

## Disnea de origen cardíaco: cuando lo obvio no es tan obvio

CARLOS A. BRUNO, HUGO E. SILVA\*

Centro Cardiológico y de Rehabilitación Billinghamurst, Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Dirección para separatas: Billinghamurst 684, Capital Federal, Argentina

La disnea es la manifestación subjetiva de dificultad respiratoria. Se halla presente en una variedad de enfermedades y en cada caso muestra diferentes mecanismos fisiopatológicos en su génesis (tabla 1).<sup>1</sup>

### Lo obvio - Disnea como expresión del aumento de presión en la aurícula izquierda

Hasta hoy se ha aceptado como una verdad "absoluta" que la disnea de origen cardíaco obedece, como mecanismo de producción, a un incremento de la presión media de la aurícula izquierda (AI), que se transmite en forma retrógrada hacia el lecho pulmonar. Dicho de otra manera, un paciente presentaría disnea de origen cardíaco cuando la presión hidrostática en el lecho pulmonar es superior a la presión oncótica y osmótica. Superado este punto, se produciría extravasación de líquido en los capilares pulmonares con el consiguiente edema pulmonar intersticial y alveolar.

Procederemos ahora a analizar este concepto.

### Algunos aspectos sobre insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) puede presentarse en el contexto de una enfermedad que provoque hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo (VI), con una cavidad pequeña y fracción de eyección normal y la consecuente dificultad para recibir sangre durante la diástole (disfunción diastólica), o de una enfermedad que cause dilatación del ventrículo con alteración de los parámetros de función sistólica y diastólica (disfunción mixta).<sup>2</sup> A partir de estos dos patrones básicos tenemos todo el espectro de patologías que provocan IC.

En los últimos años se han difundido los conocimientos acerca de la activación neurohormonal en la IC. Debemos aceptar que el corazón insuficiente no es una mera versión dilatada o hipertrofiada del corazón normal. Por el con-

trario, involucra mecanismos que comprometen a los vasos sanguíneos periféricos, al músculo esquelético y a los riñones, a través de la puesta en marcha de todo un complejo proceso de adaptación mediado por el tono beta-adrenérgico, el sistema renina-angiotensina - aldosterona y la hormona antidiurética, entre otras.<sup>3-6</sup> En consecuencia, podríamos definir a la IC como una enfermedad que compromete no sólo al corazón, sino a toda la circulación.<sup>7</sup>

### Formas de presentación de la insuficiencia cardíaca

La IC puede presentarse con diferentes formas clínicas que oscilan entre el edema agudo de pulmón, el shock cardiogénico y la IC crónica, con síntomas que se ponen de manifiesto durante el esfuerzo.<sup>8</sup>

En el edema agudo de pulmón existen claras evidencias de que el cuadro está dominado por el incremento de las presiones en el circuito pulmonar. Así lo demuestran las mediciones hemodinámicas, con una marcada elevación de la presión capilar pulmonar, o la simple radiografía de tórax, donde las imágenes de exudados algodonosos representan la extravasación de líquido con edema intersticial y alveolar que se correlacionan con la auscultación de rales pulmonares en la semiología y la expectoración asalmonada. En este caso la disnea obedece a una causa estrictamente mecánica o hemodinámica, como es el incremento de la presión media en la AI. La falla es predominantemente "retrógrada" y la disfunción diastólica es evidente.

En el caso del shock cardiogénico, si bien existe incremento de las presiones pulmonares, el cuadro está dominado por una marcada disminución del gasto cardíaco. Los síntomas y signos predominantes son "anterógrados" y la disnea no necesariamente forma parte del contexto habitual de este cuadro. La disfunción es sobre todo sistólica.

Tabla 1

## Disnea de origen no cardíaco y su mecanismo fisiopatológico\*

Alteración	Fisiopatología
<b>PULMONAR</b>	
Limitación al flujo aéreo	- Limitación mecánica de la ventilación - Alteración de la relación ventilación-perfusión - Estimulación hipóxica del centro respiratorio
Restrictiva	- Alteración de la relación ventilación-perfusión - Estimulación hipóxica del centro respiratorio
<b>PARED TORACICA</b>	- Limitación mecánica de la respiración
<b>ALTERACION VASCULAR PULMONAR</b>	- Incremento del espacio muerto fisiológico como fracción del volumen respiratorio medio
<b>ANEMIA</b>	- Disminución en el transporte de oxígeno
<b>OBESIDAD</b>	- Trabajo incrementado para el mismo nivel de ejercicio - Si es muy marcada, restricción respiratoria e insuficiencia pulmonar
<b>PSICOGENA</b>	- Hiperventilación con frecuencia respiratoria regular
<b>DESACONDICIONAMIENTO FISICO</b>	- Pérdida de la capacidad para efectuar una efectiva redistribución del flujo sanguíneo sistémico

\* Modificada de Braunwald E: Heart Disease, 4ª ed, Vol 1, p 3.<sup>1</sup>

La IC crónica con manifestaciones durante el esfuerzo presenta a la disnea como síntoma cardinal. Su origen es mucho más dudoso que en los casos previos y éste es el punto que discutiremos a continuación.

### La disnea en la insuficiencia cardíaca crónica - Correlación con la función sistólica

Como ya lo mencionamos, en la IC crónica existen profundas alteraciones que comprometen a los vasos periféricos y el músculo esquelético. Se ha descrito una disminución de la capacidad vasodilatadora a nivel arterial, con disminución del flujo durante el ejercicio hacia los músculos que ellas irrigan.<sup>9, 10</sup> La causa está dada por un círculo vicioso que se establece entre el volumen minuto disminuido por el corazón insuficiente y el incremento de sustancias con poderoso efecto vasoconstrictor periférico en un intento por mantener la presión de perfusión. La disminución crónica del flujo por



Fig. 1. "Familia" de curvas de llenado de VI. El primer patrón de llenado corresponde a un llenado normal, las presiones en la AI y VI son normales (a). En la segunda curva se observa una inversión de la relación E/A, adquiriendo mayor magnitud la onda correspondiente al llenado por la contracción auricular. Este patrón obedece a un aumento de la precarga auricular secundario a una dificultad para el ingreso de la sangre en la primera fase de la diástole. Las presiones en AI y VI continúan dentro de límites normales (b). En la curva (c) observamos un patrón similar al anterior, pero con mayor alteración de la relación E/A. Este patrón obedece a un ligero aumento en la rigidez de cámara del VI, incrementando la presión telediastólica, pero sin elevación de la presión media de AI. La curva (d) corresponde a un mayor incremento en la rigidez de cámara del VI, por lo que comienza a incrementarse la presión en la AI desde el inicio de la diástole, comenzando a presentar una imagen de transición hacia la curva (e), donde se observa nuevamente predominio de la onda E sobre la A, en este caso debido a un marcado aumento en la presión media auricular izquierda. (Para mayores detalles, véase el texto.) AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; relación E/A: relación entre ondas E y A.

estos vasos sanguíneos provoca una alteración de la capacidad de producir sustancias vasodilatadoras en el endotelio. El resultado es un profundo desbalance en la relación entre sustancias con efecto vasoconstrictor/vasodilatador.<sup>9, 11</sup>

Por otro lado, la incapacidad que presentan estos pacientes para realizar tareas que demanden esfuerzo físico y la consiguiente autolimitación en su capacidad funcional, los lleva a un estado de marcado desajuste físico.<sup>12</sup> Esto provoca alteraciones a nivel de los músculos esqueléticos que se manifiestan en los aspectos bioquímico, celular y molecular (como por ejemplo por una disminución en la cantidad de mitocondrias y en la capacidad oxidativa de las fibras musculares esqueléticas).

Sin embargo, si bien la disminución del volumen minuto es en parte responsable de lo descrito, la clasificación de la gravedad de la IC es confusa, dado que todos los parámetros eyectivos (es decir, aquellos que reflejan el estado de la función sistólica) se correlacionaron pobremente con el grado de severidad medido por las pruebas de tolerancia al ejercicio.<sup>13-15</sup> Miocardiopatías dilatadas con el mismo grado de disminución en la fracción de eyección pueden o no hallarse sintomáticas; por otro lado, miocardiopatías hipertróficas con valores de fracción de eyección por encima de lo normal pueden hallarse sintomáticas por disnea.

### La función diastólica como limitante de la tolerancia al ejercicio en la insuficiencia cardíaca

Varios autores intentaron hallar en el análisis de la función diastólica algún parámetro que permitiera correlacionarla con la capacidad funcional de los pacientes con IC y encontrar algún mecanismo fisiopatológico que explicara la aparición de los síntomas.<sup>16</sup>

Una de las formas más utilizadas para su estudio, por su fácil determinación en la práctica diaria, es el análisis del llenado ventricular a través de la ecocardiografía Doppler.

Esta técnica permite determinar las velocidades con que la sangre ingresa al ventrículo durante las diferentes etapas de la diástole, y mediante el análisis de la integral velocidad-tiempo nos da una idea aproximada de la cronología que sigue el llenado ventricular y del aporte de cada una de las fases al llenado total.

Se pueden describir tres patrones básicos de llenado ventricular por ecocardiografía Doppler y a partir de ellos toda una familia de curvas que representarían formas intermedias (fig. 1).<sup>17</sup>

El primer patrón correspondería a un llenado ventricular normal, con predominio de la onda E con respecto a la A, es decir con la mayor cantidad de sangre ingresando al ventrículo durante la fase de llenado rápido pasivo, con poca contribución de la contracción auricular.

En el segundo patrón de llenado se puede observar la inversión de dicha relación, adquiriendo mayor importancia la contracción auricular con predominio de la onda A sobre la onda E (patrón "rígido").

La tercera forma estaría dada por el patrón "restrictivo", volviendo a adquirir mayor importancia la onda E con respecto a la onda A, diferenciándose de los otros por poseer un tiempo de desaceleración de la onda E corto.

Realizando correlaciones con medición de presiones en la AI y el VI durante la diástole,<sup>17</sup> se pudo comprobar que el patrón de llenado normal cursa con presiones normales en la AI y el ventrículo.

El denominado patrón rígido podría ser observado en aquellas patologías que presentan entecimiento en la relajación del VI (incremento en la rigidez miocárdica), pero sin aumento en la rigidez de cámara. Si bien se dificultaría el ingreso de sangre al VI al inicio de la diástole con el resultante incremento del volumen de sangre en la AI en el momento de la contracción auricular (incremento en la precarga auricular), no se produciría aumento de la presión media auricular.

Una forma extrema de patrón rígido se podría llegar a observar cuando comienza a incrementarse ligeramente la rigidez de cámara del VI y la AI debe recurrir a un leve aumento de la presión durante su contracción. En este caso, si bien la presión telediastólica puede elevarse, la presión media auricular continúa siendo normal.

En el caso del llenado ventricular con patrón "restrictivo", se produce un marcado incremento en la rigidez de cámara del VI, que provoca un aumento sustancial de la presión en la aurícula durante toda la diástole para poder mantener un gradiente que permita el llenado ventricular. En este caso se observa un ascenso en la presión media de la aurícula izquierda.

Nuestro grupo ha llevado a cabo una pequeña experiencia clínica, analizando el patrón de llenado ventricular en diferentes entidades. Todos los pacientes eran evaluados con una prueba donde se los hacía caminar a paso rápido durante 6 minutos y se observaba si aparecía disnea. Si bien no encontramos una correlación exacta entre las diferentes curvas de llenado por Doppler y la aparición de disnea en el ejercicio, el trabajo sugirió que los pacientes podían hallarse sintomáticos con cualquiera de los dos patrones de llenado, si bien existía una diferencia entre los metros caminados (es decir, el esfuerzo realizado) entre los sujetos sintomáticos de los dos grupos, con mayor deterioro en aquellos con patrón restrictivo.

La aparición de síntomas no necesariamente se correlacionaba con la presión media auricular izquierda aumentada, según se infería de la curva de llenado. Por otro lado, dos pacientes con curvas similares podían indistintamente tener síntomas o no.

Varios trabajos demostraron que la aparición de disnea de esfuerzo se acompaña invariablemente de algún trastorno en el llenado diastólico del VI, pero no pudieron constatar la correlación exacta con el incremento de la presión en el circuito pulmonar.<sup>7, 18</sup>

Por lo tanto, podríamos resumir este punto diciendo que si el llenado ventricular está relacionado en algo con la disnea de esfuerzo, debe ser por otro mecanismo que no involucre necesariamente a la presión en la AI.

### Disfunción diastólica como expresión de la alteración del mecanismo de Frank-Starling

Se ha dicho que mientras los sujetos normales recurren al mecanismo de Frank-Starling para adecuar su volumen minuto en el ejercicio, en la IC grave, los cambios en el volumen y presión diastólica lo alteran sólo en forma mínima.<sup>10, 19</sup>

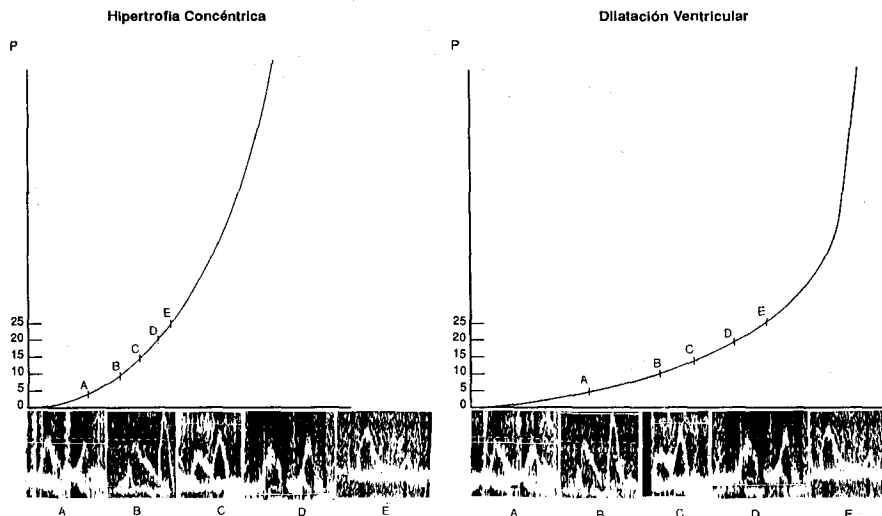


Fig. 2. Relación entre la curva de llenado del VI con la curva de presión-volumen diastólicas. El principal determinante de la morfología en la curva de llenado del VI es el estado de la presión media en la AI. El mismo grado de rigidez de cámara (propiedad diastólica homologable a la rigidez elástica) y constante de rigidez de cámara pueden lograrse con diferentes volúmenes diastólicos. Por lo tanto, similares patrones podrían obtenerse con curvas totalmente disímiles, sugiriendo el mismo grado de incremento de la presión diastólica, aun con diferentes volúmenes. A medida que nos desplazamos hacia la derecha dentro de cada curva de presión-volumen, nos acercamos más al punto de disminución o agotamiento de la reserva de precarga. VI: ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda.

estarían recurriendo a dicho mecanismo en forma precoz en reposo, quedándoles un margen menor de volumen para incrementar en la diástole durante el esfuerzo. Por otro lado, mientras el gasto cardíaco es en gran parte independiente de la poscarga en los sujetos normales, existe una marcada dependencia en el individuo con corazón insuficiente.

John Ross denominó "reserva de precarga" a este volumen adicional al cual el corazón recurre en la diástole para mantener un gasto cardíaco sistólico adecuado.<sup>20</sup> Para que el corazón se vacíe de manera adecuada, debe llenarse en forma apropiada.

Si intentáramos ubicarnos utilizando la curva de llenado ventricular en la relación presión-volumen diastólico del VI, podríamos aceptar que ciertas formas extremas de patrón rígido podrían sugerirnos que el ventrículo está apelando a la contracción auricular vigorosa para poder completar un volumen diastólico suficiente que mantenga un gasto cardíaco requerido por la periferia. El corazón estaría apelando a su reserva de precarga para mantener su volumen minuto.

Por otra parte, si el patrón de llenado restrictivo nos habla de un ventrículo con incremento de su precarga,<sup>21</sup> se podría ubicar a estos pacientes en un punto más extremo de la relación presión-volumen diastólico. Podríamos entonces asumir que estos ventrículos habrían agotado su reserva de precarga (fig. 2).

Estos conceptos están sustentados por los trabajos que han demostrado en diferentes entidades que durante el ejercicio el corazón insuficiente mantiene una respuesta plana de su volumen minuto en vez del incremento normal

que ocurre en el corazón sano. Esto refleja un inadecuado mecanismo de Frank-Starling como recurso para mantener un gasto cardíaco acorde con las necesidades periféricas durante el ejercicio. Esto es posible de observar tanto en corazones dilatados como con hipertrofia concéntrica.<sup>9, 18, 22</sup>

#### Cuando lo obvio no es tan obvio - Disnea sin incremento en la presión auricular

Como ya lo hemos mencionado, no es necesario el incremento de las presiones en el circuito pulmonar para que se desarrolle disnea de esfuerzo en el contexto de la IC crónica. Se ha dirigido la atención entonces hacia los músculos periféricos, observándose que constituyen uno de los elementos principales en el origen de los síntomas.

En un sujeto normal, durante el ejercicio se produce un marcado incremento en el flujo hacia los músculos utilizados, debido a un aumento en el volumen minuto y vasodilatación en las arterias que los irrigan.

En los estadios iniciales de la IC el flujo es normal en reposo, pero dado que existe cierta incapacidad para incrementar el gasto cardíaco, se produce una redistribución del flujo desde el lecho esplácnico hacia el músculo esquelético.<sup>10</sup>

Conforme la enfermedad progresa, tiende a ocurrir dicha redistribución aun en reposo, lo que determina que el flujo caiga durante el ejercicio mínimo. Esto se ve agravado por el predominio de las sustancias con efecto vasoconstrictor y la incapacidad para dilatar los vasos periféricos.

Este mecanismo descrito inicialmente en la miocardiopatía dilatada, ocurre en forma similar

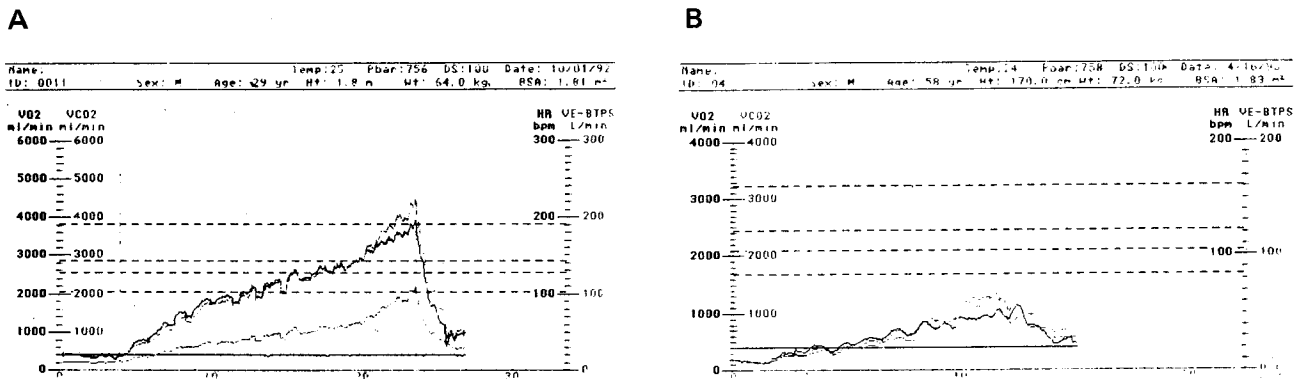


Fig. 3. Consumo de oxígeno y parámetros espirométricos en un sujeto normal entrenado para realizar actividad física (A) y un paciente con IC (B), obtenidas de nuestro laboratorio. Obsérvese que en la IC se debe recurrir a una gran ventilación para eliminar su producción de  $\text{CO}_2$ , consecuencia del aumento del espacio muerto fisiológico con la consiguiente alteración de la relación ventilación-perfusión (V-Q). El gasto cardíaco disminuido genera dicha alteración V-Q, necesitando ventilar en forma exagerada para eliminar su producción de  $\text{CO}_2$  (para mayores detalles, véase el texto). Obsérvese en contraposición que el deportista no necesita recurrir a la hiperventilación para eliminar el  $\text{CO}_2$  y que todos los parámetros se hallan desplazados hacia la derecha, dado que su perfusión pulmonar y periférica son adecuadas. Línea 1: producción de  $\text{CO}_2$  ( $\text{VCO}_2$ ) en ml/minuto; línea 2: ventilación (VE) en litros/minuto; línea 3: consumo de  $\text{O}_2$  ( $\text{VO}_2$ ) en litros/minuto;  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ : cociente entre el volumen de aire respirado y la producción de  $\text{CO}_2$ ; UA: umbral anaeróbico ventilatorio (este parámetro está dado por el entrecruzamiento de las líneas de  $\text{VCO}_2$  y  $\text{VO}_2$ ). — En A:  $\text{VO}_2$ : 3.900 ml/minuto (61 ml/kg/minuto); VE: 100 litros/minuto;  $\text{VCO}_2$ : 4.400 ml/minuto;  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ : 24; UA: 34 ml/kg/minuto. En B:  $\text{VO}_2$ : 1.069 ml/minuto (14,8 ml/kg/minuto); VE: 62 litros/minuto;  $\text{VCO}_2$ : 1.369 ml/minuto;  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ : 45; UA: 8 ml/kg/minuto.

en los corazones hipertróficos con cavidad ventricular pequeña, donde si bien la función sistólica es normal, existe una determinada dificultad del ventrículo para llenarse en la diástole y recurrir al mecanismo de Frank-Starling para aumentar el volumen minuto. Si bien los parámetros eyectivos son normales, la performance sistólica está alterada.<sup>10,18,22</sup>

El corolario de las alteraciones descriptas es una desviación temprana durante el esfuerzo hacia el metabolismo anaeróbico en los músculos periféricos, agravada por la disminución de la capacidad oxidativa de las fibras musculares estriadas secundaria al desacondicionamiento físico. La desviación precoz hacia el metabolismo anaeróbico produce una elevación rápida de lactato en sangre, que sometido al sistema amortiguador sanguíneo, es reducido a  $\text{CO}_2$ .<sup>23-27,29</sup> Es necesario entonces un incremento en el volumen ventilatorio pulmonar para eliminar tanta producción de  $\text{CO}_2$ .

No menos importante como causante de disnea es la falta de incremento del volumen minuto, que produce la disminución de la cantidad de tejido pulmonar perfundido en ejercicio, con el consiguiente aumento del espacio muerto fisiológico, es decir, alvéolos respirados pero no perfundidos<sup>7,8</sup> (alteración de la  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ) junto a la disminución en la perfusión de los músculos respiratorios<sup>28</sup> (fig. 3).

## CONCLUSION

1. Para resumir lo expuesto, podríamos decir que la IC tanto por disfunción diastólica como mixta es una enfermedad que involucra a toda la circulación.

En las formas de presentación aguda (por ejemplo edema agudo de pulmón), el mecanismo de producción de la disnea es el incremento de la presión en la AI, pero en la IC crónica, la fisiopatología está mediada por otros mecanismos que incluyen la incapacidad de incrementar el gasto cardíaco en el ejercicio por alteración del mecanismo de Frank-Starling y agotamiento de la precarga; desviación hacia el metabolismo anaeróbico en los músculos periféricos con producción de lactato que culminará en el aumento de la  $\text{CO}_2$  y, por último, el aumento del espacio muerto fisiológico.

2. Si la curva de llenado ventricular tuviera alguna correlación con la aparición de síntomas en el ejercicio, lo haría no por el estado de la presión en la aurícula que indicara, sino porque ubicarían al paciente en un determinado punto de la curva de presión-volumen diastólicos, cercano a la disminución o agotamiento de la reserva de precarga.

En 1985 el doctor Guillermo Pujadas comenta un trabajo de nuestro grupo denominado "Hallazgos ecocardiográficos en insuficiencia cardíaca". El mismo se refería al hallazgo de IC en corazones pequeños y con buena función sistólica. En esa oportunidad el comentario fue ti-

tulado "Cuando lo obvio no es tan obvio".<sup>30</sup> Lo obvio en ese momento era esperar que la IC en forma prácticamente invariable se acompañara de dilatación ventricular izquierda; lo no obvio fue el hallazgo de corazones pequeños con ese cuadro clínico. Lo obvio en este comentario editorial se refiere a la disnea como expresión del incremento de la presión auricular y lo no obvio es la presencia de disnea con presiones bajas o la ausencia de la misma con presiones elevadas.

#### BIBLIOGRAFIA

- Braunwald E: Heart Disease. WB Saunders Co, Philadelphia, 4ª ed, Cap 1 (Vol 1), 1992.
- Ferreira S, Aloy SM, Bruno CA et al: Hallazgos ecocardiográficos en la insuficiencia cardíaca. *Cardiología Práctica* 1985; 5: 102-109.
- Francis G, Rector T, Cohn J: Sequential neurohumoral measurements in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1988; 116: 1464-1468.
- Ritz E, Fliser D: The kidney in congestive heart failure. *European Heart J* 1991; 12 (C): 14-20.
- Francis G, Benedict C, Yusuf S et al: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 1724-1729.
- Cohn J: The sympathetic nervous system in heart failure. *J Cardiovascular Pharmacol* 1989; 14 (Suppl 5): 57-61.
- Packer M: The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-254.
- Poole-Wilson PA, Buller NP: Causes of symptoms in chronic congestive heart failure and implications for treatment. *Am J Cardiol* 1988; 62: 31A-34A.
- Drexler H, Münzel T, Riede V et al: Adaptive changes in the periphery and their therapeutic consequences. *Am J Cardiol* 1991; 67: 29C-35C.
- Burkat F, Kiowski W: Circulatory abnormalities and compensatory mechanisms in heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 90 (5B): 19-22.
- Moncada S, Herman AG, Vanhoutte P: Endothelium-derived relaxing factor is identified as nitric oxide. *Trends in Pharmacological Sciences* 1987; 8: 365-368.
- Wasserman K: Reduced aerobic enzyme activity in skeletal muscles of patients with heart failure. A primary defect or a result of limited cardiac output? *Circulation* 1991; 84: 1868-1870.
- Solal AC, Gourgon R: Assessment of exercise tolerance in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67: 36C-40C.
- Cowley AJ, Fullwood LJ, Hampton JR: Exercise capability in heart failure: is cardiac output important after all? *Lancet* 1991; 337: 771-773.
- Gibelin P, Mondoine JR, Darmon JP et al: Facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque: valeur de la capacité fonctionnelle à l'effort. *Arch Mal Coeur* 1991; 84: 1333-1337.
- Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR et al: Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1288-1295.
- Mulvagh S, Quiñones MA, Kleiman NS: Estimation of left ventricular end diastolic pressure from Doppler transmitral flow in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 112-119.
- Kitzman D, Higgenbotham MB, Sullivan MJ: Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1065-1072.
- Katz A, Katz P: Homogeneity out of heterogeneity. *Circulation* 1989; 79: 712-717.
- Ross J: Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgical therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 811-826.
- Stoddard MF, Pearson A, Labovitz AJ et al: Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation* 1989; 79: 1226-1236.
- Chikamori T, Counihan P, McKenna W et al: Mechanisms of exercise limitation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 507-512.
- Koike A, Hiroe M, Adachi H et al: Anaerobic metabolism as an indicator of aerobic function during exercise in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 120-126.
- Sullivan M, Green H, Cobb F: Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1597-1607.
- Minotti J, Christoph I, Oka R et al: Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure. *J Clinical Investigation* 1991; 88: 2077-2082.
- Sullivan M, Higgenbotham M, Cobb F: Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1989; 79: 324-329.
- Davies S, Emery TM, Wothing MIL et al: A critical threshold of exercise capacity in the ventilatory response to exercise in heart failure. *Br Heart J* 1991; 65: 179-183.
- Mancini DM, Ferraro N, Wilson JR et al: Respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure demonstrated with near-infrared spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 492-498.
- Zhang YY, Wasserman K, Sullivan CS et al: Oxygen uptake kinetics in response to exercise. A measure of tissue anaerobiosis in heart failure. *Chest* 1993; 103: 735-741.
- Pujadas G: Cuando lo obvio no es tan obvio. *Cardiología Práctica* 1985; 5: 101.