

## Flujo sanguíneo muscular y gasto cardíaco durante el ejercicio; la circulación coronaria y la cardiopatía isquémica



En este capítulo plantearémos: 1) el flujo sanguíneo hacia los músculos esqueléticos y 2) el flujo sanguíneo coronario hacia el corazón. La regulación de cada uno de ellos se consigue principalmente mediante el control local de la resistencia vascular en respuesta a las necesidades metabólicas del tejido muscular.

Además, se comentan otros aspectos relacionados, como: 1) el control del gasto cardíaco durante el ejercicio; 2) las características de los ataques cardíacos, y 3) el dolor de la angina de pecho.

### Flujo sanguíneo en el músculo esquelético y regulación del flujo sanguíneo durante el ejercicio

El ejercicio extenuante es una de las situaciones más estresantes a las que se enfrenta el sistema circulatorio normal, debido a que la masa corporal de músculo esquelético del organismo es muy grande y toda ella necesita grandes cantidades de flujo sanguíneo. Asimismo, el gasto cardíaco debe aumentar entre 4-5 veces con respecto a lo normal en una persona que no es atleta, o entre 6-7 veces en un atleta bien entrenado.

#### Velocidad del flujo sanguíneo a través de los músculos

*Durante el reposo*, el flujo sanguíneo a través de músculo esquelético es de 3-4 ml/min/100 g de músculo. *Durante el ejercicio extremo* del atleta bien entrenado el flujo puede aumentar 15-25 veces, hasta 50-80 ml/min/100 g de músculo.

**Flujo sanguíneo durante las contracciones musculares.** En la figura 21-1 se muestra un registro de los cambios de flujo sanguíneo en los músculos de la pantorrilla de una persona durante el ejercicio muscular *rítmico* intenso. Obsérvese que el flujo aumenta y disminuye con cada contracción muscular. Al final de las contracciones el flujo sanguíneo se mantiene muy alto durante algunos segundos, pero después vuelve gradualmente a la normalidad durante los minutos siguientes.

La causa de este flujo menor durante la fase de contracción muscular del ejercicio es la compresión de los vasos sanguíneos por el músculo contraído. El flujo sanguíneo puede detenerse casi completamente durante la contracción *tetánica* intensa, que provoca la compresión mantenida de los vasos sanguíneos, pero al hacerlo se provoca el debilitamiento rápido de la contracción.

**Aumento del flujo sanguíneo en los capilares musculares durante el ejercicio.** Durante el reposo algunos capilares musculares tienen un flujo sanguíneo pequeño o nulo, pero durante el ejercicio extenuante todos ellos se abren. Esta apertura de los capilares dormientes disminuye la distancia que deben recorrer el oxígeno y otros nutrientes desde los capilares hacia las fibras musculares que se contraen y, a veces, contribuye a un aumento de 2-3 veces de la superficie capilar a través de la cual el oxígeno y los nutrientes difunden desde la sangre.

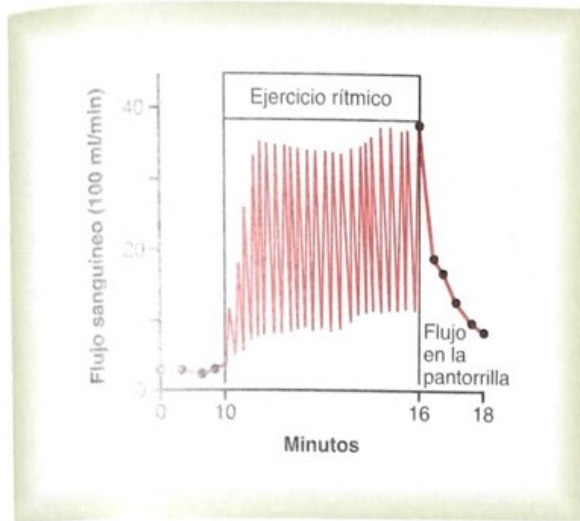


Figura 21-1

Efectos del ejercicio muscular sobre el flujo sanguíneo en la pantorrilla durante una contracción rítmica enérgica. El flujo sanguíneo fue mucho menor durante las contracciones que entre ellas. (Adaptado de Barcroft y Dornhorst: *J Physiol* 109:402, 1949.)

### Control del flujo sanguíneo a través de los músculos esqueléticos

**Regulación local: la disminución de oxígeno en el músculo aumenta mucho el flujo.** El incremento enorme del flujo sanguíneo muscular que se produce durante la actividad del músculo esquelético se debe principalmente a los efectos químicos que actúan directamente sobre las arteriolas musculares, provocando su dilatación. Uno de los efectos químicos más importantes es la reducción del oxígeno en los tejidos musculares, es decir, durante la actividad muscular el músculo usa el oxígeno rápidamente, disminuyendo la concentración de oxígeno en los líquidos tisulares. A su vez, se produce la vasodilatación arteriolar local porque las paredes arteriolas no pueden mantener la contracción en ausencia de oxígeno y porque la deficiencia de oxígeno provoca la liberación de sustancias vasodilatadoras. La sustancia vasodilatadora más importante es, probablemente, la adenosina, pero según los datos experimentales ni siquiera la perfusión de cantidades enormes de adenosina directamente en la arteria muscular puede mantener la vasodilatación en el músculo esquelético durante más de unas 2 horas.

Por fortuna, quedan otros factores vasodilatadores que continúan manteniendo el flujo sanguíneo capilar aumentado mientras continúa el ejercicio, incluso después de que los vasos sanguíneos musculares se hayan vuelto insensibles a los efectos vasodilatadores de la adenosina. Estos factores son: 1) iones potasio; 2) trifosfato de adenosina (ATP); 3) ácido láctico, y 4) dióxido de carbono. Aún no conocemos cuantitativamente la importancia de cada uno de ellos en el incremento del flujo sanguíneo muscular durante la actividad muscular; este tema ya se comentó con más detalle en el capítulo 17.

**Control nervioso del flujo sanguíneo muscular.** Además de los mecanismos vasodilatadores tisulares locales, los

músculos esqueléticos están provistos de nervios vasoconstrictores simpáticos y (en algunas especies animales) también nervios vasodilatadores simpáticos.

**Nervios vasoconstrictores simpáticos.** Las fibras nerviosas vasoconstrictoras simpáticas segregan *noradrenalina* en sus terminaciones nerviosas. Cuando se alcanza la activación máxima, el flujo sanguíneo puede disminuir a través de los músculos en reposo, hasta tan sólo la mitad o un tercio de lo normal. Esta vasoconstricción tiene una importancia fisiológica en el *shock* circulatorio y durante otros períodos de estrés, cuando es necesario mantener una presión arterial normal o incluso alta.

Además de la noradrenalina segregada en las terminaciones nerviosas vasoconstrictoras simpáticas, la médula de las dos glándulas suprarrenales también segrega grandes cantidades de noradrenalina e incluso más adrenalina en la sangre circulante durante el ejercicio extenuante. La noradrenalina circulante actúa en los vasos musculares provocando un efecto vasoconstrictor similar al provocado por la estimulación directa de los nervios simpáticos. No obstante, la adrenalina tiene un ligero efecto vasodilatador porque excita más los receptores betaadrenérgicos de los vasos, que son receptores vasodilatadores, que los receptores alfa, que son vasoconstrictores, especialmente cuando se activan por noradrenalina. Estos receptores se comentan en el capítulo 60.

### Reajustes circulatorios en el organismo durante el ejercicio

Durante el ejercicio se producen tres factores principales que son esenciales para que el sistema circulatorio pueda aportar el enorme flujo sanguíneo que necesitan los músculos, y son: 1) la descarga en masa del sistema nervioso simpático por todo el organismo con efectos estimuladores consecuentes sobre toda la circulación; 2) el aumento de la presión arterial, y 3) el aumento del gasto cardíaco.

#### Efectos de una descarga simpática en masa

Al inicio del ejercicio las señales se transmiten no sólo desde el cerebro hacia los músculos para provocar la contracción, sino también hacia el centro vasomotor para iniciar una descarga simpática en masa por todo el organismo. Simultáneamente, se atenúan las señales parasimpáticas hacia el corazón. Por tanto, se consiguen tres efectos circulatorios principales.

*En primer lugar, el corazón se estimula simultáneamente con una frecuencia cardíaca mayor y un aumento de la función de bomba, como consecuencia de la estimulación simpática del corazón más la liberación de la inhibición parasimpática normal en ese órgano.*

*En segundo lugar, la mayoría de las arteriolas de la circulación periférica se contraen con fuerza, excepto las arteriolas de los músculos activos, en los que la vasodilatación es muy importante por los efectos vasodilatadores locales que se producen en ellos, como ya hemos comentado. Es decir, el corazón se estimula para aportar el aumento del flujo sanguíneo que necesitan los músculos, mientras que, al mismo tiempo, se reduce temporalmente el flujo sanguíneo que atraviesa la mayoría de las zonas no musculares del organismo, con lo que «prestan» temporalmente su aporte*

de sangre hacia los músculos. Con ello se consigue hasta 2 l/min de flujo sanguíneo extra hacia los músculos, lo que es muy importante cuando se piensa en una persona que corre durante toda su vida: un aumento de la velocidad de la carrera, aunque sea pequeño, puede marcar la diferencia entre la vida y la muerte. Dos de los sistemas circulatorios periféricos, los *sistemas coronario y cerebral*, se mantienen al margen de este efecto vasoconstrictor porque ambas zonas tienen una escasa inervación vasoconstrictora, por fortuna, porque ambos son tan esenciales para el ejercicio como lo son los músculos esqueléticos.

En tercer lugar, las paredes musculares de las venas y de otras zonas de capacitancia de la circulación se contraen *potentemente*, lo que *aumenta* en gran medida la *presión media del llenado sistémico*. Como aprendimos en el capítulo 20, éste es uno de los factores más importantes que favorecen el aumento del retorno de sangre venosa hacia el corazón y, por tanto, el incremento del gasto cardíaco.

### Aumento de la presión arterial durante el ejercicio: una consecuencia importante del aumento de la estimulación simpática

Uno de los efectos más importantes del aumento de la estimulación simpática en el ejercicio consiste en aumentar la presión arterial, como consecuencia de muchos factores estimuladores como son: 1) la vasoconstricción de las arteriolas y pequeñas arterias en la mayoría de los tejidos del organismo, excepto los músculos activos; 2) aumento de la actividad de bombeo por el corazón, y 3) un gran aumento de la presión media del llenado sistémico causado principalmente por la contracción venosa. Estos efectos, actuando en conjunto, prácticamente siempre aumentan la presión arterial durante el ejercicio. Este aumento puede ser de tan sólo 20 mm Hg o hasta de 80 mm Hg, dependiendo de las condiciones en las cuales se realice el ejercicio. La respuesta nerviosa simpática se produce por todo el organismo aunque las condiciones del ejercicio sean tensas, siempre que se usen sólo algunos músculos. En los pocos músculos activos se produce vasodilatación, pero el efecto es principalmente la vasoconstricción en todo el organismo y a menudo el incremento de la presión arterial media llega hasta 170 mm Hg. Esta situación podría producirse en una persona que está de pie en una escalera y clava un clavo con un martillo en el techo. La tensión de la situación es evidente.

Por el contrario, cuando una persona realiza un ejercicio masivo que implica a todo el organismo, como correr o nadar, el aumento de la presión arterial a menudo es de sólo 20-40 mm Hg. Esta falta de aumento de la presión es consecuencia de la vasodilatación extrema que se produce simultáneamente en grandes masas de músculo activo.

**¿Por qué es importante el aumento de la presión arterial durante el ejercicio?** Cuando los músculos se estimulan al máximo en un experimento de laboratorio, pero sin permitir que aumente la presión arterial, el flujo sanguíneo muscular raramente aumenta más de ocho veces. Aun así, sabemos por los estudios que el flujo sanguíneo de los corredores de maratón puede aumentar desde tan sólo 1 l/min en todo el organismo durante el reposo hasta al menos 20 l/min durante la actividad máxima. Por tanto, está claro que el flujo sanguíneo muscular puede aumen-

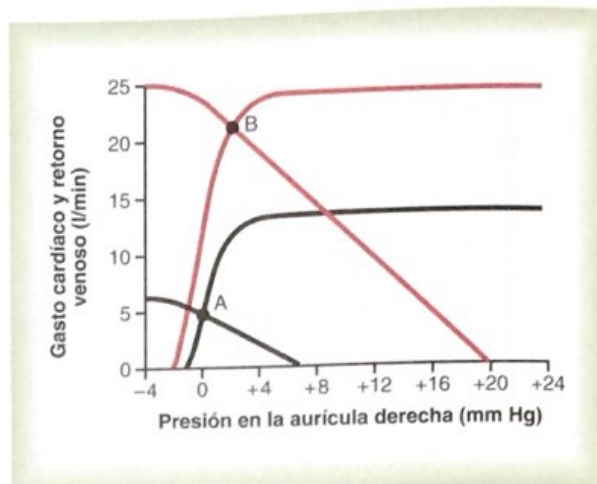


Figura 21-2

Análisis gráfico del cambio del gasto cardíaco y de la presión en la aurícula derecha cuando comienza un ejercicio extenuante. Curvas negras, circulación normal. Curvas rojas, ejercicio intenso.

tar mucho más de lo que se consigue en el sencillo experimento de laboratorio que hemos comentado. ¿Cuál es la diferencia? Principalmente, que la *presión arterial aumenta durante el ejercicio normal*. Supongamos, por ejemplo, que la presión arterial aumenta un 30%, un incremento habitual durante el ejercicio intenso. Este incremento del 30% provoca que una fuerza un 30% mayor empuje la sangre a través de los vasos del tejido muscular, pero no es el único efecto importante; la presión extra también estira las paredes de los vasos tanto que el flujo muscular total aumenta más de 20 veces por encima de lo normal.

### Importancia del aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio

Durante el ejercicio se producen muchos efectos fisiológicos diferentes para aumentar el gasto cardíaco en proporción al grado de ejercicio. De hecho, la capacidad del sistema circulatorio de proporcionar el aumento del gasto cardíaco necesario para aportar el oxígeno y otros nutrientes hacia los músculos durante el ejercicio es tan importante como la fuerza de los propios músculos para establecer el límite del trabajo muscular continuado. Por ejemplo, los corredores de maratón que pueden aumentar su gasto cardíaco al máximo son, normalmente, las mismas personas que marcan récords.

**Análisis gráfico de los cambios del gasto cardíaco durante el ejercicio intenso.** En la figura 21-2 se muestra un análisis gráfico del gran aumento del gasto cardíaco que se produce durante un ejercicio intenso. El gasto cardíaco y las curvas de retorno venoso que se cruzan en el punto A proporcionan el análisis de la circulación normal, y el cruce en el punto B analiza el ejercicio intenso. Obsérvese que el gran aumento del gasto cardíaco requiere cambios significativos tanto de la curva de gasto cardíaco como de la curva de retorno venoso, de la siguiente forma.

El aumento de la curva de gasto cardíaco se entiende fácilmente. Es consecuencia casi totalmente de la estimulación simpática del corazón que provoca que: 1) la fre-

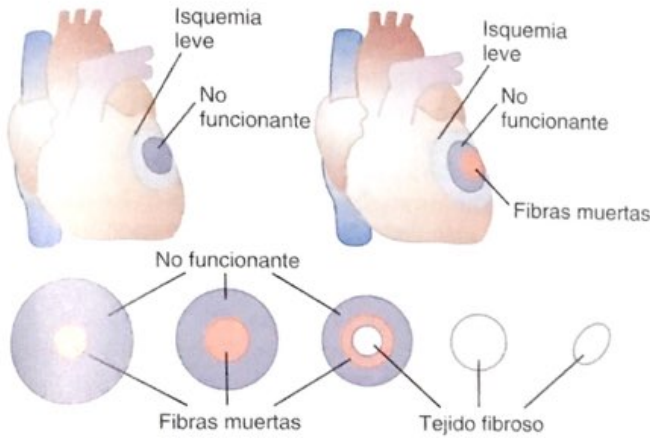


Figura 21-8

Parte superior, superficie pequeña y grande de isquemia coronaria. Parte inferior, etapas de la recuperación de un infarto de miocardio.

paciente con una pequeña zona de isquemia muscular y en la parte derecha se muestra una gran zona de isquemia. Cuando la zona de isquemia es pequeña la muerte de los miocitos es escasa o nula pero parte del músculo queda temporalmente no funcional porque recibe una nutrición inadecuada que apoye la contracción muscular.

Cuando la superficie afectada por la isquemia es extensa, parte de las fibras musculares del centro de la zona mueren rápidamente, en 1-3 horas cuando la interrupción del aporte sanguíneo coronario es total. Inmediatamente alrededor de la zona muerta hay una zona no funcional en la que fracasa la contracción y también la conducción del impulso. Después, rodeando circunferencialmente la zona no funcional hay otra zona que aún se contrae, pero muy débilmente debido a la isquemia leve.

**Sustitución del músculo muerto por tejido cicatrizal.** En la parte inferior de la figura 21-8 se muestran las distintas etapas de recuperación tras un infarto de miocardio extenso. Poco después de la oclusión mueren las fibras musculares del centro de la zona isquémica. Después, en los días siguientes, esta zona de fibras muertas se hace mayor porque muchas de las fibras marginales sucumben finalmente a la isquemia prolongada. Al mismo tiempo, gran parte del músculo no funcional se recupera debido al aumento de tamaño de los canales arteriales colaterales que nutren el borde exterior de la zona infartada, después de un período que varía entre unos días y tres semanas la mayoría del músculo no funcional se vuelve funcional de nuevo o muere. Mientras tanto, comienza a desarrollarse tejido fibroso entre las fibras muertas porque la isquemia estimula el crecimiento de los fibroblastos y favorece el desarrollo de una cantidad de tejido fibroso mayor de lo normal. Por tanto, el tejido muscular muerto va siendo sustituido gradualmente por tejido fibroso. Después, el tejido cicatrizal puede hacerse más pequeño en un período de varios meses a un año debido a la propiedad general del

tejido fibroso de sufrir una contracción y disolución progresivas.

Por último, las zonas normales del corazón sufren una hipertrofia gradual para compensar la pérdida de la musculatura cardíaca muerta, al menos parcialmente. El corazón se recupera casi total o parcialmente en unos meses, utilizando todos estos medios.

### Valor del reposo en el tratamiento del infarto de miocardio.

El grado de muerte celular cardíaca se encuentra determinado por el grado de isquemia y de trabajo del músculo cardíaco. Cuando el trabajo cardíaco aumenta mucho, como sucede durante el ejercicio, con una tensión emocional importante o como consecuencia de la fatiga, el corazón necesita más oxígeno y otros nutrientes para mantener la vida. Además, los vasos sanguíneos anastomóticos que aportan la sangre a las zonas isquémicas del corazón también deben nutrir las zonas del corazón que nutre normalmente. Cuando el corazón se vuelve excesivamente activo, los vasos de la musculatura normal se dilatan mucho, lo que permite que la mayoría del flujo sanguíneo entre en los vasos coronarios para fluir a través del tejido muscular normal, permitiendo de esta manera que fluya poca sangre hacia los pequeños canales anastomóticos hacia la zona isquémica, de forma que la situación isquémica empeore. Esta situación se conoce como el síndrome de «robo coronario». En consecuencia, uno de los factores más importantes para el tratamiento de un paciente con infarto de miocardio es la observación de un reposo absoluto del organismo durante el proceso de recuperación.

### Función del corazón tras la recuperación de un infarto de miocardio

En ocasiones, un corazón que se ha recuperado de un infarto de miocardio extenso recupera casi su capacidad funcional plena, pero lo normal es que su capacidad de bomba quede permanentemente disminuida por debajo de la de un corazón normal, lo que no significa que la persona sea necesariamente un inválido cardíaco o que el gasto cardíaco en reposo esté deprimido por debajo de lo normal, porque el corazón normal es capaz de bombear un 300% a un 400% más de sangre por minuto que la que necesita el organismo en reposo, es decir, una persona normal tiene una «reserva cardíaca» del 300% al 400%. Aunque la reserva cardíaca se reduzca al 100%, la persona puede realizar aún una actividad normal de tipo tranquilo y apacible, pero no el ejercicio extenuante que sobrecargaría el corazón.

### Dolor en la cardiopatía coronaria

Normalmente, una persona no puede «sentir» su corazón, pero el músculo cardíaco isquémico provoca una sensación de dolor, a veces intenso. Se desconoce qué es lo que causa este dolor, pero se cree que la isquemia hace que el músculo libere sustancias ácidas, como el ácido láctico u otros productos que estimulan el dolor, como la histamina, las cininas o las enzimas proteolíticas celulares, que no se eliminan con la rapidez suficiente debido a que el flujo sanguíneo coronario se desplaza lentamente. Las concen-

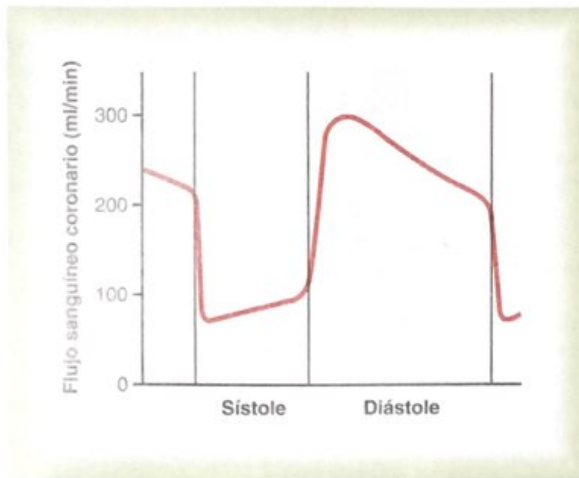


Figura 21-4

Flujo sucesivo de sangre a través de los capilares coronarios del ventrículo izquierdo de una persona durante la sístole y la diástole (extrapolado a partir de flujos medidos en perros).

veces. Al mismo tiempo, el flujo sanguíneo coronario aumenta entre tres y cuatro veces para aportar los nutrientes extra que necesita el corazón. Este aumento es menor que el del trabajo cardíaco, lo que significa que aumenta la relación entre el gasto energético del corazón y el flujo sanguíneo coronario. Es decir, la «eficiencia» de la utilización cardíaca de energía aumenta para compensar la deficiencia relativa del aporte sanguíneo coronario.

**Cambios sucesivos del flujo sanguíneo coronario durante la sístole y la diástole: efecto de la compresión del músculo cardíaco.** En la figura 21-4 se muestran los cambios del flujo sanguíneo a través de los capilares nutrientes del sistema coronario ventricular izquierdo en mililitros por minuto en el corazón humano durante la sístole y la diástole, extrapolados a partir de experimentos en animales inferiores. Obsérvese en este diagrama que el flujo sanguíneo de los capilares coronarios del músculo ventricular izquierdo desciende hasta un valor bajo durante la sístole, que es lo contrario de lo que sucede con el flujo en los lechos vasculares de cualquier otra zona del organismo. La razón de esta importante compresión del músculo ventricular izquierdo que rodea los vasos intramusculares durante la contracción sistólica.

Durante la diástole el músculo cardíaco se relaja y ya no obstruye el flujo sanguíneo a través de los capilares musculares del ventrículo izquierdo, de forma que la sangre fluye rápidamente durante toda la diástole.

El flujo sanguíneo que atraviesa los capilares coronarios del ventrículo derecho también sufre cambios físicos durante el ciclo cardíaco, pero como la fuerza de contracción del músculo ventricular derecho es mucho menor que la del músculo ventricular izquierdo, los cambios físicos inversos sólo son parciales, al contrario de lo que sucede en el músculo ventricular izquierdo.

**Flujo sanguíneo coronario epicárdico frente a subendocárdico: efecto de la presión intramiocárdica.** En la figura 21-5 se muestra la distribución especial de los vasos coronarios en

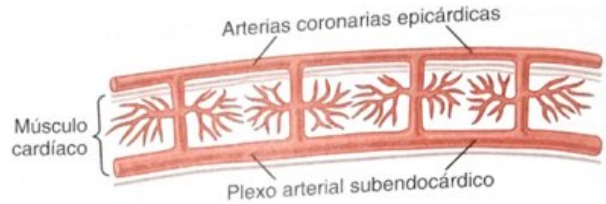


Figura 21-5

Diagrama de la vasculatura coronaria epicárdica, intramuscular y subendocárdica.

distintas profundidades del músculo cardíaco y las arterias epicárdicas coronarias de la superficie externa que nutren la mayor parte del músculo. Las arterias intramusculares, más pequeñas, derivan de las arterias epicárdicas y penetran en el músculo, aportando los nutrientes necesarios. Inmediatamente por debajo del endocardio se encuentra un plexo de arterias subendocárdicas. Durante la sístole, el flujo sanguíneo a través del plexo subendocárdico del ventrículo izquierdo, en el que los vasos coronarios intramusculares se comprimen mucho con la contracción del músculo ventricular, tiende a disminuir pero los vasos extra del plexo subendocárdico normalmente compensan este descenso. Más adelante, en este mismo capítulo, veremos que esta diferencia peculiar entre el flujo sanguíneo de las arterias epicárdicas y subendocárdicas tiene un papel importante en algunos tipos de isquemia coronaria.

## Control del flujo sanguíneo coronario

### El metabolismo muscular local es el controlador principal del flujo coronario

El flujo sanguíneo que atraviesa el sistema coronario está regulado principalmente por la vasodilatación arteriolar local en respuesta a las necesidades de nutrición del músculo cardíaco. Es decir, siempre que aumente la fuerza de la contracción cardíaca, independientemente de la causa, la velocidad del flujo sanguíneo coronario también lo hace. Por el contrario, el descenso de la actividad cardíaca se acompaña de un descenso del flujo coronario. Esta regulación local del flujo sanguíneo coronario es casi idéntica a la que se produce en muchos otros tejidos del organismo, en especial en los músculos esqueléticos de todo el cuerpo.

**Demanda de oxígeno como factor principal en la regulación del flujo sanguíneo coronario local.** El flujo sanguíneo coronario está regulado casi exactamente en proporción a las necesidades de oxígeno de la musculatura cardíaca. Normalmente, casi el 70% del oxígeno en la sangre arterial coronaria es extraído a medida que el flujo sanguíneo atraviesa el músculo cardíaco. Como no queda mucho oxígeno, se puede suministrar muy poco oxígeno más al músculo cardíaco, a menos que el flujo sanguíneo coronario aumente. Por fortuna, el flujo sanguíneo aumenta casi en proporción directa a cualquier otro consumo metabólico adicional de oxígeno en el corazón.

No obstante, se desconoce por qué el aumento del consumo de oxígeno provoca la dilatación coronaria. Muchos investigadores han propuesto que el descenso de la con-

concentración de oxígeno en el corazón provoca la liberación de sustancias vasodilatadoras desde los miocitos, que dilatan las arteriolas. La *adenosina* es una sustancia con una gran actividad vasodilatadora. En presencia de concentraciones muy bajas de oxígeno en los miocitos, una gran proporción del ATP celular se degrada a monofosfato de adenosina, pequeñas porciones del cual se degradan después y liberan la adenosina hacia los líquidos tisulares del músculo cardíaco, con el aumento consiguiente del flujo sanguíneo coronario local. Después de que la adenosina provoque la vasodilatación, una gran parte de ella se reabsorbe hacia las células cardíacas para ser reutilizada.

La adenosina no es el único producto vasodilatador que se ha identificado, hay otros como fosfato de adenosina, iones potasio, iones hidrógeno, dióxido de carbono, bradikinina y, posiblemente, prostaglandinas y óxido nítrico.

A pesar de todo, la hipótesis vasodilatadora encuentra algunas dificultades. En primer lugar, los fármacos que bloquean total o parcialmente el efecto de adenosina no previenen la vasodilatación coronaria provocada por el aumento de la actividad muscular cardíaca. En segundo lugar, los estudios realizados en el músculo esquelético han demostrado que la infusión continuada de la adenosina mantiene la dilatación vascular durante sólo 1-3 horas y la actividad muscular aún puede dilatar los vasos sanguíneos locales, incluso cuando la adenosina ya no los puede dilatar. Por tanto, hay que recordar todos los demás mecanismos vasodilatadores mencionados anteriormente.

#### Control nervioso del flujo sanguíneo coronario

La estimulación de los nervios autónomos que van hacia el corazón afectan al flujo sanguíneo coronario, tanto directa como indirectamente. Los efectos directos son consecuencia de la acción de varios transmisores nerviosos, acetilcolina de los nervios vago y noradrenalina y adrenalina de los nervios simpáticos sobre los propios vasos coronarios. Los efectos indirectos son consecuencia de los cambios secundarios del flujo sanguíneo coronario provocado por el aumento o descenso de la actividad cardíaca.

Los efectos indirectos, que son principalmente contrarios a los efectos directos, tienen un papel más importante en el control normal del flujo sanguíneo coronario. Es decir, la estimulación simpática, que libera noradrenalina y adrenalina, aumenta tanto la frecuencia cardíaca como la contractilidad cardíaca y también aumenta la velocidad del metabolismo cardíaco. A su vez, el aumento del metabolismo del corazón anula los mecanismos reguladores del flujo sanguíneo local para dilatar los vasos coronarios y el flujo sanguíneo aumenta aproximadamente en proporción a las necesidades metabólicas del músculo cardíaco. Por el contrario, la estimulación vagal disminuye la velocidad cardíaca al liberar acetilcolina y tiene un pequeño efecto depresor sobre la contractilidad cardíaca. A su vez estos efectos disminuyen el consumo cardíaco de oxígeno y, por tanto, contraen indirectamente las arterias coronarias.

**Efectos directos de los estímulos nerviosos sobre la vasculatura coronaria.** La distribución de las fibras nerviosas parasimpáticas (vaginales) hacia el sistema coronario ventricular no es muy grande, pero la *acetilcolina liberada por la estimulación parasimpática tiene un efecto directo dilatando las arterias coronarias.*

La *inervación simpática* de los vasos coronarios es mucho más extensa. En el capítulo 60 veremos que las sustancias transmisoras simpáticas noradrenalina y adrenalina tienen un efecto constrictor o dilatador, dependiendo de la presencia o ausencia de receptores constrictores o dilatadores en las paredes del vaso sanguíneo. Los receptores constrictores se denominan *receptores alfa* y los dilatadores son los *receptores beta*. En los vasos coronarios hay receptores tanto alfa como beta. En general, los vasos coronarios epicárdicos preponderan sobre los receptores alfa, mientras que las arterias intramusculares preponderan sobre los receptores beta. Por tanto, la estimulación simpática puede provocar, al menos en teoría, una pequeña constricción o dilatación coronaria, habitualmente una constricción. En algunas personas los efectos vasoconstrictores alfa pueden ser desproporcionadamente importantes, por lo que aparece isquemia miocárdica vasoespástica durante los períodos de estimulación simpática excesiva, a menudo con dolor anginoso.

Los factores metabólicos, en especial el consumo miocárdico de oxígeno, son los controladores principales del flujo sanguíneo miocárdico. Siempre que los efectos directos de la estimulación nerviosa alteren el flujo sanguíneo coronario en la dirección errónea será el control metabólico del flujo coronario el que anule los efectos nerviosos coronarios directos en segundos.

#### Características especiales del metabolismo del músculo cardíaco

Los principios básicos del metabolismo celular, como se comenta en los capítulos 67 a 72, se aplican al músculo cardíaco igual que a los demás tejidos, aunque hay algunas diferencias cuantitativas. Una de las más importantes es que, en condiciones de reposo, el músculo cardíaco consume normalmente ácidos grasos para aportar la mayoría de la energía, y no hidratos de carbono (aproximadamente el 70% de su energía procede de los ácidos grasos). Sin embargo, también es así en otros tejidos, y el metabolismo cardíaco puede activar mecanismos de glucólisis anaeróbica para obtener energía en condiciones anaerobias o de isquemia. Por desgracia, la glucólisis consume cantidades enormes de glucosa sanguínea, a la vez que forma grandes cantidades de ácido láctico en el tejido cardíaco, que es quizás una de las causas de dolor cardíaco en las afecciones cardíacas isquémicas, como veremos más adelante en este capítulo.

Al igual que sucede en otros tejidos, más del 95% de la energía metabólica liberada desde los alimentos se usa para formar ATP en la mitocondria. A su vez, este ATP actúa como convector de energía para la contracción y para otras funciones celulares de la célula muscular cardíaca. En la isquemia coronaria intensa el ATP se degrada primero a difosfato de adenosina, después a monofosfato de adenosina y, por último, a adenosina. Como la membrana celular del músculo cardíaco es ligeramente permeable a la adenosina, gran parte de ella puede difundir desde los miocitos hacia la sangre circulante.

La adenosina liberada es una de las sustancias que provoca la dilatación de las arteriolas coronarias durante la hipoxia, como ya hemos comentado. Sin embargo, la pérdida de adenosina también tiene consecuencias im-

portantes para la célula. Tan sólo 30 minutos después de la isquemia coronaria intensa, como sucede después del infarto de miocardio, aproximadamente la mitad de la adenosina base puede haberse perdido de los miocitos cardíacos afectados. Además, esta pérdida puede reemplazarse por una síntesis de adenosina nueva a una velocidad de sólo el 2% por hora, por lo que el alivio de la isquemia puede producirse demasiado tarde, una vez que el ataque de isquemia coronaria persiste durante 30 minutos o más, para salvar la vida de las células cardíacas. Ésta es una de las principales causas de muerte de las células cardíacas durante la isquemia miocárdica.

### Cardiopatía isquémica

La causa de muerte más frecuente en la cultura occidental es la cardiopatía isquémica, consecuencia de un flujo sanguíneo coronario insuficiente. Aproximadamente el 35% de las personas de EE.UU. fallecen por esta causa. Algunas muertes se producen súbitamente, como consecuencia de la oclusión de la arteria coronaria o de la fibrilación del corazón, mientras que otras son lentas, a lo largo de semanas o años, como consecuencia del debilitamiento progresivo de la función de bomba del corazón. En este capítulo vamos a comentar la *isquemia coronaria* aguda provocada por la *oclusión de una arteria coronaria* y por el *infarto de miocardio*. En el capítulo 22 veremos la *insuficiencia cardíaca congestiva*, cuya causa más frecuente es la isquemia coronaria lentamente progresiva y el debilitamiento del músculo cardíaco.

**Aterosclerosis como causa de cardiopatía isquémica.** La causa más frecuente de disminución del flujo sanguíneo coronario es la *aterosclerosis*. El proceso aterosclerótico se comenta en relación con el metabolismo lipídico en el capítulo 68. Brevemente, este capítulo es el siguiente.

En las personas que tienen una predisposición genética a la aterosclerosis o en personas que ingieren cantidades excesivas de colesterol y mantienen un estilo de vida sedentario se van depositando gradualmente cantidades importantes de colesterol por debajo del endotelio en muchos puntos de las arterias, por todo el cuerpo. Estas zonas de depósito son invadidas paulatinamente por tejido fibroso y con frecuencia se calcifican. El resultado neto es el desarrollo de *placas ateroscleróticas* que hacen protrusión en la luz de los vasos y bloquean el flujo sanguíneo total o parcialmente. Un lugar frecuente de desarrollo de las placas ateroscleróticas son los primeros centímetros de las arterias coronarias mayores.

### Oclusión aguda de la arteria coronaria

La oclusión aguda de una arteria coronaria es más frecuente en una persona que ya tiene una cardiopatía coronaria aterosclerótica subyacente, pero no aparece casi nunca en una persona que tenga una circulación coronaria normal. La oclusión aguda puede ser consecuencia de varios factores, dos de los cuales son los siguientes:

1. La placa aterosclerótica provoca la aparición de un coágulo de sangre en la zona, un *trombo*, que a su vez ocluye la arteria. El trombo se produce en lugares donde la placa aterosclerótica se ha roto a través del endotelio y entra en contacto directo con la sangre

circulante. Como la placa tiene una superficie irregular, las plaquetas sanguíneas se adhieren a ella, se deposita fibrina y los eritrocitos quedan atrapados para formar el coágulo de sangre que crece hasta que ocluye el vaso. Otras veces el coágulo se rompe y se desprende del lugar de inserción en la placa aterosclerótica y se dirige hacia una rama más periférica del árbol arterial coronario, donde bloquea la arteria. El trombo que circula por la arteria de esta forma y ocluye el vaso más distalmente se denomina *émbolo coronario*.

2. Muchos médicos creen que también puede producirse el espasmo muscular local de una arteria coronaria. El espasmo podría ser consecuencia de la irritación directa del músculo liso de la pared arterial por los bordes de una placa aterosclerótica o de los reflejos nerviosos locales que provocan una contracción excesiva de la pared vascular coronaria. El espasmo provoca entonces la *trombosis secundaria* del vaso.

### Importancia vital de la circulación colateral en el corazón.

El grado de daño que sufre el músculo cardíaco por una constricción aterosclerótica de las arterias coronarias de desarrollo lento o por la oclusión coronaria súbita está determinado en gran medida por el grado de circulación colateral que se haya desarrollado o que pueda abrirse en minutos después de la oclusión.

En un corazón normal no existen prácticamente comunicaciones importantes entre las arterias coronarias mayores, pero sí muchas anastomosis entre las arterias pequeñas que miden de 20 a 250 micras de diámetro, como se ve en la figura 21-6.

Cuando se produce una oclusión súbita en una de las arterias coronarias mayores las anastomosis pequeñas comienzan a dilatarse en segundos, pero el flujo sanguíneo

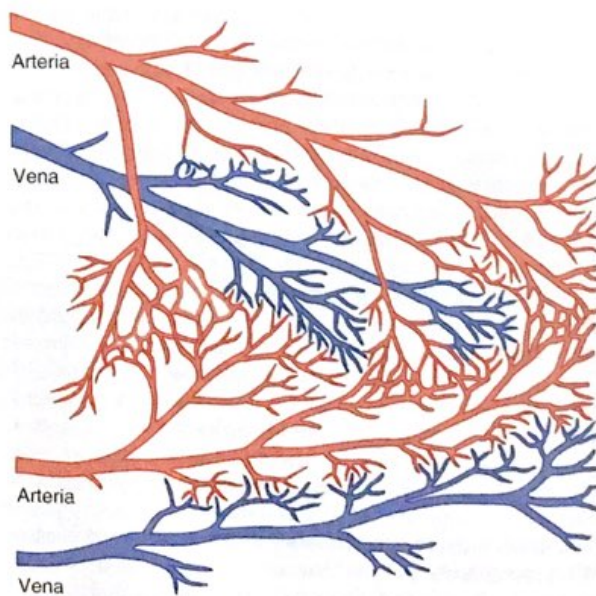


Figura 21-6

Anastomosis diminutas en el sistema arterial coronario normal.

que atraviesa estas colaterales diminutas suele ser menos de la mitad del necesario para mantener viva la mayor parte del músculo cardíaco que ahora irrigan; los diámetros de los vasos colaterales no aumentan mucho más en las siguientes 8-24 horas pero después el flujo colateral comienza a aumentar, doblándose hacia el segundo o tercer día y alcanzando a menudo un flujo coronario normal o casi normal al cabo de 1 mes. Muchos pacientes se recuperan casi completamente de grados variables de oclusión coronaria debido al desarrollo de estos canales colaterales, cuando la superficie afectada del músculo no es demasiado grande.

Cuando la aterosclerosis estenosa lentamente las arterias coronarias en un período de muchos años, y no bruscamente, se pueden desarrollar vasos colaterales al mismo tiempo cuando la aterosclerosis es cada vez más intensa. Por tanto, la persona puede no tener nunca un episodio agudo de disfunción cardíaca aunque, finalmente, el proceso aterosclerótico se desarrolla más allá de los límites que puede suministrar el aporte de sangre colateral para aportar el flujo sanguíneo necesario y, a veces, los propios vasos sanguíneos colaterales desarrollan aterosclerosis. Cuando esto sucede, el trabajo del músculo cardíaco queda gravemente limitado, a menudo tanto que el corazón no puede bombear ni siquiera las cantidades necesarias de flujo sanguíneo. Ésta es una de las causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca que se presentan en la inmensa mayoría de los ancianos.

### Infarto de miocardio

Inmediatamente después de una oclusión de la arteria coronaria el flujo sanguíneo cesa en los vasos coronarios distales a la oclusión, excepto por las pequeñas cantidades de flujo colateral de los vasos circundantes. Se dice que la zona de músculo que tiene un flujo cero o tan poco flujo que no puede mantener la función muscular cardíaca está *infartada*. El proceso global se denomina *infarto de miocardio*.

Poco después del inicio del infarto comienzan a filtrarse pequeñas cantidades de sangre colateral en la zona infartada, lo cual, combinado con la dilatación progresiva de los vasos sanguíneos locales, hace que la zona se llene en exceso de sangre estancada. Simultáneamente, las fibras musculares usan los últimos vestigios del oxígeno en sangre, provocando que la hemoglobina se desoxigene totalmente. Por tanto, la zona infartada adquiere una coloración azulada o marrón y los vasos sanguíneos de la zona parecen estar ingurgitados, a pesar de la ausencia de flujo sanguíneo. En etapas posteriores las paredes de los vasos son más permeables y pierden líquido; el tejido muscular local se vuelve edematoso y los miocitos cardíacos comienzan a hincharse porque disminuye el metabolismo celular. A las pocas horas de la falta de sangre los miocitos mueren.

El músculo cardíaco requiere 1,3 mililitros de oxígeno por 100 gramos de tejido muscular por minuto para mantenerse vivo, lo que contrasta con los 8 mililitros de oxígeno por 100 gramos que llegan al ventrículo izquierdo normal en reposo cada minuto. Por tanto, el músculo no morirá aunque el flujo sanguíneo fuera incluso del 15% al 30% del flujo sanguíneo coronario normal en reposo. En la porción central de un infarto extenso el músculo muere porque allí casi no hay flujo sanguíneo colateral.

**Infarto subendocárdico.** El músculo subendocárdico sufre infartos incluso cuando no hay signos de infarto en las

porciones superficiales del corazón, ya que el músculo subendocárdico tiene una dificultad añadida para obtener el flujo sanguíneo adecuado, porque los vasos sanguíneos del subendocardio están fuertemente comprimidos por la contracción sistólica del corazón, como ya hemos explicado. Por tanto, cualquier situación que comprometa el flujo sanguíneo hacia cualquier zona del corazón provoca daños primero en las regiones subendocárdicas y el daño se extiende después hacia el exterior, hacia el epicardio.

### Causas de muerte tras la oclusión coronaria aguda

Las causas de muerte más frecuentes después del infarto agudo de miocardio son: 1) el *descenso del gasto cardíaco*; 2) el estancamiento de sangre en los vasos sanguíneos pulmonares y después la muerte como consecuencia del *edema de pulmón*; 3) la *fibrilación cardíaca* y, 4) en ocasiones, la *rotura cardíaca*.

### Descenso del gasto cardíaco: distensión sistólica y shock cardiogénico.

Cuando algunas fibras musculares cardíacas no están funcionando y otras son demasiado débiles para contraerse con gran fuerza, la capacidad global de bomba del ventrículo afectado está muy deprimida. En realidad, la fuerza global de bombeo del corazón infartado a menudo desciende más de lo que se podría esperar, por un fenómeno denominado *distensión sistólica* que se muestra en la figura 21-7. Según ello, la porción isquémica del músculo, tanto si está muerta como si no está funcionando, en lugar de contraerse es obligada a salir por la presión que se desarrolla dentro del ventrículo cuando las porciones normales del músculo ventricular se contraen. Por tanto, gran parte de la fuerza de bombeo del ventrículo se disipa al hacer protrusión la zona no funcionante del músculo cardíaco.

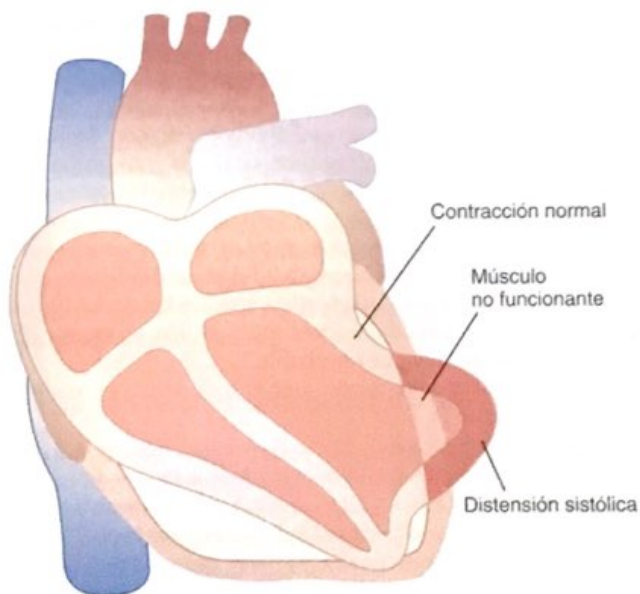


Figura 21-7

Distensión sistólica en una zona de músculo cardíaco isquémico.



Cuando el corazón ya es incapaz de contraerse con fuerza suficiente para bombear la sangre hacia el árbol arterial periférico se producen la insuficiencia cardíaca y la muerte del tejido periférico como consecuencia de la *isquemia periférica*. Esta situación se conoce como *shock coronario*, *shock cardiogénico*, *shock cardíaco* o *insuficiencia cardíaca de bajo gasto* y se comenta con mayor detalle en el capítulo siguiente. El *shock* cardiogénico casi siempre se produce cuando el infarto afecta a más del 40% del ventrículo izquierdo y la muerte aparece en el 85% de los pacientes que desarrollan el *shock* cardiogénico.

#### **Estancamiento de sangre en el sistema venoso del organismo.**

Cuando el corazón no está bombeando la bomba anterógradamente debe haber estancamiento de sangre en las aurículas y en los vasos sanguíneos de los pulmones o en la circulación sistémica, lo que provoca el aumento de presión en los capilares, en particular en los pulmones.

Este estancamiento de sangre de las venas a menudo provoca pocas dificultades durante las primeras horas tras un infarto de miocardio. Por el contrario, los síntomas se desarrollan varios días más tarde por el siguiente motivo: la disminución aguda del gasto cardíaco hace que disminuya el flujo sanguíneo hacia los riñones y después, por los motivos que se comentan en el capítulo 22, los riñones no pueden excretar orina suficiente, que va sumándose progresivamente al volumen total de sangre y, por tanto, provoca *síntomas congestivos*. En consecuencia, muchos pacientes que aparentemente evolucionan bien durante los primeros días tras el inicio de la insuficiencia cardíaca desarrollarán agudamente un edema de pulmón y fallecerán pocas horas después de la aparición de los síntomas pulmonares iniciales.

#### **Fibrilación de los ventrículos tras un infarto de miocardio.**

La causa de la muerte en muchas personas que fallecen por una oclusión coronaria es la *fibrilación ventricular súbita*. La tendencia a desarrollar fibrilación es especialmente importante después de un infarto extenso, pero a veces la fibrilación se produce después de oclusiones pequeñas. En realidad, algunos pacientes con insuficiencia coronaria crónica fallecen súbitamente por la fibrilación sin tener un infarto agudo.

Hay dos períodos especialmente peligrosos después del infarto coronario, durante los cuales es más probable la fibrilación. El primero tiene lugar durante los primeros 10 minutos después de que se produzca el infarto. Después hay un período breve de seguridad relativa seguido por un período secundario de irritabilidad cardíaca que comienza 1 hora después y que dura algunas horas. La fibrilación también puede aparecer muchos días después del infarto, pero ya es menos probable.

La tendencia del corazón a fibrilar depende al menos de cuatro factores:

1. La pérdida aguda del aporte de sangre hacia el músculo cardíaco provoca la *depleción rápida de potasio* de la musculatura isquémica, lo que también incrementa la concentración de potasio en los líquidos extracelulares que rodean las fibras musculares cardíacas. En los experimentos en los que se ha inyectado el potasio en el sistema coronario se ha demostrado que una concentración elevada de potasio extracelular aumenta la irritabilidad de la

musculatura cardíaca y, por tanto, también aumenta su probabilidad de fibrilación.

2. La isquemia del músculo provoca una «*corriente de lesión*» que se describe en el capítulo 12 en relación con los electrocardiogramas de pacientes con infarto agudo de miocardio. Es decir, la musculatura isquémica no puede repolarizar completamente sus membranas después de un latido cardíaco, por lo que la superficie externa de este músculo se mantiene negativa con respecto al potencial de membrana normal del músculo cardíaco en cualquier otro lugar del corazón. Por tanto, la corriente eléctrica fluye desde esta zona isquémica del corazón hacia la zona normal y provoca impulsos anormales que ocasionan la fibrilación.
3. Después de un infarto masivo se desarrollan *reflejos simpáticos potentes*, principalmente porque el corazón no bombea el volumen de sangre suficiente hacia el árbol arterial. La estimulación simpática también aumenta la irritabilidad del músculo cardíaco y, por tanto, predispone a la fibrilación.
4. La *debilidad del músculo cardíaco* que provoca el infarto de miocardio a menudo *provoca la dilatación excesiva del ventrículo*, lo que *aumenta el trayecto que debe recorrer la conducción del impulso* en el corazón y provoca con frecuencia la *aparición de vías de conducción anormales en torno a la zona infartada* del músculo cardíaco. Ambos efectos predisponen al desarrollo de movimientos circulares porque, como se comenta en el capítulo 13, la prolongación excesiva de las vías de conducción en los ventrículos favorece la reentrada en un músculo que ya se está recuperando de su refractariedad, con lo que se inicia un ciclo de «*movimiento circular*» de nueva excitación y el proceso continúa una y otra vez.

**Rotura de la zona infartada.** Durante el primer día, o algo más, tras un infarto de miocardio agudo el riesgo de rotura de la porción isquémica del corazón es bajo, pero unos días más tarde las fibras del músculo muerto comienzan a degenerar y el corazón se estira hasta hacerse muy fino. Cuando esto sucede, el músculo muerto hace una gran protrusión hacia fuera con cada contracción cardíaca y esta *distensión sistólica* va siendo cada vez mayor, hasta que, finalmente, el corazón se rompe. De hecho, uno de los medios utilizados para evaluar el progreso de un infarto de miocardio grave consiste en registrar mediante estudios de imagen cardíaca (como la radiografía) si empeora el grado de distensión sistólica.

Cuando un ventrículo se rompe, la pérdida de sangre en el espacio pericárdico provoca rápidamente el desarrollo de un *taponamiento cardíaco*, es decir, la compresión del corazón desde el exterior por la sangre que se acumula en la cavidad pericárdica. La sangre no puede fluir hacia la aurícula derecha debido a esta compresión del corazón y el paciente fallece por un descenso súbito del gasto cardíaco.

#### **Etapas de la recuperación de un infarto agudo de miocardio**

En la parte superior izquierda de la figura 21-8 se muestran los efectos de la oclusión de la arteria coronaria en un

traciones altas de estos productos anormales estimulan después las terminaciones nerviosas del dolor en el músculo cardíaco, enviando los impulsos de dolor a través de las fibras nerviosas sensibles aferentes hacia el sistema nervioso central.

### Angina de pecho

En la mayoría de las personas en las que se desarrolla una constricción progresiva de sus arterias coronarias el dolor cardíaco, que se denomina *angina de pecho*, comienza a aparecer siempre que la carga del corazón sea demasiado grande en relación con el flujo sanguíneo coronario disponible. Este dolor se siente por debajo de la parte superior del esternón, sobre el corazón, y además suele ser referido hacia zonas superficiales a distancia, principalmente *el brazo y el hombro izquierdos*, pero también hacia el *cuello* e incluso hacia un *lado de la cara*. La causa de esta distribución del dolor es que el corazón se origina en el cuello en la etapa embrionaria, al igual que los brazos, por lo que tanto el corazón como estas superficies del organismo reciben las fibras nerviosas del dolor de los mismos segmentos de la médula espinal.

La mayoría de las personas que tiene angina de pecho crónica siente el dolor cuando hacen ejercicio o cuando experimentan emociones que aumentan el metabolismo del corazón o que contraen temporalmente los vasos coronarios a través de las señales nerviosas vasoconstrictoras simpáticas. El dolor dura sólo unos minutos, pero algunos pacientes tienen una isquemia tan intensa y de larga duración que el dolor está presente en todo momento. Con frecuencia se describe como una sensación de calor, opresión y constricción y es de tal intensidad que el paciente interrumpe todas las actividades corporales innecesarias y entra en un estado de reposo absoluto.

**Tratamiento farmacológico.** Hay varios fármacos vasodilatadores que, cuando se administran durante un ataque agudo de angina, consiguen el alivio inmediato del dolor. Los *fármacos vasodilatadores de uso habitual son nitroglicerina y otros nitratos*.

Una segunda clase de fármacos que se usan para el tratamiento prolongado de la angina de pecho es la de los *betabloqueantes*, como propranolol. Estos fármacos bloquean los receptores betaadrenérgicos simpáticos, con lo que impiden el aumento simpático de la frecuencia y del metabolismo cardíacos durante el ejercicio o los episodios emocionales. Por tanto, el tratamiento con un betabloqueante disminuye la necesidad de un aporte extra de oxígeno en el corazón en situaciones estresantes. Por razones evidentes, también se reduce el número de crisis de angina y su intensidad.

### Tratamiento quirúrgico de la enfermedad coronaria

**Cirugía de derivación aortocoronaria.** En muchos pacientes con isquemia coronaria, las zonas contraídas de las arterias coronarias se sitúan sólo en algunos puntos definidos bloqueados por una placa aterosclerótica y el resto de los vasos coronarios es normal o casi normal. En la década de 1960 se desarrolló un procedimiento quirúrgico, la *derivación aortocoronaria*, en el que se extraía una sección de

una vena subcutánea del brazo o la pierna y después se injertaba desde la raíz de la aorta hacia una zona lateral de una arteria coronaria periférica distal al punto de bloqueo aterosclerótico. Lo normal es realizar entre uno y cinco injertos de este tipo cada vez, cada uno de ellos hacia una arteria coronaria periférica distalmente al bloqueo.

El dolor anginoso se alivia en la mayoría de los pacientes. Asimismo, este procedimiento de derivación coronaria permite al paciente recuperar su esperanza de vida normal en aquellos casos cuyos corazones no están gravemente dañados antes de la cirugía. Por el contrario, es probable que el procedimiento de derivación sea poco útil si el corazón ya está muy dañado.

**Angioplastia coronaria.** Desde la década de los ochenta se ha usado un procedimiento para abrir los vasos coronarios parcialmente bloqueados antes de que se ocluyan por completo. Este procedimiento, denominado *angioplastia arterial coronaria*, es el siguiente: bajo control radiológico se introduce en el sistema coronario un pequeño catéter, de 1 milímetro de diámetro, que tiene un balón en su extremo, y se le empuja a través de la arteria que tiene la oclusión parcial hasta que la porción del balón del catéter se aposenta sobre el punto de oclusión parcial. Después, el balón se infla con una presión elevada, lo que estira mucho la arteria enferma. Después de realizar este procedimiento el flujo sanguíneo a través del vaso aumenta tres o cuatro veces y los síntomas de isquemia coronaria se alivian durante varios años en más de tres cuartas partes de los pacientes que se someten a este procedimiento, aunque muchos de ellos requerirán finalmente una cirugía de derivación coronaria.

Continuamente están desarrollándose nuevos procedimientos experimentales que pretenden abrir las arterias coronarias ateroscleróticas. En uno de ellos se utiliza un haz de láser desde la punta de un catéter para la arteria coronaria, que busca la lesión aterosclerótica. Este láser literalmente disuelve la lesión sin dañar sustancialmente el resto de la pared arterial.

Otro avance consiste en introducir una pequeña «vainita» de metal dentro de una arteria coronaria dilatada mediante una angioplastia para mantener abierta la arteria, con lo que se previene la reestenosis.

### Bibliografía

- Casscells W, Nahai M, Willerson JT: Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation* 107:2072, 2003.
- Cohn PF, Fox KM, Daly C: Silent myocardial ischemia. *Circulation* 108:1263, 2003.
- Dalal H, Evans PH, Campbell JL: Recent developments in secondary prevention and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *BMJ* 328:693, 2004.
- Freedman SB, Isner JM: Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 136:54, 2002.
- Gehlbach BK, Geppert E: The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 125:669, 2004.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory Pathology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.
- Hao H, Gabbiani J, Bochaton-Piallat M: Arterial smooth muscle cell heterogeneity: implications for atherosclerosis and restenosis development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1510, 2003.
- Hester RL, Hammer LW: Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow. *Am J Physiol* 282:R1280, 2002.