

Artículo original

# Relación presión/volumen en el laboratorio de ecocardiografía de estrés. ¿Cómo influye el tamaño del ventrículo izquierdo (dimensión diastólica del ventrículo izquierdo)?



Tonino Bombardini<sup>a,\*</sup>, Louis A. Mulieri<sup>b</sup>, Stefano Salvadori<sup>c</sup>, Marco Fabio Costantino<sup>d</sup>, Maria Chiara Scali<sup>a</sup>, Mario Marzilli<sup>a</sup> y Eugenio Picano<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Cardiovascular Medicine Division, Cardiothoracic and Vascular Department, University of Pisa, Pisa, Italia

<sup>b</sup> Department of Molecular Physiology & Biophysics, University of Vermont, Burlington, Vermont, Estados Unidos

<sup>c</sup> Epidemiology and Health Services Research Department, Institute of Clinical Physiology, National Research Council of Italy (CNR), Pisa, Italia

<sup>d</sup> Heart and Great Vessels Department, San Carlo Hospital, Potenza, Italia

<sup>e</sup> Nazarbayev University School of Medicine, Astaná, Kazajistán

Historia del artículo:

Recibido el 8 de diciembre de 2015

Aceptado el 19 de abril de 2016

On-line el 28 de julio de 2016

Palabras clave:

Ecocardiografía de estrés

Fisiología

Diástole

Contractilidad

RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La variación en la relación presión/volumen telesistólica entre el reposo y el estrés máximo es un índice de contractilidad del ventrículo izquierdo independiente de la poscarga. Aún no está claro si depende del volumen telediastólico y hasta qué punto. El objetivo de este estudio es evaluar la dependencia de la variación de la relación presión/volumen telesistólica entre el reposo y el estrés ( $\Delta$ ) y el volumen telediastólico en pacientes con ecocardiografía de estrés negativa y con todos los intervalos de función ventricular izquierda en reposo.

**Métodos:** Analizamos los datos interpretables obtenidos de 891 pacientes (593 varones;  $63 \pm 12$  años) con fracción de eyección del  $47 \pm 12\%$ : 338 pacientes estaban sanos, prácticamente sanos o hipertensos; 229 tenían arteriopatía coronaria y 324, miocardiopatía dilatada isquémica o no isquémica. Se los estudió con ecocardiografía de estrés en ejercicio ( $n = 172$ ), dipiridamol ( $n = 482$ ) o dobutamina ( $n = 237$ ). La relación presión/volumen telesistólica se evaluó en reposo y en estrés máximo a partir de una medición bruta de la presión arterial sistólica mediante esfigmógrafo con manguito y el volumen telesistólico, por ecocardiografía bidimensional mediante el método de Simpson biplanar.

**Resultados:** Los valores absolutos de la variación reposo-estrés en la relación presión/volumen telesistólica fueron más altos con ejercicio y dobutamina que con dipiridamol. En la población general, se observó relación inversa entre la relación presión/volumen telesistólica y el volumen telediastólico en reposo ( $r^2 = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ) y en estrés máximo ( $r^2 = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ), pero no se observó esta relación al considerar la variación reposo-estrés de la relación presión/volumen telesistólica ( $r^2 = 0,13$ ).

**Conclusiones:** El volumen telediastólico ventricular izquierdo no afecta a la variación reposo-estrés de la relación presión/volumen telesistólica en ventrículos izquierdos normales o anómalos durante el estrés físico o farmacológico.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Pressure-volume Relationship in the Stress-echocardiography Laboratory: Does (Left Ventricular End-diastolic) Size Matter?

ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The variation between rest and peak stress end-systolic pressure-volume relation is an afterload-independent index of left ventricular contractility. Whether and to what extent it depends on end-diastolic volume remains unclear. The aim of this study was to assess the dependence of the delta rest-stress end-systolic pressure-volume relation on end-diastolic volume in patients with negative stress echo and all ranges of resting left ventricular function.

**Methods:** We analyzed interpretable data obtained in 891 patients (593 men, age  $63 \pm 12$  years) with ejection fraction  $47\% \pm 12\%$ : 338 were normal or near-normal or hypertensive; 229 patients had coronary artery disease; and 324 patients had ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. They were studied with exercise ( $n = 172$ ), dipyridamole ( $n = 482$ ) or dobutamine ( $n = 237$ ) stress echocardiography. The end-systolic pressure-volume relation was evaluated at rest and peak stress from raw measurement of systolic arterial pressure by cuff sphygmomanometer and end-systolic volume by biplane Simpson rule 2-dimensional echocardiography.

Keywords:

Stress echocardiography

Physiology

Diastole

Contractility

\* Autor para correspondencia: Cardiovascular Medicine Division, Cardiothoracic and Vascular Department, University of Pisa, Via Paradisa 2, 56124 Pisa, Italia. Correo electrónico: [tbombardini@yahoo.it](mailto:tbombardini@yahoo.it) (T. Bombardini).

**Results:** Absolute values of delta rest-stress end-systolic pressure-volume relation were higher for exercise and dobutamine than for dipyridamole. In the overall population, an inverse relationship between end-systolic pressure-volume relation and end-diastolic volume was present at rest ( $r^2 = 0.69$ ,  $P < .001$ ) and peak stress ( $r^2 = 0.56$ ,  $P < .001$ ), but was absent if the delta rest-stress end-systolic pressure-volume relation was considered ( $r^2 = 0.13$ ).

**Conclusions:** Left ventricular end-diastolic volume does not affect the rest-stress changes in end-systolic pressure-volume relation in either normal or abnormal left ventricles during physical or pharmacological stress.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

$\Delta$ RPVTS: delta reposo-estrés RPVTS  
RPVTS: relación presión/volumen telesistólica  
VI: ventrículo izquierdo  
VTDVI: volumen telediastólico ventricular izquierdo

## INTRODUCCIÓN

La pendiente de la relación presión/volumen telesistólica, denominada  $E_{m\acute{a}x}$  por Suga y Sagawa<sup>1</sup>, se ha considerado para evaluar la función contráctil por su sensibilidad a los cambios inotrópicos y la relativa independencia de la carga ventricular. Debido a que la determinación de la  $E_{m\acute{a}x}$  requiere obtener curvas de presión/volumen con diferentes cargas, se ha intentado identificar un índice simplificado en seres humanos<sup>2</sup>. La variación entre el reposo y el estrés máximo en la relación presión/volumen telesistólica (RPVTS; índice de Suga) se obtiene fácilmente durante una ecocardiografía de estrés y se ha establecido como un índice de la función contráctil miocárdica razonablemente independiente de la carga<sup>3-11</sup> que permite obtener una estratificación más precisa que la fracción de eyección en pacientes sin anomalías inducibles de la motilidad parietal<sup>12-15</sup>.

Sin embargo, como sucede con la mayoría de los índices, la RPVTS no tiene en cuenta las dimensiones diastólicas del ventrículo izquierdo (VI). Suga et al.<sup>16</sup> informaron de la dependencia del tamaño de la  $E_{m\acute{a}x}$  en condiciones experimentales, y desde entonces se ha recalado que se debería normalizar los índices de función del VI<sup>17,18</sup> para comparar la función contráctil entre pacientes. El presente estudio se diseñó para relacionar el índice de RPVTS obtenido durante una ecocardiografía de estrés en reposo y la variación de dicho índice entre el reposo y el estrés máximo ( $\Delta$ RPVTS) con el volumen telediastólico del VI (VTDVI) en controles normales y en pacientes.

## MÉTODOS

Desde enero de 2003, se sometió a 1.142 pacientes a ecocardiografía de estrés en laboratorios de ecocardiografía con control de calidad<sup>9,11,12,14,19-23</sup>. El estudio cumplió la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes (o sus tutores) antes de la prueba y el comité ético de investigación clínica aprobó el protocolo del estudio. Ecocardiografistas que no participaban en el proceso asistencial recogieron y analizaron los datos de la ecocardiografía de estrés. Los criterios de exclusión fueron cardiopatía congénita significativa, imágenes no satisfactorias del VI en reposo o durante el estrés, fibrilación auricular o ecocardiografía de estrés positiva. De la población inicial de 1.142 pacientes, se excluyó a 118 por ecocardiografía de estrés positiva, a 11 por cardiopatía congénita, a 18 por fibrilación

auricular y a 41 por imágenes ecográficas no satisfactorias. Por lo tanto, constituyeron la población de estudio 891 pacientes, 593 varones (67%) y 298 mujeres (33%); la media de edad fue  $63 \pm 12$  años y la media de la fracción de eyección, del  $47 \pm 12\%$ , con ecocardiografía de estrés negativa por criterios de motilidad parietal. Los datos se adquirieron prospectivamente y se analizaron retrospectivamente. Después se clasificó a los pacientes como sanos ( $n = 91$ ) o con miocardiopatía dilatada idiopática ( $n = 222$ ), con arteriopatía coronaria conocida ( $n = 331$ ) (miocardiopatía isquémica dilatada [ $n = 102$ ] y no dilatada [ $n = 229$ ]), con pruebas diagnósticas ( $n = 162$ ) e hipertensos ( $n = 85$ ).

El grupo de sujetos sanos se constituyó con participantes con función del VI normal en condiciones basales y en estrés máximo que no recibían tratamiento alguno en el momento de realizar la prueba. Las pruebas diagnósticas consistieron en pruebas de estrés para los pacientes con baja probabilidad pretest de arteriopatía coronaria, anomalías en el electrocardiograma (ECG) en reposo o en ejercicio y sin dilatación del VI. El diagnóstico de arteriopatía coronaria se basó en los antecedentes de infarto de miocardio o revascularización coronaria o en la presencia de al menos una estenosis coronaria  $> 50\%$  documentada angiográficamente.

El tipo de estrés utilizado (ejercicio, dipiridamol o dobutamina) se basó en las contraindicaciones específicas, la disponibilidad local y las preferencias del médico. Se prefirió la dobutamina para evaluar la viabilidad<sup>24</sup>.

Se realizó una ecocardiografía bidimensional y la monitorización electrocardiográfica de 12 derivaciones en combinación con ejercicio en bicicleta en posición semisupina o dosis altas (hasta  $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) de dobutamina o dosis altas de dipiridamol ( $84 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$  durante 6 min), según los protocolos propuestos en las directrices de la *European Association of Echocardiography*<sup>24</sup>. Durante el procedimiento, se registraron la presión arterial y el ECG cada minuto. Las imágenes ecocardiográficas se evaluaron semicuantitativamente con una escala de 4 puntos de 17 segmentos del VI<sup>24</sup>. Se obtuvo un índice de puntuación de la motilidad parietal mediante la suma de las puntuaciones de segmentos individuales dividida por el número de segmentos interpretables. La fracción de eyección del VI (FEVI) se evaluó con el método de Simpson biplanar<sup>25</sup>. La isquemia se definió como nueva anomalía de la motilidad parietal o empeoramiento de una anomalía preexistente o respuesta bifásica (es decir, mejoría con dosis bajas seguida de deterioro con dosis altas). Dados los criterios de selección, la ecocardiografía de estrés fue negativa en todos los pacientes. La mejora del índice de puntuación de la motilidad parietal entre el reposo y el estrés máximo indica viabilidad miocárdica<sup>26</sup>.

El volumen telesistólico del VI (VTSVI) y el VTDVI se obtuvieron a partir de una proyección apical de 4 y 2 cámaras con el método de Simpson biplanar<sup>12,19,25</sup>. El VTSVI y el VTDVI se evaluaron en reposo y en estrés máximo y se normalizaron dividiéndolos por la superficie corporal. Se midieron solo los ciclos representativos con visualización endocárdica óptima y se obtuvo el promedio de 3 mediciones. Se rastreó el borde endocárdico, con exclusión de los

músculos papilares. La imagen con la cavidad del VI más pequeña se consideró la mejor imagen telesistólica y la imagen captada en la onda R del ECG, la mejor imagen telediastólica. La presión telesistólica del VI se estimó como presión telesistólica del VI = 0,9 mmHg × presión arterial sistólica (mmHg), un cálculo no invasivo de la presión telesistólica que predice con precisión las mediciones de los bucles de presión/volumen de la presión telesistólica<sup>27</sup>.

La RPVTS (mmHg/ml/m<sup>2</sup>) se estimó como el cociente entre la presión telesistólica y el VTSVI indexado para la superficie corporal. La RPVTS se determinó en reposo y en estrés máximo. ΔRPVTS se calculó como la variación entre el reposo y el estrés máximo en la RPVTS. La RPVTS en reposo y en estrés máximo y la ΔRPVTS se estimaron a partir de las grabaciones de las exploraciones<sup>11,12,19</sup>.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con SPSS 22 para Windows e incluyó estadísticos descriptivos (frecuencia y porcentaje de variables categóricas y media ± desviación estándar de variables continuas). Se realizó la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson y la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba de Mann-Whitney para variables continuas en las comparaciones entre grupos (con el método de Monte Carlo para comparaciones de muestras pequeñas). Se usó ANOVA (análisis de la varianza) de una vía para comparar variables continuas entre grupos; en ausencia de homogeneidad de la varianza, se usó la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes no paramétricas. En cada grupo se determinó el índice entre la RPVTS y el VTDVI por análisis de regresión lineal con el método de los mínimos cuadrados. La comparación de medias se realizó con la prueba de la t. Se asignó significación con  $p < 0,05$  en todos los análisis.

**Tabla 1**  
Ecocardiografía de estrés con ejercicio. Volúmenes del ventrículo izquierdo y variables relacionadas con el estrés

	NL	Pruebas diagnósticas	HIP	AC	MD	MCD
Pacientes (n)	32	45	15	44	18	18
Edad (años)	46 ± 16	58 ± 13	64 ± 7	63 ± 8	68 ± 8	66 ± 9*
Índice de puntuación de la motilidad parietal	1,00 ± 0,00	1,04 ± 0,21	1,14 ± 0,35	1,20 ± 0,33	1,97 ± 0,30	1,99 ± 0,03*
Frecuencia cardíaca (lpm)						
Reposo	78 ± 13	73 ± 14	75 ± 17	68 ± 13	77 ± 11	75 ± 13†
Estrés máximo	142 ± 16	127 ± 22	114 ± 15	114 ± 18	114 ± 13	113 ± 21*
FEVI (%)						
Reposo	62 ± 5	59 ± 10	54 ± 11	57 ± 9	33 ± 6	31 ± 7*
Estrés máximo	73 ± 8	68 ± 11	65 ± 9	61 ± 11	33 ± 11	38 ± 10†
IVTSVI (ml/m <sup>2</sup> )						
Reposo	17 ± 6	22 ± 10	27 ± 12	23 ± 10	64 ± 28	72 ± 29*
Estrés máximo	11 ± 3	16 ± 8	16 ± 7	20 ± 11	57 ± 25	63 ± 31*
IVTDVI (ml/m <sup>2</sup> )						
Reposo	46 ± 12	52 ± 18	56 ± 16	51 ± 16	95 ± 34	103 ± 34*
Estrés máximo	42 ± 10	47 ± 14	45 ± 11	48 ± 16	85 ± 27	98 ± 37*
Presión telesistólica (mmHg)						
Reposo	116 ± 14	119 ± 19	138 ± 20	118 ± 15	106 ± 22	107 ± 16*
Estrés máximo	182 ± 23	171 ± 25	181 ± 27	169 ± 19	133 ± 28	124 ± 22*
Índice de RPVTS (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )						
Reposo	7,58 ± 3,26	7,20 ± 5,13	6,59 ± 4,59	6,27 ± 3,24	2,00 ± 0,96	1,68 ± 0,70†
Estrés máximo	18,51 ± 6,59	14,77 ± 9,52	13,37 ± 5,97	11,83 ± 8,81	2,72 ± 1,15	2,46 ± 1,40†
Índice de ΔRPVTS (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )	10,93 ± 4,56	7,56 ± 6,57	6,78 ± 3,20	5,56 ± 6,35	0,72 ± 0,43	0,78 ± 0,78*

ΔRPVTS: variación de la RPVTS entre el reposo y el estrés máximo; AC: arteriopatía coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HIP: participantes hipertensos; IVTDVI: índice de volumen telediastólico ventricular izquierdo; IVTSVI: índice de volumen telesistólico ventricular izquierdo; MCD: miocardiopatía dilatada idiopática; MD: miocardiopatía dilatada isquémica; NL: participantes sanos; RPVTS: relación presión/volumen telesistólico.

Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar.

\*  $p < 0,01$  entre grupos (análisis de la varianza).

### RESULTADOS

Realizó todos los estudios un cardiólogo con experiencia documentada en ecocardiografía de estrés que pasó los procedimientos de control de calidad de lectura de ecocardiografía de estrés según los criterios adoptados en los estudios multicéntricos *Echo Persantine International Cooperative* y *Echo Dobutamine International Cooperative*<sup>26</sup>. Las mediciones bidimensionales de los volúmenes del VI fueron viables en todos los pacientes seleccionados. No se interrumpió prueba alguna por efectos secundarios limitantes y ninguna prueba fue positiva para isquemia. Se incluyeron las insuficiencias mitrales moderadas: 89 (40%) de los 222 pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática, 47 (46%) de los 102 con miocardiopatía dilatada isquémica y 6 (3%) de los 229 con cardiopatía isquémica tenían una insuficiencia mitral moderada. Los 331 pacientes con dilatación cardíaca, con o sin insuficiencia mitral moderada, tenían similares FEVI y ΔRPVTS en reposo (el  $28 \pm 7\%$  frente al  $29 \pm 9\%$  y  $0,92 \pm 2$  frente a  $0,87 \pm 1,6$  mmHg/ml/m<sup>2</sup> respectivamente; ambas no significativas).

En 60 pacientes, seleccionados aleatoriamente, se estimó una excelente concordancia interobservadores con el método de Bland Altman en el VTDVI en reposo ( $2,3 \pm 18$  ml; intervalo de confianza del 95% [IC95%],  $-38$  a  $34$  ml) y en estrés máximo ( $5,8 \pm 16$  ml; IC95%,  $-38$  a  $26$  ml), VTSVI en reposo ( $3,6 \pm 23$  ml; IC95%,  $-48$  a  $41$  ml) y en estrés máximo ( $0,3 \pm 13$  ml; IC95%,  $-27$  a  $27$  ml). La variabilidad fue menor en el VTDVI y VTSVI por ecocardiografía farmacológica y en ejercicio, con frecuencias cardíacas bajas ( $< 100$  lpm) en estrés máximo.

En las [tabla 1](#), [tabla 2](#) y [tabla 3](#) se presentan por separado los volúmenes del VI y las variables relacionadas con el estrés de la ecocardiografía de estrés con ejercicio, dipiridamol y dobutamina. En reposo, se observó relación inversa en los participantes sanos y

**Tabla 2**

Ecocardiografía de estrés con dipiridamol. Volúmenes del ventrículo izquierdo y variables relacionadas con el estrés

	NL	Pruebas diagnósticas	HIP	AC	MCD
Pacientes (n)	33	104	59	140	146
Edad (años)	62 ± 12	63 ± 11	67 ± 12	67 ± 10	58 ± 12*
Índice de puntuación de la motilidad parietal	1,00 ± 0,00	1,01 ± 0,08	1,00 ± 0,00	1,11 ± 0,23	2,30 ± 0,34*
Frecuencia cardiaca (lpm)					
Reposo	71 ± 12	70 ± 13	71 ± 12	67 ± 12	76 ± 17*
Estrés máximo	99 ± 19	90 ± 14	87 ± 16	85 ± 15	90 ± 17*
FEVI (%)					
Reposo	59 ± 5	61 ± 7	60 ± 5	59 ± 9	28 ± 10*
Estrés máximo	70 ± 7	70 ± 9	68 ± 8	63 ± 10	34 ± 13*
IVTSVI (ml/m <sup>2</sup> )					
Reposo	19 ± 4	19 ± 6	22 ± 7	22 ± 9	65 ± 30*
Estrés máximo	12 ± 5	15 ± 7	18 ± 7	20 ± 9	56 ± 27*
IVTDVI (ml/m <sup>2</sup> )					
Reposo	46 ± 10	49 ± 12	57 ± 14	54 ± 16	91 ± 39*
Estrés máximo	42 ± 12	49 ± 13	56 ± 12	53 ± 15	85 ± 36*
Presión telesistólica (mmHg)					
Reposo	126 ± 20	122 ± 19	134 ± 19	128 ± 18	119 ± 17*
Estrés máximo	114 ± 17	114 ± 19	117 ± 19	114 ± 21	106 ± 17*
Índice de RPVTS (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )					
Reposo	6,94 ± 1,53	7,06 ± 2,75	6,45 ± 2,26	6,72 ± 3,11	2,07 ± 1,08*
Estrés máximo	10,34 ± 3,41	9,24 ± 4,59	7,51 ± 3,50	6,62 ± 2,82	2,42 ± 1,40*
Índice de ΔRPVTS (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )					
	3,40 ± 2,75	2,17 ± 2,94	1,06 ± 2,49	-0,10 ± 2,39	0,35 ± 0,62*

ΔRPVTS: variación de la RVPTS entre el reposo y el estrés máximo; AC: arteriopatía coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HIP: participantes hipertensos; IVTDVI: índice de volumen telediastólico ventricular izquierdo; IVTSVI: índice de volumen telesistólico ventricular izquierdo; MCD: miocardiopatía dilatada idiopática; MD: miocardiopatía dilatada isquémica; NL: participantes sanos; RPVTS: relación presión/volumen telesistólico.

Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar.

\* p < 0,01 entre grupos (análisis de la varianza).

**Tabla 3**

Ecocardiografía de estrés con dobutamina. Volúmenes del ventrículo izquierdo y variables relacionadas con el estrés

	NL	Pruebas diagnósticas	HIP	AC	MD	MCD
Pacientes, n	26	13	11	45	84	58
Edad (años)	60 ± 11	70 ± 10	69 ± 8	66 ± 10	67 ± 9	65 ± 10*
Índice de puntuación de la motilidad parietal	1,00 ± 0,00	1,11 ± 0,26	1,29 ± 0,41	1,31 ± 0,39	2,32 ± 0,35	2,14 ± 0,34*
Frecuencia cardiaca (lpm)						
Reposo	60 ± 5	65 ± 7	68 ± 19	65 ± 9	72 ± 14	76 ± 15*
Estrés máximo	155 ± 15	126 ± 17	142 ± 21	133 ± 15	109 ± 22	117 ± 18*
FEVI (%)						
Reposo	60 ± 6	57 ± 9	55 ± 9	54 ± 9	28 ± 6	30 ± 7*
Estrés máximo	71 ± 6	67 ± 9	64 ± 7	63 ± 10	40 ± 13	42 ± 15*
IVTSVI (ml/m <sup>2</sup> )						
Reposo	18 ± 5	23 ± 9	30 ± 13	28 ± 12	73 ± 26	71 ± 29*
Estrés máximo	10 ± 3	16 ± 8	19 ± 9	21 ± 12	57 ± 29	55 ± 32*
IVTDVI (ml/m <sup>2</sup> )						
Reposo	45 ± 11	53 ± 16	65 ± 27	60 ± 18	99 ± 30	100 ± 36*
Estrés máximo	36 ± 9	47 ± 15	51 ± 19	55 ± 20	91 ± 33	90 ± 35*
Presión telesistólica (mmHg)						
Reposo	108 ± 7	113 ± 14	125 ± 16	115 ± 14	104 ± 17	101 ± 22*
Estrés máximo	154 ± 10	133 ± 26	155 ± 18	145 ± 30	120 ± 24	117 ± 25*
Índice de RPVTS (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )						
Reposo	6,61 ± 2,17	5,71 ± 2,59	5,05 ± 2,39	4,76 ± 2,03	1,62 ± 0,67	1,70 ± 0,86*
Estrés máximo	16,72 ± 6,41	10,39 ± 5,81	10,32 ± 5,70	8,92 ± 4,45	2,94 ± 2,60	3,41 ± 3,50*
Índice de ΔRPVTS (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )						
	10,12 ± 5,05	4,67 ± 4,29	5,27 ± 4,69	4,16 ± 2,91	1,32 ± 2,17	1,71 ± 2,86*

ΔRPVTS: variación de la RVPTS entre el reposo y el estrés máximo; AC: arteriopatía coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HIP: participantes hipertensos; IVTDVI: índice de volumen telediastólico ventricular izquierdo; IVTSVI: índice de volumen telesistólico ventricular izquierdo; MCD: miocardiopatía dilatada idiopática; MD: miocardiopatía dilatada isquémica; NL: participantes sanos; RPVTS: relación presión/volumen telesistólico.

Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar.

\* p < 0,01 entre grupos (análisis de la varianza).

en cada grupo de pacientes entre la RPVTS y el volumen telediastólico (es decir, cuanto mayor era la cavidad del VI, menor era la RPVTS) (figura 1). La pendiente del índice RPVTS/VTDVI (un marcador de la dependencia del tamaño de la relación presión/volumen telesistólica) presentó una diferencia estadísticamente significativa entre miocardiopatía dilatada isquémica, miocardiopatía dilatada idiopática y otros grupos, dado que la pendiente era más aguda en los pacientes sin dilatación del VI (figura 1, arriba). Para un volumen telediastólico determinado, la media de la relación presión/volumen telesistólica fue mayor en los grupos de pacientes sin dilatación que en los de miocardiopatía dilatada isquémica y miocardiopatía dilatada idiopática (figura 1, abajo).

En la población general se observó relación inversa entre la RPVTS y el VTDVI en reposo ( $r^2 = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ) y en estrés máximo ( $r^2 = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ), pero esta relación no se observó al considerar solo la  $\Delta$ RPVTS ( $r^2 = 0,13$ ). El valor de  $\Delta$ RPVTS fue máximo en los sujetos sanos, prácticamente sanos o hipertensos y mínimo en los pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica o no isquémica. Los valores absolutos de  $\Delta$ RPVTS fueron más altos con ejercicio y dobutamina que con dipiridamol. En estrés máximo, igual que en el momento basal, se observó relación inversa en los sujetos sanos y en cada grupo de pacientes entre la RPVTS y el volumen telediastólico (es decir, cuanto mayor era la cavidad del VI, menor era la relación presión/volumen telesistólica) en los grupos de estrés con ejercicio, dipiridamol y dobutamina.

La dependencia de la RPVTS del volumen telediastólico desapareció y/o disminuyó significativamente frente al reposo al

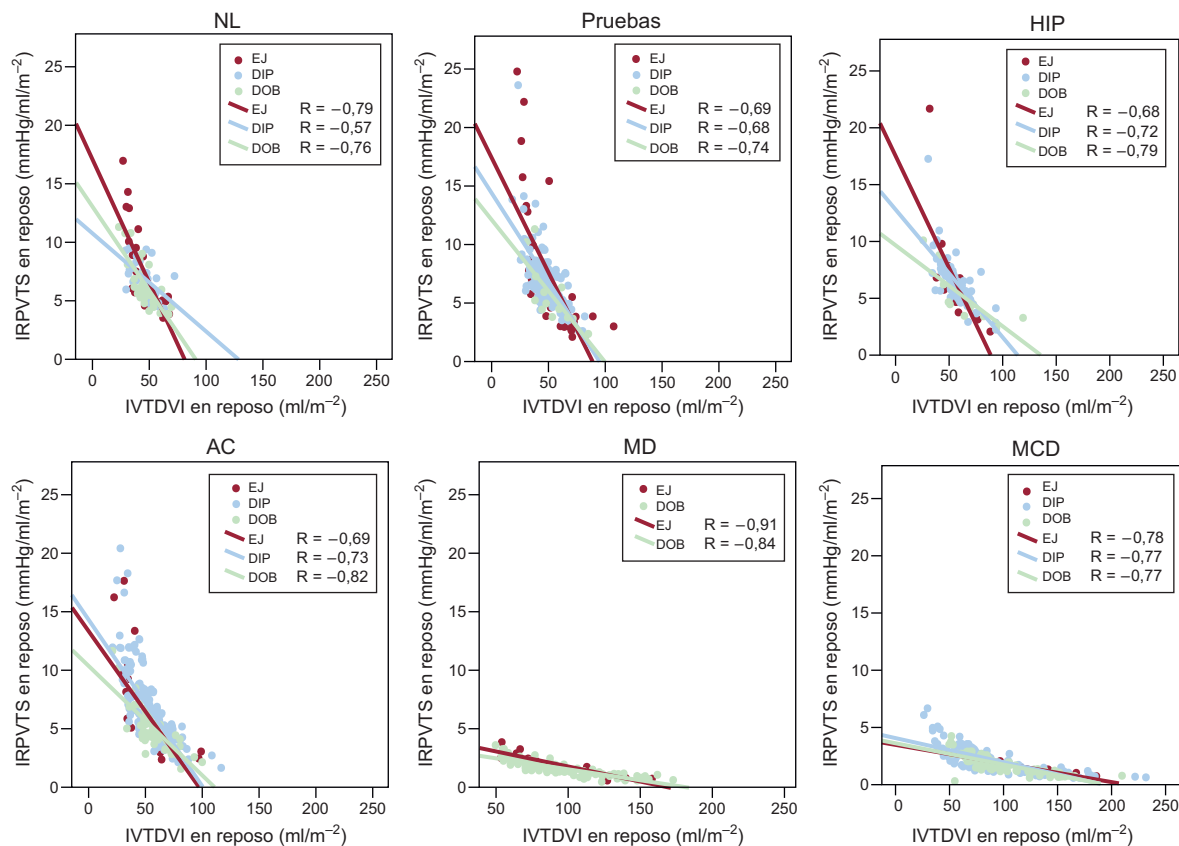
considerar la  $\Delta$ RPVTS (tabla 4). Se presentan por separado las relaciones entre el VTDVI y la  $\Delta$ RPVTS en los grupos de ecocardiografía de estrés con ejercicio, dipiridamol y dobutamina (figura 2, símbolos en color) y los participantes sanos y los pacientes dentro del grupo de estrés (figura 2, arriba y abajo).

## DISCUSIÓN

La relación presión telesistólica/VTDVI (el índice de Suga) con frecuencias cardíacas crecientes se obtiene con facilidad durante la ecocardiografía de estrés y se ha establecido como un índice de la función contráctil miocárdica con poca dependencia de la carga<sup>3-11</sup>. Sin embargo, igual que sucede con la mayoría de los índices, esta relación no tiene en cuenta las dimensiones diastólicas del VI.

### Índice entre la relación presión/volumen telesistólica y el volumen telediastólico en reposo

Actualmente se acepta que la relación presión/volumen telediastólico es un índice de la función contráctil miocárdica, relativamente independiente de la carga, pero su dependencia del tamaño ventricular podría limitar su valor para las comparaciones entre pacientes. Foul et al.<sup>28</sup> aportaron pruebas de que la relación estrés/volumen telesistólico es muy dependiente del tamaño de las cámaras del VI en seres humanos y de que esta



**Figura 1.** Relaciones entre el IRPVTS y el IVTDVI en reposo. Las relaciones entre el IRPVTS y el IVTDVI de los pacientes programados para EJ (símbolos rojos), DIP (símbolos azules) y DOB (símbolos verdes) se presentan por separado. Se representan los valores de regresión lineal para cada grupo de pacientes. AC: arteriopatía coronaria; DIP: ecocardiografía de estrés con dipiridamol; DOB: ecocardiografía de estrés con dobutamina; EJ: ecocardiografía de estrés en ejercicio; HIP: participantes hipertensos; IRPVTS: índice de relación presión/volumen telesistólico; IVTDVI: índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; MCD: miocardiopatía dilatada idiopática; MD: miocardiopatía dilatada isquémica; NL: participantes sanos; Pruebas: pruebas diagnósticas. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

**Tabla 4**

Dependencia del tamaño de la relación presión/volumen telesistólico en reposo y en estrés

	Pacientes, n	Dependencia de la RPVTS del VTDVI en reposo		Dependencia de la $\Delta$ RPVTS del VTDVI		Correlación atenuada de la $\Delta$ RPVTS	Sin correlación de la $\Delta$ RPVTS	Correlación de negativa a positiva
		r	p (bilateral)	r	p (bilateral)			
<b>NL</b>								
EJ	32	-0,785 <sup>a</sup>	< 0,001	-0,240	0,187		+	
DIP	33	-0,565 <sup>a</sup>	0,001	-0,309	0,080		+	
DOB	26	-0,756 <sup>a</sup>	< 0,001	-0,418 <sup>b</sup>	0,034	+		
<b>Pruebas</b>								
EJ	45	-0,688 <sup>a</sup>	< 0,001	-0,224	0,139		+	
DIP	104	-0,675 <sup>a</sup>	< 0,001	-0,365 <sup>a</sup>	< 0,001	+		
DOB	13	-0,741 <sup>a</sup>	0,004	-0,351	0,240		+	
<b>HIP</b>								
EJ	15	-0,681 <sup>a</sup>	0,005	-0,142	0,615		+	
DIP	59	-0,715 <sup>a</sup>	< 0,001	-0,192	0,145		+	
DOB	11	-0,792 <sup>a</sup>	0,004	0,095	0,781		+	+
<b>AC</b>								
EJ	44	-0,691 <sup>a</sup>	< 0,001	-0,481 <sup>a</sup>	0,001	+		
DIP	140	-0,726 <sup>a</sup>	< 0,001	0,258 <sup>a</sup>	0,002	+		+
DOB	45	-0,821 <sup>a</sup>	< 0,001	-0,577 <sup>a</sup>	< 0,001	+		
<b>MD</b>								
EJ	17	-0,913 <sup>a</sup>	< 0,001	-0,310	0,226		+	
DIP	—							
DOB	84	-0,840 <sup>a</sup>	< 0,001	-0,435 <sup>a</sup>	< 0,001	+		
<b>MCD</b>								
EJ	18	-0,783 <sup>a</sup>	< 0,001	-0,602 <sup>a</sup>	0,008	+		
DIP	146	-0,768 <sup>a</sup>	< 0,001	-0,191 <sup>b</sup>	0,021	+		
DOB	58	-0,771 <sup>a</sup>	< 0,001	-0,464 <sup>a</sup>	< 0,001	+		

$\Delta$ RPVTS: variación de la RPVTS entre el reposo y el estrés máximo; AC: arteriopatía coronaria; DIP: ecocardiografía de estrés con dipiridamol; DOB: ecocardiografía de estrés con dobutamina; EJ: ecocardiografía de estrés en ejercicio; HIP: participantes hipertensos; MCD: miocardiopatía dilatada idiopática; MD: miocardiopatía dilatada isquémica; NL: participantes sanos; Pruebas: pruebas diagnósticas; RPVTS: relación presión/volumen telesistólico; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup> p < 0,01.

<sup>b</sup> p < 0,05.

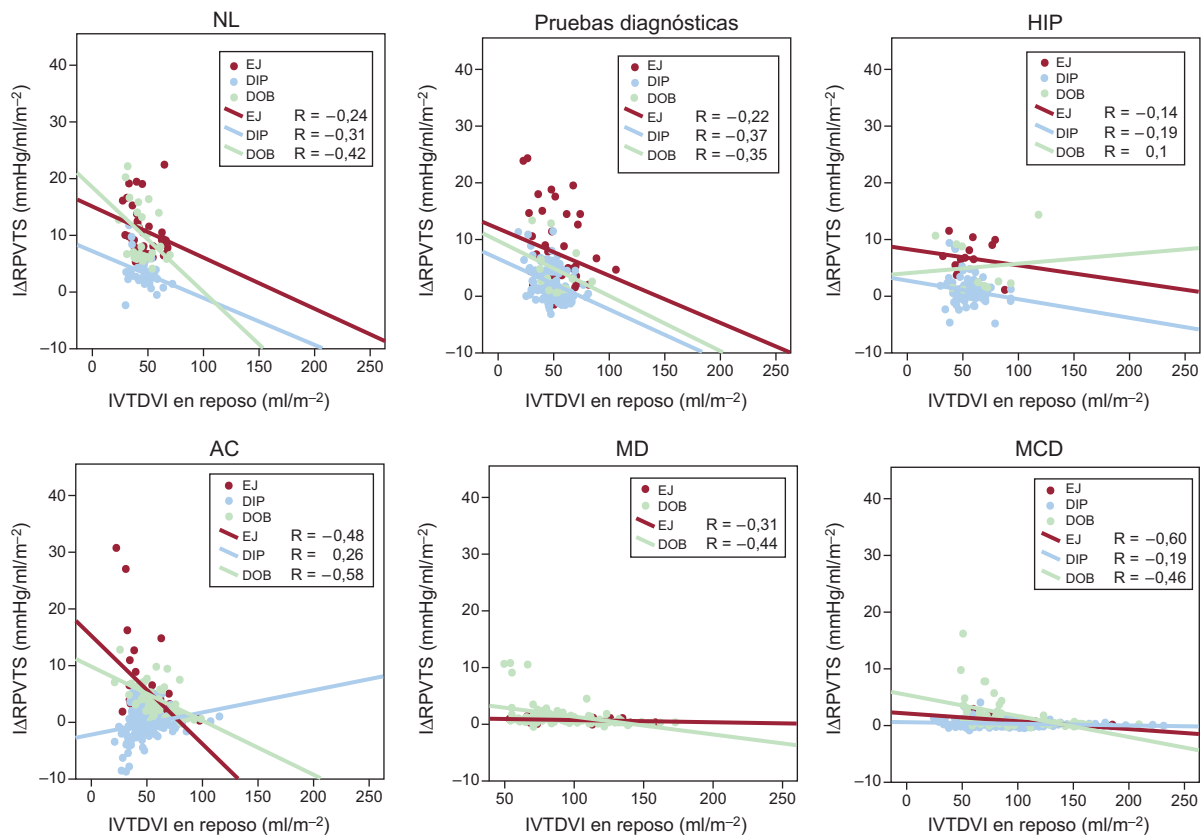
dependencia varía según la naturaleza de la enfermedad miocárdica subyacente. Nuestros resultados demuestran una relación lineal inversa entre la relación presión/volumen telesistólico y el VTDVI en pacientes con VI normal y pacientes con afección cardíaca. El intervalo de variación en la relación presión/volumen telesistólico fue tal que 2 pacientes cuyo volumen telediastólico difirió un 50% habrían tenido una diferencia del  $\approx$  30% en la relación presión/volumen telesistólico. Esta relación probablemente se produce porque, si bien la presión aórtica es relativamente constante, un ventrículo más grande tendría un volumen telesistólico mayor. Por lo tanto, la relación presión/volumen telesistólico sería menor en un ventrículo grande que en un corazón más pequeño, aun suponiendo que la función contráctil sea igual. Estos resultados coinciden con datos previos<sup>29</sup> que muestran que el ventrículo normal de un niño tiene una pendiente de la relación presión/volumen telesistólico mayor que el ventrículo normal de un adulto. Por lo tanto, la comparación del estado inotrópico del ventrículo en pacientes con diferentes enfermedades por medio de la relación presión/volumen telesistólico en reposo, y probablemente en estrés máximo, se ve afectada por la dependencia del tamaño de las cámaras que este índice tiene. Aunque se ha señalado esta dependencia en artículos previos<sup>16-18</sup>, no se ha confirmado en un gran número de pacientes. En el presente estudio se incluyó una extensa serie de pacientes con ventrículo normal, además de pacientes con diversos tipos de hipertrofia o dilatación ventricular o ambos, por lo que aporta datos de utilidad para el problema en la evaluación clínica de la función del VI.

### Índice entre la relación presión/volumen telesistólica y el volumen telediastólico en estrés máximo

Los datos de este estudio demuestran que, en estrés máximo (igual que en reposo), la relación presión/volumen telesistólico se afectada por su dependencia del tamaño de las cámaras, especialmente en pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica, idiopática o ambas. Se constató una relación inversa entre la RPVTS y el VTDVI en pacientes con ventrículo izquierdo normal y pacientes con dilatación cardíaca<sup>28</sup>. La dependencia del tamaño de la RPVTS ha llevado a diversas «normalizaciones»; sin embargo, en artículos previos, estos intentos fracasaron y los índices normalizados aún dependían del tamaño ventricular.

### Variación en la relación presión/volumen telesistólico en estrés e independencia del volumen telediastólico ventricular izquierdo

La dependencia de la RPVTS del volumen telediastólico desapareció o fue significativamente menor al considerar la  $\Delta$ RPVTS. En la **tabla 4** se presentan la correlación de Pearson y las significaciones en sujetos sanos y pacientes en el grupo de estrés. Por consiguiente, la  $\Delta$ RPVTS, en vez del valor de la RPVTS en reposo o en estrés máximo, muestra poca sensibilidad a variaciones en las condiciones de carga, pero también poca dependencia del tamaño del ventrículo<sup>12,19,22</sup>. La  $\Delta$ RPVTS está más firmemente relacionada con la respuesta hemodinámica máxima y la función sistólica en estrés, ambos determinantes clínicos básicos de la contractilidad



**Figura 2.** Relaciones entre el  $\Delta$ RPVTS y el IVTDVI. Se representan los valores de regresión lineal para cada grupo de pacientes. Las relaciones entre el  $\Delta$ RPVTS y el IVTDVI de los pacientes sometidos a EJ (símbolos rojos), DIP (símbolos azules) y DOB (símbolos verdes) se presentan por separado. AC: arteriopatía coronaria; DIP: ecocardiografía de estrés con dipiridamol; DOB: ecocardiografía de estrés con dobutamina; EJ: ecocardiografía de estrés en ejercicio; HIP: participantes hipertensos;  $\Delta$ RPVTS: índice de variación en la relación presión/volumen telesistólico en estrés; IVTDVI: índice de volumen telediastólico ventricular izquierdo en reposo; MCD: miocardiopatía dilatada idiopática; MD: miocardiopatía dilatada isquémica; NL: participantes sanos. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

del VI y la reserva contráctil<sup>30,31</sup>. Estos datos resaltan la independencia de la magnitud de la  $\Delta$ RPVTS frente al valor de la RPVTS en reposo o en estrés máximo, con las consecuencias que de ello se derivan para las comparaciones entre de pacientes.

Hace 10 años se introdujo la  $\Delta$ RPVTS en el laboratorio de ecocardiografía de estrés como una medida de los cambios en la contractilidad dependientes de la frecuencia cardiaca, asociados o no con la estimulación adrenérgica<sup>10,12,19</sup>. Se describió en todas las publicaciones su relativa facilidad de obtención y su reproducibilidad independientemente del tipo de estrés y en diferentes poblaciones de pacientes, desde miocardiopatía dilatada idiopática o isquémica hasta insuficiencia mitral grave<sup>7,8,12,23</sup>.

Aunque la repercusión clínica y científica de la ecocardiografía de estrés se basa, por muchas razones, en la superioridad de la evaluación de las anomalías regionales de la motilidad parietal respecto al uso de índices generales de la función del VI, como la FEVI, la facilidad de obtención de la  $\Delta$ RPVTS suscitó un nuevo interés por la información referente a todo el VI, no evaluable en el estudio de función regional<sup>15</sup>. A diferencia de la FEVI, la reserva de elasticidad del VI es independiente de la poscarga y —como muestra el presente estudio— de las dimensiones diastólicas del VI y es más útil que la reserva de la fracción de eyección para la estratificación diagnóstica y pronóstica, con diferentes tipos de estrés<sup>10-12,19,20</sup>.

### Limitaciones

La evaluación no invasiva de la RPVTS se basa en la ecuación:  $RPVTS = \text{relación presión telesistólica} / \text{volumen telesistólico} - V0$  y supone que  $V0$  (el volumen teórico cuando no se genera presión)

es insignificante, en comparación con el volumen telesistólico. Chen et al.<sup>32</sup> observaron que el cálculo de la presión telesistólica de  $0,9 \times$  presión arterial sistólica braquial se aproximaba razonablemente a la presión telesistólica medida de manera invasiva: el coeficiente de correlación entre las 2 variables fue 0,75 y la recta de regresión tenía una pendiente de 1,01 ( $p < 0,0001$ ).

La fórmula usada para calcular de manera no invasiva la presión telesistólica ( $0,9 \times$  presión arterial sistólica) no se ha validado en ejercicio. A este respecto, las metodologías que usan la tonometría de aplanamiento radial podrían servir porque permiten cálculos precisos y no invasivos de la presión arterial sistólica central en reposo y en ejercicio, por lo menos en posición supina y con ejercicio de baja intensidad<sup>33</sup>. Las mediciones de la presión arterial son más simples y más precisas durante la ecocardiografía de estrés farmacológica (dipiridamol o dobutamina), dado que no pueden producirse artefactos relacionados con el movimiento<sup>24</sup>. Además, la medición del volumen es más simple durante la ecocardiografía de estrés farmacológica, con el paciente recostado sobre el lado izquierdo para una visualización óptima de las estructuras cardiacas, especialmente durante la ecocardiografía de estrés con dipiridamol, por los bajos valores de la frecuencia cardiaca en estrés máximo. Los volúmenes se evaluaron mediante ecocardiografía bidimensional. Las mediciones habrían sido más precisas y reproducibles con ecocardiografía tridimensional en tiempo real, que es realmente viable y se puede aplicar a la evaluación del VI y la elasticidad arterial en el laboratorio de ecocardiografía. Sin embargo, se analizó retrospectivamente a los pacientes estudiados por ciertas indicaciones clínicas en diversos laboratorios de ecocardiografía de estrés de alto volumen. Por eso,

en el intervalo considerado<sup>26</sup>, en la práctica real no habría sido posible el uso de tecnologías complejas, caras y, en ese momento, técnicamente exigentes como la ecocardiografía tridimensional en tiempo real. La variabilidad de las mediciones fue baja en el momento basal y durante el estrés, pero por el diseño del estudio no se pudo evaluar la variabilidad entre adquisiciones, que también es importante.

## CONCLUSIONES

Estos datos resaltan la independencia del tamaño de la  $\Delta$ RPVTS y sus consecuencias para la evaluación comparativa de un gran número de pacientes con diferentes enfermedades. El VTDVI no afecta a la variación reposo-estrés en la RPVTS en VI normales o anómalos durante el estrés físico o farmacológico.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Alison Frank la revisión/corrección del inglés de este manuscrito.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En 2003 se introdujo la relación presión/volumen en el laboratorio de ecocardiografía de estrés al usar la RPVTS con frecuencias cardíacas crecientes.
- Es fácil obtener la  $\Delta$ RPVTS durante la ecocardiografía de estrés. Se ha establecido como un índice de contractilidad del VI independiente de la poscarga.
- En varios artículos revisados por expertos externos, se ha demostrado la utilidad clínica de la  $\Delta$ RPVTS para diagnosticar la disfunción contráctil latente en corazones aparentemente normales y la reserva contráctil residual en la miocardiopatía dilatada idiopática e isquémica.
- La estratificación pronóstica de los pacientes fue mejor con la  $\Delta$ RPVTS, más allá de la evaluación estándar de la FEVI. Sigue sin estar claro si la  $\Delta$ RPVTS depende del volumen telediastólico.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En este estudio se muestra la independencia entre las  $\Delta$ RPVTS del VI y el VTDVI.
- Este es un concepto importante desde el punto de vista fisiopatológico, que se estudió con diferentes tipos de estrés como ejercicio, dobutamina y dipiridamol en todas las poblaciones de pacientes (desde función normal del VI hasta miocardiopatía dilatada).
- Nuestros datos indican que se dispone de un método para estudiar la reserva de elasticidad del VI con los tres tipos de estrés y en diferentes poblaciones de pacientes.
- A diferencia de la FEVI, la reserva de elasticidad del VI ( $\Delta$ RPVTS) es independiente de la poscarga y —como muestra el presente estudio— las dimensiones diastólicas del VI.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Suga H, Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised supported canine left ventricle. *Circ Res*. 1974;35:117–126.
2. Carabello BA, Spann JF. The uses and limitation of end-systolic indexes of left ventricular function. *Circulation*. 1984;69:1058–1064.
3. Kass DA, Maughan WL. From "Emax" to pressure-volume relations: a broader view. *Circulation*. 1988;77:1203–1212.
4. Daughters GT, Derby GC, Alderman EL, et al. Independence of left ventricular pressure-volume ratio from preload in man early after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 1985;71:945–950.
5. Sodums MT, Badke FR, Starling MR, Little WC, O'Rourke RA. Evaluation of left ventricular contractile performance utilizing end-systolic pressure-volume relationships in conscious dogs. *Circ Res*. 1984;54:731–739.
6. Ginzton LE, Laks MM, Brizendine M, Conant R, Mena I. Noninvasive measurement of the rest and exercise peak systolic pressure/end-systolic volume ratio: a sensitive two-dimensional echocardiographic indicator of left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:509–516.
7. Jellis CL, Jenkins C, Leano R, Martin JH, Marwick TH. Reduced end-systolic pressure-volume ratio response to exercise: a marker of subclinical myocardial disease in type 2 diabetes. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:443–449.
8. Agrícola E, Bombardini T, Oppizzi M, et al. Usefulness of latent left ventricular dysfunction assessed by Bowditch Treppe to predict stress-induced pulmonary hypertension in minimally symptomatic severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 2005;95:414–417.
9. Otasević P, Popović ZB, Vasiljević JD, et al. Relation of myocardial histomorphometric features and left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:49–56.
10. Bombardini T, Agrusta M, Natsvlshvili N, et al. Noninvasive assessment of left ventricular contractility by pacemaker stress echocardiography. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:173–181.
11. Bombardini T, Gherardi S, Marraccini P, Schlueter MC, Sicari R, Picano E. The incremental diagnostic value of coronary flow reserve and left ventricular elastance during high-dose dipyridamole stress echocardiography in patients with normal wall motion at rest. *Int J Cardiol*. 2013;168:1683–1684.
12. Grosu A, Bombardini T, Senni M, Duino V, Gori M, Picano E. End-systolic pressure/volume relationship during dobutamine stress echo: a prognostically useful non-invasive index of left ventricular contractility. *Eur Heart J*. 2005;26:2404–2412.
13. Cortigiani L, Bombardini T, Corbisiero A, Mazzoni A, Bovenzi F, Picano E. The additive prognostic value of end-systolic pressure-volume relation in patients with diabetes mellitus having negative dobutamine stress echocardiography by wall motion criteria. *Heart*. 2009;95:1429–1435.
14. Bombardini T, Gherardi S, Arpesella G, et al. Favorable short term outcome of transplanted hearts selected from marginal donors by pharmacological stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:353–362.
15. Bombardini T, Zoppè M, Ciampi Q, et al. Myocardial contractility in the stress echo lab: from pathophysiological toy to clinical tool. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013;11:41.
16. Suga H, Hisano R, Goto Y, Yamada O. Normalization of end-systolic pressure-volume relation and Emax of different sized hearts. *Jpn Circ J*. 1984;48:136–143.
17. Belcher P, Boerboom LE, Olinger GN. Standardization of end-systolic pressure-volume relation in the dog. *Am J Physiol*. 1985;249:H547–H553.
18. Starling MR, Walsh RA, Dell'Italia U, Mancini GBJ, Lasher JC, Lancasier JL. The relationship of various measures of end-systole to left ventricular maximum time-varying elastance in man. *Circulation*. 1987;76:32–43.
19. Bombardini T, Galderisi M, Agrícola E, Coppola V, Mottola G, Picano E. Negative stress echo: further prognostic stratification with assessment of pressure-volume relation. *Int J Cardiol*. 2008;126:258–267.
20. Bombardini T, Costantino MF, Sicari R, Ciampi Q, Pratali L, Picano E. End-systolic elastance and ventricular-arterial coupling reserve predict cardiac events in patients with negative stress echocardiography. *Biomed Res Int*. 2013;2013:235194.
21. Rigo F, Cortigiani L, Pasanisi E, et al. The additional prognostic value of coronary flow reserve on left anterior descending artery in patients with negative stress echo by wall motion criteria. A Transthoracic Vasodilator Stress Echocardiography Study. *Am Heart J*. 2006;151:124–130.
22. Ciampi Q, Pratali L, Citro R, Villari B, Picano E, Sicari R. Clinical and prognostic role of pressure-volume relationship in the identification of responders to cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J*. 2010;160:906–914.
23. Ciampi Q, Pratali L, Bombardini T, et al. Pressure-volume relationship during dobutamine stress echocardiography predicts exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:71–78.
24. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:278–289.
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233–271.
26. Picano E, Mathias Jr W, Pingitore A, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicenter study. *Lancet*. 1994;344:1190–1202.
27. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*. 1992;86:513–521.



28. Foulst JM, Loiseau A, Nitenberg A. Size dependence of the end-systolic stress/volume ratio in humans: implications for the evaluation of myocardial contractile performance in pressure and volume overload. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:124–129.
29. Alpert BS, Benson L, Olley PM. Peak left ventricular pressure/volume (Emax) during exercise in control subjects and children with left-sided cardiac disease. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1981;7:145–153.
30. Alpert NR, Mulieri LA. Human heart failure: determinants of ventricular dysfunction. *Adv Exp Med Biol.* 1997;430:97–108.
31. Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt B, Allen PD, Alpert NR. Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation.* 1992;85:1743–1750.
32. Chen CH, Fetters B, Nevo E, et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:2028–2034.
33. Sharman JE, Lim R, Qasem AM, et al. Validation of a generalized transfer function to noninvasively derive central blood pressure during exercise. *Hypertension.* 2006;47:1203–1208.