

11205-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA N:2
DE MEXICO 2. E4

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

EFFECTO DEL VERAPAMILLO SOBRE LA DISFUNCION DIASTOLICA
VENTRICULAR IZQUIERDA EN PACIENTES CON CORRECCION
DE COARTACION AORTICA

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

P R E S E N T A :
DR. RAFAEL ALCOCER PEREZ

ASESOR:

Dr. Jorge Alberto Mojarro Ríos



IMSS

MEXICO, D. F.

1994.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

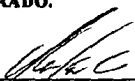
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES

TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO.




Dr. DAVID SKROMNE KADLUBIK.

Jefe del servicio de hospitalización 2do. piso.

Hospital de Cardiología "Luis Mendez".

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

ENSEÑANZA E INVESTIGACION.

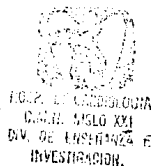


DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES

Jefe de enseñanza e investigación

Hospital de Cardiología "Luis Mendez"

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS



**EFEECTO DEL VERAPAMILO SOBRE LA DISFUNCION DIASTOLICA
VENTRICULAR IZQUIERDA EN PACIENTES CON CORRECCION DE COARTACION
AORTICA**

PRESENTA: Dr. RAFAEL DEL CARMEN ALCOCER PEREZ.

Residente de 4to año de Cardiología.

Hospital de Cardiología "Luis Mendez".

Centro Médico Nacional, Siglo XXI, IMSS

ASESOR:



Dr. Jorge Alberto Mojarro Rios.

Cardiologo, abscrito al servicio de Cardioatías Congénitas

Hospital de Cardiología "Luis Mendez".

Centro Médico Nacional, Siglo XXI, IMSS.

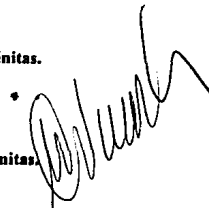
COLABORADORES:

Dr. Carlos Alva Espinosa

Cardiologo, abscrito al servicio de Cardioatías Congénitas.

Dr. Miguel Angel Villasis Keever.

Pediatra , abscrito al servicio de Cardioatías Congénitas.



Hospital de Cardiología "Luis Mendez"

Centro Médico Nacional Siglo XXI,IMSS

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres; Antonio Alcocer Morales

Melva Pérez de Alcocer

A mis hermanos: Azari Del Carmen, Abigail, Anabell, Salud Antonia

A mis Cuñados: Arturo Montes de Oca Zubieta, Dr. Salim Nasur Rivera

A mis amigos y compañeros de residencia

Al personal Médico y de Enfermería

INDICE

ANTECEDENTES	1
OBJETIVO	3
HIPOTESIS	4
PROGRAMA DE TRABAJO	5
ANALISIS ESTADISTICO	9
ANEXO I	10
RESULTADOS	11
GRAFICAS	12
DISCUSION	17
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA	20

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

La coartación aórtica tiene una frecuencia del 8 % entre las cardiopatías congénitas (1), esta puede ser preductal o postductal. La primera es producida por una alteración en el patrón del flujo sanguíneo del conducto arterioso dentro del útero (2,3), en la segunda existe un reborde anormal de la capa media de la pared aórtica en el lado opuesto de la inserción del ligamento arterioso (4). La coartación aórtica preductal es de 2 a 5 veces más frecuente en varones que en mujeres y en la postductal tiene una relación de 2/1 (5).

Debido al aumento de la postcarga del ventrículo izquierdo, la hipertrofia ventricular es uno de los principales mecanismos por medio de los cuales el corazón compensa el aumento a la carga hemodinámica, el grosor de la pared del ventrículo izquierdo es a menudo suficiente para contrarrestar el aumento de la presión, de manera que la tensión máxima sistólica de la pared se normaliza o permanece cerca de valores normales. Si bien la hipertrofia ventricular izquierda es un mecanismo compensador fundamental de la carga de presión impuesta por la coartación aórtica, comporta un efecto fisiopatológico adverso al aumentar la masa ventricular izquierda y la rigidez diastólica, en consecuencia se requiere mayor presión intracavitaria para el llenado ventricular, condicionando disfunción diastólica (5), definida como el trastorno de la fibra miocárdica para poder elongarse a un cambio de presión o de volumen dado. En su forma inicial aparece como un retardo en el patrón de relajación o de llenado con una mínima elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (6).

La relajación a nivel del miocito es un proceso activo que consume energía, que dirige el transporte del ion calcio desde el espacio intracelular de la célula miocárdica hasta dentro del retículo sarcoplásmico permitiendo la disociación de las proteínas contráctiles. Este proceso depende de energía y se denomina "Inactivación", que puede ser deteriorado por la hipoxia y la hipertrofia miocárdica.

Esta condición resulta en sobrecarga de calcio que prolonga la interacción de las proteínas contráctiles (deterioro de la tensión miocárdica) durante la diástole, resultando en presión diastólica intracavitaria elevada durante el llenado ventricular izquierdo; así la presión elevada de llenado ventricular izquierdo puede desarrollar deterioro de la relajación ventricular, mientras la función sistólica queda preservada (7).

Estudios previos han reportado que los pacientes portadores de coartación aórtica presentan alteraciones en la función diastólica y sistólica valoradas por estudio ecocardiográfico y que a pesar de su corrección quirúrgica y sin evidencia de hipertensión arterial sistémica en reposo, persisten con dichas alteraciones (8,9,10,11,12). En estudios de seguimiento a largo plazo se ha observado un incremento en la incidencia de cardiopatía isquémica y muerte súbita en pacientes corregidos de coartación aórtica (13,14). En la actualidad no existen reportes en la literatura médica de tratamiento farmacológico para la disfunción diastólica presentes en los pacientes pediátricos corregidos de coartación aórtica, es probable que al corregir dicha alteración se puede modificar el pronóstico de los pacientes.

En los últimos años se ha tratado de corregir la disfunción diastólica en pacientes que tienen aumento de la masa ventricular izquierda, como sería la hipertrofia ventricular de la hipertensión arterial sistémica, de la cardiomiopatía hipertrofica asimétrica, los fármacos que se han ensayado son los betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos y bloqueadores del canal del calcio, al parecer los fármacos más prometedores son los calcioantagonistas por sus efectos benéficos en la regresión de la hipertrofia inadecuada, al efecto directo sobre el transporte anormal de calcio, a una reducción en la asincronía regional y un efecto específico sobre la relajación o un efecto benéfico sobre el balance entre la oxigenación miocárdica y su demanda (15).

OBJETIVO GENERAL

Medir el efecto del verapamilo en la función diastólica de los pacientes pediátricos corregidos de coartación aórtica.

OBJETIVO ESPECIFICO

Medir el efecto del verapamilo en el flujo transmitral por ecocardiografía Doppler en los pacientes pediátricos corregidos de coartación aórtica.

HIPOTESIS

Hi El verapamilo mejora la función diastólica al disminuir el tiempo de relajación isovolumétrica, al aumentar la velocidad de llenado diastólico temprano (E) y disminuir la velocidad de llenado diastólico tardío (A), en los pacientes pediátricos corregidos de coartación aórtica.

Ho Las alteraciones de la función diastólica presente en los pacientes pediátricos corregidos de coartación aórtica persisten a pesar de la administración del verapamilo.

PROGRAMA DE TRABAJO

(Material y métodos)

I.- Diseño.

Ensayo clínico controlado doble ciego.

II.- Variables.

Independiente. Administración de verapamilo.

Dependiente. Función diastólica del ventrículo izquierdo.

III.- Criterios de selección.

1.- Criterios de inclusión:

Pacientes pediátricos menores de 16 años de edad.

Ambos sexos

Con un mínimo de 6 meses de la corrección de coartación aórtica

Tensión arterial en reposo normal para su edad

Gradiente sistólico en reposo igual o menor de 20 mm Hg entre las extremidades superiores e inferiores.

Gradiente transcoartación aórtica igual o menor de 20 mm de Hg

Válvula mitral normal

Sin tratamiento farmacológico previo (vasodilatadores o inotrópicos)

Que acepten ingresar al estudio

2.- Criterios de no inclusión:

Gradiente transvalvular aórtico igual o mayor de 10 mm de Hg

Insuficiencia aórtica

Trastornos de la conducción auriculo-ventricular tipo Mobitz II y completo

Otra patología cardiovascular

3.- Criterios de exclusión:

- Presencia de efectos secundarios a la administración del verapamilo
- Cuando no cumplan adecuadamente el tratamiento con el verapamilo
- Abandono voluntario
- Pérdida del seguimiento

IV.- Definición operativa de variables

1.- Administración del verapamilo

Los pacientes se distribuirían aleatoriamente en dos grupos. Grupo I: Recibiría verapamilo a 3 mg/kg/día, dividido en tres dosis en sobres (polvo) cerrados y enumerados durante 6 meses. Grupo II- Recibiría placebo con las mismas características de la presentación de los sobre en el grupo I.

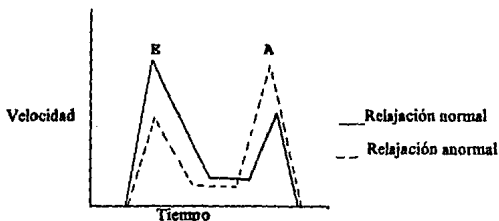
Escala: nominal.

2.- Función diastólica:

El perfil normal de la velocidad del flujo transmitral en diástole por medio del Doppler pulsado, presenta tres fases: llenado diastólico temprano (E) 0.60 a 0.68 mts/seg. Tiempo de desaceleración protodiastólico 193 +/- 23 milisegundos, llenado diastólico tardío (A) 0.38 a 0.48 mts/seg.

Disfunción diastólica. Durante el deterioro de la relajación ventricular se presenta una disminución de la velocidad pico E, prolongación del tiempo de desaceleración protodiastólico e incremento de la velocidad pico A

Disfunción diastólica: Espectro Doppler.



Con la imagen del espectro Doppler se determinará si existe o no disfunción diastólica (16-18)

Escala: Nominal

3.- Masa ventricular izquierda

Definida según Devereux RB (16):

$$0.8 (1.04(GSIV + GPP + DDFVI)^3 - (DDFVI)^3) + 0.6$$

4.- Tensión arterial normal para su edad (19)

Definida como la tensión arterial que se encuentra abajo de la percentila 90

5.- Efectos secundarios del verapamilo

Bradicardia sinusal sintomática, trastornos de la conducción aurículo-ventricular agudo tipo Mobitz II y completo, hipotensión arterial sintomática, rubor y sensación de calor intolerables.

V.- Programa general del estudio.

El estudio se realizó en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, que brinda sus servicios a pacientes derechohabientes con patología cardiovascular.

Los pacientes fueron captados a través de la consulta externa y hospitalización del servicio de Cardiopatías congénitas. En forma inicial se les tomó electrocardiograma de 12 derivaciones y se les realizó estudio ecocardiográfico en modo M, 2D, Codificado en Doppler color cuyas mediciones se detallan en el anexo 1. Se utilizó aparato Toshiba modelo SSA-270A por un Cardiólogo Pediatra experto en estas mediciones el cual desconocía las características de los pacientes. Se informó a los padres sobre las características del estudio y se solicitó su inclusión previa firma de hoja de consentimiento informado (anexo 7B). Posteriormente serían divididos aleatoriamente en dos grupos, el grupo I recibiría verapamilo y el grupo II recibiría placebo, el paciente desconocería a que grupo pertenece.

Las mediciones ecocardiográficas de control se realizarían al mes, a los tres meses y seis meses por el mismo cardiólogo desconociendo la modalidad de tratamiento administrado (anexo 2). Los pacientes serían valorados cada mes a través de la consulta externa con toma de electrocardiograma de 12 derivaciones y verificando el cumplimiento del tratamiento a través de la cuenta de sobres consumidos, evaluando los efectos secundarios.

VI.- Análisis estadístico

1.- Se realizó análisis descriptivo de las variables dependientes cuantitativas continuas con medidas de tendencia central y de dispersión.

2.- Análisis de Chi cuadrada para evaluar eficacia terapéutica, porque sólo se consideró respuesta o no respuesta.

VII.- Tamaño de la muestra:

Se calculó de acuerdo al programa Epi-Info versión 5 tomando en cuenta: Alfa = 0.95, Beta = 0.80, Delta = 0.40, resultando 24 pacientes por grupo, se calculó un 20 % extra por la posibilidad de pérdidas, siendo entonces 28 pacientes por grupo.

Anexo I

PARAMETROS DE FUNCION DIASTOLICA

Relajación isovolumétrica	71 +/- 14 mseg
Velocidad máxima en protodiástole	0.60 a 0.68 m/seg
Velocidad máxima en telediástole	0.38 a 0.48 m/seg
Tiempo de aceleración protodiastólico	100 +/- 10 mseg
Tiempo de desaceleración protodiastólico	193 +/- 23 mseg
Tiempo de flujo protodiastólico	21.4 +/- 26 mseg
Tiempo de flujo telediastólico	
Tiempo de flujo diastólico total	
Relación E/A	1.7 +/- 0.4 a 2.5 +/- 0.9
Relación A/E	0.44 +/- 0.2 a 0.66 +/- 0.2
Masa ventricular izquierda	0.8 (1.04 (GSIV + GPP + DDFVI) ³ - (DDFVI) ³) + 0.6
Fracción de expulsión	60 +/- 5

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 50 pacientes corregidos de coartación aórtica (Gpo I) y 25 pacientes sanos con corazón estructuralmente normal (Gpo II). En el Gpo I fueron 31 pacientes del sexo masculino y 19 del sexo femenino con edad de 2 a 19 años (media de 7.6 años), con un tiempo de corrección de 6 a 80 meses (media 32.1 meses) fig 1. Del Gpo II fueron 11 niños y 14 niñas con edad de 2 a 12 años (media 7.6 años) fig 2. El tipo de corrección para los pacientes del Gpo I fueron: Aortoplastia con parche de baja porosidad en 22 pacientes, aortoplastia con balón en 16 pacientes, flap de subclavia en 7 pacientes y anastomosis termino terminal en 5 pacientes, fig. 3.

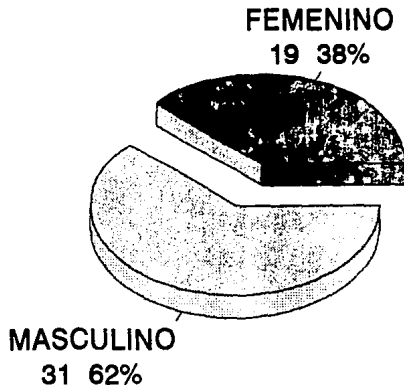
Ninguno de los pacientes estaban bajo tratamiento farmacológico durante el estudio.

La superficie corporal en ambos grupos fué similar ($p = NS$). La masa ventricular izquierda fué mayor en el Gpo I en comparación al Gpo II (media 79.4 +/- 38 y 63.8 +/- 27, $p < 0.05$, respectivamente). El tiempo de relajación isovolumétrica sin diferencia significativa (Gpo I 67.1 +/- 14 y Gpo II 65.5 +/- 8, $p = 0.60$).

La comparación del flujo transmitral en ambos grupos mostró que la velocidad máxima protodiastólica (E) fué mayor en el Gpo I, pero sin significancia estadística ($p = 0.39$), a diferencia de la velocidad máxima telediastólica (A) fué mayor en el Gpo I y con una $p < 0.013$, fig 4. La relación de ambas velocidades E/A y A/E sin diferencias significativas ($p = 0.097$ y $p = 0.098$, respectivamente) fig 5. Con respecto a los tiempos del flujo transmitral protodiastólico de aceleración, desaceleración y la suma de ambos sin diferencias en ambos grupos ($p = 0.11$, $p = 0.20$ y $p = 0.10$, respectivamente). Así mismo los tiempos del flujo telediastólico y diastólico total fueron prácticamente iguales en los dos grupos ($p = 0.93$ y $p = 0.58$, respectivamente).

La fracción de expulsión fué similar en ambos grupos, en el Gpo I de 71.8 +/- 6.5 y del Gpo II 70.6 +/- 5.7, ($p = 0.46$).

CORREGIDOS DE COARTACION AORTICA



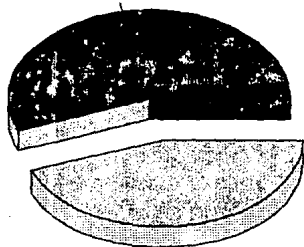
GRUPO I
EDAD DE 2 A 19 AÑOS (MEDIA 7.6)
TIEMPO DE CORRECCION DE 6 A 80 MESES (MEDIA 32.1)

FIGURA 1

GRUPO CONTROL

FEMENINO

14 56%



MASCULINO

11 44%

GRUPO 2
EDAD DE 2 A 12 AÑOS (MEDIA 7.6)

FIGURA 2

CORREGIDOS DE COARTACION AORTICA

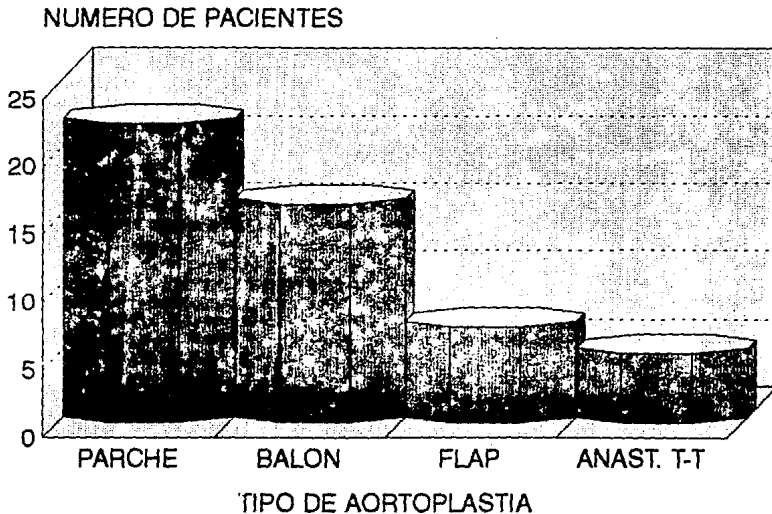


FIGURA 3

FLUJO TRANSMITRAL POR ECO DOPPLER

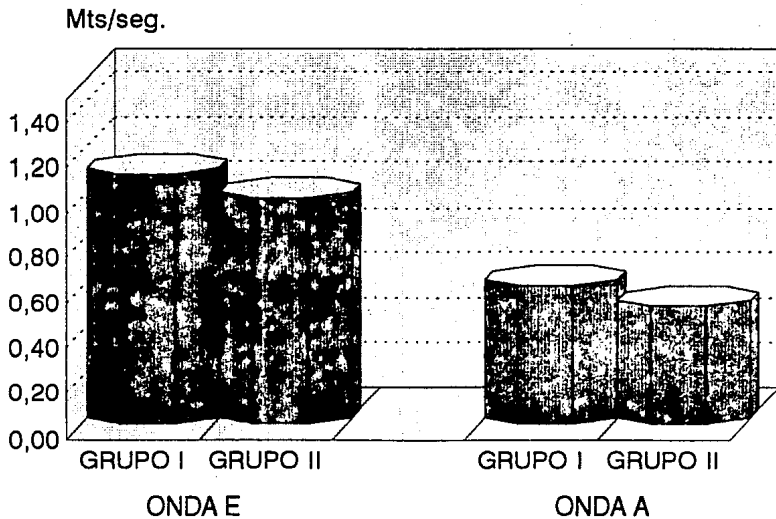


FIGURA 4

FLUJO TRANSMITRAL POR ECO DOPPLER

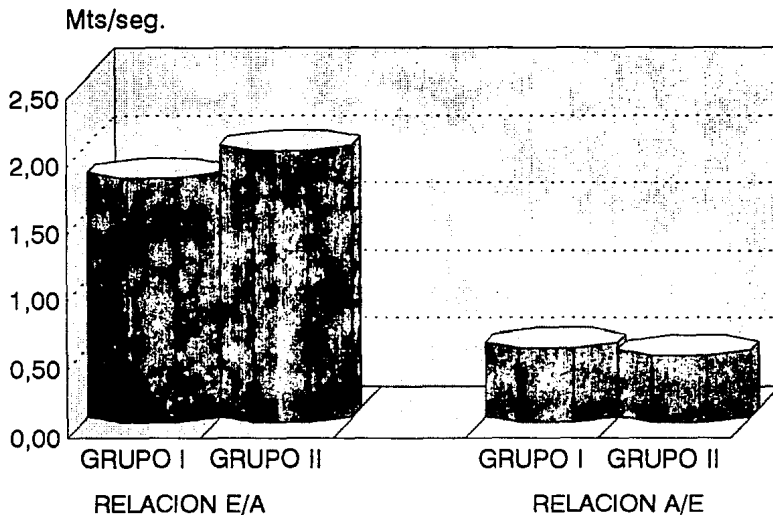


FIGURA 5

DISCUSION

La masa ventricular izquierda se encuentra a menudo incrementada después de la reparación exitosa de la coartación aórtica a pesar de una presión arterial normal en reposo y con un gradiente de presión residual en el sitio primario de la coartación (20,21). El gradiente residual a través del istmo aórtico en el presente estudio concuerdan con reportes previos (8,11) en pacientes quienes tuvieron buenos resultados quirúrgicos. La estenosis residual podría asociarse con una leve sobre carga de presión y así ser responsable de la hipertrofia ventricular izquierda, varios años después de la reparación de la coartación aórtica, estos hallazgos están de acuerdo con reportes de estudios ecocardiográficos (8,11). Por otro lado, el aumento de la masa ventricular izquierda que se observa en la cardiomiopatía hipertrofica y en la cardiomiopatía hipertensiva, condicionan disfunción diastólica por trastornos en la relajación ventricular, manifestada por un incremento en el tiempo de relajación isovolumétrica, cambios en el patrón del flujo transmitral del llenado ventricular izquierdo por eco Doppler, observándose disminución de la velocidad máxima del flujo protodiastólico (onda E), incremento en los tiempo del flujo de aceleración y desaceleración protodiastólico, con un aumento en la velocidad máxima telediastólica (onda A), e inversión en la relaciones de ambas velocidades E/A y A/E (7,15,16,22), sin embargo en nuestros pacientes, a pesar de tener un aumento en la masa ventricular izquierda, la función diastólica no se alteró en comparación al grupo control (Gpo II), solo se observó un aumento en la velocidad máxima del flujo telediastólico (onda A) probablemente secundario a trastornos ligeros de la relajación ventricular izquierda.

La función sistólica se mantiene sin cambios tras la corrección quirúrgica de la coartación aórtica, resultado concordante a lo ya establecido (8,11,21).

El incremento de la masa ventricular izquierda es un factor de riesgo independiente para enfermedades cardiovasculares según el estudio de Framingham, ocasionando deterioro funcional del ventriculo izquierdo a largo plazo. Por lo que consideramos conveniente que todos los pacientes corregidos de coartación aórtica deberán ser seguidos indefinidamente por el incremento de la morbilidad en este grupo selecto de pacientes comparados con la población en general (9,13,14).

El objetivo inicial del estudio fué valorar el efecto del verapamilo sobre la disfunción diastólica ventricular izquierda en pacientes con corrección de coartación aórtica, y durante la realización del estudio sólo se encontró aumento de la masa ventricular izquierda, sin trastornos evidentes de disfunción diastólica por ecocardiografía Doppler, considerando no ser ético administrar tratamiento con verapamilo a los pacientes.

CONCLUSIONES

1. La persistencia de un aumento en la masa ventricular izquierda a pesar de una reparación exitosa de la coartación aórtica, es debido a un incremento ligero de la postcarga causado por un estrechamiento residual en el sitio primario de la coartación.
2. La hipertrofia ventricular es la responsable de un aumento en la velocidad del llenado telediastólico (onda A), debido a trastornos de la relajación ventricular izquierda.
3. El incremento de la masa ventricular izquierda es un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares, lo que indica que los pacientes corregidos de coartación aórtica deberán tener un seguimiento clínico indefinido.
4. La función sistólica ventricular izquierda es normal después de la corrección de la coartación aórtica.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1. Park MK. The pediatric cardiology handbook. Chicago, Mosby Year Book Wolfe Publishing, 1991:68-71.
2. Hutchins GM. Coarctation of the aorta explained as a branch-point of the ductus arteriosus. *Am J Pathol* 1971;63:203.
3. Talner NS, Berman MA. Postnatal development of obstruction in coarctation of the aorta: Role of the ductus arteriosus. *Pediatrics* 1975;56:562-569.
4. Perloff JK. Coarctation of the aorta. In the clinical recognition of congenital heart disease. 3rd ed Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1987:125-160.
5. Braunwald E. Heart disease a textbook of cardiovascular medicine. Fourth Edition Philadelphia W. B. Saunders Company, 1992:920-922.
6. Ruesga ZE. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. *Rev Mex Cardiol* 1990:91-95.
7. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure: Mechanisms and management. *Ann of Intern Med* 1992;117:502-510.
8. Moskowitz WB, Schieken R M, Mosteller M, Bossano R. Altered systolic and diastolic function in children after successful repair of coarctation of aorta. *Am Herat J* 1990;120:103-109.
9. Carpenter MA, Damman JF, Watson DD, Jederkin R, Tompkins DG, Beller GA. Left ventricular hyperkinesia at rest and during exercise in normotensive patients 2 to 27 years after coarctation repair. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:879-86.
10. Kimbal BP, Shirvell BL, Houle S, Fulop JC, Rakowski H, McLanghlin PR. Persistent ventricular adaptation in postoperative coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:172-8
11. Leandro J, Smalohorn JF, Benson L, et al. Ambulatory blood pressure monitoring repair of coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:197-204.
12. Shaffer EM, Snaider AR, Serwer GA, et al. Factores affecting the mitral valve Doppler indexes of diastolic function in children. *Circulation* 1987;76:172.

13. Cohen M, Fuster V, Steele PM, Driscoll D, McGonn DC. Coarctation of the aorta long-term follow-up and predictor of outcome after surgical correction. *Circulation* 1989;80:840.
14. Maron BJ, Humphries JO, Rowe RD, Mellits ED. Prognosis of surgically corrected coarctation of the aorta: A 20 years postoperative appraisal. *Circulation* 1973;47:119-26.
15. Stauffer J Ch, Gaasch WH. Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 1990;32:319-332.
16. Devereux RB, Alonzo DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy finding. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
17. Daniels SR, Meyer RA, Liang Y, Bove K. Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:703-8.
18. Snider AR, Serwer GA. *Echocardiography in pediatric heart disease*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1990:78-133.
19. Stephen D. Primary Hypertension in childhood and adolescence. *Pediatric Ann* 1992;21:224-234.
20. Krogmann ON, Kramer HH, Ramos S, Heusch A, Bourgeois M. Non-invasive evaluation of left ventricular systolic function late after coarctation repair: influence of early vs late surgery. *Eur Heart J* 1993;14:764-769.
21. Krogmann ON, Rammos S, Jakob M, Corin WJ, Hess OM, Bourgeois M. Left ventricular diastolic dysfunction late after coarctation repair in childhood: Influence of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1454-60.
22. Gidding S, Snider AR, Rocchini AP, Peters J, Farnsworth R. Left ventricular diastolic filling in children with hypertrophic cardiomyopathy: Assessment with pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:310-6.