

Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardíaca diastólica

Mario Jorge García

Laboratorio de Ecografía. Departamento de Cardiología. Fundación Cleveland Clinic. Cleveland. EE.UU.

A pesar de la importancia de la disfunción diastólica en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, la relevancia del diagnóstico y tratamiento de este síndrome está poco reconocida en la práctica clínica. Publicaciones recientes sugieren que en un 30-50% de pacientes con insuficiencia cardíaca la causa primaria es una disfunción diastólica. Varios estudios también demuestran que en un número importante de pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica la función diastólica suele determinar la sintomatología, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Otros datos preliminares sugieren que la disfunción diastólica es una causa importante de intolerancia al esfuerzo en pacientes con hipertensión arterial crónica. En este artículo se discutirán los conceptos más actuales en relación con los mecanismos, el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción diastólica.

Palabras clave: *Diástole. Insuficiencia cardíaca. Ecografía. Doppler.*

Diagnosis and Therapeutic Guidance of Diastolic Heart Failure

Despite diastolic dysfunction is recognized to play a major role in the pathophysiology of heart failure, the importance of an accurate diagnosis and treatment of this syndrome in clinical practice is poorly established. Recent publications suggest that diastolic dysfunction is the primary cause of heart failure in 30-50% of patients. Several studies also show that, in a significant number of patients with systolic dysfunction, diastolic function is the major determinant of their symptomatic status, their response to treatment and their outcome. Other preliminary data suggest that diastolic dysfunction is an important cause of exercise intolerance in patients with chronic hypertension. This paper discusses the most recent concepts related to the mechanisms, the diagnosis and the treatment of diastolic dysfunction based on diagnostic imaging techniques.

Key words: *Diastole. Congestive heart failure. Echocardiography. Doppler.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances terapéuticos alcanzados en las últimas 2 décadas, la insuficiencia cardíaca sigue siendo uno de los síndromes de mayor prevalencia, con una mortalidad que alcanza el 50% a los 5 años y costes que superan 10 billones de dólares por año en

los EE.UU.¹. Estudios epidemiológicos auguran un aumento importante de la prevalencia de la insuficiencia cardíaca en el futuro, relacionado con el incremento de la expectativa de vida en la población general², y a la prevención de la muerte súbita con el uso del defibrilador implantable³. Se ha establecido que un 30-50% de pacientes que presentan el diagnóstico de insuficiencia cardíaca tiene fracción de eyección normal⁴. Además, hoy día se reconoce que la disfunción diastólica desempeña un papel importante en la sintomatología de las cardiomiopatías, enfermedades valvulares, enfermedad isquémica e hipertensión arterial⁵. A pesar de que la esperanza de vida en la insuficiencia cardíaca diastólica es mejor que en la disfunción sistólica, estudios recientes indican que ésta se encuentra reducida con relación a la población normal⁴.

La disfunción diastólica puede definirse como la condición en la cual, para mantener gasto cardíaco

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. M.J. García, MD, FACC.
Desk F-15, Division of Cardiology.
The Cleveland Clinic Foundation.
9500, Euclid Avenue. Cleveland, OH 44195. EE.UU.
Correo electrónico: garciam@ccf.org

ABREVIATURAS

(-) dP/dt : velocidad de descenso máxima de la presión ventricular.
 τ : tiempo de la constante de relajación isovolumétrica.
 A: onda de contracción auricular en el flujo Doppler mitral.
 Am: velocidad diastólica del miocardio obtenida por Doppler tisular durante la contracción auricular.
 AR: flujo reverse hacia las venas pulmonares durante la contracción auricular.
 $AR_{dur} - A_{dur}$: diferencia entre la duración de la onda de contracción auricular retrógrada del flujo venoso pulmonar y la onda de contracción auricular anterógrada en el llenado ventricular.
 ATP: adenosintrifosfato.
 BNP: péptido natriurético.
 C_v : distensibilidad ventricular.
 Ca^{++} : calcio.
 D: onda de llenado auricular durante la fase de llenado temprano en el flujo venoso pulmonar.
 dp: cambio de presión.
 dV: cambio de volumen.
 E_t : elasticidad tisular.
 E: onda de llenado protodiastólico en el flujo Doppler mitral.
 E_{DT} : tiempo de desaceleración del llenado protodiastólico.
 Em: velocidad diastólica del miocardio obtenida por Doppler tisular durante el llenado precoz.
 h: grosor de la pared ventricular.
 p_a : presión auricular.
 p_v : presión ventricular.
 Sm: velocidad sistólica del miocardio obtenida por Doppler tisular.
 S: onda de llenado de la aurícula durante la sístole ventricular en el flujo venoso pulmonar.
 v: velocidad.
 vp: pendiente de la velocidad de propagación del flujo ventricular por Doppler modo M color.

normal, la presión de llenado se encuentra aumentada. Por tanto, pacientes con disfunción diastólica pueden manifestar una variedad de síntomas, desde disnea de esfuerzo hasta insuficiencia cardíaca avanzada.

FISIOPATOLOGÍA

Por convención, la diástole ventricular izquierda se extiende desde el momento del cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral, y su duración suele ser de dos tercios del ciclo cardíaco en reposo (fig. 1). Durante el ejercicio, la duración de la diástole se acorta, proporcionalmente, más que la sístole, abarcando un 50% de la duración total. La prime-

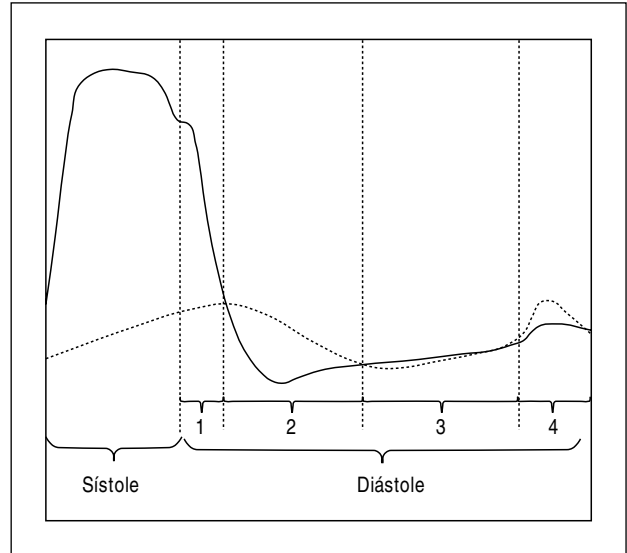


Fig. 1. Fases del ciclo cardíaco. La línea continua representa la presión ventricular. La línea intermitente representa la presión auricular simultáneamente. Fase 1: relajación isovolumétrica; fase 2: llenado precoz; fase 3: diastasis; fase 4: contracción auricular.

ra fase diastólica, desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral, constituye el período de relajación isovolumétrica. Durante este período, la presión intraventricular disminuye con rapidez antes del inicio del llenado ventricular. Éste abarca tres fases en pacientes con ritmo sinusal. La fase de llenado precoz comienza con la apertura de la válvula mitral, al disminuir la presión intraventricular por debajo del valor de la presión auricular. La segunda fase, o fase de equilibrio, es apreciable en pacientes con función diastólica normal y baja frecuencia cardíaca. Durante esta fase, el volumen ventricular se mantiene constante debido al equilibrio de la presión auriculoventricular. Finalmente, la fase de llenado por contracción auricular depende, como su nombre indica, del aumento en la presión por la contracción auricular. Varios parámetros fisiológicos interactúan en la diástole ventricular⁶⁻⁸ (tabla 1). Entre éstos, los más fundamentales son la relajación y la distensibilidad ventricular, y la contracción auricular.

TABLA 1. Factores contribuyentes a la diástole

Relajación ventricular
Distensibilidad ventricular
Contractilidad auricular
Presión y volumen de llenado (precarga)
Presión arterial (poscarga)
Distensibilidad pericárdica
Dependencia interventricular
Presión intratorácica
Activación neurohormonal
Frecuencia cardíaca
Intervalo de conducción eléctrica auriculoventricular
Conducción eléctrica intraventricular

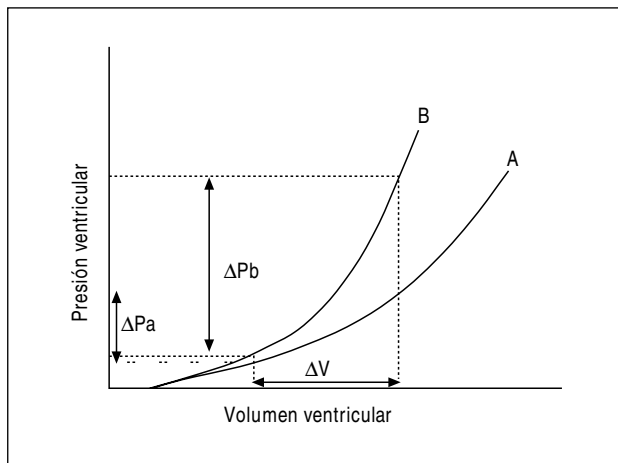


Fig. 2. Distensibilidad ventricular en un sujeto normal (A) comparado con un sujeto con disfunción diastólica (B). Dado el mismo aumento en el volumen ventricular (DV), el aumento en la presión es mayor en el sujeto con disfunción diastólica (ΔP_B).

Relajación ventricular

La relajación (lusitropismo) de las fibras musculares cardíacas es una propiedad activa que emplea energía en forma de adenosintrifosfato (ATP). Dicha energía es requerida para transferir los iones de Ca^{++} del citoplasma de vuelta al retículo sarcoplasmático, reactivando el efecto inhibitorio del complejo troponina-tropomiosina⁹ y permitiendo, a su vez, la disociación de los filamentos de actina y miosina. La relajación no sólo depende de la disponibilidad de energía, sino también de la abundancia de los iones de Ca^{++} en el citoplasma¹⁰. El efecto de la relajación de las fibras musculares cardíacas resulta en un descenso súbito de la presión en el ventrículo izquierdo. La velocidad a la que disminuye la presión durante el período de relajación isovolumétrico refleja directamente la velocidad de relajación de las fibras musculares. Esta velocidad puede medirse con técnicas invasivas y suele definirse como la velocidad de descenso máxima $(-dP/dt)$ o como el tiempo de la constante de relajación isovolumétrica (τ)^{11,12}. Varios estudios han demostrado que en el ventrículo izquierdo normalmente el ápex se relaja con más rapidez y antes que los segmentos medios y basales, causando un efecto de succión. Esta succión ha sido cuantificada invasivamente por medición simultánea de gradientes de presión en varias localizaciones de la cavidad ventricular, y en ventrículos normales se ha demostrado una diferencia apicobasal de 1-3 mmHg. Datos preliminares indican que en sujetos normales la succión aumenta durante el ejercicio y en pacientes con fallo cardíaco este incremento predice de manera directa la capacidad aeróbica¹³. Es importante reconocer que la relajación ventricular está directamente relacionada con la contractilidad. Estudios realizados por Torrent-Guasp sugieren inclu-

so que la succión apical es causada por la contracción de ciertos fascículos musculares, dada la arquitectura espiral del ventrículo izquierdo¹⁴.

Distensibilidad ventricular

La distensibilidad depende de la relación entre el «estiramiento» de la fibra miocárdica y el «estrés» (fuerza aplicada por superficie). Dicha relación resulta afectada por la relajación activa de los sarcómeros y por el contenido relativo de fibras elásticas y colágenas en el tejido conectivo. Estas fibras determinan el tamaño y la forma anatómica del ventrículo izquierdo, y forman la matriz que permite convertir el acortamiento y alargamiento de las fibras musculares en cambios de presión¹⁵⁻¹⁷. La relación entre «estiramiento» y «estrés» de las fibras colágenas es exponencial. La fuerza requerida para estirar las fibras es baja inicialmente, pero aumenta de manera geométrica a medida que las fibras son estiradas¹⁸. Este fenómeno explica que, aun en sujetos normales, la sobrecarga excesiva de volumen puede resultar en el desarrollo de fallo cardíaco. La distensibilidad del ventrículo izquierdo (C_v) puede disminuir: a) al reducirse la elasticidad (E_t) tisular debido al aumento en la densidad de las fibras colágenas en respuesta a factores humorales (angiotensina, noradrenalina, etc.), y/o b) al aumentar el grosor parietal, como ocurre de manera habitual en respuesta a la elevación crónica en la presión arterial. El grosor de la pared ventricular es un parámetro importante en el estudio de la función diastólica. En general, éste se encuentra anormalmente aumentado en las cardiomiopatías hipertróficas y restrictivas. Debido a la relación entre la distensibilidad ventricular (C_v) y el grosor de la pared ventricular (h), en ventrículos con diámetro normal y grosor aumentado, la distensibilidad disminuye aun cuando la elasticidad (E_t) tisular es normal, ya que:

$$C_v \propto \frac{E_t}{h}$$

Hemodinámicamente, la C_v puede definirse como la relación entre el cambio de volumen y el cambio de presión (dV/dp), o como la constante de volumen ventricular (volumen requerido para aumentar la presión ventricular por un factor de e , 2,718, $V_v k$). Dado el mismo volumen de llenado, en un ventrículo con C_v normal el aumento en la presión es menor que un ventrículo con una C_v reducida (fig. 2).

Contractilidad auricular

La función auricular izquierda depende de su precarga, poscarga y contractilidad¹⁹. La precarga auricular (volumen auricular al final de la fase de llenado ventricular temprano) afecta directamente a la fuerza de contracción auricular, de acuerdo con la ley de

TABLA 2. Causas de disfunción diastólica

Hipertensión arterial
Senilidad
Enfermedad isquémica coronaria
Diabetes
Cardiopatía dilatada
Cardiopatía hipertrófica
Cardiopatías restrictivas*
Pericarditis constrictiva

* Amiloidosis, postirradiación, enfermedad de Fabry, enfermedades de depósito del glucógeno y otras.

Starling: el volumen determina el estiramiento de las fibras musculares, el cual, a su vez, determina directamente el acortamiento y, por tanto, el volumen de eyección auricular. En pacientes con relajación ventricular anormal o incompleta debido a elevación de la frecuencia cardíaca o a bloqueo de primer grado, el volumen de precarga auricular se encuentra aumentado, lo que conlleva a un volumen de eyección auricular mayor. Este mecanismo permite mantener el gasto cardíaco en pacientes con alteraciones de la relajación ventricular, sobre todo durante el ejercicio. Por tanto, el desarrollo de fibrilación auricular puede conllevar una disminución del gasto cardíaco y la aparición de síntomas congestivos en estos sujetos. La distensibilidad ventricular constituye la poscarga de la aurícula izquierda. La contracción auricular es inefectiva cuando la C_v está reducida, debido a que parte del volumen de eyección auricular va en dirección retrógrada al no existir válvulas en las venas pulmonares. Varios factores que afectan a la contractilidad ventricular, como la sobrecarga crónica de volumen y presión, pueden igualmente afectar a la contractilidad auricular. Ésta también suele disminuir, en las miocardiopatías infiltrativas y en pacientes con fibrilación auricular, inmediatamente después de la cardioversión²⁰.

Todas estas propiedades combinadas permiten mantener un volumen de eyección y un gasto cardíaco adecuados bajo una presión de llenado normal. Los pacientes con disfunción diastólica pueden presentar varios grados de alteraciones en una o varias de estas propiedades, así como manifestar síntomas que oscilan entre una ligera disnea de esfuerzo y un edema pulmonar y periférico.

ETIOLOGÍA

La hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y la senilidad son las causas más comunes de disfunción diastólica (tabla 2). La miocardiopatía hipertensiva es responsable de un tercio de las hospitalizaciones por fallo cardíaco²¹ y de un 50% de los casos de edema agudo pulmonar que se presentan a la sala de emergencia sin hipotensión²². La hipertensión arterial crónica aumenta el estrés parietal e induce la hipertrofia

de los sarcómeros en paralelo, incrementando el grosor parietal²³. Factores humorales, como el aumento de la angiotensina II y de las concentraciones circulantes de insulina, se han relacionado con desarrollo de hipertrofia del miocardio y con el incremento de la expresión de colágeno tipo II en la matriz extracelular. La hipertrofia muscular y el aumento en el grosor de la matriz colágena evitan la dilatación progresiva y mantienen estable el estrés parietal pero, al mismo tiempo, causan disminución en la distensibilidad. Estudios experimentales y en humanos han demostrado, además, que en estos pacientes tanto la presencia de isquemia aguda como el aumento abrupto en la presión arterial resultan en un aumento aún mayor de la rigidez ventricular y en las presiones de llenado, contribuyendo al desarrollo del síndrome de edema agudo pulmonar.

La prevalencia del fallo cardíaco diastólico va en aumento con la edad de la población. Entre la tercera y la novena décadas se estima que la masa ventricular aumenta unos 1-1,5 g por cada año de vida²⁴. Estudios patológicos en sujetos normales de edad avanzada han demostrado un aumento en el grosor de las fibras musculares y en el contenido de colágeno tipo II y, por tanto, una reducción en la distensibilidad ventricular²⁵. Estas anomalías pueden conllevar una disminución de la capacidad aeróbica durante el ejercicio, así como el desarrollo de síntomas de disnea y bajo gasto cardíaco en muchos sujetos de edad avanzada que desarrollan fibrilación auricular.

La enfermedad coronaria puede afectar a la relajación por limitación del sustrato energético durante episodios de isquemia aguda. En pacientes con infarto previo y/o hipertensión arterial crónica, donde existe fibrosis intersticial que afecta a la distensibilidad ventricular²⁶, los episodios de isquemia pueden ocasionar el desarrollo de un edema pulmonar.

Las cardiopatías restrictivas constituyen un grupo de alteraciones caracterizadas por un volumen ventricular reducido y una disminución de la distensibilidad²⁷. El aumento en el grosor de la pared ventricular en estos pacientes es causado por infiltración intersticial sin hipertrofia muscular. Por tanto, el diagnóstico suele establecerse al existir disparidad entre los hallazgos electrocardiográficos de bajo voltaje y la presencia de aumento en el grosor de la pared ventricular en el ecocardiograma. La fracción de eyección puede estar reducida en pacientes con miocardiopatías restrictivas graves, aunque los volúmenes del ventrículo izquierdo permanecen reducidos. Las aurículas se encuentran característicamente dilatadas. Las causas más comunes de cardiopatía restrictiva incluyen, entre otras, la amiloidosis, la cardiopatía postirradiación, las distrofias musculares y las alteraciones de depósito de glucógeno.

La función diastólica se encuentra con frecuencia alterada en la miocardiopatía hipertrófica primaria. El desarreglo en la organización de las fibras musculares, con un aumento en el grosor de la pared ventricular²⁸, y la conducción eléctrica anormal suelen causar

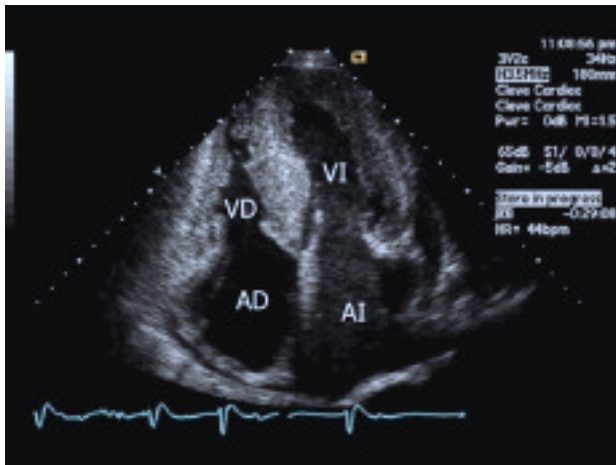


Fig. 3. Ecograma bidimensional. Vista de 4 cámaras en un paciente con disfunción diastólica causada por amiloidosis. Nótese la dilatación de las aurículas derecha (AD) e izquierda (AI) y el engrosamiento en la pared de los ventrículos derecho (VD) e izquierdo (VI).

alteraciones en la relajación y la distensibilidad ventricular²⁹.

En la miocardiopatía dilatada idiopática también existen alteraciones de la relajación, la distensibilidad y la función auricular. Varios estudios han demostrado que la función diastólica se relaciona directamente con la sintomatología y el pronóstico en estos pacientes³⁰.

En la pericarditis constrictiva, el engrosamiento del pericardio causa una disminución en la distensibilidad, con un aumento de la interdependencia entre ambos ventrículos. La pericarditis constrictiva es la única causa de disfunción diastólica donde la relajación ventricular es normal. Clínicamente, en estos pacientes existe un predominio de síntomas de bajo gasto y edema periférico, sin congestión pulmonar³¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de disfunción diastólica requiere un análisis integral de la historia, el examen físico y los resultados de varias pruebas diagnósticas. Es importante excluir la presencia de enfermedad pulmonar, anemia, tirotoxicosis y enfermedad coronaria o valvular. La radiografía de tórax y las pruebas de espirometría pueden establecer el diagnóstico de disnea de causa pulmonar. En algunos pacientes con disnea de esfuerzo, la prueba de estimulación con metacolina permite establecer el diagnóstico de asma bronquial. En los casos en los que existen alteraciones moderadas de la función pulmonar, los valores circulantes del péptido natriurético (BNP) pueden ayudar a determinar si la causa de la disnea es una enfermedad pulmonar o un fallo cardíaco ya que, en este último, el BNP suele estar elevado³².

Aunque el diagnóstico de disfunción diastólica pue-

de establecerse invasivamente por cateterismo, este procedimiento rara vez es necesario. El cateterismo permite establecer con precisión las presiones de llenado, la constante de relajación (τ) y, en combinación con medidas simultáneas de volumen, puede también determinar la distensibilidad ventricular. Al ser invasivo, este método no es ideal para realizar evaluaciones consecutivas en pacientes ambulatorios. La ventriculografía isotópica puede emplearse para obtener el tiempo y la velocidad de llenado. Sin embargo, este método ha sido reemplazado por la ecografía Doppler que ofrece, además, información anatómica. La resonancia magnética y la tomografía de alta resolución son útiles para evaluar el grosor del pericardio en ciertos pacientes en los que se sospecha un diagnóstico de pericarditis constrictiva³³.

Actualmente, la ecografía es la técnica más completa para establecer el diagnóstico y el mecanismo de la función diastólica. El ecograma bidimensional permite detectar la dilatación de la aurícula izquierda y la función sistólica ventricular, contribuyendo a establecer la causa y la cronicidad de la disfunción diastólica³⁴ (fig. 3). La precisión de las medidas obtenidas por ecografía ha sido corroborada en varios estudios clínicos y patológicos³⁵. La ecocardiografía bidimensional también permite evaluar la distensión de las venas cavas y hepáticas, siendo útil para estimar la presión auricular derecha³⁶.

Estudio Doppler de flujo transmitral

Una vez obtenida la información anatómica por medio del ecograma bidimensional, el empleo del Doppler provee información funcional. El Doppler permite obtener, de manera precisa, la velocidad de llenado ventricular. La ecuación simplificada de

TABLA 3. Aplicación del Doppler en el diagnóstico de la disfunción diastólica

	Estadios de disfunción diastólica			
	Normal	Relajación lenta	Seudonormal	Restrictivo
E/A (cm/s)	>1	<1	1-2	>2
E _{DT} (ms)	<220	>220	150-200	<150
S/D	<1 o $\geq 1^a$	≥ 1	<1	<1
AR _{dur} -A _{dur}	<35	<35	$\geq 35^a$	$\geq 25^a$
v _p (cm/s) ^b	>50	<45	<45	<45
E _m (cm/s) ^b	>10	<8	<8	<8

^aNormalmente ≥ 1 pero puede ser <1 en sujetos muy jóvenes o atletas.

^bv_p = 45-50 y E_m 8-10 cm/s constituyen rangos intermedios.

E/A: relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular; E_{DT}: tiempo de desaceleración de la onda de llenado ventricular temprano; S/D: relación entre onda sistólica y diastólica del flujo venoso pulmonar; AR_{dur}-A_{dur}: diferencia entre la duración de la onda de contracción auricular retrógrada del flujo venoso pulmonar y la onda de contracción auricular anterógrada en el llenado ventricular; v_p: pendiente de la velocidad de propagación del flujo ventricular por modo M color; E_m: velocidad diastólica del miocardio obtenida por Doppler tisular durante el llenado temprano.

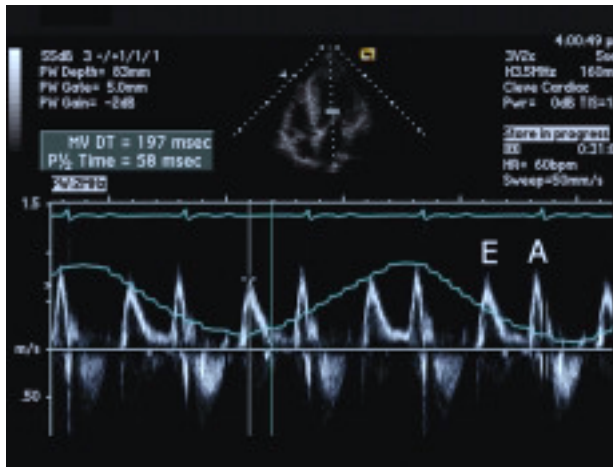


Fig. 4. Doppler pulsado transmitral indicando la onda de llenado ventricular temprano (E) y la de contracción auricular (A). Medida del tiempo de desaceleración (DT) de la onda de llenado precoz.

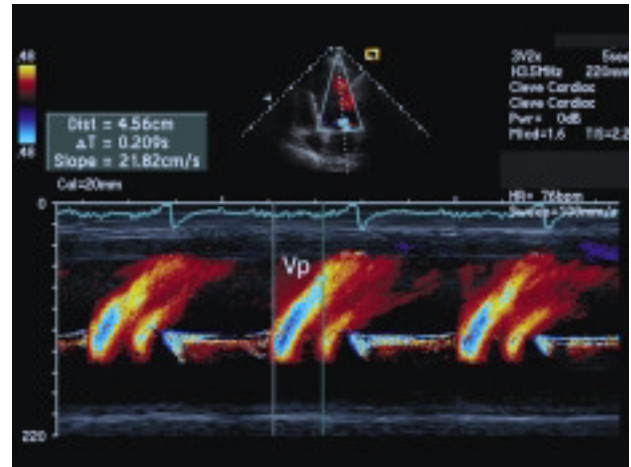


Fig. 6. Doppler modo M color indicando la pendiente del flujo de propagación ventricular (v_p).

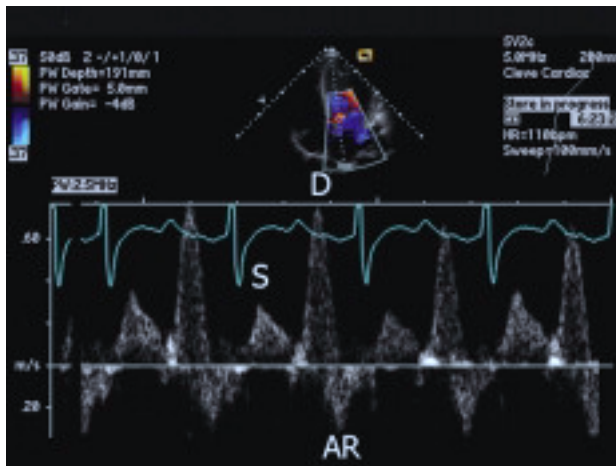


Fig. 5. Doppler pulsado que indica las ondas de flujo sistólico (S), diastólico (D) y retrógrado de contracción auricular (AR) en el flujo venoso pulmonar.

Bernoulli permite relacionar directamente esta velocidad (v) y los gradientes de presión entre la aurícula (P_A) y el ventrículo izquierdo (P_V).

En sujetos en ritmo sinusal, el Doppler de llenado ventricular se compone de una onda de llenado temprano (E) y una de contracción auricular (A) (fig. 4). Durante el llenado temprano, la relajación ventricular resulta en una reducción en la presión ventricular por debajo de la presión auricular, creando un gradiente de presión. De acuerdo con la fórmula hemodinámica de la relajación isovolumétrica ($p = p_0 e^{-t/\tau}$), al variar la presión auricular (p_A), la velocidad de descenso de la presión intraventricular ($[-] dp/dt$) varía de acuerdo con p_A/τ , por lo cual E es directamente proporcional a la presión auricular y a la velocidad de relajación del ventrículo izquierdo ($1/\tau$)³⁷. Al final del llenado temprano, el descenso en la presión auricular y el aumento

simultáneo en la presión intraventricular reducen el gradiente de presión, causando la desaceleración del flujo de llenado temprano. La distensibilidad del ventrículo izquierdo (C_V) es el determinante principal del tiempo de desaceleración de la velocidad de llenado temprano (E_{DT}). En ventrículos rígidos, el tiempo de desaceleración se reduce, ya que el volumen de llenado causa un aumento súbito en la presión intraventricular, equilibrando ésta con la presión auricular y causando el cese rápido del flujo de llenado temprano $E_{DT} = 70/2 C_V$. Los determinantes físicos de la onda de llenado ventricular durante la contracción auricular (A) son los mismos que determinan la onda E^{38,39}. La contracción muscular de la aurícula izquierda aumenta la presión auricular y, por tanto, el gradiente auriculo-ventricular, causando la aceleración del flujo de la onda A. La relajación de la aurícula izquierda y el aumento en la presión ventricular de manera simultánea causan la desaceleración de A. La función de la aurícula izquierda y la distensibilidad ventricular son los factores que contribuyen primordialmente a la presencia de estos acontecimientos. La relación E/A es la base fundamental para la interpretación de la función diastólica por ecografía Doppler (tabla 3). Sin embargo, ya que ésta depende de varios factores, su interpretación correcta suele requerir información complementaria.

Estudio Doppler de flujo venoso pulmonar

El estudio del flujo en las venas pulmonares complementa la interpretación del flujo de llenado ventricular, particularmente en el estudio de la función auricular. El flujo en las venas pulmonares en pacientes en ritmo sinusal tiene 3 ondas características: a) la onda S, que representa el llenado de la aurícula durante la sístole ventricular; b) la onda D, que representa una

segunda fase de llenado durante la diástole ventricular, y c) la onda AR, que representa el flujo reverso hacia las venas pulmonares durante la contracción auricular (fig. 5). Al no existir válvulas que impidan el retroceso del flujo desde la aurícula izquierda a las venas pulmonares, la relación entre la amplitud y la duración de la onda A de llenado del ventrículo izquierdo y la onda AR en las venas pulmonares depende de la distensibilidad del ventrículo izquierdo⁴⁰:

$$CV \propto A_{dur} - AR_{dur}$$

Estudio Doppler de propagación de flujo ventricular

Varios estudios han demostrado que las velocidades de llenado en el ventrículo izquierdo varían dependiendo de la localización espacial. La velocidad máxima E cambia a medida que el flujo se desplaza desde el orificio mitral hacia el ápex. En ventrículos con función normal, E se desplaza con rapidez y alcanza una amplitud mayor cerca del ápex, probablemente debido a que la fuerza de succión causada por la relajación apical acelera el flujo⁴¹. En sujetos con relajación anormal, E es mayor cerca del orificio mitral, disminuyendo en amplitud y desplazándose con más lentitud hacia el ápex ventricular. Esta información puede obtenerse fácilmente por medio del modo M Doppler color. La velocidad de propagación (v_p) de la onda de llenado temprano del modo M Doppler color permite estimar cualitativamente la relajación del ventrículo izquierdo^{42,43} (fig. 6). A diferencia de la onda E del Doppler pulsado, v_p es relativamente independiente de la presión auricular⁴⁴, permitiendo distinguir el patrón de llenado normal del seudonormal⁴⁵. La información digital obtenida por medio del modo M color también puede ser analizada de manera cuantitativa. Usando una forma simplificada de la ecuación diferencial de Euler, la distribución espaciotemporal de las velocidades puede aplicarse para calcular los gradientes de presión intraventriculares:

$$\rho \left[\frac{\delta v}{\delta t} + \frac{\delta v}{\delta e} \right] = - \frac{\delta p}{\delta e}$$

Estos gradientes de presión generan fisiológicamente la fuerza de succión de llenado ventricular^{46,47}. El modo M color también puede ser útil para estimar la presión auricular, en combinación con el Doppler pulsado del llenado ventricular. La velocidad de propagación (v_p) del modo M color del llenado ventricular está inversamente relacionada con el tiempo de la constante de relajación isovolumétrica (τ), y es relativamente independiente de la presión auricular. En cambio, la onda E del llenado Doppler ventricular es determinada por la presión auricular y la relajación⁴⁸⁻⁵⁰:

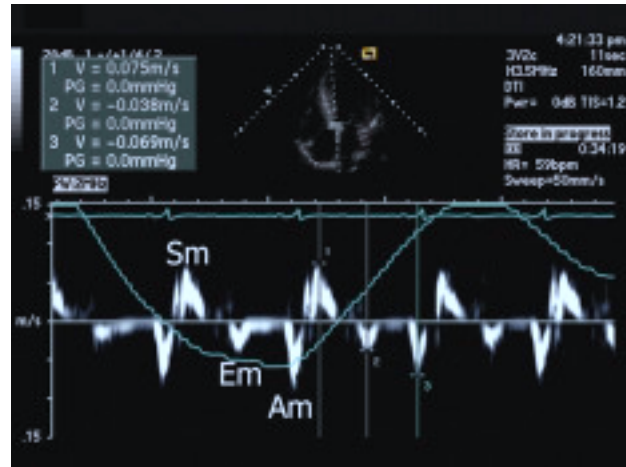


Fig. 7. Doppler tisular indicando la velocidad miocárdica sistólica (Sm) y diastólica durante el llenado precoz (Em) y la contracción auricular (Am).

$$(E \propto \frac{P_a}{\tau})$$

Por tanto, la presión auricular puede ser estimada no invasivamente⁵¹ como:

$$Pa = k \times \frac{E}{v_p}$$

Estudio Doppler tisular

Aplicando el mismo principio físico empleado para analizar el flujo sanguíneo, el Doppler puede adaptarse para obtener la velocidad del movimiento del miocardio⁵². En sujetos normales, el Doppler tisular permite obtener una velocidad sistólica (S_m) y diastólica durante el llenado temprano (E_m) y la contracción auricular (A_m) (fig. 7). Varios estudios han demostrado una relación directa entre la relajación ventricular y E_m ⁵³, que también parece estar menos influida por la presión auricular. Este método ha demostrado ser útil para diferenciar la cardiomiopatía restrictiva de la pericarditis constrictiva⁵⁴. De manera similar al modo M color, la onda E_m del Doppler tisular puede usarse en combinación con la onda E del Doppler pulsado transmitral para estimar la presión auricular⁵⁵.

Estudios ecográficos han demostrado patrones distintos en poblaciones de pacientes con varios tipos y gravedades de disfunción diastólica, que se describen a continuación.

Patrón de llenado normal

El patrón Doppler normal de llenado ventricular se caracteriza por una E prominente, con aceleración rápida y con desaceleración gradual. La amplitud de la onda E está determinada por la rápida relajación. La onda A es de menor proporción debido al bajo volu-

men auricular al final de la fase de llenado temprano y, por tanto, $E/A > 1$. El modo M Doppler color demuestra una velocidad de propagación (v_p) > 45 cm/s, y en el Doppler tisular, $E_m > 8$ cm/s.

Patrón de relajación lenta

Al disminuir la velocidad de relajación de las fibras miocárdicas, la amplitud de E se reduce. Debido a que la contracción auricular comienza antes de que la relajación ventricular se complete, el volumen en la aurícula al final del llenado temprano aumenta, lo que incrementa, a su vez, el volumen de eyección auricular y, por tanto, la amplitud de A. El patrón de relajación lenta se caracteriza por una relación $E/A < 1$ y $E_{DT} > 240$ ms^{56,57}. El patrón de relajación lenta es común en sujetos normales de edad avanzada y en pacientes con cardiomiopatía hipertensiva⁵⁸, hipertrófica⁵⁹ e isquémica⁶⁰. Estos pacientes con frecuencia presentan pocos síntomas en reposo, pero suelen exhibir un gasto cardíaco reducido durante el ejercicio. El patrón de relajación lenta suele asociarse a la presencia auscultatoria de un galope auricular S4. El modo M Doppler color demuestra una velocidad de propagación (v_p) < 45 cm/s, y en el Doppler tisular, $E_m < 8$ cm/s.

Patrón de llenado seudonormal

A medida que la disfunción diastólica avanza, el gasto cardíaco disminuye lo que, a su vez, resulta en una reducción de la excreción renal de sodio y agua y en la elevación de la presión auricular izquierda. Esta última, a su vez, produce cambios en el patrón de llenado mitral en dirección opuesta a los cambios ejercidos por la relajación anormal. El tiempo de relajación isovolumétrica se acorta, ya que la presión auricular elevada adelanta el momento de apertura mitral. La amplitud de E aumenta, mientras que A disminuye debido a la reducción en la distensibilidad ventricular. Este patrón es indistinguible del patrón de llenado normal, y es observado con frecuencia en pacientes con cardiomiopatía dilatada, hipertrófica y restrictiva. Ciertas características clínicas y ecográficas

ayudan a distinguir el patrón de llenado seudonormal del normal. Éstas incluyen la presencia de disfunción sistólica u otros hallazgos ecocardiográficos sugestivos de enfermedad cardíaca, como la dilatación de la aurícula izquierda. El flujo en las venas pulmonares suele demostrar una onda reversa de contracción auricular (AR) > 35 cm/s y $AR_{dur} > A_{dur}$. El modo M Doppler color demuestra una velocidad de propagación (v_p) < 45 cm/s, y en el Doppler tisular, $E_m < 8$ cm/s. Éstos permiten distinguir el patrón normal del seudonormal.

Patrón de llenado restrictivo

El aumento excesivo en la presión auricular finalmente resulta en un acortamiento marcado en el tiempo de relajación isovolumétrica. En este patrón de llenado, el tiempo de desaceleración del llenado temprano (E_{DT}) también se acorta debido a la baja distensibilidad ventricular. La amplitud y la duración de A se reducen de manera importante y frecuente. Así, no puede detectarse en el patrón de llenado a pesar de haber evidencia de actividad auricular en el electrocardiograma y en el flujo Doppler en las venas pulmonares. El patrón de llenado restrictivo está relacionado con la presencia de síntomas congestivos avanzados, con la detección auscultatoria del galope ventricular S3⁶¹, así como con una elevada mortalidad cardíaca. El patrón de llenado restrictivo se caracteriza por una relación $E/A > 2$ y $E_{DT} < 150$ ms. La onda reversa de contracción auricular (AR) es prominente, a menos que la función auricular esté deteriorada. El modo M Doppler color demuestra una velocidad de propagación (v_p) < 45 cm/s, y en el Doppler tisular, $E_m < 8$ cm/s.

TRATAMIENTO

A pesar de la prevalencia de la insuficiencia cardíaca diastólica, hoy día no se han completado estudios aleatorizados para determinar el efecto de agentes terapéuticos específicos para el tratamiento de este síndrome. Sin embargo, la evidencia disponible en la actualidad sugiere que la mayoría de los fármacos que se emplean hoy día en el tratamiento del fallo cardíaco sistólico son también efectivos en el manejo del fallo diastólico (tabla 4).

Los diuréticos son útiles en pacientes con disfunción diastólica que evidencian signos de sobrecarga de volumen (edema, congestión pulmonar). Se debe tener en cuenta, sin embargo, que estos pacientes tienen tendencia a desarrollar con facilidad azotemia prerrenal, ya que, al bajar la presión de llenado, también disminuye el volumen de eyección. En el estudio SHEP, pacientes de edad avanzada con función ventricular que recibieron tratamiento antihipertensivo con hidroclorotiazida demostraron una reducción en la incidencia de fallo cardíaco⁶². Esto sugiere que el uso crónico de

TABLA 4. Recomendaciones generales terapéuticas de acuerdo con estadios de disfunción diastólica^a

Estadio	
Relajación lenta	Reducción de la frecuencia cardíaca, prevención de arritmias, control de la hipertensión ^b
Seudonormal	Vasodilatadores, diuréticos, bloqueadores beta
Restrictivo	Diuréticos y vasodilatadores ^c

^aBasado en opinión de expertos, sin validación prospectiva.

^bConsiderar evaluación de la respuesta de presión durante la prueba de esfuerzo.

^cConsiderar la administración de bloqueadores beta tras el uso adecuado de diuréticos y en ausencia de congestión pulmonar.

diuréticos en pacientes hipertensos puede causar también mejoría en la distensibilidad por reducción en el grosor de la pared ventricular.

La disminución de la presión arterial con el uso de inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y bloqueadores de los canales del calcio en pacientes con cardiopatía hipertensiva son efectivos, causando remodelación al reducir el grosor de la pared y la masa ventricular y, por tanto, ocasionando un aumento de la distensibilidad. En ciertos pacientes con cardiopatía hipertrófica, el verapamilo ha demostrado mejorar la relajación ventricular⁶³. Sin embargo, en pacientes con cardiopatías dilatadas y restrictivas, el efecto del verapamilo suele ser opuesto, causando un deterioro en la función diastólica y un aumento en las presiones de llenado⁶⁴.

Por el contrario, los IECA suelen mejorar la relajación y la distensibilidad en pacientes con disfunción diastólica, independientemente de la fracción de eyección⁶⁵. El tratamiento de la hipertensión con estos agentes resulta en una reducción de la masa ventricular, una disminución del volumen auricular, una normalización de los parámetros Doppler de llenado ventricular y una reducción en los valores circulantes del péptido natriurético auricular (ANP)⁶⁶. Otros estudios más recientes han demostrado efectos similares con el uso de inhibidores de la angiotensina II⁶⁷.

En pacientes con disfunción diastólica, el control de la frecuencia cardíaca y el mantenimiento del ritmo sinusal permiten optimizar el llenado ventricular. El tratamiento con bloqueadores beta es efectivo no sólo por estos mecanismos⁶⁸, sino también por un efecto inhibitorio neurohormonal. La estimulación crónica por catecolaminas conlleva el desarrollo de fibrosis intersticial y, por tanto, el uso de bloqueadores beta a largo plazo resulta en aumento de la distensibilidad⁶⁹.

La gran mayoría de pacientes con disfunción diastólica están asintomáticos o paucisintomáticos en reposo, pero suelen manifestar intolerancia al esfuerzo. Durante el ejercicio, la duración del tiempo de llenado disminuye en mayor proporción que el tiempo de eyección. En sujetos normales, la velocidad de relajación aumenta, incrementándose el llenado por succión y permitiendo un aumento en el volumen de eyección. En pacientes con disfunción diastólica, el incremento en la relajación en proporción con la frecuencia cardíaca es limitado. El aumento en el retorno venoso resulta en un incremento proporcionalmente mayor en la presión que en el volumen de llenado, debido a la reducción de la distensibilidad, limitando también la capacidad aeróbica¹³. Estudios recientes han demostrado que los bloqueadores beta y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden mejorar la tolerancia al esfuerzo en pacientes con disfunción diastólica⁷⁰, aunque no se sabe si esto ocurre por mecanismo directo, o indirectamente al reducir la presión arterial.

CONCLUSIONES

La disfunción diastólica no sólo tiene importancia en el desarrollo de síntomas y en la respuesta al tratamiento en pacientes con fracción normal, sino que también tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas en el fallo cardíaco sistólico. La ecografía permite establecer el diagnóstico, la gravedad y el mecanismo específico en la mayoría de los pacientes. Por tanto, el dominio de estas técnicas es importante para el cardiólogo clínico y el ecografista. Se deben llevar a cabo estudios futuros para determinar la utilidad del estudio de la función diastólica durante el ejercicio y la aplicación de los hallazgos ecográficos como guía terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301-6.
2. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88:107-15.
3. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial III. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
4. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
5. Cohn JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 1990;81:III48-53.
6. Gaasch WH, LeWinter MM. Left ventricular diastolic dysfunction heart failure. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994; p. 3-140.
7. Katz AM. Physiology of the heart. New York: Raven Press, 1992; p. 151-77.
8. Grossman W, editor. Diastolic relaxation of the heart. Boston: Martinez Nijhoff, 1988.
9. Morgan JP. Mechanisms of disease: abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction. *N Engl J Med* 1991;325:625-32.
10. Cunningham MJ, Apstein CS, Weinberg EO, Lorell BH. Deleterious effect of Ouabain on myocardial function during hypoxia. *Am J Physiol* 1989;256:H681.
11. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976;58:751-60.
12. Raff GL, Glantz SA. Volume loading slows left ventricular isovolumic relaxation rate. *Circ Res* 1981;48:813-24.
13. Rovner A, Odabashian J, Vendetti A, Greenberg NL, Young J, Thomas JD, et al. Diastolic suction is a major determinant of aerobic exercise capacity in heart failure patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:479.
14. Torrent Guasp F. La mecánica agonista-antagonista de los segmentos descendente y ascendente de la banda miocárdica ventricular. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1091-102.
15. Janicki JS, Matsubara BB. Myocardial collagen and left ventricular diastolic function. En: Gaasch WH, LeWinter MM, editors. Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994; p. 125-40.
16. Robinson TF, Factor SF, Sonnenblick EH. The heart as a suction

- pump. *Sci Am* 1986;254:84-91.
17. Matsubara BB, Hennigar JR, Janicki JS. Structural and functional role of myocardial collagen. *Circulation* 1991;84:II212.
18. Factor SM, Flomenbaum M, Zhao MJ, Eng C, Robinson TF. The effect of acutely increased ventricular cavity pressure on intrinsic myocardial connective tissue. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1582-9.
19. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography. Effect of different loading conditions. *Circulation* 1990;81:1488-97.
20. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, Come PC. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:617-23.
21. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *N Engl J Med* 1985;312:277-83.
22. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:17-22.
23. Hoit BD, Walsh RA. Diastolic function in hypertensive heart disease. En: Gaasch WH, LeWinter MM, editors. *Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994; p. 354-72.
24. Kitzman DW, Scholz DG, Hagen PT, Ilstrup DM, Edwards WD. Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II: a quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:137-46.
25. Nixon JV, Hallmark H, Page K, Raven PR, Mitchell JH. Ventricular performance in human hearts aged 61 to 73 years old. *Am J Cardiol* 1985;56:932-7.
26. Carroll JD, Carroll EP. Diastolic function in coronary artery disease. *Herz* 1991;16:1-12.
27. Keren A, Popp RL. Assignment of patients into the classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1992;86:1622-33.
28. Wigle ED. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. En: Gaasch WH, Lewinter MM, editors. *Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994; p. 373-89.
29. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22: 318-25.
30. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:132-9.
31. Oh JK, Hatle LK, Seward JB, Danielson GK, Schaff HV, Reeder GS, et al. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:154-62.
32. Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloïre F, Vuilleumard C, Weber S, et al. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001;120:2047-50.
33. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1753-60.
34. Appleton CP, Hatle LK. The natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography* 1992;9:437.
35. Larkin H, Johnson DC, Hunyor SN, Caspari P, Kaplan R. Anatomical accuracy of echocardiographically assessed left ventricular wall thickness. *Clin Sci* 1979;57:55S.
36. Himelman RB, Kircher B, Rockey DC, Schiller NB. Inferior vena cava plethora with blunted respiratory response: a sensitive echocardiographic sign of cardiac tamponade. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1470-7.
37. Choong CY, Abascal VA, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE. The combined effect of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1988;78:672-83.
38. Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. In-vivo assessment of left atrial contractile performance in normal and pathological conditions using a time varying elastance model. *Circulation* 1994;89: 1829-38.
39. Hoit BD, Shao Y, Tsai LM, Patel R, Gabel M, Walsh RA. Altered left atrial compliance after atrial appendectomy: influence on left atrial and ventricular filling. *Circ Res* 1993;72:167-75.
40. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-96.
41. Thomas JD, Aragam JR, Rodríguez LL, Adams M, Weyman AE. Spatiotemporal distribution of mitral inflow velocity: use of the color Doppler M-mode echocardiogram to investigate intracardiac pressure gradients [abstract]. *Med Biol Engin Comput* 1991; 29(Suppl I):130.
42. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: A color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:420-32.
43. Stuggard M, Smiseth OA, Risoe C, Ihlen H. Intraventricular early diastolic filling during acute myocardial ischemia: assessment by multigated color M-mode Doppler echocardiography. *Circulation* 1993;88:2705-13.
44. García MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Obadashian J, et al. Color M-mode Doppler flow propagation is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: Animal and human validation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 201-8.
45. Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K, Teranishi J, Onozuka H, Takagi C, et al. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:365-71.
46. Greenberg NL, Vandervoort PM, Firstenberg MS, García MJ, Thomas JD. Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by Doppler M-mode echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H2507-15.
47. Bermejo J, Antoranz JC, Yotti R, Moreno M, García-Fernández MA. Spatio-temporal mapping of intracardiac pressure gradients. A solution to Euler's equation from digital postprocessing of color Doppler M-mode echocardiograms. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:621-30.
48. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: physics and physiology. *Circulation* 1991;84:977-90.
49. Thomas JD, Choong CY, Flachskampf F, Weyman AE. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:644-55.
50. Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler Echocardiography. *Circulation* 1988;78:672-83.
51. García MJ, Ares MA, Asher C, Rodríguez L, Vandervoort P, Thomas JD. Color M-mode flow velocity propagation: an index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may predict capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:448-54.
52. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordan LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-4.
53. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed Tissue Doppler imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997;79:921-8.
54. García MJ, Rodríguez L, Ares MA, Griffin BP, Thomas JD, Klein AL. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in the longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:108-14.
55. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Tissue Doppler imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pres-

- sures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
56. Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of diastolic function in cardiac amyloidosis. *Echocardiography* 1991;8:233-51.
57. Grodecki PV, Klein AL. Pitfalls in the echo-Doppler assessment of diastolic dysfunction. *Echocardiography* 1993;10:213-34.
58. Otto CM, Pearlman AS, Amsler LC. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic filling in isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1989;63:313-6.
59. Takenaka K, Dabestani A, Gardin JM, Russell D, Clark S, Allfie A, et al. Left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: a pulsed Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1263-71.
60. Iliceto S, Amico A, Marangelli V, D'Ambrosio G, Rizzon P. Doppler echocardiographic evaluation of the effect of atrial pacing-induced ischemia on left ventricular filling in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:953-61.
61. Glower DD, Murrah RL, Olsen CO, Davis JW, Rankin JS. Mechanical correlates of the third heart sound. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:450-7.
62. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH Jr, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278:212-6.
63. Hanrath P, Mathey DG, Kremer P, Sonntag F, Bleifeld W. Effect of verapamil on left ventricular isovolumic relaxation time and regional left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1980;45:1258-63.
64. Nishimura RA, Schwartz RS, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Failure of calcium channel blockers to improve ventricular relaxation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:182-8.
65. Kagaya Y, Hajjar RJ, Gwathmey JK, Barry WH, Lorell BH. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition with fosinopril improves depressed responsiveness to Ca^{2+} in myocytes from aortic-banded rats. *Circulation* 1996;94:2915-22.
66. Yalçın F, Aksoy FG, Muderrisoglu H, Sabah I, García MJ, Thomas JD. Treatment of hypertension with perindopril reduces plasma ANP levels, left ventricular mass and improves echocardiographic parameters of diastolic function. *Clin Cardiol* 2000;23: 437-41.
67. Ayoub JC, Vitola JV, Parro A Jr, Costa OM, Delgado AS, de Parma AH, et al. Losartan improves diastolic ventricular filling of hypertensive patients with diastolic dysfunction. *Hypertension Res* 1999;22:155-9.
68. Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K. Effects of long-term adrenergic beta-blockade on left ventricular diastolic filling in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;138: 710-20.
69. Kim MH, Devlin WH, Das SK, Petruska J, Montgomery D, Starling MR. Effects of beta-adrenergic blocking therapy on left ventricular diastolic relaxation properties in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999;100:729-35.
70. Warner JG Jr, Metzger DC, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1567-72.