

1/173/89.

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA SAMARITANA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

INSITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR

ESTUDIO NO INVASIVO DEL VENTRICULO

DERECHO EN PACIENTES CON EPOC

REALIZADORES DEL TRABAJO:

ANDRES CHAVEZ

RESIDENTE MEDICINA NUCLEAR
I.N. ^{Cancerologia}

RICARDO ANIBAL CEPEDA VASQUEZ

RESIDENTE MEDICINA INTERNA

ENRIQUE LONDOÑO PALACIO

RESIDENTE MEDICINA INTERNA

BOGOTA, JUNIO DE 1989.

DIRECTORES DEL TRABAJO

DRA. HELENA GUERRERO
JEFE DE MEDICINA NUCLEAR
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

DR. DANIEL JOSE CHARRIA
JEFE DE UNIDAD CARDIOLOGIA
HOSPITAL DE LA SAMARITANA

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION	1
HIPOTESIS BASICA	11
OBJETIVOS GENERALES	12
TIPO DEL ESTUDIO	13
UNIVERSO Y MUESTRA	14
TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS	15
PERIODO DE EJECUCION	19
ORGANIGRAMA	20
RECURSOS A UTILIZAR	21
BIBLIOGRAFIA	22

INTRODUCCION

Aunque no hay estudios acerca de la prevalencia exacta de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en Colombia, se ha calculado en forma aproximada, con base en el estudio Nacional de Salud, que existen 600.000 personas que pueden sufrir de ella en el país. Comparativamente con los Estados Unidos de Norteamérica cerca de 10 millones de personas sufren de EPOC, a su vez responsable de 100.000 muertes por año, con tasas de morbi-mortalidad especialmente notables en la vejez.

Estas estadísticas son hechas teniendo en cuenta la aceptación de los parámetros clínicos dados por la "American Thoracic Society", en los que definen a la Bronquitis Crónica como "trastorno clínico caracterizado por un exceso de secreción de moco manifestado por tos productiva crónica o recurrente, por muchos días durante un mínimo de 3 meses al año y no menos de 2 años sucesivos"; y al Enfisema como "trastorno caracterizado por distensión anatomopatológica de los espacios aéreos distales a los bronquiolos no respiratorios, acompañado de alteración destructiva de la pared alveolar con disminución de la superficie interna del pulmón"(18). Como vemos dichas definiciones tienen importantes deficiencias ya que la primera puede ajustarse a muchas entidades, y la segunda es una definición mas anatomopatológica que clínica, por ello es

importante conocer los parametros funcionales y anatomopatológicos de dichas entidades definidos por la misma sociedad. Asi la Bronquitis Crónica cursa con volúmenes pulmonares básicamente normales con elevación mínima de la relación Volumen Residual (VR) sobre Capacidad Pulmonar Total (CPT), asociado a importante obstrucción del flujo espiratorio e inspiratorio con trastorno importante del intercambio gaseoso, con hipoxemia sin hipercapnia, al menos en la fase compensada. Hallazgos diferentes a los del Enfisema en que se encuentra un aumento de la CPT y del VR con importante obstrucción al flujo espiratorio sin alteración obstructiva al flujo inspiratorio, y en fases de compensación el intercambio gaseoso se hace normal a pesar de las alteraciones espirométricas.

En cuanto a los parametros anatomopatológicos, en la Bronquitis Crónica se encuentra hiperplasia e hipertrofia de las glandulas productoras de moco, localizadas en la submucosa de los grandes bronquios, con aumento de la relación entre el grosor de las glandulas con respecto al de la pared (Indice de Reid), con metaplasia de las células caliciformes, inflamación crónica, taponamiento mucoso y obliteración fibrosa de las vias aereas menores. Para el Enfisema dichos cambios anatomopatológicos ya han sido contemplados durante el intento de su definición clínica.

Ahora bien, es de enorme importancia destacar por que los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica alteran la funcionalidad del Ventrículo Derecho, así se ha visto en múltiples estudios que dicha disfunción es dependiente de la hipertensión de la arteria pulmonar (6,11,20), la cual es secundaria al aumento de la resistencia vascular pulmonar, debida fundamentalmente a la hipoxemia y a la restricción anatómica del lecho vascular pulmonar y la combinación de estos factores. La hipoventilación alveolar acarrea hipoxemia moderada o severa, con aumento en la concentración de hidrogeniones e hipercapnia. Estas alteraciones producen hipertensión pulmonar por reducción en el calibre de los vasos pulmonares debida a constricción del musculo liso, ya sea por efecto directo o por liberación de sustancias vasoactivas, respuesta que se localiza en los vasos precapilares con diametro menor de 1 mm., y se potencializa por una elevación en la concentración de hidrogeniones, originados en el caso de la acidosis respiratoria, por la retención de anhídrido carbonico o por metabolitos ácidos del tipo del ácido lactico, producidos por metabolismo anaerobico durante la hipoxia (18). Es notable que a menores grados de hipoxia la respuesta presora sobre la arteria pulmonar tiene un efecto discreto, en cambio cuando es severa dicha respuesta es intensa.

La hipoxemia desencadena además hipervolemia, aumento de la viscosidad sanguínea, del gasto cardíaco y desarrollo de

comunicaciones vasculares intrapulmonares entre la circulación pulmonar y la bronquial, hechos que aumentan la hipertensión pulmonar. La hipervolemia que se produce en dicha situación es consecuencia del aumento de la producción de eritropoyetina, con un aumento en la masa de células rojas, con conservación del volumen plasmático dentro de límites normales, secundario a ello el retorno venoso y el gasto cardíaco aumentan, pero la mayor cantidad de sangre en los pulmones disminuye la distensibilidad pulmonar, aumentando el trabajo de la respiración (10,13). Si concomitantemente al aumento del volumen sanguíneo existe un lecho vascular reducido, la hipervolemia contribuirá a la hipertensión pulmonar, en especial durante el ejercicio.

Además Bishop observó que hay una vinculación mecánica directa entre el aumento de la resistencia de las vías aéreas, particularmente durante la espiración, y el aumento de la resistencia vascular pulmonar por compresión de los vasos de resistencia dentro del pulmón en personas con bronquitis crónica (6).

Teniendo en cuenta los factores anteriormente mencionados es importante diferenciar entre Hipertensión Arterial Pulmonar y Cor Pulmonar. La Organización mundial de la salud ha definido al Cor Pulmonare como una entidad caracterizada por agrandamiento del Ventrículo Derecho resultado de trastornos

que alteran la estructura o la función de los pulmones, y a la Hipertensión Pulmonar aislada como un aumento en la presión a nivel de la arteria pulmonar con un incremento en la carga de presión a nivel del ventrículo derecho sin hipertrofia del mismo. Estos cambios a nivel del ventrículo derecho se desarrollan debido a que en condiciones normales, tal ventrículo, es una "bomba" muscular de paredes finas, delgadas y distensibles que se adapta a notables variaciones en el retorno venoso general, sin grandes cambios en su presión de llenado; y gracias a su configuración geométrica, esta cámara es adecuada para la expulsión de volúmenes relativamente grandes de sangre con mínimo acortamiento del miocardio (20); pero cuando aumenta la presión y la resistencia en los vasos pulmonares, el ventrículo derecho no se adapta adecuadamente a la generación de elevadas presiones intracavitarias; y ante pequeños aumentos de la presión arterial pulmonar se acompaña de disminuciones netas en su volumen sistólico, y en respuesta a la sobrecarga tensional duradera impuesta, se produce su agrandamiento.

Durante las últimas décadas se ha estudiado la repercusión hemodinámica sobre el ventrículo derecho en pacientes con hipertensión pulmonar, mediante métodos invasivos como cateterismo cardíaco y métodos no invasivos como el empleo de Talio 201 para detección gamagráfica del miocardio, la

angiocardiografía de un solo paso con radionuclidos y la ecocardiografía, que parecen que son métodos adecuados para identificar la hipertrofia, dilatación y disfunción oculta del ventrículo derecho en pacientes con neumopatía obstructiva crónica.

La gamagrafía con Talio 201 es una técnica de medicina nuclear adecuada para detectar la presencia de hipertrofia ventricular derecha en pacientes con EPOC. La distribución del radionuclido se estima por el flujo regional del miocardio y la masa del musculo cardiaco. Es de notar que mediante dicha tecnica en reposo el ventrículo derecho no es visible, pero Rabinovitch y colaboradores en 1976 demostraron que en la rata con hipoxia crónica e hipertrofia ventricular derecha se visualizaba mediante estas técnicas el ventrículo derecho (21), pudiendose utilizar para cuantificar la gravedad de la hipertrofia. En estudios ulteriores (5,14), se ha evaluado la utilidad de la gamagrafía con talio 201 en diversos individuos con sobrecarga volumétrica y tensional del ventrículo derecho y su visualización guarda relación con incremento de la presión sistólica en dicha cámara, y tambien de la resistencia de los vasos pulmonares. Berger y Waekers en la decada del 70 demostraron una mayor disfunción del ventrículo derecho (esto es disminución de la fracción de eyección de dicho ventrículo), en pacientes con hipoxemia y obstrucción de las vías aereas, obteniendo datos que sugieren que la notable captación de Talio

201 por el ventrículo derecho, en neumopatías obstructivas crónicas, pudiera ser un indicador temprano de hipertrofia de dicha cámara, así como de anomalías en su capacidad funcional(4).

Ahora bien desde hace varios años se han venido realizando otro tipo de técnicas con radioisótopos, así Mullins y colaboradores publicaron un método para determinar los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo. Estos investigadores inyectaban tecnecio 99m directamente en el ventrículo izquierdo del perro, y registraron los de la cámara de centelleo en una cinta de video, con registro simultáneo del ECG. Después de registrar los datos se volvió a reproducir la cinta y con una cámara fotográfica se registraron las imágenes de aquellos fenómenos que se producían durante la onda T del ECG (final de la sístole) o del complejo QRS (final de la diástole) durante los pocos latidos en que el trazador estaba en el ventrículo izquierdo. De estas imágenes se delineó el ventrículo izquierdo, y se calcularon los volúmenes relativos.

En 1972, Weber y colaboradores publicaron técnicas mejores para determinar directamente la función ventricular a partir de las curvas de tiempo-actividad registradas por ordenador o por cintas magnéticas. En esta primera comunicación se sugirió que se podía calcular el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco, el volumen de eyección hacia adelante, la fracción de eyección ventricular derecha a izquierda, el volumen telediastólico

ventricular derecho e izquierdo, y el volumen sanguíneo pulmonar. En el momento la técnica de primer paso implica el registro de la actividad del tecnecio 99m en su recorrido a través de la circulación central. Los picos y los valles en la curva tiempo-actividad corresponden a la telesístole, respectivamente. Estas determinaciones tienen la ventaja de ser independientes de las suposiciones geométricas y se pueden determinar con seguridad, mediante el uso de un sistema de computación.

Brant y colaboradores y Korr y colaboradores (8,9,23) encontraron una relación inversa entre la fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD) medida por medicina nuclear y la presión media de la arteria pulmonar medida por hemodinamia. Cuando la FEVD es del 40% o menos se tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 100% en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar, constituyéndose en el estudio ideal, no invasivo, para este propósito y se recomienda en todo paciente con enfermedad pulmonar(14). Una FEVD del 45% o más está siempre asociada con una presión media de la arteria pulmonar normal.

Otro aspecto importante es el obtenido mediante la electrocardiografía escalar convencional de 12 derivaciones en los pacientes con EPOC. Los criterios para afirmar que existe agrandamiento del ventrículo derecho (ver tabla No.1) pueden no ser concluyentes cuando aparezcan incrementos tempranos, pero

importantes del ventrículo señalado en la neumopatía obstructiva crónica, debido a factores como cambios en la capacidad pulmonar total y rotación o desplazamiento del corazón (12,15). De este modo esta técnica se ha visto, que solo tiene una sensibilidad del 33% para detectar agrandamiento del ventrículo derecho o signos indirectos de sobrecarga del mismo (20); es de todos modos valiosa, pues tiene un valor predictivo para la supervivencia de los sujetos. Así, Kok-Jensen en el año de 1975 señaló la escasa supervivencia de sujetos que evidenciaban un eje-QRS entre + 90 y 180 grados y una amplitud de 0.20 mv. o más de la onda P en la derivación DII, con solo un 37 y 42% de supervivencia respectivamente a 4 años en los sujetos con dichas alteraciones (16).

La electrocardiografía de precordiales derechas extremas, entendiéndose por tal V3R, V4R, V5R y V6R, se ha utilizado de manera convencional para el diagnóstico de infarto agudo del miocardio del ventrículo derecho, pero no se han realizado estudios con dichas derivaciones en pacientes con EPOC para determinar su utilidad en el diagnóstico más precoz de las alteraciones en cuanto a tamaño y sus relaciones con presiones del ventrículo derecho, las cuales podrían tener una mayor sensibilidad que las precordiales derechas convencionales (V1 a V3), para detectar dichos hallazgos.

Estos metodos de estudio aunados (espirometria, medicina nuclear, y electrocardiografia), podrian aportar mayores datos acerca del reconocimiento precoz de dichas transtornos funcionales del ventriculo derecho, en pacientes con neumopatia obstructiva crónica, pudiendose realizar estudio adicional sobre respuestas a diferentes tratamientos médicos, habiendose determinado la correlación de dichas pruebas en el presente trabajo.

TABLA No. 1.

CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS
PARA DIAGNOSTICO DE HIPERTROFIA
VENTRICULAR DERECHA

-
1. COCIENTE DE R SOBRE S EN LA DERIVACION V5 O V6 MENOR O IGUAL A 1.
 2. S DE V5 O V6 MAYOR O IGUAL A 7 m.m.
 3. DESVIACION A LA DERECHA DEL EJE ELECTRICO A MAS DE 90 GRADOS.
 4. ONDA P PULMONAR (ONDA O MAYOR DE 2.5 m.m. EN LAS DERIVACIONES DII, DIII, AVF.
 5. ONDAS P ISOELECTRICAS EN DI O DESVIACION DEL EJE A LA DERECHA DEL VECTOR P.
 6. INDICE DE CABRERA: $RV1/RV1+SV1$ MAYOR O IGUAL A 0.5
 7. INDICE DE SOKOLOW DERECHO: $RV1+SV6$ MAYOR O IGUAL A 13 m.m.
-

HIPOTESIS BASICA

Los métodos de estudio con técnicas no invasivas, tales como espirometría, la medición de la fracción de eyección del ventrículo derecho por medicina nuclear, y la electrocardiografía convencional con precordiales derechas extremas, podrian tener alguna intercorrelacion en cuanto a la función del ventrículo derecho en los pacientes con Neumopatia Obstructiva Crónica, que pudiese cuantificar y reflejar en forma más precoz la disfunción y la gravedad de dicho transtorno, y mediante estudios adicionales valorar el factor predictivo y/o de respuesta a un determinado tratamiento.

OBJETIVOS GENERALES

El fin que se propone el siguiente trabajo es tratar de establecer:

1. Si existe algun tipo o patron electrocardiografico especifico de los pacientes con EPOC a nivel de las precordiales derechas extremas, entendiendose por tales V3R, V4R, V5R y V6R.
2. Si hay alguna correlación directa o indirecta entre la alteración de la funcion pulmonar de los pacientes con EPOC (medida por espirometría) y la alteración de la función hemodinámica del Ventrículo Derecho (medida por medicina nuclear).
3. Si la alteracion funcional del Ventrículo Derecho (vista por medicina nuclear), dada por la repercusion hemodinamica de la patologia pulmomar del paciente con EPOC, se ve correlacionada en algun modo con las alteraciones electrocardiograficas a nivel de las precordiales derechas extremas.
4. Si la intercorrelación de estos metodos puede predecir en forma más precoz la disfunción del Ventrículo Derecho.
5. Observar si los pacientes con Neumopatia obstructia crónica se benefician en algun modo con la terapia con medicamentos anticálcicos.

TIPO DEL ESTUDIO.

Abierto , prospectivo. y comparativo.

METODOLOGIA

UNIVERSO Y MUESTRA

Para evaluar los objetivos propuestos se incluirán en el trabajo un mínimo de 20 pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica que ingresen al Hospital Universitario de la Samaritana, y que cumplan con los siguientes criterios de inclusión:

1. Historia clínica evolutiva compatible con EPOC.
2. EPOC del tipo Enfisematoso o Bronquítico Crónico que se encuentre compensado.
3. Pacientes que no cursen con HTA sistémica de repercusión hemodinámica significativa.

TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

El trabajo se llevara a cabo en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina interna o del servicio de la Consulta Externa del Hospital Universitario de la Samaritana, que cumplan con los criterios de inclusión previamente establecidos.

El estudio se dividira en tres partes a saber:

- la primera con el objeto de determinar los patrones electrocardiograficos en precordiales derechas extremas en sujetos sanos o sin EPOC, y poder establecer durante la etapa de análisis del estudio patrones comparativos a los obtenidos en pacientes con EPOC, para lo cual se tomara una población de individuos normales agrupada por edades con un mínimo de 20 sujetos por grupo en la siguiente forma:

- . Grupo A: De 15 a 30 anos.
- . Grupo B: De 31 a 45 anos.
- . Grupo C: De 46 a 60 anos.
- . Grupo D: De 60 anos en adelante.

- la segunda: en la cual, una vez valorados los pacientes con EPOC e informados de los métodos y objetivos generales del estudio, se les realizara:

1. Exámenes de tipo general entre los que se solicitaran Cuadro Hemático Completo, Radiología PA y Lateral de Torax y Gasimetría Arterial.
2. Electrocardiograma de superficie convencional de 12 derivaciones más precordiales derechas extremas (V3R a V6R).
3. Espirometría la cual se realizara con suspensión de Broncodilatadores mínimo por un periodo de 24 a 48 horas.
4. Estudio de medicina nuclear del ventrículo derecho. Para adquirir el estudio se utilizara una gamacamara Siemens Modelo ORBITER de 37 tubos fomultiplicadores y dotada con un colimador de agujeros paralelos, en conexión con un computador Siemens MAXDELTA.

Se realizara inicialmente una angiocardiografía de primer paso acoplado con ECG (gated) y posteriormente un estudio de equilibrio teniendo en cuenta las siguientes indicaciones:

- se inyecta por via endovenosa pirofosfatode estaño a dosis de 15 ucg/kg (con el fin de permitir el marcaje de los globulos rojos para la técnica de equilibrio) y media hora mas tarde se inyectan por la misma via 20 mCi tecnecio 99, en forma de pertenectato ($^{99m}\text{TcO}_4$), en bolo.

- la adquisición de los datos se realiza en una proyección oblicua anterior derecha entre 15 y 30 grados, se inicia cuando la actividad se aprecia en vena cava superior y se suspende cuando la actividad es evidente en los campos pulmonares, de

esta manera se obtienen de 5 a 10 ciclos cardiacos (13,15). Treinta minutos mas tarde se inicia el estudio de equilibrio, adquiriendose los datos en coordinación con el ECG en proyección oblicua anterior izquierda entre 25 y 35 grados y con 15 grados de inclinación caudal (14,15). El estudio se termina cuando se alcancen 6 millones de cuentas.

Los calculos se hacen mediante un computador que determina la fracción de eyección del ventrículo derecho analizando la curva de tiempo actividad en el caso del primer paso, y con la formula: $FE = (FD - FS) / FD$, dado en porcentaje, para el estudio de equilibrio (13,14,15).

Tecnica del Bolo: En una llave de tres vías se conecta un pericraneal, # 18 a 20, que esta canalizando una vena del paciente en un punto no más distal al pliegue antecubital . En el extremo opuesto se ajusta una jeringa con 10 ml de solución salina y en la via restante una jeringa con el pertecnatato en un volumen menor a un mililitro. Se pasa el tecnecio a la pericraneal y posteriormente, con la ayuda de la solución salina se inyecta el contenido del pericraneal en un lapso no mayor de dos segundos de una forma suave y sostenida para evitar el fraccionamiento del bolo. (14)

Se tomara como grupo control entre 10 y 20 sujetos normales desde el punto de vista cardiovascular a los cuales se les realizaran los mismos estudios con el fin de obtener los

patrones normales de nuestra población.

- la tercera en la cual posterior al procedimiento gamagráfico, se les iniciara terapia a todos los pacientes con un vasodilatador del tipo de los anticálcicos (Nitrendipina con dosis 10 a 20 mgr dia, segun su tolerancia hemodinámica), y se les repetira a las 12 semanas de instaurada dicha terapéutica, procedimiento de medicina nuclear ya descrito.

PERIODO DE EJECUCION

El trabajo se realizara durante un periodo de seis meses a partir de la aprobacion del protocolo.

O R G A N I G R A M A .

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

DIRECCION

DRA. HELENA GUERRERO
(JEFE DE MEDICINA NUCLEAR)

HOSPITAL DE LA SAMARITANA

DIRECCION

DR. DANIEL CHARRIA R
(JEFE DE CARDIOLOGIA)

REALIZACION

ENRIQUE LONDONO PALACIO
RES. II MEDICINA INTERNA.

RICARDO A. CEPEDA VASQUEZ
RES. II MEDICINA INTERNA.

ANDRES CHAVEZ
RES. MEDICINA NUCLEAR

RECURSOS A UTILIZAR

El trabajo se realizara en forma interdisciplinaria con la ayuda de los departamentos de Medicina Interna, Neumología, Cardiología (donde se realizará la toma de electrocardiogramas), Alergias e inmunología (sitio en que se efectuara estudio espirométrico); departamentos todos ellos del Hospital Universitario de la Samaritana. Y el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerologia en donde se efectuara estudio de medicina nuclear del Ventrículo Derecho.

BIBLIOGRAFIA

1. ABEL, F. and WALDHAUSEN, J.A.: Effects of alterations in pulmonary vascular resistance on right ventricular function. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 54:886-894, 1967.
2. ALPERT, J.S.: Pulmonary hypertension and cardiac function in chronic obstructive pulmonary disease. Chest, 75:651-652, 1979.
3. BERGER, H.J., MATTHAY, R.A. et al.: Assessment of cardiac performance with quantitative radionuclide angiocardiology. Right ventricular ejection fraction with reference to findings in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Cardiol., 41:897-905, 1978.
4. BERGER, H.J., WACKERS, F., MAHLER, D., et al.: Right ventricular visualization on thallium-201 myocardial images in chronic obstructive pulmonary disease: relationship to right ventricular function and hypertrophy. Circulation, 62(suppl.III):103, 1980.
5. BERGER, H.J., GOTTSCHALK, A. and ZARET, B.L.: Radionuclide assessment of right and left ventricular performance. Radiol Clin.N.Am., in press.

6. BISHOP, J.M.: Cardiovascular complications of chronic bronchitis and emphysema. *Med. Clin. N. Am.*, 57:771-780, 1973.
7. BORDEN, C.W., WILSON, R.H. et al.: Pulmonary hypertension in chronic pulmonary emphysema. *Am. J. Med.*, 8:701-709, 1950.
8. BRENT, N.B., Et al: Noninvasive diagnosis of pulmonary arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: right ventricular ejection fraction at rest. *Am. J. Cardiol.*, 53:1394-1353.
9. BRENT, N.B., Et al.: Physiologic correlates of right ventricular ejection fraction in chronic obstructive pulmonary disease: a combined radionuclide and hemodynamic study. *Am. J. Cardiol.*, 50:255-261, 1982.
10. BURROWS, B., KETTEL, L.S., NIDEN, A.H., et al.: Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.*, 286:912-918, 1972.
11. COHEN, H.A., BAIRD, M.G., ROULEAU, J.R., et al.: Thallium-201 imaging in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*, 54:790-795, 1976.

12. ELLIS, J.H., KIRCH, D., and STEELE, P.P.: Right ventricular ejection fraction in severe chronic airway obstruction. Chest (suppl.), 71:281-282, 1977.
13. FREEMAN, F., JHONSON.: Clinical imaging. Grune & Stratton, inc. 3 edicion. Orlando U.S.A.: 414-429, 1984.
14. GERSON, M.C.: Cardiac nuclear medicine. Mc Graw-Hill Book Company. 1 edicion. U.S.A: 53-84, 161-172, 1987.
15. GOTTSCHALK, A. HOFFER, P.B. POTCHEN, E.J.: Diagnostic Nuclear Medicine. Golden's Diagnostic Radiology. 2 edicion. Baltimore, U.S.A: 372-373, 1988.
16. HARVEY, R.M., FERRER, M.I., RICHARDS, E.W. Jr., et al: Influence on chronic pulmonary disease on the heart and circulation. Am. J. Med., 10:719-738, 1951.
17. HUTCHINS, S.W., MURPHY, L.M, et al: Avances recientes en el diagnostico electrocardiografico de hipertrofia ventricular. Clin. card. de N. Am. 3:467-487, 1987.
18. KHAJA, F., PARKER, J.O.,: Right and left ventricular performance in chronic obstructive lung disease. AM. Heart J., 82:319-327, 1971.

19. KHAJA, F., ALANN, M., GOLDSTEIN, S., et al: Diagnostic value of visualization of the right ventricle using thalium-201 myocardial imaging. *Circulation*, 59:182-188, 1979.

20. KILCOYNE, M.M., DAVIS, A.L., and FERRER. M.I.: A dynamic electrocardiographic concept useful in the diagnosis of cor pulmonare. *Circulation*, 52:903-924, 1970.

21. KOK-JENSEN. A.: Simple electrocardiographic features of importance for prognosis in severe chronic bronchial obstruction. *Scand. J. Resp. Dis.*, 56:273-286, 1985.

22. KONDO, M., KUBO, A., YAMAZAKI, H., et al: Thallium-201 myocardial imaging for evaluation of right-ventricular overloading. *J. Nucl. Med.*, 19:1197-1203, 1978.

23. KORR, K.S., Et al: Hemodynamic correlates of right ventricular ejection fraction measured with gated radionuclide angiography. *Am.J.Cardiol.*, 49:71-76, 1982.

24. MALDONADO, D., RESTREPO, J.: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. *Neumología. Fundamentos de Medicina*. pg. 115-139. 3 ed. 1986.

25. MATTHAY, R.A., BERGER, H.J., DAVIES, R.A., et al: Right and left ventricular exercises performance in chronic obstructive pulmonary disease: Radionuclide assessment. Ann Intern. Med., 93:234-239, 1980.

26. MATTHAY, R.A., BERGER, H.J.: Capacidad funcional del aparato cardiovascular en neumopatias obstructivas cronicas. Clin. Med. N. Am. 3:487-517, 1981.

27. SHINE, K.I., PERLOFF, J.K., CHILD, J.S., et al: Noninvasive assessment of myocardial function. Ann. Intern. Med., 92:78-90, 1980.

28. SLLUTSKY, R.A., ACKERMAN, W., KARLINER, J.S., et al: Right and left dysfunction in patients with chronic obstructive lung disease: assessment by first-past radionuclide angiography. Am. J. Med., 68:197-205. 1980.

29. STANBROOK, H.S., MORRIS, K.G.: LA Nitrendipina Reduce la Hipertensión Hipoxica Pulmonar Aguda y Crónica en Ratas. J. Of Cardivasc. Pharmacology. 9(suppl 4):558-564, 1988

30. STOEPEL, K. HEISE, A.: Pharmacologic studies of antihypertensive effect of nitrendipine. Br. Heart Journal., 31::2056-61. 1981

Instituto Nacional de Cancerología



INC002537