

La caracterización y el Doppler tisular mejoran el diagnóstico diferencial de la hipertrofia ventricular entre atletas e hipertensos

ALEJANDRO HITTA¹, DEMIAN CHEJTMAN², SERGIO BARATTA^{*2}, DOMINGO TURRI³

RESUMEN

Objetivo

El presente trabajo se realizó con el propósito de determinar: 1) la capacidad del Doppler tisular (DT) y de la caracterización tisular (CT) mediante el uso del *backscatter* integrado en el análisis de las propiedades acústicas del miocardio para discriminar distintos tipos de hipertrofia ventricular izquierda, 2) la utilidad del análisis de la función sistólica regional analizando la onda "s" en eje longitudinal para discriminar alteración de la función sistólica en diferentes tipos de hipertrofia.

Material y métodos

Se incorporaron 32 pacientes asignados a grupo 1 (G1): 13 pacientes hipertensos, grupo 2 (G2): 11 atletas, ambos grupos con masa ventricular > 124 gm/m² y grupo 3 (G3): 8 voluntarios. Se evaluó función ventricular sistólica por ecocardiografía, función regional con DT y CT mediante el uso del *backscatter* estático (BI) y su variación en el ciclo cardíaco (VCBI) expresados en decibeles (dB).

Resultados

Fracción de acortamiento (FAC %): G1: 36,46 ± 4; G2: 33,9 ± 3; G3: 35,1 ± 4,8, p = NS. *Fracción de acortamiento mesoparietal* (FAM %): G1: 26,9 ± 3,5; G2: 27,5 ± 4; G3: 25 ± 3, p = NS. *Velocidad de onda "s" en DT*: G1: 4,8 ± 0,9; G2: 5,6 ± 0,8; G3: 5,4 ± 0,8, p = 0,04; VCBI dB: G1: 5,3 ± 2,5; G2: 7,6 ± 2,1; G3: 7,4 ± 2,7; p = 0,048; BI dB G1: 41 ± 6, G2: 29 ± 6, G3: 31 ± 7,3, p: 0,001. G1 y G2 presentaron índices ecocardiográficos efectivos de función conservados. El DT mostró disminución de la velocidad de onda "s" en el G1 *versus* el G2 y la CT evidenció un incremento del valor del BI con disminución de la VCBI en G1 respecto del G2. El G2 mostró un incremento de la VCBI con el incremento de la masa, lo cual sugiere un comportamiento "supranormal" para este grupo. p = diferencias entre grupo G1 y G2.

Conclusiones

El DT y la CT diferenciaron dos tipos de hipertrofia, hipertensos *versus* atletas, no detectados por ecocardiografía convencional. Estos cambios serían la manifestación ecocardiográfica de modificaciones en la función (depresión de la función sistólica) y en la estructura (posible incremento del componente de fibrosis) observadas en la hipertrofia patológica en comparación con la fisiológica.

REV ARGENT CARDIOL 2005;73:112-118.

Recibido: 11/05/04

Aceptado: 25/02/05

Dirección para separatas:

Alejandro Hita - Francia 2746 -

Florida, Vicente López

Tel. 4795-5299

e-mail: ahita@cas.austral.edu.ar

Palabras clave

> Hipertrofia ventricular izquierda - Doppler Tisular

INTRODUCCIÓN

La hipertrofia del ventrículo izquierdo clásicamente se ha definido como un proceso adaptativo caracterizado por un incremento de la masa miocárdica a expensas del crecimiento miocitario. (1) De un modo más integrador, Schoen y colaboradores (2) la definen como el proceso caracterizado por el aumento

del tamaño de las células musculares y no de su número, hiperplasia de los componentes celulares no musculares intersticiales y un incremento de la síntesis de tejido conectivo extracelular.

Si tomamos la primera definición, la cuantificación de la masa y el análisis morfológico serán elementos suficientes para el diagnóstico; por el contrario, si se considera la segunda, se requiere

información sobre la estructura y la función para caracterizar adecuadamente este proceso adaptativo.

Desde el punto de vista fisiopatológico, (3) la hipertrofia ventricular se manifiesta en un extremo como un cambio adaptativo a estímulos fisiológicos como el ejercicio, "hipertrofia fisiológica del deportista", (4, 5) y por el otro es la expresión de un proceso maladaptativo en respuesta al incremento sostenido en el tiempo de la carga miocárdica (hipertensión-valvulopatías), "hipertrofia patológica". Estas entidades tienen su correlato anatomopatológico donde se demuestra que incrementos de masa similares en pacientes portadores de miocardiopatía hipertrófica, hipertensión arterial, atletas o valvulares presentan diferencias estructurales notorias. (6)

Sería importante disponer de información cualitativa; Weber expresa: "No es la cantidad de miocardio sino su calidad la variable que distingue una cardiopatía hipertensiva de una hipertrofia adaptativa en un atleta". (6)

En los últimos años, técnicas nuevas de ultrasonido como el Doppler tisular y la caracterización tisular se han incorporado como herramientas útiles en el estudio de la estructura y la función de la hipertrofia ventricular al brindar información precisa para una mejor comprensión fisiopatológica. (7-11)

En nuestro laboratorio utilizamos la caracterización tisular y el Doppler tisular como parte del estudio de pacientes con incremento de la masa ventricular. (12) El presente trabajo pretende demostrar la utilidad de estas técnicas en el diagnóstico diferencial de diferentes tipos de hipertrofia. Para ello se evaluaron la capacidad del *backscatter* integrado en el análisis de las propiedades acústicas del miocardio para discriminar distintos tipos de hipertrofia ventricular izquierda y la utilidad del análisis de la función sistólica regional analizando la onda "s" en eje longitudinal para discriminar alteración de la función sistólica en diferentes tipos de hipertrofia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

Se analizaron 32 pacientes sin antecedentes de diabetes, valvulopatías o enfermedad coronaria, esta última descartada por clínica, electrocardiograma y estudio funcional negativo (prueba ergométrica o perfusión miocárdica). El grupo 1 incluyó 13 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica según el VI Joint National Committee (JNC), en tratamiento médico y con un índice de masa ventricular izquierda mayor de 124 g/m². El grupo 2 estuvo conformado por 11 atletas de alto rendimiento sin discriminación del tipo de disciplina pero con incremento de masa y el grupo 3 se constituyó con 8 voluntarios sanos sedentarios (Tabla 1).

Protocolo de estudio

Se realizaron ecocardiograma bidimensional, Doppler sanguíneo y tisular para determinar función sistólica global eyectiva mediante fracción de acortamiento (FAC %) y fracción de acortamiento mesoparietal (FAM %), función sistólica regional mediante DT analizando la velocidad de onda "s". La caracterización tisular se realizó con el *backscatter* integrado (BI)

ABREVIATURAS

AAI	Área de aurícula izquierda
BI	<i>Backscatter</i> integrado
CT	Caracterización tisular
DT	Doppler tisular
FAC %	Fracción de acortamiento
FAM %	Fracción de acortamiento mesoparietal
IMVI	Índice de masa del ventrículo izquierdo
Onda "s"	Velocidad de onda "s" del Doppler tisular
VCBI	Variación cíclica del <i>backscatter</i> integrado

TABLA 1
Datos demográficos y parámetros clínicos
(p* = diferencia entre G1 y G2)

	Hipertensos	Atletas	Control	p	p*
Edad (años)	52 ± 15	35 ± 8	32 ± 4	0,001	0,01
Sexo m/f	12/1	9/2	4/4	0,001	0,01
Peso Kg	87 ± 2	65 ± 3	76 ± 4	0,02	0,03
SCA m ²	2,0 ± 0,1	1,84 ± 0,2	1,92 ± 0,1	0,1	0,107

SCA: Superficie corporal.

expresado en decibeles dB y su respectiva variación a lo largo del ciclo cardíaco (VCBI).

Estudio ecocardiográfico convencional

Se utilizó un ecógrafo Vingmed System Five, GE Vingmed, Horten, Norway con transductor de 2,5 MHz y se realizó un ecocardiograma bidimensional completo con Doppler para estimar tamaño de cavidades, espesores y función ventricular global (FAC %) de acuerdo con lo dictado por la Sociedad Americana de Ecocardiografía. (13) El estudio de la función sistólica global se completó con la medición de la fracción de acortamiento mesoparietal según el modelo de Shimizu (FAM %). (14)

La masa ventricular izquierda se calculó según la fórmula de Devereux normalizada por la superficie corporal. (15)

Caracterización tisular

Se digitalizaron imágenes desde la vista paraesternal izquierda, eje largo y corto para su posterior análisis *off line* en el sistema Echo Pac. Las imágenes se almacenaron con un *frame rate* mayor de 100 c/seg y un rango de intensidad de sonido de -80 a 0 dB. Se determinó el valor del *backscatter* integrado y su respectiva variación cíclica en el segmento postero-basal en toma paraesternal izquierda, por medio de un ajuste semiautomático de la región de interés con especial cuidado en que permaneciera en el interior del miocardio a lo largo del ciclo cardíaco. Se mantuvieron constantes los parámetros del ecógrafo condicionantes de la caracterización tisular, como profundidad, ganancia e índice mecánico (Figura 1).

Estudio de Doppler tisular

Se almacenó un *cineloop* en Doppler tisular color (DT) bidimensional y se realizó DT pulsado *off line* en la vista de cuatro cámaras a nivel septal (Figura 2).

La interpretación de la sístole ventricular consistió en la medición de la velocidad máxima de contracción ventricular en cm/seg del segmento basal del septum interventricular (onda "s") (Figura 2).

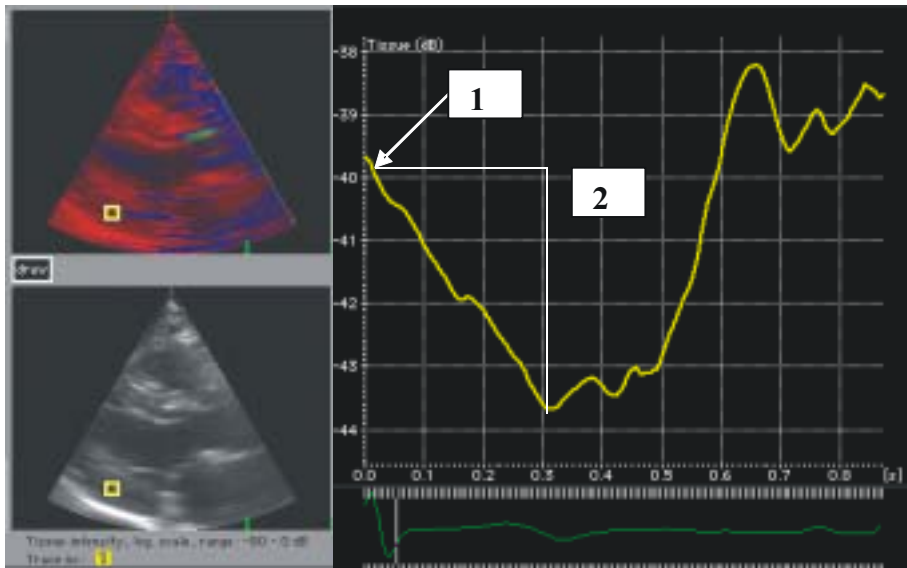


Fig. 1. A la izquierda, muestra del área de interés en la pared posterior del ventrículo izquierdo en toma de dos cámaras eje paraesternal izquierdo. A la derecha, análisis off line de la caracterización tisular que muestra el valor absoluto expresado en decibeles (1) y su respectiva variación a lo largo del ciclo cardíaco (2).

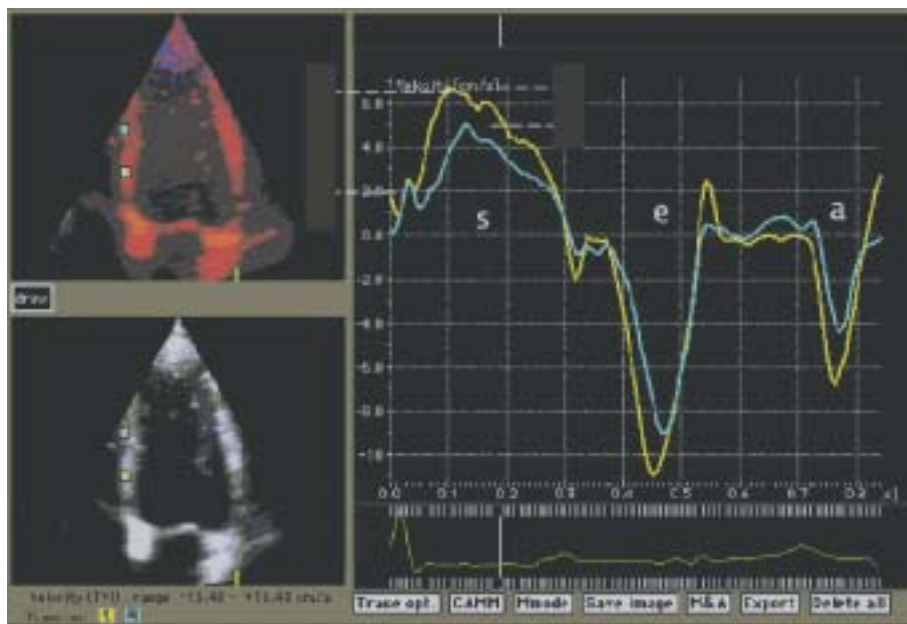


Fig. 2. A la izquierda, muestra del área de interés (ROI) en el septum interventricular en la toma de 4 cámaras. A la derecha, análisis off line del Doppler tisular onda sistólica s, y diastólicas e y a.

Análisis estadístico

Los datos se incorporaron a una base de datos con formato Excel. Para cada una de las variables se construyó una tabla de frecuencias. Las variables discretas se expresaron como porcentajes. Para las variables continuas se calcularon la media y el desvío estándar. Para variables cualitativas se buscó la presencia de asociación a través de la prueba de chi cuadrado con corrección de Yates. Se usaron las pruebas de análisis de varianza o de la *t* de Student para la variable cuantitativa. La correlación se determinó mediante la prueba de Spearman. Se consideró significativa una $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el *software* SPSS System 10.0 (Statistical Package for the Social Sciences 1999).

La variabilidad interobservador, analizada en 10 pacientes, fue del 6% para la velocidad de onda "s" tisular en el septum basal, del 1,4 % para la VCBI y del 7% para el valor absoluto en dB del BI.

RESULTADOS

En ambos grupos predominó el sexo masculino. Los pacientes hipertensos presentaron un promedio de edad e índice de masa mayor que los deportistas (véase Tabla 1). Todos los grupos presentaron función sistólica normal, determinada tanto por un índice eyectivo, FAC %, como mesoparietal, FAM % (Tabla 2). En el grupo de hipertróficos hipertensos se pudo observar un correlato del incremento de la masa con la dilatación de la aurícula izquierda, $r: 0,43$ ($p = 0,037$), modificación morfológica no observada en el G2. En el análisis de datos de la función regional realizada con Doppler tisular se pudo observar una alteración de la función sistólica expre-

TABLA 2
 Datos de la Ecocardiografía convencional y el Doppler tisular
 (p*: diferencias entre grupos 1 y 2)

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p*
DDVI (mm)	53,2 ± 4	51,81 ± 4	47 ± 4,2	0,004
DSVI (mm)	33,38 ± 3	34,09 ± 3	30 ± 4,2	0,016
AAI (cm ²)	22 ± 4	18,8 ± 1,8	15,8 ± 2	0,001
IMVI (g/m ²)	180,1 ± 58	130 ± 5	95,5 ± 16	0,001
FAC (%)	36,46 ± 4	33,9 ± 3	35,1 ± 4,8	NS
FAM (%)	26,9 ± 3,5	27,5 ± 4	25 ± 3	NS
Onda "s" (cm/seg)	4,8 ± 0,9	5,6 ± 0,8	5,4 ± 0,8	0,04
VCBI (dB)	5,3 ± 2,5	7,6 ± 2,1	7,4 ± 2,7	0,048
BI (dB)	41 ± 6	29 ± 6	31 ± 7	0,001

DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. AAI: Área de la aurícula izquierda. FAC: Fracción de acortamiento. FAM: Fracción de acortamiento mesoparietal. Rel E/A: Relación lleno transmitral onda E y A. IMVI: Índice de masa del ventrículo izquierdo. Onda s: Onda sistólica del Doppler tisular. Ondas e y a: Ondas diastólicas del Doppler tisular. VCBI: Variación cíclica del *backscatter* integrado. BI: *Backscatter* integrado

sada por una disminución de la onda "s" en el G1 respecto del G2 (Tabla 2).

La variación cíclica del *backscatter* integrado evidenció una disminución de su valor en el grupo de hipertensos mientras que el *backscatter* integrado estático o en valor absoluto aumentó su valor en el mismo grupo (Tabla 2).

En el grupo de pacientes hipertensos se observó una correlación negativa entre el valor de BI expresado en decibeles y la función sistólica onda "s" determinada por DT ($r: -0,49; p = 0,015$).

Por último, hubo una correlación positiva entre la relación del incremento de la masa y el valor de variación cíclica para el grupo de deportistas ($r: 0,74; p = 0,01$) (Figura 3), a diferencia del grupo de hipertensos ($r: -0,6; p = 0,6$).

Se establecieron los siguientes puntos de corte que permitieron diferenciar G1 de G2: velocidad de onda

"s": 5,25 cm/seg (sensibilidad del 77%, especificidad del 75%), VCBI dB: 5,15 (sensibilidad del 69,2%, especificidad del 87,5%) y finalmente para el BI: 40,5 dB (sensibilidad del 61,5%, especificidad del 75%).

DISCUSIÓN

En 1990 el grupo Framingham (16) manifestaba: "Se concluye que la estimación de la masa ventricular por ecocardiografía ofrece información pronóstica más allá de la brindada por la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. El incremento de la masa predice una incidencia mayor de eventos clínicos, incluida la muerte, atribuida a enfermedad cardiovascular".

De la misma forma, inicialmente Osler y más tarde Meerson (17) expresaron que en el proceso adaptativo de la hipertrofia ventricular existirían estadios evolutivos que se inician como un proceso adaptativo y culminan en uno de los mecanismos etiológicos más importantes de la insuficiencia cardíaca.

Así, en la hipertrofia de un deportista alcanza su máxima expresión el proceso adaptativo y se cumple uno de los criterios mayores para definir fisiológica a una hipertrofia; es decir que cesado el estímulo se obtiene una restitución *ad integrum*. Por otra parte, en la hipertrofia secundaria a la sobrecarga de presión sostenida en el tiempo de la hipertensión arterial observamos uno de los mecanismos más importantes en el camino evolutivo a la insuficiencia cardíaca. Ambos procesos presentan en común aspectos morfológicos y cuantitativos, con diferencias cualitativas en lo estructural y funcional. (18-20) Por lo tanto, es imprescindible intentar distinguir hipertrofia fisiológica de patológica y con este objetivo diferentes trabajos han utilizado como herramientas el Doppler tisular (7, 19, 25) y la caracterización tisular. (11, 12, 20)

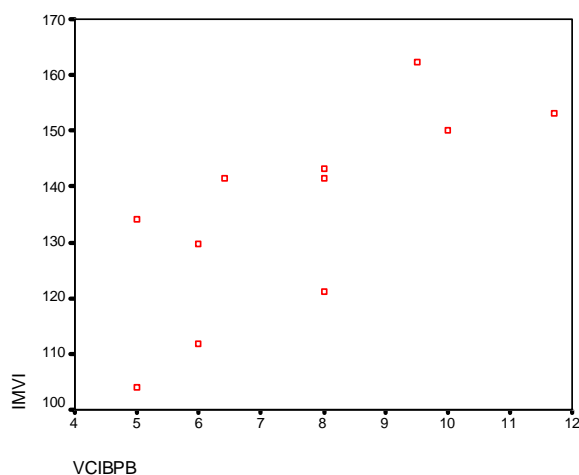


Fig. 3. Correlación entre el índice de masa ventricular izquierda y la variación cíclica en el grupo deportistas. $r = 0,74$, ($p = 0,01$).

El Doppler tisular, mediante el análisis de su onda "s" brinda información sobre el estado de función contráctil del ventrículo izquierdo bastante independizada de las condiciones de carga. (19).

La CT nos brinda información funcional mediante el análisis de la VCBI, expresado como la variación del BI a lo largo de un ciclo cardíaco y se ha demostrado su correlato con el estado de función contráctil; (11, 20) desde lo estructural, el BI se ha correlacionado con el incremento de la fibrosis, tanto en estudios experimentales (10) como clínicos. (21, 22).

Se han publicado trabajos con la utilización de esta técnica en pacientes hipertensos, (23) en poblaciones de atletas, (24) pacientes con miocardiopatías hipertróficas (25) y pacientes valvulares. (26)

Nuestro trabajo demuestra la utilidad de ambos métodos, el Doppler tisular y la caracterización tisular, en el estudio de la hipertrofia ventricular y su capacidad para distinguir hipertrofia fisiológica de patológica, al aportar información sobre el grado de compromiso de la función y la estructura.

Respecto de la función, no se observaron diferencias en los parámetros ecocardiográficos de función sistólica global y mesoparietales del ventrículo izquierdo entre los grupos. La utilización de la fracción de acortamiento mesoparietal, que clásicamente se ha descrito de valor en la evaluación de la función ventricular sistólica de ventrículos hipertróficos, (14, 27) no permitió establecer diferencias, probablemente debido a que nuestra población de hipertensos se encontraba en tratamiento médico y plantea el interrogante de la utilidad de este índice en esa condición.

La evaluación de la función sistólica mediante DT a través del análisis de la onda "s" como expresión de estado contráctil y el estudio con CT permitieron identificar alteraciones de la función sistólica al definir patológica la hipertrofia del grupo de pacientes hipertensos; este comportamiento no estaría justificado por la diferencia de edad en el grupo G1, ya que el grupo control de igual edad muestra valores superiores con significación estadística. De la misma forma, en trabajos publicados, como el de Nikitin y colaboradores, (28) se han estudiado y determinado los valores normales de velocidad de la onda "s" para diferentes edades separados por décadas y se muestra que los valores correspondientes para este grupo etario en pacientes control es superior al hallado en nuestro grupo G1. Igualmente, se pudo observar una correlación negativa entre la función sistólica expresada por el análisis de la onda "s" del DT y el valor absoluto de BI, lo cual sugiere que las alteraciones estructurales de la hipertrofia son un condicionante de la función ventricular.

En el análisis de la función ventricular realizado con caracterización tisular, en el grupo atletas hipertróficos podemos observar una condición "supranormal" en comparación con el grupo control, con una correlación positiva existente entre la masa y el incremento del valor de la VCBI (Figura 3). Esta

correlación positiva entre masa y función se ha informado recientemente con la utilización del análisis de onda "s" del Doppler tisular, (19) pero no conocemos comunicaciones de este correlato con el uso de caracterización tisular.

En relación con la estructura, trabajos recientes han demostrado diferencias significativas en el grado de fibrosis en biopsias realizadas en pacientes hipertróficos con incrementos equivalentes de la masa. (29) En nuestro trabajo se observó una clara diferencia en el valor absoluto del BI expresada por un incremento en él en el grupo hipertenso hipertrófico; este dato se ha correlacionado en trabajos previos con un incremento del volumen de fibrosis (21) y ha mostrado en nuestra población una correlación positiva entre el tamaño de la aurícula izquierda y el valor del BI, que sugiere que para un incremento de masa equivalente existirían diferencias estructurales, que nuevamente nos permiten diferenciar hipertrofia fisiológica de patológica, ya que este comportamiento no se observa en el grupo de atletas con hipertrofia.

CONCLUSIONES

En los pacientes hipertróficos hipertensos se observó una alteración de la función sistólica expresada en la alteración de la onda "s" del DT, así como en la alteración de la VCBI. Estas alteraciones serían la expresión de una hipertrofia patológica con un grado de disfunción sistólica no detectada por los índices de función de la ecocardiografía clásica.

Se observó un incremento del valor en dB del BI en el grupo de pacientes hipertensos con índice de masa ventricular izquierda aumentada. Esto podría ser el correlato ecocardiográfico de una alteración de la estructura caracterizada por fibrosis miocárdica que se ha descrito previamente en estudios experimentales.

Las alteraciones de la estructura se correlacionaron con alteraciones de la función en el grupo que podríamos definir de hipertrofia patológica.

Finalmente, el grupo de atletas hipertróficos presentaron mejoría de los parámetros de función y estructura con el incremento de la masa, que sugiere una condición "supranormal" o de hipertrofia fisiológica. La utilización de estas técnicas de ultrasonido podrían ser de gran utilidad en el estudio y la distinción entre hipertrofia fisiológica y patológica.

La reproducibilidad del método con una variabilidad interobservador adecuada permitiría disponer de esta técnica en la práctica diaria de diferentes laboratorios de ultrasonido.

Limitaciones

La necesidad de seleccionar grupos puros y homogéneos determinó la existencia de diferencias estadísticamente significativas en variables como la edad y la masa entre grupos, por ejemplo hipertensos en relación con deportistas, dado que es obvia la dificultad de encontrar deportistas gerontes de alto rendimiento.

to o hipertensos severos con práctica deportiva competitiva. No obstante ello, la presencia de correlación positiva significativa observada entre el IMVI y la VCBI únicamente en los deportistas nos aporta información acerca de la diferencia entre ambos tipos de incremento de masa.

La información bibliográfica de distintos trabajos clínicos y experimentales conforma el marco de referencia sobre el que basamos la interpretación de los hallazgos de nuestro trabajo, ya que éste no cuenta con un correlato anatómico y/o histológico que confirme los datos mostrados.

SUMMARY

Tissue characterization and tissue Doppler to discriminate between athletes and hypertensive patients

Introduction

The study objective was to assess the capability of tissue Doppler and tissue characterization to discriminate types of hypertrophy.

Materials and Methods

The study population consisted of 32 subjects (p) Group I: 13 hypertensive patients, Group II: 11 athletes; all with a left ventricular mass index (LVMI) $> 124 \text{ g/m}^2$; Group III: 8 volunteers. Overall systolic function was determined by echocardiography, regional function with tissue Doppler (TD) and regional tissue characterization (TC) by cyclic variation of the integrated backscatter (IBCV), and structure with integrated backscatter in dB (IB).

Results

Shortening fraction (SF%): GI: 36.46 ± 4 , GII: 33.9 ± 3 , GIII: 35.1 ± 4.8 , $p = \text{NS}$; mid-wall shortening fraction (MWSF %): GI: 26.9 ± 3.5 ; GII: 27.5 ± 4 ; GIII: 25 ± 3 , $p = \text{NS}$; "s" wave velocity by TD GI: 4.8 ± 0.9 ; GII: 5.6 ± 0.8 ; GIII: 5.4 ± 0.8 ; $p=0.04$. CVIB dB: GI: 5.3 ± 2.5 ; GII: 7.6 ± 2.1 ; GIII: 7.4 ± 2.7 , $p = 0.048$. IB dB GI: 41 ± 6 ; GII: 29 ± 6 ; GIII: 31 ± 7.3 , $p = 0.001$. $p = \text{differential between GI and GII}$.

GI and GII had normal systolic function by standard echocardiography. In TD the "s" wave velocity was low in GI versus GII. In TC the IB was high and IVCB low in GI in relationship to GII. In GII there was an incremental value of IBCV with incremental LVMI, suggesting a supernormal function.

Conclusions

Tissue Doppler and tissue characterization differentiated two types of hypertrophy in patients with hypertension and athletes. These changes were not found with standard echocardiography. These changes may be the echocardiographic manifestation of myocardial fibrosis and/or depressed ventricular function in pathological hypertrophy.

Key words: Hypertrophy - left ventricular - Echocardiography - Doppler

BIBLIOGRAFÍA

1. Scotti TM, Hackel DB. Hipertrofia ventricular. En: Kissane JM, Anderson WA (editors). Tratado de Patología. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1986. p. 649-768.
2. Schoen F, Edwards W. Valvular Heart Disease: General Principles and Stenosis. In: Silver M, Gotlieb A, Schoen F (editors). Cardiovascular

- Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2001. p. 403-42.
3. Morales C, Hita A, Gelpi R. Fisiología integrada de la hipertrofia cardíaca. Rev Argent Cardiol 1999;67:377-88.
4. Peidro R. Cardiología del deporte. El corazón del deportista. Hallazgos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos. Rev Argent Cardiol 2003;71:126-37.
5. Peidro RM, Brion GB, Angelino AA, Mauro S, Guevara E, González JL y col. Hallazgos cardiológicos y de capacidad física en futbolistas argentinos de alto rendimiento. Rev Argent Cardiol 2004;72:263-69.
6. Weber KT. Cardioreparation in hypertensive heart disease. Hypertension 2001;38:588-91.
7. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. Am J Cardiol 2001;88:53-8.
8. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. Am J Cardiol 1998;81:609-14.
9. Tamirisa PK, Holland MR, Miller JG, Pérez JE. Ultrasonic tissue characterization: review of an approach to assess hypertrophic myocardium. Echocardiography 2001;18:593-7.
10. Mimbs JW, O'Donnell M, Bauwens D, Miller JW, Sobel BE. The dependence of ultrasonic attenuation and backscatter on collagen content in dog and rabbit hearts. Circ Res 1980;47:49-58.
11. Di Bello V, Giorgi D, Talini E, Dell' Omo G, Palagi C, Romano MF, et al. Incremental value of ultrasonic tissue characterization (backscatter) in the evaluation of left ventricular myocardial structure and mechanics in essential arterial hypertension. Circulation 2003;107:74-80.
12. Hita A, Chejtman D, Baratta S, Fernández H, Bang JH, Bilbao J, et al. Tissue characterization to differentiate pathological from physiological hypertrophy in patients with hypertension and athletes. Echocardiography 2004;21:206 (Abstract).
13. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation 1978;58:1072-83.
14. Shimizu G, Hirota Y, Kita Y, Kawamura K, Saito T, Gaasch WH. Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. Circulation 1991;83:1676-84.
15. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. Hypertension 1987;9:II9-26.
16. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990;322:1561-6.
17. Meerson FZ. The failing heart. In: Katz AM (editors). Adaptation and deadaptation. New York: Raven; 1983. p. 22-52.
18. Huysman JA, Vliegen HW, Van der Laarse A, Eulderink F. Changes in nonmyocyte tissue composition associated with pressure overload of hypertrophic human hearts. Pathol Res Pract 1989;184:577-81.
19. Zoncu S, Pelliccia A, Mercuro G. Assessment of regional systolic and diastolic wall motion velocities in highly trained athletes by pulsed wave Doppler tissue imaging. J Am Soc Echocardiogr 2002;15:900-5.
20. Di Bello V, Pedrinelli R, Giorgi D, Bertini A, Bianchi M, Paterni M, et al. Ultrasonic myocardial texture versus Doppler analysis in hypertensive heart: a preliminary study. Hypertension 1999;33:66-73.
21. Picano E, Pelosi G, Marzilli M, Lattanzi F, Benassi A, Landini L, et al. In vivo quantitative ultrasonic evaluation of myocardial fibrosis in humans. Circulation 1990;81:58-64.
22. Hoyt RH, Collins SM, Skorton DJ, Ericksen EE, Conyers D. Assessment of fibrosis in infarcted human hearts by analysis of ultrasonic backscatter. Circulation 1985;71:740-4.
23. Maceira AM, Barba J, Beloqui O, Diez J. Ultrasonic backscatter and diastolic function in hypertensive patients. Hypertension 2002;40:239-43.

24. Lattanzi F, Di Bello V, Picano E, Caputo MT, Talarico L, Di Muro C, et al. Normal ultrasonic myocardial reflectivity in athletes with increased left ventricular mass. A tissue characterization study. *Circulation* 1992;85:1828-34.
25. Cardim N, Oliveira AG, Longo S, Ferreira T, Pereira A, Reis RP, et al. Doppler tissue imaging: regional myocardial function in hypertrophic cardiomyopathy and in athlete's heart. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:223-32.
26. Di Bello V, Talarico L, Picano E, Giorgi D, Bertini A, Paterni M, et al. Increased myocardial echo density in left ventricular pressure and volume overload in human aortic valvular disease: an ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:320-9.
27. Shimizu G, Hirota Y, Kita Y, Kawamura K, Saito T, Gaasch WH. Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1991;83:1676-84.
28. Nikitin NP, Witte KK, Thackray SD, de Silva R, Clark AL, Cleland JG. Longitudinal ventricular function: normal values of atrioventricular annular and myocardial velocities measured with quantitative two-dimensional color Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:906-21.
29. Diez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002;105:2512-7.