

CAPITULO 9

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA. Aspectos fisiopatológicos

Definiciones, diferencia entre insuficiencia y disfunción cardiaca diastólica:

No hay una definición exclusiva de insuficiencia cardiaca diastólica y/o disfunción cardiaca diastólica, dado que hay muchos mecanismos involucrados. Cuando se habla de disfunción

Abreviaturas usadas

DD : Disfunción diastólica
DDp: DD primaria
DDs: DD secundaria
DS: Disfunción Sistólica
Ea: Elastancia vascular
Ed: Elastancia ventricular diastólica
Ees: Elastancia sistólica
FC: Frecuencia Cardiaca
FD: Función diastólica
Fr.Ey: Fracción de Eyección
FS: Función sistólica
GTM: Gradiente Transmitral
HVI: Hipertrofia VI
IC: Insuficiencia Cardíaca
ICFEN: IC con Fr.Ey Normal
ICFSP: IC con FS preservada
ICd: IC diastólica
ICs: IC sistólica
LLv: Llenado ventricular
PA: Presión arterial
PAI: Presión Aurícula Izquierda
PFD: Presión Fin de Diástole
PFS: Presión Fin de Sístole
PVI: Presión Ventricular Izquierda
RIV: Relajación Isovolumétrica
RS: Retículo sarcoplásmico
SERCA2a: Bomba de Ca⁺⁺
Siv: Septum interventricular
TRIV: Tiempo de RIV
VFD: Volumen Fin de Diástole
VFS: Volumen Fin de Sístole
VI: Ventrículo Izquierdo
VM: Volumen Minuto

generalmente se está señalando la existencia de una enlentecida relajación ventricular, aumento de las tasas precoces de llenado y de desaceleración, aumento (mayor pendiente) de la relación presión/volumen y aumento de la viscoelasticidad^[1].

Aunque falta aún una definición adecuada se ha pretendido dar entidad al proceso que es denominado de distintas formas: Insuficiencia cardiaca diastólica (ICd); Insuficiencia cardiaca diastólica primaria; disfunción diastólica (DD); Insuficiencia cardiaca con fracción de Eyección (Fr.Ey) normal; e Insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada (ICFSP). Esta última designación es la actualmente preferida.

Para Zile y Brutsaert^[2] la ICd se caracteriza por síntomas y signos de congestión circulatoria retrógrada y disminución de perfusión tisular anterógrada, acompañándose de una anomalía aislada o predominante de la FD, y presenta una Fr.Ey dentro de límites normales. DD, según esos investigadores, define a las anomalías de la función

mecánica cardiaca (prolongación, enlentecimiento, falta parcial de algún elemento) existentes en la diástole.

La ICFSP es un síndrome de congestión circulatoria venosa pulmonar causado por alteraciones en el llenado ventricular, en ausencia de anomalías de la función expulsiva del ventrículo izquierdo. Los pacientes no pueden producir un adecuado VM con las usuales presiones de LLv - pese a la presencia de FS normal - siendo necesario entonces incrementarlas para mantenerlo...hay por lo tanto elevación de la PAI con congestión venosa circulatoria pulmonar e hipertensión venosa pulmonar, elementos conspicuos de la ICFSP.

Al no poder producir un adecuado VM con las usuales presiones de LLv, es necesario incrementarlas para mantenerlo; hay por ende elevación de la PAI con congestión venosa circulatoria pulmonar e hipertensión venosa pulmonar.

Durante la diástole ventricular normal la relajación miocárdica es rápida y completa; el ventrículo acepta sangre del sistema venoso en una cantidad adecuada como para mantener - con una presión media baja - el VS y el LLv. El ventrículo normal puede aumentar la relajación y el llenado para mantener el VS adecuado en un amplio rango de frecuencias cardíacas y de VFD,

Cuando la relajación miocárdica y el LLv están alterados, siendo el ventrículo incapaz de aceptar un adecuado volumen proveniente del sistema venoso, llenarse a baja presión, y mantener el VS normal, se está en presencia de IC. Pero si en esas condiciones el VS se mantiene en lo normal o casi normal, pero no así el LLv, con lo cual el defecto funcional es diastólico, se está en presencia de ICFSP.

Hay definiciones similares como la de Shah^[3] que dice que la ICd es “un síndrome de congestión venosa pulmonar o venosa sistémica con características clínicas de IC que se presenta primariamente o predominantemente a consecuencia de anomalías en el llenado diastólico no relacionadas a enfermedad valvular intrínseca (p.ej. estenosis mitral) o cuadros patológicos pericárdicos (p.ej. constricción o taponamiento)”. Obsérvese que se recalca la no existencia de valvulopatías o de restricción por compresión extrínseca. Grossman^[4] dice que existe DD cuando es necesaria una elevada presión de llenado para conseguir un LLv normal.

Mientras que para Brutsaert^[5] es: *“una condición resultante de una aumentada resistencia al llenado de uno o ambos ventrículos, que lleva a síntomas de congestión circulatoria debido a un inapropiado desplazamiento hacia arriba de la relación presión volumen (o sea en la parte terminal de la curva pasiva en el diagrama Presión/Volumen)”*.

La DS se caracteriza por disminución del VS y se acompaña de aumento del VFD. En la DD hay aumento de las presiones de LLv y aumento de la resistencia ventricular al llenado^[5].

En 4 distintas investigaciones epidemiológicas se ha visto que prácticamente el 50% de los pacientes con IC tienen FS normal^[7,8]. La falla funcional en diástole, puede subdividirse en^[9]: a) casos de resistencia aumentada al LLv de origen mecánico externo al miocardio ventricular (p.ej. pericarditis constrictiva y estenosis mitral y b) casos de resistencia aumentada al LLv de origen intrínseco del miocardio (HV, fibrosis, isquemia, miocardiopatías infiltrativas). La DD puede ser funcional y transitoria.

Para Aurigemma, Zile y Gaasch^[9] DD indica una anomalía en la distensibilidad, llenado o relajación del VI, sea normal o no la Fr.Ey, y sea o no sintomático el paciente. La DD se refiere a propiedades mecánicas diastólicas anormales del ventrículo y se presenta en todos los casos de IC. ICd o su sinónimo ICFSP define a pacientes con semiología de IC, Fr.Ey normal, y DD. Los pacientes con ICFSP generalmente presentan HVI concéntrica con VFD normal, y aumento del espesor de la pared ventricular.

Una importante contribución al esclarecimiento conceptual de la llamada IC diastólica ha sido aportada por la declaración del Consenso de las Sociedades de Insuficiencia Cardíaca y

Electrocardiografía de la Sociedad Europea de Cardiología, reunidos en el año 2006^[10]. Entre otros aspectos señala que la IC diastólica es también denominada IC con Fr.Ey. normal (ICFEN) , indicando que este proceso puede ser un precursor de la IC con Fr.Ey disminuida. La prevalencia de IC diastólica ha aumentado desde 1998, fecha del anterior similar Consenso (en ese momento prevalencia estimada de 33%) hasta la actual estimada en 54%, Se ha visto además que el pronóstico de ICFEN es el mismo que el de la IC con Fr.ey disminuida.

ACTUALIZACIÓN 2009

En la IC sistólica (ICs) existen anomalías del llenado ventricular y perturbación de la relajación ventricular. La gravedad del proceso depende más de la anomalía de llenado que de la disminución de la eyección ventricular, pese a la dilatación ventricular. En la falla sistólica se apela a aumentar el volumen de fin de diástole (VFD) como medio para lograr un aceptable volumen sistólico. Es decir que se recurre a la reserva diastólica, como puede verse en la gráfica de presión/volumen, donde se ve un desplazamiento hacia la derecha y abajo de la relación presión/volumen de fin de diástole. Quiere decir entonces que cuando hay ICs hay a su vez llenado ventricular alterado y elevación marcada de la presión de aurícula izquierda. La disminución de la contractilidad de la ICs lleva aparejada disminución de la succión ventricular en la diástole temprana al no producirse una caída rápida de la presión intraventricular durante la fase isovolúmica, con lo cual el llenado se hace dependiente del aumento de presión de la aurícula izquierda. Además la dilatación ventricular de por sí puede dificultar el llenado ventricular. El ventrículo con disminución de la contractilidad de la ICs produce disminución del gradiente aurícula/ventrículo. En definitiva, la dilatación ventricular se acompaña de importantes alteraciones funcionales diastólicas. Fukuta H, Little WC.: The Cardiac Cycle and the Physiological Basis of Left Ventricular Contraction, Ejection, Relaxation, and Filling. Heart Fail Clin 2008;4:1-11

Aspectos clínicos

El Grupo de Estudio Europeo de la Insuficiencia Cardíaca Diastólica^[8] ha propuesto los siguientes criterios diagnósticos: a) Presencia de signos y síntomas de IC; b) FS normal o casi normal, con dimensiones y volúmenes cardíacos normales; c) evidencias de anomalías ventriculares, puestas de manifiesto por: 1) RIV enlentecida; 2) LLv precoz enlentecido; 3) complacencia ventricular disminuida.

El diagnóstico de ICFEN (ICFSP) requiere satisfacer las siguientes condiciones^[10]: 1) signos y síntomas de IC; 2) FS de VI normal o levemente anormal; 3) Evidencias de DD del VI. La FS normal o levemente anormal implica la presencia de Fr.Ey >50% y un índice de VFD <97 ml/m². La evidencia diagnóstica de DD de VI puede obtenerse con métodos invasivos (PFD de VI >16 mms de Hg o presión media de capilar pulmonar wedge >12 mms de Hg) o métodos no invasivos (Doppler Tisular [E/E₀ >15. En casos dudosos se requieren otras investigaciones no invasivas, tales como flujo transmitral por Doppler, Doppler de venas pulmonares, Doppler Tisular, mediciones ecocardiográficas de índice de masa ventricular o índice de volumen de AI, búsqueda de signos de fibrilación auricular en el ECG y niveles plasmáticos de Péptidos Natriuréticos.

Según Vasan y Levy^[11] los criterios para el diagnóstico de DD pueden dividirse en Definitivos, Probables y Posibles: 1) **Evidencia definitiva de IC con DD**, que incluye: a) signos y síntomas de IC, con sustento de métodos complementarios -tales como radiografía de tórax - y respuesta clínica favorable a tratamiento diurético, con/sin documentación de presión de LLv elevada en

reposo, en ejercicio o en respuesta a carga de volumen y/o a un bajo índice cardíaco; b) Evidencia objetiva de FS de VI normal en proximidad al episodio de IC (con Fracción de eyección >0,50 dentro de las 72 hs. de un episodio de IC); y c) Evidencia objetiva de DD (índices de relajación/llenado/distensibilidad anormales en el cateterismo) . 2) **Diagnóstico probable de IC:** Consta de los enunciados a) y b) que hemos visto en Evidencia definitiva de IC, pero no tiene c), o sea que no hay evidencias objetivas de DD. El diagnóstico es sólo probable cuando hay la misma evidencia de FS normal en proximidad al cuadro de IC, pero no hay información concluyente sobre DD. 3) **Diagnóstico posible** cuando hay evidencia objetiva de FS normal pero no en el momento del cuadro de IC, y falta la evidencia objetiva de DD. El diagnóstico de “posible” puede llevarse a “probable” cuando: 1) Hay presión arterial (PA) marcadamente elevada durante el episodio de IC; 2) Hay HVI concéntrica en el ecocardiograma sin anormalidades de la motilidad parietal; 3) Hay taquiarritmia con disminución del período de LLv; 4) Puede precipitarse el episodio por la infusión intravenosa de líquidos en poca cantidad; 5) Se produce mejoría clínica con tratamiento que haya sido dirigido a la causa de la DD (bajar la PA y la FC, restituir la sincronía AV).

La definición convencional de DD se apoya en que hay FS preservada con Fr.Ey >50% y el cuadro clínico de DD. La hipótesis de Yu y col.^[12] es que la DS y la DD coexisten, hasta en el caso mismo de DDp . De esta forma compararon la FS con la FD en pacientes con ICs, ICd y DD aislada, encontrando amplia prevalencia de DS en casos previamente diagnosticados como de ICd o de DDp.

La DD que acompaña a la DS ha sido establecida como un componente de IC que puede predecir evoluciones adversas.

La dificultad para el LLv se hace evidente con el ecocardiograma, que muestra alteración de la relajación y/o existencia de un síndrome restrictivo; el ecocardiograma es actualmente la técnica no invasiva de elección para la evaluación de aspectos de la FD ^[13-18] .

El tiempo de desaceleración (Eco-Doppler) del LLv rápido, cuando es corto (≤ 125 ms), es un poderoso factor predictivo de mal pronóstico en pacientes con DS , sea sintomática o asintomática^[19,20].

Epidemiología

En una revisión de 31 estudios de pacientes con IC - realizado en Framingham por Vasan y col.^[11] - la prevalencia de normalidad sistólica (ICFSP) varió de 13 al 74% y la mortalidad anual del 1,3 al 17,5%. Los síntomas y signos fueron similares a los que presentaron los aquejados de DS. La ICFSP en la mujer y en la raza negra es más prevalente y se acompaña de peor pronóstico^[11,21,22] .

Según Hogg y col.^[23] hay solamente dos estudios de incidencia de IC en los cuales se diferencia entre función preservada o reducida: en el estudio del Olmsted County se identificaron 216 pacientes con IC de reciente comienzo durante el año 1991, de los cuales el 39% presentó FS preservada (Fr.Ey =>50%): predominando en esos pacientes el sexo femenino; en este estudio se realizaron ecocardiogramas solamente en el 63% de los pacientes. La mortalidad en los casos de

ICFSP y en los con FS reducida, fue similar en los mayores de 65 años, mientras que en los menores de esa edad fue inferior en la ICFSP^[24]. En el estudio Bromley CHF se detectaron 332 nuevos casos de IC entre Febrero de 1996 y Abril de 1997, y el 16% de los pacientes presentó FS preservada, el 68% FS de leve a moderadamente reducida y el 16% con DS severa.

Fisiopatología

Diversos mecanismos intervienen en la diástole^[25,26]: 1) Declinación del estado activo, luego de la sístole; 2) Liberación en diástole precoz de energía potencial almacenada durante sístole (a consecuencia de compresión o estiramiento de tejido conectivo); 3) Cambios rápidos de presión en aurícula y ventrículo; 4) Flujo transmitral; 5) Interacción ventricular; 6) pericardio; 7) sístole auricular. Las mediciones de parámetros diastólicos son críticamente dependientes de la presión de llenado ventricular.

Los parámetros esenciales de la FD que se miden directamente son: 1) La relajación ventricular; 2) la PFD; y 3) La complacencia efectiva^[27].

De acuerdo con Brutsaert^[5] en el corazón normal la relajación comienza cuando se ha completado el 82,5% de la fase isométrica sistólica, que corresponde al 16% de la curva de eyección ventricular y continúa hasta el final del LLV precoz o rápido. La relajación comienza por el desacoplamiento de los puentes de actina-miosina y depende de la adecuada coordinación secuencial, homogeneidad y velocidad del mismo así como del número de puentes usados en la sístole precedente; también depende de un ciclo adecuado del Ca^{2+} que debe ser retirado del citoplasma y enviado al Retículo Sarcoplásmico, con intervención

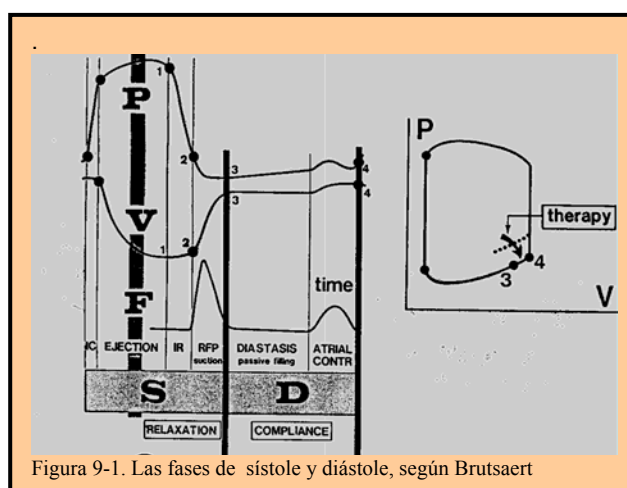


Figura 9-1. Las fases de sístole y diástole, según Brutsaert

de la Ca^{2+} ATPasa del Retículo Sarcoplásmico (SERCA2a), hasta llegar a los bajos niveles diastólicos; esto se hace posible cuando se inactiva el fosfolambán (ver Contractilidad, Cap. 7, en este libro). Otro factor es la extensión del retroceso elástico de la fibra miocárdica que sucede luego de la compresión muscular durante la sístole precedente. La influencia de la carga sistólica sobre la relajación subsecuente está fundamentalmente determinada por la impedancia aórtica^[27,28].

Las propiedades miocárdicas vinculadas con la diástole son la relajación y la complacencia o complacencia^[26].

Relajación ventricular

Relajación es el proceso durante el cual el miocardio después de la contracción retorna a su tensión y longitud inicial. En forma simplista puede decirse que es la tasa y duración de la disminución de la PVI después de la contracción sistólica. Cualquier proceso que interfiera con el

desacoplamiento de los puentes cruzados o con el removimiento del Ca^{++} del citosol tiene la potencialidad de retardar la relajación^[1].

También puede modificarse la relajación cuando se cambia la interacción del Ca^{++} con los filamentos delgados reguladores o se modifican las proteínas contráctiles^[30]. Otra forma de retraso de la relajación puede estar dada por alteraciones musculares, como pueden ser mutaciones de miosina. Así mismo pueden intervenir alteraciones de las proteínas sarcoméricas (por ejemplo de la titina)^[31]. Asimismo las alteraciones de las proteínas contráctiles y sarcoméricas pueden influenciar la retracción elástica (que se manifiesta como presión negativa para un volumen dado de fin de sístole si el llenado ventricular es abruptamente impedido).

La titina es un proteína citoesquelética de gran tamaño que se extiende desde las líneas Z hasta el centro del filamento grueso, y contribuye importantemente a la rigidez del miocardio en reposo^[32]. La fosforilación de la titina por la proteína quinasa A disminuye su rigidez, aumentando la complacencia diastólica, que ayuda al llenado ventricular durante la estimulación simpática. Además la titina contiene puntos o sitios “calientes” que participan en el señalamiento celular pudiendo mediar respuestas proliferativas que generan hipertrofias específicas cuando el corazón está sujeto a estreses mecánicos. En el corazón humano hay dos isoformas de titina, N2BA y N2B, siendo la N2B menos complaciente que la otra, por lo que predomina en corazones rígidos. Se ha observado aumento de la expresión de la isoforma N2B de titina en biopsias endomiocárdicas de pacientes con disfunción diastólica^[33].

La titina viene a constituir el tercer miofilamento del sarcómero. En el sarcómero se observa su anclaje en la línea Z y su extensión hasta la zona M. La parte de titina ubicada en la banda I es extensible y funciona como un resorte elástico molecular que cuando se extiende desarrolla fuerza pasiva, mientras que la ubicada en la banda A es inextensible. Esta proteína interviene en la determinación de la rigidez muscular pasiva, pero también en el metabolismo proteico, ubicación de enzimas y posicionamiento de sistemas de membrana de los túbulos T y del retículo sarcoplásmico^[34]. La isoforma N2BA de titina tiene una zona I extensible más larga siendo por ello menos rígida.

En una buena revisión sobre la estructura sarcomérica, Palmer^[35] señala que el filamento grueso que emerge de la línea M está constituido por miosina, titina y proteína-C ligante de miosina. La miosina está constituida por las proteínas miosina de cadena pesada, esencial de cadena liviana y regulatoria de cadena liviana. La elastancia no dependiente de los puentes cruzados está determinada por las porciones más complacientes de titina, la que se extiende entre el filamento grueso y la línea Z. La elastancia que depende de los puentes cruzados está mayormente influenciada por las porciones complacientes de la molécula de miosina que no están incorporadas en el esqueleto del filamento grueso, o sea la cabeza y las regiones del cuello de la miosina de cadena pesada, incluyendo a las miosinas de cadena liviana esencial y regulatoria. El puente de actina/miosina se forma luego de la hidrólisis del ATP por la miosina y tiene la capacidad de trasladar la energía química del ATP a la energía mecánica del acortamiento del sarcómero. Las dos isoformas de miosina más prevalentes en el miocardio humano son la V-1 y la V-3, constituidas por miosina- α de cadena pesada y miosina- β de cadena pesada,

respectivamente. En la IC la miosina- α de cadena pesada es reemplazada por miosina- β de cadena pesada para preservar la producción de fuerza conservando la utilización de ATP aunque en detrimento de la velocidad de acortamiento y la relajación dependiente del miofilamento; hay además regulación hacia arriba de la miosina esencial de cadena liviana auricular que aumenta la velocidad de acortamiento recobrando potencia durante la sístole, pero no compensando la disminución de la relajación. Hay un aumento de la sensibilidad del miofilamento al calcio, que también lleva a disminución de la relajación^[35].

La relajación es un proceso activo que consume energía. Influyen sobre la misma factores tales como cargas internas (fibras cardíacas), cargas externas (estrés de pared, impedancia aórtica), y la inactivación de la contracción miocárdica donde se produce el desacoplamiento de los puentes de actina y miosina (generalmente con cierto grado de desuniformidad) y sobre la cual actúan procesos metabólicos, nerviosos y humorales^[36].

A partir de los conceptos de Brutsaert, sabemos que las cargas influyen sobre la relajación^[5] aunque la precarga tendría poca influencia negativa^[1]. El aumento de la poscarga, cuando es leve, es compensado por el ventrículo, pero cuando el incremento es importante se induce un marcado retardo de la relajación^[6], teniendo mayor efecto aquellas cargas ejercidas tardíamente en la sístole^[37,38]. Cuando la función cardíaca está severamente afectada un aumento aun pequeño de poscarga enlentece marcadamente la caída de presión del VI.

Kawaguchi^[39] ha demostrado retardo de la relajación en la hipertensión arterial inducida por hand-grip pero por otro lado cuando se reduce la poscarga en pacientes con estenosis aórtica se enlentece el descenso de la PVI^[40], indicando la complejidad de estas reacciones que muestran efectos contrapuestos. Es probable que la fosforilación de la Troponina I por la Proteín-kinasa A (PKA) intervenga en la interacción poscarga-relajación^[41].

Pero como lo señala Kass^[1], no se sabe si la relajación contribuye importantemente a las presiones diastólicas de llenado. El descenso de presión puede ser influenciado por las superposiciones del llenado ventricular con la distensión muscular y la fuerza aplicadas en el momento de llenado (presión en el momento de la apertura de la válvula mitral).

También entran en juego las propiedades viscoelásticas miocárdicas^[1]. A este respecto se ha supuesto que éstas subyacen como causa del ascenso de presión cuando las tasas de llenado ventricular son más rápidas, y que se deben a una mayor densidad microtubular y/o a interacción titina-actina; sin embargo se estima que es poco probable que las mismas reflejen actividad de la relajación.

Los cambios en las propiedades materiales del miocardio inducidas por la sobrecarga de presión son causadas en parte, por cambios en las propiedades constitutivas intrínsecas de los miocitos, consistentes en aumento de la viscosidad miocárdica y la rigidez elástica miocárdica pasiva^[41]. Hay un entramado excesivo microtubular en la sobrecarga de presión que provoca aumento de la viscosidad miocárdica. También juegan en el aumento de la viscosidad cambios de proteínas citoesqueléticas como la titina. La relajación ventricular es un proceso dinámico que transcurre durante la relajación isovolúmica y el LLv rápido, que depende de la captación de Ca^{2+}

por el Retículo Sarcoplásmico y por el secuestro del ión desde los citosoles de los miocitos. Estos procesos están regulados por mecanismos dependientes de ATP, SERCA2a y bombas de Ca^{2+} del sarcolema. En miocitos hipertrofiados el ciclo de Ca^{2+} se perturba por alteraciones de la SERCA2a y de receptores ryanodínicos, así como de elementos contráctiles. Las alteraciones del ciclo de Ca^{++} retrasan la relajación, (p.ej. la isquemia interfiere con el manejo de Ca^{++} dependiente del ATP). Los cambios en la complacencia diastólica son consecuencia directa de exceso de complacencia de cámara y de la rigidez de pared, dependiendo la primera del diámetro ventricular y la segunda del espesor de la pared ventricular, presencia de hipertrofia miocítica y de fibrosis miocárdica

Produciendo constricción aórtica por arriba de las arterias renales en ratas tipos Wistar (hipertensas renovasculares) y del tipo Dahl sensible a la sal se ha visto que la rigidez miocárdica depende más de la fibrosis miocárdica que del engrosamiento de la pared ventricular y la hipertrofia miocítica^[42]. En esos casos hay un aumento del colágeno intersticial, en especial del tipo fibrilar (tipos I y III) en los corazones. La acumulación de colágeno fibrilar aumenta la viscoelasticidad y la rigidez pasiva del miocardio hipertrofiado. Probablemente la cascada fibrótica comienza por la acumulación de macrófagos en el espacio perivascular adyacente a las arterias que expresan ICAM-1 y MCP-1. Así se incrementa la expresión de TGF- β en la pared arterial de la rata hipertensa que se asocia con fuerte inducción de aumento de colágenos tipo I y III. Se pone así de manifiesto la intervención de un proceso inflamatorio. Las alteraciones de la distribución del colágeno, así como el desbalance entre los colágenos tipo I y III, afecta la rigidez miocárdica y las propiedades diastólicas.

Las propiedades y condiciones de carga que afectan a las variaciones de presión ventricular son: 1) La cuantía y extensión de la relajación ventricular, propiedad activa; 2) La complacencia ventricular, propiedad pasiva; 3) Las propiedades activas y pasivas de la aurícula izquierda; y 4) El tamaño y forma de la válvula mitral^[43].

Las fases isovolumétrica y de LLv rápido se relacionan con la relajación, mientras que la “diástole propiamente dicha”, se vincula con la complacencia^[5]. **Nota al pie**¹

En la HVI se observa alteración de la relajación, como se demuestra en el estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) realizado con Resonancia Magnética Nuclear con “tagging” (marcadores)^[44]. En ese estudio (de 4.281 pacientes 235 fueron estudiados con RMN) se excluyeron aquellos que presentaron cualquier tipo de enfermedad cardiaca. Solamente el 13,9% de los adultos asintomáticos con HVI presentaron disfunción sistólica global: la función diastólica regional se encontró claramente reducida en el 30% de los participantes con HVI. En sólo 4 participantes se encontró disminución de la función sistólica regional concomitante con disminución de la función diastólica regional, corroborando así que la DD regional es un mecanismo aparte de IC en pacientes con HVI.

¹ - Según Kass el término de “complacencia de cámara” es en cierta forma desacertado, dado que la relación $\Delta V/\Delta P$ por la cual se la define no es constante para un corazón dado, pero es en sí una función del volumen de la cavidad. (DA Kass, 2000)

Complacencia

Complacencia es la relación entre variaciones de volumen y de presión (dV/dP), o sea entre propiedades pasivas, que se miden durante la diástole. La recíproca de la complacencia es la *elastancia* o *rigidez* (dP/dV). De acuerdo a Brutsaert la sístole se extiende hasta el final del lleno rápido, y la diástole propiamente dicha está compuesta de dos fases: la diastasis o lleno lento, y la contracción auricular. **Ver Figura 9-1 y Figura 9-2.**

Se ha demostrado en numerosos estudios correlación entre fibrosis miocárdica, rigidez (elastancia) aumentada y DD, aunque en algunos casos la interacción no ha sido tan evidente. Hay aspectos que en el momento actual son materia de controversias^[1]. La distensibilidad miocárdica puede vincularse a otros factores más allá de los que intervienen como proteínas estructurales con propiedades biológicas y físicas especiales como la titina^[34] y el colágeno, como ser los puentes cruzados, con su debido desacoplamiento. En estos últimos es determinante fundamental el calcio intracelular y el ciclo del mismo, así como la sensibilidad al ión de los miofilamentos. También influye sobre la distensibilidad el metabolismo energético. La hipoxia disminuye la complacencia ventricular.

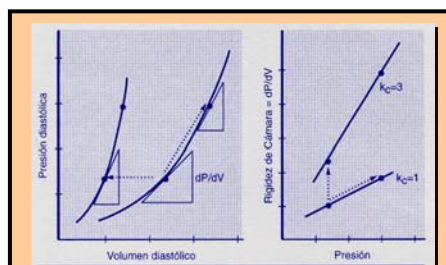


Figura 9-2. A la izquierda Presión diastólica/Volumen diastólico: mayor pendiente menor complacencia. Si la curva de llenado (pasiva) se desplaza a la izquierda hay aumento de rigidez. A la derecha Rigidez de Cámara /Presión. La rigidez de cámara puede aumentar con el incremento de volumen (dependencia de precarga o estiramiento). La curva pasiva de la relación P/V es exponencial mientras que la relación entre $\Delta P/\Delta V$ y la presión es lineal, o sea que la pendiente de esa relación puede ser tomada como la constante de presión de cámara. (Tomado de Gaasch W.^[24])

Evaluación de la FD. Alteraciones

Las técnicas invasivas pueden evaluar tres aspectos de la FD^[27]: 1) El descenso de la presión en la cámara ventricular durante la RIV, evaluada por medio de micromanometría intracavitaria; 2) La determinación de la PFD que es la existente en el momento justamente anterior al inicio de la contracción, y 3) La complacencia, cuya medición se deriva del análisis de las relaciones

simultáneas entre la PVI y el volumen de VI medidos durante el período de LLv. La llamada complacencia de cámara no es en sí una denominación correcta dado que la relación $\Delta V/\Delta P$, por la cual es definida, no es constante para un corazón dado, sino que es en sí misma una función del volumen de la cavidad; esto se pone de manifiesto por la no linealidad de la curva de presión/volumen^[27].

Se consideran clásicamente cuatro fases en la diástole, propuestas por Wiggers (seguiremos esta división, dado que la de Brutsaert no es por todos aceptada): 1) Fase de relajación isovolumétrica; 2) Fase de LLv rápido; 3) Fase de LLv lento o diastasis y 4) Fase de LLv tardío o contracción auricular.

La fase isovolumétrica comienza con el cierre de la válvula aórtica y dura hasta la apertura de la válvula mitral. Durante esa fase desciende la PVI sin que se observen cambios en el volumen. Se la evalúa por la determinación de la dP/dt negativa, y calculando la constante de relajación (tau) por medio del Doppler, aparte de la medición de la duración de la fase. Los eventos que se

presentan durante la fase isovolumétrica son de gran importancia para determinar la FD^[28-31,36,37,43,45-49].

Cuando la relajación es anormal se prolonga el TRIV, y se observa una disminución más lenta de la PVI, y de la tasa de LLv precoz por disminución del GTM^[28-31,36,37,43,45-49]. Debe aceptarse la dependencia de carga de la RIV asumiendo que la caída de la PVI es exponencial desde el momento de su valor pico (dP/dt) hasta la apertura de la mitral, implicando que la caída de presión es proporcional a la presión instantánea. La recíproca de la constante de proporcionalidad de esa relación es idéntica a la *Constante de Tiempo de Caída de Presión (T, τ o tau)*^[37], llamada también *constante de tiempo de relajación*

En humanos *tau* aumenta con la edad avanzada y se acorta en la taquicardia por marcapaseo. Cae por ejercicio en normales.

La constante *tau* está frecuentemente prolongada en la enfermedad coronaria (EC), en la miocardiopatía hipertrófica, o en la HVI severa secundaria. En un músculo aislado la tasa de declinación de tensión refleja la terminación del estado activo y la tasa de recaptación del Ca²⁺ por el Retículo Sarcoplásmico. La tasa pico de caída de presión (dP/dt negativo) está largamente determinada por la presión sistólica pico, pero su utilidad para el diagnóstico de DD se limita por ser influenciado por las cargas. Valores bajos se ven en pacientes con cardiopatía isquémica y/o HVI.

El GTM determina el LLv y está influenciado por la velocidad de la relajación y la complacencia del VI^[36]. La relajación más rápida se acompaña con un mayor GTM, con mayor LLv en la fase rápida o precoz y menor en la tardía. Cuando la relajación se lentifica, disminuye la proporción de llenado precoz y aumenta la proporción aportada por la contracción auricular. Para una misma tasa de relajación la disminución de la complacencia y el aumento asociado de la PAI tienen efecto opuesto, neutralizando la tasa de relajación enlentecida^[36,37].

La PVI - adecuadamente medida - refleja cambios cuando se producen variaciones de la tensión de pared. Los valores de la PVI pueden ser afectados por la PAI.

Cuando la presión de llenado es alta el TRIV es corto y puede ser de valor cero de tal forma que la mitral se abre antes de que la curva de presión se haya aproximado a su exponencial. El movimiento parietal durante la RIV es incoordinado en reposo en aproximadamente el 50% de los pacientes con angina estable crónica severa. La incoordinación significa apartarse del patrón normal de la FV^[47].

Modificaciones de forma y trastornos de la motilidad regional de la pared ventricular

En la RIV puede alterarse la forma ventricular aunque no el tamaño^[36]. En presencia de enfermedad ventricular los cambios en la forma de la cavidad pueden ser mucho más evidentes; éstos se ven en pacientes con HVI y particularmente con EC^[50].

La incoordinación de la motilidad de pared durante la RIV plantea problemas cuando se quiere definir el final de sístole. El momento de iniciación de la diástole puede diferir hasta en 100 ms entre distintas regiones del miocardio^[50]. De allí que no puede evaluarse a la motilidad de pared a

través del uso de parámetros como fin de diástole o fin de sístole, sobre todo en pacientes con EC significativa.

La medición del tiempo de RI es útil para analizar trastornos en pacientes con ICd. Un tiempo anormalmente corto indica una elevada PAI, la que de por sí se asocia con reducción de tolerancia al ejercicio^[28,29,36,43,47-49].

Llenado ventricular

El LLv consta de tres fases: 1) Fase de LLv rápido; 2) Fase de LLv lento o diastasis; 3) Fase de LLv tardío o contracción auricular.

1) Fase de LLv rápido

La tasa pico de entrada de flujo ocurre tempranamente durante la diástole, alcanzando un valor de 500-700 ml/s^[49]. La tasa de llenado aumenta sustancialmente durante ejercicio. La fracción de llenado, que es la proporción del volumen latido que entra en el ventrículo durante el primer tercio de la diástole, tiene un valor de 47±15 % en reposo.

La velocidad pico de flujo depende no solamente del GTM sino del momento en el cual ha actuado.

La cavidad se hace esférica mientras se va llenando. Hay un aumento del eje menor del 25-40%, proporcionalmente mayor que en eje largo que es de 10-15%

La gran parte del LLv diastólico ocurre mientras la PVI está descendiendo. En reposo esto significa el 55±16% del VS, siendo esta proporción mucho mayor durante ejercicio. En normales puede existir cierto grado de tensión miocárdica durante el LLv rápido, que se ha denominado *relajación incompleta* y que puede deberse a la existencia de un tono desarrollado por las miofibrillas.

La PVI negativa a la atmosférica es llamada *succión ventricular*. Para que exista succión diastólica tiene que haber presión negativa en el ventrículo, y esto sólo puede suceder si la energía es almacenada en la cámara ventricular durante la sístole, o sea si hay retroceso (retracción) elástico^[29]. El retroceso elástico existirá si el volumen de fin de sístole (VFS) es menor que el volumen de equilibrio, almacenándose de esta forma energía al ser comprimidos los elementos elásticos del miocardio, y/o si la energía fue almacenada durante la deformación de la cámara por torsión. Yellin y Meisner^[29] han señalado que la PVI siempre cae por debajo de la PAI o sea que siempre hay un GTM para iniciar el LLv. De no ser así el LLv se lograría exclusivamente con la contracción auricular, eventualidad probablemente no compatible con la vida. Estos autores prefieren una definición operacional de la succión diastólica basada en la capacidad potencial del ventrículo de almacenar energía elástica durante la sístole que es retornada en forma de PVI descendida en la diástole. La significación fisiológica está en el descenso de la presión de llenado. Se han señalado valores negativos de (-)18 y (-)25 mms de Hg para latidos normales y postextrasistólicos. El fenómeno puede verse en las valvulotomías mitrales con balón.

Después de la apertura de la válvula mitral se produce descenso de la PVI generándose un GTM de presión. Si se impide experimentalmente el flujo mitral, la PVI disminuirá hasta un nivel

sub-atmosférico, indicando que aún con presión auricular izquierda (PAI) mínima, el ventrículo se llena^[28].

El GTM precoz y la tasa pico de LLv (dV/dt_{max}) son determinados por la tasa de relajación ventricular y por la PAI^[25]. Cuanto más rápida sea la relajación miocárdica mayor será el aumento del GTM. La diferencia pico de presión transmitral es una importante determinante de la velocidad pico del llenado transmitral (onda E del ecocardiograma). La velocidad del flujo mitral también está determinada por la impedancia de la válvula mitral, efectos inerciales y viscosidad sanguínea^[36]. Las presiones diastólicas del VI están determinadas por la relajación ventricular, la succión, la elastancia ventricular, la interacción ventricular y las propiedades viscoelásticas. Es decir que son numerosas las variables que intervienen en la determinación del LLv, y de allí que sea difícil establecer una correlación estricta entre el flujo transmitral y las presiones de llenado.

En el VI hay un gradiente intraventricular entre la mitral y la punta de la cavidad en la diástole precoz, que viene a ser una fuerza de comando del flujo mitral-apical^[43]. Cuando hay retardo de la relajación, se produce disminución de ese gradiente que lleva a mayor lentitud de la propagación del flujo mitral-apical.

La diferencia pico precoz de presión transmitral está determinada por la tasa de relajación, por la retracción elástica, por la relación presión-volumen del VI y de la AI, y por la presión de llenado intracavitario operante.

El GTM disminuye y luego transitoriamente se revierte cuando la relajación ventricular se completa y la sangre llena el ventrículo aumentando la PVI mientras disminuye la PAI. El GTM invertido primero desacelera y luego detiene el flujo de sangre hacia el VI tempranamente en la diástole. Aquellas circunstancias acompañadas de rigidez de cámara tienen una más rápida desaceleración (la cual abarca menos tiempo) del LLv rápido. El LLv rápido ocupa 1/3 de la diástole y durante esa fase entran en el ventrículo aproximadamente dos tercios del VFD.

2) LLv lento o diastasis

Es el momento cuando las presiones de la aurícula y el ventrículo están prácticamente equilibradas sirviendo la aurícula como un conducto o pasaje que lleva la sangre de las venas pulmonares al ventrículo.

3) LLv tardío

Es producido por la contracción auricular, siendo la relación de LLv rápido a LLv tardío de 3:1, con respecto a aporte de volumen diastólico. La contracción auricular contribuye hasta el 20-25% del LLv. La contracción auricular aumenta la PFD y el VFD del VI, pero produce solo un pequeño incremento de la presión media de las venas pulmonares; es un amplificador elevador o potenciador para el VI, maximizando el LLv y protegiendo a los pulmones de una elevación de la PFD del VI. Esta función potenciadora auricular no es fundamental dado que, como hemos dicho, la mayor parte del LLv se produce tempranamente en la diástole.

Un concepto equivocado habitual es el de asimilar llenado diastólico con precarga: debe hacerse una distinción entre fuerzas que se presentan tempranamente (fase isovolumétrica y LLv

rápido) que representan la "carga de alargamiento", de la precarga que es la fuerza aplicada al miocardio al fin de la diástole.

El momento de transición de contracción miocárdica a relajación sucede muy precozmente en el ciclo cardíaco. En especies de animales mamíferos con manejo de Ca^{2+} similar al humano, la transición aparece cuando el 82,5% de la presión pico isovolumétrica de VI se ha desarrollado, el cual corresponde al 16% de la duración de la eyección cuando la poscarga es normal [49-51,52]. El momento de esa transición se mantiene igual después de tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos, o cuando hay inducción de atontamiento miocárdico.

Insuficiencia cardíaca experimental por marcapaseo

Son interesantes los experimentos de Little y Cheng [43] quienes observaron la secuencia de alteraciones observables en perros a quienes produjeron IC por medio de marcapaseo a alta frecuencia. A las 4 semanas de marcapaseo se observó un incremento progresivo de rigidez diastólica ventricular anticipando en 4 semanas el desarrollo de miocardiopatía congestiva.

La secuencia de eventos desde el inicio fue la siguiente: a los 4 días se comenzó a ver una disminución de la

Tabla 9-1. Anormalidades hemodinámicas	Causas bioquímicas
Relajación retardada Disminución $-dP/dt$ Disminución LLv en diástole precoz	Alteraciones SERCA2 Aumento afinidad Ca^{++} de troponina
Relajación incompleta Presión aumentada y llenado alterado a través de la diástole	Colágeno aumentado (fibrosis) Remoción incompl de Ca^{++} de troponina Disminución afinidad de Ca^{++} de SERCA2 Ligaduras de rigor Sobrecarga citosólica de Ca^{++}
Disminución de complacencia Presión aumentada y LLV alterado al final de la diástole	Aumento colágeno y anormalidades cito-esqueléticas Ligaduras de rigor persistentes

tasa pico de LLv precoz y un aumento compensador de la tasa de LLv diastólico durante la contracción auricular, tal como pasa en casos de DD leve. El LLv rápido disminuido se asoció con disminución del gradiente PAI-PVI diastólico, a su vez debida a un aumento de la PVI mínima asociada a un retardo de la relajación, manteniéndose sin cambios la PAI. Después de 7 días de marcapaseo, aparecieron evidencias precoces de IC congestiva, con aumentos moderados de PAI y volumen de VI. La tasa pico de llenado volvió a sus valores iniciales estableciéndose pseudo-normalización (ver mas adelante, en diagnóstico por Ecocardiografía Doppler), por reestablecimiento del gradiente consecutivo a aumento de la PAI.

Después de 4 semanas de marcapaseo se había desarrollado IC congestiva severa con marcado aumento de la PAI diastólica y PFDVI e incremento

del volumen ventricular. El patrón de LLv de esos animales fue restrictivo. La tasa pico de llenado precoz se incrementó en más de un 50% por arriba de valores control. Hubo aumento del gradiente AI-VI debido a un marcado incremento de la PAI.

En resumen, la secuencia mostró que inicialmente el LLv se reduce por efectos de relajación ventricular retardada. Con IC más severa, aparece seudonormalización con aumento de PAI pese a que persiste el retardo de la relajación. Ya en pleno cuadro de IC severa aumenta el flujo precoz, disminuye el tiempo de desaceleración y la rigidez ventricular aumenta.

Llenado ventricular en circunstancias patológicas

Hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y deformación ventricular

Han sido tratados extensamente en el Capítulo 7

Mecanismos bioquímicos

Katz [26,32] ha resumido los distintos mecanismos bioquímicos que pueden alterar el llenado ventricular en el corazón en insuficiencia (Tabla 9-1)

El corazón senil

Se dice que la DD es esencialmente una enfermedad del anciano. En un meta-análisis de Vasan y col.^[9,53] la incidencia total en una población de pacientes con IC fue del 30-35%. Los menores de 65 años tienen una incidencia del 15% mientras que los mayores de 70 años tienen una incidencia de DD con Fr.Ey. normal de 40-50%.

En la senectud hay aumento del tamaño (volumen) de los miocitos cardiacos que se acompaña de aumento local del colágeno^[54]. Se observa aumento del espesor de la pared ventricular izquierda que sería consecuencia del aumento de la presión sistólica y disminución de la complacencia aórtica. En los corazones de los ancianos se observan aumentos en el colágeno con subsecuente fibrosis, indicando participación de tanto del sector miocítico como del no miocítico en la hipertrofia. También puede haber una disminución del número de miocitos y alteraciones degenerativas, con glucógenolisis anormal y depósito de lipofuscina. En los mayores de 85 años pueden aparecer depósitos de amiloide. La reducción del número de los miocitos es atribuible a apoptosis y a necrosis^[56]. El estiramiento miocítico también lleva a apoptosis^[57], y favorece la liberación de factores de crecimiento, entre ellos de Ang II, la cual también induce apoptosis.

Se encuentra con frecuencia un desproporcionado aumento del espesor del tabique interventricular en ancianos sin enfermedad cardiaca aparente, habiéndose denominado este hallazgo tabique interventricular sigmoideo o septum senil^[58-60].

La complacencia auricular izquierda está aumentada y se ve aumento del tamaño de la cavidad vinculada a la disminución de complacencia del ventrículo izquierdo; implicando disminución de la tasa de llenado ventricular^[61-64]. También se observa aumento del tamaño de la aurícula izquierda^[65].

Las circunferencias de inserción de las válvulas aumentan con la edad habiéndose observado por ejemplo que en nonagenarios la circunferencia de la válvula aórtica se asemeja a la de la válvula mitral, sin que tenga que existir regurgitación^[55]. En la válvula mitral puede verse calcificación del anillo^[65], y también aparecen calcificaciones en el anillo aórtico, generando insuficiencia mitral o estenosis aórtica severa.

El grosor de las valvas aumenta con la edad observándose aumento del incremento de colágeno y depósitos cálcicos en las mismas, que en la válvula aórtica configuran la llamada "esclerosis aórtica", presente en el 26% de los casos de la población añosa del Cardiovascular Health Study (CHS). El mayor grosor va incrementándose con la edad, sobre todo en los bordes marginales^[45]. En algunos casos pequeños cambios en la resistencia de la válvula aórtica pueden significar alteración de la función diastólica.

Tabla 9-2. Cambios por la edad en distintos sectores que pueden afectar la función diastólica, según Kitzman^[55].

Composición miocárdica:

fibrosis y acumulación de colágeno

degeneración miocítica

amiloidosis senil

Estructura cardíaca:

Masa incrementada

Aumento de espesor de pared ventricular

Disminución de VI y aumento de tamaño de AI

Aumento del diámetro aórtico

Válvulas

Engrosamiento y calcificación de valvas

Calcificación del anillo mitral

Pericardio

Distensibilidad disminuida

Vasculatura

Aumento de la presión arterial media y sistólica

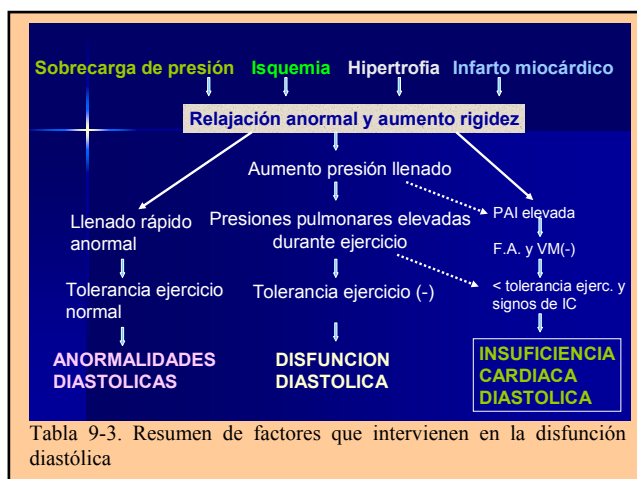
Aumento de la impedancia aórtica

Hundley, Kitzman, Morgan y col.^[66] señalan que los pacientes ancianos con DD primaria tienen disminución de la distensibilidad aórtica que se correlaciona y contribuye a la intolerancia al ejercicio de estos pacientes. O'Rourke, en una Editorial comentando el trabajo anterior^[67], destaca la posibilidad de que la DD sea causada por las ondas reflejadas aórticas a consecuencia de su disminución de distensibilidad.

En la ancianidad las grandes arterias se dilatan. La íntima se ve engrosada y la media aumenta su contenido de colágeno y de elastina. Las CMLV modifican su aparato contráctil y el control del tránsito de Ca^{++} por los receptores de superficie. Las CMLV producen mayores cantidades de metaloproteínas. Aparecen soluciones de continuidad en la lámina elástica interna por la degradación de elastina por elastasas y gelatinasas^[68].

Redfield y col.^[69] han demostrado en un importante estudio comunitario que la rigidez (elastancia) arterial aumenta con la edad, es mayor en la mujer que en el hombre, y que se observa en personas sin enfermedad cardiaca. La elastancia se calcula a partir del volumen sistólico y la presión arterial y se la indexa dividiéndola por la superficie corporal (Eal). El índice incorpora resistencia, carga pulsátil, e intervalos de tiempo diastólicos y sistólicos, los cuales son influenciados por la frecuencia cardiaca. Las diferencias relacionadas con edad y sexo son el resultado de aumentos de la carga oscilatoria. El proceso comienza con el aumento de rigidez arterial, apareciendo luego aumento de la elastancia sistólica. Ambas circunstancias, o sea aumento de la elastancia arterial y sistólica, provocan alteración de la relajación inducida por mayor carga. De esta forma estos fenómenos contribuyen a la intolerancia al ejercicio y pueden predisponer a la DD con Fr.Ey preservada.

La FS no se altera mayormente en el anciano, mientras que la FD muestra cambios importantes. Hay aumento de la elastancia del VI y retardo de la relajación con disminución de la tasa de LLV; el LLV se hace dependiente de la contracción auricular, que se hace más potente. Clínicamente esto no se manifiesta salvo en condiciones tales como la HTA, que genera un cierto grado de IC con FS preservada. No hay acuerdo con respecto a si existen o no cambios en el VM vinculados con la ancianidad. Se observan diferencias en la adecuación cardiovascular al ejercicio: los ancianos – para incrementar su VS - aumentan su VFD ante cierta dificultad de incrementar la FC paralelamente a la intensidad del ejercicio, mientras que los más jóvenes usan precisamente éste último mecanismo. Hay cambios anatómicos importantes en la senectud, como puede verse en la Tabla 9-2 tomado de Kitzman^[55], y modificado.



Es probable que la rigidez arterial influya, por aumento de la impedancia aórtica, sobre la FD, tal como se demuestra en un estudio de Kawaguchi y col.^[39].

Alteraciones de la relajación. Influencia de la poscarga. En condiciones normales la relajación se completa durante el LLv rápido cerca del mínimo de Presión de ventrículo izquierdo (PVI). La elevación de la poscarga retarda la caída de PVI, y el retardo se relaciona con la función sistólica cardíaca. En corazones normales una pequeña elevación de la PVI sistólica es equivalente a una carga que soporta la contracción y se sigue por una iniciación retardada de la declinación de la PVI y tasa de la misma ligeramente incrementada. Cuando se eleva la PVI sistólica de forma tal que desarrolle presión más allá de la transición entre contracción y relajación se producirá una respuesta similar a la provocada por una carga de relajación, o sea un inicio precoz de relajación con una tasa menor de caída de PVI. El corazón insuficiente muestra esta última respuesta, aún con pequeñas cargas de contracción. Estas variaciones se explican por el concepto de carga relativa, que es la relación entre PVI sistólica con la PVI isovolumétrica, expresada en por ciento (normal 50-60%).

Una misma PVI sistólica representa una más alta carga relativa en un corazón insuficiente que en un normal. Cuando la carga relativa aumenta pero es aún baja (menos del 82,5% de carga relativa), la *reserva de poscarga* está aún disponible permitiendo al corazón afrontar el aumento de poscarga con un inicio más lento y una tasa ligeramente mayor de caída de PVI; siendo ésta una compensación que se relaciona con un incremento de los puentes de actina-miosina.. Cuando la carga relativa es alta (por arriba del 82,5% de carga relativa) la caída de PVI se inicia más precozmente y es más lenta, planteando una discordancia (mismatch) de la poscarga con la relajación^[27-29,43].

La reserva de poscarga es la capacidad del ventrículo de adaptarse a elevaciones de la poscarga con cambios limitados de volumen, sin retardo de la caída de PVI y sin DD. Cuando la poscarga es demasiado grande o cuando la función cardíaca está alterada y la carga relativa elevada, la reserva de poscarga llega a su límite.

En el corazón insuficiente puede observarse esa discordancia aún en la presencia de presiones sistólicas normales. A esto se le añade el aumento de estrés de pared consecutivo a cambios geométricos del ventrículo ante similares presiones sistólicas. El corazón insuficiente opera a una alta carga relativa con PVI sistólica normal o aún reducida, o sea que la discordancia de poscarga con baja Fr.Ey. y relajación lenta está presente de base.

En la **Tabla 9-3** se han resumido distintos factores que intervienen en la Insuficiencia diastólica.

En la IC hay manifiestas anormalidades de la FV izquierda diastólica, que incluyen disminución de la complacencia y prolongación de la RIV, vinculadas a trastornos del lusitropismo (recaptación del Ca^{2+} , sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{2+} , inactivación de los puentes de actina-miosina), cambios en la magnitud y uniformidad de la carga sistólica, y alteraciones de la longitud y volumen de las miofibrillas. Habría sensibilidad aumentada de la relajación a alteraciones transitorias de las cargas sistólicas, según Prabhu^[68]. En el corazón normal la relajación es dependiente de la magnitud y ubicación temporal de la carga sistólica. Cuando hay aumentos de la carga dentro de límites fisiológicos se enlentece la relajación, siendo más pronunciado el efecto si el aumento de carga ocurre tardíamente en la eyección. Las cargas sistólicas durante la fase precoz de la

eyección retrasan el inicio de la relajación, mientras que las que se producen más tardíamente acortan el inicio^[38,70-72].

El LLv rápido depende críticamente de que los mecanismos de RIV estén intactos. Hay fuerte correlación entre prolongación del TRIV y reducción de la velocidad pico del LLv rápido.

Pueden existir gradientes dentro del mismo ventrículo durante la RIV. La motilidad de la pared (regional) y los cambios asociados de su espesor durante la RIV afectan la relación entre estrés de pared y presión de la cavidad

En un estudio de Leite Moreira, Correia Pinto y Gillebert^[51], en conejos, el incremento de poscarga excediendo el 80% de la presión pico isovolumétrica aumentó las presiones diastólicas y produjo un importante cambio de la relación diastólica. La conclusión de los autores fue que trastornos reversibles de la relajación dependientes de la poscarga, pueden contribuir a elevar las presiones diastólicas en pacientes con IC congestiva, en los cuales la discordancia de poscarga puede ser inducida durante ejercicio moderado o aún existir en reposo: La discordancia de poscarga es un factor causal, explicando en parte como vasodilatadores (que reducen la poscarga) y agentes inotrópicos (que aceleran la relajación y disminuyen la carga relativa) pueden bajar las presiones de llenado en el corazón insuficiente.

Modificaciones con el ejercicio

Durante el ejercicio se incrementa el volumen minuto, a expensas del volumen sistólico aumentado, de la mayor frecuencia cardiaca, y de la disminución de la resistencia periférica. Es así que sólo puede lograrse el aumento de VM por el incremento del flujo transmitral, que requiere mayor GTM. Al no aumentar la PAI sustancialmente, debe suponerse una disminución de la PVI en la diástole precoz.

Little, Kitzman y Cheng^[72] encuentran en ejercicio submáximo, un cambio con desviación hacia abajo de la porción precoz diastólica del asa presión/volumen de VI, que explica el aumento de GTM, dado que no se observa aumento de la PAI.

En la IC está alterada la tolerancia a ejercicio^[72-75], pero para el diagnóstico hay pobre correlación entre medidas de capacidad funcional y de FV. Durante el ejercicio aumenta la tasa de LLv pico diastólico precoz (E) y el gradiente A-V precoz diastólico. La taquicardia provoca disminución proporcional mayor de la duración de la diástole que de la sístole.

Aparentemente la capacidad para ejercicio en la IC está más ligada con el nivel de PAI que con la Fr.Ey. El mecanismo del flujo transmitral aumentado en la diástole precoz está vinculado al aumento de la PAI; esto se acompaña de disminución de la tasa de caída de PVI isovolumétrica, y la porción precoz diastólica del asa de presión-volumen se desplaza hacia arriba y hacia la derecha (durante ejercicio), contrastando con la relajación más rápida y el desplazamiento hacia abajo del asa de la relación presión-volumen observable en normales.

El aumento del flujo transmitral no se explica por aumento de la contracción auricular, aunque existe incremento de la PAI. En la IC no solamente son anormales en reposo la relajación VI y las presiones diastólicas precoces sino que en vez de mejorar - como se ve en normales - la

disfunción diastólica se exagera durante el ejercicio, la cual contribuye a la disnea que limita la tolerancia.

En pacientes con IM reciente que presentan reducida capacidad para ejercicio, existe disfunción diastólica objetivable por la presencia de un aumento de la relación $\Delta PW/\Delta EDV$ (delta presión wedge/delta volumen fin de diástole)^[64].

Los pacientes con DD primaria tiene reducida tolerancia al ejercicio aún siendo asintomáticos en reposo^[64].

Otros factores

La disfunción ventricular diastólica no influencia el LLV rápido salvo que modifique los gradientes A-V: por eso no es posible dissociar los efectos de la DD de los de condiciones anormales de llenado. Los eventos que suceden durante la RI influyen consistentemente el LLV rápido; si está prolongada o hay incoordinación se reduce el LLV rápido y se prolonga el tiempo de desaceleración.

Hemos visto que con la mayor edad el TRIV aumenta y la velocidad de la onda E del ecocardiograma Doppler cae. La combinación de la duración del TRIV y la extensión de la incoordinación de motilidad parietal dan cuenta de la mayoría de las variaciones de E/A. Si ambos son normales la relación E/A en el Doppler será normal exista o no enfermedad ventricular diastólica.

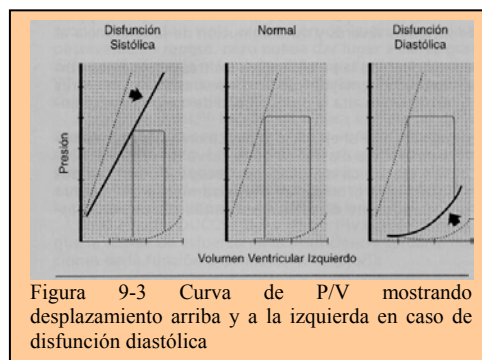


Figura 9-3 Curva de P/V mostrando desplazamiento arriba y a la izquierda en caso de disfunción diastólica

Secuencia del llenado ventricular. Rigidez y complacencia

En el LLV la presión se va incrementando en forma exponencial, dado que hay mayor rigidez a medida que aumenta el estiramiento. De allí que las curvas de LLV serán distintas de acuerdo a la presencia de mayor o menor complacencia. En el gráfico de presión volumen la curva de LLV se desplazará a la izquierda cuando sea menor la complacencia y a la derecha en el caso opuesto.

Cuando se pierden las propiedades elásticas del miocardio se produce una disminución de la complacencia y cuando se altera la dinámica de la relajación hay un aumento de la tensión de la pared miocárdica durante la diástole. Es decir que puede existir DD por alteración de propiedades del corazón, pasivas y activas, interrelacionadas, y ambas producen aumento de las presiones venosas con congestión circulatoria venosa pulmonar^[76].

Es conveniente establecer una distinción entre rigidez (elastancia) de cámara (dP/dV) y rigidez miocárdica ($d\sigma/d\varepsilon$ = derivada de stress/derivada de strain). El σ (stress) es la fuerza por unidad del área de sección del material en estudio (se expresa por dinas/cm²), mientras que ε (strain) es la deformación del material que produce la aplicación de una fuerza. La rigidez de cámara describe la dificultad existente para el LLV (la cantidad de variaciones de presión durante el LLV), o sea que implica el comportamiento de la presión en el ventrículo con diferentes

volúmenes y depende de las propiedades miocárdicas y de la geometría ventricular en función de la pared (espesor, forma y tamaño), de la interacción ventricular, de la eventual restricción pericárdica y de la presión intratorácica.

En una gráfica de Presión-diastólica/Volumen-diastólico la relación que se establece entre las variables es curvilínea y la pendiente de la tangente en cada punto de esa línea es la rigidez de cámara a ese nivel. Cuanto mas lleno está el ventrículo mayor es la pendiente y por ende la rigidez de cámara. **Figura 9-3**

La rigidez miocárdica se define como la pendiente de una línea que relaciona la rigidez muscular y el stress diastólico de pared ventricular; siendo rigidez muscular calculable como la pendiente de la relación curvilínea miocárdica entre stress y strain a cada nivel de stress. Representa la resistencia al estiramiento cuando el miocardio es sometido a un stress.

Como ejemplo : un aumento del volumen en un paciente con hipertrofia ventricular concéntrica, con rigidez de cámara aumentada, produce un mayor incremento de la presión diastólica que lo

que sucede con el mismo aumento de volumen en un corazón normal. O sea que hay un mayor aumento de presión por cada unidad de cambio de volumen.

Es de gran utilidad para comprender estos conceptos la relación cuantitativa entre rigidez de cámara, volumen de cámara y masa de pared, y rigidez miocárdica propuesta por Mirsky (cit. por Gaasch^[76,77]):

$$dP/dV = E/V(1+V/M)$$

donde E es la rigidez elástica miocárdica, V es el volumen de la cámara, y M la masa de la pared ventricular. La rigidez elástica miocárdica (E) es aproximadamente igual al producto de una constante de rigidez (k_m) y el σ operacional. De tal forma un ventrículo puede mostrar

rigidez de cámara aumentada en presencia de rigidez miocárdica normal si la relación V/M esta baja o descendida, o a la inversa un ventrículo con rigidez de cámara normal (o descendida) puede tener aumento de la rigidez miocárdica si la relación V/M está aumentada.

Las anomalías de la función diastólica pueden ser clasificadas como resultantes de relajación anormal o complacencia anormal. La DD es frecuentemente el resultado de una convergencia de factores como edad avanzada, disfunción renal, hipertrofia ventricular izquierda y perfusión coronaria alterada.

Es poco habitual que la DS se presente aislada, dado que casi siempre se acompaña de cierto grado de DD. Las causas más comunes son la miocardiopatía isquémica por insuficiencia coronaria y la HTA, siguiendo la miocardiopatía dilatada^[6].

Tabla 9-4: Anormalidades diastólicas principales y sus causas^[6]

Relajación retardada o incompleta:

- Hipertrofia ventricular
- Asincronía
- Isquemia

Llenado ventricular reducido

- Llenado rápido:
 - Relajación retardada
 - Asincronía
- Llenado tardío (contracción auricular):
 - Patrón restrictivo
 - Dilatación de cámara

Aumento de rigidez miocárdica (aumento de colágeno)

- Hipertrofia ventricular
- HTA
- Infarto de miocardio
- Dilatación de cámara

Factores que intervienen en la fisiopatología

Analizando los factores que intervienen en la fisiopatología de la DD, Federman y Hess^[6] destacan los siguientes: a) relajación retardada; b) llenado reducido y c) acumulación de colágeno. Ver Tabla 9-4.

Hay además circunstancias que influyen en el llenado ventricular, como se ve en la Tabla IV.

Parmley^[78] ha propuesto una clasificación de los factores mecánicos y funcionales que intervienen (Tabla 9-5). Señala como factor fundamental de DD la hipertrofia ventricular.

La liberación de factores presores y depresores por el endotelio coronario contribuyen a modular el desempeño cardíaco. Esto, según Paulus^[79], se evidencia por la reducción de la PFS, el inicio temprano de la relajación ventricular y el aumento de distensibilidad diastólica ventricular

izquierda que se ve en corazones normales con la administración intracoronaria de nitroprusiato (donante de óxido nítrico = NO).

También se ve que el control paracrino de la FD por el endotelio coronario a través de su producción de

Tabla 9-V. Factores mecánicos y funcionales	
FACTORES MECÁNICOS	FACTORES FUNCIONALES
Hipertrofia ventricular	Retardo de relajación
Reestructuración	Alteración de la relajación
Fibrosis reparativa	Isquemia e hipoxia
Restricción pericárdica	Sobrecarga de calcio
	Turgor coronario

NO está influenciado por distintos factores neurohumorales. Por ejemplo un alto nivel de GMPc que se logra con el ANP (Péptido Natriurético Atrial) potencia los efectos inotrópico negativo y acelerador de la relajación que induce el NO.

ACTUALIZACIÓN 2009
 En la DD existen alteraciones en la producción y metabolismo de inhibidores de la sintasa de óxido nítrico (NOs), tales como la AsymmetricDimethylArginine (ADMA), de origen endotelial. ADMA es hidrolizada por la dimethylarginine dymethylaminohydrolyase (DDAH). Se ha observado disminución progresiva de la DDAH en la IC provocada por marcapaseo en el perro. Además se ha visto aumento de los niveles de NOs y de DDAH cuando se descarga al ventrículo izquierdo por medio de implementos de asistencia ventricular mecánica, en pacientes con IC terminal. Esta alteraciones son más importantes en la DD que en la DS. Se sabe que el NO contribuye a la relajación y a la distensibilidad ventricular en condiciones normales, y se ha visto que se encuentra inhibido a largo plazo cuando existe remodelamiento patológico. La administración intracoronaria de donantes de NO reduce la presión de llenado ventricular y mejora el VS y el trabajo sistólico, aumentando la reserva de precarga. La Inhibición de NOs favorece la fibrosis miocárdica. Tang WHW, Tong W, Shresta K, et al.: Differential effects of arginine methylation on diastolic dysfunction and disease progression in patients with chronic systolic heart failure. Eur Heart J 2008;29:2506-13

Otro factor presor que interviene y cuya inhibición mejora la función diastólica es la endotelina. El aumento agudo de la FC aumenta la liberación de NO por la hiperemia reactiva del flujo coronario, descendiende la presión de llenado promoviendo perfusión subendocárdica y acelera la relajación ventricular prolongando la duración del período diastólico. **La reducción de liberación endotelial de NO como ocurre en el anciano o después de trasplante contribuye a la DD en estos pacientes.**

La DD es frecuente en la HTA., en presencia o no de HVI. Para Mureddu y col.^[80] la fase de relajación activa del VI está alterada en la HTA; hay prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica que es independiente de edad, sexo, presión arterial, tamaño corporal y geometría y carga de VI . Entonces suponen que el problema estriba en una alteración primaria del proceso de desactivación .

Las perturbaciones de las funciones sistólica y diastólica coinciden frecuentemente con **anormalidades del Ca^{2+} citosólico libre** y están bien documentadas en el corazón hipertrófico y en disfunción. Se han encontrado anormalidades en el intercambio $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ y en la actividad de SERCA2a^[81]. En el corazón insuficiente cuando se aumenta la frecuencia de estimulación eléctrica miocárdica se produce una disminución del ciclo del Ca^{++} citosólico y de la generación de fuerza sistólica, mientras que en el miocardio normal ocurre exactamente al revés. Se ha visto en animales de experimentación que el aumento de expresión del intercambiador $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{++}$ se presenta antes que se haga evidente la IC, formando parte de los mecanismos de adaptación^[82]. La reducción de la captación del Ca^{++} por el RS contribuye a las observadas alteraciones dependientes de la frecuencia del acoplamiento éxico-contráctil^[83].

El estudio de Doppler tisular pulsado está indicado en pacientes con HTA y signos ecocardiográficos normales de flujo transmitral, para la evaluación de función diastólica segmentaria de ventrículo izquierdo. Algunos hipertensos con valores normales de flujo transmitral tienen signos de disfunción diastólica segmentaria. Entre pacientes con geometría ventricular normal se encontraron signos de disfunción diastólica segmentaria aislada de acuerdo a la relación E/A en el 60% de los casos y del TRIV en el 50% de los casos^[84]. La DD no es patrimonio exclusivo del ventrículo izquierdo. Es común encontrar disfunción diastólica del ventrículo derecho pacientes con IC e hipertensión pulmonar con función ventricular izquierda normal, siendo por eso muy importante su conocimiento y estudio^[85].

En pacientes con DD, se presenta asincronía sistólica en el 33% de los casos, y asincronía sistólica en el 58%. Hay asincronía diastólica sin asincronía sistólica en el 25% (Doppler tisular). El tratamiento médico, en especial el hipotensor en casos de hipertensión arterial, mejora la asincronía diastólica^[86].

Otro de los factores mecánicos es la **restricción pericárdica**. El pericardio normal es una estructura relativamente rígida. Limita la distensión cardíaca en pacientes con sobrecarga aguda de volumen, y participa en la interacción ventricular^[87].

Es indiscutible la existencia de una **interdependencia diastólica ventricular**^[88]. Cuando se aumenta el volumen ventricular derecho se desplaza hacia arriba la relación presión/volumen izquierda pasando lo mismo pero a la inversa si se incrementa el volumen ventricular izquierdo. Quiere decir que la sobrecarga de un ventrículo crea un cambio (disminución de la complacencia) en la diástole del otro. Estos efectos son independientes del pericardio, pero si éste está intacto la interdependencia es mas acentuada.

Los ventrículos comparten el septum interventricular (Siv), y cambios de volumen, presión o complacencia en un ventrículo generan cambios en la complacencia del otro ventrículo. Este fenómeno se denomina interacción ventricular diastólica (IVD), en el cual juega un importante papel la restricción pericárdica^[89]. También existe interacción ventricular durante la sístole. El pericardio aumenta marcadamente la IVD. La IVD se manifiesta como un aumento de la presión diastólica de un ventrículo a medida que el volumen del otro ventrículo sea aumentado. El gradiente de presión transeptal del fin de diástole hace que el Siv abombe ligeramente en la cavidad derecha. Este gradiente se revierte cuando se produce sobrecarga de volumen de ventrículo derecho pero sobre todo con sobrecarga de presión de ventrículo derecho; en tal caso el Siv se plana o más bien abomba en la cavidad izquierda. En los estadios iniciales de ejercicio el aumento del VM se debe a un aumento de la frecuencia cardiaca y del VS, causado principalmente por un aumento del VFD, con ligero aumento de la Fr.Ey.. Pero en aproximadamente 50% del VO₂ máximo el aumento del VM se debe incremento de la frecuencia cardiaca. En el estadio pico de ejercicio no se usa el mecanismo de Starling por le existencia de una restricción externa al llenado

Las anomalías del llenado ventricular derecho en pacientes con IC se normalizan con los Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina, a medida que va disminuyendo la restricción al llenado de cavidades izquierdas^[90]. Esto se debe a interacción ventricular directa durante la diástole precoz.

Recordemos que Sys y Brutsaert^[5,91] consideran que la relajación es importantemente influenciada por la carga sistólica. Un aumento de la presión sistólica precoz (carga contráctil) causa reducción de la tasa de relajación isovolumétrica, mientras que un descenso de presión da una tasa mas rápida. Esto ha llevado al interesante planteo de disminuir la carga sistólica como forma de mejorar la relajación^[92], como Ishikaza parece haber demostrado^[93].

Como la recaptación del Ca⁺⁺ es un proceso que requiere energía puede afectarse por cualquier circunstancia que reduzca las reservas de ATP y de fosfocreatina. El tiempo de relajación isovolumétrica en el VI normal es de aproximadamente 50 ms. Este tiempo se reduce cuando las presiones diastólicas aumentan y se prolonga en caso de HVI, isquemia miocárdica e IC. En presencia de taquicardia y diástole acortada, la relajación retardada puede tener una significativa influencia sobre las presiones de fin de diástole.

Se ha visto que los corazones con HV presentan prolongación de la relajación y mayor DD que corazones normales durante la restricción de aporte energético. Tian y col.^[94] señalan que el aumento de concentración de ADP libre inhibe el monto de liberación del mismo del complejo actomiosina reduciendo la tasa de ciclamiento de puentes cruzados de actina-miosina, alterando así la función diastólica. El corazón hipertrofiado y el insuficiente tienen reducida la capacidad de mantener la concentración de ADP libre en un rango bajo, lo que los hace mas susceptibles a la DD.

Se produce congestión circulatoria venosa pulmonar o disminución del volumen minuto a consecuencia de la disminución del llenado ventricular por falta de energía del mismo o por

aumento de la rigidez de cámara ventricular; o sea DD, como consecuencia de la alteración de las propiedades elásticas ventriculares pasivas y activas. Hemos visto anteriormente que cuando se pierden las propiedades elásticas se produce un aumento de la rigidez de cámara, mientras que cuando se perturba la relajación hay un aumento de la rigidez miocárdica durante la diástole, y ambas producen aumento de las presiones venosas^[95-98].

Los aspectos clínicos de la ICd y de la DD serán tratados en el Capítulo 10

Bibliografía

1. Kass DA, Bronzwaer JGF; Paulus WJ.: What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res* 2004;94:1533-42
2. Zile MR, Brusaert DL : New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387-93
3. Shah PM, Pai RG.: Diastolic heart failure. *Curr Problems Cardiology* 1992;17(12):783-868
4. Grossman W : Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1557-64
5. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC.: Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318-25
6. Federmann M, Hess OM : Differentiation between systolic and diastolic dysfunction. *Eur Heart J* 1994;15[*suppl D*]:2-6.
7. Vasan R, Benjamin EJ, Levy D : Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-74
8. European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003
9. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH.: Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation* 2006;113:296-304
10. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al.: How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
11. Vasan RS, Levy D : Defining diastolic heart failure. A call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118-21
12. Yu C-M, Lin H, Yang H, Kong S-L, et al: Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105:1195-1201
13. Nishimura RA, Abel MD, et al: Assessment of diastolic function of heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989;64:181.
14. Thomas JD, Weyman AE. Echo Doppler evaluation of left ventricular diastolic function : physics and physiology. *Circulation* 1991;84:977.
15. Appleton CP, Hatle L, Popp RI. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-40
16. Hoit BD, Walsh RA. Diastolic function in hypertensive heart disease. In *Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure*. Ed. by William H. Gaasch y Martin M. LeWinter. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994, Cap. 2
17. García MJ, Thomas JD, Klein AL. : New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-75
18. Nishimura RA, Tajik J : Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease : Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18
19. Giannuzzi P; Temporelli PL; Bosimini E; Silva P; Imparato A; Corra U; Galli M; Giordano A : Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:383-90
20. Temporelli PL; Corra U; Imparato A; Bosimini E; Scapellato F; Giannuzzi P Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1591-97.
21. Grossman W. Defining diastolic dysfunction. *Circulation* 2000;101:2020-21
22. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobee D : Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-55
23. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. : Heart Failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-27
24. Senni M, Redfield MM.: Heart failure with preserved systolic function. A different natural history?. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1277-82
25. Gibson DG, Francis DP.: Clinical assessment of left ventricular diastolic function. *Heart* 2003;89:231-38
26. Katz AM : Heart Failure. Ed. by Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000, p.47.
27. Kass DA : Assessment of diastolic dysfunction. *Cardiology Clinics* 2000;18(3).(MDconsult).
28. Gillebert TC, Sys SU. : Physiologic control of relaxation in isolated cardiac muscle and intact left ventricle. In *Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure*. Ed. by William H. Gaasch y Martin M. LeWinter. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994, Cap. 2

29. Yellin EL, Meisner JS : Physiology of diastolic function and transmitral pressure-flow relations. *Cardiology Clinics* 2000;18(3). (MDconsult)
30. Westfall MV, Borton AR; Albayya FP, Metzger JM. : Myofilament calcium sensitivity and cardiac disease: insights from cardiac isoforms and mutants. *Circ Res* 2002;91:525-31
31. Fukuda N, Sasaki D, Ishiwata S, Kurihara S.: Length dependence of tension generation in rat skinned cardiac muscle: role of titin in the Frank-Starling mechanism of the heart. *Circulation* 2001;104:1639-45
32. Katz AM, Zile MR. New molecular mechanism in diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1922-25
33. Van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HWM, et al.: Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1966-73.
34. Granzier H, Wu Y, Siegfried L, LeWinter M.: Titin: physiological function and role in cardiomyopathy and failure. *Heart Fail Rev* 2005;10:211-23
35. Palmer BM. Thick filament proteins and performance in human heart failure. *Heart Failure Rev* 2005;10:187-97
36. Smiseth OA : Atrioventricular filling dynamics, diastolic function and dysfunction. *Heart Failure Rev.* 2000;5:291-99.
37. Zile MR, Gaasch WH.: Mechanical loads and the isovolumic and filling indices of left ventricular relaxation. *Progr Cardiovasc Dis.* 1990;32:333-46
38. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG : Load dependent diastolic dysfunction in heart failure. *Heart Failure Rev* 2000;5:345-55
39. Kawaguchi M, Hay L, Fetis B, Kass DA,: Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved systolic function: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003;107:714-20
40. Paulus WJ, Heyndrickx GR, Buyl P, Goethal MA, Andres E : Wide-range load shift of combines aortic valvuloplasty-arterial vasodilation slows isovolumic relaxation of the hypertrophied left ventricle. *Circulation* 1990;81:886-98
41. Harris TS, Baicu CF, Conrad CH, Kode M, Buckley JM, Barnes M, Cooper IV G, Zile mR.: Constitutive properties of hypertrophied myocardium: cellular contribution to changes in myocardial stiffness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H2173-H2182.
42. Hisashi KAI, Kuwahara F, Tozuda K, Imaizumi T.: Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: role of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis. *Hypertens Res* 2005;28:483-90
43. Little WC, Cheng C-P. : Left atrial role in left ventricular filling at rest during exercise and during the development of heart failure. *Eur Heart J* 2000(Suppl K); K17-K25).
44. Edvarsen T, Rosen BD, Pan L, et al.: Regional diastolic dysfunction in individuals with left ventricular hypertrophy measured by tagged magnetic resonante imaging- The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J* 2006;151:109-14
45. Takimoto E, Soergel DG, Janssen PM, Stull LB, Kass DA, Murphy AM.: Frequency-and afterload-dpendent cardiac modulation in vivo by troponina I with constitutively active protein kinase A phosphorylation sites. *Circ Res* 2004;94:496-504
46. Schmidt MA, Starling MR. Physiologic assessment of left ventricular systolic and diastolic performance. *Curr Probl in Cardiology* 2000;25:827-910
47. Appleton CP, Firstenberg MS, García MJ, Thomas JD : The Echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiology Clinics.* 2000 ;18. Agosto 2000 (Internet, www.MDConsult.com
48. Otto CM: *Textbook of Clinical Echocardiography*, 2nd ed., W. B. Saunders Company. 2000
49. Gibson D : *Diastolic Heart Failure* . In *Heart Failure*, edited by Philip A. Poole-wilson; Wilson S. Colucci, Barry M. Massie, Kanu Chatterjee and Andrews JS Coats. Churchill Livingstone Inc, NY 1997, chapter 25.
50. Cingolani HE: *Mecánica cardíaca. Fenómenos sistólicos y diastólicos.* En *Fisiología Humana de Houssay de Horacio E. Cingolani, Alberto B. Houssay y col.* Editorial El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, 2000, Cap.24,pag.293
51. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J. Gillebert TC. : Afterload induced changes in myocardial relaxation: A mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res* 1999;43:344-53
52. Leite Moreira AF, Gillebert TC : Nonuniform course of the left ventricular pressure fall and its regulation by load and contractile state. *Circulation* 1994;90:2481-91
53. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D : Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1350-55.
54. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. *Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy.* *Circ Res* 1991;68:1560-8
55. Kitzman DW, Edwards WD: Age related changes in the anatomy of the normal human heart. *J Gerontol* 45:M33-39, 1990
56. Kajstura J, Cheng W, Reiss K, Clark WA, Sonnenblick EH, Krajewski S, Reed JC, Olivetti G, Anversa P. Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. *Lab Invest* 1996 Jan;74(1):86-107
57. Cheng W, Li B, Kajstura J, Li P, Wolin MS, Sonnenblick EH, Hintze TH, Olivetti G, Anversa P. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest* 1995 Nov;96(5):2247-59
58. Goor D, Lillehei CW, Edwards JE: The "sigmoid septum": Variation in the contour of the left ventricular outlet. *American Journal of Roetgenography, Radiation Therapeutics, and Nuclear Medicine* 107:336-376, 1969
59. Lever HM, Karam RF, Currie PJ, et al: Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly: Distinctions from the young based on cardiac shape. *Circulation* 79:580-589, 1989
60. Verdecchia P, Porcellati C, Zampi I, et al: Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses. *Am J Cardiol* 73:247-252, 1994
61. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, et al: Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 69:212-224, 1994
62. Warner JG, Metzger C, Kitzman DW, et al: Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 33:1567-1572, 1999
63. Kitzman DW: Diastolic dysfunction in the elderly. Genesis and therapeutic implications. *Cardiology Clinics* 2000;18(3). August 2000

64. Lakatta EG : Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular diseases in older persons. *Heart Fail Rev* 2002;7:28-49
65. Nair CK, Thomson W, Ryschon K, et al: Long-term follow-up of patients with echocardiographically detected mitral annular calcium and comparison with age- and sex-matched control subjects. *Am J Cardiol* 63:465-470, 1989
66. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, Hamilton CA, et al : Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:796-802
67. O'Rourke MF. Diastolic heart failure, diastolic left ventricular dysfunction and exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:803-05
68. Prabhu SD : Load sensitivity of left ventricular relaxation in normal and failing hearts: evidence of a nonlinear biphasic response. *Cardiovasc Res* 1999;43:354-63
69. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA.: Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening. *Circulation* 2005;112:2254-62
70. Courtois M, Ludbrook PA : Intraventricular pressure transients during relaxation and filling. In *Left Ventricular Diastolic Function and Heart Failure*, Ed. By William H. Gaasch and Martin M LeWinter. Lea&Febiger, Philadelphia, 1994, chapter 10.
71. Solomon SB; Nikolic SD; Frater RW; Yellin EL: Contraction-relaxation coupling: determination of the onset of diastole. *Am J Physiol* 1999;277:H23-7
72. Little WC, Kitzman DW, Cheng C-P : Diastolic dysfunction as a cause of exercise intolerance. *Heart Failure Rev* 2000;5:301-06
73. Yuasa F; Sumimoto T; Takeuchi M; Kaida M; Hattori T; Jikuhara T; Nakamura S; Sugiura T; Iwasaka T; Effects of left ventricular diastolic dysfunction on exercise capacity three to six weeks after acute myocardial infarction in men. *Am J Cardiol* 1995;75:14-17
74. Kitzman DW; Higginbotham MB; Cobb FR; Sheikh KH; Sullivan MJ: Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1065-72
75. Packer M : Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 1990;81(suppl II):II-178-86
76. Gaasch WH : Passive elastic properties of the left ventricle.. In *Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure*, Ed. by Willam H. Gaasch and Martin M. LeWinter. Lea & Febiger, Philadelphia, USA, 1994. Cap. 9, p 143
77. Gaasch WH, Freeman GL : Functional properties of normal and failing hearts. In *Heart Failure*, Ed. By David McCall and Shabudin H. Rahimtoola. Chapman&Hall, New York,1995
78. Parmley WW : Heart Failure due to diastolic dysfunction. In *Cardiology*, Ed. By William W. Parmley and Kanu Chatterjee. Lipincott Williams & Wilkins. Cardiology in CD-ROM, USA,1998.
79. Paulus WJ : Paracrine coronary endothelial modulation of diastolic left ventricular function in man: implications for diastolic heart failure. *J Card Fail* 1996;2(4 Suppl):S155-64.
80. Mureddu GF, de Simone G, Greco R, Rosato GF, Contaldo F : Left ventricular filling in arterial hypertension. Influence of obesity and hemodynamics and structural confounders. *Hypertension* 1997;29:544-50.
81. Naqvi RU, MacLeod KT.: Effect of hypertrophy on mechanisms of relaxation in isolated cardiac myocytes from guinea pig. *Am J Physiol* 1994;267:H1851-H1861
82. Reinecke H, Studer R, Vetter R, Holtz J, Drexler H : Cardiac Na⁺/Ca²⁺ exchange activity in patients with end-stage heart failure. *Cardiovasc Res* 1996;31:48-64
83. Eichhorn EJ, Willard JE, Alvarez L : Are contraction and relaxation coupled in patients with and without congestive heart failure. *Circulation* 1992;85:2132-39
84. Pavliukova EN, Guseva OV, Poddubnyx VV, Shymrin AV, Karpov RS : Longitudinal global and regional left ventricular function I patients with hypertensive heart disease. (Tissue Doppler Echocardiography Data). *Kardiologija* 2003;43:45-51 (abstract)
85. Yu CM, Sanderson JE, Chan S, Yeung L, Hung YT, Woo KS.: : Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation* 1996;93:1509-14
86. Wang J, Kurrelmeyer KM, Torre-Amione G, Nagueh SF.: Systolic and diastolic dissynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:88-96
87. Shabetai R : Pericardio, Anátomofisiología y patología. Ediciones Doyma, Buenos Aires, 1984
88. Santamore WP, Dell'Italia LJ : Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Progr Cardiovasc Dis* 1998;40:289-308
89. Williams L, Frenneaux M: Diastolic ventricular interaction: from physiology to clinical practice. *Nature Clin Practice Cardio*, 2006;3:368-75
90. Henein MY, O'Sullivan CA, Coats AJS, Gibson DG : Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors revert abnormal right ventricular filling in patients with restrictive left ventricular disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1187-93
91. Sys SU, Brutsaert DL : Diagnostic significance of impaired LV systolic relaxation in heart failure. *Circulation* 1995;92:3377-80
92. Eichhorn EJ, Willard JE, Alvarez L : Are contraction and relaxation coupled in patients with and without congestive heart failure. *Circulation* 1992;85:2132-39
93. Ishizaka S, Asanoi H, Wada O, Kameyama T, Inoue H : Loading sequence plays an important role in enhanced load sensitivity of left ventricular relaxation in conscious dogs with tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:3560-67
94. Tian R, Nascimben L, Ingwall JS, Lorell BH : Failure to maintain a low ADP concentration impairs diastolic function in hypertrophied rat hearts. *Circulation* 1997;96:1313-19
95. Ruzumna P, Gheorghide M, Bonow RO.: Mechanisms and management of heart failure due to diastolic dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:269-75
96. McDermott MM, Feinglass J, Sy J, Gheorghide M : Hospitalized congestive heart failure patients with preserved versus abnormal left ventricular systolic function: clinical characteristics and drug therapy. *Am J Med* 1995;99:629-35

97. Bonow RO, Udelson JE : Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Ann Intern Med* 1992;117:502-10
98. Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, Walsh RA : Mechanisms, diagnosis, and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J* 1995;130:153-66