

“IMPACTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL SOBRE LA MASA VENTRICULAR IZQUIERDA, LA FUNCION SISTOLICA, Y LA FUNCION DIASTOLICA MIOCARDICA”

Félix Nunura *

José Parra *

Fernando Munayco *

RESUMEN

La hipertrofia ventricular izquierda (H.V.I.), permite la adaptación cardíaca a la presión y la post carga aumentada por la hipertensión arterial, sin embargo, la H.V.I. constituye un factor de riesgo independiente, de morbimortalidad cardiovascular. En el presente estudio realizamos una evaluación ecocardiográfica-Doppler a cuarenta pacientes, veinte de los cuales fueron normotensos (Grupo I) y los restantes (Grupo II) tuvieron evidencia electrocardiográfica de H.V.I. secundaria a hipertensión sistémica. Se analizaron en forma prospectiva y comparativa, variables estructurales (grosor septal, grosor de pared posterior, dimensiones ventriculares, índice de masa del ventrículo izquierdo), variables de función sistólica (fracción de acortamiento, fracción de eyección) y de función diastólica miocárdica (flujo de llenado del ventrículo izquierdo temprano (E) y tardío (A), relación E/A, período de relajación isovolumétrica). Los resultados demostraron el impacto significativo de la hipertensión arterial que progresa a estadio de cardiopatía hipertensiva, sobre las variables estudiadas, en relación con el grupo de pacientes normotensos.

SUMMARY

Left ventricular hypertrophy (LVH) of the concentric type is the cardiac adaptation to the pressure overload of hypertension.

However, patients with LVH, have a higher risk of cardiovascular morbidity and death than those with normal hearts. To determine the impact of systemic hypertension on left ventricular mass, systolic and diastolic function, forty patients were evaluated. Twenty hypertensive patients with electrocardiographic LVH were compared with twenty normal control subjects. The echocardiographic evaluation of CARDIAC STRUCTURE (left ventricular wall thickness, left ventricular internal dimensions and left ventricular mass index); ejection phase indexes of SYSTOLIC performance (left ventricular fractional shortening and ejection fraction); and doppler measures of DIASTOLIC function (peak velocity of early and late left ventricular filling, ratio of late to early filling and isovolumic relaxation period), were demonstrated significantly altered in hypertensive patients. The myocardial abnormalities associated with high blood pressure are potentially reversible risk factors and may help to stratify the need for intensive treatment.

KEY WORDS: Echocardiography-Doppler-Hypertension-Comparative study- Left ventricular mass-Ventricular function-

INTRODUCCION

En los pacientes hipertensos, el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, incrementa el riesgo de morbimortalidad cardiovascular (1-4). El corazón se adapta a la sobrecarga de presión (incremento de la post-carga), hipertrofiándose de una manera concéntrica (5). Tanto la pared libre como el septum

interventricular se hipertrofian y estos cambios se observan en el ventrículo izquierdo. La evaluación ecocardiográfica-doppler, ha llegado a ser fundamental, para valorar las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas en pacientes hipertensos. Tanto cambios en la función sistólica (5, 6), como en la función diastólica miocárdica (7, 8), han sido descritos en el paciente hipertenso que desarrolla hipertrofia ventricular izquierda (H.V.I.). En el presente estudio, realizamos un análisis de estas alteraciones en hipertensos y comparamos nuestros hallazgos con patrones normales de sujetos

* Servicio de Cardiología - Gabinete de Ecocardiografía - Hospital de Apoyo "MARIA AUXILIADORA" - Lima.

normotensos, con el fin de demostrar el impacto del incremento de la masa ventricular izquierda sobre la fisiología cardíaca.

MATERIAL Y METODOS

Selección de pacientes:

Los pacientes que fueron elegidos se clasificaron en dos grupos para efectos de este estudio prospectivo. Los pacientes normotensos se catalogaron como grupo I y los hipertensos con evidencia electrocardiográfica de H.V.I. según criterios de voltaje (9), fueron catalogados como Grupo II. No existió distinción de edad, sexo o raza. Los pacientes del grupo II, tenían tiempos de evolución de enfermedad hipertensiva variable y la mayor parte se hallaba bajo alguna modalidad de terapéutica antihipertensiva.

Criterios de exclusión:

Los pacientes con las siguientes condiciones no fueron considerados en el estudio: Hipertensión secundaria, otras complicaciones hipertensivas diferentes a hipertrofia, infarto de miocardio de menos de seis meses de duración, evidencia clínica de insuficiencia cardíaca, cardiopatía valvular y disturbios metabólicos serios como Diabetes Mellitus insulino dependiente.

Estudio ecocardiográfico-doppler:

A todos los pacientes tanto del Grupo I como del Grupo II se les realizó un ecocardiograma convencional con el sistema de ultrasonido disponible en nuestro hospital (Shimadzu), usando un transductor de 3.5MHz para los registros en Modo M, bidimensional y Doppler pulsado. El ecocardiograma Modo M, guiado por el modo bidimensional, fue tomado en decúbito lateral izquierdo 30°, inmediatamente por debajo de las hojuelas de la válvula mitral a nivel de las cuerdas tendineas.

El registro de Doppler pulsado, guiado por eco bidimensional, se efectuó para obtener el patrón de flujo de llenado ventricular izquierdo desde la vista apical de cuatro cámaras y tomando como referencia el punto de máxima excursión del borde distal de las hojuelas mitrales. Se consideró el patrón de flujo donde se obtenía la máxima velocidad de llenado temprano ventricular. Para la medición del Periodo de Relajación Isovolumétrica (PRIV), se obtuvieron registros simultáneos del flujo de la vía de salida del ventrículo izquierdo y del flujo mitral, anotándose el tiempo desde el final de la eyección y el inicio de la fase temprana del llenado ventricular. Todos los estudios fueron analizados en una videogradora. Los parámetros modo M fueron analizados según las reco-

mendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (10).

La masa del ventrículo izquierdo (Masa del VI), se estimó por el método de Devereux y cols. (11) basado en la convención de Penn:

$MASA\ V.I.\ (gr.) = 1.05\ (DDVI + SP + PP)^3 - (DDVI)^3 - 13.6$
 en donde DDVI = dimensión del ventrículo izquierdo al final de la diástole; SP = grosor septal; PP = grosor de la pared posterior.

$INDICE\ DE\ MASA\ V.I.\ (gr/m^2) = Masa\ del\ V.I.\ / m^2sc.$

Los parámetros de función sistólica, como la fracción de eyección y la fracción de acortamiento, se calcularon utilizando los datos respectivos desde diferentes incidencias tanto del estudio modo M como bidimensional y calculados electrónicamente por nuestro equipo ecocardiográfico.

Finalmente los datos se ingresaron a una PC y se utilizaron los métodos estadísticos adecuados para valorar los resultados.

RESULTADOS

Características clínicas

Se estudiaron un total de cuarenta pacientes (N = 40).

20 pacientes fueron asignados al Grupo I (Normotensos) y un número similar al Grupo II (Hipertensos con H.V.I.). Tabla I.

El sexo fue semejante en ambos grupos: 70% del sexo femenino y 30% de sexo masculino. Los sujetos del grupo II, fueron comparativamente de mayor salud que el grupo I (59.15 +/- 9.8 vs 45.2 +/- 11.7 años).

TABLA I
 CARACTERISTICAS CLINICAS

Número de pacientes	:	40
GRUPO I	:	20
GRUPO II	:	20
Sexo: Masculino/Femenino	:	6/14
Edad:		
Grupo I	:	45.2 +/- 11.7 años (32-62)
Grupo II	:	59.1 +/- 9.8 años (33-72)

Anormalidades estructurales

Como se observa en la Tabla II y Figura 1-2, se observó ligero incremento del DDVI en el grupo II en relación al Grupo

I. El grosor del septum, el grosor de la pared posterior, y el índice de masa del V.I. se encontraron notablemente incrementados en el grupo de hipertensos que desarrollaron H.V.I.

**TABLA II
ALTERACIONES ESTRUCTURALES**

Variables	Grupo I		Grupo II		Valor p
	\bar{X}	DS	\bar{X}	DS	
Dimensión diastólica VI (mm)	44.2	+/- 2.0	48.1	+/- 5.00	NS
Dimensión sistólica VI (mm)	27.0	+/- 2.0	30.9	+/- 3.2	NS
Grosor del septum (mm)	9.2	+/-1.2	13.8	+/- 2.51	< 0.05
Grosor de P. posterior (mm)	9.2	+/- 0.92	13.6	+/- 2.60	< 0.05
I de Masa VI (g/m ² sc)	94.06	+/- 12.63	188.7	+/-53.7	< 0.05

VI = Ventrículo izquierdo
NS = No significativo.

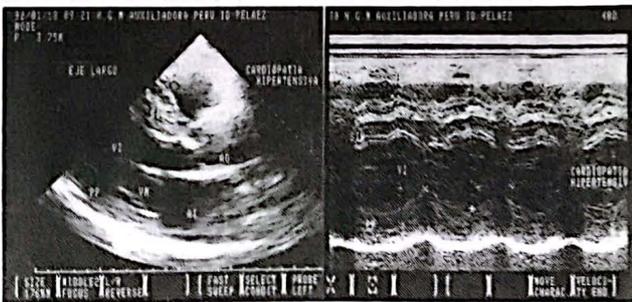


Fig. Nº 1 Registro ecocardiográfico de un paciente con severa hipertrofia del VI la primera fotografía a la izquierda muestra el estudio bidimensional, donde se observa un significativo incremento del grosor del septum y de la pared posterior. la fotografía a la derecha, muestra el estudio modo M. *srv* = septum, *PP* = Pared posterior, *AO* = Raíz de Aorta, *AI* = Aurícula izquierda y *VM* = Válvula Mitral.

Función sistólica

La fracción de eyección (V.N. = 55-70 %) y la fracción de acortamiento (V.N. = 29-39%), no evidenciaron cambios significativos, aunque se pudo observar valores de fracción de

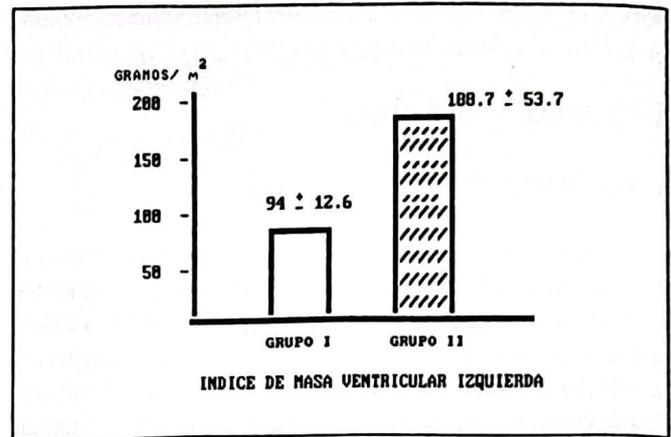


Fig. Nº 2 Índice de masa del ventrículo izquierdo notablemente incrementado en el grupo de pacientes hipertensos (Grupo II).

eyección ligeramente superiores en los pacientes del Grupo II. (Tabla III)

**TABLA III
INDICE DE FUNCION SISTOLICA**

Variables	Grupo I		Grupo II		Valor p
	X	DS	X	DS	
Fracción de acortamiento (%)	36.9	+/- 3.81	35.5	+/- 3.18	NS
Fracción de eyección del VI (%)	70.9	+/- 6.72	76.4	+/- 6.11	NS

VI = Ventrículo izquierdo NS = No significativo.

Disfunción diastólica miocárdica

El patrón de flujo de llenado del ventrículo izquierdo se mostró significativamente alterado en el grupo de hipertensos. El pico de llenado temprano (E) fue menor y el pico de llenado tardío (A) fue mayor, en relación al grupo I. Cuando se comparó la relación entre ambos (E/A) se observó cocientes menores a la unidad en el grupo II y mayores en el grupo I. Por otro lado el tiempo de relajación isovolumétrica (PRIV) se halló notablemente prolongado en el Grupo II lo que estuvo en relación con el patrón de relajación anormal del flujo de llenado del V.I. que se registró en estos pacientes. (Tabla IV y Figura 3 - 4 - 5 - 6)

**TABLA IV
FUNCION DIASTOLICA**

Variables	Grupo I		Grupo II		Valor P
	X	DS	X	DS	
<u>Flujo de llenado VI</u>					
VEL PICO					
E (cm/seg)	82.6	+/- 12.1	66.2	+/- 24.3	< 0.05
VEL. PICO					
A (cm/seg)	53.5	+/- 14.4	86.6	+/- 28.0	< 0.05
<u>Relación PICO E/PICO A</u>					
	1.6	+/- 0.25	0.79	+/- 0.30	< 0.05
<u>Período de R.I.V. (mseg)</u>					
	92.2	+/- 10.5	126.9	+/- 25.5	< 0.05

VEL = Velocidad - R.I.V. = Relajación isovolumétrica

VI = Ventrículo izquierdo

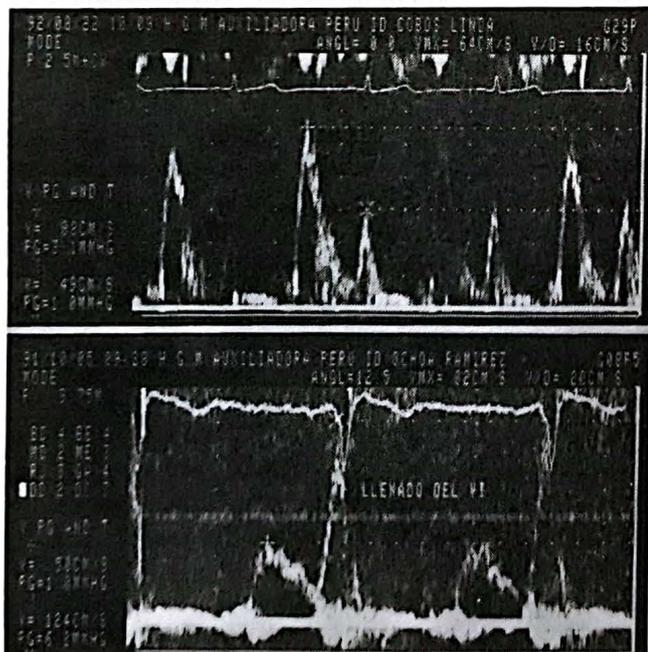


Fig. N° 3 Ambas fotografías muestran el patrón de flujo de llenado del ventrículo izquierdo registrado por el estudio con doppler pulsado. En la parte superior un patrón normal de un paciente normotenso: nótese la forma de "M" característica con el pico temprano (E) mayor que el tardío (A). La fotografía inferior muestra un patrón anormal típico de disfunción diastólica por alteración en la relajación en un sujeto con H.V.I.

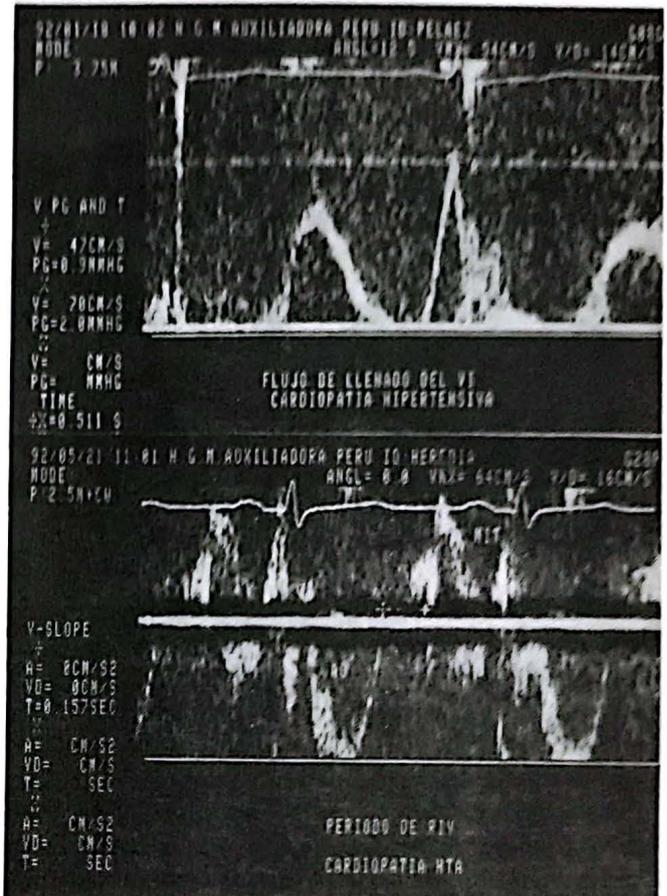


Fig. N° 4 En la parte superior se observa un patrón de flujo de llenado anormal con pico tardío (E) incrementado y relación E/A menor a 1. En la parte inferior se registran simultáneamente el flujo aórtico (AO) y el flujo mitral (MIT) entre ambos el período de relajación (PRIV).

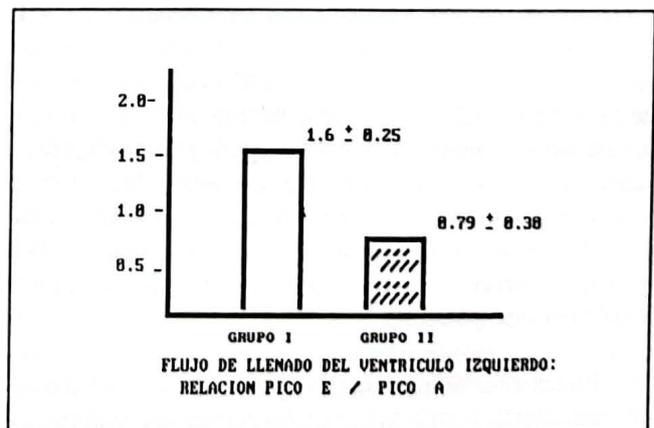


Fig. N° 5. Relación Pico E / Pico A menor a 1 en el grupo de hipertensos (Grupo II).

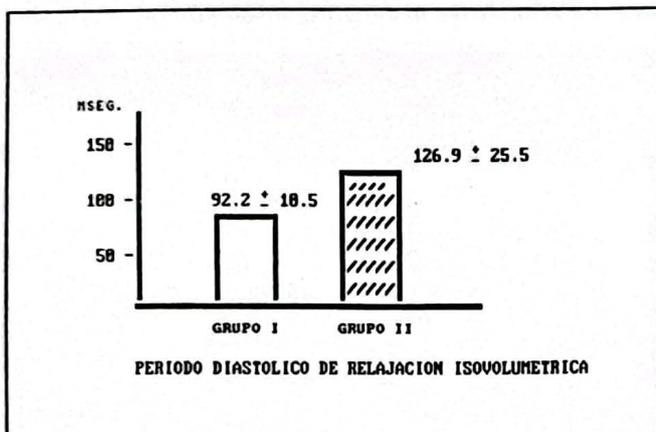


Fig. Nº 6. Se observa el período de relajación isovolumétrica significativamente incrementado en el grupo de pacientes hipertensos en relación a los pacientes normales.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Nuestras observaciones demuestran el impacto de la hipertensión arterial sobre la masa del ventrículo izquierdo (MVI), la función sistólica y la función diastólica miocárdica. Estos hallazgos no son solo un evento fisiopatológico en la evolución de la enfermedad hipertensiva, por el contrario el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), ha mostrado ser el único factor pronóstico más importante en pacientes con hipertensión ya que los sitúa en riesgo de desarrollar eventos morbidos cardiovasculares (12). En una extensión del trabajo inicial, el estudio del corazón de Framingham, mostró que cada incremento de 50 grs, en la masa ventricular izquierda (calculada por ecocardiografía) fue asociada con un riesgo relativo de eventos cardiovasculares de 1.49 en hombres y de 1.57 en mujeres (13). Cuando la HVI, fue evaluada como un factor de riesgo de muerte cardiovascular, las figuras respectivas fueron 1.73 para hombres y 1.57 en mujeres (13). No está claro porque el desarrollo de HVI se asocia con un pronóstico tan adverso (14). Tanto anomalías en la función sistólica, como en la función diastólica han sido demostradas y la reserva coronaria puede estar reducida. El corazón desempeña un doble papel en pacientes con hipertensión sistémica: sufre una hipertrofia adaptativa, que le permite impulsar un volumen normal de sangre contra una carga de presión elevada, y sufre los efectos consiguientes como órgano blanco de la enfermedad cardiovascular hipertensiva. Aunque nuestro estudio no fue diseñado para definir la prevalencia de la HVI, podemos comentar algunos aspectos en relación a ella y el efecto del sexo y la edad.

En estudios de prevalencia (15, 16), se ha aplicado los mismos límites para la MVI según volumen corporal (Índice de MVI > 120 gr/m²) tanto para los pacientes como para los controles. En estas observaciones la frecuencia de HVI varió

entre 23 y 48% en hipertensos y 0 a 10% en individuos normales y el valor global correspondiente fue 42% para los hipertensos y 3.6% de los controles. En nuestro estudio el Grupo I (normotensos) tuvo un Índice de MVI de 94 ± 12.63 gr/m² con límites entre 78 y 114. El sexo predominante en nuestras observaciones fue femenino (70%). Esto es probable que tenga relación con el tipo de población que atendemos en el cono sur de Lima. La prevalencia de HVI en varones y mujeres con hipertensión depende notablemente de si se utilizan criterios específicos para el sexo o un solo criterio de MVI (17). Los estudios más numerosos de individuos normales (18) han comprobado que la MVI en relación a la superficie corporal es netamente mayor en varones que en mujeres y los valores límites que se han propuesto para reconocer la HVI son de > 111 gr/m² en mujeres y > 135 g/m² en varones. Cuando se emplea un solo valor tope, aplicado a miembros de ambos sexos (ej. > 120 gr/m²), la prevalencia de HVI es netamente mayor en varones que en mujeres con hipertensión (19). Sin embargo cuando se utilizan criterios específicos de género, una proporción mayor de mujeres que de varones hipertensos muestran HVI. Nuestros casos del grupo II fueron elegidos por diagnóstico inicial electrocardiográfico de HVI, y el sexo femenino fue el más frecuente (70%). Aun es materia de discusión si existe una mayor propensión de las mujeres a desarrollar HVI concéntrica por motivos no definidos (20). A diferencia de otros órganos, el corazón no se atrofia con la edad. Por el contrario, el grosor septal, de la pared posterior y subsecuentemente, la MVI, incrementa progresivamente con la edad, aún en sujetos con presiones normales (21).

Los pacientes del grupo II fueron conformados por hipertensos con HVI. El rango de edad en esta población estuvo entre 33 y 72 años. El 15% de ellos tenía entre 33 y 50 años, el 45% entre 51 y 60 años y el 40% entre 61 y 72 años. En otras palabras el 60% de los pacientes estuvo por debajo de los 60 años. Por otro lado las propiedades diastólicas del miocardio cambian con la edad (22) y un incremento de la rigidez miocárdica puede ir apareado con un incremento de la MVI. Se sabe, que con el incremento de la edad el período de relajación isovolumétrica (PRIV) está prolongado, y la velocidad del pico E de llenado ventricular está disminuida junto con un incremento de la velocidad del pico A (23), por lo que los valores que se han propuesto como límites normales para estos parámetros son (24): PRIV en > 40 años de 76 ± 13 ms, pico E de 85 ± 16 cm/seg y pico A de 56 ± 13 cm/seg. En nuestro estudio, entre los pacientes del grupo II, un 75% tuvo valores de índice de MVI entre 130 y 200, un 20% entre 201 y 290 y solo un 5% entre 301 y 400 gr/m². Sólo cinco de nuestros pacientes tuvieron grosor septo-parietal de 15 mm o más, considerando que el grupo normotenso tuvo valores medios de 9.2 mm. Dos pacientes (figura 1) tuvieron índices de MVI notablemente incrementados en relación a un grosor

septo-parietal de 20 mm, uno de ellos tenía 46 y el otro 64 años. Aun con los datos ya comentados respecto a la edad, el incremento de MVI (188.7 +/- 53.7) y de el PRIV (126.9 +/- 25.5), fueron definitivamente anormales en los pacientes del grupo II (Tablas II y IV, Figura 2 y 6).

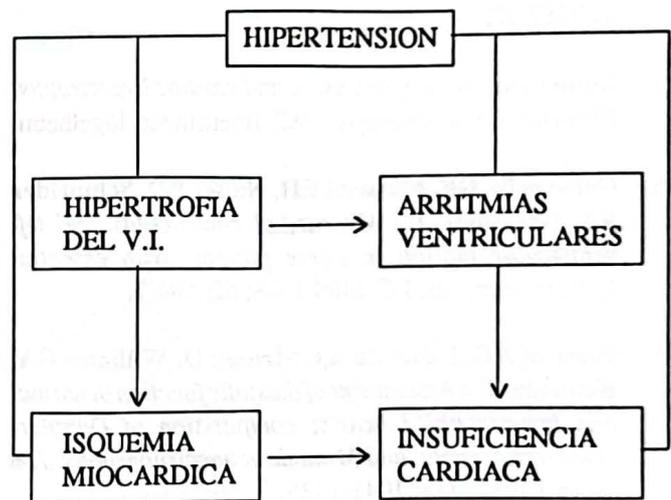
Se ha reportado que una proporción importante de individuos presentan una fracción de acortamiento elevada en relación al estrés de la pared del VI. al final de la sístole (25).

En un intento de investigar estas observaciones, nosotros evaluamos la fracción de eyección y la fracción de acortamiento de ambos grupos, esto es normotensos e hipertensos con HVI (Tabla III). La fracción de acortamiento no mostró variación significativa, sin embargo se esboza un incremento de la fracción de eyección en el grupo II (76.4 +/- 6.1 vs 70.9 +/- 6.7%). Como parámetro de fase de eyección, la fracción de eyección depende de la relación entre el volumen sistólico y el volumen diastólico final (26). Posiblemente un aumento de la contractilidad compensatoria, tenga importancia en el paciente hipertenso, permitiendo que el corazón impulse volúmenes mayores de sangre frente a una post-carga incrementada. Esto es válido hasta antes de que el corazón claudique por cardiopatía hipertensiva y finalmente el gasto cardiaco decline y el corazón se dilate. De hecho, la disfunción sistólica es una consecuencia final del miocardio hipertrofiado, que ocurre no tan precozmente como la disfunción diastólica (27). Figura 7. Esta última, no ha sido fácil definir por mucho tiempo. Con el advenimiento de la ecocardiografía doppler se han hecho algunas precisiones, sin embargo todos los autores (22, 23, 24, 28) reconocen que se trata de un fenómeno complejo. Los mecanismos que podrían jugar un rol en la evolución de la disfunción diastólica en hipertensos podría tener importantes implicaciones terapéuticas (28): 1) La HVI, persé, se asocia con distensibilidad del V.I. disminuída, debido a un incremento del grosor de la pared. Este efecto podría ser prevenido o revertido por la terapia de la hipertensión a largo plazo. 2) las propiedades diastólicas intrínsecas miocárdicas son cambiadas por un incremento en el tejido fibroso. Algunos fármacos podrían alterar el metabolismo del colágeno. 3) En el músculo hipertrofiado, la relajación esta impedida; esto afecta el llenado diastólico temprano y puede contribuir a la disfunción.

Aun se discuten los mecanismos o factores que influncian el desarrollo de HVI. Se citan como tales (5) a la misma presión sanguínea, sobre todo a la registrada por monitoreo de 24 horas; al sistema nervioso simpático, pues habría una sobreactivación adrenérgica en estadios tempranos; al sistema renina-angiotensina como promotor de síntesis protéica, entre otros. Lo que si esta claro, es su importancia como factor de riesgo y las consecuencias (el impacto) de la HVI en la fisiología (Tabla V y Figura 7).

TABLA V.
CAMBIOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA HIPERTROFIA DEL VI

- (1) La H.V.I. Impide el llenado ventricular izquierdo, enlenteciendo la distensión diastólica miocárdica tardía.
- (2) La ectopia ventricular está incrementada en presencia de H.V.I. (mayor probabilidad de muerte súbita)
- (3) Los cambios isquémicos son comunes. La H.V.I. incrementa la demanda de oxígeno y reduce la reserva coronaria.
- (4) La contractilidad de la pared ventricular progresivamente disminuye en presencia de H.V.I.



FRANZ MESSERLI CIRCULATION 81, 3: 1990

Fig. N° 7. Secuelas cardíacas de la hipertensión arterial

En conclusión, los resultados del presente estudio, que demuestra el impacto de la Hipertensión arterial sobre la MVI, y la función cardiaca, podrían servir como punto de reflexión en el sentido de no seguir considerando a la HVI, solo como un proceso adaptativo del corazón a una carga de presión incrementada, sino que más allá, de solamente tener como objetivo de tratamiento del paciente hipertenso, el reducir la presión sanguínea, se deberfan buscar objetivos a largo plazo, como la reversión de la hipertrofia miocárdica y vascular, pues son éstas, las que están ligadas a riesgo incrementado de morbilidad y muerte prematura por hipertensión.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Gordon T, Offut D.: *Left ventricular Hypertrophy by electrocardiograma*. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89-105.
2. Kannel WB.: *Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy*. *Am J Med* 1983; 95 (suppl 3A: 4-11).
3. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dunn FG, Froliche ED: *Hypertensión and sudden death; increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy*. *Am J Med* 1984;77: 18-22.
4. Mc Lenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ.: *Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular by hipertrophy*. *N Engl J Med* 1987; 317:787-92.
5. Dunn Francis.: *Hypertension and cardiac hypertrophy. Hypertension monograph 1987*. Boehringer, Ingelheim.
6. Garavaglia GE, Messerli EH, Nuñez BD, Schneider RE, Grossman E.: *Myocardial contractility and left ventricular function in obese patients with essential hypertension*. *Am J Cardiol* 1988; 62: 594-7.
7. Pearson AC, Labovitz AJ, Mrosek D, Williams GA, Kennedy HL: *Assessment of diastolic function in normal and hypertrophied hearts: comparison of Doppler-echocardiography and M-mode echocardiography*. *Am Heart J* 1987; 113: 1041-1425.
8. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Tanouchi J, Masuyama T ycol: *Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease: a study by pulsed Doppler technique*. *Jpn Circ J* 1982; 46: 92-102.
9. Reichel N, Devereux RB.: *Left ventricular hipertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings*. *Circulation* 1981; 63(6): 1391-1398.
10. Sahn DJ, de María A, Kisslo J, Weyman A.: *The committee on M-mode standarization of echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements*. *Circulation* 1978; 58: 1073-7078.
11. Devereux RB, Saavage DD, Sachs I, Laragh JH.: *Relation of the modinamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension*. *Am J Cardiol* 1983; 51:171-176.
12. Gordon T, Kannel W.: *Premature mortality from coronary heart disease*. *Jama* 1971: 215: 1617-1625.
13. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP.: *Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study*. *N Eng J Med* 1990; 322: 1561-1566.
14. Vann J, Antony James, Mac Connell TJ.: *Left Ventricular hypertrophy*. *J. Human Hypertens* 1991; 5(2): 35-40.
15. Devereux RB, Pickering TG, Alderman MH, ycol: *Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: Importance of blood pressure response to regularly recurring stress*. *Circulation* 1983; 68:470.
16. Devereux RB, Savage DD, Drayer Jim ycol: *Left ventricular hypertrophy and function in high, normal and low-renin forms of essential hypertension*. *Hypertension* 1982; 4: 524.
17. Devereux RB, Pickering TG, Alderman MH ycol: *Left ventricular hypertrophy in hypertension: prevalence and relation to pathophysiologic variables*. *Hypertension* 1987; 9 (suppl 2): 53.
18. Levy D, Savage DD, Garrison RJ ycol: *Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy (the Framingham study)* *Am J. Cardiol* 1987; 59: 956.
19. Devereux RB.: *Efectos cardíacos de la hipertensión arterial*. *Clínicas Medicas de Norteamérica* 1987; 5: 848.
20. Blake J, Herold E, Jasson M ycol: *Supranormal left ventricular performance with severe left ventricular hypertrophy in essential hypertension*. *J. Am Coll Cardiol* 1986; 7: 186A.
21. Gardin JM, Henry WI, Savage DP.: *Echocardiographic evaluation of an older population without clinically apparent heart disease*. *Am J Cardiol* 1977; 39: 277.
22. Bryg RJ, Williams GA, Labovitz AJ.: *Effect of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects*. *Am J. Cardiol* 1987; 59: 971-974.

23. Sartori MP, Quiñones MA, Kuo LC.: *Relation of doppler derived left ventricular filling parameters to age and radius/thickness ratio in normal and pathologic states.* Am J. Cardiol 1987; 59: 1179 - 1182.
24. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ.: *Assessment of diastolic function of the heart. Part II. Clinical Studies.* Mayo Clin Proc 1989; 64: 181 - 204.
25. Reichek N, Wilson J, St John Sutton M. y col.: *Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress. Validation of the method and initial application.* Circulation 1982; 65: 99.
26. Fernandez - Aviles, García - Dorado, Penas J, Almazan A, Mollnero F.: *Función ventricular izquierda global y segmentaria por ecocardiografía bidimensional y cineventriculografía.* Rev Esp Cardiol 1982; 35 (supl I): 40.
27. Messerli FH.: *Antihypertensive therapy - Going to the heart of the matter.* Circulation 1990; 81: 3.
28. Holubarsch Christian.: *The progression of Hypertension to diastolic dysfunction. and official satellite symposium of the XIV scientific meeting of the International Society of Hypertension.* Jun 13, 1992, Madrid - Spain.