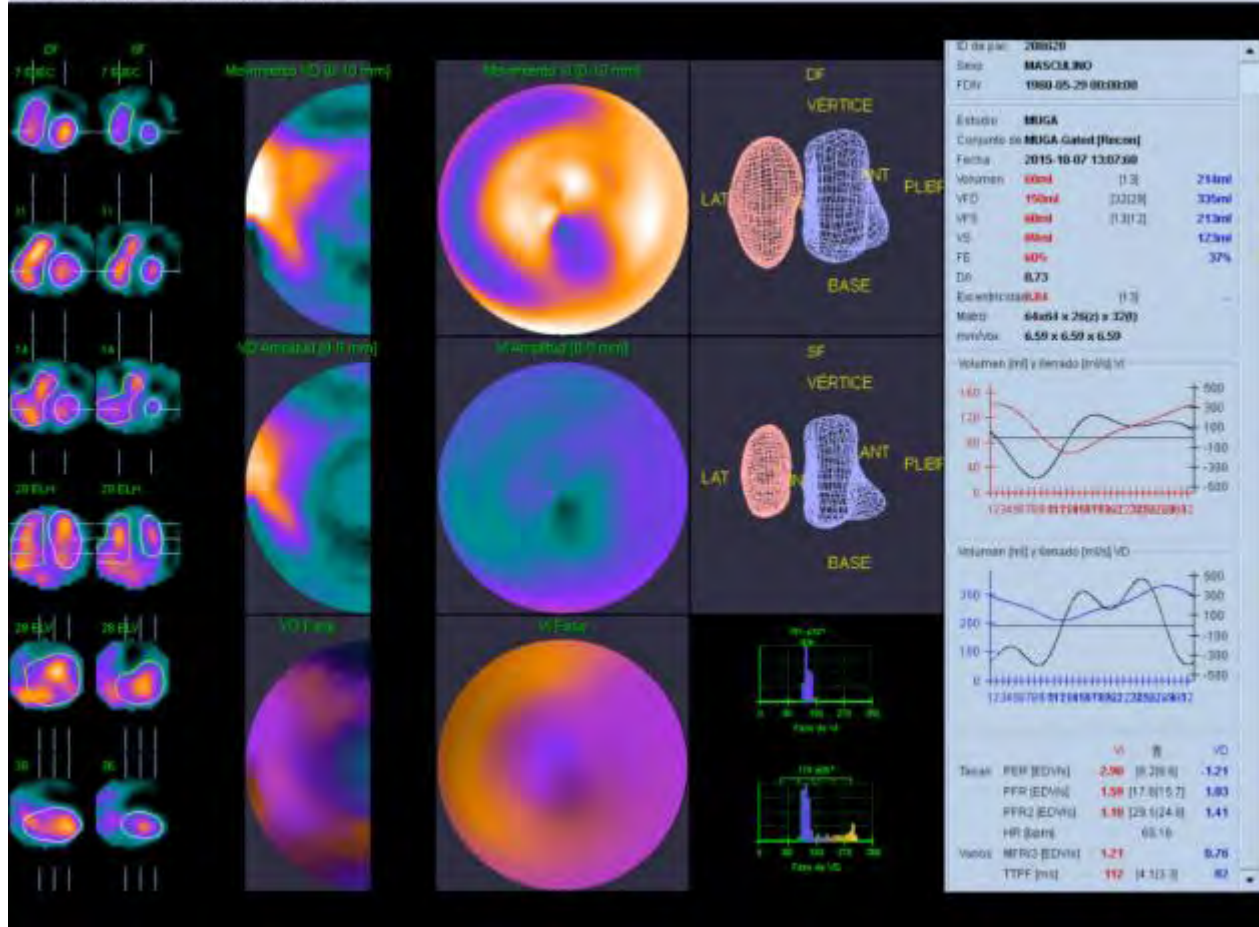


Imagen 1: Ventriculografía isotópica en equilibrio la cual muestra

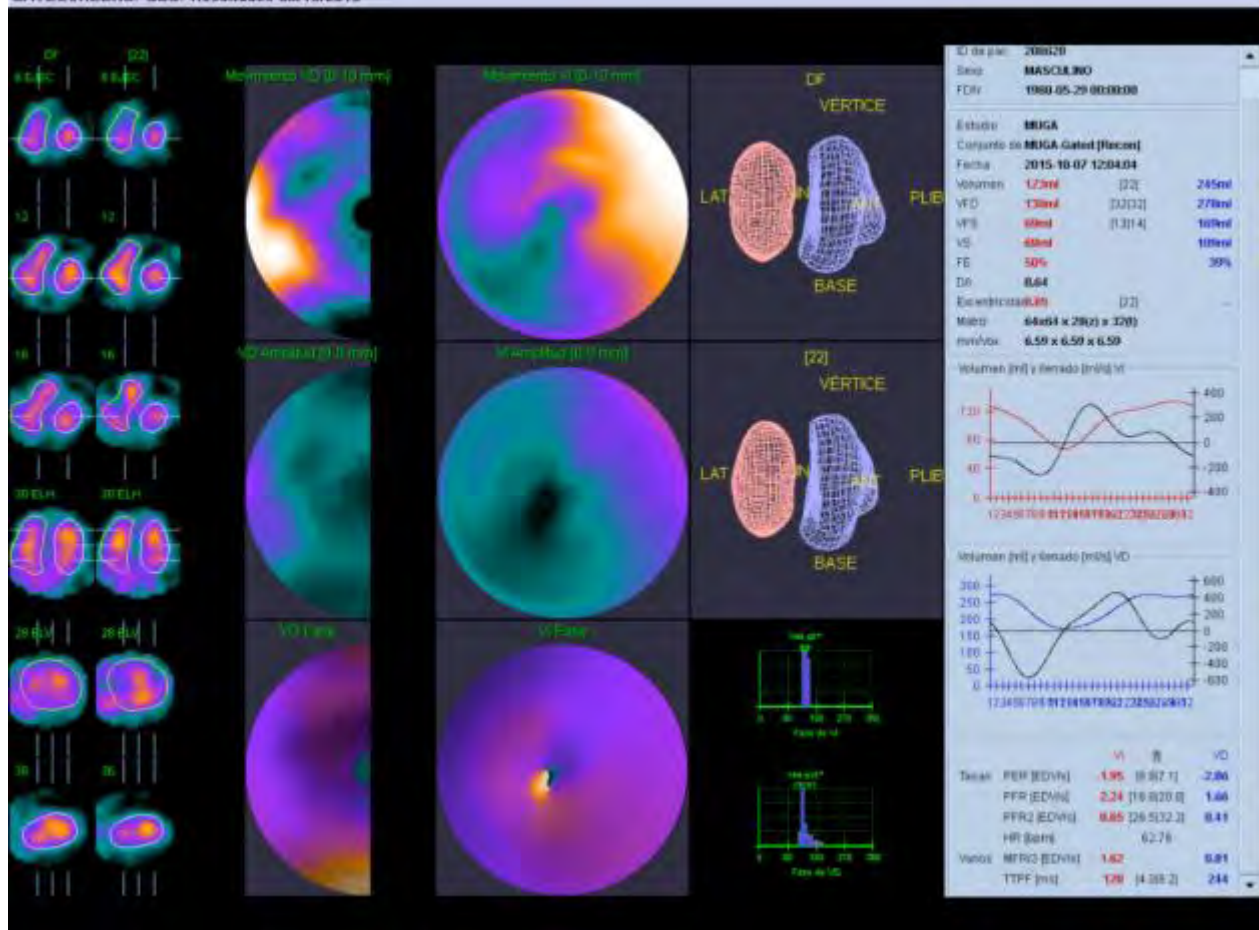


Imagen 2: Comparativamente con el estudio de reposo (imagen1) se puede observar una caída de la fracción de eyección así como un aumento de los volúmenes ventriculares lo que habla acerca de dilatación ventricular y falla sistólica.

Discusión.

El EPOC como es bien sabido es un problema de salud pública por la gran incidencia y prevalencia del padecimiento, y debido al gran número de pacientes que lo padece los tratamientos van encaminados a evitar una rápida progresión de la enfermedad y de las comorbilidades asociadas. El INER concentra a muchos de los pacientes con EPOC por las complicaciones que llegan a presentar, el manejo de estos pacientes es de forma multidisciplinaria ya que además de ofrecerles tratamiento para la salud respiratoria, se otorga terapia cognitivo-conductual para los que tienen adicción al tabaco por medio de la Clínica de Ayuda para Dejar de Fumar debido a que la principal causa de este padecimiento es el tabaquismo. Aunado a ello se ofrecen servicios paraclínicos para el diagnóstico y seguimiento como estudios de fisiología pulmonar como espirometría y estudios de imagen convencional como radiografía simple y tomografía. Dado que el manejo es multidisciplinario se puede solicitar algunos otros estudios como la gammagrafía de perfusión pulmonar lo cual permite valorar no sólo la perfusión sino la función ventricular y con ello tener los datos suficientes para otorgar al paciente un tratamiento integral y a la medida para cada persona.

Conclusiones.

Los estudios funcionales realizados mediante los métodos de medicina nuclear ofrecen información de suma importancia en varios padecimientos aun antes de que los síntomas clínicos se manifiesten, es por ello que se debe de tener muy en cuenta su existencia y la utilidad que ellos tienen para un manejo integral de los pacientes ya que

pueden impactar de una forma significativa en su calidad de vida y prevención de complicaciones a futuro. La gammagrafía de perfusión cardiaca tiene la peculiaridad de poder detectar disfunción ventricular izquierda en sístole y en diástole y debido a que los pacientes que padecen EPOC en el transcurso de su enfermedad llegan a desarrollar dicha disfunción es como se justifica la realización de dicho estudio desde el momento del diagnóstico y a través del seguimiento de las personas que lo padecen.

Bibliografía.

1. Balkissoon R, Lommatzsch S, Carolan B, Make B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Concise Review. *Med Clin N Am.* 2011:1125–1141.
2. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:1371–1385.
3. Ohira H, Beanlands RS, Davies RA, Mielniczuk L. The Role of Nuclear Imaging in Pulmonary Hypertension. *J Nucl Cardiol.* Aug 2014
4. Shujaat A, Minkin R, Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(3):273–282.
5. Boyce PD, Waxma. Pulmonary hypertension: Work in progress. *J Nucl Cardiol.* Jul/Aug 2003;10(4):413-423.
6. Burger IA, Husmann L, Herzog BA, Buechel RR, Pazhenkottil AP, Ghadri JR, et al. Main Pulmonary Artery Diameter from Attenuation Correction CT Scans in Cardiac SPECT Accurately Predicts Pulmonary Hypertension. *J Nucl Cardiol.* Jul/Aug 2011;18(4):634–641.
7. Blumgart HL, Weiss S. Studies on the velocity of blood flow. *J Clin Invest* 1927; 4: 1- 6.
8. Lebowitz E, Greene MW, Fairchild R. Thallium-201 for medical use. *J Nucl Med* 1975; 16: 151-155.
9. Richie JL, Trobaugh GB, Hamilton GW, Myocardial imaging with thallium-201 at rest and during exercise: Comparison with coronary arteriography and resting and stress electrocardiography. *Circulation* 1977; 56: 66-70.

10. Heart Failure Society of America. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *Journal of Cardiac Failure*. 2010;16(6):e1-e2.
11. Arcasoy, S., Christie, J., Ferrari, V., Sutton, M., Zisman, D., Blumenthal, N., Pochettino, A. and Kotloff, R. (2003). Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Patients with Advanced Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(5), pp.735-740.