

EVALUACION DE LA FUNCION DIASTOLICA DURANTE Y POST-EJERCICIO ISOMETRICO EN PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL

ANDRES PASCUA¹, MARTIN DONATO³, CARLOS BORREGO², JOSE GABAY¹, DANIEL BERROCAL¹, RICARDO J. GELPI^{3a}, LILIANA GRINFELD¹

¹Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista

²Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires; ³Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen Es conocido que los pacientes con hipertrofia ventricular por hipertensión arterial presentan alteraciones diastólicas, particularmente durante el ejercicio. Sin embargo, es controvertido si luego del esfuerzo esta disfunción se normaliza. El objetivo fue evaluar la función diastólica durante y después de la realización de ejercicio, en pacientes con hipertensión arterial. Se estudiaron 6 pacientes controles (grupo 1, G1) y 7 con diagnóstico de hipertensión arterial (Grupo 2, G2). Los pacientes fueron sometidos a un cateterismo cardíaco y realizaron ejercicio isométrico durante el estudio, hasta que la frecuencia cardíaca se incrementó un 43±7% ($p < 0.05$), con respecto al valor basal. Se midió la presión sistólica ventricular izquierda (PSVI) y la presión de fin de diástole (PFDVI) y se calculó la máxima velocidad de ascenso de la presión ($+dP/dt_{\max}$), la constante de tiempo de caída de la presión ventricular tau (τ , mseg), el tiempo que tarda en caer la presión hasta un 50% de su valor al momento de la $-dP/dt_{\max}$ ($t_{1/2}$, mseg). La PSVI se incrementó, durante el ejercicio, desde 140±3 hasta 195±14 mm Hg ($p < 0.05$) en G1 y de 161±9 hasta 238±15 mm Hg en G2; retornando luego a sus valores basales. El tau y el $t_{1/2}$ se incrementaron en G2, durante el ejercicio, desde un valor de 23±2 y 15±2 mseg hasta 35±7 y 23±4 mseg, respectivamente. Luego del esfuerzo, ambas variables permanecieron elevadas con respecto al basal, alcanzando valores de 41±6 mseg ($p < 0.05$) y 23±3 mseg ($p < 0.05$), respectivamente. El ejercicio isométrico disminuye la velocidad de relajación e incrementa la PFDVI en pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Luego del ejercicio la relajación permaneció alterada, a pesar de que el resto de las variables hemodinámicas retornaron a su valor basal, sugiriendo la presencia de atonamiento miocárdico.

Palabras clave: hipertensión arterial, hipertrofia miocárdica, función diastólica

Abstract *Evaluation of diastolic function during and post-exercise in patients with arterial hypertension.*

It is known that patients with arterial hypertension and ventricular hypertrophy have diastolic alterations, in particular during exercise. However, it is controversial if diastolic dysfunction continues once exercise had concluded. The objective was to assess the effects of isometric exercise on the diastolic function in patients with arterial hypertension. Five control patients (group 1, G1) and 7 patients with arterial hypertension (group 2, G2) were studied. All patients underwent cardiac catheterization and performed isometric exercise until heart rate increased 43±7%. Left ventricular systolic pressure (LVSP) and end diastolic pressure (LVEDP) were measured. We calculated, $+dP/dt_{\max}$, the time constant of isovolumic pressure decay (tau) and $t_{1/2}$ were all measured. Results: The LVSP increased in G1 and G2 during exercise from 140±3 to 195±14 mm Hg ($p < 0.05$) and 161±9 to 238±15 mm Hg, respectively; returning to their basal values once exercise had concluded. The tau (τ) and $t_{1/2}$ increased, while exercising in G2, from 23±2 and 15±2 msec to 35±7 and 23±4 msec, respectively. After exercise both variables continued elevated reaching 41±6 msec ($p < 0.05$) and 23±3 msec ($p < 0.05$), respectively. In conclusion, isometric exercise decreases relaxation rate and increases LVEDP in patients with arterial hypertension and ventricular hypertrophy. After exercise, isovolumic relaxation remained altered suggesting the presence of stunned myocardium.

Key words: arterial hypertension, myocardial hypertrophy, diastolic function

^aMiembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET

Los pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda tienen un riesgo mayor de desarrollar insuficiencia cardíaca. En estos pacientes, con hipertensión arterial no complicada e hipertrofia moderada, la función de bomba del ventrículo izquierdo es normal o puede estar incrementada.

Por otro lado, un hallazgo común en animales y/o pacientes con hipertensión arterial es la presencia de alteraciones en el llenado ventricular en reposo, particularmente en los casos en que se asocia la hipertensión con hipertrofia ventricular¹. Esto es importante, ya que la función sistólica depende en gran parte de la relajación y del llenado ventricular. De esta manera, una alteración en la relajación ventricular condiciona un inadecuado llenado, lo que llevará al desarrollo de disfunción sistólica.

Es conocido que el ejercicio incrementa el tono simpático, la presión ventricular izquierda, la contractilidad y la frecuencia cardíaca. Estas modificaciones estimulan un incremento del flujo coronario. Sin embargo, en presencia de hipertrofia y durante el ejercicio el aumento del flujo coronario es limitado debido a la disminución de la reserva vasodilatadora asociada a la hipertrofia ventricular^{2, 3}. En consecuencia, durante el ejercicio, podría existir un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno, que condicionaría la aparición de cierta isquemia relativa, probablemente subendocárdica, la cual sería responsable de las alteraciones diastólicas descritas en esta enfermedad. Esto ha sido demostrado en animales de experimentación con hipertrofia ventricular por estenosis aórtica supra-valvular⁴ y en pacientes con estenosis aórtica⁵.

Sin embargo, la patogenia de la hipertrofia por estenosis aórtica presenta diferencias significativas con aquella originada por hipertensión arterial⁶. La diferencia principal radica en que en este último tipo de hipertrofia existe una activación neurohumoral (adrenérgica, sistema renina-angiotensina-aldosterona), que influye en la retención hidrosalina y en el aumento del volumen minuto. Si bien el estímulo original es la sobrecarga de presión, finalmente intervienen variables combinadas de sobrecarga de presión y volumen.

La función diastólica ha sido estudiada extensamente en pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda⁷⁻⁸; pero el comportamiento de la misma, particularmente de la relajación isovolúmica, en pacientes con hipertensión arterial y ausencia de enfermedad coronaria durante la realización de ejercicio y en la recuperación post-esfuerzo, no ha sido evaluado en detalle. De esta manera, nuestra hipótesis fue que durante la recuperación del ejercicio podría existir cierto grado de disfunción postisquémica o atontamiento miocárdico que alteraría la relajación isovolúmica, aun cuando las variables hemodinámicas hubieran retornado a los valores pre-ejercicio.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto del ejercicio isométrico sobre la función

ventricular diastólica, particularmente la relajación isovolúmica, en pacientes con hipertrofia concéntrica por hipertensión arterial sin enfermedad coronaria. Un segundo objetivo fue evaluar la función diastólica durante la recuperación del ejercicio, es decir cuando las variables hemodinámicas habían retornado a los valores normales.

Se estudiaron 13 pacientes en forma prospectiva, 6 (3 mujeres y 3 hombres) sin antecedentes de hipertensión arterial ni lesión coronaria y 7 pacientes (6 mujeres y 1 hombre) con diagnóstico de hipertensión arterial e hipertrofia ventricular (diagnosticada por ecocardiografía). La edad promedio de la población estudiada fue de 70 ± 5 años, no existiendo diferencias entre los dos grupos. Los pacientes fueron derivados a la sala de hemodinamia para la realización de un cateterismo cardíaco. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, patología valvular y fibrilación auricular.

Los pacientes fueron sometidos a un cateterismo izquierdo con coronariografía, no siendo incluidos aquellos que presentaron lesión coronaria, inestabilidad eléctrica y/o hemodinámica una vez ingresado el catéter dentro del ventrículo izquierdo, aquellos que en el registro basal presentaron una presión de fin de diástole igual o mayor de 30 mm Hg, o aquellos imposibilitados de realizar ejercicio isométrico.

Se utilizó la sistemática habitual descrita para la realización de cateterismo izquierdo. Se avanzó con un catéter preformado (*FL 3.5 6F, Malinckrodt*[®]) por punción de la arteria femoral derecha hasta la arteria coronaria izquierda, con el cual se efectuó una angiografía de dicho vaso. Posteriormente se retiró y se introdujo un catéter preformado de coronaria derecha (*FR 3.5 6F, Malinckrodt*[®]) con el que se procedió a realizar la angiografía de esta arteria.

Se efectuó luego un cateterismo izquierdo (*catéter pig tail 6F, Malinckrodt*[®]) para tomar las presiones y gradientes de la arteria aorta y del ventrículo izquierdo. Con el mismo catéter se efectuó un ventriculograma en posición oblicua anterior derecha (OAD); las inyecciones se efectuaron con bomba y mediante el uso de un conector de alta presión. Las presiones se registraron en un sistema computarizado (*FEAS*[®] modelo 3062CH), conectado a un transductor de presión (*Utah Medical Therapeutics*[®]).

Para determinar la sensibilidad del catéter utilizado, se comparó el registro de presión ventricular del catéter convencional con el obtenido con un catéter que tiene un mini-transductor de presión montado en el extremo del mismo (*Millar SPC-330*[®]) lo cual evita los problemas que pudieran surgir por la columna líquida dentro del catéter convencional. Se observó que las pendientes tanto de ascenso como de caída de la curva de presión ventricular fueron similares, por lo que no se observaron diferencias en las mediciones o cálculos de las variables

de relajación. Además, las presiones sistólica y diastólica final fueron similares con ambos catéteres.

A continuación, los pacientes realizaron ejercicio isométrico utilizando una mancuerna en cada mano (*hand-grip*) por un período de tiempo de aproximadamente 3 a 5 minutos, lo que aumentó la frecuencia cardíaca en un $43\pm 7\%$, y en ese momento se registró nuevamente la presión ventricular izquierda.

Luego de finalizado el protocolo de ejercicio isométrico, y cuando la frecuencia cardíaca retornó a los valores basales, se realizaron nuevamente mediciones de presión aórtica y presión ventricular izquierda.

Los pacientes que ingresaron al estudio fueron informados y aceptaron libremente la participación en el mismo, mediante un consentimiento escrito, según las normas establecidas por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires. Todos los pacientes toleraron el protocolo de investigación y ninguno de ellos presentó complicaciones relacionadas con el mismo.

En forma previa al ejercicio, y luego de finalizado el esfuerzo se realizaron las siguientes mediciones en los dos grupos de pacientes: La presión en la arteria aorta, la presión sistólica ventricular izquierda (PSVI, mm Hg) y la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, todas medidas con cáliber electrónico. Además, se calcularon: la máxima velocidad de ascenso de la presión intraventricular izquierda en función del tiempo ($+dP/dt_{\text{máx}}$, mm Hg/seg), la frecuencia cardíaca (lat/min) y la constante de tiempo de caída de la presión durante el período de relajación isovolumica (τ , mseg). También se calculó el tiempo de caída de la presión ventricular hasta un 50% de su valor al momento en que ocurre la $-dP/dt_{\text{máx}}$ ($t_{1/2}$, mseg).

Durante el esfuerzo se midió la PSVI, y se calculó la $dP/dt_{\text{máx}}$, la frecuencia cardíaca máxima, el τ , y el $t_{1/2}$, en los dos grupos de pacientes.

Además, se calculó la masa del ventrículo izquierdo, a partir de la proyección oblicua-anterior-derecha (OAD) del ventriculograma y utilizando un software para lectura de imágenes (*Digiview process® Philips*).

Los datos obtenidos fueron analizados empleando el programa estadístico *Primer of Biostatistics 4.02*. Los resultados fueron expresados como la media \pm error estándar (ES) y los datos se analizaron por un test de t para valores no apareados cuando las variables eran discretas. Las comparaciones en reposo, ejercicio y post-ejercicio se realizaron utilizando un test de t para muestras apareadas. Se consideró una diferencia significativa cuando el valor de p fue menor de 0.05.

En la Tabla 1 se observan los datos hemodinámicos en los dos grupos estudiados, en situación basal, durante la realización de ejercicio isométrico y luego del esfuerzo. No existieron diferencias significativas en los valores basales de presión sistólica del ventrículo izquierdo, presión desarrollada del ventrículo izquierdo, presión aórtica y frecuencia cardíaca entre ambos grupos de pacientes.

En la Fig. 1 se observan los cambios en la presión diastólica final (panel superior), en la constante de decaimiento de la presión ventricular (panel inferior izquierdo) y en el tiempo de caída de la presión ventricular hasta un 50% de su valor al momento en que ocurre la $-dP/dt_{\text{máx}}$ (panel inferior derecho), analizadas en situación basal, durante la realización de ejercicio isométrico y en situación post-ejercicio. En el grupo control la presión diastólica final aumentó en forma significativa durante el ejercicio, desde un valor de 14 ± 1 mm Hg hasta un valor de 23 ± 2 mm Hg ($p<0.05$), para luego retornar a su valor basal una vez que finalizó el esfuerzo. En los pacientes hipertensos, la presión diastólica final aumentó en forma significativa durante el ejercicio, desde un valor de 21 ± 2 mm Hg hasta un valor de 35 ± 5 mm Hg ($p<0.05$). En am-

Tabla 1.— Variables hemodinámicas y frecuencia cardíaca durante el estudio

| | Basal | Ejercicio | Post-ejercicio |
|--|----------------------------|----------------|--------------------------|
| Grupo control (n=6) | | | |
| PSVI (mm Hg) | 140 \pm 3 | 195 \pm 14* | 141 \pm 4 |
| +dP/dt _{máx} (mm Hg/seg) | 1546 \pm 56 | 2649 \pm 452 | 1842 \pm 486 |
| P. Aórtica (mm Hg) | 146 \pm 19 / 83 \pm 9 | | 136 \pm 4 / 71 \pm 2 |
| Frec. cardíaca (lat/min) | 66 \pm 5 | 102 \pm 10* | 64 \pm 2 |
| Hipertensos sin lesión coronaria (n=7) | | | |
| PSVI (mm Hg) | 161 \pm 9 | 238 \pm 15* | 164 \pm 6 |
| +dP/dt _{máx} (m mHg/seg) | 2573 \pm 546 | 2929 \pm 278 | 2100 \pm 272 |
| P. Aórtica (mm Hg) | 163 \pm 26 / 80 \pm 21 | | 154 \pm 5 / 76 \pm 5 |
| Frec. cardíaca (lat/min) | 62 \pm 2 | 93 \pm 8* | 64 \pm 3 |

PSVI: Presión sistólica del ventrículo izquierdo. *: $p<0.05$ vs. basal

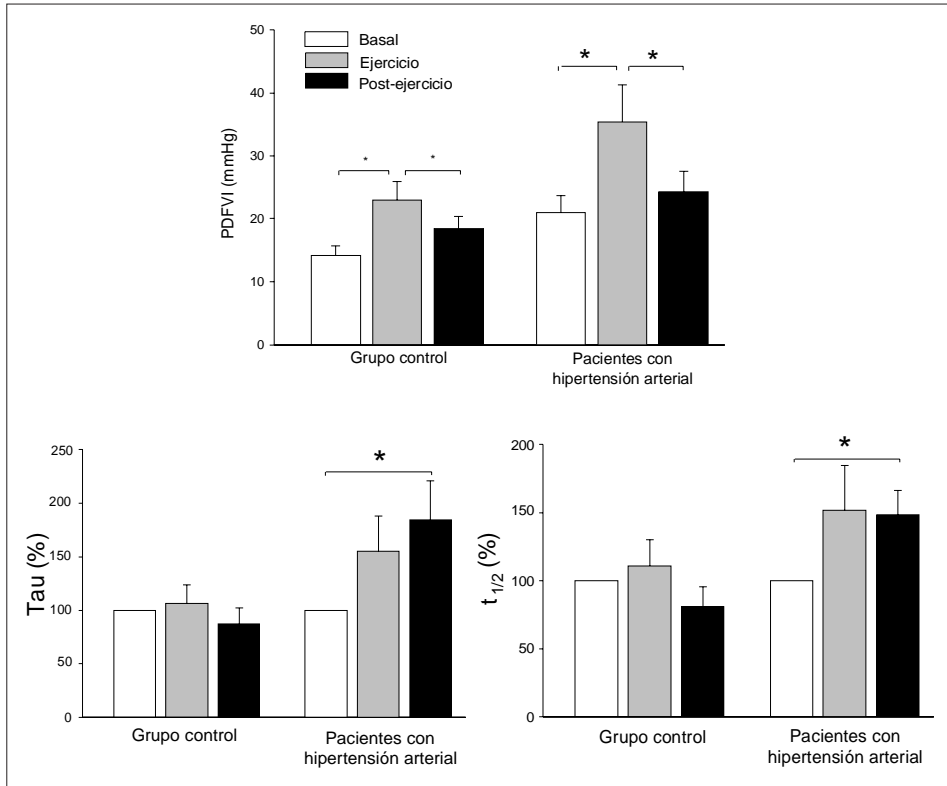


Fig. 1.— En el panel superior se observa el comportamiento de la presión diastólica final (PDFV) en el grupo control y en el grupo de pacientes hipertensos. En ambos grupos, esta variable, luego de aumentar durante el ejercicio retornó a su valor basal. En los paneles inferiores se representan las modificaciones de la constante de tiempo de caída de la presión (panel inferior izquierdo) y tiempo en que tarda en caer la presión hasta un 50% de su valor al momento de la $-dP/dt_{máx}$ ($t_{1/2}$, panel inferior derecho) expresados en porcentaje de cambio con respecto al valor basal. Ambos índices de relajación se incrementaron durante el ejercicio y permanecieron elevados luego del esfuerzo en los pacientes hipertensos. *: $p < 0.05$ vs. basal

bos casos, los valores de presión diastólica final retornaron a su valor basal luego del esfuerzo.

La constante de tiempo de caída de la presión durante el período de relajación isovolúmica (τ , mseg) y el tiempo de caída de la presión ventricular hasta un 50% del valor al momento que ocurre la $-dP/dt_{máx}$ ($t_{1/2}$, mseg) no se modificaron en los pacientes del grupo control. Sin embargo, en los pacientes con hipertensión arterial se observó un incremento del τ y del $t_{1/2}$ durante el ejercicio, desde un valor de 23 ± 2 y 15 ± 2 mseg hasta 35 ± 7 y 23 ± 4 mseg, respectivamente. Luego del esfuerzo, ambas variables permanecieron elevadas significativamente con respecto a las basales; alcanzando valores de 41 ± 6 ($p < 0.05$) y 23 ± 3 ($p < 0.05$), respectivamente. Por último, la masa ventricular izquierda en el grupo control fue de 96 ± 11 g/cm², mientras que en los pacientes hipertensos fue de 174 ± 21 g/cm² ($p < 0.05$).

En consecuencia, en el presente trabajo se presenta evidencia experimental de que en pacientes con hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, por hipertensión arterial, el ejercicio isométrico provoca un enlenteci-

miento de la velocidad de relajación isovolúmica. Es interesante destacar que durante la recuperación del ejercicio, la velocidad de relajación permaneció disminuida, aun cuando la frecuencia cardíaca y la presión ventricular habían retornado a los valores basales. La persistencia de esta alteración lusitrópica (de la relajación), luego del esfuerzo, no se acompañó de un aumento significativo en los valores de presión de fin de diástole.

Existen varios factores que pueden modificar la función diastólica en pacientes hipertensos. La hipertrofia ventricular *per se*, inducida por sobrecarga crónica de presión, es un factor que contribuye a la presencia de disfunción diastólica en pacientes hipertensos⁹. Además, la disfunción diastólica puede ocurrir sin signos significativos de hipertrofia. Así, Aeschbacher y col¹⁰ demostraron que individuos normotensos con antecedentes familiares de hipertensión arterial presentaban cierto grado de disfunción diastólica. Por lo tanto, la disfunción ven-tricular diastólica no se relaciona solamente con el incremento de la masa ventricular sino que también deben considerarse las alteraciones a nivel celular¹¹. En

relación con esto, Yelamarty y col¹² mostraron que existe un enlentecimiento de la relajación en miocitos de ratas hipertensas, y estos hallazgos se correlacionaron con alteraciones en el movimiento del Ca^{++} intracelular. Además, otros autores² han relacionado la disfunción diastólica con la activación del sistema renina-angiotensina, el cual es conocido que se activa en el contexto de la hipertensión arterial.

Por otro lado, en los corazones con hipertrofia por hipertensión arterial existe un incremento de la concentración de colágeno. La causa de este aumento se relaciona con el estrés mecánico que soporta la pared ventricular y la posterior activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona cardíaco, liberación de catecolaminas, endotelina, óxido nítrico y otros factores de crecimiento. Si bien el colágeno es un determinante importante de la rigidez miocárdica, también ha sido descrito que la fibrosis perivascular, característica de la hipertensión arterial, podría ser la responsable de la presencia de cierta isquemia miocárdica¹³. De esta manera, la isquemia, probablemente subendocárdica, puede jugar un rol importante en la disfunción diastólica presente en los pacientes hipertensos, aun en aquellos que no tienen lesión coronaria. Recientemente se ha demostrado que el flujo coronario en reposo es normal o levemente disminuido en pacientes con hipertensión¹⁴; sin embargo, la reserva de flujo coronario, evaluada con dipiridamol, se encuentra disminuida¹⁵. La reducción de la reserva de flujo coronario puede ser atribuida, al menos en parte, a vasoconstricción arteriolar, disfunción endotelial, y una alteración en la relación capilar/miocito.

En el presente estudio se evaluaron pacientes hipertensos sin lesión coronaria. Esto nos permite estudiar el efecto de la hipertrofia sobre la relajación isovolúmica eliminando el efecto lusitrópico negativo (disminución de la velocidad de relajación) de la isquemia. Además, evaluamos la relajación isovolúmica durante la recuperación del ejercicio, es decir cuando tanto la frecuencia cardíaca como la presión ventricular sistólica habían retornado a los valores basales. Es interesante observar que la velocidad de relajación permaneció enlentecida en el post-ejercicio, en el grupo de pacientes con hipertensión arterial. Dicha alteración lusitrópica no se acompañó de un aumento de la presión diastólica final.

Por otro lado, el ejercicio produce un aumento de la presión ventricular sistólica, es decir de la poscarga, lo cual podría explicar el incremento de la constante de tiempo de relajación; sin embargo, esto no fue observado en los pacientes del grupo control. Además, durante el post-ejercicio, cuando la presión sistólica del ventrículo izquierdo volvió a valores basales, la constante de tiempo permaneció elevada.

Por último, durante el ejercicio es posible que se produzca una situación de disfunción ventricular postisquémica sistólica y diastólica ("miocardio atontado"). Es

conocido que el miocardio atontado puede ser inducido no sólo por disminución del flujo coronario sino también por un desequilibrio entre la oferta y demanda de O_2 , como ocurre durante la realización de un ejercicio isométrico. La persistencia de la alteración de la relajación isovolúmica, aun después del esfuerzo, permite especular con la presencia de esta entidad fisiopatológica.

Una limitación del presente trabajo es que no hemos utilizado la presión arterial medida en el consultorio, y consideramos la presión aórtica registrada en el momento de la realización del estudio de hemodinamia. Por lo tanto, no se observaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes control y aquellos con hipertensión arterial. Esto puede ser debido a que el estrés que provoca el procedimiento produce liberación de catecolaminas y elevación de la presión arterial.

Estudios realizados en autopsias mostraron que existe una correlación directa entre el grado de hipertensión arterial y la masa ventricular izquierda¹⁶. Sin embargo, ha sido mostrado¹⁷ que existe una gran dispersión entre la presión arterial medida en el consultorio y los hallazgos electrocardiográficos o radiográficos de hipertrofia ventricular izquierda. A pesar de esta dispersión, el seguimiento a largo plazo demostró que para un valor determinado de presión arterial el pronóstico es peor en aquellos pacientes con hipertrofia¹⁸. De esta manera, la hipertrofia ventricular izquierda es un predictor mucho más poderoso de evolución de enfermedad hipertensiva que los niveles de presión arterial. En consecuencia, a pesar de no tener los valores de presión arterial registrada en el consultorio, los pacientes del presente estudio tienen hipertrofia ventricular izquierda, evidenciada por el incremento significativo de la masa ventricular, lo que como fue mencionado representa una variable predictora más importante.

En resumen, el ejercicio isométrico en pacientes con hipertrofia por hipertensión arterial, produce un enlentecimiento de la velocidad de relajación isovolúmica, que se mantiene después del ejercicio, sugiriendo la presencia de atontamiento cardíaco. Esta situación está presente aun en ausencia de cardiopatía isquémica, sugiriendo la presencia de isquemia miocárdica, probablemente subendocárdica y por desbalance entre la oferta y demanda de oxígeno.

Bibliografía

1. Schannwell Ch, Schneppenheim M, Plehn G, Marx R, Strauer B. Left ventricular diastolic function in physiologic and pathologic hypertrophy. *Am J Hypertension* 2002; 15: 513-17.
2. Brilla Ch, Janicki J, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res* 1991; 69: 107-15.

3. Galderisi M, Cicala S, Caso P, et al. Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 90: 860-64.
4. Hittinger L, Shen Y, Patrick T, et al. Mechanisms of subendocardial dysfunction in response to exercise in dogs with severe left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1992; 71: 423-34.
5. Gabay J, Donato M, Pascua A, Gelpi RJ, Grinfeld L. Effects of isometric exercise on the diastolic function in patients with severe aortic stenosis with or without coronary lesion. *Int J Cardiol*. 2005; 104: 52-8.
6. Gelpi RJ, Schwint O. Hipertrofia cardíaca. En: Bertolasi C. *Cardiología* 2000. Buenos Aires: Panamericana, 1ª Ed., 1998, p 111-34.
7. Slama M, Susic D, Varagic J, Frohlich E. Diastolic dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 368-73.
8. Fouad-Tarazi FM. Left ventricular diastolic dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 551-60.
9. De Marchi SF, Allemann Y, Seiler C. Relaxation in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease: relations between hypertrophy and diastolic function. *Heart* 2000; 83: 678-84.
10. Aeschbacher B, Hutter D, Fuhrer J, Weidmann P, Delacretaz E, Allemann Y. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertension* 2001; 14: 106-13.
11. Hunter WC. Role of myofilaments and calcium handling in left ventricular relaxation. *Cardiol Clin* 2000; 18: 443-57.
12. Yelamarty RV, Moore RL, Yu FT, Elensky M, Semanchick AM, Cheung JY. Relaxation abnormalities in single cardiac myocytes from renovascular hypertensive rats. *Am J Physiol* 1992; 262: C980-C90.
13. Varagic J, Frohlich ED, Diez J, et al. Myocardial fibrosis, impaired coronary hemodynamics, and biventricular dysfunction in salt-loaded SHR. *Am J Physiol* 2006; 290: H1503-9.
14. Gimelli A, Schneider-Eicke J, Neglia D, et al. Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 366-73.
15. Hamouda MS, Kassem HK, Salama M, et al. Evaluation of coronary flow reserve in hypertensive patients by dipyridamole transesophageal Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2000; 86: 305-8.
16. Messerli F, Devereux R. Introduction: Left ventricular hypertrophy – Good or evil?. *Am J Med* 1983; 26: 1-3.
17. Devereux RB, Pickering TG. Relationship between ambulatory or exercise blood pressure and left ventricular structure: prognostic implications. *J Hypertens* 1990; 8: S125-34.
18. Devereux RB. Importance of left ventricular mass as a predictor of cardiovascular morbidity in hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 650-4.

Realmente, vuelvo a decir, los muy ilustres y agigantados ingenios, en cualquiera reinos son raros. Es así que esta rareza puede ser mayor o menor en unos reinos que en otros, y acaso no habrá nación o naciones tan infelices, que no parezca en ellas alguno de esta clase. Que no parezca, digo, pues el que no le haya no puede saberse. ¡Cuántos talentos insignes que pasmarían al mundo, si salieran al teatro, quedan escondidos, porque su pobreza, o la de su patria, u otra circunstancia adversa les negó las ocasiones de manifestarse!

Fray Benito Jerónimo Feijóo (1676-1764)

Responde el autor a un tertulio que deseaba saber su dictamen en la cuestión de si en la prenda del ingenio exceden unas naciones a otras (1763). *Cartas eruditas IV (Tomo IV, carta 13)*. Madrid: La lectura 1928. pp 201-2. Grafía original conservada.