



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

11205  
19  
2ej.

Hospital de Cardiología "Luis Méndez"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social

EFFECTO DEL CALCIO-ANTAGONISTA  
E INHIBIDOR DE LA ECA SOBRE  
LA REGRESION DE LA HIPERTROFIA  
VENTRICULAR IZQUIERDA  
Y FUNCION DIASTOLICA.

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título de:  
Especialista en Cardiología Clínica

Presentada por:

MARGARITO

**Dr. ARTURO MONROY CANO**



I. M. S. S.

Profesor del curso: David Skromne Kadlubik  
Director de Tesis: Héctor Lozano De los Santos

México, D. F.

1995

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1996  
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*H. Lozano*

Dr. Héctor Lozano de los Santos  
SUBDIRECTOR MEDICO

*CS*

Dr. Armando Mansilla Olivares

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA "LUIS MENDEZ"  
C. M. N. I. M. S. S.  
INSTITUTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA  
CENTRO MEDICA NACIONAL  
SIGLO XXI  
★ SET. 13 1995 ★  
SUBDIRECCION MEDICA

FACULTAD  
DE MEDICINA  
★ SET. 23 1995 ★  
SECRETARIA DE SALUD  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO  
1990

A mi esposa Lourdes...

Por estar a mi lado y apoyarme siempre,  
con la fuerza de su espíritu,  
la paz que inspira su amor,  
la confianza en la vida  
y la esperanza en el mañana.

**A mis Hijos...**

**Arturo, Abril, Anwar, Úrsula, por el respeto  
y cariño que me han manifestado en todo  
este tiempo compartido de nuestras vidas.**

A mi maestro Héctor Lozano De los Santos...  
Por el apoyo y orientación que son guía  
para el desempeño de la actividad clínica  
cotidiana en mi especialidad.

**EFECTO DEL CALCIO-ANTAGONISTA  
E INHIBIDOR DE LA ECA SOBRE  
LA REGRESION DE LA HIPERTROFIA  
VENTRICULAR  
IZQUIERDA  
Y FUNCION DIASTOLICA**

**Dr. Arturo Monroy Cano  
Dr. Héctor Lozano de los Santos**

**EFEECTO DEL CALCIO-ANTAGONISTA  
E INHIBIDOR DE LA ECA SOBRE  
LA REGRESION DE LA  
HIPERTROFIA VENTRICULAR  
IZQUIERDA Y FUNCION DIASTOLICA**

**24 de Agosto de 1995**

## INDICE:

- Introducción
- Objetivos
- Material y Métodos
- Resultados
- Conclusiones
- Bibliografía

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN CARDIOLOGIA

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA SIGLO XXI  
DR. LUIS MENDEZ

## INTRODUCCION

El diagnóstico de la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo en pacientes con hipertensión arterial define un grupo con mayor riesgo de morbimortalidad, comparado con hipertensos sin hipertrofia. 1-5

Casale y colaboradores publicaron el primer estudio detallado por ecocardiografía de hipertrofia ventricular y riesgo cardiovascular, revelando que el índice de masa ventricular izquierda fue el factor de riesgo más alto para eventos futuros en comparación con las cifras tensionales.<sup>6</sup> El estudio de Framingham demostró una

incidencia mayor de eventos coronarios en pacientes hipertensos con masa ventricular izquierda aumentada por ecocardiografía. 7,8

La hipertrofia ventricular es un factor de riesgo independiente para muerte súbita; 1,3,9, además favorece la presentación de arritmias ventriculares, isquemia miocárdica e insuficiencia cardíaca. 2,4,7,10

En efecto, el tratamiento antihipertensivo reduce, de una manera dramática y a menudo subestimada, la frecuencia de muerte por insuficiencia cardíaca. La disminución de la masa muscular del

ventrículo izquierdo hipertrofiado es mediada por la regresión de las células hipertrofiadas y por el decremento del contenido fibroso miocárdico. 11 La regresión de la masa ventricular, evidenciada

primeramente en forma experimental, 12,13 se observa en pacientes tratados con atenolol al final de la cuarta semana de su administración.

14 Diversos estudios muestran que la capacidad para inducir la regresión de hipertrofia es propiedad de calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores adrenérgicos. 15,16

En hipertensos, la función diastólica alterada antecede a la hipertrofia ventricular y se relaciona con el depósito de

tejido de colágena. 17 Hay reportes que mencionan que la regresión de la hipertrofia no se correlaciona con la normalización de la función diastólica. Inouye y colaboradores no encontraron mejoría de la velocidad de llenado rápido ventricular después de seis meses de tratamiento con diuréticos, betabloqueadores o calcioantagonistas 18. Por el contrario, Smith y colaboradores observaron normalización de la función diastólica en pacientes hipertensos tratados con nitrendipino. 19. El retraso de la regresión del tejido de colágena aumentado en hipertrofia en relación a la rapidez comparativamente mayor como se sucede la regresión de los miocitos, pudiera explicar resultados aparentemente contradictorios.

## OBJETIVO

El objetivo de nuestro trabajo fue valorar el efecto después de tres meses de tratamiento con un calcioantagonista (verapamil hta) y de un inhibidor de la ECA (quinapril) sobre la regresión de la masa ventricular izquierda, las modificaciones hacia la normalización de la función diastólica alterada y su correlación con el grado de regresión de hipertrofia; así como el efecto sobre la función sistólica del ventrículo izquierdo y la sensibilidad diagnóstica del electrocardiograma para hipertrofia ventricular en comparación al ecocardiograma.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio comprendió a un total de 25 pacientes (diez hombres y quince mujeres) de 38 a 87 años (edad promedio de 59 años) y diagnóstico de hipertensión arterial esencial leve a moderada, con una evolución no menor de dos años. Los criterios de exclusión fueron hipertensión arterial secundaria, infarto de miocardio reciente, arritmia o insuficiencia cardíaca, lesiones valvulares, enfermedades concomitantes y mala ventana ecocardiográfica. El protocolo de estudio consistió en tres meses de tratamiento precedido por dos semanas de placebo. Al inicio y final se practicaron exámenes de laboratorio y gabinete que incluyeron: biometría hemática, química sanguínea, sodio, potasio, cloro, bilirrubinas, transaminasa glutámico oxalacética y pirúvica, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, plaquetas y examen general de orina; así como radiografía simple de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma. (Figura 1) La presión arterial se tomó cada semana durante las primeras seis semanas y posteriormente cada mes. Se utilizó un ecocardiógrafo marca Toshiba Sonolayer SSH-140 A con modo M/B Doppler continuo, pulsado y codificado a color.

**Terapéutica.** Se administró el calcioantagonista (verapamil hta 180 ) en los 12 pacientes asignados a este grupo y, de acuerdo a las cifras tensionales, diastólicas menor de 90 mmHg o cambio mayor de 10 mmHg. A las dos semanas de tratamiento se aumentó a 360 mg en tres de ellos y en otros siete se agregó diurético (hidroclorotiazida 25 mg) sin cambios posteriores de la dosis hasta el final del estudio.

25 PACIENTES		
VARIABLES	GRUPO INH. DE LA ECA (13)	GRUPO CALCIOANTAGONISTA(12)
HOMBRE	5	5
MUJER	8	7
EDAD PROMEDIO (Años)	63	55
CIFRAS PRESION Sist. y Diast.	183/104	180/103
ABANDONO	-	-
ESTUDIO COMPLETO	13	12

Fig. 1. Característica basales de los pacientes.

**Ecocardiografía:** A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma con modo M/B Doppler pulsado y color. En la posición decúbito lateral izquierdo con tiempo real y en eje paraesternal largo, se seleccionó el corte sectorial para modo M inmediatamente abajo de la válvula mitral (imagen ecocardiográfica utilizada para la medición de los grosores del septo y pared posterior y los diámetros del ventrículo izquierdo de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. (Figura 2) Aplicando la ecuación de regresión desarrollada por Devereux se calculó la masa ventricular izquierda, expresándose de la siguiente manera:

$$\text{masa} = 0.83 \times ((\text{DDVI} + \text{SV} + \text{PP})^3 - (\text{DDVI})^3) + 0.6\text{g}$$

donde

DDVI = diámetro diastólico ventricular izquierdo  
SV = septo interventricular  
PP = pared posterior

La masa ventricular izquierda fue indexada por superficie corporal, definiendo como hipertrofia valores mayores de 110g/m<sup>2</sup> para mujeres y 134 g/m<sup>2</sup> para hombres. Para el análisis de la función diastólica del ventrículo izquierdo, con eje apical cuatro cámaras y codificado a color, se tomó el volumen muestra con Doppler pulsado paralelo al flujo localizado inmediatamente abajo de la válvula mitral, auxiliado además por el sitio de mayor intensidad acústica, obteniéndose un espectro satisfactorio del flujo mitral.(Figura 3).

Los patrones de medición incluyen: Desaceleración de la onda E; tiempo al pico y tiempo total de la E; hemiaceleración; velocidad de onda A y E y su índice; y tiempo de la relajación isométrica. El estudio de control se realizó con desconocimiento absoluto de los valores iniciales.

**Método estadístico:** Los datos obtenidos se aprecian como desviación estándar (DS) y promedios iniciales y finales, aplicando el método de dos colas con la prueba T de Students para análisis de muestras pareadas. el valor de p igual o menor a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. En el grupo asignado a Quinapril, se aplicó además para las diferentes variables la prueba no paramétrica de Wilcoxon, así mismo la prueba de correlación simple.

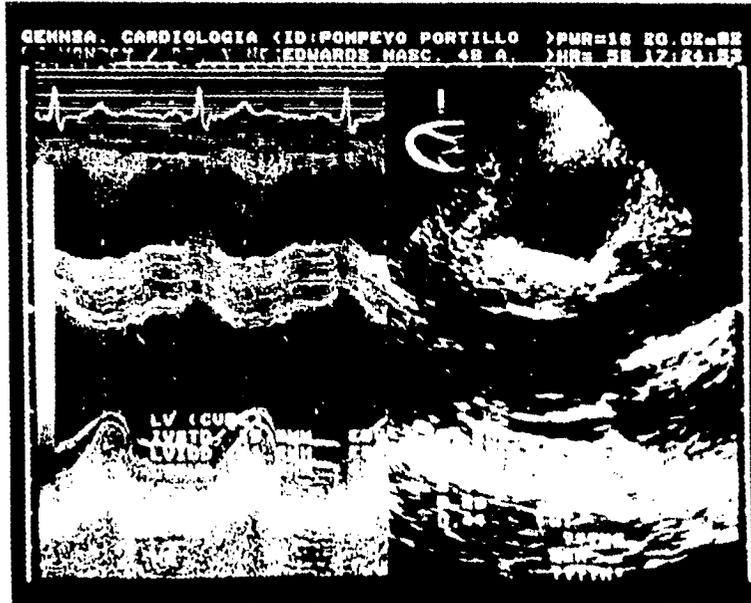


Fig. 2  
 Ecocardiograma con modo M y bidimensional para análisis de grosores parietales y cálculo de masa ventricular con la fórmula de Devereux.



Fig. 3  
 Ecocardiograma con modo bidimensional para análisis de espectro de flujo mitral e índices de función diastólica.

## RESULTADOS

Del total de los 25 pacientes del presente trabajo, todos completaron el estudio hasta el tercer mes de seguimiento, obteniéndose en cada uno de los grupos los siguientes resultados: Del grupo de 12 pacientes tratados con el calcio antagonista (Verapamil 180), las cifras del estudio demostraron que, las presiones sistólica y diastólica se modificaron como muestras promedio inicial y final de 179.1 a 140.4 mmHg. con desviación standard DS de 21.11, ( $p=0.001$ ) y de 103.3 a 83.3 mmHg con desviación standard DS de 10 ( $p=0.001$ ) respectivamente (Fig.4)

El grosor del septo y pared posterior se modificó del valor inicial a final de 14.2 a 11.0 mm y de 12.5 a 9.8 mm respectivamente, con DS de 1.7 para el septo y 1.2 para la pared posterior ( $p=0.001$ ). La regresión de la hipertrofia ventricular izquierda calculada con la ecuación de regresión de Devereux mostró una masa indexada inicial promedio de 148.8 gms/m<sup>2</sup> de superficie corporal y final de 101.57 gms/m<sup>2</sup> de superficie corporal con DS de 22.3 ( $p=0.001$ ). (Fig.5) La función sistólica ventricular izquierda analizada en forma comparativa en todos los pacientes mediante la fracción de eyección y la fracción de acortamiento, permaneció sin alteraciones significativas, mostrando la primera valores promedio inicial y final de 71.5% a 68.7%.

Las mediciones por Doppler pulsado de las velocidades, tiempos, aceleraciones y desaceleraciones del espectro de flujo mitral para la evaluación de la función diastólica no se modificaron en forma significativa, obteniéndose valores de la relajación isométrica de 106.0 a 106.3 mseg, la relación A/E de 1.17 a 1.00 y la desaceleración de la E de 3.1 a 3.2, todos ellos con valor de p no significativo (Fig. 6) El electrocardiograma diagnosticó hipertrofia ventricular en el 25% de los pacientes. El espacio P-R y la frecuencia cardíaca se midieron al principio y al final, obteniéndose valores de 0.163 a 0.174 segs. y de 75.3 a 69.6 por minuto, respectivamente ( $p=0.05$ ).

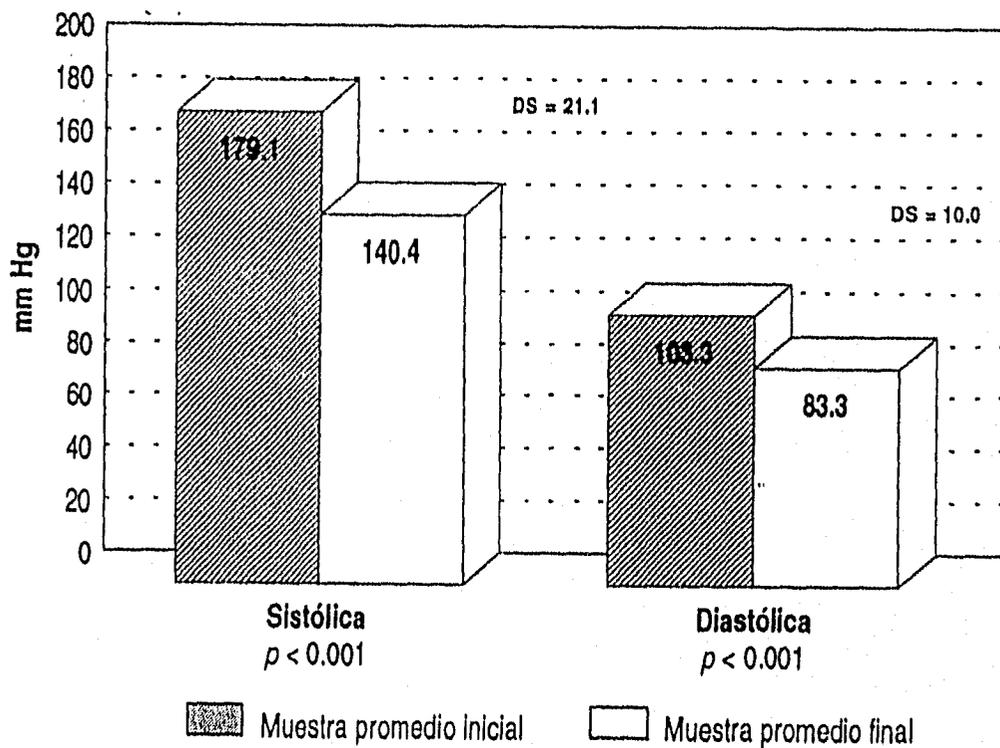


Figura 4  
 Efecto antihipertensivo del calcioantagonista en los 12 pacientes asignados. Muestras promedio de presión sistólica inicial y final (DS=desviación standard)

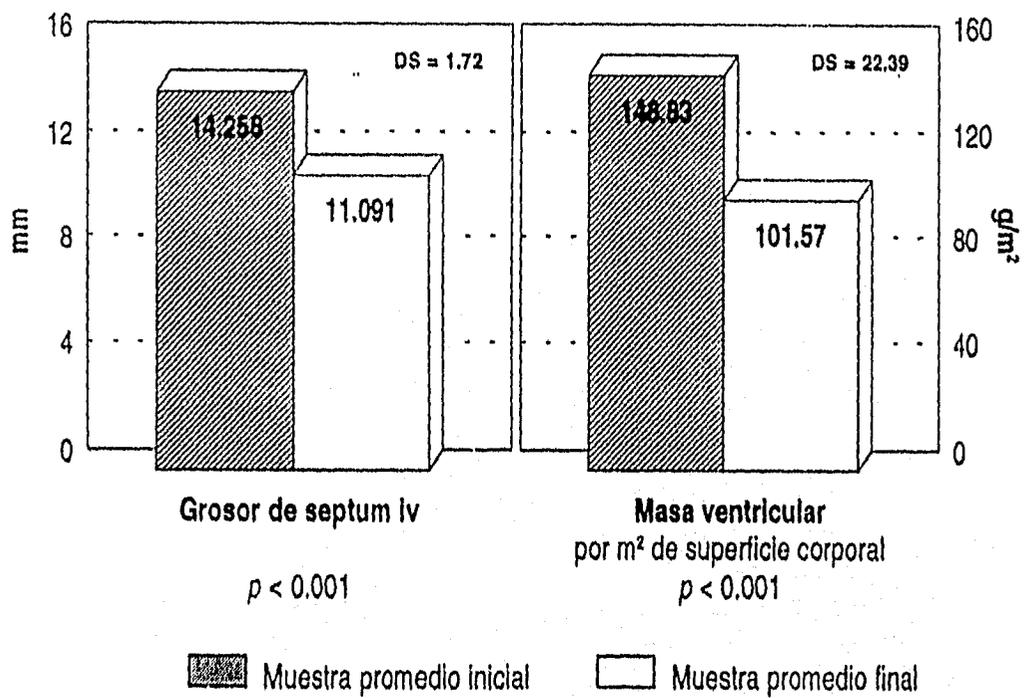


Fig. 5. Efecto antihipertensivo del calcioantagonista en los 12 pacientes asignados. Muestras promedio de presión sistólica/diastólica inicial y final (DS = desviación standard)

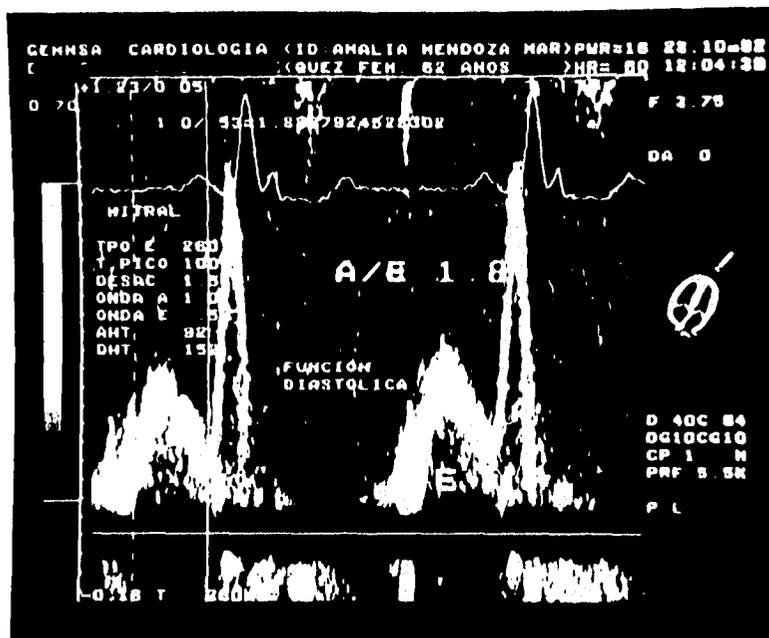


Fig. 6  
 Espectro del flujo mitral con Doppler pulsado inmediatamente abajo de la válvula mitral, en apical cuatro cámaras paralelo al flujo Doppler color, para análisis de la función diastólica del ventrículo izquierdo.

Del grupo de 13 pacientes tratados con el inhibidor de la ECA, los resultados del estudio demostraron que las presiones sistólica y diastólica se modificaron como muestras promedio inicial y final de 182.6 mmHg a 145.0 mmHg con desviación standard (DS) de 18.6, T crítica de 2.17 y T computada de 1.28 ( $p=0.001$ ) y de 103.8 mmHg a 85 mmHg con DS de 7.4 respectivamente ( $p=0.001$ ) (Tabla 1) El grosor del septo y pared posterior se modificó de valor inicial al final de 14.3 mm a 11.12 mm y de 12.90 mm a 10.57mm respectivamente con DS de 1.28. Se observó una regresión de la hipertrofia cardiaca con valores de masa ventricular izquierda indexada de 141.24 a 105.74 inicial y final respectivamente con una  $p=0.005$ . Los grosores de la pared posterior y del septo inter-ventricular se modificaron en la primera de 12.9 a 10.58 y en el segundo de 14.35 a 11.12. con una  $p=0.005$ . La función sistólica ventricular izquierda analizada en forma comparativa en todos los pacientes, mediante la fracción de eyección y fracción de acortamiento, permaneció sin alteraciones significativas;mostrando la primera valores promedio inicial y final de 70.40% a 72.23% respectivamente. Asi mismo las mediciones por Doppler pulsado de las velocidades, tiempo, aceleraciones y desaceleraciones del espectro del flujo mitral, para la evaluación de la función diastólica no se modificaron en forma significativa. Los valores de la relajación isométrica inicial y final fueron respectivamente de 116.3mseg. a 104.7 mseg. La relación A/E fue de 1.11 a .98 y la desaceleración de la E, de 3.14 a 3.28. Todos sin cambios estadísticamente significativos.(Tabla 1) Los valores iniciales de presión diastólica y sistólica, no tuvieron ninguna correlación significativa con las demás variables. Sin embargo, la presión sistólica final se correlacionó estadísticamente en forma significativa con el cambio de masa cardiaca total, grosor de la pared posterior y el septo.(Tabla 2).

VARIABLE	INICIAL	FINAL	p*
Presión diastólica	103.85 ± 6.81**	85.00 + 9.79	<0.005
Presión sistólica	182.69 ± 18.50	145.00 + 25.33	<0.005
Masa total	264.92 ± 89.68	199.69 + 70.77	<0.005
Masa ventricular izquierda***	141.24 ± 37.82	105.74 + 32.14	<0.005
Grosor de la pared	12.91 ± 1.48	10.58 + 1.91	<0.005
Grosor del Septum	14.35 ± 2.73	11.12 + 2.88	<0.005
Fracción de eyección	77.90 ± 5.59	74.90 + 4.72	NS

\*Prueba no-paramétrica de Wilcoxon

\*\*Promedio + DE

\*\*\*Calculada por el método de Devereux

Tabla 1. Efecto del inhibidor de la ECA después de tres meses de tratamiento.

CORRELACION DE LAS PRESIONES ARTERIALES FINALES CON LAS OTRAS VARIABLES ESTUDIADAS*		
PRESIONES	r	p
<b>SISTOLICA</b>		
FINAL CON		
MASA TOTAL	0.665834	< 0.05
MASA VENTR. IZQ	0.740074	< 0.005
GROSOR DEL APARED	0.878200	< 0.0001
GROSOR DEL SEPTO	0.854637	< 0.0005
PRESION	0.714109	< 0.001
<b>DIASTOLICA</b>		
FINAL CON		
MASA TOTAL	0.586330	< 0.05
MASA VENTR. IZQ.	0.459158	< 0.005
GROSOR PARED	0.732325	< 0.005
GROSOR SEPTO	0.823383	< 0.05
PRESION SISTOLICA	0.714109	< 0.01

\*Se utilizó la prueba de correlación simple.

Tabla 2. Efecto del inhibidor de la ECA después de tres meses de tratamiento.

## CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo muestran que el total de los 25 pacientes con hipertensión arterial esencial e hipertrofia ventricular izquierda, presentaron una reducción significativa como muestras promedio de la masa ventricular izquierda; tanto en el grupo de 13 pacientes asignado a inhibidor de la ECA (quinapril), como también en los 12 pacientes asignados en el grupo de calcioantagonista (verapamil hta 180).

Estudios publicados demuestran que el grado de regresión de la hipertrofia ventricular izquierda se correlaciona con el descenso de la presión sistólica. 15,16. En el grupo tratado con inhibidor de la ECA el grado de regresión de la hipertrofia se correlacionó con la reducción de la presión sistólica. (Tabla 2.) En el grupo tratado con calcioantagonista, la función sistólica no se modificó de manera significativa, a pesar de la regresión de la hipertrofia ventricular, datos que son comparables a lo informado en la literatura. 20. En el grupo de inhibidor de la ECA la función sistólica no se modificó en forma significativa al final del estudio.

La función de llenado ventricular izquierdo analizada con los diferentes índices de función diastólica, al igual que lo señalado con otros calcioantagonistas no se modificaron en los pacientes del grupo de verapamil en forma significativa, en lo que se refiere a los inhibidores de la ECA, existen reportes actuales que demuestran normalización de la función diastólica. 19,20. sin embargo en el grupo manejado con quinapril no se observó cambios significativos en los parámetros de la función diastólica.

Algunos otros investigadores han observado una importante relación entre el llenado ventricular izquierdo y la masa ventricular en pacientes hipertensos; lo cual hace suponer la hipótesis de que la masa aumenta la dureza del ventrículo izquierdo disminuyendo la distensibilidad. 23,24. La falla de la función diastólica es debida a la interacción de algunos factores: la propia hipertrofia altera las propiedades intrínsecas de la relajación y el contenido de calcio citosólico está aumentado en el músculo hipertrófico. Se ha demostrado experimentalmente que el calcio citosólico es removido lentamente hacia el retículo sarcoplásmico en corazones con hipertrofia, lo que dificulta la relajación y favorece la disfunción diastólica con un incremento del tiempo de la relajación isométrica. 17. El contenido de colágena durante la regresión de la hipertrofia puede disminuir como se ha comprobado experimentalmente, de una manera más lenta que el contenido proteínico durante el proceso de regresión lo que pudiera explicar de alguna forma la persistencia de las alteraciones de la función diastólica aún cuando ya se ha iniciado la disminución de los elementos proteínicos musculares. 25. La relación entre la función diastólica y los cambios con la edad, puede explicarse por el contenido de la colágena. Los estudios de Doppler se han utilizado ampliamente para el análisis de la función diastólica y correlacionan en forma favorable en cuanto a su resultados con otras técnicas, tales como la cineangiografía y en estudios con radionúclidos. 26,28.

Se concluye además que la sensibilidad y especificidad del ecocardiograma para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda es muy superior con respecto al electrocardiograma.

Se desconoce la importancia de la disfunción diastólica en el hipertenso y el valor pronóstico de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda aún no está aclarado.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kreger BE, Cupples A, Kannel WB: The electrocardiographic prediction of sudden death: Framingham study experience. *Am Heart J* 1987;113:377-382
2. Kannel WB, Dannenberg AL, Levy D: Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1987;60:851-931
3. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ et al: Hypertension and sudden death: increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984;77:18-22
4. McLenachan JM, Henderson E, Morris KL, Dargie HJ: Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1978;317:787-792
5. Aronow WS, Epstein S, Schwartz KS, Koenigsberg M: Correlations of complex ventricular arrhythmias detected by ambulatory electrocardiographic monitoring with echocardiographic left ventricular hypertrophy in persons older than 62 years in a long health care facility. *Am J Cardiol* 1987;60:730-733
  
6. Casale PL, Devereux RB, Milner M et al: Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med.* 1986; 105:173-178
7. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D et al: The spectrum of left ventricular hypertrophy in general population sample. The Framingham Study. *Circulation* 1987;75:(Suppl)26-33

8. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP, Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. *Ann Intern Med* 1989;110:101-107
9. Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, Quickenton P, Gordon T; Precursors of sudden death: factors related of the incidence of sudden death. *Circulation* 1987;51:606-613
10. Kannel A, Abott RA: A prognostic comparison of asymptomatic left ventricular hypertrophy and unrecognized myocardial infarction: The Framingham study. *Am Heart J* 1986;111:391-397
11. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad E, Schneider J et al: Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate and late after aortic valve replacement. *Circulation* 1989;79:744-755
12. Senn S, Tarazi RC, Khairallah PS, Bumpus FM: Cardiac hypertrophy in spontaneous hypertensive rats. *Circ Res* 1974;35:775
13. Senn S, Tarazi RC, Bumpus FM: Biochemical changes associated with development and reversal of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 1974;10:254
14. Dunn GF, Ventura HO, Messerli FM, Kobrin I, Frochlich ED; Time course of regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with atenolol. *Circulation*

15. Liebson PR, Savage DD; Echocardiography in hypertension. A review. II Echocardiographic studies of the effects of anti-hypertensive agents on left ventricular mass and function. *Echocardiography* 1987;4:215-249
16. Devereux RB, Pickering TG, Cody RJ, Laragh JF, Relation of renin angiotensin system activity to left ventricular hypertrophy and function in experimental and human hypertension. *J. Clin Hypertension* 1987;3:87-103
17. Stauffer JC, Gaasch WH, Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 1990;32:319-332
18. Inouye I, Masie B, Loge D et al: Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension *Am J Cardiol* 1984;53:120-126
19. Inouye IK, Masie BM, Loge D, Simpson P, Tubau JF, Failure of antihypertensive therapy with diuretic, beta blocking and calcium channel blocking drugs to consistently reverse left ventricular diastolic filling abnormalities. *Am J. Cardiol* 1984;53:1583-1587
20. Smith VE, White WB, Meeran MD, Karimedini MK, Improved left ventricular filling accompanies reduced left mass during therapy of essential hypertension. *J. Am Coll Cardiol* 1986;8:1449-1454

21. Fouad FM, Tarazi RC, Bravo EL: Cardiac and hemodynamic effects of enalapril. *J. Hypertens* 1983;(Suppl 1):135-140
22. Zusman RM, Christensen DM, Federman EB EB et al: Nifedipine, but not propranolol, improves left ventricular systolic and diastolic function in patients with hypertension. *Am J Cardiol* 1989;64:51F-61F
23. Szlachcic J, Tubau F, Vollmer C, Massie BM: Effect of diltiazem of left ventricular mass and diastolic filling in mild to moderate hypertension. *Am. J. Cardiol* 1989;63:198-201
24. Smith VE, Schulman P, Karimeddini MK et al: Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy. II. Pathologic hypertrophy. *J. Am Coll Cardiol* 1985;5:869-874
25. Fouad FM: Left ventricular diastolic function in hypertensive patients. *Circulation* 1987;75(Suppl):48-55
26. Weber KT: Cardiac interstitium in health and disease: Disfibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1637-1652
27. Spirito P, Maron B, Bonow R: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: Comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986;5:18-7
28. Friedman B, Drinkovic N, Miles H et al: Assessment of left ventricular diastolic function: Comparison of Doppler echocardiography and gated blood pool scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1348

29. Rokey R, Kuo LC, Zoghbi WA, Limacher MC, Quinones MA: Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: Comparison with cineangiography. *Circulation* 1985;71:543-50