

Causas de intolerancia al esfuerzo en el *pectus excavatum*

Causes of Exercise Intolerance in Pectus Excavatum

IGNACIO M. RAGGIO^{1,4}, MARTÍN MUNÍN¹, FERNANDO SPERNANZONI¹, JORGE THIERER^{MTSAC, 1}, VÍCTOR TORRES¹, MARCELO MARTÍNEZ-FERRO², GASTÓN BELLIA-MUNZON², JAVIER VALLEJOS³

RESUMEN

Introducción: En múltiples estudios se ha determinado menor capacidad de esfuerzo en pacientes con *pectus excavatum*, pese a lo cual no se ha logrado demostrar claramente un mecanismo fisiopatológico que la explique.

Objetivo: Evaluar la hemodinamia cardíaca y la función sistodiastólica en reposo y en esfuerzo en pacientes con *pectus excavatum*, comparándolos con controles sanos.

Material y métodos: Se estudiaron con eco estrés 111 sujetos portadores de *pectus excavatum* y 20 controles sanos.

Resultados: El diámetro mínimo a nivel del tracto de entrada del ventrículo derecho fue menor en los pacientes con *pectus excavatum*: $1,29 \pm 0,26$ cm/m² versus $1,89 \pm 0,25$ cm/m² ($p < 0,01$).

La capacidad de esfuerzo máxima fue menor en los pacientes con *pectus excavatum*: $8,3 \pm 1,4$ MET versus $15 \pm 4,5$ MET ($p < 0,0001$).

Se observaron signos de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en el 34,6% de los pacientes con *pectus excavatum* y en el 5% de los controles sanos ($p = 0,007$), y de disfunción diastólica del ventrículo derecho en el 40% de los portadores de *pectus excavatum* y el 15% de los controles sanos ($p = 0,04$).

El gradiente tricuspídeo medio en el esfuerzo fue mayor en los pacientes con *pectus excavatum*: $6,21 \pm 2,29$ mm Hg versus $4,8 \pm 1,17$ mm Hg en los controles sanos ($p = 0,01$).

El área tricuspídea en el esfuerzo se mantuvo fija en los portadores de *pectus excavatum*: $1,48 \pm 0,57$ cm²/m² versus $2,11 \pm 0,88$ cm²/m² en los controles sanos ($p = 0,0001$).

Conclusiones: Los pacientes con *pectus excavatum* presentan alteraciones funcionales, probablemente producto de la compresión cardíaca externa, que se evidencian por un diámetro del anillo tricuspídeo menor, un gradiente diastólico tricuspídeo mayor en el esfuerzo, un área tricuspídea fija en reposo y en esfuerzo, y signos que sugieren disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho. Dichas alteraciones contribuyen a explicar la menor *performance* en el esfuerzo.

Palabras clave: *Pectus excavatum* - Ecocardiografía de estrés - Tolerancia al ejercicio

ABSTRACT

Background: Despite several studies have reported lower exercise capacity in patients with *pectus excavatum*, none of them could demonstrate a clear pathophysiology.

Objective: The aim of this study is to evaluate cardiac hemodynamics and systolic and diastolic function at rest and during exercise in patients with *pectus excavatum* and compare it with healthy controls.

Methods: Stress echocardiography was performed in 111 subjects with *pectus excavatum* and 20 healthy controls.

Results: Patients with *pectus excavatum* had lower right ventricular inflow minimum diameter: 1.29 ± 0.26 cm/m² versus 1.89 ± 0.25 cm/m² ($p < 0.01$).

Peak exercise capacity was lower in patients with *pectus excavatum*: 8.3 ± 1.4 METs versus 15 ± 4.5 METs ($p < 0.0001$).

Left ventricular diastolic dysfunction was observed in 34.6% of the patients with *pectus excavatum* and in 5% of the healthy controls ($p=0.007$), while 40% of the subjects with *pectus excavatum* and 15% of the healthy controls presented right ventricular diastolic dysfunction ($p=0.04$).

Medium tricuspid pressure gradient during exercise was higher in patients with *pectus excavatum*: 6.21 ± 2.29 mm Hg versus 4.8 ± 1.17 mm Hg in healthy controls ($p=0.01$).

The tricuspid valve area remained fixed during exercise in patients with *pectus excavatum*: 1.48 ± 0.57 cm²/m² versus 2.11 ± 0.88 cm²/m² in healthy controls ($p=0.0001$).

Conclusions: Patients with *pectus excavatum* present functional abnormalities, probably due to external compression of the heart, which are evident by a small tricuspid annulus, a higher tricuspid pressure gradient during exercise, a tricuspid area

REV ARGENT CARDIOL 2016;84:543-547. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v84.i6.8895>

Recibido: 31/05/2016 - Aceptado: 23/11/2016

Dirección para separatas: Dr. Ignacio M. Raggio - e-mail: IgnacioMaria.Raggio@Clinica.olivos.com.ar

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

† Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ CEMIC

² Fundación Hospitalaria

³ Diagnóstico Maipú

⁴ Clínica Olivos

that remains fixed at exercise and rest, and signs suggestive of diastolic dysfunction of both ventricles. Such abnormalities contribute to explain the lower exercise performance.

Key words: Pectus excavatum - Echocardiography, Stress - Exercise Tolerance

Abreviaturas

AP	Arteria pulmonar	TSVI	Tracto de salida del ventrículo izquierdo
ASE	American Society of Echocardiography	VCI-AD	Vena cava inferior-aurícula derecha
DAT	Diámetro del anillo tricuspídeo	VD	Ventrículo derecho
DDVD	Disfunción diastólica del ventrículo derecho	Vel IT	Velocidad de insuficiencia tricuspídea
DDVI	Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo	VI	Ventrículo izquierdo
GDT	Gradiente diastólico tricuspídeo	VMC	Volumen minuto cardíaco
PE	<i>Pectus excavatum</i>	VP	Válvula pulmonar
TAPSE	<i>Tricuspid annulus plane systolic excursion</i> (excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo)		

INTRODUCCIÓN

El *pectus excavatum* (PE) es una patología de la caja torácica por la cual el esternón se encuentra por debajo del nivel del arco anterior costal, lo cual genera su hundimiento en el tórax y el consecuente desplazamiento de los órganos intratorácicos. El hundimiento del esternón puede ser solo de un tercio (superior, inferior o medio), de dos o de los tres tercios. Puede “hundirse” hacia la izquierda o hacia la derecha (*tilt*) y así generar diferentes alteraciones geométricas en la distribución y la configuración tridimensional de los órganos intratorácicos. Múltiples estudios muestran que los pacientes portadores de PE presentan menor capacidad para realizar esfuerzo. (1, 2) Otras manifestaciones relacionadas con el PE han sido el síncope, (3) las arritmias (4) y la hipercapnia. (5) Si bien no se han demostrado alteraciones respiratorias que lo justifiquen, se ha observado un índice de volumen sistólico menor, un consumo máximo de oxígeno menor en la prueba de esfuerzo, entre otras alteraciones. (6) En numerosos estudios se halló una mejoría posterior a la operación correctiva. (6-10) No se ha demostrado una alteración en la función respiratoria basal, ni luego de la cirugía correctiva. (11) Varios estudios con diferentes métodos (resonancia magnética, tomografía computarizada) han demostrado alteraciones anatómicas en relación con la disposición tridimensional de los órganos intratorácicos de los pacientes con PE. (12-15)

Sin embargo, no hemos encontrado estudios con eco estrés en los que se hayan evaluado en estos pacientes parámetros anatómicos como el diámetro del anillo tricuspídeo (DAT), ni funcionales como la fase diastólica del ventrículo izquierdo (VI) o el ventrículo derecho (VD), los gradientes intracardíacos, el volumen minuto cardíaco (VMC) o la función sistólica de los ventrículos.

Se realizó en forma prospectiva un eco estrés en bicicleta supina con el objetivo de evaluar estos parámetros en pacientes con PE y compararlos con los de controles sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde marzo de 2013 hasta diciembre de 2015 se reclutaron en forma consecutiva 111 pacientes portadores de PE de diferentes grados y 20 controles sanos que concurrieron al laboratorio de eco estrés por control. Los controles debían tener un ecocardiograma basal normal, haber concurrido por control de rutina y tener menos de 35 años. Los pacientes con PE debían tener capacidad para realizar una prueba de esfuerzo en bicicleta supina.

Se consignó la presencia de trastornos de conducción en el electrocardiograma basal.

En el ecocardiograma basal se midió el diámetro mínimo diastólico del tracto de entrada del VD, entendido como el DAT, se estimó el VMC en el tracto de salida del VI (TSVI) y del VD [válvula pulmonar (VP)] con Doppler pulsado, se midió el gradiente diastólico tricuspídeo (GDT) con Doppler continuo, las ondas S, e y a con Doppler tisular en el plano del anillo tricuspídeo y el *septum* interventricular, la excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE, del inglés *tricuspid annulus plane systolic excursion*) en modo M, las ondas E y A del Doppler pulsado tricuspídeo y mitral; todas estas determinaciones se realizaron en la vista de 4 cámaras apical. Con estas mediciones se determinó la función diastólica del VD y del VI utilizándose como valores normales los referidos por la American Society of Echocardiography (ASE), y analizándose la función diastólica como variable cualitativa.

Se consideró en forma cualitativa la disfunción diastólica del VD (DDVD) como una relación $e/a < 0,6$ y/o la relación $E/A < 0,8$ de acuerdo con los criterios de la ASE. (16) Al no existir definición sobre estos parámetros en el esfuerzo, se tomaron los mismos puntos de corte que en el reposo siempre que existiese un cambio con respecto al basal, es decir, inversión de la relación E/A o e/a . Se consideró en forma cualitativa la disfunción diastólica del VI (DDVI) en reposo como $e < 7$ cm/seg, $E/e > 15$, velocidad de la insuficiencia tricuspídea (Vel IT) $> 2,8$, de acuerdo con los criterios de la ASE 2009 cuando se diseñó el protocolo. (17) Se consideró arbitrariamente como signo que sugiere DDVI a la inversión en la relación E/A y/o e/a en el máximo esfuerzo.

Se estimó el área diastólica tricuspídea por ecuación de continuidad, utilizando como referencia la VP y el TSVI.

Posteriormente, los sujetos realizaron una prueba de esfuerzo máxima en bicicleta supina con protocolo de Astrand. Durante la última etapa se tomaron nuevamente todas las mediciones menos el diámetro de la arteria pulmonar (AP) y el diámetro del TSVI, que se asumieron como constantes.

En todos los pacientes con PE se determinó con tomografía computarizada el índice de Haller (cociente entre el diámetro transversal, laterolateral interno máximo, y el diámetro anteroposterior mínimo). El valor normal de este índice es 2,5. Un valor > 3,25 indica un grado significativo a partir del cual un paciente se considera candidato a reparación.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar y se compararon mediante la prueba de la *t* o pruebas no paramétricas cuando correspondió. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y se compararon con la prueba de chi cuadrado. Se consideró significación estadística cuando el valor de *p* en prueba a dos colas fue < 0,05.

Consideraciones éticas

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado para la participación en el estudio.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se detallan las características basales de los pacientes con PE y los controles.

En el ecocardiograma basal, la función diastólica del VI fue normal en todos los pacientes, observándose una relación E/A de $1,7 \pm 0,5$, e/a de $2 \pm 0,8$ y E/e de $6,9 \pm 1,8$. La función sistólica también fue normal, con una fracción de eyección del VI promedio de $67,2\% \pm 6,6\%$.

El análisis de la función diastólica del VD mostró una relación E/A de $1,5 \pm 0,4$ y una relación e/a de $2 \pm 0,9$ y E/e de $4,7 \pm 1,9$. El 16,5% de los pacientes mostraban algún parámetro de disfunción diastólica en reposo (*p* = ns con respecto a los controles).

Se midió el gradiente vena cava inferior-aurícula derecha (VCI-AD) desde la vista subxifoidea, sin que se observaran diferencias entre pacientes con PE y controles.

El 16% de los pacientes presentaban algún grado de insuficiencia tricuspídea (IT), aunque en ningún caso se observaron gradientes significativos.

El diámetro mínimo a nivel del tracto de entrada del VD (DAT) fue significativamente menor en los pacientes con PE (Tabla 2).

Tabla 1. Características basales de los pacientes con *pectus excavatum* y de los controles

	<i>Pectus excavatum</i>	Controles	<i>p</i>
Edad, años	20,4 \pm 8	22,2 \pm 7,5	ns
Haller*	5,7 \pm 4,4	ND	
Hombres, %	86	90	ns
DDVD, %	16	0	ns
TAPSE	21,5 \pm 4,4	24,8 \pm 4,0	ns

* Índice de Haller medido por tomografía computarizada, indicador anatómico del grado de hundimiento del esternón. DDVD: Disfunción diastólica del ventrículo derecho. TAPSE: Excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo. ND: No determinado. ns: No significativo.

Tabla 2. Mediciones en reposo de los pacientes con *pectus excavatum* y de los controles

	<i>Pectus excavatum</i>	Controles	<i>p</i>
DAT, cm/m ²	1,29 \pm 0,26	1,89 \pm 0,25	0,0001
AT, cm ² /m ²	1,47 \pm 0,43	1,55 \pm 0,7	ns
GDT, mm Hg	1,3 \pm 0,59	1,09 \pm 0,9	ns
BRD, %	85,6	35	< 0,0001

DAT: Diámetro del anillo tricuspídeo. AT: Área tricuspídea. GDT: Gradiente diastólico tricuspídeo. BRD: Bloqueo de rama derecha. ns: No significativo.

Se estimó el área tricuspídea (AT) utilizando la ecuación de continuidad con la AP y se corrigió por superficie corporal, mostrando un valor promedio similar entre pacientes con PE y controles.

El GDT medio en reposo no fue diferente entre ambos grupos (véase Tabla 2).

El 85,6% de los pacientes presentaban algún grado de bloqueo de rama derecha frente al 35% (*p* < 0,0001) presentado por los controles.

Esfuerzo

Si bien un 32% de los pacientes con PE refirieron algún grado de limitación para el esfuerzo en su vida habitual, no hubo correlación con el esfuerzo realizado durante la prueba.

Todos los pacientes realizaron una prueba máxima. En promedio, los pacientes con PE alcanzaron 8,3 \pm 1,4 MET, significativamente menos que los controles, que alcanzaron 15 \pm 4,5 MET (*p* < 0,0001).

Función diastólica

El 34,6% de los pacientes mostraron algún signo de DDVI (inversión de la relación E/A o e/a), en comparación con el 5% de los controles (*p* = 0,007). De acuerdo con las guías 2016, ningún paciente cumplió con los criterios de disfunción diastólica definitiva en el esfuerzo (E/e > 15, e septal < 7 cm/seg, Vel IT > 2,8 m/seg). (18)

El 40% de los pacientes presentaron algún signo de DDVD (inversión de la relación E/A o e/a) *versus* el 15% de los controles (*p* = 0,04).

El gradiente VCI-AD no fue significativamente diferente entre pacientes con PE y controles.

Se observó IT en el esfuerzo en el 7,2% de los pacientes; todos presentaron una Vel IT < 2,8 m/seg. Ninguno de los controles presentó IT en el esfuerzo.

Función sistólica

Los índices de función sistólica del VD y el VI fueron hipernormales en ambos grupos, sin diferencias entre pacientes con PE y controles.

Gradiente diastólico tricuspídeo

El GDT medio fue significativamente mayor en los pacientes con PE con respecto a los controles (PE 6,21 \pm 2,29 mm Hg *vs.* controles 4,8 \pm 1,17 mm Hg; *p* < 0,01) (Tabla 3).

Tabla 3. Mediciones en el esfuerzo de los pacientes con *pectus excavatum* y de los controles

Esfuerzo	<i>Pectus excavatum</i>	Controles	p
MET	8,3 ± 1,4	15 ± 4,5	< 0,0001
TAPSE	25,7 ± 5,2	35,1 ± 3,7	< 0,0001
FEVI, %	81,5	80,9	ns
DDVD, %	40	15	0,04
DDVI, %	34,6	5	0,007
GDT medio, mm Hg	6,21 ± 2,29	4,8 ± 1,17	0,01
AT, cm ² /m ²	1,48 ± 0,57	2,11 ± 0,88	0,0001

MET: Unidad de medida del índice metabólico. TAPSE: Excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. DDVD: Disfunción diastólica del ventrículo derecho. DDVI: Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. GDT: Gradiente diastólico tricuspídeo. AT: Área tricuspídea. ns: No significativo.

Área tricuspídea

El AT en el esfuerzo fue para los pacientes con PE significativamente menor que en los controles (véase Tabla 3) y similar al área estimada en reposo. Los controles presentaron un aumento del AT en el esfuerzo ($2,11 \pm 0,88 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) con respecto al área de reposo ($1,55 \pm 0,7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$).

Esto sugiere que los controles son capaces de aumentar el AT en el esfuerzo, mientras que los pacientes con PE no tienen esta capacidad, permaneciendo con un área fija en reposo y en esfuerzo.

DISCUSIÓN

Si bien en múltiples estudios previos se ha demostrado una menor capacidad para el esfuerzo en los pacientes con PE, no se ha logrado demostrar claramente un mecanismo fisiopatológico que explique estos resultados. Tampoco se han podido demostrar alteraciones en la función respiratoria. (19, 20) En este estudio observamos que las diferencias basales entre los pacientes con PE y los controles son mínimas, limitadas a características anatómicas (DAT), pero sin traducción funcional, ya que los gradientes y la función sistodiastólica de ambos ventrículos se hallan conservados. Sin embargo, es en el esfuerzo donde se encuentran las diferencias. Estas son consistentes entre sí, dado que se observa un mayor gradiente tricuspídeo, con un área significativamente menor, y una incapacidad para aumentar dicha área. Un aumento del VMC, con un área fija necesariamente elevará el gradiente. A su vez, la aparición más frecuente de signos de disfunción diastólica habla de otra alteración funcional, probablemente producto de la distorsión geométrica tridimensional que sufre el corazón, sobre todo el VD. Estas distorsiones, que son de nacimiento, podrían generar alteraciones funcionales, pero también cabe esperar, por fibrosis, alteraciones intrínsecas de las paredes del corazón.

¿Por qué no presentan todos los pacientes similares alteraciones? Probablemente porque no todos tienen tejidos con igual elasticidad; a su vez, el grado de *pectus* (Haller) es un índice muy general, que no tiene en cuenta otros detalles anatómicos de gran importancia, como qué porción del esternón se halla hundida o el *tilt* (hundimiento hacia la derecha o hacia la izquierda). Nuestro grupo se halla trabajando en índices más precisos para lograr una mejor caracterización de los pacientes con PE. (21)

Las alteraciones demostradas (DAT menor, gradiente tricuspídeo mayor, signos que sugieren disfunción diastólica, comportamiento del AT fija en reposo y en esfuerzo), si bien aparentan ser subclínicas, pueden tener gran repercusión funcional, y probablemente permitan identificar a aquellos pacientes que podrían tener un beneficio potencial con la corrección del PE, con cirugía u otras técnicas. Esta hipótesis se encuentra actualmente en estudio por nuestro grupo y otros. (21, 22)

¿Por qué aparentan ser subclínicas? Porque la mayoría de los pacientes desarrollan una vida normal y no sienten limitaciones; sin embargo, desconocen cuál sería su capacidad máxima de esfuerzo real, la cual en este estudio y en muchos otros se demuestra que está reducida significativamente. Por otro lado, un grado de entrenamiento más importante y otros mecanismos adaptativos hacen que el paciente en particular no note diferencia.

Una limitación importante de nuestro estudio es no haber medido *strain*, por no disponer de la técnica. Pensamos que seguramente en el *strain* se verían reflejadas alteraciones intrínsecas de los tejidos, producto de la distorsión geométrica tridimensional de nacimiento. El bajo número de controles se debió a la dificultad de conseguir voluntarios sanos de una edad equivalente para este tipo de estudios complejos.

La dificultad de las mediciones Doppler en el esfuerzo requiere bicicleta supina, un equipo que guarde las imágenes en formato digital y permita el análisis *off line*. No en todos los casos se logra obtener todas las curvas, aunque en nuestro estudio la factibilidad fue superior al 98%. Los pacientes con PE presentan una dificultad notoria en la ventana apical, donde se realizan la mayoría de las mediciones.

CONCLUSIONES

Los pacientes con PE presentan alteraciones funcionales, probablemente producto de la compresión cardíaca externa, que se evidencian por un DAT significativamente menor, un GDT mayor en el esfuerzo, un AT fija en reposo y en el esfuerzo y signos que sugieren algún grado de DDVI y DDVD. Dichas alteraciones pueden contribuir a explicar la menor *performance* en el esfuerzo.

Agradecimientos

Agradecimiento especial al Dr. Eduardo Fernández Rostello y a la Dra. Silvia Goerner, sin cuya contribución este trabajo hubiera quedado en idea.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lesbo M, Tang M, Nielsen HH, Frøkiær J, Lundorf E, Pilegaard HK, et al. Compromised cardiac function in exercising teenagers with pectus excavatum. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:377-80. <http://doi.org/fbftjh>
2. Reusch CS. Hemodynamic studies in pectus excavatum. *Circulation* 1961;24:1143-50.
3. White JA, Fine NM, Shargall Y. Pectus excavatum with compression of the inferior vena cava: A rare cause of recurrent syncope. *Circulation* 2009;120:1722-4. <http://doi.org/fsq5tc>
4. Yee-Sen Chan Wah Hak, Yeong-Phang Lim, Reginald Liew. Pectus excavatum: Uncommon electrical abnormalities caused by extrinsic right ventricular compression. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;26:324-7. <http://doi.org/bvww7>
5. Theerthakarai R, El-Halees W, Javadpoor S, Khan MA. Severe pectus excavatum associated with cor pulmonale and chronic respiratory acidosis in a young woman. *Chest* 2001;119:1957-61.
6. Tang M, Nielsen HH, Lesbo M, Frøkiær J, Maagaard M, Pilegaard HK, Hjørtedal VE. Improved cardiopulmonary exercise function after modified Nuss operation for pectus excavatum. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1063-7. <http://doi.org/fzrznn>
7. Kowalewski J, Barcikowski S, Brocki M. Cardiorespiratory function before and after operation for pectus excavatum: medium-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:275-9.
8. Guntheroth WG, Spiers PS. Cardiac function before and after surgery for pectus excavatum. *Am J Cardiol* 2007;99:1762-4.
9. Malek MH, Fonkalsrud EW. Cardiorespiratory outcome after corrective surgery for pectus excavatum: A case study. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:183-90. <http://doi.org/bt9m2z>
10. Malek MH, Berger DE, Housh TJ, Marelich WD, Coburn JW, Beck TW. Cardiovascular function following surgical repair of pectus excavatum. A metaanalysis. *Chest* 2006;130:506-16. <http://doi.org/bs245f>
11. Nevriere R, Montaigne D, Benhamed L, Catto M, Edme JL, Matran R, Wurtz A. Cardiopulmonary response following surgical repair of pectus excavatum in adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;40:e77-e82. <http://doi.org/c4nwct>
12. Sade LE, Gulmez O, Eroglu S, Sezgin A, Muderrisoglu H. Non-invasive estimation of right ventricular filling pressure by ratio of early tricuspid inflow to annular diastolic velocity in patients with and without recent cardiac surgery. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:982. <http://doi.org/bvh24d>
13. Malek MH, Fonkalsrud EW, Cooper CB. Ventilatory and cardiovascular responses to exercise in patients with pectus excavatum. *Chest* 2003;124:870-882.
14. Saleh RS, Finn JP, Fenchel M, Moghadam AN, Krishnam M, Abrazado M, et al. Cardiovascular magnetic resonance in patients with pectus excavatum compared with normal controls. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:73. <http://doi.org/c2dkh5>
15. Oezcan S, Attenhofer Jost CH, Pfyffer M, Kellenberger C, Jenni R, Binggeli C, et al. Pectus excavatum: echocardiography and cardiac MRI reveal frequent pericardial effusion and right-sided heart anomalies. *Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2012;13:673-9. <http://doi.org/bvww8>
16. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Echocardiogr* 2010;23:685-713. <http://doi.org/c7kcfb>
17. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Echocardiogr* 2009;22:107-33. <http://doi.org/fw9g99>
18. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T. Recommendation for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314. <http://doi.org/f3rvvj>
19. Morshuis WJ, Folgering HT, Barentsz JO, Cox AL, van Lier HJ, Lacquet LK. Exercise cardiorespiratory function before and one year after operation for pectus excavatum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1403-9.
20. Malek MH, Berger DE, Marelich WD, Coburn JW, Beck TW, Housh TJ. Pulmonary function following surgical repair of pectus excavatum: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;30:637-43. <http://doi.org/b94ppb>
21. Marcelo Martínez-Ferro. Chest wall deformities and corrective procedures. En: Kolvekar SK, Pilegaard HK. Springer International Publishing Switzerland 2016. Chap. 7 Index for Pectus Deformities.
22. Demonstrating relief of cardiac compression with the Nuss minimally invasive repair for pectus excavatum. *J Ped Surg* 2006;41:683-6. <http://doi.org/b5wxjz>