

Nuevos conceptos (y otros antiguos reconsiderados) en la fisiopatologia de la diastole

MARTIN DONATO*, RICARDO J. GELPI†

RESUMEN

En el presente trabajo se han realizado una breve reseña histórica y un análisis de los diferentes aspectos fisiopatológicos de la diástole ventricular. El interés en el estudio de esta fase del ciclo cardíaco se ha renovado en las últimas décadas por diferentes motivos; sin embargo, la diástole es conocida desde la antigüedad. Por otro lado, el ciclo cardíaco y la diástole en particular no siempre fueron interpretados de la misma manera. Desde el siglo XVII, el ciclo cardíaco se ha dividido en fases que continuaron modificándose hasta la actualidad y los límites entre la sístole y la diástole ventricular así como sus definiciones todavía son inciertas. La relajación es un determinante importante del llenado ventricular, dado que el ventrículo continúa relajándose activamente luego de la apertura de la válvula mitral. Por otro lado, es sabido que la relajación ventricular se inicia durante el período de eyección; sin embargo, un trabajo reciente demuestra que lo hace cuando apenas ha transcurrido un 16% de ese período. Las propiedades pasivas del miocardio se pueden describir utilizando la curva de presión-volumen ventricular; la presión diastólica que habitualmente se emplea para la construcción de esta curva es la que se obtiene con un transductor de presión. Sin embargo, esta es la resultante de la suma algebraica de una presión activa de relajación y de una presión pasiva de llenado; por lo tanto, la evaluación de las propiedades pasivas se debe realizar luego de finalizada la relajación, a fin de examinarlas sin interferencias. Hasta la década de los '70 se consideraba que los cambios en la relación presión-volumen obedecían exclusivamente a alteraciones crónicas del miocardio. Sin embargo, se ha demostrado que la isquemia aguda modifica la curva de presión-volumen y que luego de superado el episodio isquémico retorna a valores control. Esta situación también se describió en los laboratorios de investigación básica, donde se demostró una disociación entre los dos componentes de la diástole ventricular. Estas alteraciones son sumamente relevantes considerando su presencia en la disfunción posisquémica ("miocardio atontado"). También se analizó en este estudio el papel de una proteína intrasarcómera llamada titina, en la regulación de la rigidez diastólica. REV ARGENT CARDIOL 2000; 65:121-127.

Palabras clave Diástole-Fases del ciclo cardíaco-Relajación ventricular-Llenado ventricular-Relación presión-volumen

INTRODUCCION

La función de bomba del corazón refleja la integración de la secuencia de contracción del sarcomero, del miocito y del ventrículo. (1) La contracción siempre se reconoció como un fenómeno activo y por esta razón ha mantenido atrapado el interés de los in-

vestigadores durante mucho tiempo. Sin embargo, en la actualidad, la importancia que tiene la evaluación de la función diastólica del corazón es incuestionable. La función diastólica normal se puede definir como el llenado del ventrículo izquierdo suficiente para generar un volumen minuto que satisfa-

Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
* Becario de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT)

† Miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET

Trabajo recibido para su publicación: 11/99 Aceptado: 12/99

Dirección para separatas: Ricardo J. Gelpi - Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires - Uriburu 950, Piso 2º, (1114) Buenos Aires, Argentina - Tel./Fax: 4962-4945 - [E-mail: rgelpi@fmed.uba.ar](mailto:rgelpi@fmed.uba.ar)

ga las necesidades del organismo, a una presión venosa pulmonar normal (10-12 mm Hg). (1)

Desde la década de los '60 y principios de los '70, el interés en el estudio de la diástole del corazón se ha renovado. (2, 3) Este interés está inspirado principalmente en dos motivos: 1) el conocimiento de esta fase del ciclo cardíaco como un fenómeno que requiere la presencia de ATP para su desarrollo, (4) 2) la detección de ciertas patologías, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca congestiva, la miocardiopatía hipertrofica, la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial, (5-7) que comienzan a manifestarse como alteraciones de la relajación y/o del llenado ventricular. Además, el crecimiento tecnológico y la aparición de nuevas metodologías han permitido el estudio de la función diastólica mediante técnicas invasivas (cateterismo cardíaco) y no invasivas (ventriculografía radioisotópica, ecocardiografía y resonancia nuclear magnética), las cuales mejoraron la evaluación de la función ventricular. (8)

A partir del conocimiento que se tiene en la actualidad de la fisiología cardiovascular, determinados procesos aparentemente sencillos de definir resultan, al ser estudiados en detalle, extremadamente complejos. Tal es el caso de la sístole y de la diástole ventricular. ¿Cuándo comienza y finaliza cada una de estas fases del ciclo cardíaco? Una pregunta como esta *a priori* parecería que es sencilla de responder y sin embargo sigue siendo un dilema para los investigadores.

BREVE REVISION HISTORICA

El término sístole deriva del griego y significa "contracción", de modo que se asocia con el acortamiento de las fibras miocárdicas y la expulsión de sangre. (9) La palabra diástole también deriva del griego (& 'ro?,i) y significa "dilatación", "ensanchamiento", por lo que se relaciona directamente con el llenado de los ventrículos y de las aurículas, (10) aunque esta interpretación es solo una de las tantas posibles. La diástole también fue interpretada como dilatación de los pulmones por Aristóteles, o del pulso y del corazón por Galeno, por lo que no caben dudas respecto de que esta fase del ciclo cardíaco es conocida -y ha llamado la atención- desde la antigüedad. Ebstein, en 1904 (citado en referencia 10), realizó una revisión sobre la diástole del corazón en la que cita escritos sobre el tema de personalidades tales como Erasistrato (310-250 AC), Galeno (131-201 DC) y Servetus (1511-1553), entre otros.

Ya en el siglo XVII, Harvey (1) y otros investigadores creían que solamente la contracción auricular llenaba los ventrículos; esta idea se mantuvo en pie hasta aproximadamente 1880, época en que aparecen diversas teorías que intentan explicar el llenado ventricular. Entre ellas se destaca la de Roy y Adami,

desarrollada en 1889 (citado en referencia 14), quienes plantean que los ventrículos se llenarían rápidamente en la primera parte de la diástole, con un flujo más lento hacia el final de este período, y por último habría un nuevo incremento en la velocidad del flujo de llenado, adjudicado a la contracción auricular. Sin embargo, estos investigadores no pudieron cuantificar el aporte sanguíneo en cada uno de estos períodos. Años más tarde, en 1892, Porter (citado en referencia 14) describe el gradiente de presión entre las cámaras auriculares y ventriculares y adjudica a esta diferencia de presiones el llenado de los ventrículos. Así, el conocimiento sobre el mecanismo del llenado ventricular, tal como lo conocemos en la actualidad, comienza a describirse hacia fines del siglo XIX.

Sin embargo, a principios del siglo XX aun se consideraba que la diástole era meramente un proceso pasivo y que consistía únicamente en el llenado de los ventrículos por gradiente de presión, restándole importancia al proceso de relajación. Louis Katz, en 1930, (12) describe el papel que desempeña la relajación ventricular y su importancia para que ocurra el llenado ventricular normal; además, este investigador menciona un hecho sumamente importante: que la presión, durante la relajación, cae hasta valores por debajo de cero y que este valor negativo se incrementa si al ventrículo se le impide el llenado, es decir, si se deja que se contraiga en forma isométrica. Si bien Katz presume, erróneamente, que la aparición de este fenómeno se debe a un cambio en las propiedades elásticas pasivas del ventrículo, no deja de ser una descripción trascendente para la época. Recordemos que este hecho recién se podrá explicar a partir de fenómenos activos en el trabajo de Yellin y Sonneblick (13) en la década de los '80.

Por otro lado, la diástole no siempre fue interpretada de la misma manera. Esto no es sorprendente ya que muchos términos que se utilizan en la medicina actual fueron modificando su significado a lo largo del tiempo. Debido a esta confusión, en 1889 Edgren (citado en referencia 10) propuso reemplazar los términos sístole y diástole por contracción y relajación, respectivamente.

Henderson, en 1905, (14) fue el primero en analizar detalladamente las curvas de presión-volumen en el corazón de mamíferos, y basándose en estas observaciones dividió el ciclo cardíaco en tres períodos: sístole (contracción y descarga del ventrículo), diástole (relajación y llenado rápido de la cámara ventricular) y diástasis (período de quiescencia o de presístole). Obsérvese que incluyó la diástasis a partir del llenado rápido hasta la presístole y no considero la contracción auricular. Sin embargo, este autor no fue el primero en dividir el ciclo cardíaco en fases o períodos, ya que Harvey (11) en su traba-

jo titulado "De motu cordis", a principios del siglo XVII, habla esbozado esta division.

Wiggers, en 1915, (15) concibe un diagrama donde considero la division de la sistole y de la diastole del corazon en subfases dentro de cada uno de estos periodos. En 1920, Lewis completa este diagrama ensamblando las diferentes fases del ciclo cardiaco y lo integra a partir de considerar diferentes mediciones en diferentes sectores del aparato cardiovascular simultaneamente, es decir, presiones en la arteria aorta, el ventriculo izquierdo, la auricula izquierda y en las venas, asi como su relacion con el trazado electrocardiografico y los ruidos cardiacos. (16) Asi, este esquema es una de las figuras mas frecuentemente reproducidas en los libros de cardiologia y se deberia conocer como diagrama de Wiggers-Lewis.

REDEFINICION DE LA DIASTOLE VENTRICULAR

Con fines practicos, suele decirse que el comienzo de la sistole coincide con el primer ruido cardiaco, momento en que el volumen del corazon es maximo. Tambien se podria decir que la sistole comienza con el fenomeno electrico asociado con la onda Q del ECG, con el inicio de la contraccion muscular, con la generation de tension luego del cierre de las valvulas auriculoventriculares o con el inicio de la eyeccion. Estos acontecimientos son dificiles de medir debido al corto tiempo en el que suceden (0,01 seg). (9) El final de la sistole, en sentido estricto, seria el final de la contraccion y el comienzo de la relajacion, pero este instante es muy indefinido. Trabajos que estudiaron el mecanismo excitocontractil establecieron que la union del ion Call a nivel de la troponina C y la sensibilidad de las proteinas contractiles a este ion son los que determinan el estado contractil. Ademas, esta bien establecido que la disminucion de este estado contractil se debe a la desunion del Call de las mencionadas proteinas, y a su posterior recaptacion por el reticulo sarcoplasmatico, ocurriendo este proceso de desactivacion en forma gradual y cuando la contraccion todavia no ha finalizado. (17) Por lo tanto, es incierto definir con exactitud cuando termina la sistole y comienza entonces la diastole.

Una definicion mecanicista y simplista del fin de la sistole es el comienzo del segundo ruido cardiaco. Asi, la sistole es el intervalo desde el comienzo del primer ruido cardiaco hasta el comienzo del segundo ruido y la diastole, el intervalo antes de la ocurrencia del primer ruido siguiente. (16) De esta forma, se acepta en forma convencional que, en un corazon latiendo en condiciones normales, la sistole comienza al cerrarse las valvulas auriculoventriculares e incluye los periodos de contraccion isovoli-

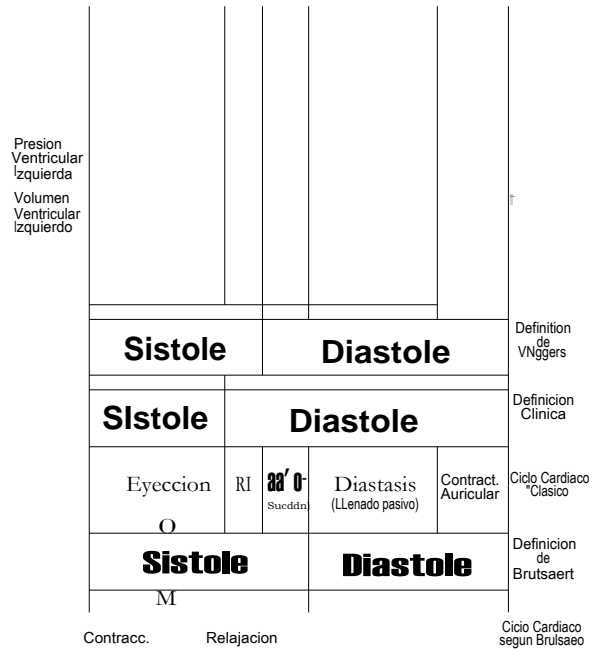


Fig. 1. Curvas de presión y volumen ventricular, sobre las que se realizaron diversas subdivisiones del ciclo cardiaco. La sistole y la diastole se dividieron de acuerdo con la definición de Wiggers, con la definición clínica y con la definición de Brutsaert. (10) CI: Contracción isovolumica. RI: Relajacion isovolumica.

mica y eyectivo, mientras que la diastole comienza en el momento en que termina el periodo de eyeccion y se inicia la fase de relajacion isovolumica, y termina junto con el fin del llenado ventricular y el cierre de las valvulas auriculoventriculares. (18)

Trabajos recientes sugieren que la relajacion ventricular formaria parte de la sistole (Figura 1). En relacion con esto, Brutsaert y colaboradores (5) mencionan la posibilidad de que la caida de la presion en el ventriculo durante el periodo de relajacion isovolumica y el llenado rapido estan relacionados con la caida de la tension sistolica y el rapido estiramiento del ventriculo, respectivamente; en otras palabras, la magnitud de la relajacion es funcion de la magnitud de la contraccion. Sin embargo, es importante tener en cuenta que este concepto no es absoluto ya que para un estado inotropico dado es posible tener diferentes grados de relajacion. De esta manera, cuando las condiciones de carga son elevadas, la concentration de Call citosolico hacia el final de la sistole tambien es alta y, por lo tanto, la velocidad de recaptacion de este ion debera ser mayor. Asi, la carga sistolica y la relajacion ventricular pueden ser relacionadas y la funcion de bomba estaria determinada por la interaccion entre las condiciones de carga, la contractilidad y la relajacion isovolumica. (19)

La relajacion es un determinante importante del llenado ventricular y su alteracion es un potencial predictor de ciertas cardiopatias. (20) Weiss y cola-

boradores, (21) a mediados de la década de los '70, introdujeron la constante de tiempo (τ) como un índice de relajación, ajustando la caída de la presión, durante el período isovolumico, a una ecuación monoexponencial y con asintonía fija en cero. Este índice se ha utilizado sistemáticamente tanto a nivel experimental como clínico. Sin embargo, a partir de aquel estudio surgen dos preguntas: 1) ¿Cuáles son las consecuencias de asumir la caída de la presión como monoexponencial hacia un valor asintótico fijado en cero? y 2) ¿Realmente, la caída de la presión responde a una ecuación monoexponencial? En relación con esto, y como ya fuera mencionado, Yellin y colaboradores (13) comprobaron que, en un ventrículo al cual se le impide llenarse, la presión cae por debajo de cero hacia el final de la relajación.

Weisfeldt y colaboradores, (20) trabajando con corazones de perros instrumentados, demostraron que el ventrículo continúa relajándose activamente luego de la apertura de la válvula mitral y lo hace en forma completa solo cuando ha alcanzado 3,5 veces el valor de τ , contado a partir de la $-dP/dt_{max}$, lo que en la práctica significa aproximadamente hasta un tercio del llenado ventricular. Para comprender mejor este particular fenómeno recordemos que el valor normal de la constante de tiempo de caída de la presión (τ) es de 40 msec; entonces, 3,5 valores de τ representan 140 msec. Si el período de llenado ventricular se extiende hasta 600 msec, entonces la relajación ventricular completa ocupa aproximadamente, como dijéramos, un tercio de este período. Por lo tanto, el estudio de Weisfeldt y colaboradores (20) es sumamente importante, ya que sugiere que la relajación condiciona, a través del tiempo, el llenado del ventrículo. De esta manera, si el primer tercio del llenado ventricular está influido por un fenómeno activo al igual que la última parte de este período, ya que la contracción auricular también es un proceso activo, las propiedades pasivas del ventrículo solo se pueden evaluar durante la diástasis, lo que resulta extremadamente difícil. Por otro lado, esto también significa que el 70%-80% del llenado ventricular ocurre por mecanismos activos.

Es conocido que la relajación ventricular se inicia durante el período de eyección; sin embargo, Solomon y colaboradores (22) describieron en un trabajo reciente que esto hace cuando apenas ha transcurrido un 16% de ese período; además, estos investigadores demostraron que la variación de la carga durante la eyección modula el proceso de relajación. Por lo tanto, el ventrículo comienza a relajarse en forma temprana, esto es, durante la fase de eyección y finaliza este proceso en forma tardía, cuando el llenado ventricular ya ha comenzado.

De todas formas, más allá de considerar la rela-

ción ventricular como integrante, o no, de la sístole ventricular, es importante recalcar que estamos hablando de una fase activa que se prolonga hasta bien avanzado el llenado, lo que determina que las propiedades pasivas del miocardio tal como se han expresado durante muchos años tengan cada vez menos lugar dentro del ciclo cardíaco. Esto obviamente complica la evaluación de las propiedades realmente pasivas del corazón, determinadas por la viscosidad y la elasticidad, y que están enmascaradas por el componente activo.

Estas propiedades pasivas del miocardio originalmente se describieron, como es bien conocido, utilizando la relación presión-volumen ventricular, (18, 23) la cual se evaluaba desde el momento de la apertura de la válvula mitral hasta el cierre de la misma válvula. Sin embargo, si hacemos esto y sobre la base de lo ya mencionado, estaremos evaluando propiedades activas en vez de las pasivas. La aplicación de reglas matemáticas elementales nos permitiría conocer el concepto de presión pasiva de llenado, que es la que deberíamos utilizar para evaluar realmente las propiedades pasivas del miocardio. La presión diastólica que se emplea habitualmente para la construcción de la curva presión/volumen es la presión medida con un transductor de presión. Sin embargo, esta es la resultante de la suma algebraica de una presión activa de relajación que representa el componente activo de la diástole y una presión pasiva de llenado (Figura 2). (7) Si sustraemos la presión activa de relajación de la presión medida con el transductor conoceremos la presión pasiva de llenado. De esta manera, la relación presión/volumen se puede evaluar utilizando la presión pasiva de llenado calculada en lugar de la presión medida con el transductor.

Por otro lado, hasta aproximadamente la década

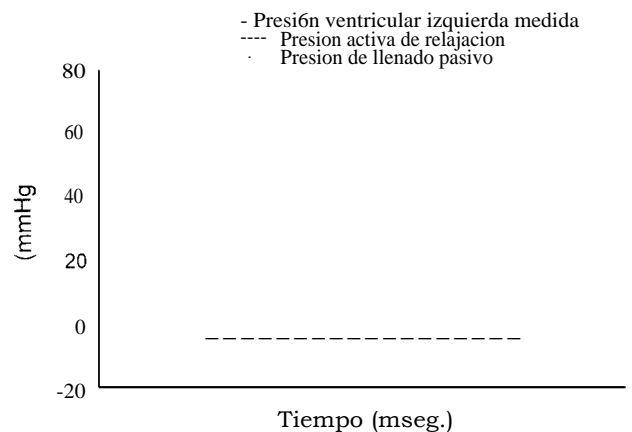


Fig. 2. Gráfico que ilustra la relación existente entre la presión diastólica ventricular izquierda medida, la presión activa de relajación y la presión pasiva de llenado ventricular. (7) PVI: Presión ventricular izquierda.

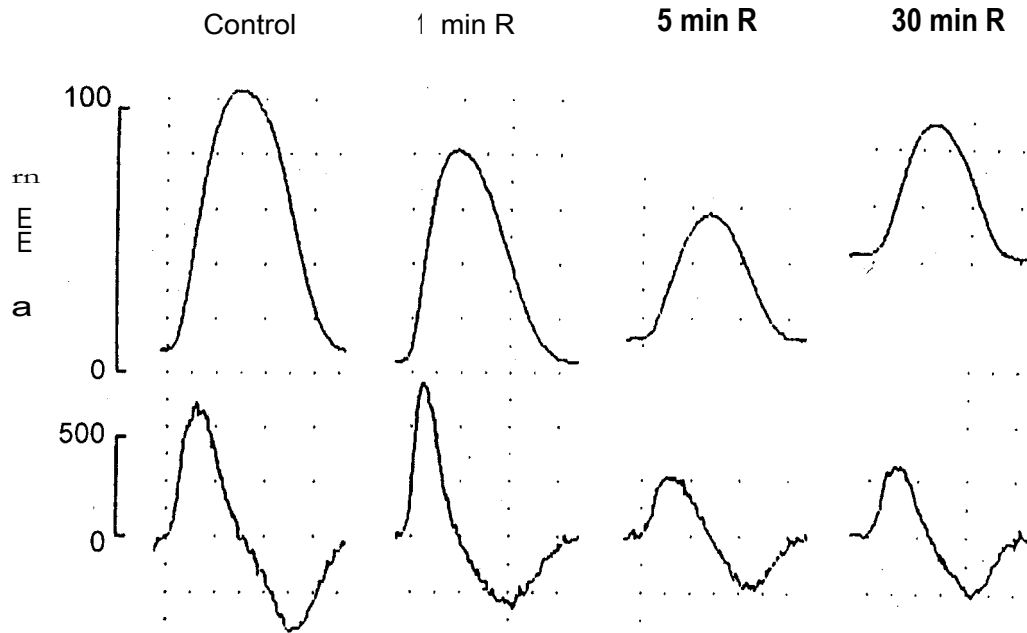


Fig. 3. Registro típico, obtenido de experimentos realizados en nuestro laboratorio, en el que se observa la presión ventricular izquierda y su primera derivada, en situación control y durante diferentes tiempos de la reperfusión, luego de 15 minutos de isquemia global. Se observan, en el periodo de reperfusión, las alteraciones precoces (1 min) y tardías (30 min). Entre las alteraciones precoces se destaca la lentificación de la relajación isovolumica (puesta en evidencia a través de la disminución de la $-dP/dt_{max}$) y la caída del estado contráctil (puesta de manifiesto por la disminución de la presión desarrollada). Entre las alteraciones tardías se observa un aumento de la rigidez diastólica (evaluado mediante la presión diastólica final). PVI: Presión ventricular izquierda.

de los '70, el ventrículo izquierdo se consideraba una cámara aislada, en la cual la relación presión-volumen dependía exclusivamente de las propiedades intrínsecas del miocardio, del espesor de la pared y de la geometría ventricular. De acuerdo con esto, la relación presión-volumen debería cambiar solamente en respuesta a cambios crónicos del miocardio, entre ellos, necrosis o isquemia severa, o cambios en la geometría ventricular por hipertrofia severa. (24) Sin embargo, estudios realizados en pacientes con cardiopatía isquémica (25) sometidos a marcapaseo auricular para inducir angina mostraron que la curva de presión-volumen puede desplazarse y que luego de superada la intervención retorna a valores control. Esto también se describió en los laboratorios de investigación básica, en estudios que utilizaron tiempos cortos de isquemia.

Charlat y colaboradores (26) comunicaron alteraciones prolongadas en el adelgazamiento diastólico de la pared luego de un periodo breve de isquemia regional. Es interesante mencionar que en el momento de evaluar la función ventricular, en los modelos que utilizan isquemia regional, el estado contráctil puede ser influido por la presencia de circulación colateral y contracción ventricular asincrónica, que son variables difíciles de controlar y complican, entre otras cosas, la evaluación del estado contráctil.

(27) Si los estudios que realizan isquemia regional se hacen en organismos intactos, tanto la función sistólica como la diastólica también son modificadas por variaciones en la precarga y la poscarga. Pero en modelos con estricto control de variables, como lo son los que utilizan corazones aislados isovolumicos, con isquemia global y flujo coronario constante se elimina la influencia de los factores mencionados. Al evaluar la función diastólica en estos modelos con isquemia se observa una disociación entre los dos componentes de la diástole ventricular: un trastorno precoz (y con rápida recuperación) de la relajación isovolumica y un trastorno tardío (pero persistente) de la rigidez miocárdica (28) (Figura 3). Estas alteraciones son sumamente relevantes, si consideramos su presencia en la denominada disfunción posisquémica ("miocardio atontado"), (29) entidad que habitualmente está presente en una gran variedad de situaciones clínicoquirúrgicas. (30)

Cuando el corazón se contrae, durante la diástole es reclutada una fuerza restauradora que le permite retomar su geometría original para un llenado adecuado. Las bases moleculares de esa fuerza restauradora, que determina la rigidez ventricular, no están muy bien dilucidadas y clásicamente se han atribuido a la acción del colágeno de la matriz extracelular. Sin embargo, en los últimos años ha aparecido fuerte

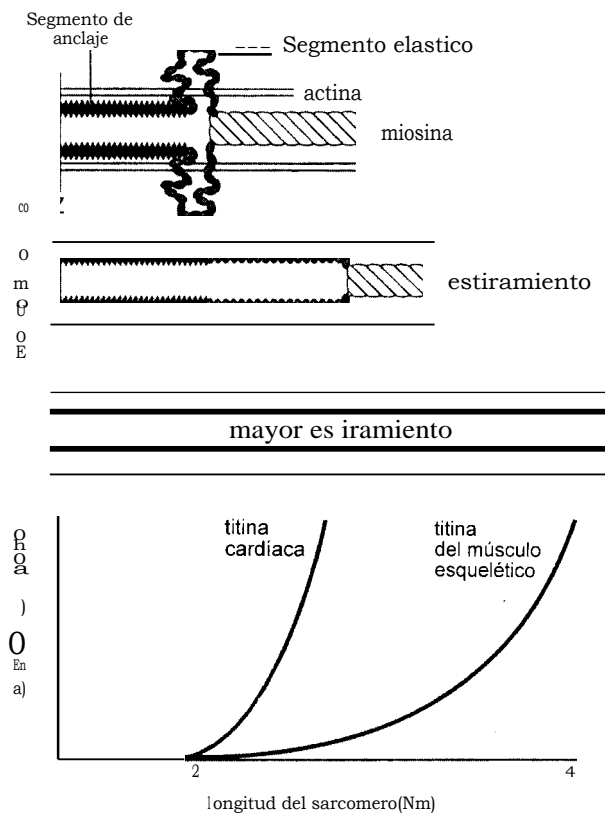


Fig. 4. En la parte superior se observa el esquema de la relación de la titina con la miosina dentro de la estructura del sarcomero. En la parte inferior se observan las diferentes relaciones entre tensión y longitud que presenta el sarcomero de los músculos cardíaco y esquelético con diferentes tipos de titina. (16)

evidencia experimental de que existe una proteína no contractil denominada titina (también denominada conectina) que está ubicada dentro del sarcomero. (31) La titina es una proteína gigante de fuertes propiedades elásticas. Une los extremos de la miosina con la línea Z de manera tal que se estira generando tensión cuando el sarcomero se contrae y vuelve a su longitud inicial después de la contracción, llevando también al sarcomero al punto de comienzo. Esta proteína sarcomérica regula la relación fuerza-longitud del sarcomero determinando su rigidez (Figura 4) y, por lo tanto, al integrarse los sarcómeros en la función cardíaca también regula la rigidez ventricular.

Así, desde que Harvey (11) en el siglo XVII comenzó a dividir el ciclo cardíaco en fases hasta la aparición del clásico diagrama de Wiggers (15) en 1921, los límites entre la sístole y la diástole ventricular, así como sus definiciones, se han ido modificando. De la misma manera se ha ido eliminando el concepto de una diástole limitada por pautas mecánicas para dar lugar a una diástole más dinámica, con límites menos definidos y que comparte espacios importantes con la otra gran fase del ciclo cardíaco que es la sístole.

SUMMARY

NEW CONCEPTS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF DIASTOLE

In this study we have analyzed some past and present concepts about diastole. Although this phase of the cardiac cycle is known from ancient times, it was not until the last decades that it was studied more carefully. The cardiac cycle in general, and the diastole in particular, were not always understood in the same way. Since the XVII century the cardiac cycle has been divided in phases that are still modifying nowadays. For example, the limits of systole and diastole are still uncertain. A new concept emerged during the last years is that isovolumic relaxation is an important determinant of the ventricular filling, since the ventricle is still relaxing after the mitral valve opening. On the other hand, it is well known that relaxation begins very early during the ejection period, before the aortic valve closure. If we recognized that the filling of the ventricle has an important active component we must assume the necessity of an alternative way to calculate the real passive properties. This alternative consists in calculating the passive filling pressure from the measured left ventricular pressure and the active relaxation pressure. Two additional relatively new concepts are discussed in the study: the acute changes in diastolic stiffness, and the dissociation between isovolumic relaxation and stiffness that occurs during the reperfusion of a stunned myocardium. The role of a giant intrasarcomeric protein called titin (or connectin) in the regulation of diastolic stiffness is also discussed.

Key words Diastole - Cardiac cycle phases - Isovolumic relaxation - Ventricular filling - Diastolic stiffness - Connectin

BIBLIOGRAFIA

1. Rutherford J, Braunwald E. Chronic ischemic heart disease. *En*: Braunwald E (ed). Heart disease (4a ed, vol II). WB Saunders Co 1992; pp 1292-1364.
2. Covell JW, Ross J Jr. Nature and significance of alterations in myocardial compliance. *Am J Cardiol* 1973; 32: 449-455.
3. Mirky I, Parmley W. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 1973; 33: 233-243.
4. Lewis B, Gotsman M. Current concepts of left ventricular relaxation and compliance. *Am Heart J* 1980; 99: 101-112.
5. Sys S, Brutsaert D. Diagnostic significance of impaired IV systolic relation in heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3377-3380.
6. Lorell BH, Paulus WJ, Grossman W y col. Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1982; 65: 499-507.
7. Gelpi RJ, Pasipoularides A, Chase N y col. Changes in

- diastolic cardiac function in developing and stable perinephritic hypertension in conscious dogs. *Circ Res* 1991; *68*: 543-554.
8. Lew W. Evaluation of left ventricular diastolic function. *Circulation* 1989; *79*: 1393-1397.
 9. Rothe C. Características del bombeo cardíaco. *En*: Selkurt E (ed). *Fisiología*. El Ateneo 1986; p 202.
 10. Brutsaert D, Sys S. Relaxation and diastole of the heart. *Physiol Review* 1989; *69*: 1228-1315.
 11. Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* (5' ed). Charles C Thomas Publisher 1970.
 12. Katz L. The role played by the ventricular relaxation process in filling the ventricle. *Am J Physiol* 1930; *95*: 542-553.
 13. Yellin E, Hori M, Yorán C y col. Left ventricle relaxation in the filling and nonfilling intact canine heart. *Am J Physiol* 1986; *250*: H620-H629.
 14. Henderson Y. The volume curve of the ventricles of the mammalian heart, and the significance of this curve in respect to the mechanics of the heart-beats and the filling of the ventricle. *Am J Physiol* 1906; *16*: 325-367.
 15. Wiggers CJ. Studies on the consecutive phases of the cardiac cycle. *Am J Physiol* 1921; *56*: 415-459.
 16. Opie LH. Ventricular function. *En*: *The heart physiology, from cell to circulation* (3a ed). Lippincott Raven Publishers 1998; pp 343-389.
 17. Gelpi R. *Fisiología cardíaca*. *En*: Bertolasi CA. *Cardiología* 2000. Ed Med Panamericana 1997; pp 83-110.
 18. Cingolani HE. *Mecánica cardíaca. Fenómenos sistólicos y diastólicos*. *En*: Houssay B. *Fisiología Humana* (6a ed), T II. El Ateneo 1993; pp 19-40.
 19. Brutsaert D, Rademakers F, Sys S y col. Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; *28*: 143-163.
 20. Weisfeldt M, Frederiksen J, Yin F y col. Evidence of incomplete left ventricular relaxation in the dog. *J Clin Invest* 1978; *62*: 1296-1302.
 21. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976; *58*: 751-760.
 22. Solomon S, Nikolic S, Frater R y col. Contraction-relaxation coupling: Determination of the onset of diastole. *Am J Physiol* 1999; *277*: H23-H27.
 23. Glantz S, Parmley W. Factors which affect the diastolic pressure-volume curve. *Circ Res* 1978; *42*: 171-180.
 24. Covell J. Factors influencing diastolic function. Possible role of the extracellular matrix. *Circulation* 1990; *81* (Suppl III): 155-158.
 25. Mc Lauri L, Rolen E, Grossman W. Impaired left ventricular relaxation during pacing-induced ischemia. *Am J Cardiol* 1973; *32*: 751-757.
 26. Charlat M y col. Prolonged abnormalities of left ventricular diastolic wall thinning in the "stunned" myocardium in conscious dogs: Time course and relation to systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1989; *13*: 185-194.
 27. Verdouw P, Van den Doel M, Zeeuw S y col. Animal models in the study of myocardial ischaemia and ischaemic syndromes. *Cardiovasc Res* 1998; *39*: 121-135.
 28. Mosca SM, Gelpi RJ, Cingolani HE. Dissociation between myocardial relaxation and diastolic stiffness in the stunned heart: Its prevention by preconditioning. *J Mol Cell Biochem* 1993; *129*: 171-178.
 29. Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P y col. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol* 1978; *234*: H653-H659.
 30. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990; *82*: 723-738.
 31. Helmes M, Trombitas K, Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circ Res* 1996; *79*: 619-626.