



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

Función diastólica en sujetos con serología positiva para enfermedad de Chagas procedentes del estudio CHICAMOCHA

Diastolic function in subjects with positive Chagas' disease serology from the CHICAMOCHA study

Ángel M. Chaves, MD.^(1,2); Juan C. Villar, MD., Ph.D.⁽²⁾; Carlos A. Luengas, MD.⁽¹⁾; María C. Villamizar, RN., RCS.⁽¹⁾; Leonor Hernández, RN.⁽¹⁾; Álvaro Celis, MD.⁽¹⁾; Roberto Cadena, MD.⁽¹⁾

Floridablanca, Santander, Colombia.

Se presenta un estudio ecocardiográfico en 430 donantes de banco de sangre, de los cuales 120 fueron negativos para *Trypanosoma cruzi* (controles), 231 fueron seropositivos sin cambios en el electrocardiograma (estadio I) y 79 fueron seropositivos con cambios en el electrocardiograma (estadio II). Se estudió la función diastólica y, a través del flujo mitral, se encontró un aumento significativo de la velocidad de la onda A con relación al grupo control (54 vs. 50,5 cm/seg). Con relación al flujo de las venas pulmonares, no hubo cambios significativos en las velocidades sistólicas pero sí aumento de las velocidades diastólicas de los sujetos estadio II con relación a los controles (48,7 vs. 46,7 cm/seg). El parámetro más significativo se halló en la duración de la onda A de las venas pulmonares, la cual aumentó en los sujetos estadio I y mucho más en los sujetos estadio II (0,13 seg para el grupo control, 0,14 seg para el grupo estadio I y 0,15 seg respectivamente). La diferencia entre la duración de la onda A mitral y la duración de la onda A de las venas pulmonares, mostró menor significancia en los sujetos estadio I y mayor aún (resultado negativo) en los sujetos estadio II, expresando así un aumento de la presión capilar pulmonar de estos últimos (control 0,012 seg, estadio I 0,009 seg y estadio II-0,007). La relación entre la duración de la onda A de las venas pulmonares y de la onda A mitral (Ap/Am), mostró, igualmente, un aumento progresivo con respecto a los controles (control 0,94, estadio I 0,96 y estadio II 1,08). El tiempo de relajación isovolumétrica aumentó significativamente en los sujetos estadio II con relación al grupo control (0,084 seg vs. 0,076 seg). En lo que concierne a las velocidades del anillo mitral, se encontró un aumento significativo en la velocidad de la onda A en los sujetos estadio II con respecto a los controles (17,9 cm/seg vs. 15,9 cm/seg). No hubo diferencias significativas en la velocidad sistólica ni en la velocidad de la onda E del anillo. Cuando se observó el comportamiento de la propagación de flujo M-color, se encontró una disminución significativa en los sujetos estadio I y más aún en los sujetos estadio II con relación a los controles (72,7; 66,8 y 62,6 cm/seg respectivamente).

PALABRAS CLAVE: ecocardiografía, función diastólica, enfermedad de Chagas.

(1) Servicio de Ecocardiografía de la Fundación Cardiovascular de Colombia.

(2) Grupo de Cardiología Preventiva de la Universidad Autónoma de Bucaramanga.

Correspondencia: Ángel M. Chaves, MD. Fundación Cardiovascular de Colombia. Calle 155A No. 23-58, Urbanización El Bosque. Floridablanca, Santander, Colombia. Teléfono: +57-7-6399292.

Recibido: 27/09/06. Aprobado: 09/10/06.

An echographic study of 430 blood bank donors is presented. 120 were negative for *Trypanosoma cruzi* (controls), 231 were serum-positive without changes in the electrocardiogram (state I) and 79 were positive with electrocardiographic changes (state II). The diastolic function was studied and through the mitral flow a significant increase in the A wave velocity in relation to the control group, was found (54 vs. 50.5 cm/s). In relation to the pulmonary veins' flow, there were no significant changes in the systolic velocities but there was an increase in the diastolic velocity in state II subjects (48.7 vs. 46.7 cm/s). The most signifying parameter was that of the pulmonary veins' A wave duration, that increased in state I subjects and even more in state II subjects (0.13 s for the control group, 0.14 s for state I group and 0.15 s for state II, respectively). The difference between the duration of the mitral A wave and the duration of the pulmonary veins' A wave showed less significance in state I subjects and even less (negative) in state II subjects, expressing in this way an increment in pulmonary capillary tension in these last ones (control: 0.012 s, state I: 0.09 s and state II: 1.08 s). The relation between the pulmonary veins' A wave and that of the mitral A wave (Ap/Am) showed a progressive increment as well, in regard to the control group (17.9 cm/s vs. 15.9 cm/s). There were no significant differences in the systolic velocity, or in the velocity of the E ring wave. When observing the M-colour flow propagation behaviour, a significant decrease was noticed in state I subjects and even more in state II subjects in relation to the control group (72.7, 66.8 and 62.6 cm/s respectively).

KEY WORDS: echocardiography, diastolic function, Chagas' disease.

(Rev.Colomb.Cardiol. 2006; 13: 79-84)

Antecedentes

Colombia es una región con alta prevalencia de enfermedad de Chagas (1) y el Departamento de Santander es uno de los más afectados (2). Es así como el estudio CHICAMOCHA (Cardiovascular Health Investigation and Collaboration to Assess the Markers and Outcomes of Chagas Disease), realiza investigación en sujetos asintomáticos con serología positiva para dicha enfermedad. Dentro de las evaluaciones clínicas realizadas a estas personas, está el ecocardiograma cuya información ha sido valiosa en pacientes con enfermedad de Chagas.

Se ha demostrado que el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo, aumenta en diferentes patologías como la cardiopatía hipertensiva o la miocardiopatía hipertrófica (3). Igualmente, algunos índices ecocardiográficos se pueden relacionar con la presión capilar pulmonar (4) como la medida de la duración de la onda A de las venas pulmonares. En pacientes con elevada presión de fin de diástole, la onda A mitral está disminuida, mientras que la onda A de las venas pulmonares está muy aumentada (5).

La aplicación del índice de Tei para el ventrículo derecho, ha permitido una aceptable evaluación de la función ventricular derecha (6). El patrón de llenado diastólico en el flujo mitral, ha servido para caracterizar el grado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo relacionando las velocidades de las ondas E y A y la

pendiente de desaceleración de la onda E (7). El uso del Doppler tisular ha sido de gran utilidad en la evaluación de la función ventricular derecha tanto en adultos como en fetos (8). Igualmente, es importante considerar que los parámetros diastólicos varían con la edad (9).

En la población asintomática y seropositiva para *Trypanosoma cruzi* (fase indeterminada de la enfermedad), se describen cambios en el electrocardiograma (2, 10, 12, 13), de igual forma en sujetos que viven en zonas de baja y alta endemia (11). De la misma manera, se han descrito previamente hallazgos ecocardiográficos en los Chagas asintomáticos, llamando la atención en disfunción diastólica, dilatación de cavidades y alteraciones de la motilidad parietal (12). Para algunos autores no se encontraron cambios en la fracción de eyección en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas, ni siquiera en la población con cambios electrocardiográficos (13).

El Doppler tisular ha servido, además, para caracterizar la función sistólica en la población chagásica siendo mayor el tiempo de relajación isovolumétrica en el grupo Chagas positivo con cambios electrocardiográficos (14).

Mediante el uso del ecocardiograma estrés con dobutamina, se ha demostrado una limitada reserva contráctil e incompetencia cronotrópica en pacientes con enfermedad de Chagas crónica (15). Los hallazgos ecocardiográficos sirven también como predictores de

muerte en la población chagásica, siendo los diámetros de fin de diástole y fin de sístole, el acortamiento fraccional, la masa ventricular y la distancia E-septum, los mejores predictores de mortalidad (16).

Para otros grupos los únicos predictores ecocardiográficos de mortalidad fueron las dimensiones sistólicas del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección (17).

Un parámetro de disfunción diastólica consiste en evaluar la propagación de flujo M-color, el cual no solamente declina con la enfermedad sino con la edad, siendo 85 cm/seg a los 20 años de edad para declinar hasta 40 cm/seg a los 80 años (18).

Objetivos

Durante la llamada «fase de latencia», la enfermedad de Chagas puede durar diez años sin producir síntomas. Se necesitan, por consiguiente, marcadores útiles que permitan detectar de manera precoz cuáles pacientes son más susceptibles de desarrollar dicha enfermedad. El grupo de epidemiología clínica de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, estudia clínicamente este grupo de pacientes, a través de electrocardiograma, pruebas de función autonómica y ecocardiografía. Esta última herramienta ha demostrado en algunos estudios ofrecer cambios en el grupo de pacientes a su vez con cambios en el electrocardiograma, que permiten detectar disfunción cardíaca antes de la aparición de síntomas. Este trabajo busca determinar cambios precoces en la función diastólica tanto del ventrículo izquierdo como del derecho.

Material y métodos

Se realiza un estudio transversal en la línea de base de la cohorte CHICAMOCHA. La población a estudio fueron 430 participantes asintomáticos donantes de sangre estudiados por el Grupo de Cardiología Preventiva de la Universidad Autónoma de Bucaramanga y estudiados mediante ecocardiografía en la Fundación Cardiovascular de Colombia. Del total de sujetos estudiados, 310 eran seropositivos para *Trypanosoma cruzi* y 120 fueron negativos. De los seropositivos, 231 no mostraron cambios en el electrocardiograma (estadio I) y 79 sí mostraron alteraciones electrocardiográficas (estadio II).

El estudio ecocardiográfico se realizó en una máquina ALOKA, Vario View SSD 2200, para lo cual se utilizó un transductor de 2,5 MHz. Se realizaron las medidas

convencionales según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, acerca de diámetros y volúmenes diastólicos y sistólicos y el grosor parietal; para calcular la fracción de eyección, se utilizó el método de Simpson y se calificó la contractilidad. En cuanto a los parámetros diastólicos analizados, para el ventrículo izquierdo se tuvo en cuenta: velocidades E y A mitral, duración de la onda A mitral, tiempo de relajación isovolumétrica (TRI), tiempo de desaceleración de la onda E y relación E/A. Con la ayuda del Doppler tisular se evaluó velocidad E, velocidad A y velocidad sistólica del anillo mitral, relación E/A del anillo y tiempo de contracción isovolumétrica (TCI). Con relación a las venas pulmonares se evaluó la velocidad sistólica, la velocidad diastólica y la velocidad de la onda A, la duración de la onda A, la diferencia entre la duración de la onda A mitral y la onda A pulmonar. Con la ayuda del modo M y el Doppler color, se evaluó la pendiente de llenado o velocidad de propagación de flujo M-color de la onda E.

Se compararon las medianas de los tres grupos de estudio (seronegativos, todos con electrocardiograma normal; seropositivos con electrocardiograma normal y seropositivos con anormalidades electrocardiográficas). Se probó la hipótesis nula de no diferencias con el test de Kruskal-Wallis a un nivel alfa del 5%.

Resultados

La muestra incluyó 430 participantes, de los cuales 277 fueron hombres (64,4%). La mediana para la edad fue de 40,5 años (RIC: 36-45) y la mediana del peso fue 70 kg (RIC: 63-77). Los grupos estaban constituidos por 120 controles (sujetos seronegativos), 231 pacientes estadio I (sin cambios en el electrocardiograma) y 79 pacientes estadio II (con cambios en el electrocardiograma).

Con relación a la evaluación diastólica del ventrículo izquierdo (Tabla 1), a través del flujo mitral, se observó un aumento significativo de la velocidad de la onda A con relación al grupo control (54 vs. 50,5 cm/seg). Con relación al flujo de las venas pulmonares, no hubo cambios significativos en las velocidades sistólicas pero sí aumento de las velocidades diastólicas de los sujetos estadio II con relación a los controles (48,7 vs. 46,7 cm/seg). El parámetro más significativo se encontró en la duración de la onda A de las venas pulmonares, la cual aumentó en los sujetos estadio I y mucho más en los sujetos estadio II (0,13 seg para el grupo control, 0,14 seg para el grupo estadio I y 0,15 seg, respectivamente). La

Tabla 1.
CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LOS SUJETOS DEL ESTUDIO CHICAMOCHA.

Variables	Controles n = 120			Estadio I n = 231			Estadio II n = 79			p*
	No.	Promedio	DS	No.	Promedio	DS	No.	Promedio	DS	
Peso (Kg)	120	39,2	8,3	231	40,4	7,8	79	40,1	7,2	0,479
Vel. E mitral (cm/seg)	120	70,9	11,8	231	70,3	12,6	79	70,3	9,7	0,976
Vel. A mitral (cm/seg)	120	76	15,1	231	76,2	16,6	79	73,2	13,3	0,31
E/A	120	50,5	12,3	231	54,5	13,9	79	49,2	14,3	0,003
Dur. A mitral (s)	120	1,53	0,45	231	1,41	0,43	79	1,57	0,5	0,027
TRI (s)	112	0,15	0,02	225	0,15	0,02	73	0,15	0,03	0,96
	117	0,19	0,03	229	0,2	0,04	75	0,2	0,04	0,08
Vel. sist. pulm. (cm/seg)	120	0,076	0,06	231	0,076	0,03	79	0,084	0,03	0,001
Vel. diast. pulm. (cm/seg)	105	45,7	10,3	204	47,1	10,4	69	44	9,9	0,09
Vel. A pulm. (cm/seg)	105	46,7	10,4	204	45,1	10,3	69	48,7	10,3	0,039
Dur. A Pulm. (s)	105	22,2	5,2	204	23,9	6,6	69	21,7	5,1	0,003
Ap/Am	94	0,13	0,03	168	0,14	0,26	64	0,15	0,03	0,0001
Am Ap (s)	93	0,94	0,24	165	0,96	0,23	62	1,08	0,27	0,003
Vel. E anillo mitral (cm/seg)	93	0,012	0,03	164	0,009	0,03	69	-0,007	0,03	0,006
Vel. A anillo mitral (cm/seg)	107	18,9	4,8	211	19,4	4,33	62	18,3	4,9	0,18
Vel. S anillo mitral (cm/seg)	107	15,9	6,2	211	15,9	4,35	62	17,9	6,1	0,0287
E/A anillo mitral	107	15,1	3,5	211	14,9	3,8	62	17,1	1,7	0,69
VPF (cm/seg)	107	1,39	0,66	211	1,3	0,46	62	1,19	0,61	0,053
	40	72,7	11,8	96	66,8	14,1	19	62,6	11	0,013

*Test de Kruskal-Wallis para evaluar las diferencias en los tres grupos.

diferencia entre la duración de la onda A mitral y la duración de la onda A de las venas pulmonares, mostró menor significancia en los sujetos estadio I y mayor aún (resultado negativo) en los sujetos estadio II, expresando así un aumento de la presión capilar pulmonar de estos últimos (control 0,012 seg, estadio I 0,009 seg y estadio II -0,007). La relación entre la duración de la onda A de las venas pulmonares y de la onda A mitral (Ap/Am), mostró igualmente un aumento progresivo con respecto a los controles (control 0,94, estadio I 0,96 y estadio II 1,08).

El tiempo de relajación isovolumétrica aumentó significativamente en los sujetos estadio II con relación al grupo control (0,084 seg vs. 0,076 seg). Con relación a las velocidades del anillo mitral, se encontró un aumento significativo en la velocidad de la onda A en los sujetos estadio II con respecto a los controles (17,9 cm/seg vs. 15,9 cm/seg). No hubo diferencias significativas en la velocidad sistólica ni en la velocidad de la onda E del anillo.

Cuando se observó el comportamiento de la propagación de flujo M-color, se evidenció una disminución significativa en los sujetos estadio I y más aún en los sujetos estadio II con relación a los controles (72,7; 66,8 y 62,6 cm/seg respectivamente).

En cuanto a la evaluación de la función diastólica del ventrículo derecho (Tabla 2), no se encontraron diferencias significativas en el flujo tricúspide (velocidades E, A, índice E/A) entre los tres grupos estudiados. Con relación a las velocidades del anillo tricúspide, se halló aumento significativo en las velocidades de la onda A principalmente en el estadio I respecto a los controles (control 16 cm/seg, estadio I 18,2 cm/seg y estadio II 16,8 cm/seg). El aumento en el tiempo de la contracción isovolumétrica (TCI) mostrada por los sujetos seropositivos con cambios en el electrocardiograma (estadio II) respecto al grupo control (84 vs. 72,5 msec), resultó ser una variable bastante significativa.

Tabla 2.

CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS DEL VENTRÍCULO DERECHO EN LOS SUJETOS DEL ESTUDIO CHICAMOCHA.

Variables	Controles n= 120			Estadio I n= 231			Estadio II n= 79			p*
	No.	Promedio	DS	No.	Promedio	DS	No.	Promedio	DS	
Edad (años)	120	39,2	8,3	231	40,4	7,8	79	40,1	7,2	0,479
Peso (kg)	120	70,9	11,8	231	70,3	12,6	79	70,3	9,7	0,976
Vel. E tric. (cm/seg)	120	45,3	9,6	231	44,7	9,9	79	43,1	8,3	0,288
Vel. A tric. (cm/seg)	120	26,3	7	231	28,0	8,7	79	25,8	7,9	0,053
E/A	120	1,8	0,48	231	1,71	0,55	79	1,83	0,69	0,134
Vel. E anillo tric. (cm/seg)	79	16,8	3,5	184	17,8	3,5	37	16,8	3,9	0,053
Vel. A anillo tric. (cm/seg)	79	16,	4,1	184	18,2	3,9	37	16,8	3,3	0,0003
Vel. S anillo tric. (cm/seg)	79	16,3	2,5	184	16,5	3,9	37	15,5	3,04	0,319
E/A anillo	79	1,13	0,51	184	1,03	0,35	37	1,03	0,28	0,241
TCI (ms)	70	72,5	15,6	75	72	12,3	19	84,0	16,6	0,011

*Test de Kruskal-Wallis para evaluar las diferencias en los tres grupos.

Discusión

La ecocardiografía se ha convertido en una valiosa herramienta para evaluar la función diastólica tanto del ventrículo izquierdo como del ventrículo derecho. Es así como en una población «asintomática» con serología positiva para *Trypanosoma cruzi*, sin cambios y con cambios en el electrocardiograma, se demuestran diferencias significativas con relación a una población control (serología negativa para *Trypanosoma cruzi*), siendo las siguientes las más significativas:

Para el ventrículo izquierdo:

1. Aumento de las velocidades de la onda A mitral y por consiguiente disminución del índice E/A mitral.
2. Aumento de las velocidades diastólicas del flujo pulmonar, aumento de la duración de la onda A de las venas pulmonares y disminución progresiva de la diferencia entre la onda A mitral y la onda A pulmonar, traducida como un aumento de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo.
3. Aumento del tiempo de relajación isovolumétrica.
4. Aumento de la velocidad de la onda A del anillo mitral.
5. Disminución de la velocidad de propagación de flujo M-color de la válvula mitral.

Para el ventrículo derecho:

1. Aumento de la velocidad de la onda A tricúspide.
2. Aumento del tiempo de contracción isovolumétrica (TCI).

Estos resultados constituyen un estímulo para avanzar en el estudio de los índices de función diastólica en la enfermedad de Chagas. Sin embargo, la evaluación de múltiples índices mutuamente relacionados y el papel de algunos potenciales factores de confusión (por ejemplo: edad, niveles de presión arterial, entre otros) entre los grupos comparados, son limitaciones que deben sopesarse al examinar estos resultados preliminares. Este estudio no examina la independencia entre los diferentes índices ni da un tratamiento a covariables que pueden modificar las diferencias entre grupos. No obstante, la fortaleza de varias asociaciones demuestra un indudable potencial para el uso clínico de algunos de estos marcadores de función diastólica.

Este estudio, único en pacientes colombianos, aumenta el caudal de información sobre los posibles beneficios del tamizaje ecocardiográfico de portadores asintomáticos de serología positiva para *Trypanosoma cruzi*. Los nuevos estudios y en particular el seguimiento de esta cohorte, deben avanzar en la identificación y validar marcadores de progreso al obtener mediciones repetidas o registrar desenlaces clínicos.

Bibliografía

1. PAHO. Health Conditions in the Americas. Volumen 1, Washington D.C.; 1990.
2. Chaves AM, Villar JC, Herrera M, Martínez LX, Cardona SR, Casadiego G. Estudio electrocardiográfico en sujetos con serología positiva y negativa para *Trypanosoma cruzi*. Pacientes asintomáticos procedentes del estudio CHICAMOCHA (Cardiovascular Health Investigation from Colombia to Assess the Markers and Outcomes of Chagas Disease). Rev Col Cardiol 2004; 11: 246-250.
3. Larrazet F, Pellerin D, Founier C, Witchitz S, Veyrat C. Right and left isovolumic ventricular relaxation time intervals compared in patients by means of a single-pulsed doppler method. J Am Soc Echocardiogr 1997; 10: 699-706.
4. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1664-9.

5. Ito T, Suwa M, Kobashi A, Hirota Y. Ratio of pulmonary venous to mitral A. Velocity is a useful marker for predicting mean pulmonary capillary wedge pressure in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 961-5.
6. Tei Ch, Dujardin K, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik J, Seward JB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-47.
7. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 8-18.
8. Aoki M, Harada K, Ogawa M, Tanaka T. Quantitative assessment of right ventricular function using doppler tissue imaging in fetuses with and without heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 28-35.
9. Munagala VK, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Association of newer diastolic function parameters with age in healthy subjects: a population-based study. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1049-56.
10. Chaves AM, Vesga BE, Orozco LC, Angulo VM, Torres A, Cortez J. Manifestaciones electrocardiográficas en la cardiopatía chagásica. *Salud UIS* 1998; 29 (1): 91-96.
11. Sosa F, Mazariego M, Hernandez N, Garza V, Cardenas M, Reyes PA, et al. Electrocardiographic findings in mexican chagasic subjects living in high and low endemic regions of *Trypanosoma cruzi* infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2003; 98 (5): 605-610.
12. Rigou D, Gullone N, Carnevali L, DeRosa AF. Chagas asintomático. Hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos. *Medicina* 2001; 61 (5/1): 541-544.
13. Ianni BM, Arteaga E, Frimm C, Pereira AC, Mady Ch. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arg Bras Cardiol* 2001; 77 (1): 59-62.
14. Lins MV, Pinho AL, Santana F, DaCosta MO. Doppler tissue imaging to assess systolic function in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80 (1) 36-40.
15. Acquatella H, Perez JE, Condado JA, Sánchez I. Limited myocardial contractile. Reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 522-9.
16. Rodríguez LA, Klein E, Acquatella H, Cataliotti F, Davalos V, Gomez JR, et al. Echocardiographic and clinical predictors of mortality in chronic Chagas' disease. *Echocardiography* 1998; 15: 271-277.
17. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas' disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart* 2004; 90: 655-660.
18. Mego D, DeGeare VS, Nottstedt SY, Lamanna VP, et al. Variation of flow propagation velocity with age. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 20-25.