



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

“DR. IGNACIO CHAVEZ”

**ANÁLISIS DE FASE CON VENTRICULOGRAFÍA RADIOISOTÓPICA EN
EQUILIBRIO: ASINCRONÍA DE CONTRACCIÓN COMO FACTOR
PRONÓSTICO DE ARRITMIAS VENTRICULARES EN PACIENTES CON
DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

PRESENTA:

DR. EDUARDO HERNANDEZ CASTILLO

MEXICO, DF. AGOSTO 2010

ASESORES DE TESIS





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.

ASESORES DE TESIS

Dr. Santiago Nava Townsend
Adscrito al servicio de Electrofisiología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



Dr. Salvador Hernández Sandoval
Adscrito al servicio de Cardiología Nuclear
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. en C. Luis Jiménez Angeles
Departamento de Cardiología Nuclear
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

AGRADECIMIENTOS

A Patty; cariño, eres la luz que ilumina mi vida, contigo lo cotidiano es una maravilla. Gracias por ser tú y por acompañarme por éste sendero. Te amo siempre.

A mi hija María Fernanda; te esperamos tanto y con tal ilusión... hoy que estás aquí una mirada tuya todo lo alivia.

A mis padres; que con su amor y dedicación me enseñaron el valor del trabajo, que han creído en mí toda la vida. Son un motivo de orgullo y los amo eternamente. Mamá... eres la mejor del mundo.

A mis hermanos... queridos Armando y Maritza, gracias por darme una sorpresa y felicidad tan grande (la familia crece). Han demostrado ser fuertes como pocos.

A Gloria... gracias por aceptarme y quererme como uno más de la familia. Mi deuda es infinita.

A mis amigos y hermanos de la vida; porque el vínculo que nos une va más allá de los muros que nos rodean.

Al Ingeniero Luis Jiménez por el apoyo y dedicación para la realización de este proyecto.

Al departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología por facilitar las labores del presente estudio.

INDICE

1. Título.....	i
2. Agradecimientos.....	ii
3. Indice.....	iv
4. Introducción.....	6
5. Marco Teórico.....	8
5.1 El problema de la Muerte Súbita.....	8
5.2 El DAI en la prevención de Muerte Súbita.....	10
5.3 Análisis costo-efectividad del uso del DAI.....	15
5.4 Estratificación de riesgo.....	17
6. Antecedentes.....	20
6.1 Imagen y Disincronía.....	20
6.2 VRIE y Análisis de Fase.....	22
7. Justificación.....	27
8. Hipótesis.....	28
9. Objetivos.....	29
10. Material y Métodos.....	30
10.1 Diseño del estudio.....	30
10.2 Selección de la muestra.....	30
10.3 Método estándar de obtención de imágenes VRIE.....	31
10.4 Análisis Estadístico.....	32

11. Resultados.....	33
12. Discusión	45
13. Conclusiones	49
14. Bibliografía.....	50

INTRODUCCION

Se define como muerte súbita (MS) de origen cardíaco al cese súbito de la actividad cardiaca con el consecuente colapso hemodinámico; por lo general secundaria a Taquicardia Ventricular (TV) o Fibrilación Ventricular (FV). Estos eventos ocurren comúnmente en el contexto de pacientes con cardiopatía estructural, particularmente Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) ⁽¹⁾.

A pesar de que las maniobras de reanimación cardiopulmonar, que incluyen compresiones torácicas y ventilación asistida, suministran de manera transitoria apoyo circulatorio, la única manera efectiva de terminar con el evento es la desfibrilación eléctrica ⁽²⁾. El éxito obtenido con el desfibrilador externo, llevó a Michel Mirowski a desarrollar un dispositivo implantable a mediados de la década de los años 60's. Es hasta 1980 que el primer Desfibrilador Automático Implantable (DAI) fue colocado en un ser humano ⁽³⁾, presentándose desde entonces un aumento dramático en el uso del dispositivo.

La evidencia que demostraba el beneficio en la sobrevida con el uso del DAI, se basaba en un inicio, en estudios observacionales de cohortes pequeñas de pacientes de muy alto riesgo. Es hasta 1996 que Moss y cols, publicaron el primer ensayo aleatorizado que mostraba mejoría en la sobrevida ⁽⁴⁾.

El DAI ha probado ser un método efectivo de prevención primaria y secundaria de MS de origen cardíaco en pacientes que presentan distintas variables clínicas de riesgo ^(4, 5, 6). Lo anterior a permitido su mayor aceptación e indicaciones más extensas para su uso.

En el 2005, los Centros de Servicios Medicare y Medicaid (CMS por sus siglas en inglés), valoraron en 500,000 el número de beneficiarios potenciales del DAI de acuerdo a los criterios actuales, con un costo de hasta \$30,000 dólares por dispositivo ⁽⁷⁾. Este estimado y el reto de predecir el riesgo de MS de manera individual, ha generado una preocupación legítima sobre el uso extendido del DAI hoy en día, sobretodo en algunos subgrupos de enfermos en los cuales el beneficio de la terapéutica no es muy claro. Es conocido que hasta 2/3 de los enfermos con un DAI no se benefician del dispositivo ⁽⁸⁾.

La estratificación del riesgo cardiovascular para la predicción de taquiarritmias ventriculares y MS, se ha basado tradicionalmente en la presencia de cardiopatía estructural, disfunción sistólica ventricular severa y antecedentes de arritmias potencialmente letales ⁽⁹⁾. Actualmente incluye además, marcadores de disfunción autonómica y substrato eléctrico cardiaco. En la literatura, existen pocos datos disponibles que identifiquen factores predictores de MS, o bien, que pronostiquen descargas apropiadas del DAI ⁽¹⁰⁾.

Quizá el principal problema radica en la dificultad que implica predecir la muerte por arritmias, considerando una arritmia letal como un fenómeno aleatorio que no puede ser previsto mediante marcadores habituales ⁽¹¹⁾. En un esfuerzo por mejorar la relación costo-efectividad de la terapéutica basada en la colocación de un DAI, se requiere el desarrollo de herramientas con un poder predictivo objetivo mayor.

MARCO TEORICO

El problema de la Muerte Súbita

La prevalencia de Insuficiencia Cardíaca (IC) en el Mundo ha aumentado en los últimos años, esto gracias al envejecimiento de la población, producto de la mejoría de la atención de las enfermedades cardiovasculares. A pesar de considerables avances científicos en el tratamiento, la mortalidad de los enfermos con IC sigue siendo elevada ^(12, 13). Lo anterior obliga a la detección de pacientes con factores de riesgo, que puedan beneficiarse de medidas preventivas.

En el 2007, datos de la American Heart Association (AHA) estimaron la cifra de pacientes con diagnóstico de IC en los Estados Unidos en 5.2 millones. Hoy se cree que existen alrededor de 23 millones de enfermos con este diagnóstico en el Mundo ⁽¹⁴⁾. Independientemente de la definición que se utilice, la prevalencia y la disfunción ventricular izquierda aumentan con la edad de manera exponencial ^(15, 16). Existen dos vertientes principales de tratamiento de IC; la primera es optimizar el manejo médico; la segunda es la prevención de arritmias ventriculares y MS.

La Muerte Cardíaca Súbita (MCS) se define como la muerte natural inesperada de causa cardíaca dentro de un corto periodo de tiempo, usualmente igual o menor a 1 hora desde el inicio de los síntomas, en personas sin condiciones previas que podrían parecer fatales. Abarca casi el 20% de todas las muertes en países desarrollados. La presencia de IC, independientemente de su etiología, aumenta la incidencia de MS, con datos que sugieren que el riesgo es mayor entre 6 y 9 veces que en la población general ^(17, 18). Se considera que la MS de origen

cardíaco contribuye con más del 50% de todas las muertes por causas cardiovasculares ⁽¹⁹⁾; ocurriendo la mayor parte de ellas como consecuencia de arritmias ventriculares, en el contexto de pacientes con cardiopatía estructural conocida ⁽²⁰⁾.

En los Estados Unidos, ocurren aproximadamente 450,000 MS de origen cardíaco al año. La gran mayoría se encuentran relacionadas con Enfermedad Arterial Coronaria (EAC), sin embargo, por lo general suceden como consecuencia de arritmias ventriculares letales en ausencia de un síndrome coronario agudo. En el Mundo, aproximadamente 3 millones de personas al año presentan MCS con una sobrevida <1%. Los Centros para el Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) publicaron datos recientes que señalan una supervivencia del 5% ⁽²¹⁾. A pesar de la reducción en la mortalidad por causas cardiovasculares, el número de casos de MCS al año, supera los fallecimientos por SIDA, cáncer de mama, cáncer de pulmonar y enfermedad vascular cerebral.

Decíamos que la gran mayoría de los pacientes que experimentan un evento de MS, tienen algún tipo de cardiopatía estructural; empezando por cardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, valvulopatías y alteraciones del sistema de conducción. Son éstas alteraciones estructurales las que proveen el sustrato para el desarrollo de taquiarritmias ventriculares y MS. Es importante, de igual manera, reconocer la influencia que tienen diversos factores como isquemia, cambios hemodinámicos, fluctuaciones de la respuesta autonómica, alteraciones electrolíticas y efectos proarrítmicos de fármacos en el inicio de arritmias ventriculares ⁽²²⁾. Si bien existen medidas terapéuticas para el

manejo de estos factores desencadenantes, una vez presente, el proceso de daño estructural es irreversible.

La Fibrilación Ventricular (FV) es el ritmo documentado en el 75% de los pacientes con MS, mientras que la Taquicardia Ventricular (TV) se presenta únicamente el 2% de los casos. Se desconoce con qué frecuencia ésta última precede y/o precipita FV ⁽²³⁾.

El DAI en la prevención de Muerte Súbita

El tratamiento de elección para la prevención de arritmias ventriculares y MS es el DAI, que ha demostrado una eficacia del 96% en el tratamiento de TV y FV ⁽²⁴⁾. El DAI fue originalmente desarrollado para reconocer éste tipo de arritmias letales y terminarlas automáticamente, entregando una descarga eléctrica de alta energía ⁽³⁾. En un inicio los dispositivos debían ser colocados mediante toracotomía, implantándose los electrodos en el epicardio; debido al tamaño del generador, era necesario realizar una bolsa en el tejido subcutáneo abdominal. Hoy en día, es posible colocar electrodos por vía intravenosa en el endocardio, que integran múltiples funciones y habilidades. Los DAI de última generación pueden entregar descargas de baja energía, pero además pueden aplicar terapia antitaquicardia y cuentan con función de marcapaso. Lo anterior, aunado a su excelente perfil de seguridad y desempeño, es entendible el gran auge que ha tenido esta terapéutica en los últimos años. El número de equipos instalados en la década pasada

aumento de 10,000 en 1990 a 90,000 en el año 2000. En el año 2006 alrededor de 160,000 dispositivos fueron colocados, tan solo en los Estados Unidos ⁽²⁵⁾.

Los primeros esfuerzos con el DAI fueron dirigidos hacia prevenir la MCS en pacientes sobrevivientes de un evento inicial. Se realizaron tres grandes estudios en los cuales se demostró de manera clara la eficacia del DAI en prevención secundaria. Los principales ensayos clínicos sobre prevención secundaria (AVID, CASH y CIDS) que incluyeron de forma general a pacientes con historia de paro cardíaco, taquicardia ventricular sostenida y síncope, fueron realizados para demostrar la superioridad del desfibrilador sobre la terapia antiarrítmica. El meta-análisis desarrollado por Connolly con los resultados de estos tres estudios, concluyó que de forma consistente se observó una reducción en la mortalidad total del 28%, con un mayor beneficio en pacientes con enfermedad cardíaca más avanzada ^(5, 26, 27).

Con la gran aprobación del DAI en sobrevivientes de un primer evento de MCS, la atención se dirigió a la prevención primaria. Este grupo de pacientes es potencialmente mucho mayor que en el caso de prevención secundaria. La tasa de sobrevida para un evento de MSC en los Estados Unidos es de sólo 5%; por lo tanto un número estratosférico de pacientes no logran ser candidatos para un DAI como prevención secundaria. Sin embargo la selección de candidatos ha sido mucho más difícil de definir.

Los principales estudios clínicos sobre prevención primaria (MADIT, MUSTT y DINAMITE), realizados en pacientes con historia de infarto al miocardio previo,

fracción de expulsión gravemente reducida, eventos de taquicardia ventricular no sostenida, inducibilidad de taquiarritmias ventriculares mediante estimulación programada y diversas escalas de evaluación de riesgo que incluía marcadores de tono autonómico, demostraron una marcada y consistente reducción en la mortalidad de etiología arrítmica, aunque no así en la mortalidad general ^(4, 6, 8).

Tanto el estudio MADIT como el MUSTT seleccionaron pacientes con fracción de eyección (FE) <35% ó <40% respectivamente, con cardiopatía isquémica, registro de TVMNS por Holter y TV inducida por Estudio Electrofisiológico (EEF). Se demostró una reducción significativa de la mortalidad en un seguimiento a 3 y 5 años, con respecto al tratamiento farmacológico estándar, primordialmente Amiodarona.

Las indicaciones de DAI determinadas por MADIT/MUSTT, no se modificaron hasta la aparición del estudio MADIT II que incluyó pacientes con cardiopatía isquémica y FE <30%, sin estratificación de riesgo ⁽²⁸⁾. El ensayo nuevamente comparó el DAI contra tratamiento farmacológico, demostrando una reducción de la mortalidad del 30% en un seguimiento a 20 meses. El beneficio en la supervivencia se debió enteramente a la reducción de los eventos de MCS y particularmente en enfermos con un segmento QRS >150 mseg. Posteriormente el estudio SCD-HeFT evaluó nuevamente el DAI contra Amiodarona en pacientes con IC y miocardiopatía dilatada de origen isquémico y no isquémico. La mortalidad total se vió reducida sobre Amiodarona en un 23% ⁽²⁹⁾.

Estos ensayos modificaron las indicaciones clínicas para la implantación de un DAI. Los CMS de los Estados Unidos, decidieron financiar la colocación de los dispositivos para prevención primaria, solamente en el escenario de un QRS > 120 mseg. Lo anterior generó gran controversia, además de un dilema ético/médico importante al considerarse ésta como una medida restrictiva y de control de gastos, contraria a cualquier evidencia científica.

Estudios como el COMPANION, en el cual se comparó el tratamiento farmacológico contra Terapia de Resincronización (TRC) y DAI en pacientes con IC de origen isquémico y no isquémico, FE <30% y QRS >120 mseg; demostraron una reducción de 28% en el riesgo de muerte y hospitalización a un año, así como una reducción del 36% en la tasa de mortalidad total para ambos grupos mediante TRC/DAI ^(10, 29).

Se han desarrollado diversos ensayos en prevención primaria de MCS en pacientes con Miocardiopatía dilatada de origen no isquémico. El estudio CAT y el AMIOVIRT sin embargo han sido más pequeños y los resultados no han sido tan positivos como los arriba mencionados debido a su tamaño ^(31, 32). A diferencia de los anteriores, el estudio DEFINITE, ligeramente mayor y con grupo control, sí demostró una tendencia a la reducción en la mortalidad total a 2 años de seguimiento, a favor del DAI ⁽³³⁾. También se ha estudiado el uso del DAI en condiciones médicas quizá menos comunes, pero asociadas a un alto riesgo de MCS, entre ellas: Miocardiopatía Hipertrófica, síndrome de QT largo y síndrome de Brugada. Algunos ensayos no aleatorizados sugieren un efecto en la sobrevida de

pacientes cuidadosamente seleccionados, sin embargo, hasta el momento la evidencia carece de peso estadístico.

En base a los estudios realizados, en enero del 2005 el CMS cambió sus políticas con respecto a la indicación del DAI de manera dramática ⁽⁷⁾. De acuerdo a esta nueva conducta se determinó aprobar el uso del dispositivo en pacientes con FE <35%, eventos documentados de TVMNS y TV inducible (criterios MADIT/MUSTT); pero además, se consideran enfermos con FE <30%, o bien <35% pero con clase funcional II ó III de la NYHA (claramente MADIT II / SCD-HeFT).

Las guías de práctica clínica disponibles tanto del American College of Cardiology (ACC) como del American Heart Association (AHA) y la European Society of Cardiology (ESC), utilizan un rango de FE para definir los pacientes candidatos a DAI, considerando un límite superior de entre 30% y hasta 40% en pacientes con clase funcional II-III de la NYHA ⁽³⁴⁾. Por otro lado, las directrices propuestas por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) actualizadas en julio de 2006 son muy concretas y aconsejan el implante en pacientes isquémicos con una FE < 30% y en clase funcional ≤ III de la NYHA que presenten un complejo QRS prolongado (≥ 120 ms), y restringe la indicación a pacientes con un perfil MUSTT si la FE < 35% ⁽³⁶⁾.

En sentido amplio, el DAI está indicado en todos los pacientes que tienen un riesgo no corregible de presentar arritmias ventriculares letales y cuya supervivencia no estuviera gravemente comprometida por otras enfermedades

concomitantes. Resulta clara, sin embargo, una cierta inconsistencia en las indicaciones de implante de DAI en las distintas guías. Esto es consecuencia de la variabilidad de perfiles de riesgo definidos en los diferentes ensayos clínicos.

Análisis costo-efectividad del uso de DAI.

Al día de hoy, el DAI ha estado disponible en la práctica clínica durante casi tres décadas. A pesar del escepticismo inicial, se ha demostrado su eficacia en la reducción de las tasas de MCS en pacientes de alto riesgo, muy superior al tratamiento farmacológico. El balance costo-efectividad de la implantación del DAI para prevención primaria en poblaciones de alto riesgo es difícil de determinar y las cifras estimadas varían ampliamente. La mayoría de los análisis realizados al respecto consideran un balance aceptable, sobretodo en países desarrollados. Sin embargo existen reportes de costos mucho más elevados ⁽³⁷⁾.

Las variables a considerar son muchas, entre ellas; el costo inicial del equipo y su implantación, el cambio del generador, la expectativa de vida proyectada y tasa de mortalidad de la población tratada, así como la seguridad y certidumbre de la terapia. Aunado a lo anterior, el balance costo-efectividad por lo general incorpora variables medibles de calidad de vida, lo que puede ser complejo, particularmente en el contexto de enfermedad cardíaca avanzada y múltiples patologías coexistentes.

Existe un estudio publicado en 2005 en el cual se realiza un modelo estadístico derivado del costo y análisis de resultados del uso profiláctico de DAI en

prevención primaria. De los 6 ensayos en los cuales se demostró beneficio en la mortalidad, se proyectó que el uso de DAI aumentaba de 1 a 3 AVAC (años ganados ajustados por calidad de vida), con un costo estimado de entre \$34,900 - \$70,200 dólares por año (MADIT, SCD-HeFT), dentro del rango de “aceptable” para países desarrollados (\$50,000 - \$100,000). Sin embargo, para el MADIT II los resultados no son tan alentadores, ya que se obtuvo un costo por AVAC de \$235,000 dólares ⁽³⁸⁾.

El AVAC ó QALY (Quality adjusted life-years) es una unidad de medida de las preferencias de los ciudadanos respecto a la calidad de vida que se ha producido o evitado combinada con los años ganados o perdidos de vida respecto de un determinado estado de salud.

Otra complicación en el análisis costo-utilidad, es que debe evaluarse la totalidad de la vida del dispositivo, ya que evidentemente los beneficios de sobrevida se vuelven mucho más plausibles con el tiempo. Acaso sea este el principal conflicto con estudios como el MADIT II y DEFINITE, con un seguimiento de escasos 20 y 29 meses respectivamente.

Las cifras proyectadas en los Estados Unidos y el Mundo, hablan de billones de dólares invertidos en el tratamiento de pacientes con IC, concretamente en el manejo farmacológico de la falla cardiaca y la prevención de arritmias letales y MCS ⁽²⁴⁾. Al aplicarse en poblaciones con beneficio comprobado (prevención secundaria), el DAI representa un excelente valor por el dinero empleado, a pesar de los costos iniciales ⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, en un gran porcentaje de los pacientes

que reciben el beneficio de ésta terapéutica, jamás se registra descarga alguna. Esto es cierto en mayor cuantía para ensayos en prevención primaria como el MADIT II y el SCD-HeFT, en los que menos del 40% de los pacientes recibió una descarga apropiada ^(28, 29). Quizá sea posible optimizar costos con una mejor estratificación del riesgo ⁽⁴¹⁾.

Estratificación de riesgo

Existe claramente una cierta inconsistencia en las indicaciones de implante de DAI en las distintas guías. Esto como consecuencia de la variabilidad de perfiles de riesgo definidos en los diferentes ensayos clínicos ⁽⁴²⁾. Resulta ser una paradoja epidemiológica la carencia de marcadores específicos de riesgo para muerte por arritmias.

Factores de riesgo cardiovascular comunes, como tabaquismo, hipertensión, dislipidemia, etc., son fácilmente identificables como marcadores de un mayor riesgo de muerte por cardiopatía ⁽²⁰⁾. Su principal limitante es que identifican primordialmente el riesgo de padecer la enfermedad subyacente, responsable de la MCS, en lugar de identificar el evento directamente responsable del fallecimiento. La utilidad de factores de riesgo convencionales en identificar subgrupos de alto riesgo en términos epidemiológicos es incuestionable y es de esperar que el ejercicio activo de intervenciones dirigidas a modificar o prevenir la aparición de estos, influenciará y reducirá el número de eventos finales. Sin

embargo el valor acumulado de estos factores es tan bajo para predecir arritmias letales y MCS, que se requiere de marcadores de riesgo mucho más específicos.

Mientras las indicaciones para la implantación de un DAI para prevención primaria se amplían, el principal método recomendado para la estratificación de riesgo depende en mayor medida de la FE. Es cuestionable el uso de un valor dicotómico como el criterio de mayor peso para decidir si se implanta un dispositivo de las características de un cardioverter. Si bien está comprobado el valor predictivo de la FE para MCS, se trata de un valor que varía ampliamente de un observador a otro y en el tiempo. Las mediciones ecocardiográficas de las dimensiones del ventrículo izquierdo pueden cambiar de manera significativa en cuestión de días en un mismo enfermo. Se ha demostrado que la variabilidad interobservador puede ser hasta de un 8.5% ⁽⁴³⁾.

También existen diferencias en la FE calculada de un mismo paciente, dependiendo del método utilizado. Incluso con el empleo de técnicas de imagen de última generación, con Ecocardiografía con contraste y Resonancia Magnética, pueden encontrarse discrepancias considerables en el cálculo de la función sistólica ⁽⁴⁴⁾.

El por qué de la inconsistencia en la determinación de la FE tiene algunas explicaciones. Independientemente de la variabilidad metodológica para el cálculo de la función sistólica y de un observador a otro, existen numerosos factores biológicos que pueden alterar las condiciones de precarga y poscarga del ventrículo izquierdo, modificando su función incluso en el mismo día.

Es desafortunado que las guías de práctica clínica actuales, hayan reducido la estratificación del riesgo de MCS a una medición imprecisa y que solamente se consideren poblaciones de alto y bajo riesgo (FE <35%; FE >35%), en lugar de lo que parece ser un continuo para lo cual no se tiene una evaluación adecuada.

La evidencia sugiere que la FE como parámetro aislado carece de la suficiente sensibilidad y especificidad para ser un método útil como estratificación de riesgo ⁽⁴⁵⁾. En un registro de 492 pacientes que presentaron un evento de MCS, solamente el 19% tenían una FE <30% previo al episodio. La gran mayoría de los enfermos en los principales ensayos clínicos de prevención secundaria, tenían una FE >30% ^(5, 26, 27). Es así que de acuerdo a los lineamientos actuales, muchos pacientes que presentan MCS jamás serían candidatos a un DAI como medida de prevención primaria. Si a lo anterior, aunamos que poco más del 80% de los enfermos con DAI para prevención primaria nunca recibirán una descarga ⁽²⁹⁾, nos damos cuenta que claramente puede haber una mejor selección de pacientes y mejorar el perfil costo-efectividad.

ANTECEDENTES

Imagen y Disincronía:

El éxito para identificar de manera prospectiva a los pacientes en riesgo para desarrollar arritmias letales y MCS ha sido limitado. Aunque extremadamente útil, la FE reducida es un predictor inespecífico de eventos arrítmicos ventriculares ⁽²⁸⁾. En una gran proporción de los enfermos en quienes la FE es el criterio de mayor peso para la colocación del DAI, no se entrega una sola descarga terapéutica. Aún más, muchos pacientes con FE <30% fallecen por IC progresiva y no por MCS.

En la actualidad, gracias a la mejora en las técnicas de imagen, existe un gran auge en el desarrollo de nuevas herramientas, que permitan un mejor abordaje en la identificación de factores de riesgo para arritmias letales. Las principales líneas de investigación se enfocan en las alteraciones eléctricas que ocurren en zonas de miocardio fibrótico; particularmente Holter y ECG de señal promediada, dispersión del QT, alternancia de la onda T y variabilidad de la frecuencia cardiaca; con resultados variables. Prácticamente ninguno de estos métodos ha mostrado tener el peso suficiente para clasificar de mejor manera a los pacientes en riesgo de MCS, candidatos a uso de un DAI.

Queda bien descrito en la literatura que es la presencia de cicatriz miocárdica, producto de fibrosis y/o necrosis, el principal sustrato para el desarrollo de arritmias letales ⁽²⁰⁾. La heterogeneidad del tejido cicatricial genera áreas de enlentecimiento de la conducción. Esta dispersión eléctrica, que incluye tanto tiempo de activación como aumento del periodo refractario es un factor

arritmogénico conocido. Todas estas alteraciones eléctricas pueden condicionar disfunción miocárdica, provocando diferencias regionales en las propiedades eléctricas del miocardio y por consiguiente anomalías en la fisiología de contracción; disincronía cardíaca

La mayoría de los enfermos con diagnóstico de miocardiopatía dilatada, independientemente del origen, que son candidatos a terapia de DAI, tienen disincronía mecánica del ventrículo izquierdo. ¿Cómo evaluar de manera objetiva la disincronía cardíaca?

Es en este rubro que los métodos de imagen representan un claro potencial en la evaluación de los patrones de contracción y medición de sincronía del corazón. La Ecocardiografía fue el primer método que se aplicó para la evaluación de la sincronía de contracción. Sin embargo los distintos métodos utilizados no han podido ser estandarizados y sus resultados son dependientes del operador, carecen de reproducibilidad, son prolongados, requieren de mediciones complejas y en muchas ocasiones se carece de una buena ventana de muestra ⁽⁴⁶⁾. Recientemente han surgido las modalidades de Doppler tisular y Speckle tracking que permiten la cuantificación de la función regional del miocardio y la dispersión mecánica; renovando así las expectativas en este método ⁽⁴⁷⁾.

También la RM tiene la capacidad de medir sincronía de contracción ventricular. Se ha desarrollado una técnica denominada “Multitagging”, en la cual se utilizan etiquetas virtuales en el miocardio al adquirir imágenes. Durante el movimiento relativo de éstas marcas, se generan mapas de activación eléctrica y mecánica en

varias proyecciones ⁽⁴⁸⁾. No obstante, el procesamiento de imágenes consume gran cantidad de tiempo, la modalidad es costosa y no se encuentra disponible en todos los centros; además, el seguimiento de pacientes con dispositivos electrónicos como marcapasos, resincronizadores y desfibriladores no es del todo factible por el campo magnético generado por la RM.

Ventriculografía Radioisotópica en Equilibrio (VRIE) y Análisis de Fase:

Existen diversas modalidades de imágenes que permiten evaluar la función ventricular, pero la modalidad clínicamente establecida para evaluar secuencialmente la función ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica es la VRIE ⁽⁴⁹⁾. Además, la VRIE fue considerada como el estándar de oro para realizar evaluaciones secuenciales de la función ventricular ⁽⁵⁰⁻⁵³⁾.

El estudio de VRIE está constituido por una serie de 16 imágenes, cada una de ellas representa 1/16 del ciclo cardiaco. La gráfica de la intensidad de los píxeles de una región de interés para cada una de las 16 imágenes es una curva representativa del comportamiento temporal de dicha región, y se denomina curva de actividad-tiempo (CAT). Dicha curva se asocia con la curva del volumen del ventrículo izquierdo de la cual se derivan los parámetros de la función diastólica.

Amplitud: Magnitud de la contracción.

Fase: Momento en que ocurre la contracción.

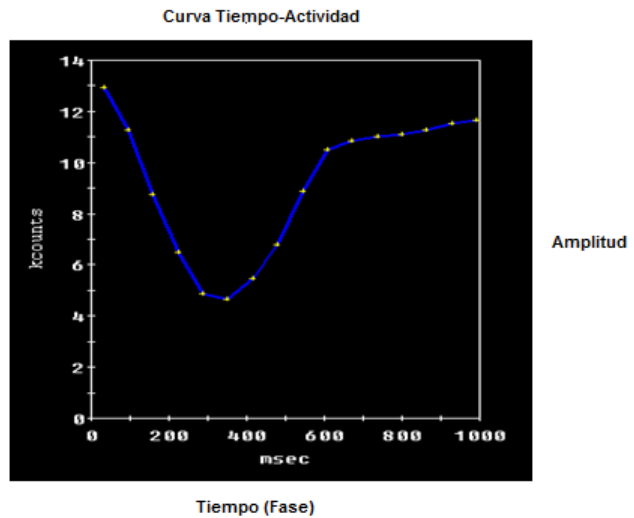


Figura 1

El análisis de fase de la VRIE es una técnica simple y ampliamente disponible, representa un papel importante en la cuantificación de la sincronía de contracción mecánica de ambos ventrículos. El método para cuantificar la sincronía de contracción, denominado análisis de fase (AF), se basa en la determinación del ángulo que describen todas las CAT de una determinada región de interés (VI y VD) al ser ajustadas al primer armónico de la transformada de Fourier (54). La transformación de Fourier es una función matemática que permite representar fenómenos periódicos como curvas de coseno (Fig 1). Los valores de dichos ángulos van de 0 a 360°, y se relacionan con la duración del ciclo cardíaco.

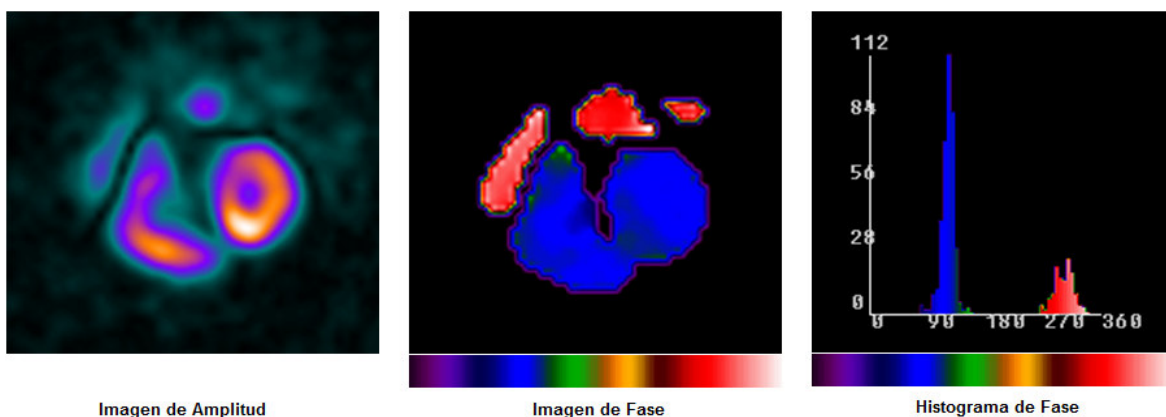


Figura 2

Se obtienen 3 imágenes (Fig 2):

- Imagen de Amplitud: Se visualiza la magnitud de contracción de cada pixel.
- Imagen de Fase: Se codifica en color el momento de contracción de cada pixel.
- Histograma de Fase: Representan el número de pixeles que se contraen en cada momento.

Para analizar los patrones de contracción se utilizan los índices derivados de la distribución estadística de los ángulos de fase, como son el promedio (Avg), la desviación estándar (DE) y los índices de sincronía (S) y entropía (E). Los índices de la desviación estándar y la sincronía se relacionan con el orden en el patrón de contracción (55-56).

La definición de los índices se expone a continuación:

- Promedio (Avg): Es la amplitud máxima alcanzada en el histograma de Fase.
- Desviación Estándar (DE): Se trata de la desviación estándar de los valores en la distribución de Fase.
- Sincronía (Sinc): Expresa la sincronía de una región de interés que contiene más de un ángulo de fase (\emptyset). Suma vectorial de amplitudes. Rango de valores 0-1. (1 = Sincronía completa).
- Entropía (E): Determina aleatoriedad o desorden en una región de interés. Rango de valores: 0-1. (1 = Total aleatoriedad).

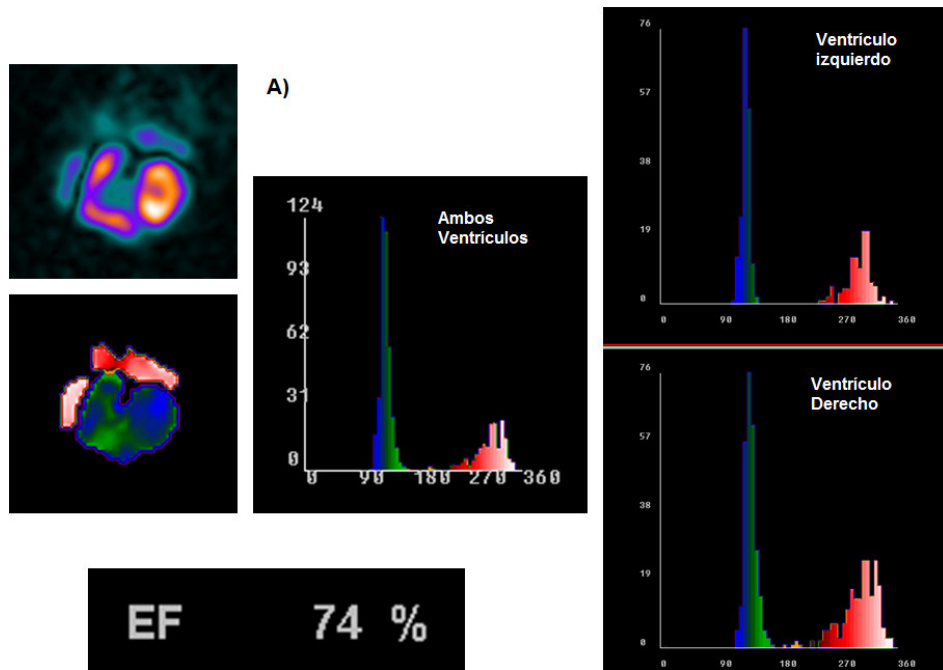


Figura 3

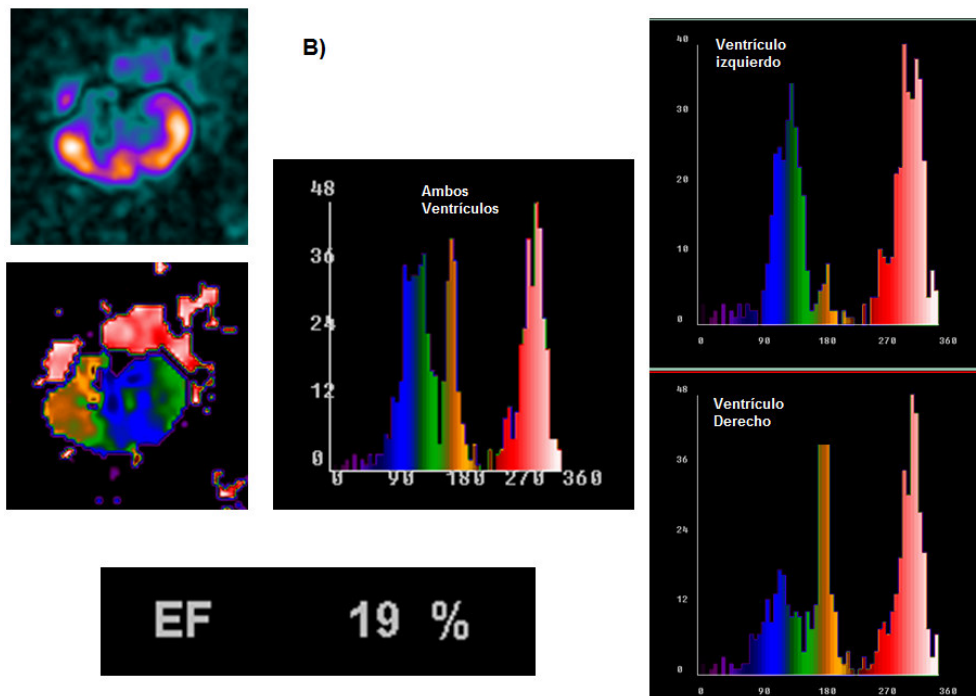


Figura 4

En las figuras 3 y 4 podemos apreciar las imágenes obtenidas en un individuo sin cardiopatía estructural y en otro con disincronía inter e intraventricular. La VRIE es una excelente herramienta para la evaluación de la disincronía de contracción, con un muy buen perfil costo-beneficio y que rápidamente se puede convertir en el estudio de elección como apoyo para la selección de pacientes candidatos a DAI.

JUSTIFICACION

El Desfibrilador Automático Implantable (DAI) es una terapéutica aprobada para la reducción de la mortalidad arrítmica en pacientes cardiópatas considerados de alto riesgo. La estratificación del riesgo cardiovascular permite la selección de los pacientes candidatos a esta forma de tratamiento. Sin embargo, debido a los altos costos y requerimientos técnicos del procedimiento se requiere una herramienta útil en la estratificación de riesgo para arritmias letales y MCS.

La VRIE actualmente es considerada como el estándar de oro para realizar evaluaciones secuenciales de la función ventricular. El análisis de fase de la VRIE es una técnica simple y ampliamente disponible, representa un papel importante en la cuantificación de la sincronía de contracción mecánica de ambos ventrículos. Se ha demostrado recientemente que las alteraciones en la sincronización de la contracción ventricular, identificadas con el análisis de fase , tienen un alto valor predictivo de MCS en pacientes con disfunción ventricular izquierda.

El presente estudio examina la relación que existe entre el grado de disincronía medido por análisis de fase con VRIE en pacientes con DAI y el desarrollo de arritmias ventricular y MCS.

HIPOTESIS:

Hipótesis de nulidad.

- Las alteraciones en la sincronía de la contracción ventricular identificadas en el análisis de fase con VRIE no tienen valor predictivo de arritmias ventriculares y muerte súbita.

Hipótesis alternativa direccional:

- Las alteraciones en la sincronía de la contracción ventricular identificadas en el análisis de fase con VRIE tienen un alto valor predictivo de arritmias ventriculares y muerte súbita.

OBJETIVOS

Objetivos Generales:

Definir la correlación que existe entre los diversos índices que expresan asincronía de contracción miocárdica obtenidos por análisis de Fase con VRIE mediante el método de Fourier y la presencia de eventos de arritmias ventriculares y MCS, en un grupo de pacientes portadores de un DAI como medida de prevención primaria o secundaria en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Objetivos Específicos:

- Definir la población de pacientes y el perfil de aquellos seleccionados para implantación de DAI.
- Demostrar la utilidad del análisis de fase con VRIE en la identificación de disincronía inter e intraventricular.
- Demostrar la utilidad del análisis de fase con VRIE en la estratificación de riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita.
- Comparar índices del análisis de Fase con VRIE en pacientes con eventos y sin eventos de arritmias ventriculares.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y comparativo de una cohorte histórica. Se incluyeron pacientes del Instituto Nacional de Cardiología portadores de un DAI, en seguimiento por la consulta externa de Electrofisiología.

Se recogieron mediante una base de datos especialmente diseñada en el programa *Microsoft Access 2007*® los datos demográficos, clínicos, laboratoriales y de gabinete, incluidas variables ecocardiográficas, radiológicas, angiográficas, de estudios de medicina nuclear (perfusión y ventriculografía), monitoreo electrocardiográfico continuo (Holter), y estudios electrofisiológicos.

Se realizó el interrogatorio del dispositivo DAI a través de telemetría por un médico especializado adscrito al servicio de Electrofisiología del Instituto Nacional de Cardiología, los datos en relación al tipo de terapia, la fecha, y al número de eventos se tomaron de la nota médica de dicha revisión.

Selección de la muestra:

Se seleccionaron 70 pacientes portadores de un DAI como medida de prevención primaria o secundaria y en seguimiento por la consulta externa en el periodo comprendido entre marzo del 2005 y abril de 2010. Se excluyeron 22 pacientes que no contaban con estudio de VRIE y por lo tanto sin estudio de análisis de fase para la evaluación de la disincronía de contracción ventricular, o bien, éste había sido realizado posterior al inicio de TRC.

La población de sujetos control consistió en 17 voluntarios, todos ellos mayores de 18 años, con baja probabilidad de enfermedad arterial coronaria y sin historia de infarto del miocardio, con un corazón sano después de una evaluación clínica. Se realizó VRIE y análisis de fase obteniéndose valores de normalidad.

Método estándar de obtención de imágenes VRIE:

Para lograr obtener imágenes de VRIE, los eritrocitos extraídos de los sujetos de estudio se marcaron con la técnica modificada “*semi in vivo/in vitro*” con 740 a 925 MBq de Tc99m, mediante el equipo *UltraTag*®. Se monitoreó la señal electrocardiográfica del paciente en forma continua para tener la seguridad de eliminar extrasístoles y una baja variabilidad en el tiempo entre ondas R durante la adquisición. Las imágenes fueron logradas en la proyección oblicua anterior izquierda (45°), con una inclinación del detector que aseguró la mejor definición de las cavidades ventriculares. Para la toma de las imágenes se utilizó una gammacámara de un detector, con colimador de baja energía y alta resolución, de 64 x 64 píxeles y 16 cuadros representativos del ciclo cardiaco.

Las imágenes se procesaron con un programa computacional diseñado y validado en el Departamento de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología y se obtuvieron los valores de media, desviación estándar, sincronía y entropía del VD, VI y de la pared septal y lateral respectivamente.

Análisis Estadístico:

Se realizó un análisis comparativo de las distintas variables en el grupo con y sin eventos del desfibrilador, para definir aquellas con significación estadística. Las variables de tipo categóricas se analizaron mediante la prueba de Chi cuadrada, mientras que las variables numéricas se evaluaron mediante la prueba T de Student para grupos independientes y mediante ANOVA para variables numéricas en tres o más grupos. El proceso se llevó a cabo en el programa estadístico SPSS v 15.0.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 48 pacientes con criterios para implantación de un Desfibrilador Automático Implantable de acuerdo a las guías habituales de práctica clínica (34), de los cuales 14 (29%) eran portadores además de un dispositivo de resincronización (TRC). De esta población, cuya distribución es de 37 hombres (77%) y 11 mujeres (11%); 38 (79%) pacientes recibieron el DAI como medida de prevención primaria, mientras que solamente 10 (21%) tenía el dispositivo por prevención secundaria.

La edad promedio de los pacientes incluidos fue de 54 años (min: 18, max: 80), con un seguimiento promedio de 50 meses. Los datos en relación a los antecedentes demográficos y clínicos se muestran en la Tabla 1. La distribución de la patología cardiovascular subyacente fue de 20 (42%) pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica y 28 pacientes (58%) con diagnóstico de miocardiopatía dilatada de origen no isquémico, pudiendo tratarse de enfermedad de Chagas, valvulopatías, etcétera. En cuanto a la clase funcional de acuerdo a la NYHA; el 25% de los pacientes se encontraba en clase I, mientras que el 75% se encontraban en clase II ó III.

Las comorbilidades más frecuentemente presentes fueron tabaquismo con 52%, obesidad y dislipidemia con 37% e Hipertensión arterial sistémica con 33%, dejando atrás padecimientos crónicos como Diabetes (25%) e IRC (23%). De llamar la atención que solamente 3 pacientes (6%) hayan tenido antecedente de fibrilación auricular (FA).

Tabla 1: Características basales de la población estudiada

Variable	Sin Eventos (36 pacientes)	Con Eventos (12 pacientes)	Todos (48 pacientes)	P
Edad (años)	53 (±17)	57 (±11)	54 (±13)	NS
Hombre	27 (75%)	10 (83%)	37 (77%)	NS
EAC	17 (47%)	3 (25%)	20 (42%)	NS
Diabetes	10 (28%)	2 (17%)	12 (25%)	NS
HAS	12 (33%)	4 (33%)	16 (33%)	NS
Dislipidemia	15 (42%)	3 (25%)	18 (37%)	NS
Obesidad	14 (39%)	4 (33%)	18 (37%)	NS
EPOC	2 (6%)	1 (8%)	3 (6%)	NS
EVC	4 (11%)	1 (8%)	5 (10%)	NS
EAP	1 (3%)	3 (25%)	4 (8%)	0.015
IRC	6 (17%)	5 (42%)	11 (23%)	0.021
Tabaquismo	19 (53%)	6 (50%)	25 (52%)	NS
CF NYHA				
I	12 (33%)	0 (0%)	12 (25%)	0.021
II	18 (50%)	6 (50%)	24 (50%)	NS
III	6 (17%)	6 (50%)	12 (25%)	0.021

En la tabla 2 se puede apreciar el arsenal farmacológico utilizado en el paciente con diagnóstico de IC; observamos que el uso de los diferentes medicamentos es homogéneo al separar el grupo de pacientes isquémicos de los no isquémicos, sin

Tabla 2: Fármacos empleados en el tratamiento de Insuficiencia Cardíaca

Variable	Isquémicos (20 pacientes)	No isquémicos (28 pacientes)	Todos (48 pacientes)	p
Edad (años)	60 (±12)	49 (±12)	54 (±13)	0.003
Hombres	20 (100%)	17 (61%)	37 (77%)	0.001
Digital	12 (60%)	23 (82%)	35 (73%)	0.092
Diurético	15 (75%)	26 (93%)	41 (85%)	0.087
IECA	20 (100%)	22 (79%)	44 (92%)	0.027
β-bloqueador	17 (85%)	27 (96%)	44 (92%)	0.165
ARA II	0 (0%)	2 (7%)	2 (4%)	0.231
Espironolactona	11 (55%)	19 (68%)	30 (62%)	0.375
Estatinas	13 (65%)	8 (29%)	21 (44%)	0.011
Amiodarona	9 (45%)	18 (64%)	27 (56%)	0.192
Propafenona	0 (100%)	0 (100%)	0 (100%)	NS
Ca-antagonista	2 (10%)	1 (4%)	3 (6%)	0.375
Sintrom	9 (45%)	20 (71%)	29 (60%)	0.067
ASA	17 (85%)	4 (14%)	21 (44%)	0.001

embargo, se destaca el uso de Estatinas, IECA y Aspirina en los pacientes con enfermedad arterial coronaria. En el grupo de pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica, existió un mayor predominio del género masculino, e individuos de mayor edad.

En cuanto a los parámetros electrocardiográficos, la gran mayoría de los enfermos presentaron ritmo sinusal (94%) y como habíamos comentado, solamente 3 pacientes presentaban FA (6%). Se documentó BRIHH en 31 pacientes (65%), BFARIHH en 10 (21%), BFPRIHH en 4 (8%) y BRDHH en 3 (6%). En total 32 pacientes (67%) tenían el segmento QRS >120 mseg, mientras que en 17 pacientes (35%) se documentó segmento QT > 440 mseg. (Tabla 3)

Tabla 3: Parámetros de ECG de la población estudiada

Variable	Eventos (12 pacientes)	No Eventos (36 pacientes)	Todos (48 pacientes)	p
Ritmo sinusal	12 (100%)	35 (97%)	45 (94%)	NS
FA	1 (8%)	2 (5%)	3 (6%)	NS
BRIHH	10 (83%)	21 (58%)	31 (65%)	NS
BFARIHH	1 (8%)	9 (25%)	10 (21%)	NS
BFPRIHH	1 (8%)	3 (8%)	4 (8%)	NS
BRDHH	2 (17%)	1 (3%)	3 (6%)	NS
PR	186 (±37)	176 (±27)	178 (±30)	NS
RR basal	900 (±139)	888 (±186)	891 (±174)	NS
QRS (mseg)	141 (±26)	135 (±32)	136 (±30)	NS
QRS >120 mseg	10 (83%)	22 (61%)	32 (67%)	NS
QTc (mseg)	434 (±36)	431 (±42)	432 (±41)	NS
QTc >440 mseg	3 (25%)	14 (39%)	17 (35%)	NS

Por Ecocardiograma (Tabla 4) se documentó una FE: 25% en promedio (min: 12%, max: 43%), todos los enfermos con dilatación del VI con un diámetro diastólico (DDVI) de 67 mm en promedio (min: 50 mm, max: 87 mm). Se reportó IM de moderada a grave en 27 pacientes (56%), así como 26 pacientes (54%) con

un patrón de llenado diastólico de tipo restrictivo; únicamente 2 enfermos sin datos de disfunción diastólica del VI. De manera comparativa, no existe una diferencia significativa en esta serie de enfermos, entre la FE de aquellos con cardiopatía isquémica y los de origen no isquémico. (Fig 5)

Tabla 4: Parámetros de ECOTT en la población estudiada

Variable	No Eventos (36 pacientes)	Eventos (12 pacientes)	Todos (48 pacientes)	p
FEVI	27 (±6)	23 (±8)	26 (±7)	NS
DDVI	65 (±8)	71 (±9)	67 (±9)	NS
PSAP	49 (±19)	56 (±14)	51 (±18)	NS
TRIVI	95 (±41)	104 (±39)	97 (±41)	NS
TDA	178 (±87)	156 (±58)	174 (±83)	NS
IM				
Ninguna	1 (3%)	0 (0%)	1 (2%)	NS
Leve	16 (44%)	3 (25%)	19 (40%)	NS
Moderada	12 (33%)	5 (42%)	17 (35%)	NS
Grave	7 (19%)	3 (25%)	10 (21%)	NS
Prótesis	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (2.1%)	NS
Rel EA				
No valorable	1 (3%)	0 (0%)	1 (2%)	NS
Ninguna	12 (33%)	2 (17%)	14 (29%)	NS
Invertida	17 (42%)	9 (75%)	26 (54%)	NS
Restrictiva	5 (14%)	1 (8%)	6 (12%)	NS
Pseudonorm	1 (3%)	0 (0%)	1 (2%)	NS

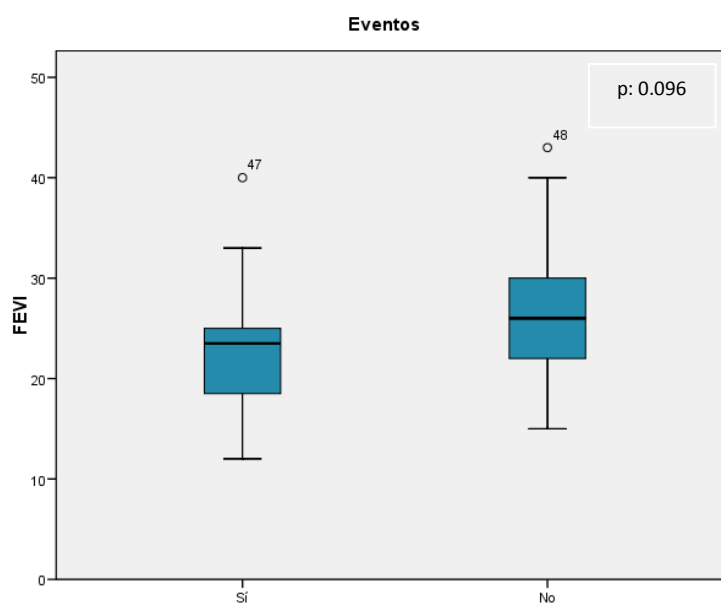


Figura 5

Las características del grupo de pacientes isquémicos se muestra en la tabla 5. Observamos que los 3 pacientes (15%) que presentaron eventos se encontraban en clase funcional II ó III (p: 0.028). También vemos un comparativo de la distribución de las arterias coronarias afectadas en ambos grupos, con una mayor proporción de enfermedad trivascular (67% vs 18%) y afección a tronco (33% vs 6%) en los enfermos con arritmias ventriculares. En la serie fueron sometidos a revascularización 12 pacientes (60%), 7 de ellos por intervencionismo y el resto mediante técnica quirúrgica; ninguno de ellos presentó eventos de arritmia ventricular.

Tabla 5: Características de la población con cardiopatía isquémica

Variable	No Eventos (17 pacientes)	Eventos (3 pacientes)	Todos (20 pacientes)	p
CF NYHA				
I	6 (35%)	0 (0%)	6 (30%)	NS
II	9 (53%)	1 (33%)	10 (50%)	NS
III	2 (12%)	2 (66%)	4 (20%)	0.028
CTT				
TCI	1 (6%)	1 (33%)	2 (10%)	NS
DA	16 (94%)	3 (100%)	19 (95%)	NS
Cx	8 (47%)	3 (100%)	11 (55%)	NS
CD	12 (71%)	2 (66%)	14 (70%)	NS
Trivascular	3 (18%)	2 (66%)	5 (25%)	
REVASC				
PCI	7 (64%)	0 (0%)	7 (35%)	NS
CRVC	5 (46%)	0 (0%)	5 (25%)	NS
Ninguna	5 (46%)	3 (100%)	8 (40%)	NS

La distribución de la patología cardiovascular de base en relación con la indicación primaria o secundaria, así como la presencia o no de eventos de arritmias ventriculares, se muestra en la figura 6. Tanto en el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica (70%) como en el grupo de pacientes con cardiopatía

dilatada no isquémica (86%), predominó la indicación del DAI como prevención primaria. El único grupo en el que proporcionalmente fue mayor el número de eventos fue el de prevención secundaria en pacientes con cardiopatía no isquémica, sin diferencia estadísticamente significativa.

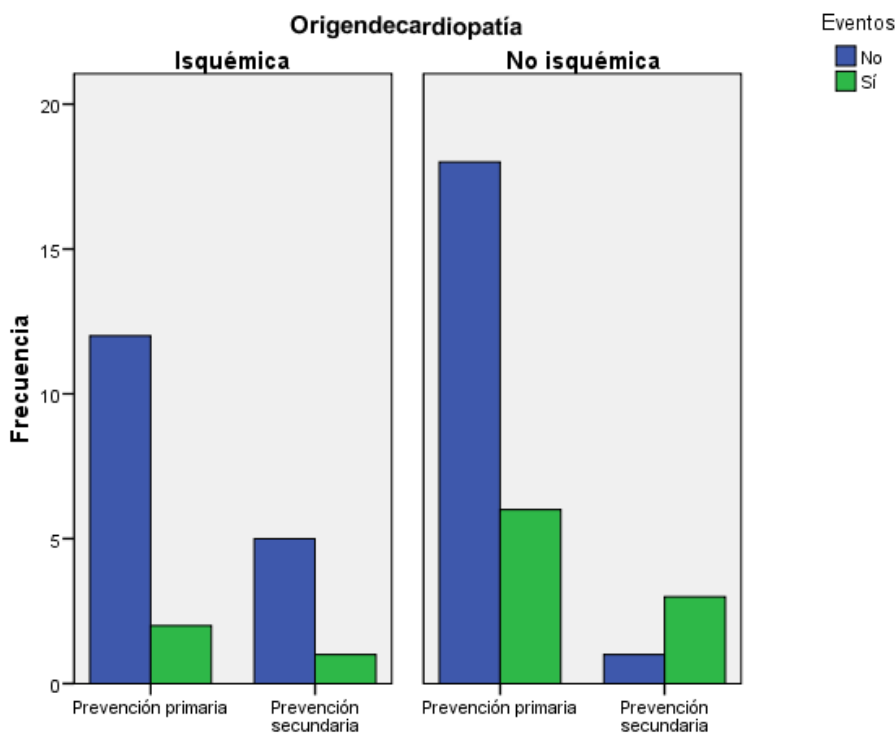


Figura 6

Se analizó el número de pacientes con indicación primaria y secundaria en base al tipo y al número de criterios cumplidos para su colocación. En relación a los 38 pacientes con indicación de prevención primaria, se observó que el 95% cumplían con el criterio de FE < 35%, el 76% presentaron extrasístoles ventriculares, en el 50% se presentó TVMNS, el 37% tenían antecedente de un IM previo y en solamente 1 (3%) se realizó EEF para inducción de arritmias. De los 10 pacientes

con indicación de prevención secundaria, el 90% de los enfermos presentaron TVS, 30% presentaron síncope y 20% tanto eventos de FV como MS.

Se realizó el análisis de los pacientes que presentaron eventos de arritmias ventriculares y MS. El tiempo promedio de seguimiento fue de 581 días (rango 23 a 1380 días), tomando como punto final la presencia de un evento de arritmia ventricular y descarga del DAI, o bien la fecha límite de inclusión del presente estudio (30 de abril del 2010). Desglosando los resultados, en pacientes que presentaron eventos de arritmia ventricular y muerte súbita el promedio de seguimiento fue de 373 días hasta el momento del evento y en su caso la descarga del DAI (rango 23 a 935 días). Para el caso de los pacientes sin eventos hasta la finalización del seguimiento, esta fue de un promedio de 679 días (rango 149 a 1410 días).

Al realizar el análisis de la telemetría del DAI en la consulta de Electrofisiología, se documentó un total de 12 pacientes (25%) con eventos de arritmias ventriculares, particularmente Taquicardia Ventricular (TV); encontramos que en 10 (83%) de ellos la terapia administrada fue desfibrilación, en uno más (8%) se administró terapia antitaquicardia y en 2 enfermos (17%) no se registró descarga del dispositivo (Fig 7).

Se realizó el análisis de fase mediante el método de Fourier de los 48 pacientes con DAI y de los 17 individuos del grupo control. Se comparó ambos grupos y se encontró diferencia estadísticamente significativa en prácticamente todos los parámetros de asincronía inter e intraventricular (Tabla 6).

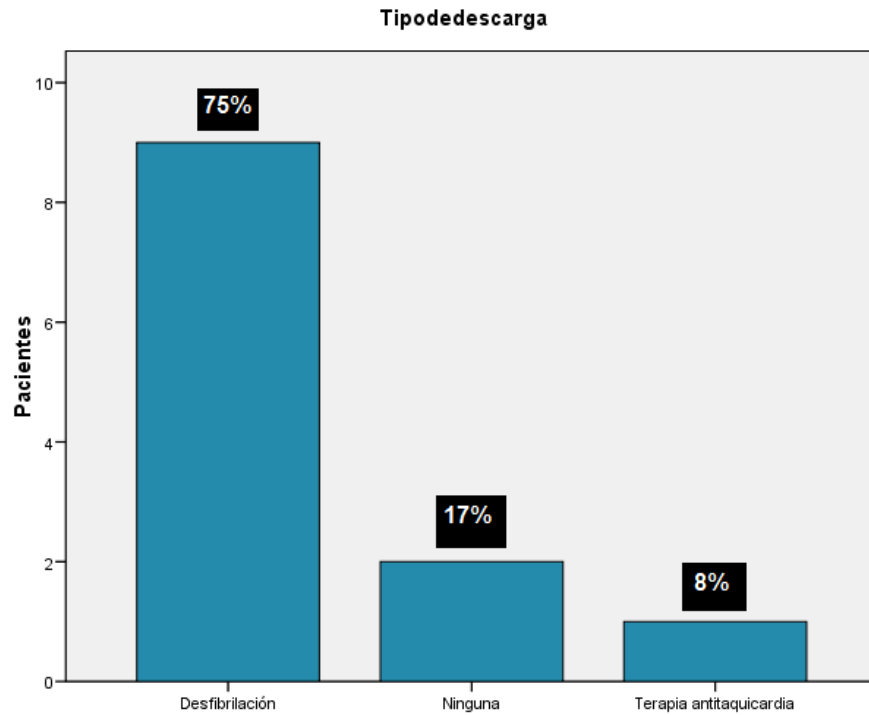


Figura 7

Tabla 6: Índices de Análisis de Fase por VRIE (DAI vs controles)

Variable	DAI (48)	Controles (17)	p
AvgD	141.5 (± 21.9)	128.6 (± 21.6)	.041
DSD	31.6 (± 23.3)	12.7 (± 5.1)	.001
SyncD	0.91 (± 0.11)	0.98 (± 0.02)	.001
EntD	0.80 (± 0.07)	0.78 (± 0.06)	.159
AvgI	159.8 (± 26.4)	123.1 (± 18.3)	.001
DSI	54 (± 29.3)	21.6 (± 9.3)	.001
SyncI	0.79 (± 0.18)	0.97 (± 0.02)	.001
EntI	0.83 (± 0.05)	0.75 (± 0.05)	.001
Dif DI	18.3 (± 27.5)	-5.5 (± 6.4)	.001
AvgS	173.2 (± 54.7)	107.6 (± 23.7)	.001
DSS	57.3 (± 38)	31.1 (± 19.8)	.009
SyncS	0.77 (± 0.21)	0.92 (± 0.06)	.008
EntS	0.90 (± 0.05)	0.90 (± 0.04)	.950
AvgL	164.2 (± 32.3)	130 (± 17.8)	.001
DSL	30.4 (± 24.6)	7.3 (± 2.2)	.001
SyncL	0.87 (± 0.18)	0.99 (± 0.0)	.008
EntL	0.87 (± 0.06)	0.81 (± 0.06)	.003
Dif SL	-9.89 (± 51.1)	22.4 (± 14.6)	.013

Posteriormente se estableció la relación de los pacientes que desarrollaron eventos, contra los que no los presentaron. Se observó que ambos grupos eran muy homogéneos en cuanto a los parámetros medidos, ninguno de ellos alcanzó una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 7).

Tabla 7: Índices de Análisis de Fase por VRIE (No Eventos vs Eventos)

Variable	No Eventos (36 pacientes)	Eventos (12 pacientes)	Todos (48 pacientes)	p
AvgD	141.1 (± 21.4)	142.5 (± 24.3)	141.4 (± 21.9)	0.857
DSD	32 (± 26.5)	30.2 (± 8.8)	31.6 (± 23.3)	0.82
SyncD	0.91 (± 0.13)	0.93 (± 0.04)	0.91 (± 0.11)	0.482
EntD	0.81 (± 0.07)	0.79 (± 0.07)	0.81 (± 0.07)	0.499
AvgI	160 (± 27.1)	159.3 (± 25.3)	159.8 (± 26.4)	0.934
DSI	53.4 (± 30.03)	55.8 (± 28.4)	54 (± 29.4)	0.807
SyncI	0.79 (± 0.17)	0.77 (± 0.22)	0.79 (± 0.18)	0.728
EntI	0.84 (± 0.05)	0.81 (± 0.05)	0.83 (± 0.05)	0.164
Dif DI	18.9 (± 27.9)	16.8 (± 27.5)	18.3 (± 27.5)	0.823
AvgS	172.8 (± 54.02)	174.4 (± 59.2)	173.2 (± 54.7)	0.931
DSS	54.1 (± 36.9)	66.8 (± 41.5)	57.2 (± 38.05)	0.323
SyncS	0.80 (± 0.19)	0.69 (± 0.26)	0.77 (± 0.21)	0.113
EntS	0.9 (± 0.04)	0.91 (± 0.07)	0.9 (± 0.05)	0.722
AvgL	164.6 (± 33.9)	162.9 (± 28.1)	164.2 (± 32.3)	0.877
DSL	31.2 (± 24.4)	27.9 (± 26.2)	30.4 (± 24.6)	0.694
SyncL	0.87 (± 0.18)	0.89 (± 0.20)	0.87 (± 0.18)	0.655
EntL	0.87 (± 0.06)	0.85 (± 0.07)	0.87 (± 0.06)	0.439
Dif SL	-9.32 (± 49.8)	-11.5 (± 57.2)	-9.89 (± 51.1)	0.9

Se llevó a cabo un análisis de regresión entre los parámetros más significativos del análisis de Fase y la FE obtenida por VRIE planar, encontrándose correlación con DSI (R: 0.311, p: .000), SyncI (R: 0.176, p: .003), EntI (R: 0.162, p: .005), DSS (R: 0.87, p: .044), DSL (R: 0.084, p: .041). Se realizó el mismo ejercicio entre el análisis de fase y el QRS, no encontrándose correlación con variable alguna. (Figs. 8-12).

Figura 8

VRIEFE

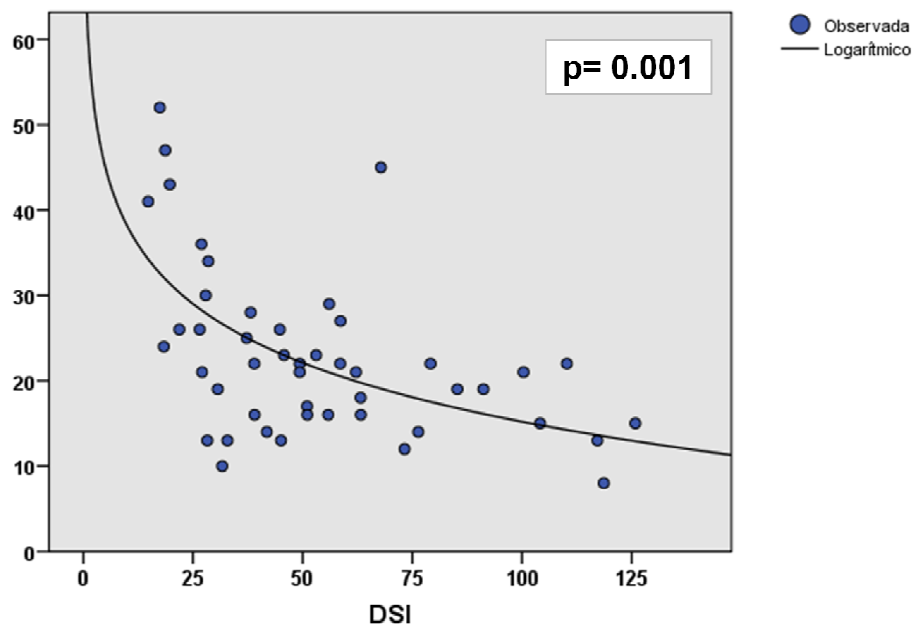


Figura 9

VRIEFE

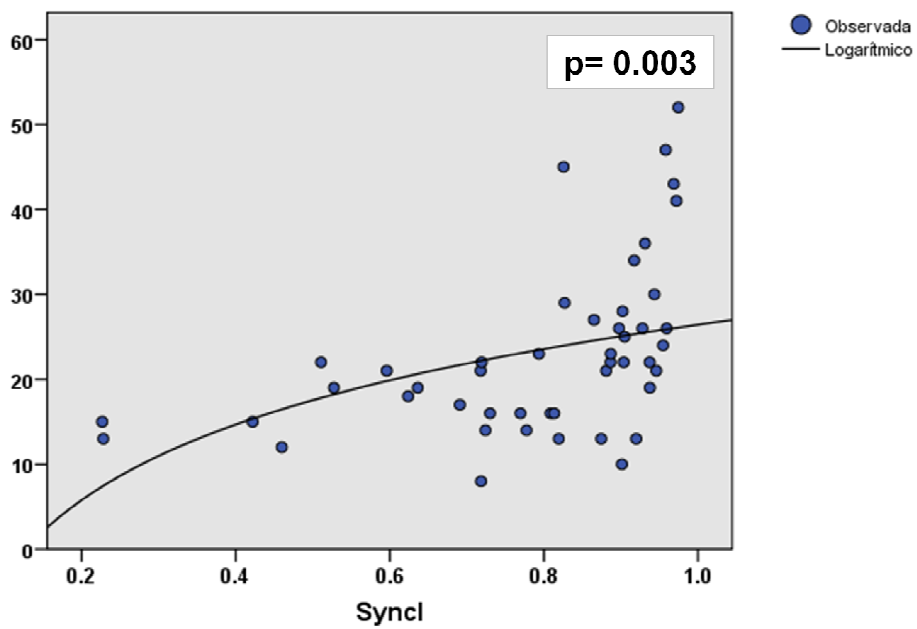


Figura 10

VRIEFE

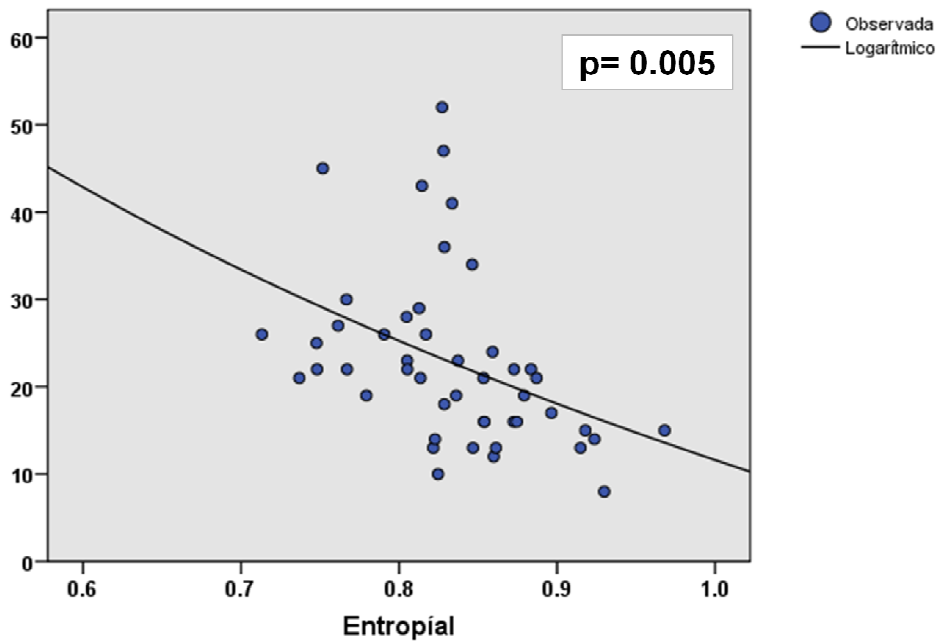


Figura 11

VRIEFE

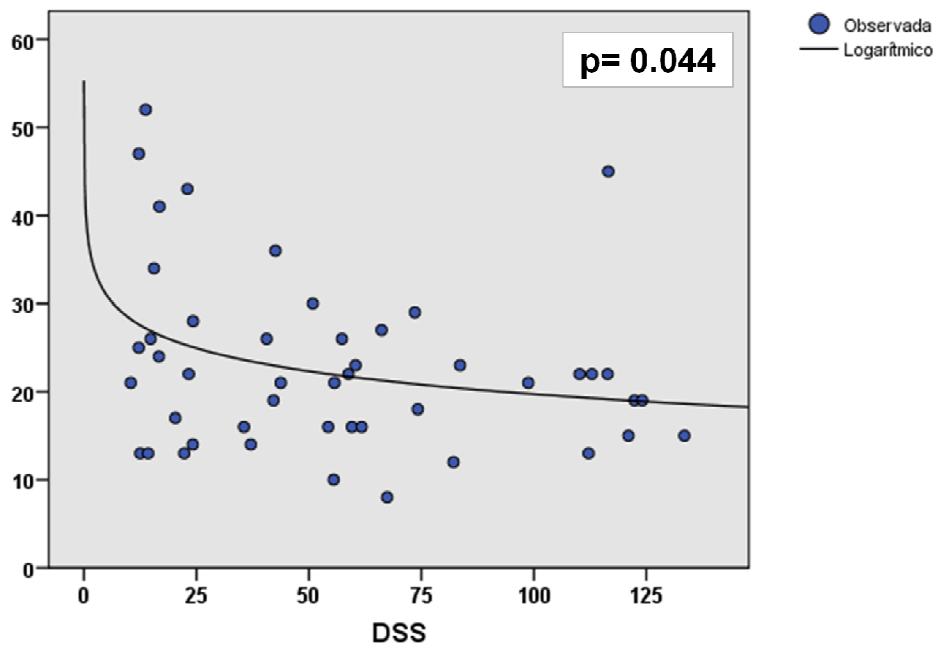
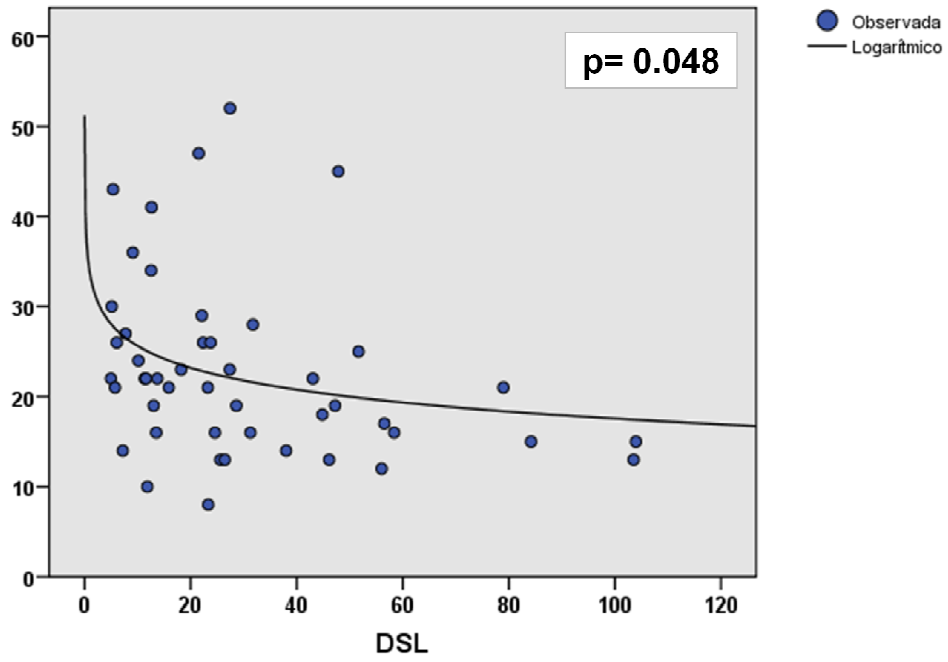


Figura 12

VRIEFE



DISCUSION

La perfusión miocárdica por Medicina nuclear es el estudio más ampliamente utilizado en el diagnóstico de la EAC, que es la principal causa de IC. Recientemente se ha desarrollado una nueva herramienta, que consiste en un algoritmo matemático, que puede ser aplicado a cualquier estudio de perfusión, sin necesidad de la adquisición de nuevas imágenes o mayor tiempo de exposición. El análisis de fase por VRIE es una técnica relativamente nueva, económica y fácil de usar, con un alto grado de reproducibilidad ⁽⁵⁸⁾.

Existe evidencia a raíz de diversos modelos de enfermedad cardiaca, que el aumento de la dispersión de la velocidad de conducción, incrementa la susceptibilidad al desarrollo de arritmias ventriculares ⁽⁵⁹⁾. Estas alteraciones eléctricas presumiblemente afectan la función miocárdica, como se ha demostrado en varios estudios ^(48, 51-52, 54-58).

La mayoría de los esfuerzos para la evaluación de la disincronía se han enfocado en técnicas ecocardiográficas, principalmente modo-M y Doppler tisular, sin embargo diversos estudios han demostrado su baja reproducibilidad y una amplia variabilidad interobservador ^(47, 60). Es posible que las nuevas técnicas ecocardiográficas modifiquen esta perspectiva. De la misma manera, la RM ofrece una excelente resolución espacial, sin embargo el tiempo que consume el análisis y la técnica son excesivos, además de que su disponibilidad es cuestionable y cuenta con limitaciones en pacientes con dispositivos (marcapaso, DAI, resincronizador) ⁽⁴⁸⁾. La Tomografía Cardiaca ofrece análisis cuantitativo de la

contracción miocárdica, pero las principales desventajas son el uso de contraste y la exposición a radiación; mismas que podrían quedar de lado con los nuevos equipos disponibles ⁽⁶¹⁾.

El análisis de fase de VRIE se utilizó hace algunos años como método para evaluar la disincronía miocárdica, sin embargo el interés en la técnica declinó con la llegada de nuevas y mejores técnicas de imagen. Se ha retomado nuevamente debido a que el método es automático y tiene un alto grado de reproducibilidad, además que en un mismo estudio se pueden evaluar defectos de perfusión miocárdica y función ventricular global. Hoy en día es el método de elección para el seguimiento de los enfermos con DAI y/o TRC ⁽⁶²⁾.

Presentamos en este trabajo una población de 48 pacientes con criterios de selección para terapia de DAI, de acuerdo a las guías de práctica clínica ⁽³⁴⁾, bien como método de prevención primaria o secundaria. En ella se muestra un predominio de la población con cardiopatía dilatada de origen no isquémico, contrario a las referencias encontradas en la literatura ⁽⁵⁶⁾, en las que la mayoría de los pacientes con DAI cuentan con diagnóstico de cardiopatía isquémica. Es un grupo de pacientes jóvenes (54 años promedio) con gran deterioro de la clase funcional (75% en NYHA II ó III), con cavidades dilatadas, FE deprimida (ECOTT y VRIE) y distintos grados de bloqueo de la conducción inter e intraventricular, con ensanchamiento del QRS. Quizá todo lo anterior explique la poca prevalencia de comorbilidades.

De manera general, podríamos suponer que a mayor duración del segmento QRS en relación a bloqueos de la conducción, mayor grado de disincronía mecánica. Sin embargo, se ha demostrado que la correlación no es muy buena e incluso una tercera parte de los pacientes con disincronía mecánica presentan QRS de duración normal ⁽⁶²⁾. En nuestro estudio a pesar de la prevalencia del BRIHH en diversos grados, el 35% de los enfermos contaban con un QRS < 120 mseg. En el análisis estadístico la correlación entre duración del segmento QRS y asincronía mecánica (DSI) fue muy pobre (R= .04).

Las primeras experiencias en el uso del DAI fueron en pacientes sobrevivientes de arritmias letales y MS ^(26, 27). Hoy en día existe también una gran aceptación en el uso del dispositivo como método de prevención primaria gracias a grandes estudios aleatorizados, realizados en la década pasada ^(8, 30, 37). Llama la atención que en esta selección de pacientes existe predominio en la indicación de prevención primaria (79%). El 92% de los pacientes con TRC, tenían diagnóstico de cardiopatía dilatada no isquémica. Lo anterior arroja que en el 34% de los pacientes con un DAI para prevención primaria, la indicación se había dado en el escenario de una cardiopatía dilatada con disincronía muy importante de la contracción e IC con deterioro importante de clase funcional; todas las anteriores, indicaciones para terapia de resincronización. Recordemos que de acuerdo a las guías de práctica clínica ⁽³⁴⁾, el uso del cardioverter se ha ampliado a este tipo de enfermos.

Los resultados arrojados por el análisis de fase, no mostraron diferencia alguna entre la población de enfermos que presentaron eventos de arritmias ventriculares

y los que no lo hicieron. Si bien se expone la capacidad de la VRIE para determinar alteraciones de la sincronía de la contracción cardiaca, en la serie de pacientes que presentamos no pudimos demostrar que aquellos con mayor grado de disincronía, tengan mayor riesgo de presentar arritmias letales, mediante los parámetros medidos durante el análisis de fase.

En este estudio no se demuestra estadísticamente el objetivo principal. Se trata de una población pequeña de pacientes, con deterioro importante de la función ventricular y de la clase funcional; en los que se presentaron arritmias letales en 12 casos, dentro de lo esperado de acuerdo a la literatura actual (25%). Pacientes con graves alteraciones de la sincronía inter e intraventricular, en los cuales quizá la diferencia entre el paciente con eventos y aquél que no los presenta sea muy pequeña, lo que requeriría para el análisis, un número mayor de enfermos.

El beneficio del DAI va relacionado estrechamente a la vida del dispositivo. Los estudios multicéntricos que han demostrado el valor del DAI en la prevención de arritmias ventriculares y MCS ^(8, 10), han cumplido con un seguimiento de por lo menos 20 meses. Con un tiempo promedio de seguimiento de poco menos de 19 meses (581 días), es factible que el número de pacientes que presenten una arritmia ventricular aumente con el paso del tiempo.

CONCLUSIONES

El Desfibrilador Automático Implantable (DAI) es una terapéutica eficaz en la prevención primaria y secundaria de arritmias ventriculares y muerte súbita. Es una herramienta hoy en día ampliamente aceptada y con indicaciones de uso crecientes. La implantación de un DAI es costosa por lo que la estratificación de riesgo es importantísima.

La estratificación para el riesgo de muerte súbita es un procedimiento difícil y complejo debido a la naturaleza cambiante de este. El presente estudio trata de introducir una nueva herramienta para mejorar la estratificación de riesgo de MCS.

El análisis de fase por VRIE es un método sencillo, eficaz, reproducible y ampliamente disponible para la identificación de alteraciones en la sincronía de contracción del miocardio ventricular.

En este estudio piloto, no se demuestra una relación causal entre la disincronía de contracción ventricular, evaluada mediante análisis de fase con VRIE y la presencia de arritmias letales. El estudio tiene todas las limitaciones de ser retrospectivo y observacional, realizado en un solo centro, con una muestra pequeña de pacientes y con un número total de eventos también pequeño. Consideramos este análisis como un punto de partida para la realización de un estudio con un universo mayor de pacientes y con un seguimiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Madsen JK. Ischemic heart disease and prodromes of sudden cardiac death. Is it possible to identify high risk groups for sudden cardiac death?. *Br Heart J* 1985; 54: 27-32.
2. Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, et al. Standby automatic defibrillator. An approach to prevention of sudden coronary death. *Arch Intern Med* 1970; 126: 158.
3. Mirowski M, Reid, PR, Mower, MM, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303: 322.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
5. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
6. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.

7. McClellan MB, Tunis SR. Medicare coverage of ICDs. *N Engl J Med* 2005; 352: 222-4.
8. Fisher JD, Buxton AE, Lee KL, et al. MUSTT Events Committee. Designation and distribution of events in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Am J Cardiol* 2007; 100: 76-83.
9. Myerburg RJ. Implantable Cardioverter-Defibrillators after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2245-53.
10. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of Sudden Cardiac Death and Appropriate Shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006; 114: 2766-2772.
11. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden Death Due to Cardiac Arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473-1482.
12. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A.
13. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208.
14. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics - 2007 update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2007.
15. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194.

16. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614.
17. American Heart Association. Heart Disease and Stroke 2008 Update At a Glance statistics. 2008.
18. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al; Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002; 106(24): 3068-3072.
19. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1187-97.
20. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-51.
21. Zhi-Jie Z, Croft JB, Giles WH, et al: Sudden cardiac death in the United States, 1989-1998. *Circulation*, 2001; 104: 2158-2163.
22. Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE. Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. *Circulation* 1993; 87(5): 1442–1450.
23. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117(1): 151–159.
24. Ghanbari H, Dalloul G, Hasan R, et al. Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators for the Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Women with Advanced Heart Failure. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2009; 169(16): 1500-1506.

25. Hammill S, Stevenson LW, Kadish AH, et al. National IC Registry Annual Report 2006. Review of the Registry's first year, data collected and future plans. *Heart Rhythm*. 2007; 4: 1260-1263.
26. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Reppel R for the CASH investigators. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. *Circulation*, 2000; 102: 748-754.
27. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al: Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*, 2000; 101: 1297-1302.
28. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002; 346: 877-883.
29. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005: 352: 225-237.
30. Salukhe TV, Francis DP, Sutton R; Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) close trial terminated early; combined biventricular pacemaker defibrillators reduced all-cause mortality and hospitalization. *Int J of Cardiol*, 2003: 87: 119-120.
31. The Cardiomyopathy Trial Investigators. Cardiomyopathy trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 576-581.
32. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained

- ventricular tachycardia – AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (10): 1717-1712.
33. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350 (21): 2151-2158.
34. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al . ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European
35. Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 114: e385-e484.
36. National Institute for Health and Clinical Excellence. Implantable cardioverter defibrillator for arrhythmias. Review of technology appraisal.
37. Zwanziger J, Hall WJ, Dick AW, et al. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(11): 2310-2318.
38. Sanders GD; Hlatky MA; Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005; 353(14): 1471-80.
39. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ; et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2006; 114(2): 135-142.

40. Al-Khatib SM, Sanders GD, Bigger JT, et al. Preventing tomorrow's sudden cardiac death today: Part II: Translating sudden cardiac death risk assessment strategies into practice and policy. *Am Heart J* 2007; 153: 951–959.
41. Jung W, Schumacher B. What is the role of risk stratification for sudden death in the defibrillator era?. *Eur Heart J Suppl* 2007; 9 (suppl I): 159-165.
42. González-Torrecilla E. Indicaciones actuales del desfibrilador automático implantable. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008; 8: 3A-8A.
43. Otterstad JE, Froeland G, St. John-Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J.* 1997; 18: 507-513.
44. Malm S, Frigstad S, Sagberg E, et al. Accurate and reproducible measurement of left ventricular volume and ejection fraction by contrast echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1030-1035.
45. Buxton AE. Risk stratification for sudden death: do we need anything more than ejection fraction?. *Card Electrophysiol Rev.* 2003; 7: 434-437.
46. Conca C, Faletra FF, Miyasaki C, et al. Echocardiographic parameters of mechanical synchrony in healthy individuals. *Am J Cardiol* 2009; 103: 136-142.
47. Zoghbi WA, Narula J. Is Mechanical Dispersion a Raven of Ventricular Arrhythmias?. *J Am Coll Cardiol* 2010; 3: 330-332.
48. Marsan NA, Westenberg JJ, Ypenburg C, et al. Magnetic resonance imaging and response to cardiac resynchronization therapy: relative merits of left ventricular dyssynchrony and scar tissue. *Eur Heart J* 2009; 30: 2360–2367.

49. Radford MJ, Arnold JM, Bennett SJ, et al. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1888–1916.
50. Wackers FJTh, Berger H, Johnstone D, et al. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1159–1166.
51. Márquez MF, Alexanderson E, Roldán FJ. Valoración de la función ventricular mediante cardiología nuclear. Parte II: aplicaciones clínicas. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000; 70(5): 499-512.
52. Alexanderson E, Márquez MF. Valoración de la función ventricular mediante cardiología nuclear. Parte I: métodos y técnicas de estudio. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000; 70(4): 417-423.
53. Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *European Journal of Medical and Molecular Imaging* 2009.
54. Botvinick E, Frais M, Shosa D, et al. An accurate means of detecting and characterizing abnormal patterns of ventricular activation by phase image analysis. *Am J Cardiol* 1982; 50; 89-297.
55. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy. A prognosis study with Fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2022–2030.

56. O'Connell JW, Schreck C, Moles M, et al. A unique method by which to quantitate synchrony with equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol* 2005; 4; 441-50.
57. Jiménez-Angeles L, Valdés-Cristerna R, Vallejo E, et al. Factorial phase analysis of ventricular contraction using equilibrium radionuclide angiography images. *Biom Signal Processing and Control* 2009; 4: 149-161.
58. Chen J, Bax JJ, Henneman MM. Is nuclear imaging a viable alternative technique to assess dyssynchrony?. *Europace* 2008; 10, iii101–iii105.
59. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? *Circ Res* 2004; 95: 754–63.
60. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-16.
61. Truong QA, Singh JP, Cannon CP, et al. Quantitative analysis of intraventricular dyssynchrony using wall thickness by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol Img* 2008; 1: 772-81.
62. Trimble MA, Borges-Neto S, Honeycutt EF, et al. Evaluation of mechanical dyssynchrony and myocardial perfusion using phase analysis of gated SPECT imaging in patients with left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 663-670.