

**APLICABILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA
HIPERTENSIÓN PULMONAR.**

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

Teresa M^a de Caralt Robira

APLICABILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA HIPERTENSION PULMONAR.

**Memoria de Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina y
Cirugía.**

Barcelona, Septiembre 2005

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Radiología y Medicina
Física.

DIRECTOR: Prof. Joan Albert Barberá Mir
Hospital Clínic. Universidad de
Barcelona.

CODIRECTOR: Prof. Carmen Ayuso Colella
Hospital Clínic. Universidad de
Barcelona.

AUTOR: Teresa M^a de Caralt Robira

JOAN ALBERT BARBERÁ MIR, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.

Y CARMEN AYUSO COLELLA, Profesora Titular de Radiología del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona,

CERTIFICAN: Que la Tesis Doctoral **“Aplicabilidad de la Resonancia Magnética en la Hipertensión Pulmonar”**, realizada por TERESA M^a DE CARALT ROBIRA y dirigida por los que suscriben, reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal correspondiente, para optar al grado de Doctor.

Lo que se hace constar a los efectos oportunos, en Barcelona a uno de Septiembre de 2005.

Fdo.: Prof. Joan Albert Barberá

Prof. Carmen Ayuso

La solitud i l'aïllament condueixen al no res.

L'esforç de tots és necessari per seguir endavant.

Els meus pares per el seu esforç

A la meva tieta per el seu afecte

Els meus germans Joan Enric i Albert

A Josep Lluís pels seus consells i paciència

i a les meves filles Mariona i Júlia

A tots vosaltres us dedico aquesta Tesi Doctoral.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento por sus consejos en la elaboración de la presente Tesis Doctoral, así como por haber asumido su dirección, al **Prof. Joan Albert Barberá**.

Agradezco el apoyo, interés y colaboración en la codirección de esta Tesis Doctoral a la **Prof. Carmen Ayuso**.

A la **Dra. Conxita Brú** por su apoyo incondicional en todo momento.

Al **Dr. Jaime Morales** por su gran ayuda al proporcionarme valiosos datos clínicos y hemodinámicos que tanto han contribuido en mi trabajo.

A **Jaume Aguado** por su gran ayuda en el tratamiento estadístico de los datos.

Al **Dr. Félix Perez-Villa** por sus enseñanzas profesionales durante la elaboración del estudio.

Agradezco la inestimable colaboración en el estudio experimental a **Carles Falcon**, de la unidad de Biofísica del Dto. de Ciencias Fisiológicas I de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.

A todos y cada uno de los **voluntarios anónimos** que han participado en este estudio y sin los cuales no hubiera sido posible este proyecto.

Mi agradecimiento a la **SERAM** que ha permitido financiar parcialmente la presente Tesis Doctoral.

Mi reconocimiento a toda el área de enfermería y de técnicos que han trabajado conmigo en el equipo de resonancia magnética durante estos últimos años, especialmente a **Joan Subirana, Alicia Martín, Emili Almazán, Santiago Sotés y Cesar Garrido**, por su excelente trabajo.

A mis compañeros del Área de Resonancia Magnética: **Juan Ramón Ayuso, Rosario Jesús Perea, Marcelo Sanchez, Mario Pagés, Pedro Arguis y Carmen de Juan** que con su paciencia y comprensión han compartido conmigo el trabajo diario.

A todos los demás miembros del Centre de Diagnòstic per la Imatge Clínic, que han contribuido de forma decisiva a mi formación profesional.

A todos ellos, mi más profundo agradecimiento.

ÍNDICE

	Página
Índice general.....	I
Índice de tablas	V
Índice de figuras	VIII
Abreviaturas	XIV

ÍNDICE GENERAL

Página

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 CIRCULACIÓN PULMONAR.	
CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS.....	1
1.2 HIPERTENSIÓN PULMONAR	5
1.2.1 DEFINICIÓN	5
1.2.2 NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN.....	7
1.2.3 ETIOPATOGENIA.....	10
1.2.4 FACTORES DE RIESGO EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR ARTERIAL.....	17
1.2.5 ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	20
1.2.6 PRONÓSTICO.....	22
1.2.7 DIAGNÓSTICO.....	23
1.2.7.1 Radiografía de tórax	25
1.2.7.2 Ecocardiografía.....	26
1.2.7.3 Gammagrafía pulmonar/ Ventriculografía isotópica	27

	Página
1.2.7.4 Exploración funcional respiratoria.....	27
1.2.7.5 Tomografía axial computarizada	28
1.2.7.6 Pruebas de esfuerzo.....	29
1.2.7.7 Cateterismo cardíaco derecho.....	29
1.3 RESONANCIA MAGNÉTICA	33
1.3.1 UN BREVE ENCUENTRO CON LA FÍSICA.....	33
1.3.2 APLICACIONES EN EL SISTEMA CARDIO-VASCULAR.....	37
1.3.2.1 Secuencias	41
1.3.2.2 Análisis Morfológico y Funcional	45
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	48
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	50
4. OBJETIVOS	52
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL	52
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	52
5. MATERIAL Y MÉTODO	54
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	54
5.2 MATERIAL	55
5.2.1 PROTOCOLO I.....	55
VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE CUANTIFICACIÓN DE FLUJO POR RESONANCIA MAGNÉTICA MEDIANTE UN MODELO EXPERIMENTAL	55
5.2.2 PROTOCOLO II.....	59
APLICACIÓN CLÍNICA. POBLACIÓN.....	59
5.2.2.1 Criterios de inclusión	59
5.2.2.2 Criterios de exclusión	59

	Página
5.2.2.3 Procedencia de los pacientes	60
5.3 MÉTODO	64
5.3.1 CATETERISMO DEL CORAZÓN DERECHO	64
5.3.2 RESONANCIA MAGNÉTICA.....	66
5.3.2.1 Protocolo de estudio	66
5.3.2.2 Parámetros-RM	70
5.3.2.3 Análisis de las imágenes	71
5.3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	76
6. RESULTADOS	78
6.1. PROTOCOLO I	78
VALIDACIÓN DE LATÉCNICA DE CUANTIFICACIÓN DE FLUJO POR RESONANCIA MAGNÉTICA MEDIANTE UN MODELO EXPERIMENTAL.....	78
6.2 PROTOCOLO II	81
6.2. A) ESTUDIO 1: Gasto Cardíaco	81
6.2. B) ESTUDIO 2: Parámetros-RM en el grupo general	90
6.2. C) ESTUDIO 3: Parámetros-RM en los distintos grupos	101
7. DISCUSIÓN	115
7.1. PROTOCOLO I	117
VALIDACIÓN DE LATÉCNICA DE CUANTIFICACIÓN DE FLUJO POR RESONANCIA MAGNÉTICA MEDIANTE UN MODELO EXPERIMENTAL.....	117

	Página
7.2. PROTOCOLO II	120
7.2. A) ESTUDIO 1: Gasto Cardíaco	120
7.2. B) ESTUDIOS 2 y 3: Parámetros-RM en el grupo general y en los distintos grupos.....	132
8. CONCLUSIONES	153
9. ANEXO	156
10. BIBLIOGRAFÍA	157

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Valores normales de las mediciones hemodinámicas pulmonares (Adultos, en reposo y a nivel del mar).....	6
Tabla 2. Nomenclatura y Clasificación de la Hipertensión Pulmonar. (Clasificación Venecia 2003).....	9
Tabla 3. Factores de riesgo y enfermedades asociadas a Hipertensión Pulmonar (Adaptada del Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonar Hypertension1998 auspiciado por la OMS.	19
Tabla 4. Valoración de la clase funcional en los pacientes con Hipertensión Pulmonar (adaptada de la New York Heart Association).	24
Tabla 5. Proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar.....	32
Tabla 6. Características antropométricas y hemodinámicas por cateterismo cardíaco derecho.....	61
Tabla 7. Grupo general de estudio.....	62
Tabla 8. Características clínicas de los cuatro grupos.....	62
Tabla 9. Características hemodinámicas de los cuatro grupos.....	63
Tabla 10. Resumen de los resultados obtenidos con RM y en las pruebas de calibración.	79
Tabla 11. Gasto cardíaco cuantificado mediante cateterismo cardíaco derecho, técnica de flujo-RM y mediante volumetría-RM.....	82
Tabla 12. Gasto cardíaco cuantificado mediante técnica de flujo-RM en la arteria pulmonar, flujo-RM en la aorta y mediante el volumetría-RM en el VI y volumetría-RM en el VD.	87
Tabla 13. Clasificación por grupos de los 60 pacientes.	101
Tabla 14. Diferencias en los parámetros de imagen-RM en pacientes con hipertensión pulmonar arterial, pacientes con hipertensión pulmonar venosa, pacientes control sin hipertensión pulmonar y un grupo de voluntarios sanos.	102

Tabla 15.	Medias \pm DS del grosor de la pared del VD en los distintos grupos de la serie. HPA, hipertensión pulmonar arterial; HPV, hipertensión pulmonar venosa; Grupo Control, grupo de pacientes sin hipertensión pulmonar; Sanos, voluntarios sanos.....	103
Tabla 16.	Medias \pm DS del índice de hipertrofia del VD en los distintos grupos de la serie. HPA, hipertensión pulmonar arterial; HPV, hipertensión pulmonar venosa; Grupo Control, grupo de pacientes sin hipertensión pulmonar; Sanos, voluntarios sanos.	105
Tabla 17.	Medias \pm DS del índice de dilatación del VD en los distintos grupos de la serie. HPA, hipertensión pulmonar arterial; HPV, hipertensión pulmonar venosa; Grupo Control, grupo de pacientes sin hipertensión pulmonar; Sanos, voluntarios sanos.....	107
Tabla 18.	Medias \pm DS del diámetro de la arteria pulmonar principal en los distintos grupos de la serie. HTA, hipertensión pulmonar arterial; HTV, hipertensión pulmonar venosa; Grupo Control, grupo de pacientes sin hipertensión pulmonar; Sanos, voluntarios sanos.	110
Tabla 19.	Valores medios del diámetro en pacientes con y sin hipertensión pulmonar.	111
Tabla 20.	Medias \pm DS de la distensibilidad de la arteria pulmonar en los distintos grupos de la serie. HTA, hipertensión pulmonar arterial; HTV, hipertensión pulmonar venosa; Grupo Control, grupo de pacientes sin hipertensión pulmonar; Sanos, voluntarios sanos.....	112
Tabla 21.	Medias \pm DS de la distensibilidad de la arteria pulmonar en un grupo con hipertensión pulmonar y otro sin hipertensión pulmonar.	113
Tabla 22.	Variabilidad hemodinámica del gasto cardíaco, observada durante 6 horas consecutivas en 12 pacientes con hipertensión pulmonar arterial.	128
Tabla 23.	Valores comparativos del gasto cardíaco calculado mediante flujo-RM y volumetría-RM en sujetos sanos y pacientes con hipertensión pulmonar en la serie de Hoeper y la propia.....	128

	Página
Tabla 24. Valores de volumen sistólico derecho e izquierdo medidos por flujo-RM a nivel de la aorta y de la arteria pulmonar y valores de volumen sistólico izquierdo medidos por Volumetría-RM.	129
Tabla 25. Resultados de parámetros de función ventricular por volumetría-RM derecha e izquierda en la serie de Lorenz y la del estudio propio.	131
Tabla 26. Comparación de mediciones de grosor de la pared libre en la literatura.....	136
Tabla 27. Diámetro de la AP en sujetos sanos y en pacientes con HP en el estudio de Bouchard y el propio.	147
Tabla 28. Correlación entre el diámetro de la AP y la PAPm en distintos estudios publicados en la literatura.	148
Tabla 29. Valores de distensibilidad en distintos estudios publicados en la literatura en sujetos sanos y pacientes con hipertensión pulmonar.	152

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Etiopatogenia de la hipertensión pulmonar arterial. La hipertensión pulmonar tiene lugar como resultado de una respuesta anómala a un estímulo sobre el lecho vascular pulmonar, en individuos susceptibles genéticamente. Como consecuencia de ello se produce la lesión del endotelio, que progresa hacia las alteraciones anatomopatológicas características de la enfermedad.....	15
Figura 2. Características anatomopatológicas de la hipertensión pulmonar arterial. (A) Arteria muscular pulmonar con hipertrofia de la capa muscular y proliferación intimal, que producen una marcada reducción de la luz vascular. (B) Lesión plexiforme.....	21
Figura 3. Esquema que muestra el proceso físico para llegar a la obtención de la imagen.....	34
Figura 4. Imágenes de RM. A) plano coronal. B) plano eje corto. C) Plano 4 cámaras y D) Plano 2 cámaras.....	39
Figura 5. Esquema del circuito de agua: La bomba A está sumergida en el depósito de metacrilato. De la misma sale una bifurcación regulada con grifos B y C hacia el tubo D y el desagüe E respectivamente. Una tapa de metacrilato F protege de las salpicaduras producidas por el desagüe. Al final del tubo, un grifo G controla el paso de agua por el tubo hacia el bidón colector H.	56
Figura 6. Detalles del circuito de agua. a) disposición de la bomba y los grifos, b) grifo de cierre.....	56
Figura 7. Imagen de la disposición del tubo entre tres botellas de agua.	57
Figura 8. Planos de localización adquiridos en tiempo real: A/ plano axial, B/ plano coronal, C/ plano sagital.....	67
Figura 9. Secuencia spin-eco a nivel torácico. A/ corte axial a nivel de la arteria pulmonar derecha. B/ corte axial a nivel de las cavidades ventriculares. Se observa un marcado engrosamiento de la pared anterior del ventrículo derecho.....	67

	Página
Figura 10. Secuencia eco de gradiente volumetría-RM en plano de eje corto desde la base cardíaca hasta el ápex.	68
Figura 11. Disposición del plano de corte a nivel de la arteria pulmonar principal. 2cm aproximadamente por encima de la válvula pulmonar.	69
Figura 12. Secuencia eco de gradiente volumetría-RM, en plano eje corto a nivel de los segmentos mediales. Se muestra el contorno endocárdico del ventrículo derecho. A/ diástole, B/ sístole.....	72
Figura 13. Secuencia eco de gradiente en plano eje corto. Índice de hipertrofia del ventrículo derecho. (1) medida que corresponde al grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo. (2) medida que corresponde al grosor de la pared libre o anterior del ventrículo derecho.	73
Figura 14. Secuencia eco de gradiente en plano eje corto. Índice de dilatación del ventrículo derecho. (1) medida que corresponde al diámetro antero-posterior del ventrículo derecho. (2) medida que corresponde al diámetro septo-lateral del ventrículo derecho.	74
Figura 15. Secuencia espin-eco en plano axial. (1) medida que corresponde al diámetro de la arteria pulmonar principal.	75
Figura 16. Gráfico de la curva del volumen (A) y la tabla (B) en donde constan el área, velocidad y flujo de cada una de las fases de un ciclo cardíaco.	76
Figura 17. Secuencia eco de gradiente flujo-RM con codificación de la velocidad: A/ imagen de magnitud. B/ Imagen de fase.	76
Figura 18. Gráfico de dispersión del gasto cardíaco según las dos técnicas: Cateterismo Cardíaco Derecho (CCD) y técnica de Flujo-RM.	83
Figura 19. Grafico de Bland & Altman donde se muestra la diferencia de medias del gasto cardíaco (L/min) cuantificado por los 2 métodos (eje y) contra la media de los resultados de los 2 métodos (eje x).	84

	Página
Figura 20. Gráfico de dispersión del gasto cardíaco según las dos técnicas: cateterismo cardíaco derecho (CCD) y volumetría-RM.	85
Figura 21. Grafico de Bland & Altman donde se muestra la diferencia de medias del gasto cardíaco cuantificado por los 2 métodos (eje y) contra la media de los resultados de los 2 métodos (eje x)..	86
Figura 22. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el gasto cardíaco derecho calculado mediante flujo-RM en la arteria pulmonar y el gasto cardíaco izquierdo medido por flujo-RM en la aorta.....	88
Figura 23. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el gasto cardíaco derecho calculado mediante volumetría-RM en el ventrículo Izquierdo (VI) y el ventrículo derecho (VD).....	88
Figura 24. Variabilidad intraobservador.....	89
Figura 25. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el grosor de la pared libre del ventrículo derecho (VD) y la presión arterial pulmonar media (PAPm).....	92
Figura 26. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el grosor de la pared libre del ventrículo derecho (VD) y la Resistencia Vascolar Pulmonar (RVP). VD = Ventrículo derecho.	92
Figura 27. Gráfico de dispersión que representa la variabilidad intraobservador.	93
Figura 28. El gráfico ilustra los resultados del análisis de la curva ROC del modelo multivariante basado en el grosor de la pared libre del ventrículo derecho y la presencia o no de hipertensión pulmonar para clasificar a los pacientes como hipertensos o no. El área bajo la curva es 0,82.....	93
Figura 29. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de Hipertrofia Ventricular derecha (IHVD) y la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).	94

	Página
Figura 30. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de Hipertrofia Ventricular derecha (IHVD) y la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP).	95
Figura 31. Gráfico de dispersión donde se muestra la variabilidad intraobservador.	95
Figura 32. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de Dilatación Ventricular derecha (IDVD) y la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).	96
Figura 33. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de Dilatación Ventricular derecha (IDVD) y la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP).	97
Figura 34. Gráfico de dispersión de la variabilidad intraobservador.	97
Figura 35. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Diámetro de la arteria pulmonar principal (Diámetro AP) y la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).	98
Figura 36. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Diámetro de la arteria pulmonar principal (Diámetro AP) y la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP).	99
Figura 37. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre la distensibilidad de la arteria pulmonar principal (Distensibilidad AP) y la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).	100
Figura 38. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre la distensibilidad de la arteria pulmonar principal (Distensibilidad AP) y la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP).	100
Figura 39. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el grosor de la pared libre del ventrículo derecho (VD) y Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).	104
Figura 40. El gráfico representa las medias e intervalos de confianza al 95% del índice de hipertrofia ventricular derecho en el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar arterial (HPA) y un subgrupo control de pacientes sin hipertensión pulmonar y sin miocardiopatía dilatada.	106

	Página
Figura 41. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de Hipertrofia Ventricular derecha (IHVD) y la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).	106
Figura 42. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de Hipertrofia Ventricular derecha (IHVD) y la Resistencia Vascolar Pulmonar (RVP).	107
Figura 43. El gráfico representa las medias e intervalos de confianza al 95% del índice de dilatación ventricular derecho (IDVD) en los 4 grupos que integran el estudio. Hipertensión Pulmonar Arterial (HTPA), Hipertensión Pulmonar Venosa (HTPV), grupo control de pacientes sin hipertensión pulmonar (Grupo control) y grupo de sanos.....	108
Figura 44. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de dilatación Ventricular derecha (IDVD) y la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).	109
Figura 45. Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de dilatación Ventricular derecha (IDVD) y la Resistencia Vascolar Pulmonar (RVP).	109
Figura 46. El gráfico representa las medias e intervalos de confianza al 95% del diámetro en un grupo de pacientes con hipertensión pulmonar y otro sin hipertensión pulmonar. AP: arteria pulmonar. No HTP: pacientes sin hipertensión pulmonar. HTP: pacientes con hipertensión pulmonar.	111
Figura 47. El gráfico ilustra los resultados del análisis de la curva ROC del modelo multivariante basado en la distensibilidad de la arteria pulmonar y la presencia o no de hipertensión pulmonar para clasificar a los pacientes como hipertensos o no. El área bajo la curva es 0,78	113

	Página
Figura 48. El gráfico representa las medias e intervalos de confianza al 95% de la distensibilidad en un grupo de pacientes con hipertensión pulmonar y otro sin hipertensión pulmonar. AP: arteria pulmonar. No HTP: pacientes sin hipertensión pulmonar. HTP: pacientes con hipertensión pulmonar.....	114
Figura 49. Trabeculación aumentada a nivel apical del ventrículo derecho.....	127
Figura 50. A/ Plano eje largo horizontal (4 cámaras). Las líneas rojas muestran el plano perpendicular al septo interventricular para conseguir el plano eje corto. B/ Plano eje corto.	134

ABREVIATURAS

ANA	Anticuerpos antinucleares
AP	Arteria Pulmonar
CCD	Cateterismo cardíaco derecho
ECG	Electrocardiograma
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERM	Espectroscopia Resonancia magnética
FC	Frecuencia cardíaca
FE	Fracción de eyección
GC	Gasto cardíaco
HP	Hipertensión Pulmonar
HPA	Hipertensión pulmonar arterial
HPV	Hipertensión pulmonar venosa
IC	Índice cardíaco
IDVD	Índice de dilatación ventricular derecha
IHVD	Índice de hipertrofia ventricular derecha
IRM	Imagen Resonancia magnética
MCH	Miocardopatía hipertrófica
MCD	Miocardopatía dilatada
NO	Óxido nítrico
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización mundial de la salud
PAPm	Presión arterial pulmonar media
PCWP	Presión de enclavamiento capilar pulmonar
PFR	Pruebas funcionales respiratorias
QT	Gasto cardíaco
RM	Resonancia magnética
Rx	Radiografía de tórax
RVP	Resistencia vascular pulmonar
T	Tesla
TC	Tomografía computarizada

VD	Ventrículo derecho
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
WHO	World Health Organization

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CIRCULACIÓN PULMONAR. CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS.

La vasculatura pulmonar es un sistema altamente ramificado de arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas, es capaz de alojar todo el gasto cardíaco con presiones intravasculares bajas. El árbol arterial pulmonar presenta 17 subdivisiones desde la arteria pulmonar principal hasta los alvéolos¹. El tronco de la arteria pulmonar principal se origina en la base del ventrículo derecho y se extiende en dirección craneal y ligeramente hacia la izquierda a lo largo de una distancia de 4 a 5 cm., punto en el que se divide en las arterias pulmonares principales derecha e izquierda. La arteria pulmonar izquierda continúa más o menos en la misma dirección que el tronco pulmonar hasta que alcanza el hilio, donde describe una curva por encima del bronquio principal izquierdo y se divide en las ramas lobares. La arteria pulmonar derecha se origina y forma un

ángulo con el tronco pulmonar y continúa en dirección horizontal por detrás de la aorta, por encima de la vena cava y por delante del bronquio principal derecho. La arteria pulmonar principal y sus ramas lobares, segmentarias y subsegmentarias se consideran desde un punto de vista histológico como arterias elásticas y, de forma similar a la aorta, brindan un reservorio distensible para el volumen de eyección ventricular. Las arterias pulmonares pequeñas presentan músculo liso en su capa media y son las responsables del tono vasomotor pulmonar y de los cambios en la resistencia vascular pulmonar^{2,3}. Las arteriolas precapilares, no presentan músculo liso en su pared y responden pasivamente a los cambios de flujo pulmonar con distensión de las mismas. Los capilares pulmonares en un número aproximado de 10^{11} constituyen una capa de células endoteliales en íntima relación con los alveolos para el intercambio de gases. No tienen músculo liso en su pared y responden pasivamente con dilatación ante aumentos del volumen sanguíneo; o con disminución del tamaño en presencia de inflamación del endotelio, trasudado perivascular o aumento de la presión alveolar¹. A diferencia del árbol traqueobronquial en que la mayor resistencia al flujo aéreo se encuentra en las vías de mayor diámetro, en el árbol arterial pulmonar la mayor parte de la resistencia se encuentra en los vasos sanguíneos más pequeños, es decir arterias y arteriolas musculares. En la periferia del pulmón es donde los vasos contienen la mayor parte del músculo liso vascular. El cambio en el calibre de estos vasos es el principal mecanismo que regula el flujo sanguíneo para

mantener la mejor relación entre ventilación y perfusión. Los capilares pulmonares se originan en las arteriolas y permiten que la sangre forme una capa extensa y muy delgada que se sitúa en la pared alveolar en contacto íntimo con el gas alveolar. El árbol venoso pulmonar es un sistema de reserva sanguínea para el ventrículo izquierdo. Las vénulas pulmonares comienzan en el extremo distal del lecho capilar y recorren el septo intralobulillar para regresar al hilio y acaban en cuatro venas pulmonares principales que llevan la sangre oxigenada a la aurícula izquierda. Su papel en la génesis de resistencia vascular pulmonar y en el tono vasomotor de la circulación pulmonar es pequeño^{2,3}. Las anastomosis entre los sistemas vasculares bronquial y pulmonar se producen sobre todo a nivel capilar y poscapilar. La circulación pulmonar es un lecho vascular elástico, muy distensible y de baja resistencia, interpuesto entre las venas y las arterias sistémicas. Su función principal consiste en transportar la sangre a la microcirculación pulmonar en donde se efectúa el intercambio de gases con el aire ambiente. La circulación pulmonar difiere de la de cualquier otro sistema porque a través de ella pasa todo el volumen de sangre expulsado por el ventrículo derecho (gasto cardíaco 5-8 L/min). Por la gran distensibilidad y la poca resistencia del lecho vascular pulmonar, las presiones intravasculares son mucho menores que las de la circulación sistémica. De hecho grandes variaciones del flujo sanguíneo pulmonar como las que se presentan durante el ejercicio, apenas producen aumento de la presión intravascular pulmonar.

Se necesita sólo una presión de 10-15 mmHg (aproximadamente el 15-20% de la presión arterial sistémica) para mover todo el volumen sanguíneo a la circulación pulmonar. Estas condiciones son beneficiosas, ya que suponen que el trabajo del ventrículo derecho y del intercambio de gases se realiza a un bajo coste energético.

Los individuos normales en decúbito presentan presiones sistólicas del orden de los 15 a 25 mmHg, con las correspondientes presiones diastólicas de 5 a 10 mmHg. La presión media de impulso es decir, la diferencia entre la presión media en la arteria pulmonar y la aurícula izquierda es de alrededor de 10-12 mmHg, aproximadamente la octava parte que en la circulación sistémica. Puesto que el gasto cardíaco es el mismo en ambos sistemas – la circulación pulmonar y la circulación sistémica –, la resistencia vascular pulmonar resulta unas ocho veces inferior a la sistémica. La enorme área transversal del circuito menor determina esta baja resistencia que se refleja en la escasez de musculatura en los vasos pulmonares de resistencia, la gran salida de sangre del árbol arterial pulmonar durante cada sístole, la gran capacidad y la elevada distensibilidad de las arterias pulmonares y el gran número de vasos pequeños que permanecen en situación de reserva.

La circulación pulmonar dispone de dos mecanismos para mantener estable la presión arterial pulmonar ante cambios en el flujo sanguíneo: el reclutamiento de capilares no perfundidos y la distensión de los vasos. Estos mecanismos permiten que aumentos importantes del gasto cardíaco no produzcan cambios

notables en la presión arterial pulmonar. Por ejemplo durante el ejercicio, en el que hay un aumento del flujo sanguíneo pulmonar, se produce un descenso de la resistencia vascular pulmonar, debido al reclutamiento de nuevos vasos y a la distensión de los que ya están perfundidos, que solo provoca una moderada elevación de la presión arterial^{4,5}.

La presión media de la arteria pulmonar varía con la altitud. Por ejemplo, a nivel del mar el límite superior de la normalidad de la presión arterial pulmonar media en reposo es de 20 mmHg. En cambio, a una altitud de 4.500 metros, el valor medio de presión arterial pulmonar media en individuos sanos es de 25 mmHg.

1.2. HIPERTENSIÓN PULMONAR.

1.2.1 DEFINICIÓN.

La hipertensión pulmonar se define por un aumento de la presión en el tronco de la arteria pulmonar por encima de los valores normales⁵. La presión media en la arteria pulmonar no es mayor de 20-25 mmHg en reposo, y en situaciones de gasto cardíaco muy elevado, tal y como sucede durante el esfuerzo no supera los 30 mmHg. La tabla 1 muestra los valores considerados normales de las mediciones hemodinámicas pulmonares⁶.

Se considera que existe hipertensión pulmonar cuando la presión media en la arteria pulmonar excede en 5 mmHg el límite superior de la población sana.

Por consenso se considera que existe hipertensión pulmonar cuando la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) es mayor de 25mmHg en reposo, o de 30mmHg durante el ejercicio⁷.

La repercusión clínica más importante de la hipertensión pulmonar es el aumento del trabajo del ventrículo derecho. Los pequeños incrementos de presión en la arteria pulmonar no suelen tener repercusión hemodinámica. Sin embargo, cuando el aumento de presión es muy elevado, y sobre todo si ocurre de forma aguda, se produce un aumento de la impedancia a la eyección ventricular derecha que puede llegar al fracaso del ventrículo derecho y producir la muerte.

Tabla 1: Valores normales de las mediciones hemodinámicas pulmonares (Adultos, en reposo y a nivel del mar).

<u>Variable</u>	<u>Valor medio</u>	<u>Límites normales</u>
GC, L/min	6,5	4-8,3
IC, l/min/mP ²	3,6	2,6-4,5
PAP, mmHg	13	8-20
PCWP, mmHg	9	5-14
PAD, mmHg	5	2-9
RVP, mmHg	85	40-200

GC: gasto cardíaco; IC: índice cardíaco; PAP: presión media de la arteria pulmonar; PCWP: presión de enclavamiento capilar pulmonar; PAD: presión aurícula derecha; RVP: resistencia vascular pulmonar. Adaptado de Naeije y cols., 1989.

1.2.2 NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN.

Desde 1973 se han propuesto múltiples formas de clasificación clínica de la hipertensión pulmonar que han ido variando con el tiempo. Recientemente, en el año 2003, en Venecia, se realizó el tercer simposium sobre hipertensión pulmonar arterial avalado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y se revisó la clasificación anteriormente aceptada en Evian 1998. Se propuso una nueva clasificación más descriptiva que la anteriormente aceptada con algunas modificaciones en la terminología pero manteniendo la arquitectura general⁸ (tabla 2). Algunos cambios fueron introducidos para reflejar los avances recientes en la comprensión de los mecanismos involucrados en la patogénesis y el manejo de la hipertensión pulmonar que se han ido desarrollando. Estos mecanismos cubrían un amplio campo, por un lado la biología molecular, ciencias biológicas y genéticas, y por el otro el estudio de la historia natural de la enfermedad, la epidemiología y los protocolos clínicos. Se propusieron importantes objetivos incluyendo; 1) incluir una clasificación genética, 2) desaparición del término “hipertensión pulmonar primaria” y remplazarlo por hipertensión pulmonar arterial idiopática, 3) reclasificación de la enfermedad pulmonar veno-oclusiva y la hemangiomatosis capilar pulmonar, 4) puesta al día de nuevos factores de riesgo en la hipertensión pulmonar arterial, y 5) reevaluación de la clasificación de los cortocircuitos congénitos izquierda-derecha.

La hipertensión pulmonar arterial es la enfermedad originada en la circulación pulmonar que reviste mayor gravedad y requiere un abordaje diagnóstico y terapéutico más específico. Del estudio de la misma se han derivado muchos de los tratamientos aplicados a las otras formas de hipertensión pulmonar, por esta razón también se toma como punto de referencia. El diagnóstico es por exclusión.

Los primeros casos de hipertensión pulmonar arterial fueron descritos por Dresdale⁹. La hipertensión pulmonar arterial idiopática fue ampliamente caracterizada gracias al registro multicéntrico de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, que entre 1981 y 1985 registraron 187 casos. El criterio empleado en dicho registro para considerar que existía hipertensión pulmonar arterial fue la presencia de una presión media en la arteria pulmonar superior a 25 mmHg en reposo, o a 30 mmHg durante el ejercicio, siempre y cuando se excluyera otras causas. Este criterio está ampliamente aceptado y sigue recomendándose actualmente¹⁰.

Tabla 2: Nomenclatura y Clasificación de la Hipertensión Pulmonar (Clasificación Venecia 2003)⁸

<p>1. <i>Hipertensión pulmonar arterial</i></p> <p>1.1 Idiopática</p> <p>1.2 Familiar</p> <p>1.3 Asociada a:</p> <ul style="list-style-type: none">Enfermedades del tejido conectivoCardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derechaHipertensión portalInfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)Fármacos y toxinas (anorexígenos, aceite tóxico)Otras (enfermedades del tiroides, enfermedad por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía) <p>1.4 Asociada a una alteración venosa o capilar</p> <ul style="list-style-type: none">Enfermedad veno-oclusiva pulmonarHemangiomas capilares pulmonares <p>1.5 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</p> <p>2. <i>Hipertensión pulmonar venosa por cardiopatía izquierda</i></p> <p>2.1 Cardiopatía auricular o ventricular del lado izquierdo del corazón</p> <p>2.2 Valvulopatías del lado izquierdo del corazón</p> <p>3. <i>Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia</i></p> <p>3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)</p> <p>3.2 Neumopatías intersticiales</p> <p>3.3 Síndrome de apneas durante el sueño</p> <p>3.4 Hipoventilación alveolar</p> <p>3.5 Exposición crónica a grandes alturas</p> <p>3.6 Anomalías en el desarrollo (displasias pulmonares)</p> <p>4. <i>Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica</i></p> <p>4.1 Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales</p> <p>4.2 Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales</p> <p>4.3 Embolismo pulmonar no tromboembólico (tumor, parásitos, material extraño)</p> <p>5. <i>Misceláneas</i></p> <ul style="list-style-type: none">Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosisCompresión de vasos pulmonares (adenopatías, tumor, mediastinitis fibrosante)
--

La hipertensión pulmonar arterial idiopática es una enfermedad muy poco frecuente. Su incidencia anual en la población general se estima entre 1 y 2 casos nuevos por millón de habitantes y año, de los cuales la mayor incidencia ocurre entre la tercera y la cuarta década de la vida¹¹, aunque en un 9% de los casos comienza pasada la sexta década de la vida. La distribución por razas es homogénea. Es más frecuente en el sexo femenino, tanto en su presentación en la edad adulta como en la infantil.

1.2.3 ETIOPATOGENIA.

La presión en cualquier sistema vascular se relaciona de forma directa con el flujo y la viscosidad sanguínea, motivo por el que un aumento en alguno de estos dos parámetros provocará un incremento de la presión, cualquiera que sea la geometría vascular que presente. La presión en el mismo lecho vascular también se relaciona de forma indirecta con el diámetro de los vasos. El área de sección transversal del árbol vascular puede disminuir por la pérdida o la oclusión total de la luz de una determinada cantidad de vasos, la contracción y el acortamiento del músculo vascular, o el engrosamiento o remodelado de la pared vascular. También, la presión en la arteria pulmonar puede incrementarse como resultado de un aumento de la presión distal o venosa.

El mecanismo de producción de la hipertensión pulmonar varía de un paciente a otro y en muchos casos existen factores múltiples que son responsables de forma simultánea. En algunos casos, como los estadios tempranos de hipertensión pulmonar arterial, existen fundamentos para creer que el aumento

de la presión es causado, al menos en parte, por vasoconstricción y por lo tanto puede ser reversible. En otras situaciones la obstrucción del árbol vascular pulmonar está causada en gran parte o completamente por cambios estructurales y es, por ende, irreversible.

La vasoconstricción puede ser producida por hipoxemia o acidosis, sea metabólica o respiratoria; existen evidencias de que este tipo de vasoconstricción puede ser revertida, al menos en forma parcial, mediante la administración de oxígeno, vasodilatadores o por incremento del pH sanguíneo^{12,13}. En la población sana que habita en regiones a gran altura es posible observar el desarrollo de hipertensión pulmonar que desaparece cuando la persona se aclimata a nivel del mar. La constricción de la arteria pulmonar también puede deberse a una variedad de mediadores de inflamación que incluye la serotonina, la histamina, la angiotensina, las catecolaminas, las prostaglandinas y los leucotrienos¹⁴. La liberación de estos mediadores al torrente sanguíneo explica de forma parcial la hipertensión pulmonar aguda que se desarrolla en la enfermedad tromboembólica pulmonar. En la actualidad se reconoce que el endotelio vascular pulmonar desempeña un papel importante en el control de la circulación pulmonar y que, lejos de ser un elemento pasivo, es un tejido activo desde el punto de vista metabólico que responde a los cambios generalizados y locales de la presión parcial de oxígeno, el flujo sanguíneo y la presión transmural¹⁵. Las diferentes formas de hipertensión pulmonar pueden mostrar patrones particulares de disfunción de las células endoteliales que es posible que estén relacionados con lesiones

iniciales distintas¹⁶. El endotelio puede producir una variedad de sustancias que juegan un papel fundamental en la regulación del tono vascular y puede secretar mediadores que desempeñan un papel importante en el remodelado de la pared vascular que se produce en las enfermedades que cursan con hipertensión crónica¹⁷. Entre las sustancias que más se han estudiado se incluyen agentes vasodilatadores y antiproliferativos como la prostaciclina y el óxido nítrico (NO), y agentes vasoconstrictores y mitógenos celulares, siendo en este caso el tromboxano A₂ y la endotelina-1 los más representativos. El correcto funcionamiento del endotelio depende del equilibrio entre la síntesis de dichas sustancias.

La prostaciclina, que es producida a partir del ácido araquidónico por la acción de la enzima ciclooxigenas I, es secretada por las células endoteliales en respuesta al incremento en el flujo sanguíneo y a la estimulación de una variedad de agonistas específicos. Es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. El tromboxano A₂ y las prostaglandinas F_{2α} sintetizados por las plaquetas también son productos del ácido araquidónico pero tienen efectos opuestos en el músculo liso y en las plaquetas. La endotelina, que representa una familia de por lo menos 3 péptidos diferentes –ET1, ET2 y ET3– la primera de las cuales es producida por las células endoteliales, es un péptido de 21 aminoácidos con el efecto vasoconstrictor más potente de todas las sustancias conocidas y posee también una actividad mitogénica importante que podría contribuir al remodelado vascular. Se ha

estudiado el papel que el NO desempeña en el control del tono vascular pulmonar tanto en sujetos sanos como en enfermos¹⁸ y se ha identificado a esta molécula como el factor relajante derivado o dependiente del endotelio, que se genera a partir del aminoácido L-arginina a través de una de las distintas isoformas de la enzima sintetasa del NO. Una isoforma está presente en las células endoteliales vasculares y permite la liberación del NO en respuesta al estrés por fricción causado por el flujo sanguíneo así como a través de mecanismos operados por receptores activados por la acetilcolina, la bradicinina, la sustancia P, la histamina, el adenosín difosfato y productos liberados por las plaquetas. El NO actúa a través de la guanilatociclasa para aumentar la concentración del monofosfato de guanosina cíclico en las células del músculo liso, sustancia que actúa como mediadora de la relajación del músculo vascular liso. El NO también es liberado a la luz vascular donde puede actuar para disminuir la agregación plaquetaria; por lo tanto puede proteger contra la trombosis vascular y contra la vasoconstricción. El NO puede ser importante para mantener normalmente la presión en la arteria pulmonar en niveles bajos¹⁹ y también es evidente que puede antagonizar la vasoconstricción inducida por varios estímulos, incluida la hipoxia²⁰. En la hipertensión pulmonar arterial existe un aumento en la excreción de tromboxano A2 y disminución de la expresión de prostaciclina y de NO sintasa endotelial (eNOS)^{21,22}. Los niveles de endotelina-1 están incrementados en la sangre arterial de los pacientes con hipertensión pulmonar arterial y no lo están en la sangre venosa, lo que significa que la producción de endotelina-1 puede

contribuir a aumentar la resistencia vascular pulmonar en estos pacientes²³. Además, su expresión en las células endoteliales de los vasos pulmonares está aumentada, sugiriendo que está directamente implicada en la patogénesis de la enfermedad²⁴. Los niveles plasmáticos de endotelina también se incrementan de forma aguda cuando los sujetos normales ascienden a grandes altitudes.

En resumen, todo ello orienta a pensar que el mecanismo etiopatogénico más probable en la hipertensión pulmonar arterial sea la disfunción endotelial²⁵ provocada por un estímulo externo en individuos genéticamente susceptibles.

En este sentido, el desequilibrio en la síntesis de mediadores endoteliales podría promover el aumento del tono y el desarrollo de las lesiones estructurales que conforman el remodelado vascular en la hipertensión pulmonar arterial (fig.1). La naturaleza del estímulo anómalo puede ser tan diversa como la acción de agentes tóxicos (fármacos anorexígenos, aceite tóxico), el incremento del flujo sanguíneo (cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derecha, hepatopatía crónica), o bien un trastorno inflamatorio (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedades del tejido conectivo).

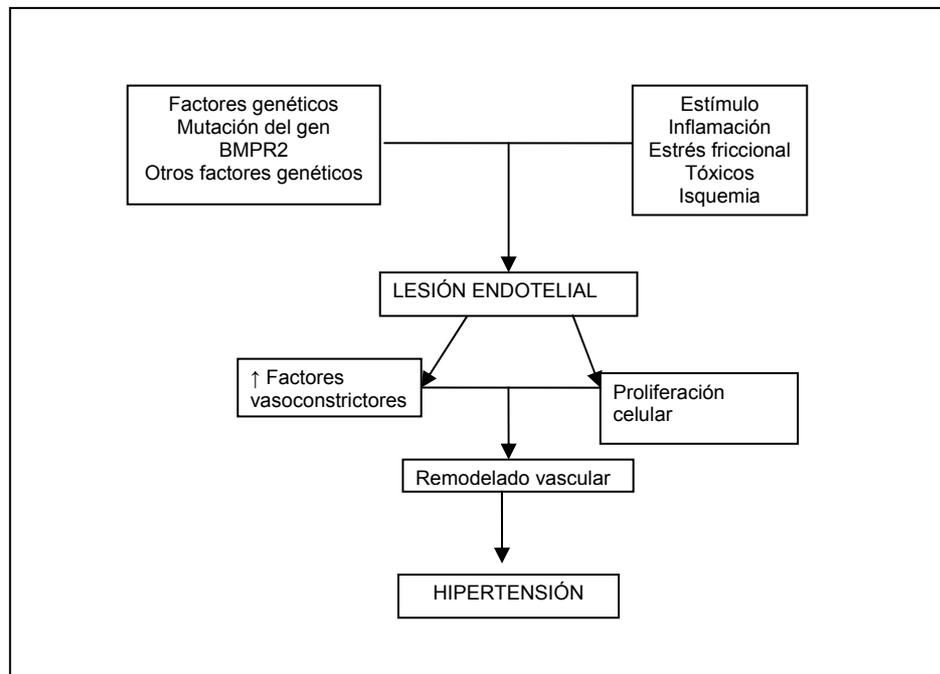


Figura 1. Etiopatogenia de la hipertensión pulmonar arterial. La hipertensión pulmonar tiene lugar como resultado de una respuesta anómala a un estímulo sobre el lecho vascular pulmonar, en individuos susceptibles genéticamente. Como consecuencia de ello se produce la lesión del endotelio, que progresa hacia las alteraciones anatomopatológicas características de la enfermedad.

Está descrito que en el 6% de los casos de hipertensión pulmonar arterial (HPA) existen antecedentes familiares de la enfermedad, que se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia reducida. Sólo el 10-20% de los individuos portadores del gen anómalo en estas familias padecen la enfermedad. Recientemente, se ha demostrado que pacientes diagnosticados de HPA esporádica tienen ancestros comunes con otros pacientes con los que aparentemente no guardaban ninguna relación familiar, lo que indica que probablemente el número de casos determinados por

causas genéticas está infraestimado²⁶. Una característica que se puede observar en las familias con HPA es el fenómeno de anticipación genética, que se define por la disminución en la edad de aparición de los síntomas en generaciones sucesivas²⁷.

En 1997 un estudio amplio en familias afectas de HPA estableció la localización de genes determinantes de la enfermedad en una región del brazo largo del cromosoma 2 (2q33)²⁸. También se describió por primera vez²⁹ la existencia de mutaciones responsables de la enfermedad en un gen localizado en la región descrita, el gen del receptor II de las proteínas morfogénicas del hueso (BMPRII). Este receptor forma parte de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β). A raíz de estos hallazgos se ha demostrado que al menos el 50% de las familias con HPA familiar y un 25% de los casos esporádicos presentan mutaciones en este gen, habiéndose descrito hasta la fecha 48 mutaciones distintas³⁰.

Más recientemente, se han descrito mutaciones en el gen ALK-1 (activin-receptor-like kinase 1) y en el gen de la endogлина, en pacientes que asocian HTPP y telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler³¹, enfermedad vascular hereditaria caracterizada por la presencia de telangiectasias mucocutáneas y malformaciones arteriovenosas. Estos dos genes, localizados en los cromosomas 9 y 12, respectivamente, codifican receptores accesorios del TGF- β .

La identificación de estas mutaciones en la HPA pone de relieve el papel fundamental que tiene la superfamilia del TGF- β en la enfermedad vascular pulmonar. La alteración de esta vía de señalización podría resultar en el fallo del mecanismo antiproliferativo y de diferenciación celular, favoreciendo el crecimiento celular anómalo.

La presencia de mutaciones en genes diferentes y la existencia de familias con HPA en las cuales no ha sido posible encontrar alteraciones en ninguno de los genes descritos, marca la heterogeneidad y la variabilidad genética como una característica de esta enfermedad.

1.2.4 FACTORES DE RIESGO EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR ARTERIAL.

Deben tenerse en cuenta los factores de riesgo asociados a hipertensión pulmonar arterial para establecer un diagnóstico diferencial adecuado. Los factores de riesgo pueden incluir drogas y tóxicos, enfermedades o rasgos fenotípicos. Además de los factores de riesgo la susceptibilidad individual o la predisposición genética juega también un papel importante. Los factores de riesgo se han agrupado en 4 categorías según su probable papel causal¹⁰ (tabla 3).

- A. Factores de riesgo **establecidos**: cuando se ha demostrado en estudios controlados amplios, o bien existe una relación epidemiológica clara en su papel causal en el desarrollo de la enfermedad.

- B. Factores de riesgo ***muy probables***: son aquellos en que existen observaciones concordantes (incluyendo series de casos amplias o estudios controlados) no atribuibles a factores considerados confusores, o bien existe consenso general entre expertos.
- C. Factores ***posibles***: son aquellos en que la asociación se basa en series de casos, registros u opiniones expertas.
- D. Factores ***improbables***: son aquellos en que se ha propuesto una asociación, pero ésta no se ha podido demostrar en estudios controlados.

Tabla 3: Factores de riesgo y enfermedades asociadas a Hipertensión Pulmonar (Adaptada del Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonar Hypertension-1998 auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)).

<p>1. Fármacos y toxinas</p> <p><i>Establecido</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Aminorex- Fenfluramina- Dexfenfluramina- Aceite tóxico <p><i>Muy probable</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Anfetaminas- L-triptófano <p><i>Posible</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Metaanfetaminas- Cocaína- Agentes quimioterápicos <p><i>Improbable</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Antidepresivos- Anticonceptivos orales- Tratamiento estrógeno- Tabaco
<p>2. Condiciones médicas y demográficas</p> <p><i>Establecido</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Sexo femenino <p><i>Posible</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Embarazo- Hipertensión sistémica <p><i>Improbable</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Obesidad
<p>3. Enfermedades</p> <p><i>Establecido</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Infección por VIH <p><i>Muy probable</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Hipertensión portal/enfermedad hepática- Enfermedades del tejido conectivo- Cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derecha <p><i>Posible</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Enfermedades del tiroides

1.2.5 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las alteraciones anatomopatológicas de la vasculatura pulmonar difieren en algunos aspectos de acuerdo con la etiología de la hipertensión. Sin embargo, en parte debido a que los vasos pulmonares pueden responder con cambios limitados y parcialmente debidos a que algunas de las anormalidades son secundarias a la hipertensión³², algunos hallazgos son comunes a todas las causas. Esto es cierto en lo que se refiere a los cambios que ocurren en las arterias de mayor calibre musculares y elásticas en pacientes con hipertensión de gran parte de las etiologías y en las arterias pequeñas en pacientes con hipertensión pulmonar arterial o hipertensión pulmonar relacionada con enfermedad cardiovascular congénita, enfermedad hepática, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedad del tejido conectivo y algunas drogas anoréxigenas, enfermedades que se caracterizan por una serie de cambios vasculares conocidos como arteriopatía pulmonar plexiforme.

En la hipertensión pulmonar arterial de grado significativo las arterias elásticas grandes, especialmente el tronco de la arteria pulmonar, están generalmente dilatadas y en algunas circunstancias son de mayor calibre que la aorta; la dilatación puede ser tan severa que resulte en la formación de aneurismas localizados.

Los cambios anatomopatológicos en las arterias pulmonares en la HPA se caracterizan por proliferación intimal, hipertrofia de la capa media, aumento de tamaño de la adventicia, la obliteración de las pequeñas arterias y, en ocasiones, fenómenos de vasculitis y cambios en las paredes de las venas

pulmonares (figura 2). El tipo celular responsable de la proliferación intimal en las arterias pulmonares de pequeño calibre corresponde a miofibroblastos, permaneciendo los marcadores selectivos endoteliales confinados a las células que delimitan la luz del vaso. Las lesiones plexiformes son formaciones neoangiogénicas que están presentes en muchos casos de HPA. La prevalencia de estas lesiones es muy variable, con valores que oscilan entre el 20% y el 90%. Las lesiones plexiformes no son patognomónicas de la HPA, ya que se observan en otras formas de hipertensión pulmonar. Existe controversia acerca de la patogénesis y el significado real de estas lesiones, aunque hay evidencias que atribuyen su formación a la proliferación de células endoteliales de naturaleza monoclonal^{33,34}

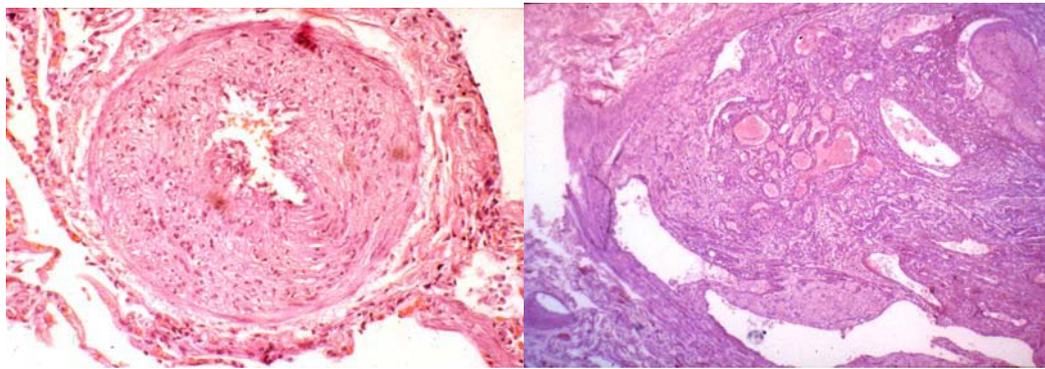


Figura 2: Características anatomopatológicas de la hipertensión pulmonar arterial. (A) Arteria muscular pulmonar con hipertrofia de la capa muscular y proliferación intimal, que producen una marcada reducción de la luz vascular. (B) Lesión plexiforme.

1.2.6 PRONÓSTICO

El ventrículo derecho (VD) es una bomba muscular de paredes finas que responde mejor a sobrecargas de volumen (aumento del retorno venoso), que a cambios de presión. Cuando aparece hipertensión pulmonar mantenida, se produce un aumento de la presión en el VD, que condiciona hipertrofia muscular, provocando engrosamiento de la pared libre ventricular. En los episodios agudos con aumento brusco de la presión arterial pulmonar, el VD responde con dilatación de la cavidad. Los factores que sobrecargan el VD son: 1/ aumento del flujo sanguíneo pulmonar, 2/ disminución de la distensibilidad de las arterias pulmonares de gran calibre y 3/ un aumento de la resistencia vascular pulmonar³⁵.

El pronóstico de la enfermedad va ligado a la respuesta del ventrículo derecho a un estado de sobrecarga crónica de presión para mantener el gasto cardíaco, lo que equivale a decir que el pronóstico depende de factores que reflejan la función ventricular derecha. Son factores de mal pronóstico:

- ◆ Elevación de la presión media auricular derecha.
- ◆ Elevación de la presión media arterial pulmonar.
- ◆ Reducción del gasto cardíaco.

En los casos de hipertensión pulmonar asociada a otras enfermedades, el pronóstico está relacionado, además de la severidad de la hipertensión, con el estado de la enfermedad asociada.

El pronóstico de la HPA sin tratamiento no es bueno. Las recomendaciones actuales se dirigen a realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad, para

establecer un tratamiento oportuno y poder influir en el pronóstico a largo plazo. Según los datos del registro multicéntrico de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, la supervivencia media después del diagnóstico es de unos 2.5 años. Sin embargo, estos datos se refieren a pacientes que no eran tratados con las pautas actuales. Se ha comprobado que el tratamiento adecuado de la HPA mejora la supervivencia. La anticoagulación, por ejemplo, duplica la supervivencia a los 3 años³⁶. Los pacientes con respuesta significativa en el test de reactividad vascular pulmonar que son tratados con antagonistas del calcio tienen una supervivencia a los 5 años del 95%³⁷.

1.2.7 DIAGNÓSTICO.

La evaluación de un paciente con hipertensión pulmonar debe ser cuidadosa y metódica. Se debe investigar la causa desencadenante y las repercusiones clínico-funcionales secundarias. La historia clínica es muy importante en el diagnóstico de un paciente con hipertensión pulmonar. La anamnesis sobre neumopatías o cardiopatías conocidas, hábitos tóxicos, fármacos, historia familiar, etc. nos permitirá identificar si existe alguna relación con la enfermedad vascular pulmonar. Los síntomas y signos debidos a hipertensión pulmonar son inespecíficos y dependientes del estadio evolutivo de la enfermedad. La disnea de ejercicio es el síntoma principal en los pacientes que tienen hipertensión pulmonar y por lo general tiene un inicio insidioso. Otros síntomas que pueden acompañar a la disnea son la fatiga, síncope, dolor

torácico atípico y tos seca. Dada la poca especificidad de estos síntomas y su aparición gradual, es frecuente que el diagnóstico de hipertensión pulmonar se retrase hasta 2 años tras el inicio del cuadro clínico. La presencia de episodios sincopales o de dolor torácico, con el ejercicio, orientan a una mayor limitación del gasto cardíaco.

Para valorar como la enfermedad afecta a las actividades de la vida diaria se utiliza la escala de clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) modificada (escala World Health Organization, WHO) (tabla 4), la cual nos servirá también para establecer el tratamiento y evaluar el seguimiento clínico de los pacientes.

Tabla 4: Valoración de la clase funcional en los pacientes con Hipertensión Pulmonar (escala WHO, adaptada de la New York Heart Association).

Clase I	No hay limitación de la actividad física.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física. Normalidad en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico episodios presincopales.
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Normalidad en reposo. La mínima actividad física, incluso menor que la ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincopales.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física. Signos de insuficiencia cardíaca derecha. Disnea y/o fatiga en reposo.

Los síntomas clínicos son poco específicos, siendo los más frecuentes disnea de esfuerzo, episodios sincopales, dolor torácico, fatiga y edema periférico. Las pruebas complementarias de diagnóstico no invasivas son esenciales para valorar la enfermedad y su seguimiento, pero éstas son poco sensibles para determinar la existencia de hipertensión pulmonar.

El objetivo de las pruebas diagnósticas en los pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar es excluir las causas secundarias y valorar la gravedad de la hipertensión pulmonar.

En la actualidad los métodos de diagnóstico no invasivos y de seguimiento que se utilizan son: 1/ Radiografía de tórax, 2/ Electrocardiograma con un patrón de hipertrofia y/o dilatación del VD inespecífico; 3/ Pruebas de funcionales respiratorias, que apoyarán el diagnóstico de sospecha o bien podrán orientar hacia otra posible causa de la hipertensión pulmonar; 4/ Ecocardiograma, es la exploración inicial más rentable; 5/ Gammagrafía pulmonar y la Ventriculografía isotópica de equilibrio; 6/ Tomografía axial computarizada (TC); 7/ Hemodinámica pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho. Comentaremos a continuación cada una de ellas, algunas más ampliamente ya que forman parte y son el motivo principal de estudio en dicho trabajo.

1.2.7.1 **Radiografía de tórax**. Los hallazgos son inespecíficos. Prominencia de los vasos hiliares a consecuencia de un agrandamiento de las arterias pulmonares centrales, una disminución brusca del calibre de los vasos a medida que se dirigen a la periferia de los pulmones lo que da lugar a una

oligohemia periférica o atenuación de la vasculatura pulmonar periférica. Esta discordancia entre el calibre de los vasos pulmonares centrales y periféricos es distintivo de la hipertensión arterial pulmonar más allá de la etiología. El corazón puede ser de tamaño normal o presentar cardiomegalia. No se observa hiperinsuflación, lo que permite una diferenciación con el enfisema¹¹. El tronco de la arteria pulmonar no puede ser medido en la radiografía convencional ya que es intrapericárdico; sin embargo puede ser medido por TC y RM.

1.2.7.2 **Ecocardiografía.** Es la exploración inicial más rentable, es un procedimiento sencillo, rápido y preciso, por ello es uno de los métodos más utilizados para la valoración y el seguimiento de los pacientes con hipertensión pulmonar. Permite valorar el grado de insuficiencia tricuspídea, el tamaño del VD y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Cuando existe insuficiencia tricuspídea, mediante la cuantificación del flujo regurgitante puede calcularse la presión pulmonar aplicando la fórmula de Bernouilli modificada. Estos datos se correlacionan con una alta sensibilidad y especificidad con el grado de hipertensión pulmonar. Presenta el inconveniente de que el examen ecocardiográfico del VD tiene limitaciones, debido a su localización y a su compleja anatomía, siendo difícil calcular el volumen ventricular³⁸ y por tanto no cuantifica el volumen latido ni el gasto cardíaco, parámetros que están tempranamente afectados antes de que la fracción de eyección se altere.

1.2.7.3 **Gammagrafía pulmonar y ventriculografía isotópica de equilibrio.** El estudio gammagráfico con macroagregados de albúmina marcados con Tc-99 debe realizarse en todos los pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar a fin de descartar la presencia de una enfermedad tromboembólica. En la mayoría de los casos es normal. Si el resultado es dudoso debería realizarse una tomografía computarizada o una angiografía a fin de descartar con certeza un tromboembolismo pulmonar. La ventriculografía isotópica de equilibrio utiliza hematíes autólogos marcados con Tc-99m. Por medio de una gammacámara, se obtiene una secuencia de imágenes de los ventrículos representativas de la dinámica cardiaca, al pasar el trazador diluido en el volumen sanguíneo corporal por el corazón a lo largo de 300 - 400 ciclos cardíacos. Se valora la motilidad ventricular y se calcula la fracción de eyección. En pacientes con hipertensión pulmonar esta técnica presenta problemas de interpretación y su utilización en la práctica clínica no está muy extendida.

1.2.7.4 **Exploración funcional respiratoria.** Permite detectar una posible enfermedad respiratoria como origen de la hipertensión pulmonar y evaluar la repercusión del proceso sobre la función respiratoria. La hipoxemia crónica es un potente estímulo para la hipertensión pulmonar, por lo que debe practicarse una gasometría arterial en todos los pacientes en quienes se sospeche hipertensión pulmonar a fin de descartar que ésta sea secundaria a dicho trastorno.

En los pacientes con hipertensión pulmonar primaria es relativamente frecuente observar una alteración ventilatoria restrictiva con descenso de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total. También es frecuente la disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono, que resulta de un menor volumen capilar disponible para el intercambio de gases debido a la oclusión total o parcial de los segmentos periféricos del lecho vascular pulmonar. En la gasometría arterial suele haber hipoxemia e hipocapnia.

1.2.7.5 **Tomografía axial computarizada (TC)**. Identifica el tronco de la arteria pulmonar y sus ramas principales derecha e izquierda, donde puede medirse con facilidad sus diámetros. Sobre la base de múltiples estudios se concluye que un diámetro del tronco de la arteria pulmonar mayor de 29mm es sugerente pero no diagnóstico de hipertensión pulmonar³⁹⁻⁴². Dado que las alteraciones de la función pulmonar en la hipertensión pulmonar primaria suelen ser de grado moderado, se recomienda realizar una TC con cortes de alta resolución cuando la capacidad pulmonar total es igual o inferior al 70% del valor de referencia o la capacidad de difusión de monóxido de carbono inferior al 50% del valor de referencia, a fin de evaluar el parénquima pulmonar y descartar la presencia de una neumopatía intersticial.

La TC de alta resolución también es útil para descartar una enfermedad venooclusiva pulmonar, proceso que es difícilmente distinguible de la hipertensión pulmonar primaria⁴³. También es de gran utilidad para detectar enfermedad tromboembólica pulmonar.

1.2.7.6 **Pruebas de esfuerzo**. Una menor tolerancia al esfuerzo es uno de los síntomas fundamentales que aquejan los pacientes con hipertensión pulmonar. La medición objetiva de la tolerancia al esfuerzo y de los cambios fisiológicos que se producen durante el mismo constituye un elemento básico de la valoración de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria⁴⁴. Podemos dividir las pruebas de esfuerzo en sencillas (pruebas de marcha) y complejas (prueba de esfuerzo cardiopulmonar). Entre las pruebas simples⁴⁵ para evaluar la tolerancia al ejercicio, la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos ha demostrado ser un predictor de supervivencia independiente de otras variables⁴⁶.

La prueba de marcha de 6 minutos es fácil de realizar, bien tolerada y la que mejor refleja las actividades de la vida diaria⁴⁷. Asimismo, los cambios en la prueba de marcha de 6 minutos muestran una buena correlación con los cambios en la percepción de la disnea⁴⁸. La prueba de marcha de 6 minutos es probablemente la que reúne los criterios necesarios para que se recomiende como prueba de referencia, por su simplicidad, bajos requerimientos tecnológicos, buena reproducibilidad y riesgo cardiopulmonar reducido.

1.2.7.7 **Cateterismo cardíaco derecho (CCD)**. Cuando se llega al diagnóstico clínico de hipertensión pulmonar primaria es imprescindible confirmarlo mediante un cateterismo cardíaco derecho. El CCD es el único método seguro para el diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar. Es el

procedimiento diagnóstico de referencia y proporciona información sobre la gravedad de la enfermedad, el pronóstico y el grado de reversibilidad de la hipertensión. Valora con exactitud el estado de la circulación pulmonar y el funcionalismo del VD. Consiste en la medición de las presiones en el circuito pulmonar mediante un catéter de Swan-Ganz.

Las mediciones hemodinámicas pulmonares más importantes a obtener en el cateterismo son la presión de la arteria pulmonar, la presión de enclavamiento capilar pulmonar, la presión de la aurícula derecha, el gasto cardíaco, la resistencia vascular pulmonar y la saturación de oxígeno en la sangre venosa mezclada. Asimismo, durante la exploración se aprovechará para valorar el grado de reversibilidad de la hipertensión, que se denomina estudio de la reactividad vascular pulmonar, sobre el que se basará el tratamiento. Dicho estudio consiste en la valoración de los cambios hemodinámicos agudos producidos por la administración de vasodilatadores de acción rápida. Los agentes que se utilizan normalmente son la prostaciclina intravenosa, el óxido nítrico inhalado y la adenosina intravenosa. Se considera que los pacientes que presentan una reducción significativa de la hipertensión pulmonar al administrar cualquiera de estos agentes, tienen un tono vascular pulmonar aumentado y, por consiguiente, pueden beneficiarse del tratamiento vasodilatador a largo plazo. De hecho, una respuesta significativa en el test de reactividad vascular pulmonar predice una respuesta favorable a largo plazo con vasodilatadores orales⁴⁹. A pesar de que no existe consenso acerca de los límites para

considerar un test de reactividad vascular pulmonar como significativo, habitualmente se acepta como tal, cuando existe un descenso de la presión arterial pulmonar superior o igual a 10 mmHg, o del 20% con relación al valor basal, siempre y cuando no se produzca un descenso concomitante del gasto cardíaco. Los pacientes con mejores resultados a largo plazo son aquellos en los que la presión arterial pulmonar alcanza un valor casi normal (<40 mmHg)⁵⁰. Este tipo de respuesta, claramente significativa se observa solo en el 15-20% de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria. No es infrecuente observar casos en que se produce un descenso marcado de la resistencia vascular pulmonar exclusivamente a expensas del incremento del gasto cardíaco, sin que exista variación significativa de la presión arterial pulmonar. El significado clínico de este hallazgo es incierto, aunque existen evidencias de que en los pacientes que presentan este tipo de respuesta el beneficio clínico obtenido con tratamiento vasodilatador a largo plazo es menor.

El CCD es una técnica que presenta varios inconvenientes: es invasiva y no exenta de complicaciones. El cateterismo del corazón derecho no es práctico como procedimiento de *screening* y es problemático como método de seguimiento, por lo que su realización se limita habitualmente a la fase de diagnóstico de la enfermedad. La evaluación de la función del VD es clínicamente importante para el manejo de la hipertensión pulmonar. El diagnóstico de la hipertensión pulmonar primaria es de exclusión.

El proceso diagnóstico seguirá una pauta progresiva para determinar las distintas etiologías (tabla 5).

Tabla 5: Proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar.

Sospecha.....	Historia clínica Exploración física Rx de tórax, ECG, PFR
Confirmar sospecha.....	Ecocardiograma Doppler
Excluir causas.....	Gammagrafía pulmonar
Identificar condiciones asociadas.....	Pruebas funcionales respiratorias
Completar valoración.....	Estudio inmunológico (ANA, anticuerpos específicos esclerodermia) TC Serología, VIH Función hepática
Estudio hemodinámico y de respuesta vasodilatadora.....	Cateterismo cardíaco derecho Test de reactividad vascular pulmonar
Valorar repercusión.....	Clase funcional NYHA Pruebas de esfuerzo Función ventricular derecha (Ventriculografía isotópica) Función hepática

1.3 RESONANCIA MAGNÉTICA

1.3.1 UN BREVE ENCUENTRO CON LA FÍSICA

La Resonancia Magnética (RM) es un fenómeno físico por el cual ciertas partículas como los electrones, protones y los núcleos atómicos con un número impar de protones (Z) y/o un número impar de neutrones (N) pueden absorber selectivamente energía de radiofrecuencia al ser colocados bajo un potente campo magnético.

Una vez los núcleos han absorbido la energía de radiofrecuencia (Resonancia), devuelven el exceso energético mediante una liberación de ondas de radiofrecuencia (Relajación). Esta liberación energética induce una señal eléctrica en una antena receptora con la que se puede obtener una imagen (IRM), hacer un análisis espectrométrico (ERM) o una combinación entre estos dos (figura 3).

Hay muchos núcleos que presentan el fenómeno de resonancia, pero tan sólo unos pocos son actualmente de utilidad clínica. En IRM, el más importante por su abundancia en los tejidos biológicos y en el que se basan las imágenes utilizadas actualmente en la práctica clínica, es el H-1. Otros núcleos como el Na-23 (experimental en estudios de infarto de miocardio en animales⁵¹⁻⁵⁴, el Li-7⁵⁵, el F-19⁵⁶, los gases hiperpolarizados como el He-3^{57 58} y el Xe-129⁵⁹, están en fase experimental. Por tanto en IRM nos vamos a referir únicamente a los núcleos de H-1.

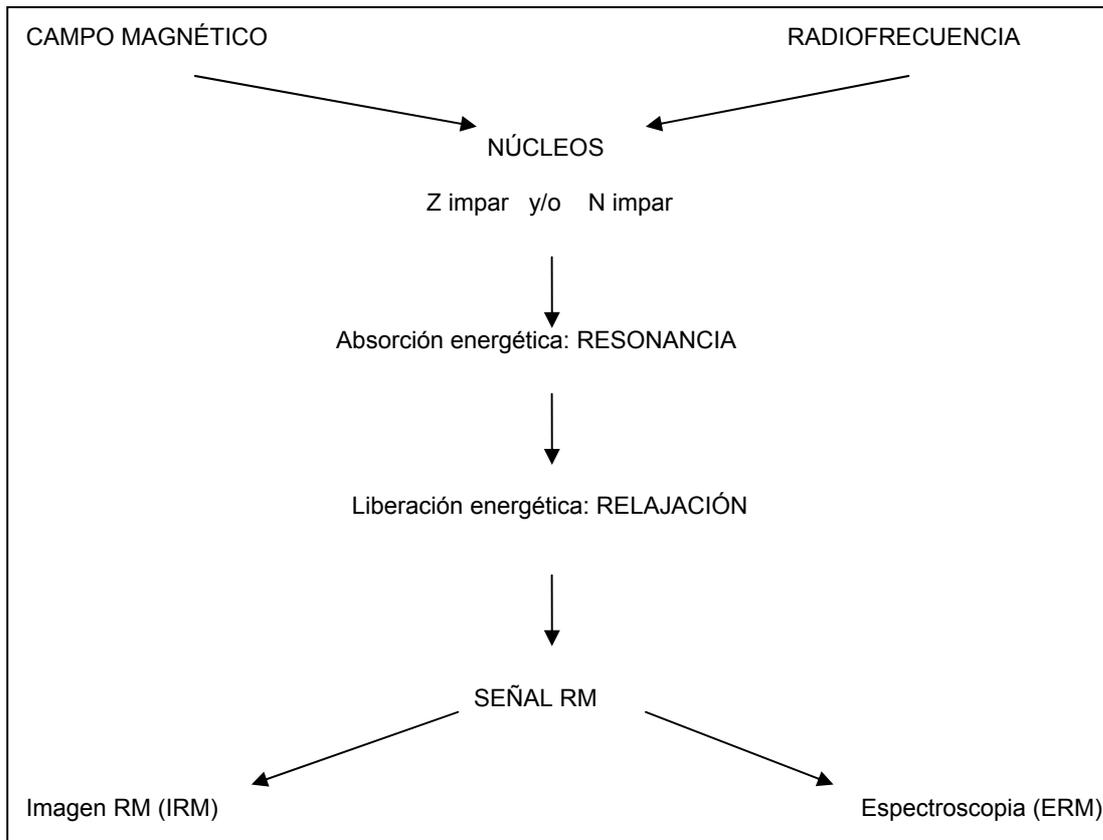


Figura 3: Esquema que muestra el proceso físico para llegar a la obtención de la imagen.

En ERM, los núcleos más utilizados son el H-1 y el P-31. En la práctica clínica habitual el término nuclear ha sido suprimido por las connotaciones que esta terminología sugiere al asimilarse a fenómenos de radioactividad con los que la resonancia magnética no tiene nada que ver.

A diferencia de técnicas de imagen como la TC, en las que los datos para realizar la imagen se obtienen de una forma directa desde la fuente física productora de la imagen, en la RM la fuente productora de la imagen (emisión de radiofrecuencia) se desvincula de la formación de la imagen ya que el paciente juega un papel totalmente activo, absorbe la radiación y la emite. Por

tanto en IRM para poder construir la imagen hace falta un sistema de codificación espacial que indique el lugar donde se produce la señal en el paciente, un almacenamiento y un proceso de decodificación de la señal para construir la imagen en el sistema receptor. Este proceso indirecto se realiza a través de las emisiones de radiofrecuencia. Los gradientes magnéticos nos proporcionan el medio de codificación pasando localizaciones espaciales a frecuencias. El sistema especial de almacenaje en codificaciones de frecuencias espaciales (Espacio-K) proporciona los datos de forma apropiada para aprovecharnos de las transformaciones matemáticas que decodifican dominios frecuenciales a dominios espaciales (Transformación de Fourier).

La señal de relajación proviene de los núcleos de H del tejido pero es modulada por multitud de parámetros unos externos (como es por ejemplo el valor del campo magnético de nuestro aparato de RM) y otros propios del tejido. Ello implica que la señal que detectamos contenga una gran cantidad de información. La habilidad de la técnica RM consiste en extraer de toda la información, imágenes potenciadas en los parámetros que puedan interesarnos. Los avances más importantes en estos últimos años llevan a la RM a sobrepasar el campo puramente de la imagen morfológica para añadirle información fisiológica y bioquímica. Por otro lado la rapidez en la adquisición de las imágenes permite sobrepasar las imágenes estáticas para expandirse sobre estudios dinámicos o funcionales que años atrás eran impensables de abarcar. Campos como el cardíaco, el digestivo o el angiográfico, están

mostrando una nueva realidad de la aplicación clínica de la RM. Todo ello sin dejar de avanzar en campos plenamente consolidados de la RM como la neuroimagen o el sistema músculo-esquelético.

Aparte de la información inherente al fenómeno de la Resonancia Magnética, la técnica de la obtención de la imagen empleada en IRM sorprendió por la habilidad de obtener imágenes tomográficas directas en cualquier dirección del espacio. En los últimos años los avances tecnológicos permiten obtener imágenes volumétricas con dimensiones variables y fuera del isocentro en tiempos muy cortos. Técnicas en paralelo que aprovechan las señales inducidas simultáneamente en múltiples antenas o la utilización cada vez más de campos de 3T en la clínica, indican el continuo avance de esta técnica.

En IRM quizás más que en otra técnica el trípode de la calidad diagnóstica formada por la resolución de contraste, la resolución espacial y la resolución temporal están íntimamente relacionadas. Cualquier parámetro que se varíe tratando de mejorar un valor repercute en mayor o menor grado sobre el resto.

Las sustancias de contraste permiten variar la señal que obtenemos de los núcleos de H, actuando sobre su relajación. Sustancias como el Gadolinio (Gd) están plenamente consolidadas en el uso clínico y están evidenciando su eficacia en campos como la angio-RM, la difusión etc. Otras sustancias de contraste se están incorporando poco a poco al campo de la IRM.

Pero las ventajas de la IRM y aun sus inconvenientes, quedan minimizadas frente el gran trasfondo que representa una metodología de imagen que no utiliza radiaciones ionizantes y que por el momento no ha evidenciado

iatrogenia dentro de las normativas internacionales que regulan su uso clínico. No obstante, hay que separar los efectos biológicos de los riesgos que supone trabajar con campos magnéticos estáticos, campos magnéticos variables y emisiones de radiofrecuencia de alta potencia. Con lo que la RM tiene que ser una técnica constantemente tutelada sometida a normas estrictas de vigilancia.

1.3.2 APLICACIONES EN EL SISTEMA CARDIO-VASCULAR.

El desarrollo de nuevos métodos de imagen no invasivos para el diagnóstico y monitorización de las enfermedades cardiovasculares ha supuesto una gran revolución en las últimas dos décadas. El avance que se ha conseguido ha modificado de forma sustancial el algoritmo diagnóstico y monitorización de las enfermedades cardiovasculares, tanto congénitas como adquiridas⁶⁰.

Los equipos de RM han mejorado considerablemente en la última década, lo que ha contribuido a ampliar su espectro de aplicaciones en las enfermedades cardiovasculares.

Una de las principales limitaciones de la RM para su aplicación en el estudio del corazón es el movimiento cardíaco. Actualmente esta limitación ha sido superada gracias al diseño y desarrollo de nuevas bobinas y secuencias que proporcionan imágenes con una gran resolución y contraste en un periodo de tiempo muy corto.

Estas nuevas secuencias se han diseñado para obtener imágenes sincronizadas con el movimiento cardíaco. Al mismo tiempo, debido a que su

tiempo de adquisición es corto se pueden realizar los estudios en apnea, reduciéndose así no solamente los artefactos provocados por el movimiento cardíaco sino también aquellos ocasionados por el movimiento respiratorio.

La RM ya no se emplea solamente para el estudio morfológico del corazón sino que se ha convertido en uno de los principales instrumentos para el estudio de la fisiopatología cardíaca⁶¹. Las aplicaciones actuales de la RM incluyen la evaluación de las malformaciones congénitas, valvulopatías, enfermedad del pericardio, masas cardíacas y paracardíacas, estudio de la aorta, cuantificación de flujo en cualquier estructura vascular, cuantificación y estudio de la función ventricular y miocárdica, estudios de perfusión en el diagnóstico de los infartos, viabilidad miocárdica y estudio de las arterias coronarias⁶⁰⁻⁶².

Debido a la situación del corazón dentro de la cavidad torácica, el eje del corazón tiene una disposición oblicua con respecto al eje del cuerpo, por lo que al evaluar las cámaras cardíacas los estudios se planifican en relación con el eje del corazón (figura 4), no con relación al eje del cuerpo (planos ortogonales). La terminología que se emplea para denominar los planos anatómicos del corazón adquiridos en RM es la misma que se ha venido utilizando de forma rutinaria en los estudios de ecografía⁶³.

Hasta la aparición de la RM el estudio de las lesiones del VD estaba relegado a la evaluación de pacientes con cardiopatías congénitas. La capacidad de la RM para la visualización de las cámaras cardíacas y su función está haciendo que cada vez se evalúe más la función ventricular derecha. Actualmente se están obteniendo datos de función, semejantes a los que se obtienen del ventrículo

izquierdo, que podrán aportar en un futuro información diagnóstica y pronóstica sobre patología de las cavidades derechas y la repercusión en ellas de las enfermedades pulmonares. Hasta ahora no se ha incorporado a los exámenes de rutina el cálculo del volumen del ventrículo derecho y las mediciones que se hacen generalmente son mediadas bidimensionales.

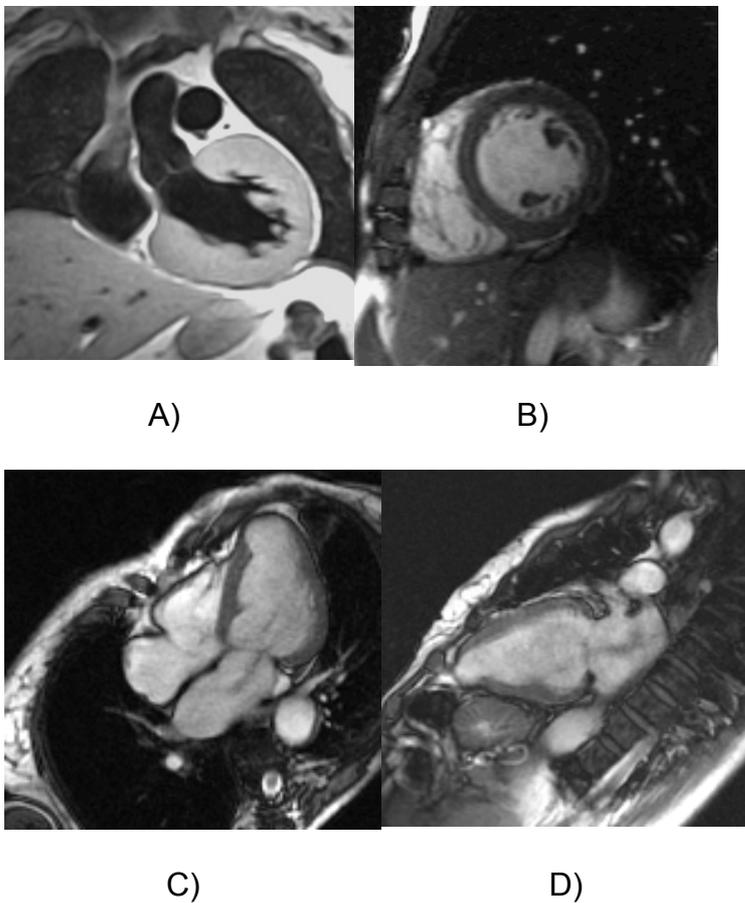


Figura 4: Imágenes de RM. A) plano coronal. B) plano eje corto. C) Plano 4 cámaras y D) Plano 2 cámaras.

El estudio de la patología del VD requiere la evaluación del tamaño y espesor de la pared del ventrículo y de las anomalías cardiovasculares asociadas que pueden ser las causantes de la disfunción ventricular. La disfunción del VD puede estar causada por afectación del ventrículo izquierdo o por enfermedad pulmonar, o ser debida a una afectación primaria miocárdica. Si hay un aumento de la fuerza pre-llenado del ventrículo, éste se dilata; y si hay un aumento de la fuerza post-llenado, éste se hipertrofia^{38,64}. La causa más frecuente de fallo cardíaco derecho es el fallo cardíaco izquierdo crónico, incluyendo la arteriosclerosis coronaria, la isquemia cardíaca, la estenosis e insuficiencia mitral, la hipertensión crónica y la estenosis aórtica. En todas estas enfermedades a excepción de la estenosis mitral, se produce un aumento de la presión diastólica del ventrículo izquierdo, que hace que la presión en la aurícula izquierda aumente y como consecuencia se produzca un aumento de la presión pulmonar. Cuando hay un aumento de la presión pulmonar la respuesta del ventrículo derecho es bombear a mayor presión, dando lugar a una hipertrofia ventricular.

Los pacientes con enfermedades pulmonares también presentan un aumento de la presión pulmonar, y este aumento de la resistencia pulmonar conduce también a una hipertrofia del VD.

La RM es una técnica efectiva para cuantificar el flujo sanguíneo en cualquier estructura vascular. La posibilidad y precisión de las técnicas de flujo por RM han sido establecidas en sujetos normales y en condiciones de flujo patológico en múltiples territorios vasculares⁶⁵⁻⁶⁷

Otra aplicación de la RM es el estudio de la compliancia de estructuras vasculares como la aorta y la arteria pulmonar. La compliancia de un vaso es definida como el cambio de volumen por unidad de cambio de presión y es una medida de rigidez o distensibilidad de la pared vascular. La RM puede medir la distensibilidad de la arteria pulmonar en vivo de forma no invasiva a partir del cambio en el volumen entre la fase diastólica y la fase sistólica a nivel de la estructura vascular⁶⁸ Hasta ahora únicamente había podido ser estudiada en animales y postmortem, en humanos. Cuando la resistencia arterial pulmonar aumenta, los vasos aumentan de diámetro y disminuyen su distensibilidad. La distensibilidad de la arteria pulmonar disminuye en la hipertensión pulmonar.

1.3.2.1 Secuencias

Los dos grupos de secuencias básicas habitualmente utilizadas en la RM cardíaca son las secuencias espín-eco o de “sangre negra” y las secuencias eco de gradiente o de “sangre blanca”.

Las secuencias espín-eco potenciadas en T1 se utilizan fundamentalmente para obtener información anatómica y junto con las secuencias potenciadas en T2, son útiles para la caracterización tisular de las estructuras cardíacas y de las masas.

Las secuencias eco de gradiente generan imágenes de “sangre blanca o brillante”, aprovechando el realce de la señal en movimiento. La característica fundamental de estas secuencias es su elevada resolución temporal, que permite adquirir una imagen a intervalos de 20-40 ms durante el ciclo cardíaco

en casi todos los equipos actuales. De esta manera se puede adquirir en una apnea un conjunto de imágenes de múltiples fases del ciclo cardíaco en uno o más cortes que podremos ver en modo de cine-RM^{69,70}. Estas secuencias se utilizan fundamentalmente para analizar y cuantificar la función cardíaca global y regional, el flujo intravascular y la motilidad valvular.

Otras secuencias eco de gradiente de gran aplicación en los estudios cardíacos son las secuencias cine-RM con codificación de la velocidad, las secuencias de perfusión del miocardio, los marcajes del miocardio y la angiografía tridimensional con inyección intravenosa de quelatos de gadolinio.

Las secuencias eco de gradiente con codificación de la velocidad, pertenecen a un grupo de imágenes de contraste de fase y son técnicas de cuantificación de flujo-RM. Se basan en que los protones que se mueven a lo largo de un campo magnético cambian de dirección de la fase de forma proporcional a la velocidad y a la intensidad del gradiente y producen una señal hiperintensa según la dirección del flujo. Se agrupan bajo el nombre de imágenes de contraste de fase. Con esta técnica se puede obtener información separada de la magnitud de la señal y de la fase. Mediante sistemas matemáticos de postprocesado se extrae la información de las imágenes de fase y se obtienen curvas de velocidad/tiempo que se utilizan para cuantificar la velocidad del flujo y los gradientes de presión en las estructuras vasculares^{71,72}. Para cuantificar el flujo con esta técnica es necesario que el plano de imagen sea perpendicular o paralelo al vaso o a la estructura que se está estudiando, seleccionar la codificación del flujo en la dirección del flujo sanguíneo y ajustar la velocidad a

la velocidad de la sangre en la zona que se está estudiando. Antes de realizar el postprocesado de los datos es necesario revisar las imágenes para detectar posibles artefactos, ya que si la velocidad seleccionada es menor que la velocidad pico en el vaso de interés, se produce un artefacto conocido como *aliasing* y debe repetirse la secuencia añadiendo a la velocidad codificada un 10% de la velocidad pico más alta detectada. Para calcular las curvas de velocidad/tiempo o de flujo/tiempo se necesita un programa de postprocesado que permite dibujar un contorno (ROI) dentro del vaso de interés y copiarlo automáticamente desde las imágenes de magnitud a las imágenes de fase. La forma y posición del ROI debe revisarse y adaptarse en cada imagen para que permanezca siempre dentro del vaso que se está estudiando, ya que la posición de las estructuras cardiovasculares cambia en las diversas fases del ciclo cardíaco.

Las técnicas de perfusión de primer paso utilizan secuencias eco de gradiente ultrarrápidas con alta resolución temporal y máxima relación señal/ruido que aprovechan la llegada del bolo de contraste endovenoso para analizar la perfusión del miocardio en reposo o tras estrés farmacológico⁷³. La utilización de estas secuencias no se ha generalizado en la práctica clínica porque todavía no existe consenso sobre cuales son los mejores protocolos que se deben utilizar ni cuáles son las dosis de contraste o las pautas de inyección óptimas, y por el aún escaso desarrollo y difusión de los programas de análisis de las imágenes.

Las imágenes de miocardio negro se obtienen con secuencias eco de gradiente a las que se le aplica un pulso de inversión previo que anula la señal normal del miocardio; de este modo el miocardio normal hipointenso contrasta con las áreas hiperintensas de realce tardío por trastorno del “lavado” del contraste. Las imágenes de realce tardío combinadas con las imágenes de perfusión de primer paso, pueden utilizarse para analizar la viabilidad del miocardio tras un infarto agudo^{74,75}. La técnica de marcaje miocárdico consiste en aplicar pulsos de presaturación que se proyectan sobre el miocardio como líneas o rejillas negras y sirven para analizar mediante técnicas de postprocesado, el movimiento de rotación, traslación y deformación del corazón durante cada ciclo cardíaco⁷⁶. La angiografía por RM tridimensional (angio-RM 3D) con inyección intravenosa de quelatos de gadolinio es una secuencia eco de gradiente rápida, que adquiere imágenes volumétricas sincronizadas con la inyección intravenosa de contraste, con elevada resolución y campos de visión amplios durante una apnea, sin necesidad de sincronización electrocardiográfica⁷⁷. El postprocesado de las imágenes adquiridas permite la visualización angiográfica de las imágenes en cualquier plano del espacio. Es útil para valorar la luz y el contorno de los vasos, la anatomía vascular compleja en las cardiopatías congénitas, la relación con vasos de circulación colateral y el calibre y permeabilidad de las derivaciones postquirúrgicas.

1.3.2.2 Análisis morfológico y funcional

El valor de la RM para el análisis de la morfología cardiovascular ha sido ampliamente reconocido. Las estructuras cardíacas que pueden identificarse en la mayoría de los equipos de RM disponibles para uso clínico son las 4 cavidades cardíacas, el pericardio, el origen de las arterias coronarias, las válvulas y los grandes vasos arteriales y venosos mediastínicos.

El análisis de la función cardíaca es imprescindible para el manejo correcto de las enfermedades cardiovasculares. Conocer el tamaño y el volumen de las cámaras cardíacas, el grosor y la masa del miocardio y la función global y regional, puede valorarse por RM mediante la combinación de una serie de secuencias dinámicas en diferentes planos.

La cuantificación de los volúmenes diastólico y sistólico, volumen latido, fracción de eyección y el gasto cardíaco son índices importantes de la función cardíaca global. La mayor ventaja de la RM, sobre otras técnicas de imagen convencionales, es su capacidad de obtener imágenes tridimensionales de forma que la función cardíaca global del ventrículo izquierdo puede cuantificarse de manera muy precisa por métodos tridimensionales directos sin asumir una forma geométrica del ventrículo. Para calcular los volúmenes y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es necesario obtener una secuencia cine-RM multicorte en plano eje corto y contorneo, de forma libre o semiautomática, el borde endocárdico del miocardio en fase telediastólica y telesistólica. El volumen telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo se

calculan aplicando la regla de Simpson (volumen = suma de las áreas dibujadas, multiplicada por el grosor y por el intervalo de corte). A partir de los volúmenes se obtiene el volumen latido, la fracción de eyección y el gasto cardíaco. La precisión y reproducibilidad de la RM para cuantificar la función global del ventrículo izquierdo, aplicando el método tridimensional en ventrículos geoméricamente normales o deformados, ha sido ampliamente demostrada⁷⁸.

La función del ventrículo derecho se ha estudiado tradicionalmente de forma cualitativa, por la ausencia de un modelo geométrico estándar que se ajuste a su compleja anatomía. Además, la posición retroesternal del ventrículo derecho, dificulta su análisis por ecocardiografía. La RM es la única técnica capaz de cuantificar con precisión y fiabilidad la función del ventrículo derecho por el método directo aplicando la regla de Simpson⁷⁹. El cálculo de los volúmenes y la fracción de eyección del ventrículo derecho aplicando el método directo se realiza de forma similar al cálculo en el ventrículo izquierdo utilizando una secuencia cin-RM multicorte. Se ha utilizado tanto el plano axial como el plano eje corto para el cálculo de los volúmenes y de la masa del ventrículo derecho⁸⁰. La precisión y reproducibilidad de la RM en la cuantificación de los volúmenes del ventrículo derecho utilizando secuencias convencionales cine-RM son buenas, aunque la variabilidad intra e interobservador es mayor que en el ventrículo izquierdo porque la compleja trabeculación del endocardio dificulta su delimitación⁸¹. La cuantificación de los volúmenes de las aurículas puede obtenerse de forma similar a la descrita para los ventrículos⁸². Las secuencias

cine-RM con codificación de la velocidad, en las que se obtienen imágenes de contraste de fase, separa la información de magnitud de la señal de la de fase, sirven para analizar la dirección y la velocidad del flujo sanguíneo. Utilizando estas secuencias puede obtenerse el volumen latido y el gasto cardíaco del ventrículo izquierdo y del ventrículo derecho, midiendo respectivamente el volumen en la aorta ascendente y en la arteria pulmonar principal en un plano perpendicular al vaso⁷². El volumen latido del ventrículo izquierdo es igual a la medida del volumen en la aorta ascendente en un ciclo cardíaco completo. De forma similar, el volumen latido del VD es igual al valor del volumen en la arteria pulmonar principal durante el ciclo cardíaco. El gasto cardíaco de ambos ventrículos se obtiene fácilmente multiplicando el volumen latido por la frecuencia cardíaca. Los valores del volumen latido y del gasto cardíaco obtenidos mediante secuencias cine-RM con codificación de la velocidad son similares a los obtenidos aplicando el método tridimensional en secuencias cine-RM convencionales⁸³. La función cardíaca regional puede analizarse en situación de reposo o de estrés. El estrés suele ser farmacológico utilizando dobutamina en dosis altas o dosis bajas para detectar áreas de miocardio isquémico o detectar áreas de miocardio viable respectivamente. La RM permite cuantificar la función cardíaca regional mediante el cálculo del engrosamiento miocárdico absoluto y del índice de engrosamiento sistólico y, de forma más precisa, utilizando las técnicas de marcaje del miocardio.

2. JUSTIFICACIÓN

El pronóstico de la hipertensión pulmonar está relacionado con varios factores hemodinámicos, dentro de los cuales se incluyen la presión arterial pulmonar media y el gasto cardíaco. Estas mediciones se cuantifican a través del estudio hemodinámico pulmonar que se realiza mediante cateterismo cardíaco derecho, que es la prueba de referencia pero tiene los inconvenientes de ser una técnica invasiva y no exenta de complicaciones.

La evaluación precisa del VD en la hipertensión pulmonar es clínicamente importante y en la práctica asistencial la valoración funcional con técnicas no invasivas como la ecocardiografía o ventriculografía isotópica presenta limitaciones debido a la morfología y disposición anatómica del VD. Esto induce al estudio y desarrollo de otros métodos no invasivos para la valoración de los cambios hemodinámicos asociados a la hipertensión pulmonar.

El presente estudio pretende un mayor conocimiento del comportamiento del ventrículo derecho y de las arterias pulmonares en la hipertensión pulmonar, utilizando la resonancia magnética como técnica de imagen reciente y en plena expansión en el campo de la patología cardiovascular.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis del presente trabajo es que la Resonancia Magnética proporciona información anatómica y funcional del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar que permitiría conocer de forma no invasiva el estado hemodinámico cardíaco derecho en los pacientes con hipertensión pulmonar.

Específicamente, se espera demostrar:

- Una buena concordancia entre el gasto cardíaco medido por RM y el gasto cardíaco medido por cateterismo cardíaco derecho.
- Una correcta correlación entre los parámetros morfológicos de hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho con la presión arterial pulmonar media y la resistencia vascular pulmonar.
- Que exista correlación entre la distensibilidad de la arteria pulmonar y la presión arterial pulmonar media y la resistencia vascular pulmonar.

- Que existan diferencias significativas en los parámetros morfológicos de hipertrofia y dilatación del VD entre el grupo control y el grupo con HP.
- Que existan diferencias significativas en los valores de la distensibilidad de la arteria pulmonar entre el grupo control y el grupo con HP.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

4.1.1 Evaluar la aplicabilidad clínica de la resonancia magnética en la valoración hemodinámica en pacientes con hipertensión pulmonar.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Validar la precisión de la técnica de cuantificación de flujo por resonancia magnética empleando un modelo experimental.

4.2.2 Evaluar la concordancia entre el gasto cardíaco obtenido por cateterismo cardíaco derecho con el obtenido por resonancia magnética.

4.2.3 Estimar el grado de correlación de los parámetros de imagen obtenidos por resonancia magnética (parámetros-RM) del VD y de la arteria pulmonar, con los parámetros hemodinámicos obtenidos por cateterismo cardíaco derecho (parámetros-CCD).

Los parámetros-RM son:

- Parámetros de hipertrofia ventricular derecha:

Grosor de la pared del VD

Índice de hipertrofia del VD

- Parámetros de dilatación ventricular derecha:

Índice de dilatación del VD

- Diámetro de la AP
- Distensibilidad de la AP

Los parámetros-CCD son:

- Presión arterial pulmonar media
- Resistencia vascular pulmonar

4.2.4 Evaluar si hay diferencias significativas en los parámetros-RM del VD y de la arteria pulmonar (parámetros mencionados en el objetivo 4.2.3) entre pacientes con hipertensión pulmonar arterial, pacientes con hipertensión pulmonar venosa, pacientes con patología cardio-pulmonar sin hipertensión pulmonar y voluntarios sanos.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio fue autorizado por el Comité de Investigación y por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic.

Para valorar cada uno de los objetivos específicos el presente trabajo consta de 2 protocolos:

- **Protocolo I:** Estudio experimental de validación de la técnica de cuantificación de flujo por RM.
- **Protocolo II:** Estudio transversal en pacientes con distintos tipos de HP y controles sanos (estudio caso control).

5.2 MATERIAL

5.2.1 PROTOCOLO I

- **ESTUDIO EXPERIMENTAL DE VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE CUANTIFICACIÓN DE FLUJO POR RESONANCIA MAGNÉTICA MEDIANTE UN MODELO EXPERIMENTAL.**

Como maniquí de pruebas se construyó un circuito de agua (Fig 5 y 6) formado por un depósito de metacrilato de 27 litros ($0.15 \times 0.20 \times 0.90 \text{ m}^3$), una bomba sumergible (bomba centrífuga de arrastre magnético, 35W, 41.7 l/min para desnivel cero, modelo Extrema, ESPA, España), una bifurcación regulada con dos grifos, uno de los cuales retornaba líquido al depósito y otro lo enviaba a un tubo flexible de 0.02 m de calibre y 8 m de longitud acabado en un grifo de cierre y un bidón colector (25 l). La bifurcación del tubo de salida de la bomba tenía un doble propósito, por una parte poder mantener la bomba en funcionamiento aunque no circulara agua en el circuito y, por otra parte, regular la potencia de la bomba dando mayor o menor salida por el desagüe. Se optó por utilizar un bidón colector en vez de un circuito de ida y vuelta para evitar que la excesiva longitud del tubo produjera una impedancia que dificultara el flujo del agua en las condiciones deseadas. El grifo de cierre se colocó para evitar que el agua residual del tubo pudiera verterse sobre el escáner al retirar el tubo del mismo. Todos los materiales empleados eran compatibles con la

resonancia magnética salvo la bomba, por lo que tuvo que mantenerse en el exterior de la sala. La puerta de la sala tuvo que entreabrirse unos 3 cm para dejar pasar el tubo sin oprimirlo.

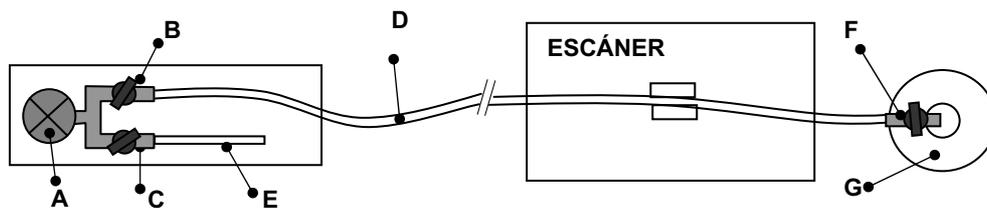
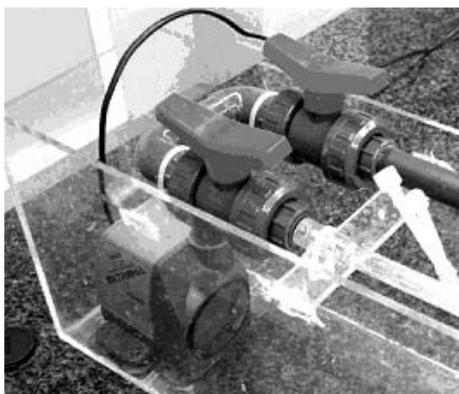


Figura 5: Esquema del circuito de agua: La bomba A está sumergida en un depósito de metacrilato. De la misma sale una bifurcación regulada con grifos B y C hacia el tubo D y el desagüe E respectivamente. Al final del tubo, un grifo F controla el paso de agua por el tubo hacia el bidón colector G



a



b

Figura 6: Detalles del circuito de agua. a) disposición de la bomba y los grifos, b) grifo de cierre.

Para simular la masa corporal y forzar la perpendicularidad del flujo de agua al plano axial dentro del escáner, se ataron con cinta aislante 3 botellas con 1 litro de agua y se hizo pasar el tubo por el hueco que dejaban, de manera que la manguera quedaba sujeta pero no comprimida (fig 7).



Figura 7: Imagen de la disposición del tubo entre tres botellas de agua.

El conjunto fue envuelto entre empapadores para evitar que posibles goteos pudieran dañar el escáner y fue colocado longitudinalmente según el eje del imán.

La exploración se realizó en un equipo de resonancia magnética Signa Horizon CV 1.5T (General Electric, Milwaukee-Wis EEUU). Se utilizó una secuencia de contraste de fase (flujo-RM) utilizando sincronización con pulsioximetría y una antena de superficie multicanal específica para estudios cardíacos. Los parámetros utilizados están descritos en el anexo I. Se efectuaron 2 adquisiciones con una codificación de velocidad de de 180 cm/s la primera y

100 cm/s la segunda, en un mismo plano de adquisición perpendicular al eje mayor del tubo. La posición de los grifos para conseguir estas velocidades de flujo fue determinada con anterioridad. Se escogieron 100 y 180 cm/seg de velocidad de flujo para que fuera similar a las de los grandes vasos estudiados. Antes de la adquisición se dejó circular unos segundos el agua para que el flujo se estabilizara y desaparecieran las posibles burbujas. Se colocó el pulsioxímetro a un sujeto voluntario para obtener una señal del ciclo cardíaco con qué sincronizar las 20 fases de la adquisición. En una consola accesoria (advanced Windows de GE) se procedió a la cuantificación de la velocidad media y el flujo utilizando el programa específico CV FLOW versión 2.0 (MEDIS Medical Imaging Systems. Leyden., Holanda).

El circuito fue calibrado en un laboratorio contiguo. Para lo cual se realizaron 10 medidas del líquido depositado en el contenedor durante 10 segundos en ambas posiciones del grifo. Se reprodujo la disposición geométrica de las pruebas realizadas previamente en el laboratorio, en la sala del escáner (altura relativa de la bomba y del desagüe respecto el punto más alto y más bajo del circuito, cantidad de agua en el depósito inicial y extensión del tubo).

5.2.2 PROTOCOLO II

ESTUDIO CASO CONTROL

5.2.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar, en quienes se practicó un cateterismo pulmonar derecho para su diagnóstico.
- Voluntarios sanos, no fumadores, sin antecedentes patológicos cardíacos ni pulmonares y con auscultación cardiorespiratoria normal.

5.2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes en los que existen contraindicaciones formales para la práctica de un estudio de resonancia magnética. Entre ellos están la posible presencia de partículas metálicas oculares y los portadores de dispositivos eléctricos, como los marcapasos cardíacos, los implantes cocleares o los neuroestimuladores.
- Pacientes que manifestaron claustrofobia severa.

5.2.2.3 PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

Se han incluido en el estudio 60 sujetos.

- 50 pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar. Veintiséis pacientes procedían del Servicio de Neumología y estaban en estudio de probable hipertensión pulmonar de origen arterial. Veinticuatro pacientes procedían del Servicio de Cardiología y estaban en proceso de evaluación para trasplante cardíaco por miocardiopatía dilatada.
- 10 voluntarios sanos.

El protocolo II se dividió en 3 estudios:

- 1) **ESTUDIO 1:** Evaluación de la concordancia del gasto cardíaco derecho obtenido por cateterismo cardíaco derecho con el obtenido por resonancia magnética en los 50 pacientes. En los 10 sujetos sanos, al no disponer de cateterismo cardíaco derecho, la evaluación fue mediante la correlación interna con el gasto cardíaco izquierdo cuantificado por resonancia magnética.
- 2) **ESTUDIO 2:** Estimación del grado de correlación entre los parámetros-RM del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar (grosor e índice de hipertrofia del VD, índice de dilatación del VD, diámetro y distensibilidad de la arteria pulmonar) con los parámetros hemodinámicos del CCD (presión arterial pulmonar media y resistencia vascular pulmonar) en los 50 pacientes.

Las características antropométricas y hemodinámicas por cateterismo cardíaco derecho en los 50 pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar se muestran en la tabla 6.

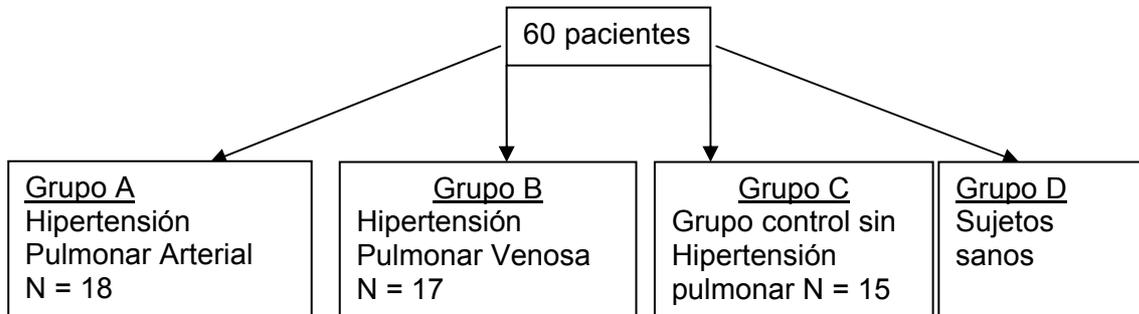
3) ESTUDIO 3: Evaluar si hay diferencias significativas en los parámetros- RM del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar en los 60 sujetos del estudio. Los cuales se dividieron en 4 grupos bien diferenciados dependiendo de: la existencia de hipertensión pulmonar, la etiología de la misma y los sujetos sanos (tabla 7).

Tabla 6: Características antropométricas y hemodinámicas por cateterismo cardíaco derecho en los 50 pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar.

	PACIENTES CON SOSPECHA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR (n = 50)
Mujeres /Varones	18 / 32
Edad, años	46 ± 15
Gasto cardíaco L / min	4.47 ± 1.20
PAPm (mmHg)	35 ± 13
RVP (dinas·seg ⁻¹ ·cm ⁻⁵)	467 ± 408
PCP (mmHg)	13 ± 10
FC (latidos / min)	74 ± 12

PAPm: Presión Arterial Pulmonar media. RVP: Resistencia Vasculat Pulmonar. PCP: Presión Capilar Pulmonar. FC: Frecuencia Cardíaca.

Tabla 7: Clasificación por grupos de los 60 pacientes.



Las características clínicas y hemodinámicas de los 4 grupos se muestran en la tabla 8 y 9.

Tabla 8. Características Clínicas de los cuatro grupos.

	Edad, años Mujeres / Varones	Etiología
Grupo A Hipertensión Pulmonar Arterial	42 ± 15 11 / 7	HPA Primaria 9 HPA asociada a Enfermedad del colágeno 4 Hipertensión portal 3 Infección por VIH 2
Grupo B Hipertensión Pulmonar Venosa	49 ± 12 0 / 17	Miocardiopatía Dilatada Idiopática 10 Isquémica 7
Grupo C Grupo control sin hipertensión Pulmonar	47 ± 16 7 / 8	Neumopatía intersticial (LES, Histiocitosis X, Hepatopatía crónica, VIH) 5 Valvulopatía izquierda 1 Tromboembolismo pulmonar 1 Disnea en estudio 1 Miocardiopatía dilatada: Idiopática 3 Isquémica 4
Grupo D Voluntarios sanos	31 ± 6 5/5	

Tabla 9. Características Hemodinámicas de los cuatro grupos.

	HPA (n = 18)	HPV (n = 17)	Grupo pacientes control (n =15)	Sanos (n = 10)
PAPm, mmHg	44 ± 8	40 ± 10	20 ± 4	NP
PCP, mmHg	6 ± 4	24 ± 6	9 ± 5	NP
CO, L/min	4.02 ± 1.32	4.55 ± 1.00	4.93 ± 1.13	NP
RVP dinas·seg ⁻¹ ·cm ⁻⁵	870 ± 407	298 ± 177	176 ± 104	NP
FC, min	74 ± 12	75 ± 14	73 ± 11	65 ± 9

HPA: hipertensión pulmonar arterial. HPV: hipertensión pulmonar venosa. PAPm: Presión Arterial Pulmonar media. PCP: Presión Capilar Pulmonar. RVP: Resistencia Vascular Pulmonar. FC: Frecuencia Cardíaca. NP: no procede.

5.3 MÉTODO.

A los 50 pacientes se les realizó un cateterismo cardíaco derecho y una resonancia magnética. El intervalo de tiempo entre la realización de las 2 exploraciones fue de 4 ± 13 días, independientemente de cual fuera la primera en realizarse. Además, se les realizó todas las pruebas complementarias que forman parte del proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar (Rx tórax, ECG, PFR, ecocardiografía, gammagrafía pulmonar, estudio inmunológico y prueba de marcha 6 minutos)

5.3.1 CATETERISMO DEL CORAZÓN DERECHO

Para la realización del cateterismo cardíaco derecho el paciente debía de estar estable, es decir sin infección u otra condición respiratoria aguda (por ejemplo tromboembolismo pulmonar agudo) en los 3 meses previos.

Los agentes vasodilatadores o inotrópicos que tomaba el paciente fueron suspendidos por lo menos 36 horas antes del estudio.

Se consideraron las siguientes contraindicaciones para realizar el cateterismo cardíaco derecho: infección del punto de la entrada del catéter, sospecha o lesión de las venas de acceso o de la vena cava inferior.

Se realizó una exploración hemodinámica basal inicial en posición supina, previa asepsia y antisepsia de la región lateral del cuello, respirando aire ambiente. Se practicó un acceso venoso a la vena yugular interna, mediante

técnica de Seldinger, se cateterizó con un catéter de termodilución 7F de triple luz (Baxter Edwards, Irving, CA, USA) que fue avanzado por monitorización de la onda de presión. El transductor se posicionó en la línea axilar anterior y el valor 0 era equivalente a la presión atmosférica. El gasto cardíaco fue determinado por triplicado por la técnica de termodilución (cardiac output computer M1012A; Hewlett Packard). Posteriormente se realizó la colocación del catéter arterial para la medición de la presión sistémica. La frecuencia cardíaca y la presión arterial sistémica fueron monitorizadas continuamente. La saturación arterial transcutánea de oxihemoglobina se monitorizó continuamente por pulsioximetría (SpO2/PLETM1020A, Hewlett Packard, Germany). Se tomaron muestras de sangre arterial y venosa de forma simultánea para la determinación de pH, PCO₂ y PO₂, saturación de oxihemoglobina y concentraciones de hemoglobina y metahemoglobina (CIBA CORNING 860, Medfield, MA, USA).

Se definió como hipertensión pulmonar cuando la presión media de la arteria pulmonar fue mayor de 25 mm Hg en reposo durante el estudio de cateterismo del corazón derecho.

El cateterismo cardíaco derecho se consideró la prueba de referencia para el cálculo del gasto cardíaco derecho.

5.3.2 RESONANCIA MAGNÉTICA

5.3.2.1 PROTOCOLO DE ESTUDIO

Todos los pacientes del estudio fueron explorados en un equipo de RM de 1.5 T (SIGNA Horizon CV, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wis). Para la realización de las distintas secuencias y adquisición de las imágenes se utilizó la sincronización con el ECG y una bobina multifase con 4 canales. Todas las adquisiciones se realizaron en apnea al final de la espiración con una duración variable de 14 ± 4 segundos, dependiendo de la secuencia utilizada y de la frecuencia cardíaca. Se obtuvieron las siguientes secuencias:

1. Secuencia de localización en diferentes planos cardíacos en tiempo real para la confirmar la correcta posición de la bobina y para seleccionar el plano de corte a estudiar (figura 8).
2. Secuencia espin-eco potenciadas en T1 en plano axial, cubriendo desde el arco aórtico hasta las bases pulmonares, con grosor de corte de 8mm y espaciado de 0.8mm (figura 9)
3. Secuencia eco de gradiente volumetría-RM en plano eje corto (eje menor o axial al corazón) abarcando la totalidad de las cavidades ventriculares desde la base hasta el ápex, con un grosor de 10 mm y espaciado de 0 (figura 10).

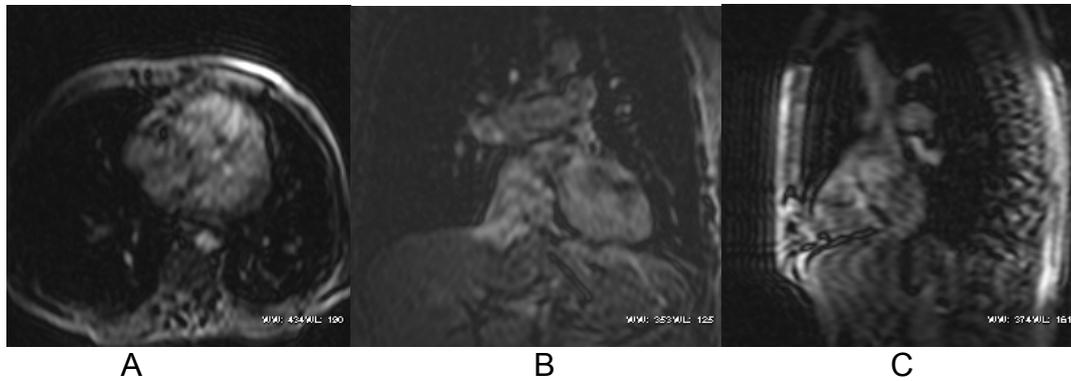


Figura 8: Planos de localización adquiridos en tiempo real: A/ plano axial, B/ plano coronal, C/ plano sagital.

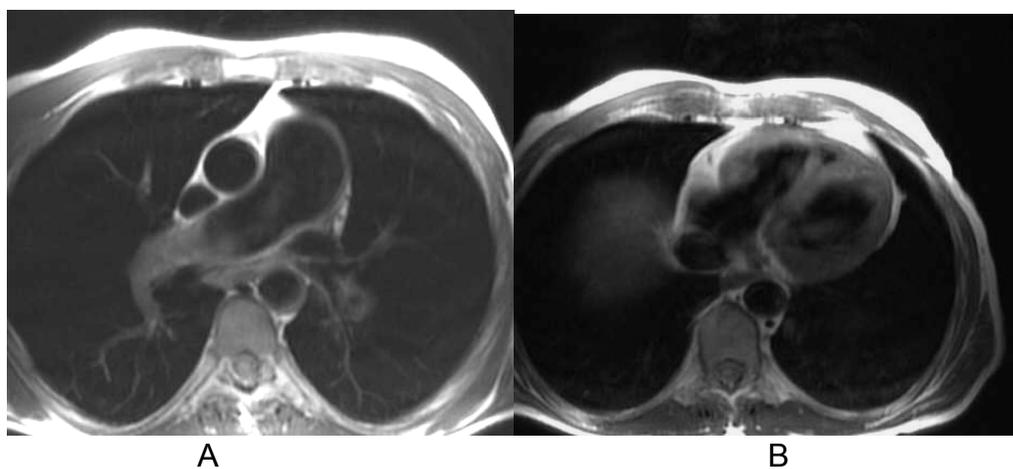


Figura 9: Secuencia espin-eco a nivel torácico. A/ corte axial a nivel de la arteria pulmonar derecha. B/ corte axial a nivel de las cavidades ventriculares. Se observa un marcado engrosamiento de la pared anterior del ventrículo derecho.

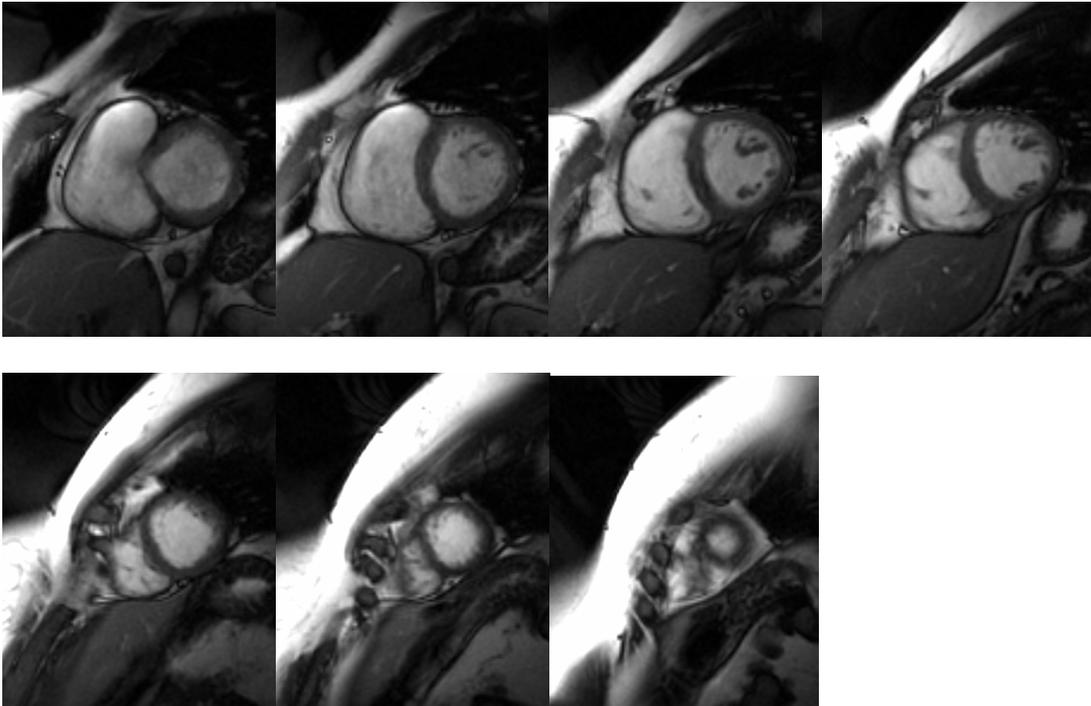


Figura 10: Secuencia eco de gradiente volumetría-RM en plano de eje corto desde la base cardíaca hasta el ápex.

4. Secuencia eco de gradiente flujo-RM con codificación de la velocidad.

Se adquirió un único plano de exploración de 5 mm de grosor, completamente perpendicular al eje mayor de la arteria pulmonar principal, aproximadamente a 2 cm por encima de la válvula pulmonar (figura 11). Cuando se adquirió a nivel de la aorta ascendente, el plano de adquisición fue a nivel de la bifurcación pulmonar. Se obtuvieron múltiples fases (20 fases) del ciclo cardíaco. El gradiente de velocidad se codificó a 180 cm/seg.

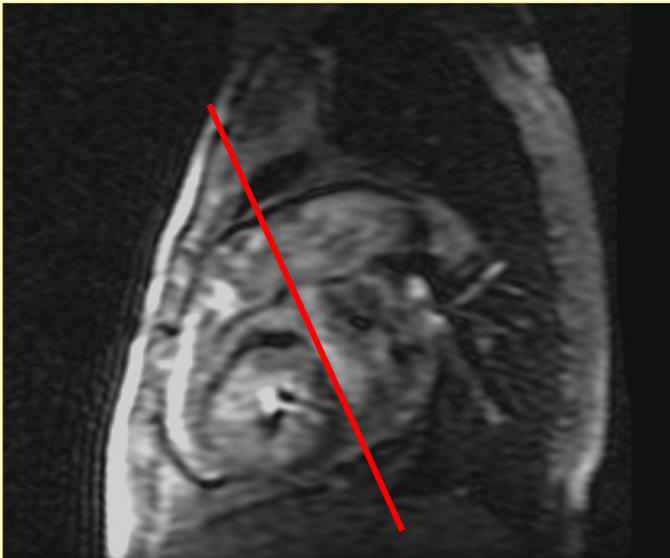


Figura 11: Disposición del plano de corte a nivel de la arteria pulmonar principal. 2 cm aproximadamente por encima de la válvula pulmonar.

Una mayor especificación de los parámetros empleados en cada una de las secuencias se expone en el anexo.

5.3.2.2 PARÁMETROS-RM

Los parámetros-RM que se evaluaron fueron:

- ◆ **Gasto cardíaco.** Se calculó el gasto cardíaco derecho e izquierdo mediante 2 métodos distintos de adquisición:

1/ Método volumetría-RM a nivel ventricular.

2/ Método de flujo-RM a nivel de la aorta y arteria pulmonar.

El gasto cardíaco izquierdo sólo fue analizado en los sujetos sanos con motivo de realizar una correlación y validación interna de los resultados, dado que carecían de cateterismo cardíaco derecho para poder realizar un estudio de concordancia.

- ◆ **Parámetros-RM de hipertrofia del ventrículo derecho.**
 - Grosor de la pared libre del ventrículo derecho
 - Índice de hipertrofia ventricular derecho

- ◆ **Parámetros-RM de dilatación del ventrículo derecho.**
 - Índice de dilatación ventricular derecho

- ◆ **Parámetros-RM de la arteria pulmonar principal.**
 - Diámetro de la arteria pulmonar
 - Distensibilidad de la arteria pulmonar

5.3.2.3 ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES

Los estudios de RM se evaluaron en una estación de trabajo accesoria (Advantage Windows, General Electric). Se analizaron las imágenes obtenidas en el plano axial, los estudios de volumetría-RM y las imágenes de flujo-RM.

 **En la secuencia eco de gradiente volumetría-RM** en plano eje corto, abarcando la totalidad de las cavidades ventriculares se calculó:

- **Gasto cardíaco.** Con un programa de análisis cardíaco (MASS, MEDIS) fue reseguido de forma semiautomática el contorno endocárdico del ventrículo derecho e izquierdo desde la base cardíaca hasta el ápex (figura 12) y se calculó utilizando el método volumétrico de Simpson (sumación de todas las áreas multiplicado por el grosor de corte y corregido por el espaciado entre los cortes), los volúmenes ventriculares en telediástole y telesístole, el volumen sistólico (que es, la diferencia entre el volumen telediastólico y el volumen telesistólico), el gasto cardíaco (que es, el producto entre el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca) y la fracción de eyección (se calcula dividiendo el volumen sistólico por el volumen telediastólico y se expresa en porcentaje).

Para analizar la variabilidad intraobservador se seleccionaron 10 pacientes de forma aleatoria de los distintos grupos y se recalculó la

cuantificación del gasto cardíaco derecho por el método de flujo-RM a nivel de la arteria pulmonar.

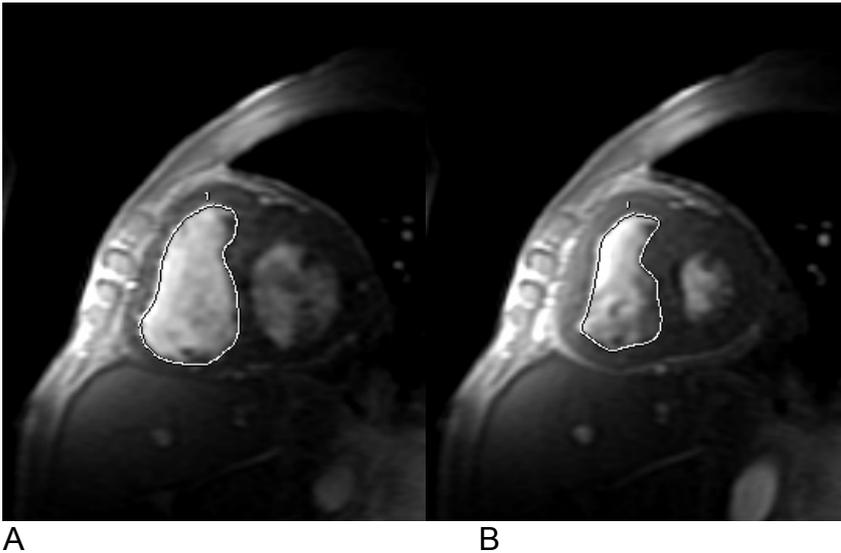


Figura 12: Secuencia eco de gradiente volumetría-RM, en plano eje corto a nivel de los segmentos mediales. Se muestra el contorno endocárdico del ventrículo derecho. A/ diástole, B/ sístole.

En la misma secuencia de volumetría-RM, se escogió un corte medio ventricular, a la altura de los músculos papilares en una fase telediástolica y se calculó:

- **Grosor de la pared libre del ventrículo derecho**, se midió en la pared anterior o libre del ventrículo derecho, inmediatamente por debajo del tracto de salida del ventrículo derecho. Este parámetro fue medido mediante calipers y los resultados fueron dados en valores enteros en milímetros (variable discreta). Las mediciones se realizaron en 2

momentos diferentes en el tiempo por el mismo observador y se analizó la variabilidad intraobservador.

- **Índice de Hipertrofia Ventricular Derecha (IHVD)** es la relación entre el grosor de la pared libre anterior ventricular derecha (GPVD) y el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo (GPPVI) para normalizar la variación en el hábito corporal (figura 13). Las mediciones se realizaron en 2 momentos diferentes en el tiempo por el mismo observador y se analizó la variabilidad intraobservador.

$$\text{IHVD} = \text{GPVD} / \text{GPPVI}$$

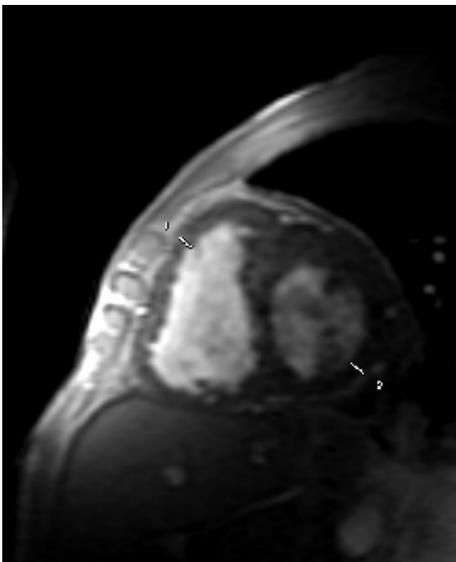


Figura 13: Secuencia eco de gradiente en plano eje corto. Índice de hipertrofia del ventrículo derecho. (1) medida que corresponde al grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo. (2) medida que corresponde al grosor de la pared libre o anterior del ventrículo derecho.

- **Índice de Dilatación Ventricular Derecha (IDVD)** es la relación entre el diámetro interno desde el septo interventricular hasta la pared lateral

ventricular derecha (VD s-l) y el diámetro interno antero-posterior del ventrículo derecho (VD a-p) (figura 14).

$$\text{IDVD} = \text{VD s-l} / \text{VD ap}$$

Las medidas se realizaron en 2 momentos diferentes en el tiempo por un mismo observador y se valoró la variabilidad intraobservador.

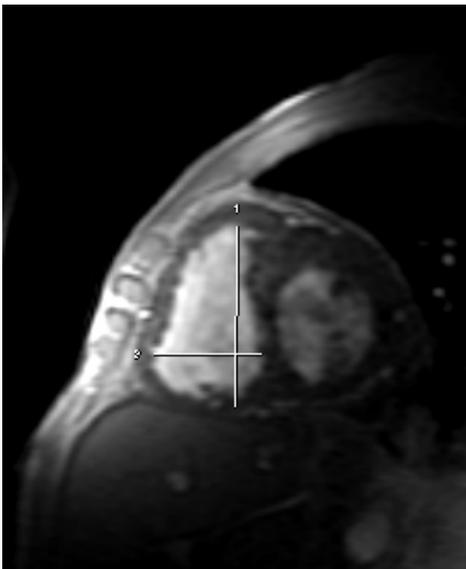


Figura 14: Secuencia eco de gradiente en plano eje corto. Índice de dilatación del ventrículo derecho. (1) medida que corresponde al diámetro antero-posterior del ventrículo derecho. (2) medida que corresponde al diámetro septo-lateral del ventrículo derecho.

+ En la secuencia espin-eco potenciada en T1 se valoró:

- **Diámetro de la arteria pulmonar principal** (figura 15). Adicionalmente se valoró la morfología cardíaca, el espacio pericárdico y el espacio pleural.

✚ **En la secuencia eco de gradiente flujo-RM** con codificación de la velocidad-RM se calculó:

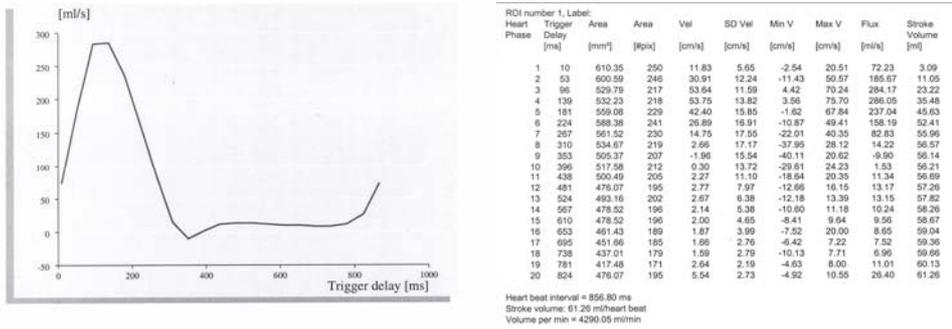
- **Gasto cardíaco**, mediante un programa de análisis de flujo (CV FLOW, MEDIS) se obtuvo un mapa de velocidades y de volumen de la arteria pulmonar y de la aorta por unidad de tiempo durante un ciclo cardíaco y se calculó el volumen latido y el gasto cardíaco (figura 16).
- **Distensibilidad** de la arteria pulmonar (figura 17), se calculó midiendo el área de la arteria pulmonar en una fase telesistólica y en una fase telediastólica. Se aplicó la fórmula:

$$\frac{\text{Área sistólica} - \text{área diastólica}}{\text{área sistólica}} \times 100$$

La duración de la prueba fue de aproximadamente 40 ± 5 minutos.



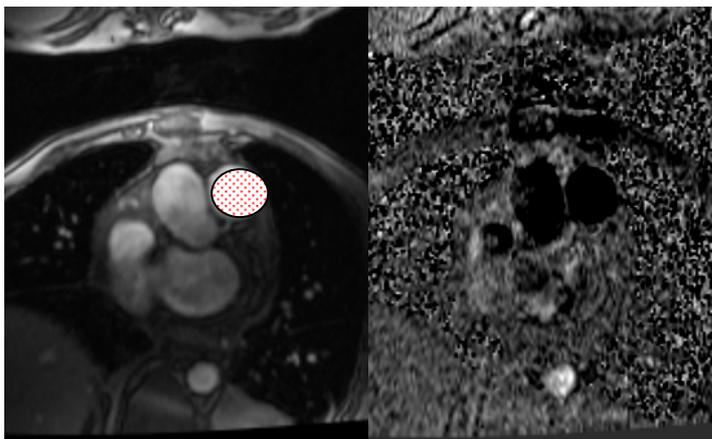
Figura 15: Secuencia espín-eco en plano axial. (1) medida que corresponde al diámetro de la arteria pulmonar principal.



A

B

Figura 16: Gráfico de la curva del volumen (A) y la tabla (B) en donde constan el área, velocidad y flujo de cada una de las fases de un ciclo cardíaco.



A

B

Figura 17: Secuencia eco de gradiente flujo-RM con codificación de la velocidad: A/ imagen de magnitud. B/ Imagen de fase.

5.3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se han descrito como la media y la desviación estandard y las categóricas utilizando frecuencias y porcentajes. Se han evaluado las diferencias entre dos grupos con pruebas de t de Student para datos independientes. Las diferencias entre más de dos grupos se han

evaluado con pruebas de Análisis de la Varianza. En este último caso se utilizaron ajustes de comparaciones múltiples.

Se valoró la relación entre las variables numéricas en base al coeficiente de correlación de Pearson.

Para estudiar la concordancia de los resultados de una variable por distintos métodos se utilizó el coeficiente de concordancia de Lin y además se realizó el gráfico de Bland&Altman para ayudar en la valoración de la concordancia entre los dos métodos de medida.

Se realizó una Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para determinar el punto de corte del grosor de la pared libre que mejor diferenciaba los pacientes con y sin hipertensión pulmonar. Se calculó el área bajo la curva y los valores de sensibilidad y especificidad para los diferentes puntos de corte posibles.

La variabilidad intraobservador se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

En todas las pruebas estadísticas se ha utilizado un nivel de significación del 5% ($p < 0.05$). Los análisis se realizaron con los paquetes estadísticos SPSS 11.5 y STATA 8.0 para Windows.

6. RESULTADOS

6.1 PROTOCOLO I

- **VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE CUANTIFICACIÓN DE FLUJO POR RESONANCIA MAGNÉTICA MEDIANTE UN MODELO EXPERIMENTAL.**

En la tabla 10 puede observarse un resumen de los resultados obtenidos. Las primeras columnas de flujo elevado corresponden a las medidas realizadas con codificación de velocidad de 180 cm/s y las de flujo medio a las medidas con codificación de velocidad de 100 cm/s. Los resultados de la RM corresponden a los obtenidos mediante el programa CV FLOW, incluida el área de la sección del tubo determinada mediante la herramienta de detección automática de contornos. Las columnas de calibración reflejan los valores obtenidos en las

mediciones de flujo realizadas en el maniquí de pruebas en un laboratorio contiguo para calibrar el sistema. Se realizaron 10 medidas consecutivas, del volumen obtenido en 10 segundos (cm³) y se calculó la media \pm desviación estándar.

Tabla 10. Resumen de los resultados obtenidos con RM y en el maniquí con las pruebas de calibración.

	Flujo elevado			Flujo medio		
	RM	Calibr.	desv	RM	Calibr.	desv
Vel. media (cm/s)	108.4	111.1 \pm 9.9%	-2.4%	78.6	80.6 \pm 12.1%	-2.5%
Flujo (L/min)	17.6	18.2 \pm 1.1%	-3.3%	12.7	13.2 \pm 3.3%	-3.8%
Área sección (cm ²)	2.71	2.73 \pm 8.8%	-0.7%	2.69	2.73 \pm 8.8%	-1.5%

Flujo elevado = 180 cm/seg. **Flujo medio** = 100 cm/seg. **RM** = resultados obtenidos mediante CV flow. **Calibr** = calibración realizada en un laboratorio contiguo.

De los valores de calibración del flujo y del área determinada por el programa CV FLOW se obtuvieron unas velocidades medias de las pruebas de calibración de 111.1 cm/s y 80.6 cm/s respectivamente. Así mismo, se comprobó experimentalmente el área de la sección del tubo mediante medida directa de varias secciones con el resultado de $2.73 \text{ cm}^2 \pm 8.8\%$ (5 medidas con pie de rey electrónico Digimatic Caliper, Mitutoyo Ltd.-UK-).

La diferencia en el cálculo de la velocidad media obtenida con RM respecto a la obtenida en el maniquí fue de -2.4% para la medida de flujo elevado y de -2.5% para la de flujo medio. La diferencia en la medida del flujo fue de -3.3% y -3.8% para la medida de flujo elevado y la de flujo medio respectivamente. Las diferencias entre ambos métodos no fueron estadísticamente significativas. Se observó una ligera infraestimación del flujo y de la velocidad inferior al 5%.

6.2 PROTOCOLO II

ESTUDIO CASO CONTROL

En todos los pacientes se consiguió una buena calidad de imagen. En 59 de los 60 pacientes la RM se realizó con sincronización con el ECG, en 1 de 60 se realizó mediante sincronización con pulsioximetría por no obtener un correcto registro electrocardiográfico.

6.2. A) ESTUDIO 1

- **CONCORDANCIA ENTRE EL GASTO CARDÍACO OBTENIDO POR CATETERISMO CARDÍACO DERECHO CON EL OBTENIDO POR RESONANCIA MAGNÉTICA**

➤ Análisis descriptivo

Pacientes (n=50)

El gasto cardíaco derecho se cuantificó por RM mediante 2 métodos distintos de adquisición:

1/ Método de volumetría-RM a nivel del ventrículo derecho y 2/ Método de flujo-RM a nivel de la arteria pulmonar. Los resultados se correlacionaron con el CCD.

La tabla 11 muestra las medias de la cuantificación del gasto cardíaco calculado por los 3 métodos en el grupo de 50 pacientes.

Tabla 11: Gasto cardíaco cuantificado mediante cateterismo cardíaco derecho, técnica de flujo-RM y volumetría-RM.

	CATETERISMO L/min	FLUJO-RM L/ min	VOLUMETRÍA-RM L/min
Media ± DS	4.47 ± 1.20	4.50 ± 1.38	3.11 ± 1.42

El gasto cardíaco cuantificado por cateterismo cardíaco derecho y por técnica de flujo-RM no presentaba diferencias estadísticamente significativas, $r = 0.84$, $p = 0.79$. Por el contrario si había diferencias estadísticamente significativas en la cuantificación del gasto cardíaco por volumetría-RM con respecto a los otros 2 métodos $p \leq 0.000$.

La frecuencia cardíaca en los 50 pacientes recogida durante la RM y durante el CCD no presentaba diferencias significativas (media por RM 73 ± 9 lat/min y media por cateterismo 73 ± 11 lat/min).

Análisis de concordancia

Se analizó la concordancia de los resultados obtenidos mediante CCD con cada uno de los métodos de RM.

I. Concordancia del gasto cardíaco entre el CCD y la técnica de flujo-RM.

El análisis de concordancia (figura 18) para el gasto cardíaco obtenido mediante los 2 métodos, muestra un coeficiente de concordancia alto de 0.832 con un intervalo de confianza al 95% entre 72.7% y 89.9%. Lo cual indica que los resultados obtenidos con el CCD y los obtenidos mediante la técnica de flujo-RM son muy similares, demostrándose una buena concordancia entre ellos.

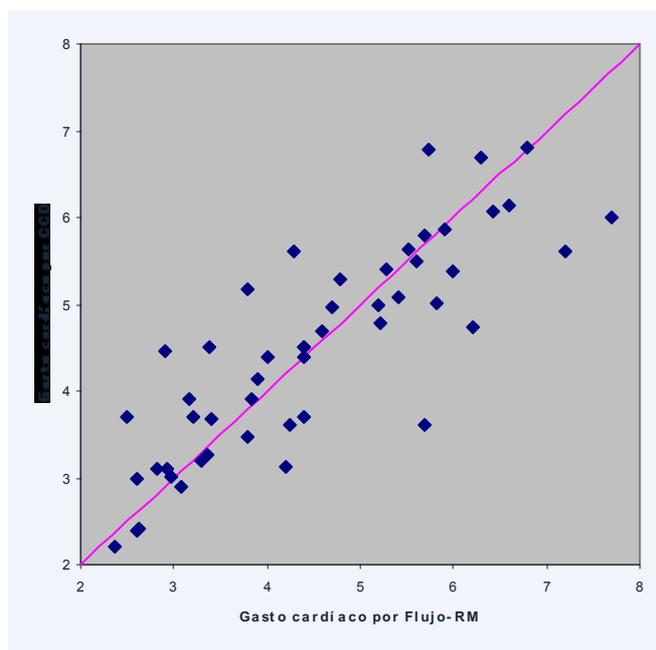


Figura 18: Gráfico de dispersión del gasto cardíaco según las dos técnicas: Cateterismo Cardíaco Derecho (CCD) y técnica de Flujo-RM.

Se realizó un análisis por el método de Bland & Altman ⁸⁴, dicho método analiza el grado de concordancia entre dos métodos distintos para una misma variable, a partir del análisis de las diferencias y las medias de los resultados de los dos métodos. El análisis de concordancia de Bland & Altman (figura 19) muestra las diferencias entre las mediciones versus las medias de dichas mediciones.

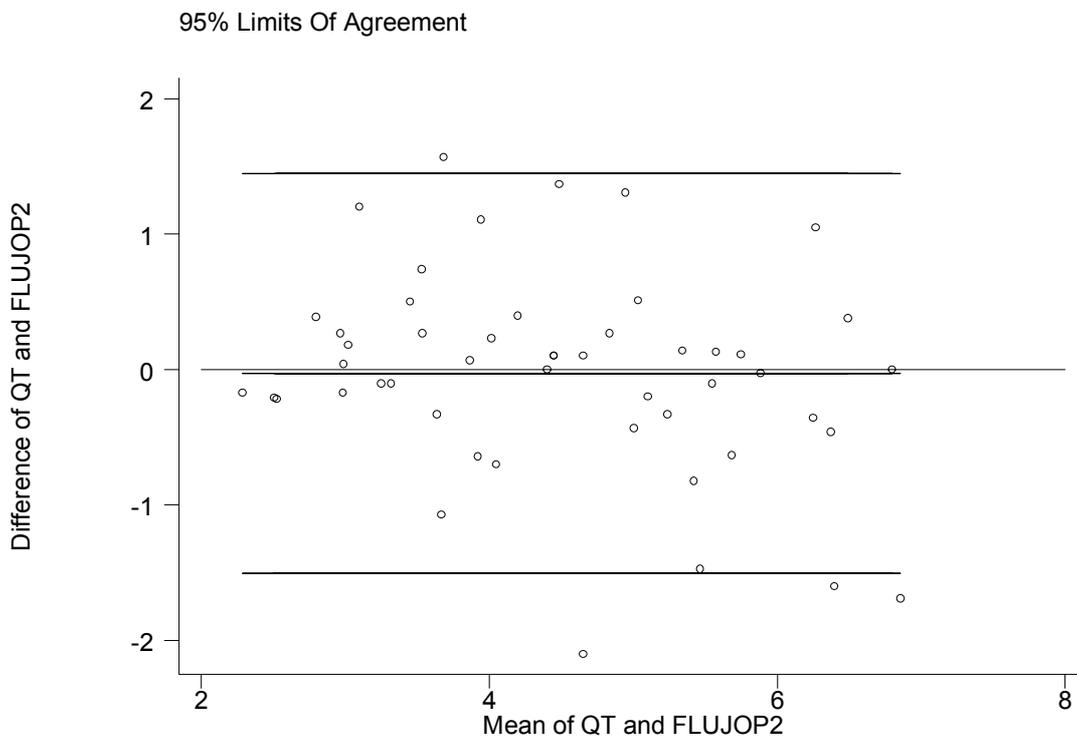


Figura 19: Grafico de Bland & Altman donde se muestra la diferencia de medias del gasto cardíaco (L/min) cuantificado por los 2 métodos (eje y) contra la media de los resultados de los 2 métodos (eje x). QT: gasto cardíaco

II. Concordancia del gasto cardíaco entre el CCD y el método de volumetría-RM.

Se ha evaluado la concordancia entre el gasto cardíaco obtenido mediante el CCD y el calculado mediante RM con el método de volumetría-RM y los resultados muestran que no existe una correcta concordancia obteniendo un coeficiente de concordancia muy bajo de 0.211 con un intervalo de confianza al 95% entre 3%- 37% (figura 20).

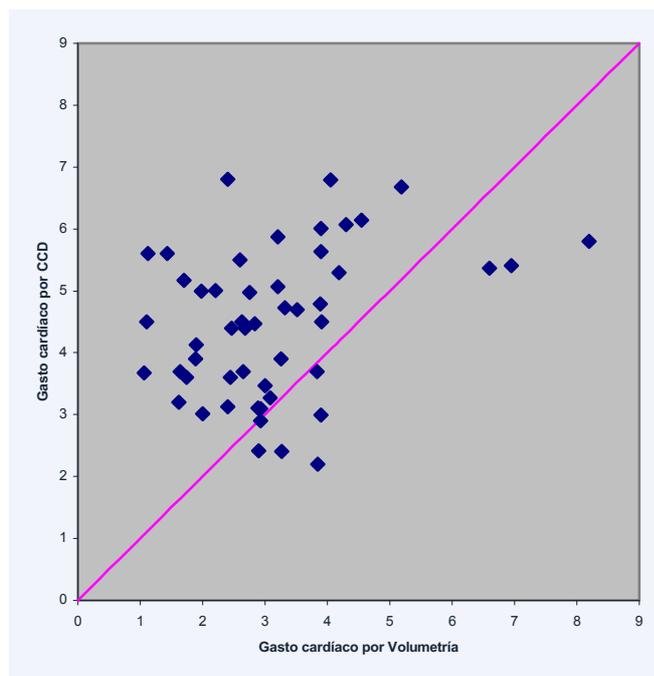


Figura 20: Gráfico de dispersión del gasto cardíaco según las dos técnicas: cateterismo cardíaco derecho (CCD) y volumetría-RM.

Mediante el análisis de concordancia de Bland & Altman (figura 21) se muestran las diferencias entre las mediciones versus las medias de dichas mediciones por lo dos métodos. La media está desplazada hacia arriba y los límites de concordancia son muy amplios.

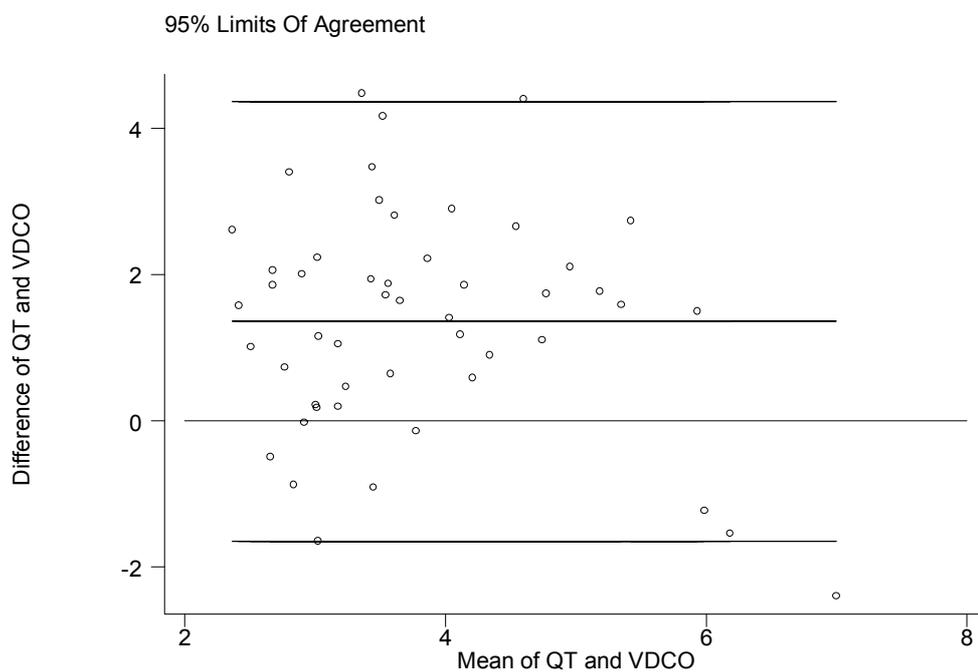


Figura 21: Grafico de Bland & Altman donde se muestra la diferencia de medias del gasto cardíaco cuantificado por los 2 métodos (eje y) contra la media de los resultados de los 2 métodos (eje x). QT: Gasto cardíaco

Voluntarios sanos (n=10)

El gasto cardíaco por RM se calculó mediante la técnica de flujo-RM a nivel de la aorta y de la arteria pulmonar y con la técnica de volumetría-RM a nivel de ambos ventrículos.

La tabla 12 muestra las medias de la cuantificación del gasto cardíaco calculado por los 2 métodos en el grupo de 10 sujetos sanos.

Tabla 12: Gasto cardíaco cuantificado mediante técnica de flujo-RM en la arteria pulmonar, flujo-RM en la aorta y mediante el método volumetría-RM en el ventrículo izquierdo (VI) y volumetría-RM en el ventrículo derecho (VD).

	Flujo-RM Pulmonar L/min	Flujo-RM Aorta L/min	Volumetría-RM VI L/ min	Volumetría-RM VD L/min
Media \pm DS	6.14 \pm 1.47	5.69 \pm 1.1	5.40 \pm 1.19	5.12 \pm 1.32

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de los distintos métodos de cuantificación del gasto cardíaco.

Se efectuó una validación interna mediante un análisis de correlación lineal entre el gasto cardíaco derecho calculado por flujo-RM en la arteria pulmonar y el gasto cardíaco izquierdo calculado por flujo-RM en la aorta. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, con un coeficiente de correlación r de 0.97 ($p < 0.01$) (figura 22). La correlación también fue significativa entre

ambos ventrículos con el método de volumetría-RM $r = 0.80$ $p < 0.01$ (figura 23).

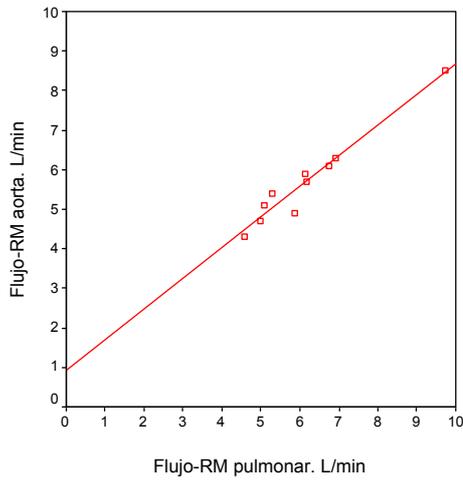


Figura 22: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el gasto cardíaco derecho calculado mediante flujo-RM en la arteria pulmonar y el gasto cardíaco izquierdo medido por flujo-RM en la aorta.
 $r = 0.97$

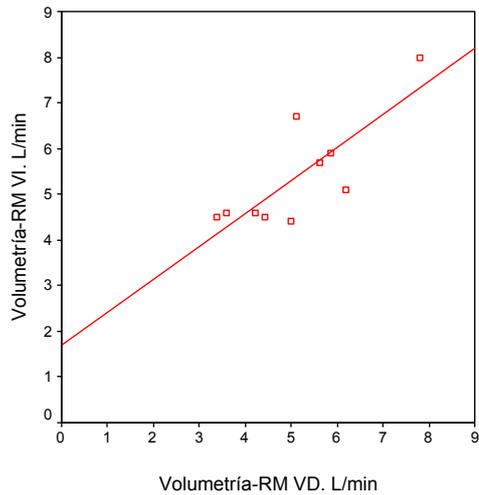


Figura 23: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el gasto cardíaco derecho calculado mediante volumetría-RM en el ventrículo izquierdo (VI) y el ventrículo derecho (VD)
 $r = 0.80$

Variabilidad Intraobservador

Se calculó la variabilidad intraobservador en 10 sujetos de la serie escogidos de forma aleatoria, mediante un coeficiente de correlación con un resultado de 0.94 (figura 24).

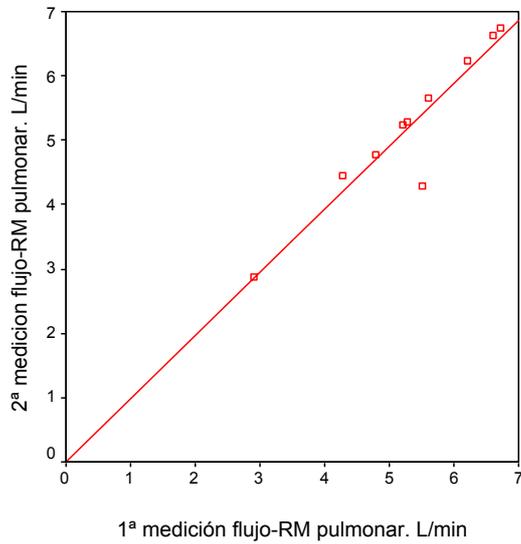


Figura 24: Variabilidad intraobservador
 $r = 0.94$
 $p \leq 0.01$

6.2. B) ESTUDIO 2

- **CORRELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS-RM DEL VENTRÍCULO DERECHO Y DE LA ARTERIA PULMONAR CON LA PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR MEDIA Y LA RESISTENCIA VASCULAR PULMONAR.**

Los parámetros-RM son:

I.B Parámetros de hipertrofia ventricular derecho:

- Grosor de la pared libre del ventrículo derecho
- Índice de hipertrofia ventricular derecho

II.B Parámetros de dilatación ventricular derecho:

- Índice de dilatación ventricular derecho

III.B Diámetro de la arteria pulmonar principal

IV.B Distensibilidad de la arteria pulmonar principal

La correlación de estos parámetros-RM se realizó en el grupo de 50 pacientes. No se incluyó el grupo de voluntarios sanos porque a éstos no se les realizó un estudio hemodinámico y por lo tanto se carecía de valores hemodinámicos de presión pulmonar y de resistencia vascular pulmonar.

I.B PARÁMETROS DE HIPERTROFIA.

Grosor de la pared libre del ventrículo derecho.

El grosor de la pared libre o anterior del ventrículo derecho se midió en todos los pacientes. La media del grosor fue de $5.4 \pm 2.5\text{mm}$ (rango 2-10mm).

Se efectuó un análisis de correlación lineal mediante el coeficiente de correlación de Pearson, las correlaciones fueron significativas con un coeficiente de correlación r de 0.611 $p < 0.01$, entre el grosor de la pared del ventrículo derecho y la presión arterial pulmonar media (figura 25) y un coeficiente de correlación r de 0.669 $p < 0.01$, entre el grosor de la pared del ventrículo derecho y la resistencia vascular pulmonar (figura 26).

Se calculó la variabilidad intraobservador mediante un coeficiente de concordancia con un resultado de 0.856 (figura 27).

Mediante una curva ROC (Receiver Operating Curve) se identificó el valor de corte (milímetros) con la mejor relación entre sensibilidad y especificidad que se asociaba a la presencia de hipertensión pulmonar. Un grosor de pared de 5mm tiene una sensibilidad del 77% y una especificidad del 76% con una precisión diagnóstica del 76% para la presencia de hipertensión pulmonar. El área por debajo la curva es de 0.82 (figura 28).

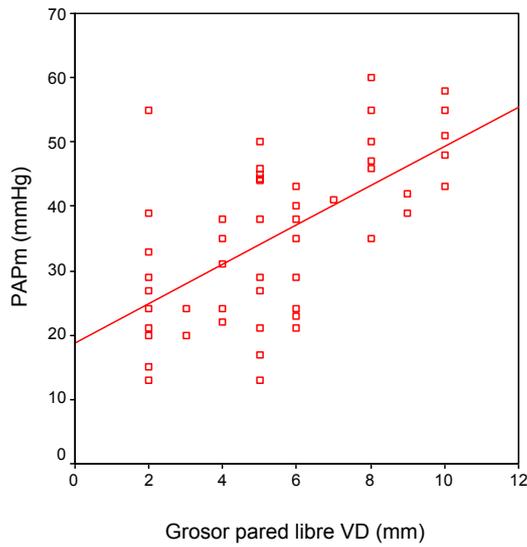


Figura 25: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el grosor de la pared libre del ventrículo derecho (VD) y la presión arterial pulmonar media (PAPm).

$r = 0.61$
 $p \leq 0.01$

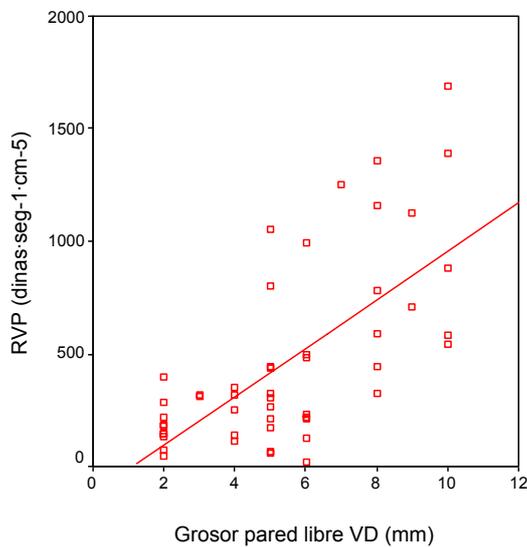


Figura 26: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el grosor de la pared libre del ventrículo derecho (VD) y la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP).

$r = 0.66$
 $p \leq 0.01$

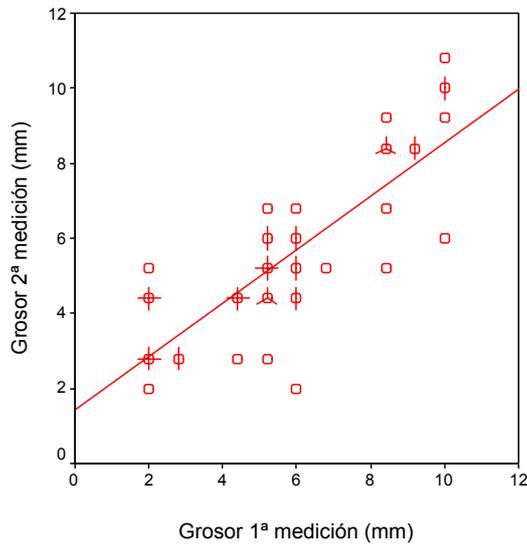


Figura 27: Gráfico de dispersión que representa la variabilidad intraobservador. (ϕ 2 casos, λ 3 casos, \oplus 4 casos)

$r = 0.82$
 $p \leq 0.01$

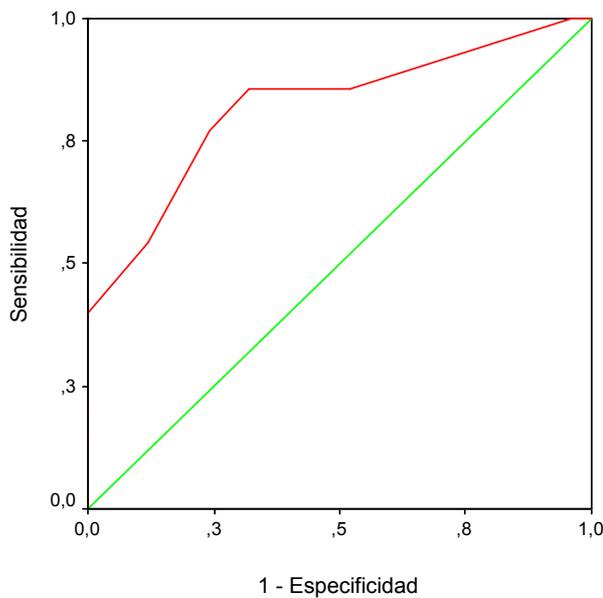


Figura 28: El gráfico ilustra los resultados del análisis de la curva ROC del modelo multivariante basado en el grosor de la pared libre del ventrículo derecho y la presencia o no de hipertensión pulmonar para clasificar a los pacientes como hipertensos o no. El área bajo la curva es 0.82.

▪ Índice de Hipertrofia Ventricular derecha.

El índice de hipertrofia ventricular derecha (IHVD) fue medido en todos los pacientes. La media del IHVD fue de 0.65 ± 0.25 mm. (rango 0.2 – 1.2)

Se efectuó un análisis de correlación lineal mediante el coeficiente de correlación de Pearson, las correlaciones fueron significativas ($p < 0.01$) con un coeficiente de correlación r de 0.405 entre el IHVD y la presión arterial pulmonar media (figura 29) y un coeficiente de correlación r de 0.420 entre el IHVD y la resistencia vascular pulmonar (figura 30).

Se calculó la variabilidad intraobservador mediante un coeficiente de concordancia con un resultado de 0.735 (figura 31)

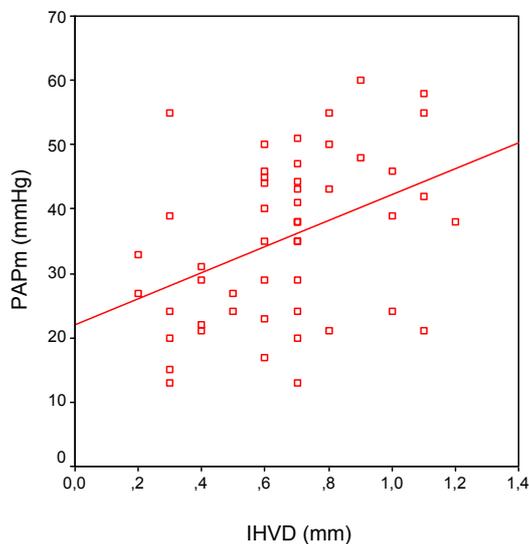


Figura 29: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de Hipertrofia Ventricular derecha (IHVD) y la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).

$$r = 0.40$$
$$p \leq 0.01$$

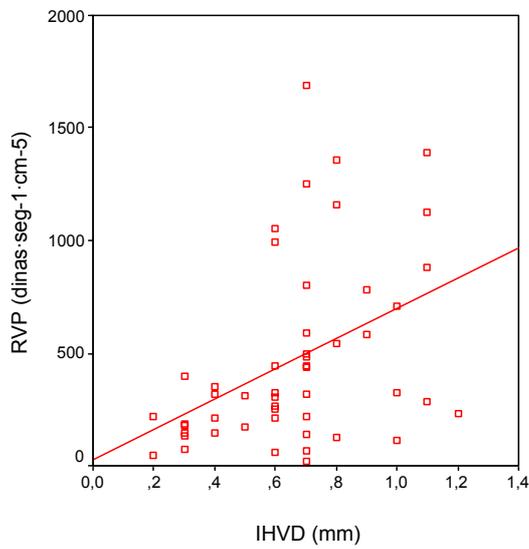


Figura 30: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de Hipertrofia Ventricular derecha (IHVD) y la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP).

$r = 0.42$
 $p \leq 0.01$

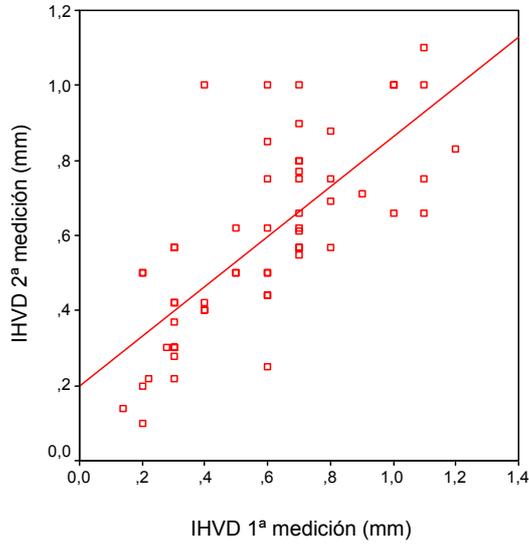


Figura 31: Gráfico de dispersión donde se muestra la variabilidad intraobservador.

$r = 0.73$
 $p \leq 0.01$

II.B PARÁMETROS DE DILATACIÓN.

▪ Correlación de Índice de Dilatación ventricular derecho.

El índice de dilatación ventricular derecha (IDVD) fue medido en todos los pacientes. La media del IDVD fue de 0.51 ± 0.11 mm (rango 0.3 -0.8)

Se efectuó un análisis de correlación lineal mediante el coeficiente de correlación de Pearson, las correlaciones fueron significativas ($p < 0.05$) con un coeficiente de correlación r de 0.333 entre el IDVD y la presión arterial pulmonar media (figura 32) y un coeficiente de correlación r de 0.520 entre el IDVD y la resistencia vascular pulmonar (figura 33).

Se calculó la variabilidad intraobservador mediante un coeficiente de correlación con un resultado de $r = 0.843$ (figura 34).

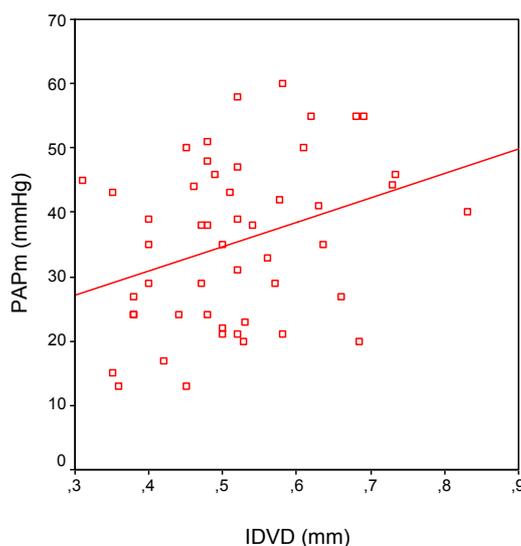


Figura 32: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de Dilatación Ventricular derecha (IDVD) y la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).

$$r = 0.33$$
$$p \leq 0.05$$

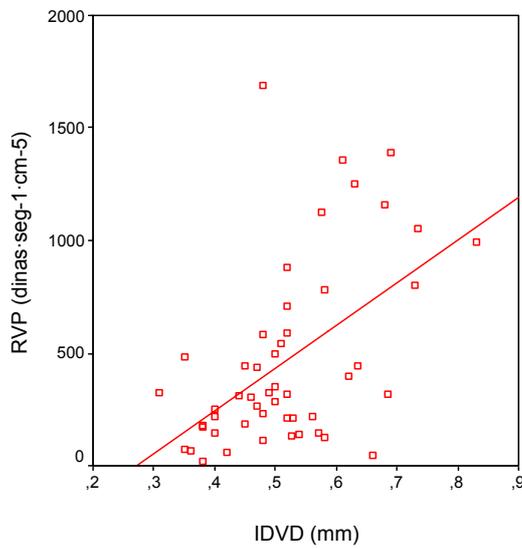


Figura 33: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de Dilatación Ventricular derecha (IDVD) y la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP).

$r = 0.52$
 $p \leq 0.05$

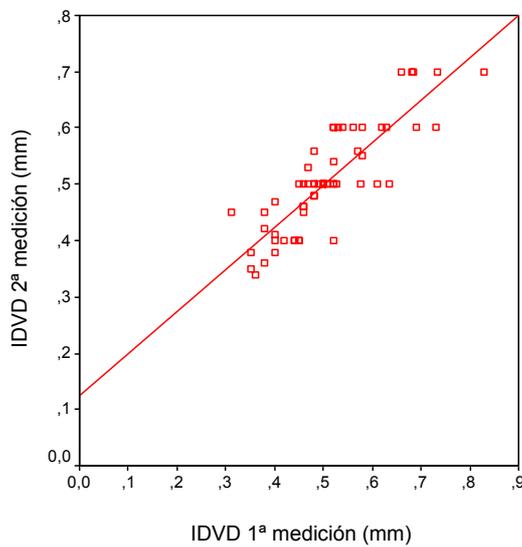


Figura 34: Gráfico de dispersión de la variabilidad intraobservador.

$r = 0.85$
 $p \leq 0.01$

III.B Diámetro de la arteria pulmonar principal.

El diámetro de la arteria pulmonar principal fue medido en todos los pacientes.

La media del diámetro fue de 31.62 ± 6.04 mm (rango 21 – 54mm).

Se efectuó un análisis de correlación lineal mediante el coeficiente de correlación de Pearson, las correlaciones fueron significativas ($p < 0.01$) con un coeficiente de correlación r de 0.699 entre el diámetro y la presión arterial pulmonar media (figura 35) y un coeficiente de correlación r de 0.371 entre el diámetro y la resistencia vascular pulmonar (figura 36).

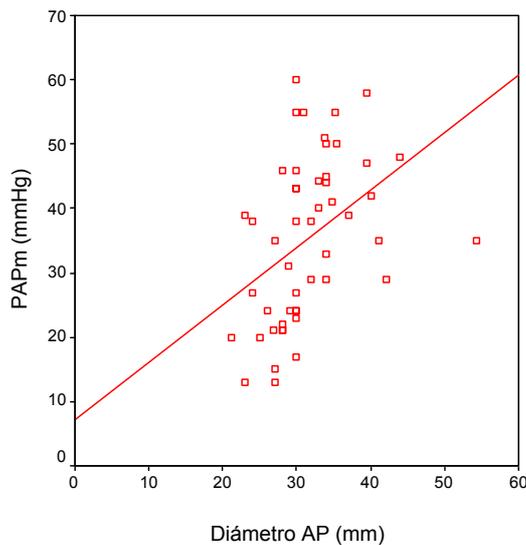


Figura 35: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el diámetro de la arteria pulmonar principal (Diámetro AP) y la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).

$$r = 0.66$$
$$p \leq 0.01$$

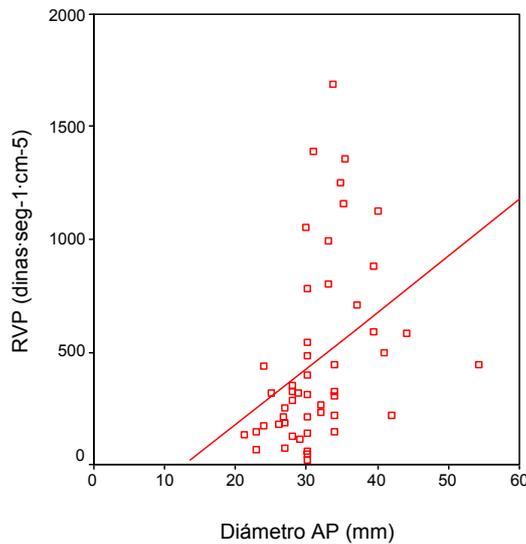


Figura 36: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Diámetro de la arteria pulmonar principal (Diámetro AP) y la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP).

$$r = 0.37$$

$$p \leq 0.01$$

IV.B Distensibilidad de la arteria pulmonar principal.

La distensibilidad de la arteria pulmonar se cuantificó en todos los pacientes. La media de la distensibilidad fue de 16.98 ± 8.03 (rango entre 4%-32%). Se efectuó un análisis de correlación lineal mediante el coeficiente de correlación de Pearson, las correlaciones fueron significativas ($p < 0.01$ con un coeficiente de correlación r de 0.441 entre la distensibilidad y la presión arterial pulmonar media (figura 37) y fueron significativas ($p < 0.05$) con un coeficiente de correlación r de 0.358 entre la distensibilidad de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar (figura 38).

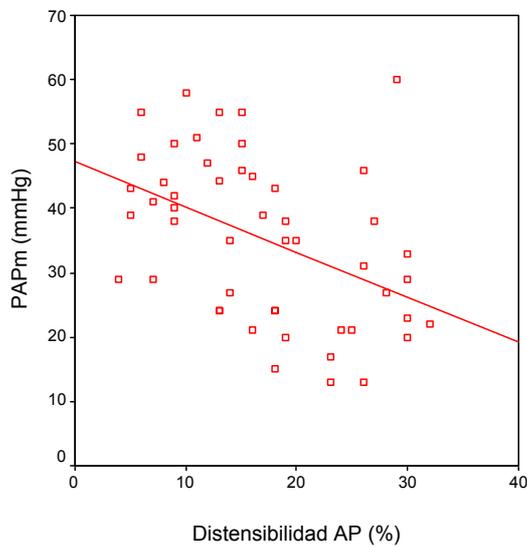


Figura 37: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre la distensibilidad de la arteria pulmonar principal (Distensibilidad AP) y la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).

$r = 0.44$
 $p \leq 0.01$

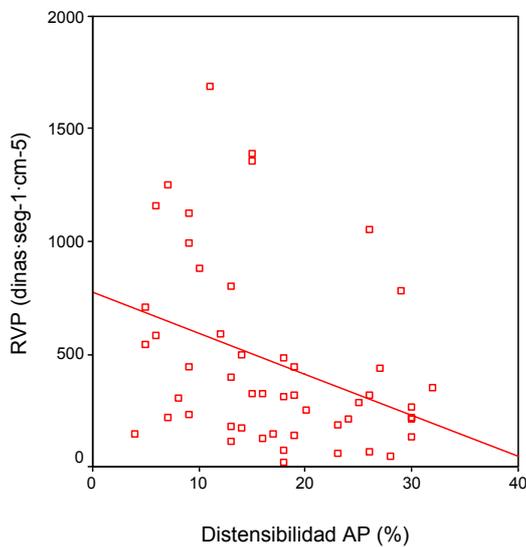


Figura 38: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre la distensibilidad de la arteria pulmonar principal (Distensibilidad AP) y la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP).

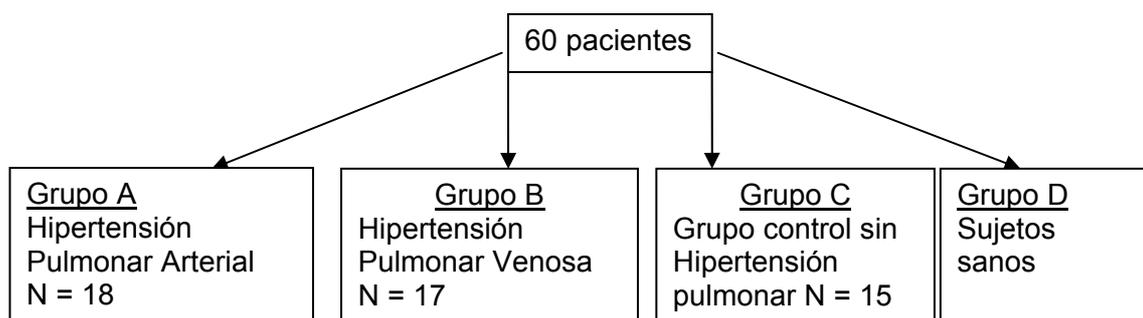
$r = 0.35$
 $p \leq 0.05$

6.2. C) ESTUDIO 3

- **DIFERENCIAS EN LOS PARÁMETROS DE IMAGEN-RM ENTRE LOS 4 GRUPOS DE ESTUDIO.**

Se evaluó si existían diferencias significativas en los parámetros-RM (grosor de la pared libre del ventrículo derecho, índice de hipertrofia ventricular derecho, índice de dilatación ventricular derecho, diámetro de la arteria pulmonar principal y distensibilidad de la arteria pulmonar) entre los pacientes con hipertensión pulmonar arterial, pacientes con hipertensión pulmonar venosa, el grupo de pacientes control sin hipertensión pulmonar y el grupo de voluntarios sanos.

Tabla 13: Clasificación por grupos de los 60 pacientes.



➤ **Análisis descriptivo de la muestra**

En la tabla 14 se establecen las medias de los distintos parámetros de imagen-RM en los diferentes grupos de estudio.

Tabla 14: Diferencias en los parámetros de imagen-RM en pacientes con hipertensión pulmonar arterial, pacientes con hipertensión pulmonar venosa, pacientes control sin hipertensión pulmonar y un grupo de voluntarios sanos.

	Hipertensión Pulmonar Arterial	Hipertensión Pulmonar Venosa	Grupo Control	Sanos
	(n=18)	(n=17)	(n=15)	(n=10)
Grosor pared VD (mm)	7.67 ± 2.06	4.53 ± 2.00	3.80 ± 1.61	2.2 ± 0.63
IHVD (mm)	0.77 ± 0.19	0.60 ± 0.27	0.58 ± 0.25	0.27 ± 0.09
IDVD (mm)	0.59 ± 0.10	0.47 ± 0.09	0.47 ± 0.10	0.47 ± 0.04
Diámetro Arteria pulmonar (mm)	36.2 ± 6.2	30.6 ± 4.7	27.3 ± 2.6	25.1 ± 2.42
DAP (%)	13.2 ± 7.5	16.6 ± 8.1	21.9 ± 6.1	25.1± 8.2

Los resultados son dados como la media ± DS. VD, ventrículo derecho; IHVD, índice de hipertrofia ventricular derecho; IDVD, índice de dilatación ventricular derecho; DAP, distensibilidad de la arteria pulmonar.

I.C GROSOR DE LA PARED LIBRE DEL VENTRÍCULO DERECHO

El análisis de la varianza muestra que hay diferencias estadísticamente significativas en la media del grosor de la pared del ventrículo derecho entre el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar arterial y los otros grupos. El grupo de voluntarios sanos también presenta diferencias significativas con el resto de los grupos. Los pacientes con hipertensión pulmonar venosa y el grupo de pacientes control sin hipertensión pulmonar no muestran diferencias significativas entre ellos (tabla 15).

Tabla 15: Medias \pm DS del grosor de la pared del Ventrículo derecho (VD) en los distintos grupos de la serie. HPA, hipertensión pulmonar arterial; HPV, hipertensión pulmonar venosa; Grupo Control, grupo de pacientes sin hipertensión pulmonar; Sanos.

	HPA	HPV	GRUPO CONTROL	SANOS
Grosor pared VD (mm)	7.67 \pm 2.06*	4.53 \pm 2.00	3.80 \pm 1.61	2.2 \pm 0.63 [#]

* p < 0.05 con el resto de grupos.

p < 0.05 con el resto de grupos

Se observa que la pared del VD en el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar arterial presenta un grosor significativamente mayor que el del grupo de hipertensión pulmonar venosa. Este hallazgo nos llevó a valorar si la correlación con la PAPm mejoraba si sólo se correlacionaba este grupo con los controles. Efectuamos un análisis de correlación lineal mediante el coeficiente de correlación de Pearson y se demostró que los resultados mejoran de forma importante, con un coeficiente de correlación r de 0.808 ($p < 0.01$) (figura 39). Sin embargo no hay variaciones con respecto a la RVP ($r = 0.66$ $p < 0.01$).

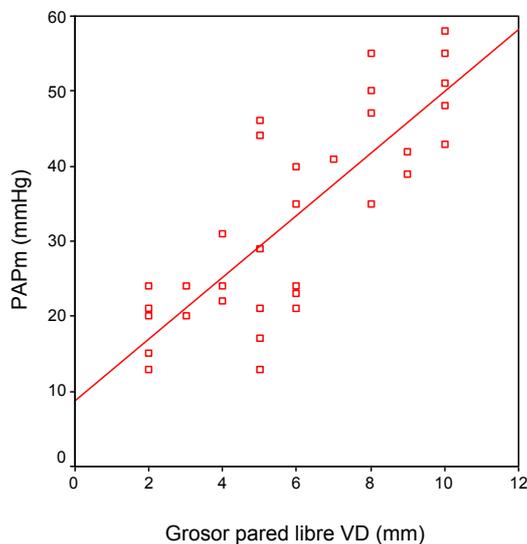


Figura 39: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el grosor de la pared libre del ventrículo derecho (VD) y Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).

$$r = 0.80$$
$$p \leq 0.01$$

II.C INDICE DE HIPERTROFIA VENTRICULAR DERECHO

Los sujetos sanos es en el único grupo que el análisis de la varianza muestra diferencias estadísticamente significativas con el resto de los grupos, en la media del índice de hipertrofia ventricular derecho ($p < 0.05$) (tabla 16).

Tabla 16: Medias \pm DS del índice de hipertrofia del ventrículo derecho (VD) en los distintos grupos de la serie. HPA, hipertensión pulmonar arterial; HPV, hipertensión pulmonar venosa; Grupo Control, grupo de pacientes sin hipertensión pulmonar; Sanos.

	HPA	HPV	GRUPO CONTROL	SANOS
IHVD	0.77 ± 0.19	0.60 ± 0.27	0.58 ± 0.25	$0.27 \pm 0.09^{\#}$

$\# p < 0.05$ con el resto de grupos.

La fórmula matemática que se aplica para el cálculo del índice de hipertrofia ventricular derecho (grosor de la pared libre del VD dividido por el grosor de la pared postero-inferior del VI), creemos que no es aplicable a los pacientes con miocardiopatía dilatada, ya que la fórmula parte de la base que la pared del ventrículo izquierdo es de un grosor normal, parámetro que no se cumple en pacientes con miocardiopatía dilatada, cuyo espesor miocárdico izquierdo esta muy adelgazado por dilatación de dicha cavidad ventricular. Cuando comparamos solamente el grupo con hipertensión pulmonar arterial con un grupo control sin miocardiopatía dilatada izquierda los resultados mejoran de

forma importante. De forma que las diferencias en las medias del IHVD son estadísticamente significativas, $p = 0.016$ ($p \leq 0.05$) (figura 40) y además existe una mejor correlación con la presión arterial pulmonar media ($r = 0.61$ $p \leq 0.01$) (figura 41) y la resistencia vascular pulmonar ($r = 0.5$ $p \leq 0.01$) (figura 42)

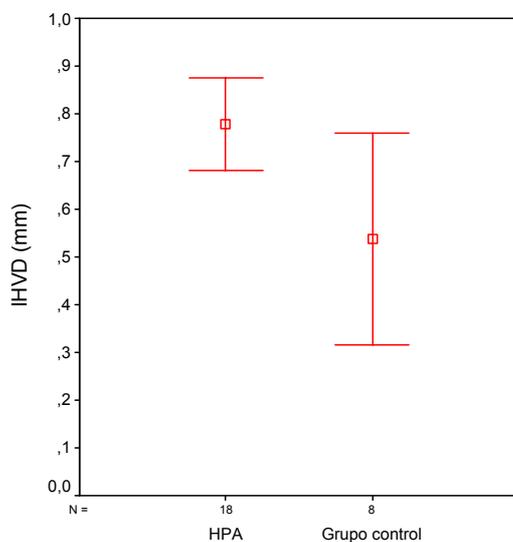


Figura 40: El gráfico representa las medias e intervalos de confianza al 95% del índice de hipertrofia ventricular derecha en el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar arterial (HPA) y un subgrupo control de pacientes sin hipertensión pulmonar y sin miocardiopatía dilatada.

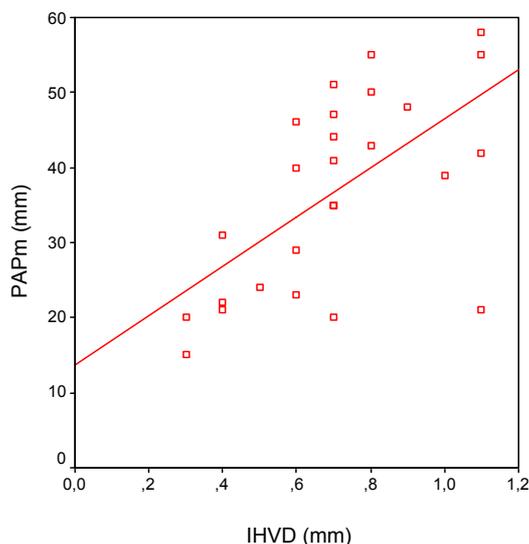


Figura 41: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de Hipertrofia Ventricular derecha (IHVD) y la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).

$r = 0.61$
 $p \leq 0.01$

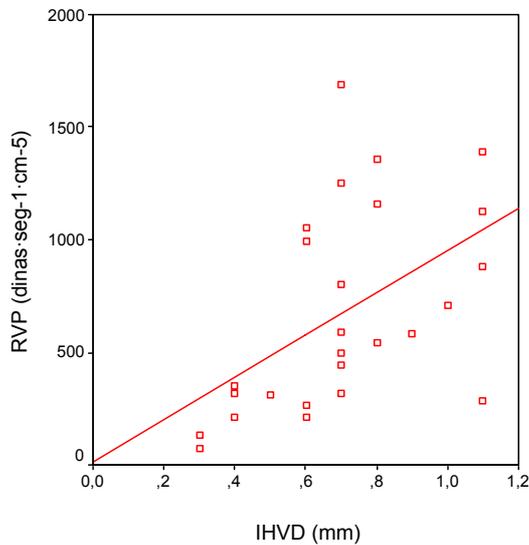


Figura 42: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de Hipertrofia Ventricular derecha (IHVD) y la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP).

$r = 0.50$
 $p \leq 0.01$

III.C INDICE DE DILATACIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO

El análisis de la varianza muestra que hay diferencias significativas en las medias del índice de dilatación entre los pacientes con hipertensión pulmonar arterial y el resto de grupos (tabla 17 y figura 43).

Tabla 17: Medias \pm DS del índice de dilatación del ventrículo derecho (IDVD) en los distintos grupos de la serie. HPA, hipertensión pulmonar arterial; HPV, hipertensión pulmonar venosa; Grupo Control, grupo de pacientes sin hipertensión pulmonar; Sanos, voluntarios sanos.

	HPA	HPV	GRUPO CONTROL	SANOS
IDVD	0.59 \pm 0.10*	0.47 \pm 0.09	0.47 \pm 0.10	0.47 \pm 0.04

* $p < 0.05$ y el resto de grupos

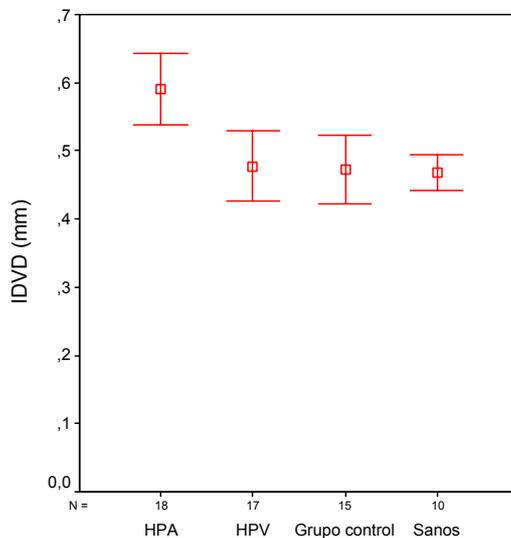


Figura 43: El gráfico representa las medias e intervalos de confianza al 95% del índice de dilatación ventricular derecho (IDVD) en los 4 grupos que integran el estudio. Hipertensión Pulmonar Arterial (HPA), Hipertensión Pulmonar Venosa (HPV), grupo control de pacientes sin hipertensión pulmonar (Grupo control) y grupo de sanos

Dado que el grupo de hipertensión pulmonar arterial es el único que presenta diferencias significativas, realizamos un análisis de correlación lineal mediante el coeficiente de correlación de Pearson, entre este grupo y el grupo control sin hipertensión pulmonar, correlacionando el índice de dilatación ventricular derecho con la presión arterial pulmonar media y los resultados mejoran, la correlación fue significativa ($p < 0,01$) con un coeficiente de correlación r de 0,531 con la presión arterial pulmonar media y $r = 0,591$ con la resistencia vascular pulmonar. (figura 44 y 45).

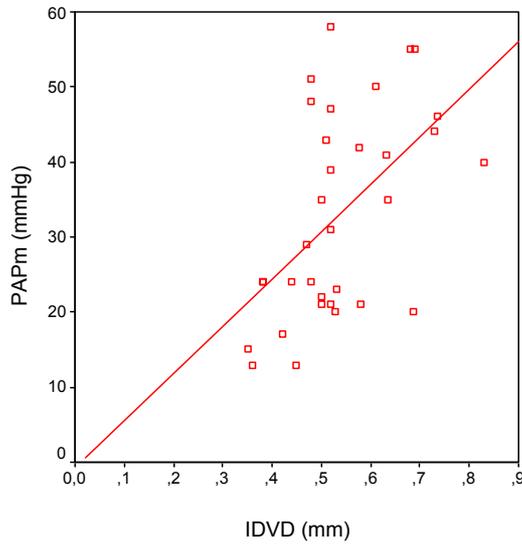


Figura 44: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de dilatación Ventricular derecha (IDVD) y la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm).

$r = 0.53$
 $p \leq 0.01$

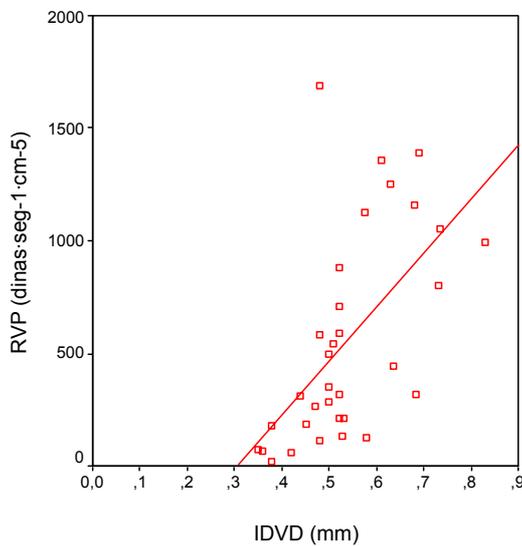


Figura 45: Gráfico de dispersión que representa la correlación hallada entre el Índice de dilatación Ventricular derecha (IDVD) y la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP).

$r = 0.59$
 $p \leq 0.01$

IV.C DIAMETRO DE LA ARTERIA PULMONAR

El análisis de la varianza muestra que hay diferencias significativas en las medias del diámetro de la arteria pulmonar principal entre el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar arterial y los otros 3 grupos que integran el estudio. También hay diferencias significativas en el diámetro de la arteria pulmonar principal entre el grupo de sanos y el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar venosa (tabla 18).

Tabla 18: Medias \pm DS del diámetro de la arteria pulmonar principal en los distintos grupos de la serie. HPA: hipertensión pulmonar arterial; HPV: hipertensión pulmonar venosa; Grupo Control: grupo de pacientes sin hipertensión pulmonar; Sanos: voluntarios sanos.

	HPA	HPV	GRUPO CONTROL	SANOS
Diámetro (mm)	36.2 \pm 6.2*	30.6 \pm 4.7	27.3 \pm 2.6	25.1 \pm 2.4 ^Φ

* p < 0.05 con el resto.

Φ p < 0.05 con el grupo control sin hipertensión pulmonar

Si clasificamos a los sujetos del estudio en 2 grupos: un grupo con hipertensión pulmonar y el otro sin hipertensión pulmonar (tabla 19), vemos que los sujetos sin hipertensión pulmonar no presentan valores por encima de 30 mm. y hay diferencias significativas (p < 0,0001) en las medias de ambos grupos (figura 46).

Tabla 19: Valores medios del diámetro de la AP en pacientes con y sin hipertensión pulmonar.

	Diámetro(mm) Media ± DS	Máximo (mm)	Mínimo (mm)
Hipertensión Pulmonar n=25	33.49 ± 6.15	54	23
No Hipertensión Pulmonar n=35	26.40 ± 2.72	30	20

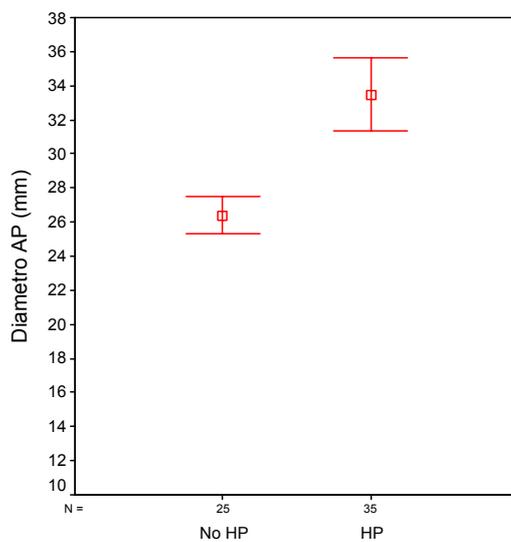


Figura 46: El gráfico representa las medias e intervalos de confianza al 95% del diámetro en un grupo de pacientes con hipertensión pulmonar (HP) y otro sin hipertensión pulmonar (No HP). AP: arteria pulmonar.

$p < 0,0001$

V.C DISTENSIBILIDAD

El análisis de la varianza (tabla 20) muestra que hay diferencias significativas en las medias de la distensibilidad de la arteria pulmonar entre el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar arterial con el grupo control y el grupo de sanos. También el grupo de hipertensión pulmonar venosa presenta diferencias significativas con respecto al grupo de sanos.

Tabla 20: Medias \pm DS de la distensibilidad de la AP en los distintos grupos de la serie. HPA, hipertensión pulmonar arterial; HPV, hipertensión pulmonar venosa; Grupo Control, grupo de pacientes sin hipertensión pulmonar; Sanos, voluntarios sanos.

	HPA	HPV	GRUPO CONTROL	SANOS
Distensibilidad (%)	13.2 \pm 7.5* [#]	16.6 \pm 8.1	21.9 \pm 6.1 ^Φ	25,1 \pm 8.2

* p < 0.05 con el grupo control sin hipertensión pulmonar.

p < 0.05 con el grupo de sanos.

Φ p < 0.05 con el grupo de HPV.

Mediante una curva ROC (Receiver Operating Curve) se definió un valor de corte para diferenciar grupos de pacientes con hipertensión pulmonar. Con un valor de corte del 17% se tiene una especificidad del 84% y una sensibilidad de 66%. Con un valor de corte del 13% se tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad de 57% (figura 47).

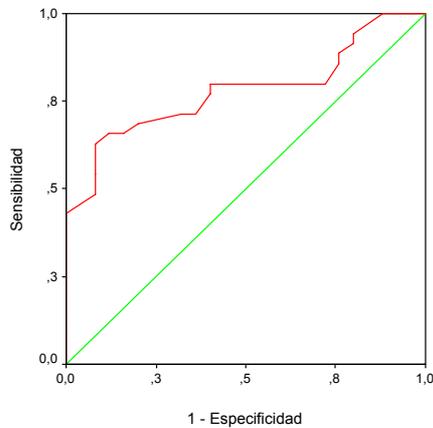


Figura 47: El gráfico ilustra los resultados del análisis de la curva ROC del modelo multivariante basado en la distensibilidad de la arteria pulmonar y la presencia o no de hipertensión pulmonar para clasificar a los pacientes como hipertensos o no. El área bajo la curva es 0,78

Si agrupamos los 4 grupos de la serie en dos: un grupo de pacientes con hipertensión pulmonar (n=35) y un segundo grupo de pacientes sin hipertensión pulmonar (n=25) (tabla 21 y figura 48), se observan diferencias significativas en las medias de distensibilidad ($p < 0,0001$). Ningún sujeto sin hipertensión pulmonar presentaba valores de distensibilidad inferiores a 13%.

Tabla 21: Medias \pm DS de la distensibilidad de la arteria pulmonar en un grupo con hipertensión pulmonar y otro sin hipertensión pulmonar.

	Distensibilidad (%) Media \pm DS	Máximo (%)	Mínimo (%)
Hipertensión Pulmonar n=35	14,89 \pm 7,92	30	4
No Hipertensión Pulmonar n = 25	23,15 \pm 7,01	41	13

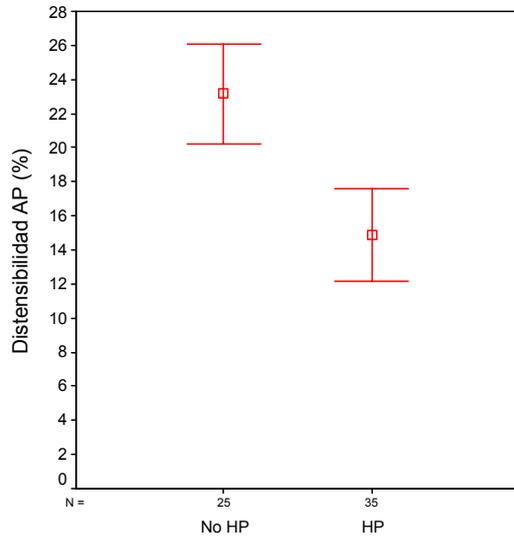


Figura 48: El gráfico representa las medias e intervalos de confianza al 95% de la distensibilidad en un grupo de pacientes con hipertensión pulmonar (HP) y otro sin hipertensión pulmonar (No HP). AP: arteria pulmonar.

$p < 0,0001$

7. DISCUSIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) se define por la presencia de una presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo o de más de 30 mmHg durante el ejercicio⁷. Se han propuesto múltiples formas para su clasificación. En la última reunión mundial sobre HP realizada en Venecia en 2003 (Third World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension), se propuso una nueva reclasificación en 5 categorías, más descriptiva que la anteriormente aceptada. Dicha clasificación, avalada por la Organización Mundial de la Salud, ha sido recientemente publicada por Simonneau⁸.

El pronóstico de la HP está relacionado con varios factores hemodinámicos, entre los cuales está la PAPm y la función ventricular derecha. La evaluación de estos parámetros se realiza mediante un estudio hemodinámico pulmonar (cateterismo cardíaco derecho) que se considera la prueba de referencia. Aunque se ha de tener en cuenta que es una técnica invasiva y no exenta

de complicaciones. Un aumento crónico de la presión a nivel del ventrículo derecho (VD), conlleva a un mayor trabajo de dicho ventrículo que responde con una hipertrofia del miocardio y subsecuentemente una dilatación con posterior disfunción sistólica. Los cambios intrínsecos a nivel del VD son de difícil valoración por técnicas de imagen. El ecocardiograma y la ventriculografía isotópica son exploraciones realizadas habitualmente en la práctica diaria, pero en ocasiones presentan limitaciones debido a la morfología y disposición anatómica del VD.

Con la aparición de la resonancia magnética y sus aplicaciones cardiovasculares se ha obtenido un gran avance en cuanto a valorar la morfología y el funcionalismo cardíaco, lo cual ha sido el objeto de la presente tesis doctoral.

Pasamos a analizar los resultados encontrados en cada uno de los estudios.

7.1. PROTOCOLO I

VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE CUANTIFICACIÓN DE FLUJO POR RESONANCIA MAGNÉTICA MEDIANTE UN MODELO EXPERIMENTAL.

Las secuencias eco de gradiente con codificación de la velocidad, pertenecen a un grupo de imágenes de contraste de fase y son técnicas de cuantificación de flujo-RM. La medición cuantitativa del flujo por RM empezó en la década de los 80 y desde entonces la secuencia está ampliamente validada de forma experimental en la literatura, mediante la utilización de fantomas o mediante estudios comparativos con eco-doppler⁸⁵. Walsh y cols valoraron la velocidad del flujo constante y pulsátil dentro de la luz de un stent, utilizando un stent de 9 x 20 mm colocado en un fantomas lleno de fluido. El flujo constante y pulsátil era generado por una bomba programada para producir una simulación de flujo carotídeo. Los resultados fueron comparados con la recogida del volumen de líquido en el caso de flujo constante y mediante eco-doppler para el modelo pulsátil, observando buenas correlaciones con diferencias entre el 10-15%. En otro estudio, realizado por Li y cols⁸⁶ revisaron de forma retrospectiva las RM de 24 pacientes para identificar la presencia de artefactos. Observaron artefactos en 8 de los 24 casos que se presentaban como una intensidad de señal baja o inhomogénea. Estos artefactos podían ser generados de forma experimental en fantomas mediante una descompensación de los gradientes y

estaban causados por espines que se movían dentro de un campo magnético inhomogéneo.

Un gran número de factores pueden influir en la precisión de las mediciones. Estudios experimentales realizados in vitro con fantomas, han validado distintos parámetros, como por ejemplo el número de fases por ciclo cardíaco, el número de adquisiciones por secuencia o la forma de llenado del espacio K^{87} . Otros investigadores⁸⁸ han validado la técnica en vasos de pequeño calibre, ya que la resolución puede ser limitada debido a artefactos de volumen parcial que causan sobrestimación del volumen del flujo o bien debido al tamaño de la región de interés que puede causar variaciones intra e interobservador. Mostbeck y cols⁶⁶ validaron la precisión de la secuencia para velocidades de flujos que superan los 5 m/seg, a propósitos prácticos dicha velocidad abarca el flujo máximo que se puede encontrar en las enfermedades cardiovasculares. Arheden y cols⁸⁹ investigaron la precisión de la secuencia de flujo-RM para medir flujo pulsátil en vasos de pequeño calibre usando un fantomas que simulaba el movimiento cardíaco. El fantomas consistía en un bloque de plástico relleno de gelatina por donde se hacía pasar un tubo de plástico. Para conseguir el flujo pulsátil el tubo estaba conectado a una bomba de diálisis. Se realizaron múltiples adquisiciones con medición del flujo en el plano y a través del plano del tubo. La media de error fue de $-2\% \pm 3\%$ para todas las adquisiciones e incluso cuando se sobrevaloró la región de interés la sobrestimación del flujo siempre fue menor del 20%.

En nuestro estudio el flujo constante de velocidades era medido correctamente en el rango de las velocidades aplicadas. El experimento se diseñó utilizando dos velocidades de flujo distintas, una de flujo elevado, 180 cm/seg, la misma que se utilizó en los pacientes para el cálculo del flujo en la arteria pulmonar, y otra velocidad de flujo medio, 100 cm/seg. Se utilizó un depósito de metacrilato, una bomba sumergible, una bifurcación regulada con dos grifos, uno de los cuales retornaba líquido al depósito y otro lo enviaba a un tubo flexible de 20 mm de calibre acabado en un grifo de cierre y un bidón colector. La secuencia utilizada estaba totalmente optimizada en nuestro estudio y el motivo de intentar conseguir un maniquí de pruebas o fantomas en nuestro medio de trabajo, fue que pudiera realizarse fácilmente una comprobación del funcionamiento de la secuencia de forma periódica o en circunstancias que ocasionalmente pudieran afectar a la secuencia como por ejemplo los cambios de software. El maniquí de pruebas es manejable y su puesta en marcha no necesita de un gran consumo de tiempo. El estudio mostró la buena reproducibilidad de la cuantificación del flujo pulmonar en la secuencia de flujo-RM y en el maniquí de pruebas (tabla 10). La diferencia en la medida de la velocidad media obtenida con RM respecto a la medida de calibración del maniquí fue de -3.1% para la medida de flujo elevado y de -3.9% para la de flujo medio. La diferencia en la medida del flujo total fue de -3.3% y -4.5% para cada medida respectivamente. Este experimento ha permitido demostrar que la RM es una técnica fiable para la medida de flujo en las condiciones

experimentales empleadas: flujo constante, sección grande y caudal elevado. La ligera subestimación del flujo observada mediante RM con respecto al maniquí es inferior al 5%, resultados equiparables a los observados por Arheden y cols⁸⁹.

7.2. PROTOCOLO II

ESTUDIO CLÍNICO

7.2. A) ESTUDIO 1:

CONCORDANCIA ENTRE EL GASTO CARDÍACO OBTENIDO POR CATETERISMO CARDÍACO DERECHO CON EL OBTENIDO POR RESONANCIA MAGNÉTICA.

La función ventricular derecha es un factor pronóstico importante en la HP. Los factores que están implicados en una sobrecarga del VD son un aumento del flujo sanguíneo pulmonar, una disminución en la distensibilidad de las arterias pulmonares y un aumento de la resistencia vascular pulmonar. Estos factores inducen a un mayor trabajo del VD para mantener el gasto cardíaco en reposo y éste reacciona desarrollando hipertrofia de sus paredes. A medida que aumenta la resistencia vascular pulmonar el VD claudica y progresa hacia la

disfunción sistólica que se traduce en un gasto cardíaco insuficiente⁹⁰. La estimación de la función ventricular derecha se consigue mediante la cuantificación del gasto cardíaco y de la fracción de eyección derecha. Varios estudios han demostrado que la RM es una técnica de imagen capaz de evaluar la función ventricular, pero las series hasta ahora publicadas presentan un escaso número de pacientes y en la actualidad todavía no se utiliza sistemáticamente en la práctica asistencial.

El objetivo del estudio número 1 fue evaluar la precisión de la RM en el cálculo del gasto cardíaco derecho. Se aplicaron 2 métodos distintos de adquisición: 1/ Método de flujo-RM: Proporciona información sobre la dirección, velocidad y el volumen sanguíneo. Se obtiene el volumen sistólico y el gasto cardíaco derecho seleccionando un plano de adquisición perpendicular sobre la arteria pulmonar principal y/o la aorta, 2/ Método volumetría-RM: consiste en la obtención de una secuencia de cine-RM en plano eje corto abarcando la totalidad de los ventrículos, desde la base hasta el ápex cardíaco. Se dibuja de forma libre o semiautomática el borde endocárdico en fase telediastólica y telesistólica y se aplica la regla de Simpson⁹¹ (volumen = suma de áreas dibujadas, multiplicada por el grosor y por el intervalo de corte) obteniéndose el volumen ventricular total en telediástole y telesístole. A partir de los volúmenes se obtiene el volumen sistólico, la fracción de eyección y el gasto cardíaco.

La técnica de flujo-RM fue aplicada por primera vez en 1987 por Underwood y cols⁹² y publicaron el primer estudio en 13 pacientes con cardiopatía de distintas etiologías (congénita, isquémica, valvulopatía) obteniendo una adecuada información funcional del corazón que en algunos casos evitó la realización de técnicas de diagnóstico más invasivas. Bogren y cols⁹³ estudiaron en 24 sujetos sanos, el flujo aórtico a distintos niveles de la aorta y lo correlacionaron con el volumen sistólico ventricular izquierdo mediante el método de volumetría-RM. En 12 pacientes además compararon el flujo aórtico con el flujo pulmonar, ambos medidos por flujo-RM. Obtuvieron una buena concordancia con unos coeficientes de correlación de 0.93 y 0.95 respectivamente.

El presente trabajo, respecto con los estudios publicados en la literatura, es el que presenta un mayor número de pacientes (n = 50) en los que se haya comparado el gasto cardíaco medido por RM con el CCD considerado como la prueba de referencia. Los resultados observados fueron que el gasto cardíaco derecho, calculado mediante el método de flujo-RM fue similar al calculado por CCD con un alto coeficiente de concordancia (0.83) y unos límites de concordancia de ± 1 litro. Al contrario, el gasto cardíaco derecho, calculado mediante el método de volumetría-RM presentó un coeficiente de concordancia bajo (0.21) con respecto al CCD.

Las diferencias halladas de ± 1 litro, pueden considerarse clínicamente aceptables, teniendo en cuenta la variabilidad hemodinámica que se observa en los pacientes con hipertensión pulmonar. Rich y colaboradores⁹⁴ valoraron las variaciones de la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistémica, la presión arterial pulmonar, el gasto cardíaco, la resistencia total sistémica, la resistencia total pulmonar y el volumen sistólico, en reposo. Monitorizaron los parámetros hemodinámicos pulmonares y sistémicos cada hora durante 6 horas consecutivas, mediante cateterismo cardíaco pulmonar y sistémico en 12 pacientes con hipertensión pulmonar arterial. Observaron que es frecuente que los pacientes con HP presenten variaciones espontáneas del gasto cardíaco, de la presión pulmonar y en la resistencia vascular pulmonar. Para el gasto cardíaco estimaron un coeficiente de variación de 10.7 ± 5.7 % con un intervalo de confianza de hasta un 29% (tabla 22). Además hubo una correlación estadísticamente significativa entre la variabilidad hemodinámica y la severidad de la enfermedad, de forma que los pacientes con valores de resistencia vascular pulmonar más elevados tenían mayor variabilidad hemodinámica. En nuestra serie se incluyeron 18 pacientes con hipertensión pulmonar arterial que presentaban valores de resistencia vascular pulmonar muy elevados (870 ± 407 dinas·seg⁻¹cm⁻⁵).

Tabla 22: Variabilidad hemodinámica del gasto cardíaco, observada durante 6 horas consecutivas en 12 pacientes con hipertensión pulmonar arterial.

	Valores medios	Coefficiente de variación (%)	Intervalo de confianza (95%)
Gasto cardíaco (L/min)	3.3±1.0	10.7 ± 5.7	29%
Presión arterial pulmonar (mm Hg)	64 ± 14	8.4 ± 3.8	22%
Resistencia vascular pulmonar (unidades Wood)	23 ± 14	12.9 ± 6.9	36%

La variabilidad en el gasto cardíaco debido al tiempo transcurrido entre las 2 técnicas no parece haber sido relevante ya que el intervalo entre las mismas fue de 4 ± 13 días. La posibilidad de variaciones debidas a tratamiento médico no influyó porque ninguno de los pacientes había iniciado el tratamiento antes de la realización de la RM.

La insuficiencia tricuspídea es un factor conocido que puede causar variaciones importantes en el gasto cardíaco calculado por cateterismo cardíaco derecho mediante la técnica de termodilución. Cigarroa y cols⁹⁵ estudiaron la precisión y fiabilidad de la técnica de termodilución para el cálculo del gasto cardíaco en 30 pacientes, 13 sin insuficiencia tricuspídea y 17 con insuficiencia tricuspídea valorada mediante ecocardiografía o ventriculografía. Calcularon el gasto cardíaco por termodilución y por el método de Fick. En los pacientes sin insuficiencia tricuspídea la correlación fue excelente entre los 2 métodos. Por el contrario, en los 17 pacientes con insuficiencia tricuspídea los resultados de la

termodilución eran infravalorados con respecto a los del método de Fick, por lo que concluyeron que la técnica de termodilución en pacientes con insuficiencia tricuspídea es imprecisa e infraestima los cálculos del gasto cardíaco. Otros autores^{96,97} encuentran también amplias variaciones del gasto cardíaco con el método de termodilución, en pacientes con insuficiencia tricuspídea con infraestimaciones de hasta el 50% o al contrario, sobrestimaciones por encima del 80%. El 70% de los pacientes en nuestra serie presentaban insuficiencia tricuspídea cuantificada en un 23% de moderada a severa por ecocardiografía.

Análisis de la variabilidad intraobservador: Al observar los buenos resultados obtenidos en la correlación del cálculo del gasto cardíaco derecho mediante flujo-RM con el CCD, realizamos un análisis de la variabilidad intraobservador para evaluar la reproducibilidad del método. Se seleccionaron 10 pacientes de forma aleatoria de los distintos grupos y se recalculó la cuantificación del gasto cardíaco derecho por el método de flujo-RM a nivel de la arteria pulmonar y obtuvimos un coeficiente de concordancia de 0.97.

Técnica de volumetría-RM: En el grupo de 50 pacientes de la serie, la escasa concordancia del cálculo del gasto cardíaco derecho por volumetría-RM con el CCD podría ser debido a deficiencias del método. El plano de adquisición en eje corto es un buen plano porque permite cuantificar los volúmenes ventriculares en la misma adquisición. No obstante, en dicho plano debido a la morfología del VD y su relación con las estructuras adyacentes -la válvula

pulmonar y la aurícula derecha-, es difícil la correcta separación del volumen ventricular derecho y condiciona que los volúmenes ventriculares sean subestimados. Un plano axial permite un mejor cálculo de los volúmenes porque es más fácil identificar el plano valvular de la tricúspide y separar la aurícula derecha del ventrículo. Jauhiainen y cols⁷⁹ estudiaron 12 corazones de cadáver mediante volumetría-RM para identificar el plano óptimo de adquisición para el estudio del ventrículo derecho y concluyeron que el plano axial era el mejor, tanto en los valores de cuantificación de los volúmenes como en la reproducibilidad del análisis. No obstante, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos planos.

Pattynama y cols⁸¹ con el objetivo de evaluar la reproducibilidad de las mediciones de RM, analizaron en 40 estudios funcionales el volumen ventricular derecho e izquierdo mediante volumetría-RM y concluyeron que la subjetividad del método es un factor limitante en la interpretación de las imágenes lo que condiciona una gran variabilidad y además la variabilidad es mayor en la cuantificación de los volúmenes del VD que en el VI debido a la compleja trabeculación del endocardio que dificulta su delimitación.

Otro factor a tener en cuenta es que los pacientes con HP sobre todo de etiología arterial presentan un importante aumento de la trabeculación del ventrículo derecho (figura 49). Este hallazgo, impide una buena delineación del contorno endocárdico lo cual va en detrimento de una correcta valoración del volumen de la cavidad ventricular y condiciona unos resultados poco valorables del gasto cardíaco y la fracción de eyección.

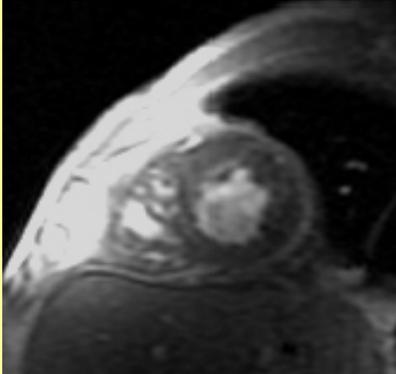


Figura 49: Trabeculación aumentada a nivel apical del ventrículo derecho

En un estudio realizado por Hoeper y cols⁹⁸ se calculó el gasto cardíaco derecho mediante técnica de flujo-RM y volumetría-RM en 16 pacientes con hipertensión pulmonar y en 6 voluntarios sanos. El gasto cardíaco en los 16 pacientes con HP lo correlacionaron con el gasto cardíaco obtenido mediante CCD. Observaron que el cálculo del gasto cardíaco determinado mediante flujo-RM era similar al calculado por CCD y al contrario el gasto cardíaco medido por volumetría-RM era constantemente sobrestimado en pacientes con hipertensión pulmonar y apuntan que estas diferencias son más pronunciadas cuando el grado de insuficiencia tricuspídea es más severo (tabla 23), lo cual apoya las consecuencias patofisiológicas de la insuficiencia tricuspídea en la sobrecarga de volumen del VD en los pacientes con hipertensión pulmonar. En nuestro estudio, el 70% de los pacientes presentaban insuficiencia tricuspídea por ecocardiografía. No obstante, en nuestra serie los valores del gasto cardíaco mediante la técnica de volumetría-RM fueron infraestimados probablemente debido a un exceso de meticulosidad en el dibujo del contorno

endocárdico del VD dificultado además por una excesiva trabeculación del mismo.

Tabla 23: Valores comparativos del gasto cardíaco calculado mediante flujo-RM y volumetría-RM en sujetos sanos y pacientes con hipertensión pulmonar en la serie de Hooper y la propia.

	Sanos (L/min)	Pacientes con HTP (L/min)
Hooper	N = 6 CCD: no realizado Flujo-RM AP: 6.0 ± 0.71 Volumetría-RM: 5.8 ± 0.61	N = 16 CCD: 3.5 ± 1.3 Flujo-RM AP: 3.4 ± 1.8 Volumetría-RM: 5.0 ± 1.5
Caralt	N = 10 CCD: no realizado Flujo-RM AP: 6.1 ± 1.4 Volumetría-RM: 5.1 ± 1.3	N = 35 CCD: 4.2 ± 1.1 Flujo-RM AP: 4.3 ± 1.4 Volumetría-RM : 2.9 ± 1.4

HTP: hipertensión pulmonar. CCD: cateterismo cardíaco derecho.

En los 10 voluntarios sanos, hubo una correlación excelente ($r = 0.97$) entre el gasto cardíaco derecho e izquierdo calculado por flujo-RM, y muy buena correlación también con el gasto cardíaco derecho e izquierdo medido por volumetría-RM ($r = 0.80$). La correlación de ambos gastos cardíacos (derecho e izquierdo) calculados por los 2 métodos de RM, sirvió como validación interna del método, asumiendo que tratándose de sujetos sanos sin patología cardiovascular y auscultación cardio-respiratoria normal, el gasto cardíaco derecho e izquierdo tenían que ser prácticamente iguales.

Los resultados en los 10 voluntarios sanos de nuestra serie son comparables con los publicados por Kondo y cols⁹⁹ que valoraron la precisión de los resultados de la técnica de flujo-RM en 12 voluntarios sanos. Calcularon el volumen sistólico mediante técnica de flujo-RM en la aorta y en la arteria pulmonar y lo compararon con la volumetría-RM ventricular. Los volúmenes sistólicos derecho e izquierdo por flujo-RM fueron similares ($r = 0.95$) y comparables al volumen sistólico izquierdo medido por volumetría-RM en el ventrículo izquierdo ($r = 0.98$) (tabla 24).

Tabla 24: Valores de volumen sistólico derecho e izquierdo medidos por flujo-RM a nivel de la aorta y de la arteria pulmonar y valores de volumen sistólico izquierdo medidos por Volumetría-RM .

	Volumen sistólico Flujo-RM aorta	Volumen sistólico Flujo- RM pulmonar	Volumen sistólico Volumetría-RM VI
Kondo	68 ± 14 ml	69 ± 13 ml	69 ± 12 ml
Caralt	91 ± 24 ml	98 ± 34 ml	84 ± 20 ml

La técnica de volumetría-RM ha sido validada en la literatura en estudios con fantomas¹⁰⁰ y en sujetos sanos^{101,102}. Uno de los estudios más amplios realizado en sujetos sanos fue realizado por Lorenz y cols⁹¹, estudió 75 sujetos sanos con volumetría-RM y analizó entre otros parámetros los volúmenes ventriculares derecho e izquierdo con el consiguiente cálculo del volumen sistólico y gasto cardíaco. En su serie, como era de esperar en sujetos sanos sin patología cardio-pulmonar, el volumen sistólico y el gasto cardíaco fueron iguales en ambos ventrículos. En nuestro estudio, los valores de

volumen sistólico y gasto cardíaco en los 10 sujetos sanos, a nivel de ambos ventrículos fueron similares a los del grupo de Lorenz, (tabla 25). Asumiendo que el gasto cardíaco derecho e izquierdo debería ser similar. Realizamos una validación interna, correlacionando el gasto cardíaco derecho obtenido por flujo-RM en la arteria pulmonar con el gasto cardíaco izquierdo obtenido por flujo-RM en la aorta obteniendo una excelente correlación ($r = 0.97$). El gasto cardíaco derecho cuantificado por volumetría-RM sobre el VD presentó unos valores que también se correlacionaban estadísticamente ($r = 0.80$) con el gasto cardíaco obtenido por volumetría-RM en el ventrículo izquierdo.

Tabla 25: Resultados de parámetros de función ventricular por volumetría-RM derecha e izquierda en la serie de Lorenz y la del estudio propio.

	Lorenz y cols n = 75	Caralt n = 10
Vol sistólico VD (ml)	84 ± 24	78 ± 26
Vol sistólico VI (ml)	82 ± 23	84 ± 20
Volumen Telediastólico VD (ml)	138 ± 40	140 ± 42
Volumen Telediastólico VI (ml)	121 ± 34	137 ± 30
Volumen Telesistólico VD (ml)	54 ± 21	61 ± 21
Volumen Telesistólico VI (ml)	40 ± 14	53 ± 14
Gasto cardíaco VD (L/min)	5.3 ± 1.4	5.1 ± 1.3
Gasto cardíaco VI (L/min)	5,2 ± 1.4	5.4 ± 1.1

En conclusión, los resultados obtenidos en nuestra serie junto con los observados en otros estudios, indican que la cuantificación del gasto cardíaco mediante la técnica de flujo-RM es más precisa que la técnica de volumetría-RM, sobre todo cuando se trata de pacientes con patología cardio-pulmonar.

B) ESTUDIO 2 Y ESTUDIO 3.

Las técnicas de imagen tradicionales (Rx de tórax, angiografía, ecocardiografía y medicina nuclear) presentan limitaciones en proporcionar una correcta imagen del remodelamiento del VD lo cual impide la correcta evaluación hemodinámica en pacientes con HP. La RM es una técnica de imagen no invasiva que proporciona un excelente detalle de la arquitectura del VD sin la utilización de medios de contraste. Proporciona un contraste natural entre la sangre y el tejido cardíaco, permitiendo una correcta valoración del miocardio.

Las alteraciones que traducirían el remodelamiento del VD y los cambios en la arteria pulmonar en pacientes con HP son: parámetros de hipertrofia ventricular derecha (grosor de la pared libre del VD y el índice de hipertrofia del VD), parámetros de dilatación ventricular derecha y el diámetro y la distensibilidad de la arteria pulmonar principal.

El estudio 2 estimó el grado de correlación entre los parámetros-RM del VD y de la arteria pulmonar con los parámetros del estudio hemodinámico obtenidos por CCD (PAPm y RVP). El estudio 3 evaluó si hubo diferencias significativas en los parámetros- RM entre los distintos grupos de la serie.

Estos dos estudios serán discutidos conjuntamente para una mejor comprensión de los resultados.

PARÁMETROS DE HIPERTROFIA VENTRICULAR DERECHA.

➤ GROSOR DE LA PARED LIBRE DEL VENTRÍCULO DERECHO.

Una sobrecarga de presión mantenida a nivel del ventrículo derecho, desarrolla una hipertrofia del miocardio que se traduce por un aumento en el grosor de la pared ventricular. Uno de los primeros estudios de RM realizados con el objetivo de valorar el funcionalismo cardíaco fue realizado por Longmore y cols¹⁰³ en 1985. Analizaron mediante planos axiales, coronales y sagitales ortogonales al cuerpo humano, los volúmenes ventriculares y el volumen sistólico izquierdo en 20 pacientes con cardiopatía isquémica y en 20 sujetos sanos y lo correlacionaron con fantomas. Los volúmenes ventriculares izquierdos de los pacientes se compararon con la ventriculografía, y en los sujetos sanos se compararon mediante validación interna correlacionando los volúmenes derechos e izquierdos asumiendo que la relación entre el volumen sistólico derecho e izquierdo había de ser un valor teórico lo más cercano a 1. Adicionalmente analizaron el grosor de la pared ventricular derecha e izquierda en fantomas que consistían en corazones de cerdo rellenos de cera y demostraron una buena correlación del grosor de la pared del ventrículo derecho medido con RM y medición directa del corazón ($r = 0.81$, $p < 0.001$).

Para medir correctamente el grosor de la pared del ventrículo se ha de realizar en un plano de corte completamente perpendicular al miocardio. Un plano en eje corto es el plano de elección para medir el grosor miocárdico. Este plano

corresponde a un plano perpendicular al eje largo horizontal del corazón (figura 50). Es el plano de adquisición ideal porque además permite la medición simultánea de ambos ventrículos.

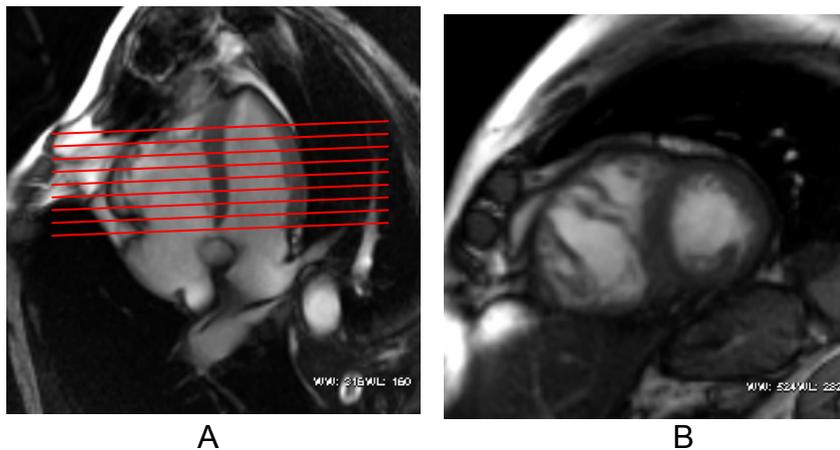


Figura 50: A/ Plano eje largo horizontal (4 cámaras). Las líneas rojas paralelas muestran el plano perpendicular al septo interventricular para conseguir el plano eje corto. B/ Plano eje corto.

Dinsmore y cols^{104,105} fueron los primeros en proponer el método de la doble oblicuidad para evaluar la configuración cardíaca y así conseguir cualquier plano de corte orientado según los ejes intrínsecos del corazón y de la aorta. Estos planos presentan ventajas sobre las imágenes realizadas en planos convencionales ortogonales tanto para el estudio de la anatomía como para la evaluación de la función y tamaño de las cavidades.

En el presente estudio el grosor de la pared anterior del ventrículo derecho fue medido en todos los pacientes en un plano eje corto y en la fase diastólica del ciclo cardíaco para minimizar los efectos de volumen parcial, que son menores

cuando el ventrículo está relajado⁹¹. Fue medido siempre por debajo de la zona infundibular, la cual es la zona más libre de trabeculaciones.

Cuando analizamos el grosor de la pared libre ventricular derecha en los 4 grupos del estudio, observamos que el grosor miocárdico es mucho mayor en el grupo de pacientes con HP arterial (7.67 ± 2.06 mm), con diferencias estadísticamente significativas con el resto de los grupos. El grupo de sujetos sanos (2.2 ± 0.63 mm) también presentaron diferencias estadísticamente significativas con el resto de los grupos. Estos resultados son comparables a los obtenidos por otros autores (tabla 26). Markiewicz y cols¹⁰⁶, Suzuki y cols¹⁰⁷, Bouchard y cols¹⁰⁸ y Doherty y cols¹⁰⁹ evaluaron el grosor de la pared libre del VD, en sus series incluyeron pacientes con HP arterial, pacientes con miocardiopatía (miocardiopatía hipertrófica y dilatada) y voluntarios sanos.

Tabla 26: Comparación de mediciones de grosor de la pared libre del VD en la literatura.

	Voluntarios sanos	HPA	MCH	MCD
Grosor (mm)				
Markiewicz (SE axial)	n = 4 2.7 ± 1,0	n = 8 9.7 ± 3.5		
Suzuki (SE eje corto)	n = 9 2.9 ± 0.8	n = 4 7.3 ± 2.7	n = 16 4.4 ± 1.2	
Bouchard (SE axial)	n = 10 3 ± 1	n = 7 12 ± 4		
Doherty (GE axial)	n = 10 3.8 ± 0.3			n = 10 4.5 ± 0.6
Caralt (GE eje corto)	n = 10 2.2 ± 0.6	n = 18 7.67 ± 2.0		n = 24 4.46 ± 1.8

HPA: hipertensión pulmonar arterial. MCH: miocardiopatía hipertrófica. MCD: miocardiopatía dilatada.

La mayoría de estos estudios fueron realizados en un plano de corte axial ortogonal al cuerpo humano, este plano de adquisición tiende a medir la pared del miocardio de forma oblicua más que perpendicular, debido a la disposición del corazón en la caja torácica. Esto implica diferencias interindividuales debido a la diferente disposición oblicua del corazón en la caja torácica. Como se

observa en la tabla 26 las dimensiones de la pared libre del ventrículo derecho en los estudios realizados en plano axial, aunque no presentan diferencias significativas, son ligeramente mayores a las dimensiones realizadas en un plano de eje corto.

En la actual serie los 17 paciente con HP venosa secundaria a miocardiopatía dilatada presentaron un grosor de la pared libre del ventrículo derecho discretamente superior aunque sin diferencias significativas con el grupo de pacientes con presiones pulmonares normales. Dichos resultados son comparables a los obtenidos por Doherty y cols¹⁰⁹. Esto puede ser indicativo de que en estos pacientes el inicio de la HP sea reciente y el corazón aún no ha empezado a remodelarse con la aparición de hipertrofia, estos pacientes serían los que clínicamente se consideran con una HP pasiva reversible. O sea que a pesar de presentar presiones pulmonares elevadas, la función ventricular está todavía preservada, debido a que los valores de resistencia vascular pulmonar son normales o están poco aumentados. Sin embargo al hacerse crónica se inducen cambios vasculares irreversibles y pasa a ser una HP reactiva. La evaluación del grosor de la pared del VD podría ser útil para poder tipificar a los pacientes con HP en clínicamente reversible o irreversible, dato muy importante en el caso de pacientes candidatos a trasplante cardíaco, ya que cuando presentan HP clínicamente irreversible las posibilidades de fracaso del trasplante son elevadas.

Nosotros hallamos que el grosor de la pared ventricular derecha se

correlacionó de forma significativa en el grupo de 50 pacientes con los parámetros hemodinámicos de la PAPm y la RVP ($r = 0.61$ $p < 0.01$ y $r = 0,66$). Frank y cols¹¹⁰ analizaron el grosor de la pared libre del VD en 23 pacientes con HP cuantificada mediante CCD (PAPm 50 ± 10 mm Hg). Los hallazgos fueron comparados con sujetos normales. Las causas de HP incluían, 8 pacientes con HP arterial, 5 con valvulopatía mitral, 4 con miocardiopatía dilatada, 4 con tromboembolismo pulmonar crónico, 1 con comunicación interauricular y 1 con fibrosis pulmonar. Se utilizó un plano axial con una secuencia espin-eco. Observaron una correlación lineal significativa entre el grosor de la pared libre del VD con la presión arterial pulmonar media ($r = 0,83$, $p \leq 0,001$). En nuestra serie la correlación fue menor ($r = 0.61$) y presumiblemente debido a la falta de diferencias significativas en el grosor de la pared libre del VD en los pacientes con HP venosa secundaria a miocardiopatía dilatada y los pacientes sin HP (4.5 ± 2 vs 3.8 ± 1.6) lo que comporta una subestimación de la correlación global. De forma que, al correlacionar el grosor de la pared libre del VD con la PAPm únicamente en el grupo de pacientes con HP arterial y el grupo sin HP los resultados mejoraron espectacularmente con un coeficiente de correlación $r = 0,8$ ($p < 0,01$). Dichos resultados son similares a los obtenidos por otros autores. Saito y cols¹¹¹ evaluaron la configuración del VD en 36 pacientes con enfermedad pulmonar crónica, de ellos 19 con HP y 17 sin HP. Analizaron el grosor de la pared del VD mediante una secuencia espin-eco en eje corto y correlacionaron los resultados con la PAPm obteniendo una correlación excelente ($r = 0.90$). En la

serie de Bouchard y cols¹⁰⁸ estudiaron el VD con secuencias espin-eco y en plano axial, en 17 pacientes con HP documentada por CCD (PAPm 74.2 ± 24.8 mm Hg). Siete presentaban HP arterial, 7 con síndrome de Eisenmenger y 3 con HP secundaria a EPOC. Observaron un aumento del grosor de la pared libre del VD (10.9 ± 4.8 mm.) y obtuvieron una correcta correlación entre el grosor de la pared del VD en una fase diastólica con la PAPm ($r = 0.79$).

Para comprobar la reproducibilidad del método se valoró la variabilidad intraobservador obteniéndose una buena concordancia ($r=0,85$). Mediante el análisis de curva ROC, se demostró un valor predictivo alto (área bajo la curva 0,86). Se identificó un valor de grosor de 5 mm como punto de corte con la mejor relación sensibilidad / especificidad (77% / 76%) y una precisión diagnóstica del 76.6%. Un valor predictivo negativo del 70% y un valor predictivo positivo del 81.8%. Hay que destacar que los pacientes con hipertensión pulmonar arterial el 94% presentaban valores iguales o superiores a 5mm. Por el contrario los pacientes con HTP venosa, solo el 59% mostraban un grosor de la pared libre del ventrículo derecho ≥ 5 mm.

➤ **ÍNDICE DE HIPERTROFIA VENTRICULAR DERECHO.**

El índice de hipertrofia ventricular es otro parámetro morfológico de hipertrofia ventricular derecha. Consiste en la relación entre el grosor de la pared libre del

VD con el grosor de la pared ínfero-posterior del ventrículo izquierdo. Esta relación es con intención de normalizar las variaciones del hábito corporal. Se calculó la variabilidad intraobservador con un alto coeficiente de concordancia (0,735). Se observó una correlación estadísticamente significativa aunque débil ($p < 0.01$) con los parámetros hemodinámicos de la PAPm y la RVP ($r = 0,40$ y $r = 0,42$ respectivamente). Estos resultados podrían explicarse debido a que la fórmula matemática que se aplica para el cálculo del índice de hipertrofia ventricular derecho, no es aplicable a los pacientes con miocardiopatía dilatada, ya que la fórmula parte de la base que la pared del ventrículo izquierdo tiene un grosor dentro de los límites normales, parámetro que no se cumple en pacientes con miocardiopatía dilatada. En éstos el espesor miocárdico izquierdo está muy adelgazado por dilatación de dicha cavidad. Si excluimos del análisis los pacientes con miocardiopatía dilatada y comparamos solamente el grupo con HP arterial con un grupo control sin miocardiopatía dilatada los resultados mejoraron, hallándose una mejor correlación entre la PAPm y el índice de hipertrofia ventricular derecho $r = 0.614$, $p > 0.01$.

El índice de hipertrofia ventricular derecho se analizó en los 4 grupos que componen el estudio y sólo hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de sujetos sanos y todos los demás grupos ($p < 0.05$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con y sin HP, por la misma razón mencionada anteriormente de que la relación usada para el cálculo del índice de hipertrofia del ventrículo derecho no es aplicable a los pacientes con miocardiopatía dilatada. Cuando se

comparan las medias entre el grupo de pacientes con HP arterial con un subgrupo control sin HP y sin miocardiopatía dilatada entonces sí encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,016$ $p < 0,05$). Estos resultados son similares al grupo de Saito y cols¹¹¹ que también utilizaron el parámetro-RM de índice de hipertrofia ventricular, encontrando diferencias significativas entre pacientes con hipertensión pulmonar, asociada a enfermedades pulmonares o hipoxemia y pacientes sin hipertensión pulmonar. De dichos resultados se deduce que el índice de hipertrofia ventricular derecho no es un parámetro adecuado para medir la hipertrofia en pacientes con hipertensión pulmonar venosa secundaria a miocardiopatía. Estos resultados apoyan la idea mencionada en el apartado anterior con el parámetro-RM de grosor de la pared libre, indicando que los pacientes con HP arterial presentan un remodelamiento del ventrículo derecho más importante en cuanto a la hipertrofia a diferencia de los pacientes con HP venosa. Esto podría estar en relación con la duración de la HP, de forma que en estos últimos sea de aparición reciente con una duración menor y unos valores de resistencia vascular pulmonar normales o poco elevados, con respecto al grupo de pacientes con HP arterial.

Otros autores en lugar de evaluar el grosor y/o el índice de hipertrofia ventricular derecha, cuantificaron el volumen de la pared ventricular. Turnbull y cols¹¹² realizaron RM y CCD en 16 pacientes con EPOC. Utilizaron una secuencia eco de gradiente adquirida en la fase sistólica del ciclo cardíaco y en

plano axial. Calcularon el volumen del miocardio ventricular derecho excluyendo el septo interventricular y obtuvieron una buena correlación con la PAPm ($r = 0.72$). Dichos resultados no pudieron reproducirse en el estudio de Hoeper y cols⁹⁸, evaluaron 16 pacientes (14 con HP arterial y 2 con tromboembolismo pulmonar) y 6 sujetos sanos en plano eje corto y secuencia eco de gradiente la masa del ventrículo derecho, encontraron diferencias significativas con respecto a los controles sanos, pero no hubo correlación significativa con la PAPm ($r = 0.37$).

En los pacientes del actual estudio fue imposible reseguir el borde epicárdico y endocárdico del ventrículo derecho por la marcada trabeculación de la pared.

PARÁMETROS DE DILATACIÓN VENTRICULAR DERECHA.

➤ ÍNDICE DE DILATACIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO.

El índice de dilatación del ventrículo derecho es la relación entre el diámetro interno desde la pared anterior hasta la pared inferior del VD con el diámetro interno desde el septo interventricular hasta la pared lateral o libre del VD. Para comprobar la reproducibilidad del método se repitió la medida en tiempos

diferentes por el mismo observador (variabilidad intraobservador) y se obtuvo una buena concordancia de 0,843.

La correlación del índice de dilatación ventricular derecha con la PAPm y la RVP en el grupo general de los 50 pacientes fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$), aunque con unos valores débiles ($r = 0,33$ y $r = 0,52$ respectivamente). El análisis de varianza entre los 4 grupos del estudio, mostró que sólo hubo diferencias significativas en las medias del índice de dilatación entre los pacientes con HP arterial y el resto de grupos.

Al efectuar un análisis de correlación lineal mediante el coeficiente de correlación de Pearson, entre el índice de dilatación ventricular derecho con la PAPm en el grupo de pacientes con HP arterial y el grupo control sin HP, los resultados mejoran, la correlación fue significativa $p < 0,01$ aunque con un coeficiente de correlación débil r de 0,531 con la PAPm y de $r = 0,591$ con la RVP.

Saito y cols¹¹¹ valoraron el mismo parámetro-RM de índice de dilatación ventricular derecha en 36 pacientes, 19 con HP la mayoría asociada a enfermedades pulmonares y 17 pacientes sin HP. No hallaron diferencias significativas entre los 2 grupos de pacientes y postularon que podía ser debido a variaciones subyacentes a la enfermedad pulmonar crónica o a la existencia de insuficiencia tricuspídea. En el presente estudio aunque la correlación fue débil con la PAPm y la RVP, el único grupo de pacientes que presentó diferencias significativas con respecto al resto, fue el de los pacientes con HP

arterial que a su vez también son los que presentaban un mayor grado de hipertrofia. Es posible que los pacientes con HP arterial presenten una mayor remodelación del ventrículo derecho y que probablemente esté en relación con la alteración primaria de la pared vascular pulmonar.

DIÁMETRO DE LA ARTERIA PULMONAR PRINCIPAL.

En la HP la arteria pulmonar está generalmente dilatada y en ocasiones es de mayor tamaño que la aorta. Las características radiológicas propias de la HP que pueden observarse con las técnicas convencionales como la radiografía de tórax, consisten en el agrandamiento de las arterias pulmonares centrales y una disminución brusca del calibre de los vasos a medida que se dirigen a la periferia de los pulmones. El diámetro de la arteria pulmonar principal no puede ser medido en la radiografía de tórax debido a que es de localización intrapericárdica y presenta la superposición de otras estructuras mediastínicas como el corazón y la aorta.

La RM permite identificar fácilmente la arteria pulmonar y puede medirse su diámetro. El diámetro de la arteria pulmonar principal fue medido en milímetros (mm) en una sección axial, inmediatamente antes de la bifurcación y siempre en la fase diastólica del ciclo cardíaco. La correlación del diámetro de la arteria pulmonar principal con la PAPm y la RVP en el grupo general de los 50

pacientes fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$ $r = 0,69$ para la PAPm y una correlación débil $r = 0,37$ con la RVP).

El análisis de la varianza entre los 4 grupos del estudio, mostró que existían diferencias significativas en las medias del diámetro de la arteria pulmonar entre los pacientes con HP arterial y el resto de grupos. También hay diferencias significativas entre el grupo de sanos y el grupo de pacientes con HP venosa. Cuando dividimos los sujetos de la serie en 2 grupos, uno con HP y el otro con presiones pulmonares normales, se apreciaron diferencias significativas en las medias del diámetro. Ninguno de los sujetos sin HP presentaba diámetros por encima de 30mm (media \pm DS 26,40 \pm 2,7) y en el grupo de pacientes con HP el 63% presentaban valores por encima de los 30mm. Se ha de tener en cuenta que dentro del grupo de pacientes con HP están englobados los que pertenecen al grupo de HP venosa que aunque presentaron unos diámetros de la arteria pulmonar aumentados presentaban diferencias estadísticamente significativas con el grupo de HP arterial. Si sólo se evalúan los pacientes con HP arterial el 83% presentaron valores por encima de 30mm (media \pm DS 36,22 \pm 6,2). En cambio en el grupo de pacientes con HP venosa sólo el 41% tuvieron valores por encima de 30mm (media \pm DS 30,59 \pm 4,7).

Estos resultados discurren en la misma línea que los parámetros de hipertrofia y de dilatación del VD y traducen un comportamiento distinto y más agresivo en los pacientes con HP arterial. Los pacientes incluidos en el estudio con HP

secundaria a cardiopatía izquierda, a las mismas presiones pulmonares que los de causa arterial, presentaron unos valores de RVP menos elevados y dicho factor muy probablemente influya en la rapidez del remodelamiento ventricular y en el aumento del diámetro de la arteria pulmonar.

Se han realizado múltiples estudios mediante tomografía computarizada (TC) que han valorado el diámetro de la arteria pulmonar. En un estudio de TC⁴¹ en 32 pacientes con enfermedad cardiopulmonar y un grupo de 26 sujetos control de similar edad y sexo, de los cuales se creía, pero no había sido probado, que tenían presión pulmonar normal, el límite superior del diámetro del tronco de la arteria pulmonar de los sujetos normales fue de 28.6 mm; en un grupo de pacientes en quienes los diámetros fueron correlacionados con los datos del cateterismo cardíaco, un diámetro del tronco de la arteria pulmonar mayor de 29 mm fue predictivo de la presencia de hipertensión pulmonar. Sin embargo, en un estudio posterior⁴⁰ basado en 24 pacientes que habían sido sometidos a TC de tórax y CCD sólo hubo una tendencia hacia la correlación del diámetro del tronco de la arteria pulmonar con la presión media de esta arteria. En otro estudio⁴² se compararon los hallazgos de la TC de tórax con los del CCD en 55 pacientes que estaban siendo estudiados para trasplante pulmonar y cardiopulmonar. El estudio incluyó a 45 pacientes que tenían enfermedad pulmonar crónica y 10 afectados de enfermedad vascular pulmonar. En este estudio el punto de corte del diámetro del tronco de la AP en el que hubo un 95% de certeza de que la presión media pulmonar era normal fue de 28 mm. Sin

embargo, dado que el diámetro de la AP principal en los pacientes que tenían presión pulmonar media normal tuvo un rango de 22 a 36 mm, los investigadores concluyeron que el punto de corte de 28 mm era cuestionable en lo que se refiere a su utilidad clínica.

Vick y cols¹¹³ estudiaron mediante RM, ecocardiografía y angiografía a 12 pacientes mayores de 8 años portadores de una enfermedad cardíaca compleja. Entre otros parámetros estudiaron el diámetro de la AP y obtuvieron una buena correlación con las mediciones angiográficas y consideraron que la RM es un método no invasivo correcto para definir la anatomía de las arterias pulmonares. Otros autores¹¹⁰ han encontrado una correlación similar a nuestro estudio entre el diámetro de la arteria pulmonar y la PAPm ($r = 0.62$), pero éstos además han calculado el índice vascular que consiste en la relación entre el diámetro de la arteria pulmonar principal y el diámetro de la aorta descendente y han observado que dicho parámetro se correlaciona mejor con la PAPm aunque la especificidad es baja. Bouchard y cols¹⁰⁸ en su estudio observaron que el diámetro de la AP estaba aumentado en pacientes con HP y lo compararon con sujetos sanos y los resultados (tabla 27) fueron iguales a los de nuestro estudio.

Tabla 27: Diámetro de la arteria pulmonar (AP) en sujetos sanos y en pacientes con hipertensión pulmonar arterial (HP) en el estudio de Bouchard y el propio.

	Sujetos sanos	HTP arterial	p
Bouchard y cols	2.5 ± 0.4	3.9 ± 0.5	0.05
Caralt	2.5 ± 0.2	3.6 ± 0.6	0.05

Frank y cols¹¹⁰ estudiaron el diámetro de la arteria pulmonar en 23 pacientes con HP, entre ellos 8 pacientes con HP arterial y 4 con miocardiopatía dilatada. Observaron una correlación significativa entre el diámetro de la AP con la PAPm ($r= 0.48$, $p \leq 0.02$) (tabla 28).

Tabla 28: Correlación entre el diámetro de la arteria pulmonar (AP) y la presión arterial pulmonar media (PAPm) en distintos estudios publicados en la literatura.

	Bouchard (n=13)	Foster (n=20)	Frank (n=23)	Caralt (n=50)
r	0.76	0.62	0.48	0.69

Sobre la base de los resultados de todos estos estudios es razonable concluir que existe una correlación significativa moderada del diámetro de la AP con la PAPm y que un diámetro del tronco de la arteria pulmonar mayor de 30mm es sugestivo pero no diagnóstico de HP.

DISTENSIBILIDAD DE LA ARTERIA PULMONAR PRINCIPAL

La arteria pulmonar principal y sus ramas se consideran desde un punto de vista histológico como arterias elásticas y por lo tanto distensibles. La distensibilidad o compliancia de un vaso es la relación que hay entre el cambio de volumen por unidad de cambio de presión. Parte de la energía creada por el VD en la sístole es utilizada para impulsar la sangre hacia la arteria pulmonar y

parte para distender las ramas intrapulmonares. Las arterias pulmonares en condiciones normales aumentan un 10% su diámetro en la fase sistólica del ciclo cardíaco con respecto a la fase diastólica⁶⁸. Muestran un aumento pulsátil en su diámetro durante la sístole comparado con la diástole. Los pacientes con HP además de presentar un aumento en el diámetro muestran pocos cambios en el diámetro del vaso a través del ciclo cardíaco, lo que traduce una pérdida de la distensibilidad¹¹⁴.

La distensibilidad de la arteria pulmonar fue estudiada ya en 1960 en animales mediante toracotomía¹¹⁵. En 1986 Harris y cols^{116,117} estudiaron la extensibilidad vascular en cadáveres; la extensibilidad de una estructura vascular se definió como el cambio en la longitud de un vaso. Estos autores evidenciaron que la extensibilidad del tronco de la arteria pulmonar estaba disminuida en la HP. La pared de una arteria cuanto más estirada de lo normal esté, menos extensible será y por lo tanto menos distensible. Otros investigadores^{118,119} han realizado mediciones indirectas de la distensibilidad de la arteria pulmonar que han sugerido que la distensibilidad disminuye con el aumento de la presión pulmonar. Tozzi y cols¹²⁰ en su estudio, relacionaron la disminución de la elasticidad de la arteria pulmonar en la HP con un exceso en el contenido de colágeno. Patel y cols¹¹⁵ mediante angiografía encontraron una diferencia en el promedio del radio durante el ciclo cardíaco de $\pm 8\%$.

La RM es una técnica de imagen que puede valorar la distensibilidad de la arteria pulmonar en los seres humanos vivos de una forma no invasiva. Mediante una secuencia eco de gradiente multifase, adquirida en un plano

perpendicular a la arteria pulmonar principal, se consigue una imagen de la arteria pulmonar a lo largo de un ciclo cardíaco. Se mide el área máxima y mínima y se calcula el porcentaje de cambio de dicha área (área máxima menos área mínima dividido por el área máxima).

El presente estudio mostró una correlación lineal significativa ($p < 0.05$) inversamente proporcional entre la distensibilidad y la PAPm y la RVP. El análisis de la varianza entre los 4 grupos del estudio, mostró que había diferencias significativas en la distensibilidad entre los pacientes con HP arterial con el grupo control y de sujetos sanos. También el grupo de HP venosa secundaria a miocardiopatía presentaba diferencias significativas con respecto al grupo de sanos. Analizando únicamente el grupo de sujetos sanos, la media de distensibilidad es de $25,08 \pm 8,20$ % con un rango de 17-41%. Si agrupamos la muestra en 2 grupos: pacientes con HP y sujetos con presiones pulmonares normales la diferencia entre las medias es estadísticamente significativa ($p = 0,0001$) y con un valor de distensibilidad del 13% se consigue una especificidad del 100% con una sensibilidad del 57%.

En un estudio publicado por Bogren y cols⁶⁸ estudiaron la distensibilidad de la arteria pulmonar mediante secuencias espin-eco adquiriendo una fase sistólica y otra diastólica del ciclo cardíaco a nivel de la arteria pulmonar. Valoraron 17 sujetos sanos con un rango amplio de edad (50.8 ± 14.9 años) y 4 pacientes con HP arterial. Observaron que la distensibilidad era significativamente más baja (7%) en pacientes con HP arterial que en los sujetos normales (23%) y no

había disminución significativa de la distensibilidad con la edad. No ocurre lo mismo con la aorta en la cual el promedio de la distensibilidad de la aorta ascendente en adolescentes es del 28% y disminuye con la edad hasta un 6% en sujetos mayores de 60 años¹²¹.

Recientemente, en el 2004 se ha realizado un estudio¹²² en 98 niños sanos con una media de edad de 11 años, cuyo objetivo era obtener valores de referencia de mediciones de flujo y velocidades a nivel de la arteria pulmonar, gasto cardíaco, volumen sistólico y distensibilidad de la arteria pulmonar. La distensibilidad de la arteria pulmonar en dicha serie fue de 79 % \pm 26, observando grandes diferencias con respecto a los resultados en nuestro estudio que fue de 25 % \pm 8 en los 10 sujetos sanos con una media de edad de 31 años. Estos resultados hacen sospechar que sí hay diferencias significativas entre la edad pediátrica y la edad adulta, pero que cuando se alcanza ésta última la distensibilidad se estabiliza sin cambios significativos.

En otro estudio, Reuben y cols¹¹⁹ mostraron una relación inversa entre la distensibilidad arterial pulmonar y la PAPm ; pero con presiones arteriales por encima de 40 mm Hg la relación se aplanaba y sugirieron que las paredes arteriales pulmonares estaban tan rígidas y no distensibles que no podía haber cambios en la distensibilidad o compliancia.

Otros investigadores^{123,124} han explorado mediante técnica de flujo-RM la distensibilidad de la arteria pulmonar, en sujetos sanos y en pacientes con HP siendo sus resultados superponibles a los del estudio actual (tabla 29).

Tabla 29: Valores de distensibilidad en distintos estudios publicados en la literatura en sujetos sanos y pacientes con hipertensión pulmonar.

	Sanos	HTP	
Bogren	n=17 23%	n=5 7%	p = 0.005
Paz	n=9 25.6 ± 10.7	-----	
Gefter	n =12 23.5 ± 10.1	n=14 8.3 ± 5	p < 0.05
Tardivon	n=10 23.8 ± 6.1	n=13 13 ± 7.0	p < 0.0005
Caralt	n=10 25.1 ± 8.2	n=35 14.8 ± 7.9	p < 0.0001

7. CONCLUSIÓN

7.1 CONCLUSIÓN GENERAL.

La RM tiene aplicabilidad clínica en la evaluación de los pacientes con hipertensión pulmonar. Los resultados del presente trabajo demuestran que la RM es una técnica de imagen no invasiva que permite una excelente visualización de la morfología del VD y se pueden obtener unos parámetros-RM de imagen que reflejan el estado hemodinámico del corazón derecho.

7.2 CONCLUSIONES ESPECÍFICAS.

1. Se ha demostrado la correcta precisión de la técnica de cuantificación de flujo mediante RM a través del modelo experimental diseñado.

2. La RM es capaz de cuantificar el gasto cardíaco con una precisión similar al obtenido mediante el cateterismo cardíaco.

Al comparar las dos técnicas de adquisición por RM con el CCD en pacientes con y sin HP, observamos que la cuantificación del gasto cardíaco mediante la técnica de flujo-RM es más precisa que la técnica de volumetría-RM.

La buena concordancia de la cuantificación del gasto cardíaco con técnica de flujo-RM y el CCD, con un margen de variabilidad clínicamente aceptable hace de la RM un excelente método que debería usarse como indicador del estado hemodinámico del ventrículo derecho en los pacientes con HP.

3. Se ha observado una adecuada correlación de los parámetros-RM de hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho, el diámetro y la distensibilidad de la arteria pulmonar principal con la PAPm y la RVP. El grosor de la pared libre del ventrículo derecho, el diámetro y la distensibilidad de la arteria pulmonar, son los que presentan una mejor correlación hemodinámica y específicamente en los pacientes con HP arterial. Estos parámetros muestran una alta especificidad aunque baja sensibilidad para diferenciar lo pacientes con y sin HP.

4. Existen diferencias significativas entre los 4 grupos que integran el estudio con respecto a los parámetros-RM de hipertrofia del ventrículo derecho, el diámetro y la distensibilidad de la arteria pulmonar principal. Estos parámetros se alteran de forma más importante específicamente en el grupo de pacientes con HP arterial.

Se ha observado que el aumento del diámetro y la disminución de la distensibilidad de la arteria pulmonar presentan una alta especificidad y baja sensibilidad en la diferenciación entre pacientes con y sin hipertensión pulmonar.

La evaluación del grosor de la pared del VD es de gran valor para poder tipificar a los pacientes con HP venosa en clínicamente reversible o irreversible, dato muy importante de cara al pronóstico del trasplante cardíaco.

ANEXO

	DOBLE IR	FLUJO-RM	VOLUMETRÍA-RM
Tipo de secuencia	Contraste de Fase 2D	Espin-eco 2D	FIESTA 2D
nº de ecos	1	1	1
Tiempo de Eco	42	3.3	minimo
Ángulo	-	20	45
Ancho de Banda	31.25	31.25	125
Campo de Visión	30	40	36-46
Grosor	8	5	10
Espaciado	1	0	0
Matriz (Frec x fase)	256 x 224	256 x 128	224 x 224
Adquisiciones	1	1	1
Campo de Visión en fase	0.75	0.75	0.75
Tren de ecos	-	32	-

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Fishman AP. Circulación pulmonar normal. In Doyma, editor. Tratado de Neumología. Barcelona: 1991:909-930.
2. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1158-1168.
3. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:833-852.
4. Fraser RS. Los sistemas vascular pulmonar y bronquial. In Editorial Panamericana 2002, editor. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. 2002:71-124.
5. Fraser RS. Hipertensión Pulmonar. In Editorial Panamericana 2002, editor. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. 2002:1859-1925.

6. Naeije R. Physiologie de la circulation pulmonaire. Valeurs normales. Hypertension artérielle pulmonaire. Paris: 1991:17-29.
7. Rubin L. ACCP consensus statement: primary pulmonary hypertension. Chest 1987;104:236-250.
8. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:5S-12S.
9. Dresdale DTMRFMS. Recent studies in primary pulmonary hypertension including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. Bull N Y Acad Med 1954;30:195-207.
10. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. Chest 1998;114:787-792.
11. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, . Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med 1987;107:216-223.
12. Fritts HW HPCHyc. The effect of acetylcholine on the human pulmonary circulation under normal and hipoxic conditions. J Clin Invest 1958;37:99.

13. Harvey RM, Enson Y, Ferrer MI. A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest* 1971;59:82-94.
14. Rounds S, Hill NS. Pulmonary hypertensive diseases. *Chest* 1984;85:397-405.
15. Stewart DJ. Endothelial dysfunction in pulmonary vascular disorders. *Arzneimittelforschung* 1994;44:451-454.
16. Higenbottam T. Pathophysiology of pulmonary hypertension. A role for endothelial dysfunction. *Chest* 1994;105:7S-12S.
17. Emery CJ. Vascular remodelling in the lung. *Eur Respir J* 1994;7:217-219.
18. Adnot S, Raffestin B, Eddahibi S. NO in the lung. *Respir Physiol* 1995;101:109-120.
19. Dinh-Xuan AT. Endothelial modulation of pulmonary vascular tone. *Eur Respir J* 1992;5:757-762.
20. Brashers VL, Peach MJ, Rose CE, Jr. Augmentation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in the isolated perfused rat lung by in vitro antagonists of endothelium-dependent relaxation. *J Clin Invest* 1988;82:1495-1502.
21. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. An imbalance between the excretion of

- thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-75.
22. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-221.
 23. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114:464-469.
 24. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-1739.
 25. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:159-165.
 26. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, Loyd E, Gaddipati R, Phillips JA, III, Loyd JE. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001;345:319-324.
 27. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA, III, Newman JH. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:93-97.

28. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND, Siemieniak DR, Wheeler L, Phillips JA, III, Newman JH, Conneally PM, Ginsburg D, Loyd JE. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997;15:277-280.
29. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Kalachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, Hodge SE, Knowles JA. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737-744.
30. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, Ward K, Yacoub M, Mikhail G, Rogers P, Newman J, Wheeler L, Higenbottam T, Gibbs JS, Egan J, Crozier A, Peacock A, Allcock R, Corris P, Loyd JE, Trembath RC, Nichols WC. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000;37:741-745.
31. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McGaughran J, Pauciulo M, Wheeler L. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345:325-334.

32. Meyrick B. Structure function correlates in the pulmonary vasculature during acute lung injury and chronic pulmonary hypertension. *Toxicol Pathol* 1991;19:447-457.
33. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tuder RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998;101:927-934.
34. Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994;144:275-285.
35. Morrison D, Goldman S, Wright AL, Henry R, Sorenson S, Caldwell J, Ritchie J. The effect of pulmonary hypertension on systolic function of the right ventricle. *Chest* 1983;84:250-257.
36. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-587.
37. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
38. Feigenbaum H. Evaluación ecocardiográfica de las cámaras cardíacas. In Panamericana, editor. *Ecocardiografía*. 1994:132-176.
39. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in

patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. Chest 1998;1250-1256.

40. Moore NR, Scott JP, Flower CD, Higenbottam TW. The relationship between pulmonary artery pressure and pulmonary artery diameter in pulmonary hypertension. Clin Radiol 1988;486-489.
41. Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, Cann CE, Herfkens RJ, Brundage BH. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. Invest Radiol 1984;16-22.
42. Haimovici JB, Trotman-Dickenson B, Halpern EF, Dec GW, Ginns LC, Shepard JA, McLoud TC. Relationship between pulmonary artery diameter at computed tomography and pulmonary artery pressures at right-sided heart catheterization. Massachusetts General Hospital Lung Transplantation Program. Acad Radiol 1997;327-334.
43. Swensen SJ, Tashjian JH, Myers JL, Engeler CE, Patz EF, Edwards WD, Douglas WW. Pulmonary venoocclusive disease: CT findings in eight patients. AJR Am J Roentgenol 1996;167:937-940.
44. Rich, S. Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension. [Http://www.who.int/ncd/cvd/pph.htm](http://www.who.int/ncd/cvd/pph.htm) . 1998.
Ref Type: Electronic Citation
45. Rabinovich RA, Vilaro J, Roca J. [Evaluation exercise tolerance in COPD patients: the 6-minute walking test]. Arch Bronconeumol 2004;40:80-85.

46. Gerardi DA, Lovett L, Oit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1996;9:431-435.
47. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001;119:256-270.
48. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1278-1282.
49. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-117.
50. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-3111.
51. Sandstede JJ, Pabst T, Beer M, Lipke C, Baurle K, Butter F, Harre K, Kenn W, Voelker W, Neubauer S, Hahn D. Assessment of myocardial infarction in humans with (^{23}Na) MR imaging: comparison with cine MR imaging and delayed contrast enhancement. *Radiology* 2001;221:222-228.
52. Reeder SB, Du YP, Lima JA, Bluemke DA. Advanced cardiac MR imaging of ischemic heart disease. *Radiographics* 2001;21:1047-1074.

53. Pabst T, Sandstede J, Beer M, Kenn W, Greiser A, von KM, Neubauer S, Hahn D. Optimization of ECG-triggered 3D ^{23}Na MRI of the human heart. *Magn Reson Med* 2001;164-166.
54. Borthakur A, Shapiro EM, Akella SV, Gougoutas A, Kneeland JB, Reddy R. Quantifying sodium in the human wrist in vivo by using MR imaging. *Radiology* 2002;224:598-602.
55. Komoroski RA, Pearce JM, Newton JE. The distribution of lithium in rat brain and muscle in vivo by ^7Li NMR imaging. *Magn Reson Med* 1997;38:275-278.
56. Schreiber WG, Eberle B, Laukemper-Ostendorf S, Markstaller K, Weiler N, Scholz A, Burger K, Heussel CP, Thelen M, Kauczor HU. Dynamic ^{19}F -MRI of pulmonary ventilation using sulfur hexafluoride (SF_6) gas. *Magn Reson Med* 2001;45:605-613.
57. Salerno M, de Lange EE, Altes TA, Truwit JD, Brookeman JR, Mugler JP, III. Emphysema: hyperpolarized helium 3 diffusion MR imaging of the lungs compared with spirometric indexes--initial experience. *Radiology* 2002;222:252-260.
58. Owers-Bradley JR, FICHELE S, Bennattayalah A, McGloin CJ, Bowtell RW, Morgan PS, Moody AR. MR tagging of human lungs using hyperpolarized ^3He gas. *J Magn Reson Imaging* 2003;17:142-146.

59. Moller HE, Chen XJ, Saam B, Hagspiel KD, Johnson GA, Altes TA, de Lange EE, Kauczor HU. MRI of the lungs using hyperpolarized noble gases. *Magn Reson Med* 2002;47:1029-1051.
60. Lipton MJ, Boxt LM, Hijazi ZM. Role of the radiologist in cardiac diagnostic imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1495-1506.
61. Poustchi-Amin M, Gutierrez FR, Brown JJ, Mirowitz SA, Narra VR. performing cardiac MR imaging:an overview. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2003;11:1-18.
62. Higgins CB. Cardiac imaging. *Radiology* 2000;217:4-10.
63. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *J Nucl Cardiol* 2002;9:240-245.
64. Boxt LM. Radiology of the right ventricle. *Radiol Clin North Am* 1999;37:379-400.
65. Kondo C, Caputo GR, Masui T, Foster E, O'Sullivan M, Stulbarg MS, Golden J, Catterjee K, Higgins CB. Pulmonary hypertension: pulmonary flow quantification and flow profile analysis with velocity-encoded cine MR imaging. *Radiology* 1992;183:751-758.

66. Mostbeck GH, Caputo GR, Higgins CB. MR measurement of blood flow in the cardiovascular system. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:453-461.
67. Mousseaux E, Tasu JP, Jolivet O, Simonneau G, Bittoun J, Gaux JC. Pulmonary arterial resistance: noninvasive measurement with indexes of pulmonary flow estimated at velocity-encoded MR imaging--preliminary experience. *Radiology* 1999;212:896-902.
68. Bogren HG, Klipstein RH, Mohiaddin RH, Firmin DN, Underwood SR, Rees RS, Longmore DB. Pulmonary artery distensibility and blood flow patterns: a magnetic resonance study of normal subjects and of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 1989;118:990-999.
69. Bluemke DA, Boxerman JL, Mosher T, Lima JA. Segmented K-space cine breath-hold cardiovascular MR imaging: Part 2. Evaluation of aortic vasculopathy. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:401-407.
70. Bluemke DA, Boxerman JL, Atalar E, McVeigh ER. Segmented K-space cine breath-hold cardiovascular MR imaging: Part 1. Principles and technique. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:395-400.
71. Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation. *Radiographics* 2002;22:651-671.
72. Szolar DH, Sakuma H, Higgins CB. Cardiovascular applications of magnetic resonance flow and velocity measurements. *J Magn Reson Imaging* 1996;6:78-89.

73. Wilke NM, Jerosch-Herold M, Zenovich A, Stillman AE. Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging: clinical validation and future applications. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:676-685.
74. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, Fleck E. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:432-437.
75. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100:1992-2002.
76. Moore CC, Lugo-Olivieri CH, McVeigh ER, Zerhouni EA. Three-dimensional systolic strain patterns in the normal human left ventricle: characterization with tagged MR imaging. *Radiology* 2000;214:453-466.
77. Alley MT, Shifrin RY, Pelc NJ, Herfkens RJ. Ultrafast contrast-enhanced three-dimensional MR angiography: state of the art. *Radiographics* 1998;18:273-285.
78. Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, Beaudin RA, Riley MF, Parker RA, Douglas PS, Manning WJ. Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:477-484.

79. Jauhiainen T, Jarvinen VM, Hekali PE, Poutanen VP, Penttila A, Kupari M. MR gradient echo volumetric analysis of human cardiac casts: focus on the right ventricle. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:899-903.
80. Jauhiainen T, Jarvinen VM, Hekali PE. Evaluation of methods for MR imaging of human right ventricular heart volumes and mass. *Acta Radiol* 2002;43:587-592.
81. Pattynama PM, Lamb HJ, Van d, V, Van der Geest RJ, van der Wall EE, De RA. Reproducibility of MRI-derived measurements of right ventricular volumes and myocardial mass. *Magn Reson Imaging* 1995;13:53-63.
82. Mohiaddin RH, Hasegawa M. Measurement of atrial volumes by magnetic resonance imaging in healthy volunteers and in patients with myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995;16:106-111.
83. Van Rossum AC, Sprenger M, Visser FC, Peels KH, Valk J, Roos JP. An in vivo validation of quantitative blood flow imaging in arteries and veins using magnetic resonance phase-shift techniques. *Eur Heart J* 1991;12:117-126.
84. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-310.
85. Maier SE, Meier D, Boesiger P, Moser UT, Vieli A. Human abdominal aorta: comparative measurements of blood flow with MR imaging and multigated Doppler US. *Radiology* 1989;171:487-492.

86. Li W, Storey P, Chen Q, Li BS, Prasad PV, Edelman RR. Dark flow artifacts with steady-state free precession cine MR technique: causes and implications for cardiac MR imaging. *Radiology* 2004;230:569-575.
87. Durand EP, Jolivet O, Itti E, Tasu JP, Bittoun J. Precision of magnetic resonance velocity and acceleration measurements: theoretical issues and phantom experiments. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:445-451.
88. Hoogeveen RM, Bakker CJ, Viergever MA. MR phase-contrast flow measurement with limited spatial resolution in small vessels: value of model-based image analysis. *Magn Reson Med* 1999;41:520-528.
89. Arheden H, Saeed M, Tornqvist E, Lund G, Wendland MF, Higgins CB, Stahlberg F. Accuracy of segmented MR velocity mapping to measure small vessel pulsatile flow in a phantom simulating cardiac motion. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:722-728.
90. Brent BN, Berger HJ, Matthay RA, Mahler D, Pytlik L, Zaret BL. Physiologic correlates of right ventricular ejection fraction in chronic obstructive pulmonary disease: a combined radionuclide and hemodynamic study. *Am J Cardiol* 1982;50:255-262.
91. Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham TP, Jr. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 1999;1:7-21.

92. Underwood SR, Firmin DN, Klipstein RH, Rees RS, Longmore DB. Magnetic resonance velocity mapping: clinical application of a new technique. *Br Heart J* 1987;57:404-412.
93. Bogren HG, Klipstein RH, Firmin DN, Mohiaddin RH, Underwood SR, Rees RS, Longmore DB. Quantitation of antegrade and retrograde blood flow in the human aorta by magnetic resonance velocity mapping. *Am Heart J* 1989;117:1214-1222.
94. Rich S, D'Alonzo GE, Dantzker DR, Levy PS. Magnitude and implications of spontaneous hemodynamic variability in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1985;55:159-163.
95. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Bedotto JB, Hillis LD. Underestimation of cardiac output by thermodilution in patients with tricuspid regurgitation. *Am J Med* 1989;86:417-420.
96. Heerdt PM, Pond CG, Blessios GA, Rosenbloom M. Inaccuracy of cardiac output by thermodilution during acute tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg* 1992;53:706-708.
97. Heerdt PM, Pond CG, Blessios GA, Rosenbloom M. Comparison of cardiac output measured by intrapulmonary artery Doppler, thermodilution, and electromagnetometry. *Ann Thorac Surg* 1992;54:959-966.
98. Hoepfer MM, Tongers J, Leppert A, Baus S, Maier R, Lotz J. Evaluation of right ventricular performance with a right ventricular ejection fraction

- thermodilution catheter and MRI in patients with pulmonary hypertension. Chest 2001;120:502-507.
99. Kondo C, Caputo GR, Semelka R, Foster E, Shimakawa A, Higgins CB. Right and left ventricular stroke volume measurements with velocity-encoded cine MR imaging: in vitro and in vivo validation. AJR Am J Roentgenol 1991;157:9-16.
 100. Rehr RB, Malloy CR, Filipchuk NG, Peshock RM. Left ventricular volumes measured by MR imaging. Radiology 1985;156:717-719.
 101. Sechtem U, Pflugfelder PW, Gould RG, Cassidy MM, Higgins CB. Measurement of right and left ventricular volumes in healthy individuals with cine MR imaging. Radiology 1987;163:697-702.
 102. Semelka RC, Tomei E, Wagner S, Mayo J, Kondo C, Suzuki J, Caputo GR, Higgins CB. Normal left ventricular dimensions and function: interstudy reproducibility of measurements with cine MR imaging. Radiology 1990;174:763-768.
 103. Longmore DB, Klipstein RH, Underwood SR, Firmin DN, Hounsfield GN, Watanabe M, Bland C, Fox K, Poole-Wilson PA, Rees RS, . Dimensional accuracy of magnetic resonance in studies of the heart. Lancet 1985;1:1360-1362.
 104. Dinsmore RE, Wismer GL, Miller SW, Thompson R, Johnston DL, Liu P, Okada RD, Saini S, Brady TJ. Magnetic resonance imaging of the heart

- using image planes oriented to cardiac axes: experience with 100 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:1177-1183.
105. Dinsmore RE, Wismer GL, Levine RA, Okada RD, Brady TJ. Magnetic resonance imaging of the heart: positioning and gradient angle selection for optimal imaging planes. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:1135-1142.
 106. Markiewicz W, Sechtem U, Higgins CB. Evaluation of the right ventricle by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1987;113:8-15.
 107. Suzuki J, Sakamoto T, Takenaka K, Kawakubo K, Amano K, Takahashi H, Hasegawa I, Shiota T, Hada Y, Sugimoto T, . Assessment of the thickness of the right ventricular free wall by magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1988;60:440-445.
 108. Bouchard A, Higgins CB, Byrd BF, III, Amparo EG, Osaki L, Axelrod R. Magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1985;56:938-942.
 109. Doherty NE, III, Fujita N, Caputo GR, Higgins CB. Measurement of right ventricular mass in normal and dilated cardiomyopathic ventricles using cine magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 1992;69:1223-1228.
 110. Frank H, Globits S, Glogar D, Neuhold A, Kneussl M, Mlczoch J. Detection and quantification of pulmonary artery hypertension with MR imaging: results in 23 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:27-31.

111. Saito H, Dambara T, Aiba M, Suzuki T, Kira S. Evaluation of cor pulmonale on a modified short-axis section of the heart by magnetic resonance imaging
5. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1576-1581.
112. Turnbull LW, Ridgway JP, Biernacki W, McRitchie H, Muir AL, Best JJ, MacNee W. Assessment of the right ventricle by magnetic resonance imaging in chronic obstructive lung disease
54. *Thorax* 1990;45:597-601.
113. Vick GW, III, Rokey R, Huhta JC, Mulvagh SL, Johnston DL. Nuclear magnetic resonance imaging of the pulmonary arteries, subpulmonary region, and aortopulmonary shunts: a comparative study with two-dimensional echocardiography and angiography. *Am Heart J* 1990;119:1103-1110.
114. Gefter WB, Hatabu H, Dinsmore BJ, Axel L, Palevsky HI, Reichek N, Schiebler ML, Kressel HY. Pulmonary vascular cine MR imaging: a noninvasive approach to dynamic imaging of the pulmonary circulation. *Radiology* 1990;176:761-770.
115. Patel DJ, Schilder DP, Mallos AJ. Mechanical properties and dimensions of the major pulmonary arteries. *J Appl Physiol* 1960;15:92-96.
116. Harris P, Heath D, Apostolopoulos A. Extensibility of the human pulmonary trunk. *Br Heart J* 1965;27:651-659.

117. Harris P, Heath D. The relation between structure and mechanical function in normal pulmonary blood vessels. In Churchill Livingstone, editor. The human pulmonary circulation. London: 1986:48-58.
118. Harris P, Heath D, Apostolopoulos A. Extensibility of the pulmonary trunk in heart disease. *Br Heart J* 1965;27:660-666.
119. Reuben SR. Compliance of the human pulmonary arterial system in disease. *Circ Res* 1971;29:40-50.
120. Tozzi CA, Christiansen DL, Poiani GJ, Riley DJ. Excess collagen in hypertensive pulmonary arteries decreases vascular distensibility. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1317-1326.
121. Mohiaddin RH, Underwood SR, Bogren HG, Firmin DN, Klipstein RH, Rees RS, Longmore DB. Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, training, and coronary artery disease. *Br Heart J* 1989;62:90-96.
122. Abolmaali ND, Esmaeili A, Feist P, Ackermann H, Requardt M, Schmidt H, Vogl TJ. [Reference values of MRI flow measurements of the pulmonary outflow tract in healthy children]. *Rofo* 2004;176:837-845.
123. Tardivon AA, Mousseaux E, Brenot F, Bittoun J, Jolivet O, Bourroul E, Duroux P. Quantification of hemodynamics in primary pulmonary hypertension with magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1075-1080.

124. Paz R, Mohiaddin RH, Longmore DB. Magnetic resonance assessment of the pulmonary arterial trunk anatomy, flow, pulsatility and distensibility. *Eur Heart J* 1993;14:1524-1530.