

11205
18
EJ2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



**CAPACIDAD FUNCIONAL Y EVOLUCION DEL
PACIENTE CON FRACCION DE EXPULSION DEL
VENTRICULO IZQUIERDO IGUAL O MENOR DEL
20 % SECUNDARIO A CARDIOPATIA ISQUEMICA**

TESIS DE POSTGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE :
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA**

P R E S E N T A

DRA.CANDIDA TOLEDO ZARATE.

**DIRECTOR DE TESIS.
DR. DAVID SKROMNE KADLUBIK**

MEXICO D.F.

1993

**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.

INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	3
MATERIAL Y METODOS	3
RESULTADOS	5
DISCUSION	11
BIBLIOGRAFIA	18

CAPACIDAD FUNCIONAL Y EVOLUCION DEL PACIENTE CON FRACCION DE EXPULSION DEL VENTRICULO IZQUIERDO IGUAL O MENOR DE 20% SECUNDARIO A CARDIOPATIA ISQUEMICA.

INTRODUCCION

En la falla cardiaca crónica la correlación entre la capacidad de esfuerzo (CE) y la función ventricular (FV) es pobre. En la cardiopatía isquémica los pacientes después de un infarto del miocardio pueden tener una adecuada tolerancia al ejercicio a pesar de tener fracción de expulsión (FE) del ventrículo izquierdo (VI) disminuida de manera significativa; de aquí la hipótesis de que la capacidad de esfuerzo es un marcador independiente de riesgo dentro de un subgrupo de pacientes con FEVI disminuida posterior a infarto del miocardio (1,4,16,24).

Los enfermos con falla ventricular izquierda crónica tienen limitada la tolerancia al ejercicio y el grado de esta limitación es utilizada frecuentemente para la estratificación clínica de los pacientes en categorías sintomáticas, esta clasificación no tiene una adecuada correlación con la FE disminuida.

Aunque se piensa que los síntomas de falla VI están relacionados con la función VI (FVI) y la hemodinamia, las mediciones para cuantificar tal funcionamiento no correlacionan con la CE en sujetos con falla VI (13,14).

La gravedad de la insuficiencia VI frecuentemente se asocia con la medición del funcionamiento cardiovascular obtenido en reposo, pero la relación de éstas medidas con la capacidad funcional no ha sido bien definida en este tipo de pacientes (20).

Los estudios que se utilizan para evaluar la FVI son los radionúcli

dos, angiografía y ecocardiografía, correlacionando la CE con la FE, velocidad de acortamiento ventricular, dimensiones al final de la diástole, cambios en el volúmen trabajo, etc. La relación entre la CE y éstos índices de FV ha sido considerada pobre (5,6).

Tradicionalmente para explicar la intolerancia al ejercicio de los pacientes con falla VI, los investigadores la asocian a las anormalidades de la función sistólica; pero se ha visto que la alteración hemodinámica que más comunmente se encuentra en sujetos con falla VI es el aumento en la presión de llenado del VI durante el reposo ó el ejercicio. Características comunes en los enfermos con insuficiencia VI crónica son la disnea y la fatiga, las cuales limitan la habilidad para el ejercicio y aún las actividades requeridas para la vida diaria. Es importante mencionar que la sensación de disnea puede estar determinada también con el grado de acondicionamiento físico del paciente, de igual manera la fatiga puede estar determinada más por el tipo de ejercicio que por severas anormalidades hemodinámicas (8,17).

Existen varios estudios que mencionan los resultados del tratamiento médico en relación con el quirúrgico en enfermos que tienen daño severo del VI, secundario a cardiopatía isquémica; en éstos se ha visto que el tratamiento quirúrgico prolonga la sobrevida, principalmente en aquellos con FE menor de 30% (31,32,33).

Después de la cirugía de revascularización de "alto riesgo" se ha visto que los pacientes tienen una mayor sobrevida que los tratados médicamente, sin embargo ésta mejoría en la sobrevida no es permanente y la curva de tratamiento médico con la de tratamiento quirúrgico tienden a converger después de cinco años (3,32).

El trasplante cardiaco mejora la sobrevida de los enfermos con síntomas graves de falla cardíaca y FE menor de 20%, pero la CE después del trasplante es menor a lo normal; en cambio la FE mejora de manera significativa (15).

En diversas publicaciones los resultados de tratamiento quirúrgico en individuos con daño severo de la función VI son excelentes y por lo tanto ésta opción de manejo resulta ser prioritaria en éste tipo de enfermos; sin embargo en países como el nuestro aún no existe la experiencia suficiente para realizar éste tipo de procedimientos con resultados satisfactorios, lo cual hace la opción más adecuada por el momento el tratamiento médico. De allí la inquietud de estudiar cuál es la evolución de éste tipo de pacientes en nuestro medio.

OBJETIVO

- Evaluar la evolución clínica en enfermos con daño grave de la función sistólica del VI (FE = ó menor de 20%) secundaria a cardiopatía isquémica.
- Correlacionar la Capacidad de Esfuerzo con la FEVI.

MATERIAL Y METODOS

De mayo de 1989 a julio de 1992 se estudiaron 50 pacientes con cardiopatía isquémica, los cuales presentaban daño miocárdico grave de la función sistólica ventricular izquierda (FE = ó menor de 20%) posterior a infarto del miocardio. No se incluyeron en el estudio a quienes tenían daño miocárdico de otra etiología.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, infarto del miocardio (fecha y localización), ecg (trastornos del ritmo y/ó la conducción), Rx (cardiomegalia, HVCP), ventriculografía por medicina nuclear

(FEVI, movilidad segmentaria), ecocardiograma (ECO) (FEVI, movilidad segmentaria, aneurisma, trombo, insuficiencia mitral), cateterismo cardiaco (FEVI, anatomía coronaria, movilidad segmentaria, aneurisma, insuficiencia mitral), exploración física (datos de falla ventricular izquierda y/o derecha), tratamiento médico, clase funcional al inicio del estudio y posterior al seguimiento (por disnea y angina), tratamiento quirúrgico (revascularización aorto-coronaria, aneurismectomía, endocardiectomía, implante de prótesis), angioplastia, complicaciones y mortalidad.

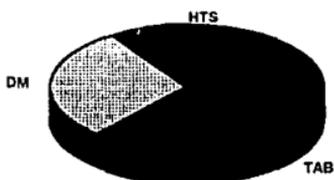
Para el propósito del estudio se le dió importancia a la clase funcional, como base para considerar la capacidad de esfuerzo (intolerancia al ejercicio) manifestada clínicamente por disnea ó fatiga, asociada a disminución de la FEVI; con la seguridad de que éstos pacientes no presentaban clínicamente enfermedad pulmonar y/o valvular primaria.

Esta evaluación de la CF se realizó al inicio del estudio en un promedio de cuatro a seis semanas después de la detección de daño miocárdico grave y posteriormente su evolución en un lapso no menor de seis meses en la mayoría de los casos.

El seguimiento de éstos enfermos fué mediante valoración clínica en el Hospital de Cardiología C.M.N. ó bien por vía telefónica.

RESULTADOS

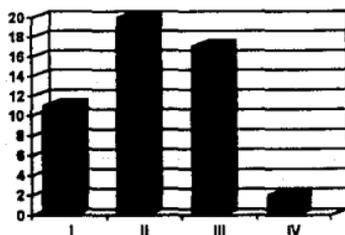
Figura 1



Factores de riesgo

TAB (TABAQUISMO) 78% DM (DIABETES MELLITUS) 46%
HTS (HIPERTENSION ARTERIA SISTEMICA) 34%

Figura 2



Clase funcional al inicio del estudio

El grupo de estudio está formado por 50 pacientes (45 hombres y 5 mujeres) con edad promedio de 55.8 años (extremos de 24 a 76).

Los principales factores de riesgo se muestran en la fig.1

Al inicio del estudio 11(22%) estaban en CF I, 20(40%) en CF II, 17(34%) en FC III y dos(4%) en CF IV (fig. 2); 52% limitados por angina.

La FE promedio por cateterismo cardíaco fué de 14% con extremos de 10 a 20%, corroborada por medicina nuclear y ECO.

Figura 3

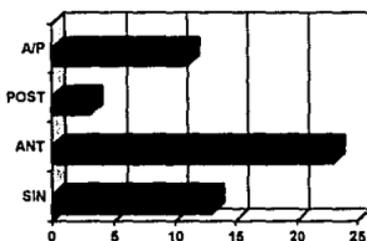


antpos (antero posterior) ant (anterior)
Localización del infarto

En 27 pacientes el infarto se localizó en la cara anterior y en 23 tanto en la cara anterior como posterior (fig.3).

Respecto al número de infartos: 26 (52%) tuvieron un infarto, 19 (38%) dos y cinco (10%) tres.

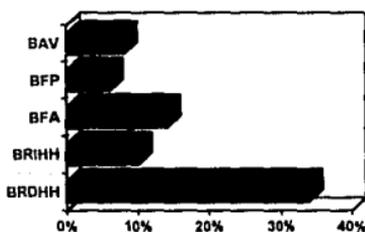
Figura 4



número de casos
Localización de isquemia en el ECG

En el seguimiento electrocardiográfico 13 casos no presentaron isquemia, en 23 se encontró en la cara anterior, tres en la posterior y en 11 fué mixta (fig.4).

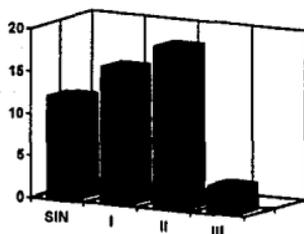
Figura 5



Trastornos de la conducción

En 36 enfermos (72%) se encontró algún trastorno de la conducción: BRDHH 17(34%), BRIHH cinco(10%), BFARIHH 7(14%), BFPRIHH tres(6%), BAV 1er GDO cuatro (8%) (fig.5). Todos con ritmo sinusal.

Figura 6



Cardiomegalia radiológica

En la radiografía de tórax mediante medición del índice cardio-torácico no se encontró cardiomegalia (CDM) en 12 casos, con CDM-I 16, CDM-II 19 y CDM-III tres (fig.6); el 54% con hipertensión venocapilar pulmonar principalmente grado I y II.

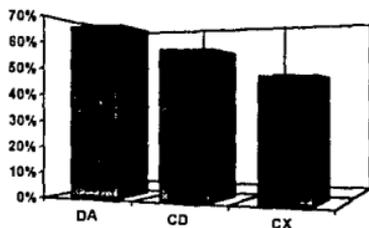
Figura 7



Número de vasos afectados

El 17% de los casos tenían enfermedad de un vaso, 26% de dos vasos y 57% de tres (fig.7).

Figura 8



Vasos afectados

La arteria descendente anterior se vió afectada en 66% de los casos, la coronaria derecha en 56% y la circunfleja en 46% (fig.8). También en el cateterismo cardíaco se encontró aneurisma en ocho estudios (de los cuáles se habían diagnosticado por ECO 5), trombo en el VI en nueve e insuficiencia mitral en seis (corroborados también por ECO).

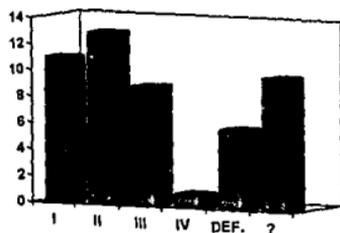
Tabla 1

Resultados de cirugía cardiovascular.

*Revascularización aorto-coronaria	2
Aneurismectomía	1
Revascularización y aneurismectomía	1
Revascularización, aneurismectomía e implante de prótesis mitral	1
*Aneurismectomía y endocardiectomía	1

Respecto a los resultados de cirugía encontramos tres pacientes complicados** (tabla 1): uno falleció en el postoperatorio inmediato por insuficiencia renal aguda y evento vascular cerebral (EVC), los otros dos fueron sometidos a angioplastia de un puente presentandose en un caso EVC y en el otro infarto agudo del miocardio complicado con choque cardiogénico, fibrilación ventricular y muerte; los tres restantes actualmente vivos.

Figura 9



Clase funcional actual

En un período de seguimiento promedio de 23 meses (DS 18) con extremos de uno a 62, 11 enfermos están en CF-I, 13 en CF-II, nueve en CF-III, uno en CF-IV, seis fallecieron y en 10 se desconoce su evolución (fig.9)

DISCUSION

La función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) y la capacidad de esfuerzo (CE) no tienen una adecuada correlación en pacientes con falla cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica, por lo que debe asociarse a la influencia de otros factores entre los que se incluyen: isquemia residual, función diastólica del VI, función del ventrículo derecho (VD), anormalidades bioquímicas e histológicas en el músculo esquelético así como su flujo sanguíneo, condiciones del funcionamiento pulmonar (perfusión-ventilación), anormalidades neurohumorales que incluyen la disminución de la sensibilidad y densidad de los beta-receptores, su contribución a la disminución de la respuesta inotrópica y cronotrópica al ejercicio, etc. (1,5).

A continuación se mencionan algunos aspectos interesantes respecto a los factores previamente enunciados.

Existe una asociación entre los índices de llenado ventricular y la tolerancia al ejercicio, lo que sugiere que la función diastólica juega un papel importante para determinar la limitación al ejercicio. Si la distensibilidad en reposo es pobre o hay una pobre adaptación al ejercicio, el llenado ventricular se atenúa y por consiguiente el volumen trabajo puede estar reducido en presencia de presión de llenado aumentada. Los cambios en la presión de llenado del VD se han asociado con mejoría en la tolerancia al ejercicio, lo que sugiere que los pacientes con decremento pronunciado en la presión de llenado del VI y VD después de terapia vasodilatadora, pueden mostrar mejoría por mayor tiempo en la CE e incluso liberarse de los síntomas (5,8,17).

Existe una importante interacción entre el VD y el VI en la falla ventricular izquierda. La sobrecarga crónica del VD puede ser importante no sólo por sus efectos en el septum interventricular, sino también por la activación de receptores, que pueden llevar a —

retención de líquidos y secreción de sustancias vasoconstrictoras. La función ventricular derecha puede deprimirse progresivamente como resultado de hipertensión arterial pulmonar consecuencia de la transmisión retrógrada de la elevación de las presiones del corazón izquierdo y capilar pulmonar(2,13,22,23).

Resulta lógico considerar que la CE en sujetos con falla cardíaca crónica puede relacionarse con la FE del VD, ya que se ha demostrado que los cambios en la FEVD ó en la presión de llenado muestran una correlación estrecha con cambios en la tolerancia al ejercicio máxima ó submáxima (17).

La FEVD en reposo correlaciona significativamente con la CE en los pacientes con falla VI crónica, pero la FEVI no tiene éste mismo resultado en los mismos pacientes; éstas observaciones sugieren un papel importante de la circulación pulmonar y del VD en la determinación de la CE en éstos sujetos; los cambios en la FEVD pueden ser predictivos de alteraciones en la capacidad funcional mayormente que los cambios en la FEVI.

Se ha visto que al reducir la presión arterial pulmonar y la presión del VD hay mejoría en la CE en sujetos con falla VI crónica. En éstos casos la limitación de la CE se atribuye a el deterioro del funcionamiento VI que conduce a un excesivo incremento de la presión capilar pulmonar y disnea prematura ó inadecuado gasto cardíaco (GC) y fatiga muscular temprana(20,21).

El incremento en la presión pulmonar capilar en cuña puede limitar la tolerancia al ejercicio no sólo por causar anomalías ventilatorias sino también por incremento de las resistencias pulmonares totales y de ésta manera limitar la habilidad del VD para incrementar el GC, el llenado del VI y disminuir el flujo sistémico, y de manera importante el flujo sanguíneo al músculo esquelético durante el ejercicio (13,17).

En vista de que los pacientes con falla cardíaca crónica tienen la hemodinamia pulmonar alterada, resulta lógico considerar que la

administración crónica de drogas que reducen las presiones cardíacas derechas y pulmonares muestran incremento en la CE(5,13).

Desde otro punto de vista se sabe que existen mecanismos neurohumorales anormales que contribuyen a la reducción del funcionamiento del corazón durante el ejercicio en sujetos con falla cardíaca crónica. Aunque la concentración de catecolaminas generalmente se encuentra incrementada en éstos casos, la respuesta simpática se atenúa durante el ejercicio; así mismo las anomalías en la densidad de los beta-receptores contribuye a la reducción de la función contractil, éstos receptores se ha visto que tienen menor sensibilidad a la estimulación beta-agonista tanto endógena como exógena.

En animales con falla cardíaca, se ha demostrado alteración refleja en los barorreceptores que puede contribuir a la disminución de la respuesta cronotrópica ó a la disminución de la presión sistólica durante el ejercicio, lo que contribuye a anomalías en la perfusión periférica(5).

Un gran número de sujetos con disfunción del VI tienen activación del sistema nervioso, como son aumento de la norepinefrina, la arginina-vasopresina, factor natriurético auricular plasmáticos, mientras la actividad de la renina circulante se mantiene dentro de límites normales (28).

Durante el ejercicio el GC y el flujo sanguíneo de los miembros inferiores disminuye progresivamente; se ha observado que la diferencia arterio-venosa (AV) de oxígeno en los miembros inferiores durante el ejercicio es mayor en los pacientes con falla cardíaca que en las personas normales. Estos estudios sugieren que la intolerancia al ejercicio en éstos sujetos se debe principalmente a problema en la disponibilidad de oxígeno por el músculo esquelético.

La diferencia A-V sistémica de oxígeno es mayor a la normal durante el ejercicio en éste grupo de estudio, por una respuesta --

compensadora a la disminución del flujo sanguíneo.

El daño del VI conduce a disminución del flujo de nutrientes al músculo en ejercicio, lo cual incrementa la glicólisis, produce acumulación de lactato y fatiga principalmente de músculos de miembros inferiores. Tal hipoperfusión es relacionada primariamente a disminución en el GC, pero puede ser exacerbada por el deterioro en la capacidad del lecho vascular para dilatarse como respuesta a isquemia ó al estímulo de hipoxia, posiblemente porque hay un incremento en el contenido de sodio en la pared del vaso arterial(17).

La fatiga del músculo esquelético asociada con metabolismo anaeróbico temprano es un factor primario que limita la tolerancia al ejercicio en sujetos con falla cardíaca crónica. La hipoperfusión de éste músculo conduce a la producción temprana de lactato, además de que se ha identificado una reducción de la actividad enzimática aeróbica. La acumulación temprana de lactato sanguíneo durante el ejercicio, demuestra una glicólisis acelerada y glicogenólisis, en relación con sujetos normales(11,29,30).

En vista de que el aumento en la presión de llenado del VI es el factor hemodinámico más importante que contribuye a la intolerancia al ejercicio en la falla cardíaca crónica, se ha demostrado en varios estudios que sólo las drogas que producen un decremento sustancial en la presión de llenado del VI y VD en reposo, mejoran la tolerancia al esfuerzo, tales agentes incluyen digitálicos, diuréticos, venodilatadores de acción directa(dinitrato de isosorbide), inhibidores de la ECA (captopril y enalapril) y los inhibidores de la fosfodiesterasa(17).

La acción primaria de los vasodilatadores en la vasculatura periférica, sin afectar directamente el GC ó la función ventricular ha sido utilizada para evidenciar la importancia del soporte periférico para determinar la CE.

Los beneficios hemodinámicos con la administración de vasodilata

dores en forma aguda no siempre consisten en mejorar la CE, aunque en forma crónica los inhibidores de la ECA y los nitratos generalmente mejoran el funcionamiento en ejercicio en pacientes con falla cardíaca crónica; ésta mejoría puede estar relacionada con los cambios en el flujo sanguíneo del músculo esquelético.

Se sugiere que la perfusión y la actividad del músculo esquelético puede ser intrínsecamente mejorada, ya que como se mencionó previamente se encuentra disminuída la perfusión del músculo, lo cual se relaciona con anaerobiosis, y la pobre tolerancia al ejercicio puede explicarse por un metabolismo anaeróbico temprano y acidosis metabólica. Hay una disociación entre efectos benéficos hemodinámicos agudos y a largo plazo en la CE después de tratamiento vasodilatador, lo cual puede sugerir la posibilidad de un acondicionamiento periférico en determinado período de tiempo, en el cual el músculo esquelético se adapte a una capacidad metabólica para mejorar la hemodinamia central y presumiblemente la liberación de oxígeno.

El mecanismo más importante por el cual las drogas vasodilatadoras y los agentes inotrópicos positivos reducen la presión de llenado del VI en la falla cardíaca crónica es ejerciendo una acción favorable en la relación presión-volumen diastólico del VI más que por reducción del volumen VI.

Aunque todos los vasodilatadores y los agentes inotrópicos positivos actúan mejorando la función sistólica, muchas drogas son capaces de realzar el funcionamiento diastólico durante la terapia a largo plazo.

Estos hallazgos sugieren que las anomalías en la función diastólica pueden ser más importantes que la función sistólica como un determinante principal en la intolerancia al ejercicio(5,17,18,19).

La terapia con inhibidores de la ECA mejora la sobrevida en éste tipo de pacientes, sugiriendo que el sistema renina-angiotensina juega un papel importante en la patogénesis de la falla cardíaca --

sintomática(28).

En conclusión se considera que ambos ventrículos contribuyen a la capacidad de esfuerzo; la función sistólica del corazón es sólo parte de la limitación al ejercicio en éstos pacientes. La función diastólica en ambos lados del corazón y los factores periféricos, tales como la resistencia vascular sistémica, el retorno venoso y la extracción de oxígeno local también contribuyen. Así mismo juegan un papel importante el funcionamiento pulmonar, los mecanismos neurohumorales y la bioquímica del músculo esquelético.

Existen dos situaciones respecto al estudio de la función ventricular: 1) en contadas excepciones los índices de función ventricular que se realizan son en reposo, el funcionamiento ventricular, volúmen ó los cambios hemodinámicos que ocurren durante el esfuerzo no se cuantifican por la dificultad de obtener imágenes radionúclidas precisas ó mediciones hemodinámicas durante el esfuerzo. 2) la mayoría de los estudios se realizan en pacientes en posición supina y debemos considerar que existen diferencias hemodinámicas entre la posición supina y ortostática.

En resumen existe una pobre relación entre la capacidad de esfuerzo y los índices de función ventricular en reposo, aunque curiosamente tanto la fracción de expulsión y la capacidad de esfuerzo se han considerado como adecuados predictores en el pronóstico(5,23,27).

Este estudio demuestra que la estimación de la CE, valorada mediante la CF es independiente de la medición de la FEVI, considerando que se trata de un grupo con daño grave de la función sistólica del VI .

Llama la atención que más del 50 % de los pacientes se encuentran en adecuada CF (I y II) tanto al inicio del estudio (31 casos) como al final del seguimiento (24 casos) tomando en cuenta en éstos últimos que desconocemos la evolución de 10 enfermos (fig.2 y 9).

Resulta obvio por el tipo de pacientes que la afección del músculo cardíaco es extensa (fig.3) y por lo tanto la mayoría de los casos tienen enfermedad trivascular (fig.7 y 8), e incremento de la frecuencia de presentación de trastornos de la conducción (fig.5) Los resultados respecto al tratamiento quirúrgico no son alentadores en contraste con la respuesta al tratamiento médico ya que el 50 % presentaron complicaciones (tabla 1). Con lo anterior vemos que la sobrevida en este grupo de estudio no es tan mala como pudiera esperarse, tanto en la cantidad como en la calidad de vida únicamente con tratamiento médico, en vista de no poder ofrecer mejor alternativa de manejo en nuestro medio por el momento.

BIBLIOGRAFIA

1. Pilote L, Silberberg J, Lisbona R. Prognosis in patients with low left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. Importance of exercise capacity. *Circulation* 1989;80:1636-41.
2. Shah PK, Maddahi J, Stanisloff HM, et al. Variable spectrum and prognostic implications of left and right ventricular ejection fractions in patients with and without clinical heart failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986;58:387-93.
3. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery: Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985;312:1665-71.
4. Bengue W, Litchfield RL, Marcus LM. Exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1980;61:955-59.
5. Myers J, Froelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1991;115:377-86.
6. Higginbotham MB, Morris KG, Conn EH, et al. Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983;51:52-60.
7. Litchfield RL, Kerber RE, Bengue JW, et al. Normal exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction: compensatory mechanisms. *Circulation* 1982;66:129-34.
8. Pouleur H, Hanet C, Rousseau MF. Relation of diastolic function -

and exercise capacity in ischemic left ventricular dysfunction. Role of beta-agonists and beta-antagonists. *Circulation* 1990;82(2 Suppl):189-96.

9. Roubin GS, Anderson SD, Shen WF, et al. Hemodynamic and metabolic basis of impaired exercise tolerance in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:986-94.

10. Wilson JR, Ferraro N. Exercise intolerance in patients with chronic left heart failure: relation to oxygen transport and ventilatory abnormalities. *Am J Cardiol* 1983;51:1358-63.

11. Wilson JR, Martin JL, Schwartz D. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 1984;69:1079-87.

12. Sullivan MJ, Higgenbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988; 78:506-15.

13. Baker BJ, Wilen MM, Boyd CM, et al. Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol* 1984;54:596-99.

14. Franciosa JA, Baker BJ. Relation of pulmonary and systemic hemodynamics to exercise capacity in left ventricular failure (abstr). *Clin Res* 1983;31:865A.

15. Stevenson LW, Sietsema K, Tillisch JH, et al. Exercise capacity for survivors of cardiac transplantation or sustained medical therapy for stable heart failure. *Circulation* 1990;81:78-85.

16. Conn EH, Williams RS, Wallace AG. Exercise responses before -

and after physical conditioning in patients with severely depressed left ventricular function. *Am J Cardiol* 1982;49:296-300.

17. Packer M. Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 1990;81(suppl III):III-78-III-86.

18. Cowley AJ, Stainer K, Rowley JM. Abnormalities of the peripheral circulation and respiratory function in patients with severe heart failure. *Br Heart J* 1986;55:75-80.

19. Packer M. Mechanisms of nitrate action in patients with severe left ventricular failure. Conceptual problems with the theory of venosequestration. *Am Heart J* 1985;110:259-64.

20. Franciosa JA, Park M, Barry TL. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981;47:33-39.

21. Franciosa JA, Bajer BJ, Seth L. Pulmonary versus systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients with chronic left ventricular failure. *Am Heart J* 1985;110:807-13.

22. Baker BJ, Wilen MM, Boyd CM. Right ventricular ejection as a predictor of changes in exercise capacity in heart failure (abstr). *Circulation* 1984;70:(suppl II):II-156.

23. Morrison AD, Stovall RJ, Barbieri C. Left and right ventricular systolic function and exercise capacity with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1079-1083.

24. Franciosa JA, Ziesche S, Wilen M. Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure. *Am J Med* 1979;67:460-66.

25. Kohli SR, Disciascio G, Cowley MJ, et al. Coronary angioplasty in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:807-11.

26. Taylor GJ, Robinovich E, Mikell FL, et al. PTCA as palliation for patients considered poor surgical candidates. *Am Heart J* 1986;111:840-4.

27. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:434-9.

28. Francis SG, Benedict C, Johnstone ED, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. *Circulation* 1990;82:1724-9.

29. Sullivan MJ, Green JH, Cobb RF. Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure. Relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. *Circulation* 1991;84:1597-1607.

30. Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. *Circulation* 1988;78:320-6.

31. Freeman AP, Walsh WF, Giles RW, et al. Early and long-term results of coronary artery bypass grafting with severely depressed left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1984;54:749-54.

32. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS).

Circulation 1983;68:785-95.

33. Pigott JD, Kouchoukos NT, Oberman A. Late results of surgical and medical therapy for patients with coronary artery disease and depressed left ventricular function. J Am Coll Cardiol 1985;5:1036-45.