

FRANCISCO GALLAND\*\*  
GUADALUPE MALDONADO\*\*\*

**MECANISMOS  
PATOGENICOS  
DEL COR  
PULMONALE  
CRONICO\***

DESDE 1931, año en que Paul D. White<sup>1</sup> propuso el término de cor pulmonale crónico, la mayor parte de los autores lo han aplicado a los casos de hipertrofia de ventrículo derecho acompañada de insuficiencia cardíaca congestiva o sin ella, resultado de enfermedad de los pulmones o del árbol vascular pulmonar<sup>2</sup>. Paul D. White consideró que el aumento en la resistencia vascular pulmonar producido por estrechamiento arteriolar y por la reducción del lecho capilar pulmonar, constituía la causa principal del cor pulmonale crónico. Específicamente excluyó de la etiología de este padecimiento, a la insuficiencia ventricular izquierda, a la estenosis mitral y a las cardiopatías congénitas, aunque fueran factores capaces de aumentar la resistencia vascular pulmonar. Posteriormente sin embargo, otros autores incluyeron estos tres factores etiológicos, en tanto que otros más los rechazaron enfáticamente. Recientemente, 1961, el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud asentó lo siguiente:<sup>3</sup>

- 
- \* Conferencia sustentada en el Ciclo de Conferencias Número Dos para médicos generales, sobre "Los Padecimientos Cardiovasculares más frecuentes en la práctica diaria", que presentó el Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS.
  - \*\* Profesor invitado. Investigador clínico en enfermedades cardiopulmonares, Instituto Nacional de Cardiología.
  - \*\*\* Médico adjunto. Instituto Nacional de Cardiología.

“Se define el cor pulmonale crónico como la hipertrofia del ventrículo derecho resultado de enfermedades que afectan la función y/o la estructura del pulmón, excepto cuando estas alteraciones pulmonares son el resultado de enfermedades que primariamente afectan el lado izquierdo del corazón o de cardiopatías congénitas”. Es necesario señalar que este concepto aún no es definitivo, ya que en el reporte de la Organización Mundial de la Salud a que hacemos referencia también se asienta: “Este reporte contiene los puntos de vista colectivos de un grupo internacional de expertos y no necesariamente representa las decisiones o la política establecida de la Organización Mundial de la Salud”. Para no disertar más sobre este punto, aceptamos de momento esta definición y pasaremos a hablar de los mecanismos patogénicos del cor pulmonale crónico, tema que me fue asignado para desarrollar ante Uds.

De acuerdo con la definición aceptada, lo primero que se nos ocurre es formular esta pregunta, ¿Por qué mecanismos las enfermedades que afectan la función pulmonar, su estructura o ambas, función y estructura, pueden llegar a producir hipertrofia del ventrículo derecho? En todos los casos que esto sucede, se encuentra elevación de la presión arterial pulmonar. Veamos qué factores determinan la presión arterial pulmonar en condiciones normales y de qué depende su elevación.

Para facilitar la comprensión de estos fenómenos, nos valdremos en nuestra exposición de una serie de esquemas. La figura 1 representa las cavidades derechas e izquierdas del corazón y el árbol vascular pulmonar dividido en dos sectores, arterial y venocapilar. El sector arterial se extiende desde el nacimiento de la arteria pulmonar hasta las arteriolas; en tanto que el sector venocapilar comprende los capilares, las venas pulmonares y la aurícula izquierda hasta la válvula mitral. En condiciones normales, la presión sanguínea en el pulmón se sostiene, fundamentalmente, por el gasto del ventrículo derecho, el que determina el flujo de la arteria pulmonar y por la resistencia que el árbol vascular pulmonar ofrece al paso de la sangre<sup>4</sup> Fig. 2. Son dos fuerzas que se oponen una a la otra y que se representan en la figura como flechas de dirección opuesta. La hipertensión pulmonar, aparece cuando se exageran los factores que normalmente dan lugar a la presión sanguínea en el pulmón: es decir, cuando aumenta el flujo de la arteria pulmonar o cuando aumenta la resistencia del árbol vascular pulmonar. Fig. 3. El

## ARBOL VASCULAR PULMONAR

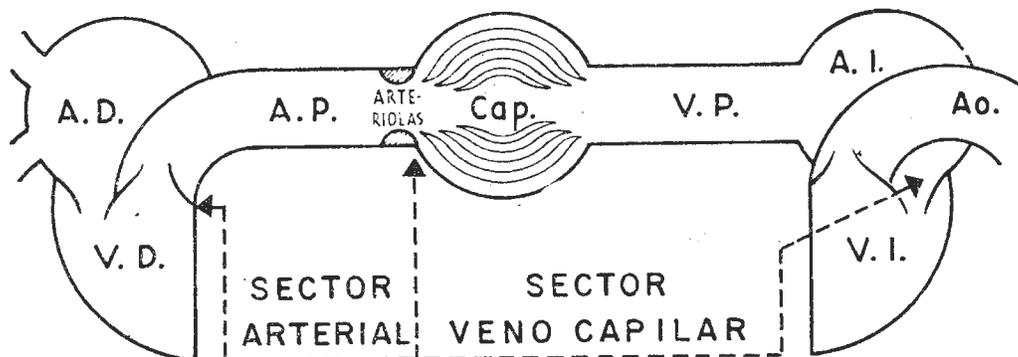


Fig. 1. Representación esquemática del árbol vascular pulmonar y de los límites de los sectores arterial y venocapilar. A. D., aurícula derecha. V. D., ventrículo derecho. A. P., arteria pulmonar. Cap., capilares. V. P., venas pulmonares, A. I., aurícula izquierda. V. I. ventrículo izquierdo., Ao. aorta.

factor más importante es el aumento de la resistencia, el cual puede ser de naturaleza orgánica o de naturaleza funcional.

Los diversos padecimientos que aumentan la resistencia del árbol vascular pulmonar, actúan con predilección en áreas determinadas. Por esta razón, hemos dividido el árbol vascular pulmonar en áreas, las cuales se integran en la forma siguiente: a) área arterial, comprende la arteria pulmonar y sus ramas, b) área precapilar, comprende las arteriolas y pequeñas arterias musculares, c) área capilar, abarca los capilares, y d) área postcapilar, formada por las venas pulmonares y la aurícula izquierda hasta la válvula mitral. A continuación veremos en qué forma la resistencia, ya sea de naturaleza orgánica o ya sea de naturaleza funcional, puede aumentar en cada una de estas áreas.

### AUMENTO DE LA RESISTENCIA DE NATURALEZA ORGÁNICA.

La resistencia que el árbol vascular pulmonar ofrece al paso de la sangre, puede situarse en el área postcapilar, como sucede en los casos de estenosis mitral, en las trombosis y mixomas de la aurícula izquierda<sup>5</sup> y en los tabicamientos de esta cavidad<sup>6</sup>; y cuando se reduce la luz de las venas pulmonares, sea por estenosis congénita<sup>7, 8</sup>, sea por trombo<sup>9</sup> o por compresión externa<sup>5</sup>. La resistencia puede aumentar en el área capilar cuando hay destrucción de los tabiques interalveolares en forma difusa y extensa como sucede en los casos de enfisema pulmonar obstructivo o

# ARBOL VASCULAR PULMONAR

Principales factores que determinan la Presión Sanguínea

FLUJO DE LA ARTERIA  
PULMONAR

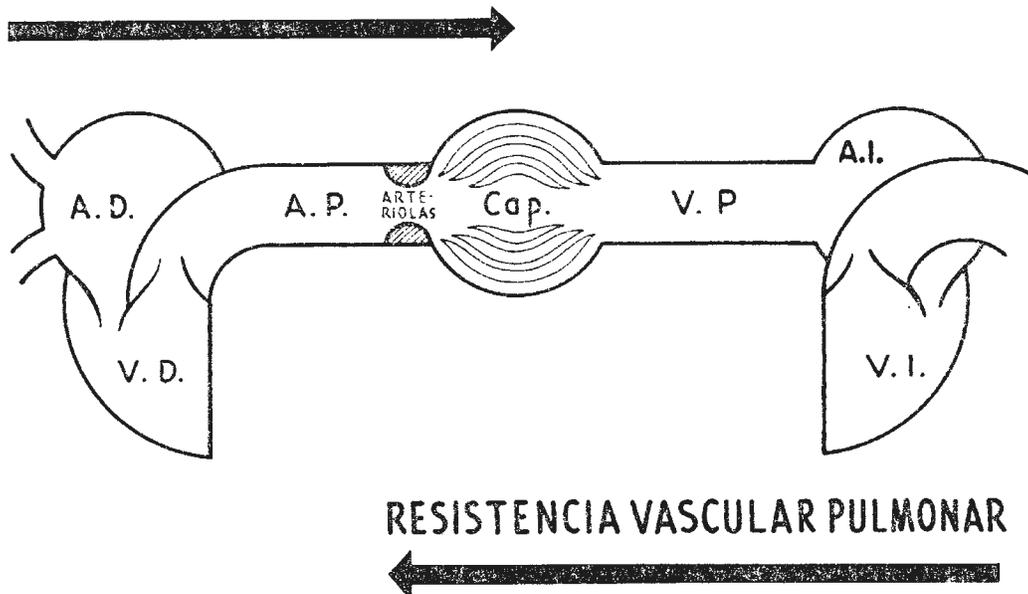


Fig. 2. La presión sanguínea en el árbol vascular pulmonar en condiciones normales, depende fundamentalmente de dos factores: del flujo de la arteria pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar.

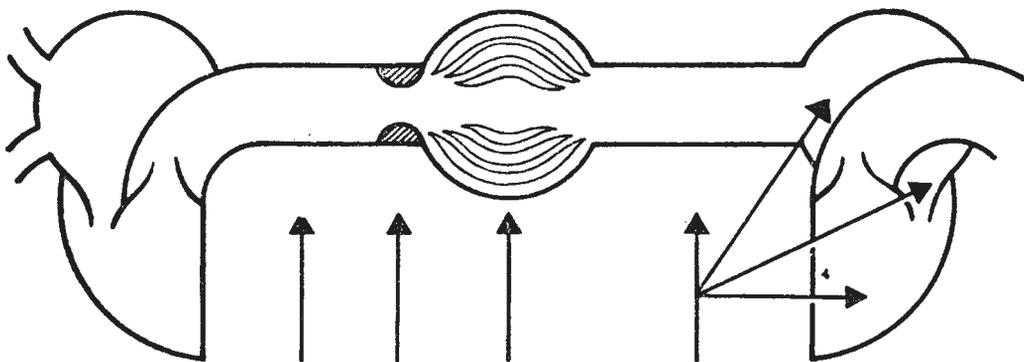
cuando aparece infiltración de tejido fibroso de los tabiques interalveolares como acontece en las fibrosis intersticiales difusas. En ambos tipos de neumatías se reduce el área capilar. La resistencia aumenta en el área precapilar en el enfisema pulmonar, por destrucción de arteriolas; en las arteritis y tromboembolia pulmonar, por disminución de la luz en las primeras y por oclusión vascular en la segunda. Por último, en el área arterial la tromboembolia, la estenosis congénita<sup>10, 11</sup> o la compresión de la arteria pulmonar y/o de sus ramas, pueden también aumentar la resistencia.

## AUMENTO DE LA RESISTENCIA DE NATURALEZA FUNCIONAL.

Nos ocuparemos ahora de un fenómeno muy interesante, el aumento de la resistencia del árbol vascular pulmonar de naturaleza funcional. En el área postcapilar se observa cuando se eleva la presión dias-

# HIPERTENSION PULMONAR

**AUMENTO DEL FLUJO DE  
LA ARTERIA PULMONAR**



Arterial    Pre-  
capilar    Capilar    Postcapilar

**AUMENTO DE LA RESISTENCIA  
DEL ARBOL VASCULAR PULMONAR**

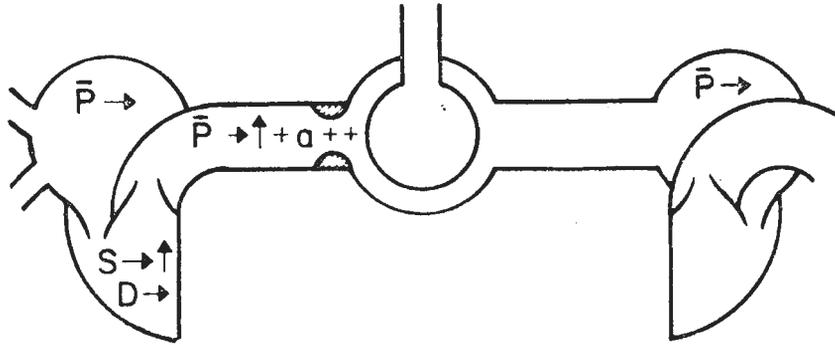


Fig. 3. La hipertensión pulmonar depende fundamentalmente de dos factores: del aumento del flujo de la arteria pulmonar y del aumento de la resistencia del árbol vascular pulmonar. División del árbol vascular pulmonar en áreas: arterial, precapilar, capilar y postcapilar.

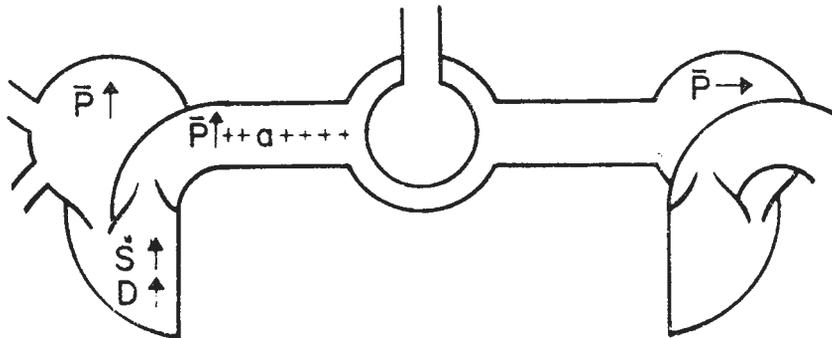
tólica del ventrículo izquierdo en los casos de insuficiencia de este ventrículo, cualquiera que sea su causa. La insuficiencia ventricular izquierda dificultará el vaciamiento de la aurícula izquierda. En las venas pulmonares la resistencia aumenta, aunque en forma transitoria, por vasoconstricción. De la mayor importancia es el estudio del aumento de resistencia de naturaleza funcional en el área precapilar. Empezaremos por presentar hechos de observación registrados en enfermos con enfisema pulmonar. El cateterismo venoso realizado en estos enfermos, ha demostrado que la presión de la arteria pulmonar es normal o ligera o moderadamente elevada cuando no se encuentra en insuficiencia cardíaca<sup>12, 13, 14, 15</sup>. Durante los episodios de insuficiencia cardíaca la pre-

NEUMOPATIA PARENQUIMATOSA  
DIFUSA CRONICA

SIN IVD



CON IVD



CON IVD  
EN REGRESION

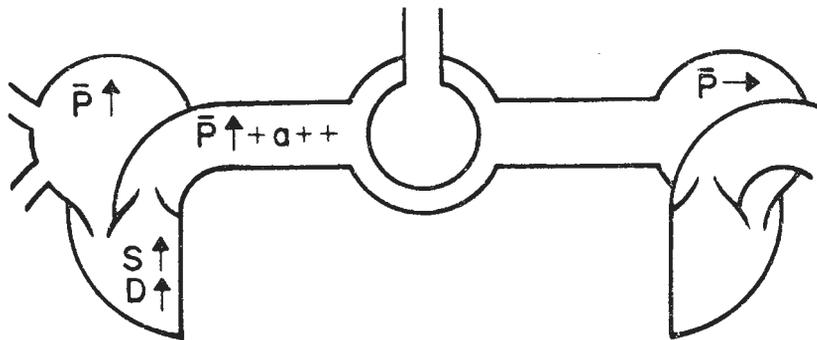


Fig. 4. Comportamiento de la presión arterial pulmonar en la neumopatía parenquimatosa difusa crónica: a) sin insuficiencia ventricular derecha, b) durante la insuficiencia ventricular derecha y c) en la fase de regresión de ésta. P, presión media.  $\uparrow$  aumento.  $\rightarrow$  normal. + ligero, ++ moderado, +++ intenso y ++++ extremo. S, presión sistólica. D, presión diastólica.

## HIPOXIA AGUDA BILATERAL EN EL HOMBRE SANO

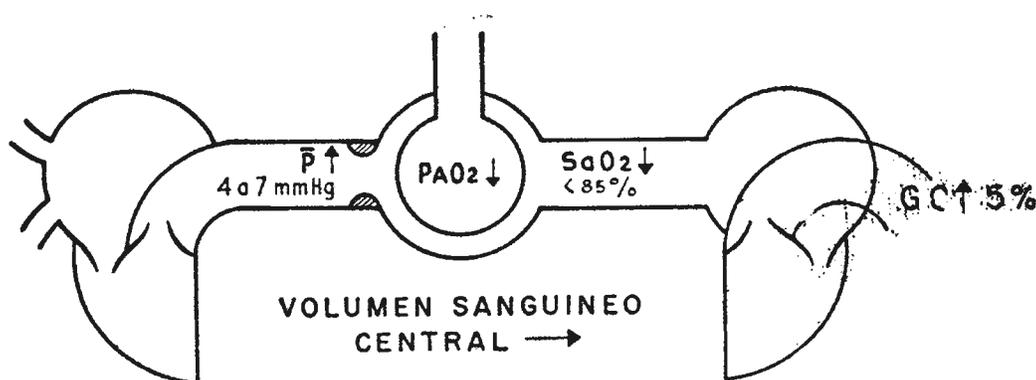


Fig. 5. Efectos de la hipoxia aguda bilateral en el hombre sano. Para la explicación véase el texto.

sión arterial pulmonar se eleva en forma impresionante pudiendo llegar a duplicarse y aún triplicarse<sup>14, 16</sup>. En la fase de recuperación de la insuficiencia cardíaca, la presión arterial pulmonar vuelve a descender acercándose a las cifras iniciales. Fig. 4. La caída en insuficiencia cardíaca, habitualmente va precedida y acompañada en estos enfermos, de infección respiratoria aguda. Bien sabido es que durante la infección respiratoria aguda disminuye la ventilación pulmonar con la consiguiente disminución de la saturación de oxígeno en la sangre arterial y el aumento en el contenido de CO<sup>2</sup> en la misma. Además, se ha observado que a mayor grado de insaturación arterial de oxígeno, corresponde mayor elevación de la presión arterial pulmonar<sup>17</sup>. En 1960 Fishman y colaboradores<sup>38</sup> observaron que, en individuos sanos, la respiración de mezclas pobres en oxígeno, 12 a 14% de oxígeno en nitrógeno, dio lugar a las siguientes alteraciones: a) la saturación de oxígeno arterial disminuyó un 17%, b) el gasto cardíaco aumentó un 5% y, c) la presión media de la arteria pulmonar se elevó 4 mm. de Hg. Cuando la saturación de oxígeno arterial fue menor de 85% la presión media de la arteria pulmonar aumentó 7 mm. de Hg. Durante la hipoxia aguda, el volumen sanguíneo central no se modifica<sup>19</sup>. Fig. 5. En sujetos con lechos vasculares pulmonares restringidos se observó que la respiración de mezclas hipóxicas se acompañó, como en los individuos sanos, de elevación de la presión media de la arteria pulmonar; pero en los sujetos enfermos, la elevación de la presión guardó relación con el aumento del gasto car-

diaco, lo que no sucedió en los individuos sanos<sup>18</sup>. Esta diferencia en la respuesta de la presión a la hipoxia en ambos grupos se explica en la forma siguiente: Para que la presión arterial pulmonar se eleve en condiciones normales, se requiere que el gasto del ventrículo derecho aumente más de tres veces la cifra normal<sup>20</sup>; es decir, que en lugar de cinco litros por minuto aumente a 15 o más litros. En cambio, cuando el árbol vascular pulmonar se encuentra alterado, la resistencia aumenta y con poco que aumente el gasto del ventrículo derecho se elevará la presión arterial pulmonar. Aquí surgen unas preguntas, ¿Por qué mecanismo la hipoxia da lugar a la aparición de hipertensión arterial pulmonar o la aumenta si ya existía previamente? ¿Por acción nerviosa refleja? ¿Por mecanismo humoral? ¿Por acción local directa?

Quienes piensan en el mecanismo nervioso, postulan que la hipoxia excitaría hipotéticos receptores localizados en las vías aéreas<sup>21</sup> o en los capilares pulmonares<sup>17</sup>, o bien que la sangre hipóxica excitaría los quimiorreceptores aórtico y carotídeo<sup>17</sup>. Los impulsos nacidos en estas estructuras por vía simpática provocaría vasoconstricción arteriolar pulmonar. Si durante la hipoxia se perfunde sangre oxigenada en la aurícula derecha, las cifras de hipertensión arterial pulmonar disminuyen<sup>21</sup>. En contra de la hipótesis de vasoconstricción refleja, está el hecho de que la simpatectomía previa no evita la aparición de hipertensión arterial pulmonar.

En favor del mecanismo humoral, estaría el hecho señalado por Fowler y colaboradores en 1961<sup>22</sup>. Estos investigadores observaron que la hipoxia en el perro, aumenta la secreción suprarrenal de norepinefrina, de 1.5 a 6.6 veces los niveles control. La infusión continua de norepinefrina en el hombre, produce hipertensión arterial pulmonar<sup>23</sup>. Sin embargo, el mecanismo humoral no se explicaría por sí solo, la elevación de la presión arterial pulmonar unilateral que sigue a la administración de O<sub>2</sub> al 5% a ese lado del pulmón<sup>24</sup>.

Por último, la hipoxia podría aumentar la resistencia a nivel del área capilar por acción local directa. Se ha observado que la hipoxia aumenta el flujo linfático; hecho interpretado como signo temprano de edema pulmonar producido por aumento de la permeabilidad capilar<sup>25</sup>. El edema intersticial aumentaría la resistencia en el área capilar. Quizá este fenómeno, puramente mecánico, explique la desviación que la sangre efectúa de áreas pobremente ventiladas a áreas bien ventiladas. De ser así, no necesitaríamos en estos casos, invocar mecanismos de vasoconstricción regional.

# RESPIRACION DE CO<sub>2</sub>

## EN EL ENFISEMA PULMONAR

### CO<sub>2</sub> AL 5% EN AIRE

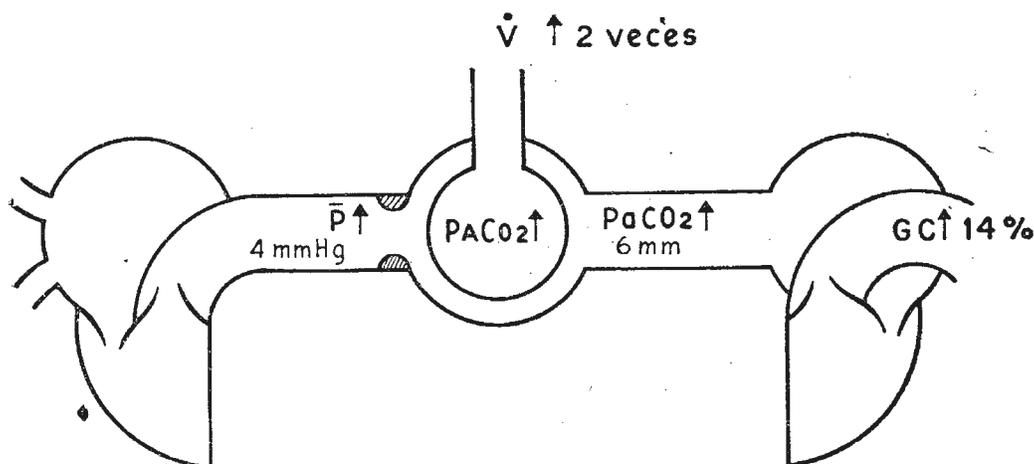


Fig. 6. Efectos de la respiración de CO<sub>2</sub> al 5% en enfermos con enfisema pulmonar. Para la explicación véase el texto.

En cuanto al efecto que el CO<sub>2</sub> pueda tener sobre la circulación diremos que Fishman y colaboradores<sup>26</sup> demostraron que la respiración de CO<sub>2</sub> al 5% no tiene efecto sobre la presión arterial pulmonar en condiciones normales. En cambio, en sujetos enfisematosos sí eleva la presión arterial pulmonar, aumenta el gasto cardíaco y provoca hiperventilación pulmonar. Fig. 6. El mecanismo de la hipertensión parece ser el aumento del gasto cardíaco en enfermos con resistencia vascular pulmonar alta.

Como dijimos anteriormente, estamos autorizados a hablar de cor pulmonale crónico, cuando las enfermedades que primariamente afectan la función y/o la estructura del pulmón dan lugar a hipertrofia del ventrículo derecho. Para que estas neumopatías den origen a la hipertrofia del ventrículo derecho, se requiere que las alteraciones del pulmón sean de magnitud suficiente como para reducir el área de sección transversal del lecho vascular pulmonar a menos del 40% de lo normal. Sólo en estas condiciones aparecerá hipertensión arterial pulmonar permanente. Recuérdese que se puede extirpar un pulmón sin que se eleve la presión arterial pulmonar cuando el pulmón restante es sano. El pulmón que queda puede acomodar el doble del volumen sanguíneo nor-

# CARDIOPATIA HIPERTENSIVA PULMONAR CRONICA

## CONCEPTO Y PATOGENIA

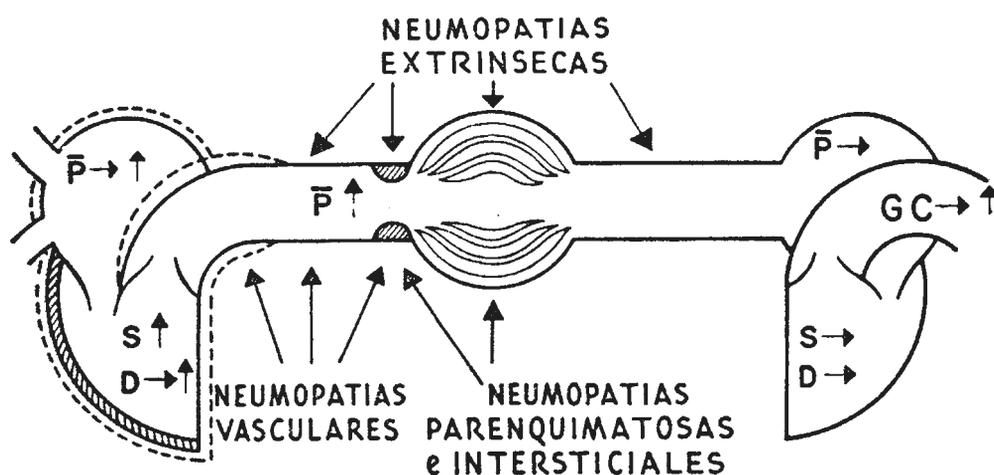


Fig. 7. Concepto y patogenia de la cardiopatía hipertensiva pulmonar crónica. Las flechas señalan los sitios en donde cada una de las neumopatías difusas crónicas aumentan la resistencia y el comportamiento de las presiones en la arteria pulmonar y en las cavidades del corazón, así como del gasto cardíaco.

mal sin elevar su presión. La secuela sería la siguiente: Neumopatía difusa crónica, aumento de resistencia vascular pulmonar, aparición de hipertensión arterial pulmonar permanente y finalmente, hipertrofia ventricular derecha. Tres factores deben ser identificados y demostrado que guardan íntima relación entre sí, para poder hablar de cor pulmonale crónico, a saber: a) neumopatía primaria difusa crónica, b) hipertensión arterial pulmonar y, c) hipertrofia del ventrículo derecho. En ocasiones sólo es evidente la neumopatía y no es posible demostrar la existencia de la hipertrofia ventricular derecha ni electrocardiográfica ni radiológicamente. El neumópata crónico en estas condiciones puede caer en insuficiencia cardíaca. En esta situación, con facilidad podrá reconocerse la dilatación del ventrículo derecho pero no la hipertrofia y hacerse erróneamente el diagnóstico de cor pulmonale crónico, cuando lo que tiene el enfermo es una neumopatía y una cardiopatía aterosclerosa. Por la asociación de ambos padecimientos cayó en insuficiencia cardíaca sin pasar por la hipertrofia ventricular derecha. Con el deseo de fijar la atención del clínico en los tres factores mencionados, la neu-

mopatía difusa crónica, la hipertensión arterial pulmonar y la hipertrofia ventricular derecha, hemos propuesto un nuevo término el de "Cardiopatía hipertensiva pulmonar crónica"<sup>27</sup>. El significado de este término es más amplio que el de cor pulmonale crónico, ya que implica la existencia de hipertensión arterial pulmonar, cualquiera que sea su causa, y no únicamente la neumopatía primaria. El cor pulmonale crónico vendría a formar parte de la cardiopatía hipertensiva pulmonar crónica. Son términos semejantes; pero no intercambiables. El cor pulmonale crónico es producido por neumopatías primarias, en tanto que la cardiopatía hipertensiva pulmonar crónica puede resultar tanto de neumopatías primarias como de neumopatías secundarias. Toda enfermedad que aumente la resistencia del árbol vascular pulmonar, tanto en áreas comprendidas en el sector arterial pulmonar, como en áreas del sector venocapilar pulmonar, y que sea capaz de dar hipertensión arterial pulmonar permanente, será un factor etiológico de cardiopatía hipertensiva pulmonar crónica. En cuatro grupos hemos reunido a las enfermedades difusas del pulmón, y se integran como sigue: 1) Neumopatía parenquimatosa difusa crónica. Comprende los casos de enfisema pulmonar obstructivo. 2) Neumopatía intersticial difusa crónica. Se refiere a las fibrosis intersticiales difusas crónicas. 3) Neumopatía vascular difusa crónica. En este grupo se encuentran las arteritis, la tromboembolia, la llamada "hipertensión pulmonar primaria" y la conservación del tipo fetal de las arterias pulmonares, así como alteraciones vasculares secundarias a diferentes causas tales como: a) hipertensión venocapilar pulmonar sostenida, b) transmisión de la presión sistémica al sector arterial del pulmón, como sucede en algunas cardiopatías congénitas con corto circuito de izquierda a derecha y, c) hipoxia. 4) Neumopatía extrínseca. Bajo este título se consideran las enfermedades que limitan los movimientos del tórax o que comprimen el pulmón. Las enfermedades que originan estas alteraciones son las siguientes: deformidades de la jaula torácica, miopatías del tórax, y obesidad extrema; pleuritis adhesiva extensa, derrames pleurales abundantes y tumoraciones bronquiales o mediastinales, fig. 7.

#### CONCLUSIÓN

La existencia de hipertrofia ventricular derecha, con dilatación de su cavidad o sin ella, consecutiva a hipertensión arterial pulmonar permanente constituye la Cardiopatía Hipertensiva Pulmonar Crónica.

La hipertensión arterial pulmonar puede ser producida por cualquier tipo de neumopatía difusa crónica sea primaria o secundaria, a saber: 1) Parenquimatosa, 2) Intersticial, 3) Vascular y, 4) Extrínseca.

El cor pulmonale crónico, si ha de conservarse el término, constituye una parte de la cardiopatía hipertensiva pulmonar crónica, ya que comprende solamente a las neumopatías primarias.

#### REFERENCIAS

1. White, P. D.: *Heart Disease*. Ed. 1. Mac Millan, New York, 1931.
2. Friedberg, C. K.: *Diseases of the heart*, Ed. 2nd. W. B. Saunders Company. Philadelphia and London. 1956. P. 970.
3. World Health Organization Technical Report Series No. 213. *Chronic cor Pulmonale*. Report of an Expert Committee. Palais Des Nations. Geneva, 1961.
4. Galland, F.: *Editorial. Classification of pulmonary hypertension*. Am. J. Cardiol. 7: 471, 1961.
5. Evans, W.: *The less common forms of pulmonary hypertension*. Brit. Heart J. 21: 197, 1959.
6. Barret, N. R. y Hickie, J. B.: *Cor triatrium*. Thorax, 12: 24, 1957.
7. Bernstein, J., Nolke, A. C. y Reed, J. O.: *Extrapulmonic stenosis of the pulmonary veins*. Circulation, 19: 891, 1959.
8. Emslie-Smith, K., Hill, I. G. W. y Lowe, K. G.: *Unilateral membranous pulmonary hypertension, and patent ductus arteriosus*. Brit. Heart J., 17: 79, 1955.
9. Grainger, R. G.: *Pulmonary hypertension: A symposium. III. Interstitial pulmonary venous and capillary hypertension*. Brit. J. Radiol., 31: 201, 1958.
10. Luan, L. L., D'Silva, J. L., Gasuul, M. B. y Dillon, R. F.: *Stenosis of the right main pulmonary artery. Clinical, angiocardigraphic, and catheterization findings in ten patients*. Circulation, 2: 1116, 1960.
11. Sondergaard, T.: *Coarctation of the pulmonary artery*. Danish, M. Bull., 1: 46, 1954.
12. Riley, R. L., Himmelstein, A., Motley, H. L., Weiner, H. M. y Cournad, A.: *Studies of the pulmonary circulation at rest and during exercise in normal individual and in patients with chronic pulmonary disease*. Am. J. Physiol. 152: 372, 1948.
13. Harvey, R. M., Ferrer, M. I., Richards, D. W. y Cournand, A.: *Influence of chronic pulmonary disease on the heart and circulation*. Am. J. Med., 10: 719, 1951.
14. Fowler, N. O., Westcott, R. N., Scott, R. C. y Hess, E.: *The cardiac output in chronic cor pulmonale*. Circulation, 6: 888, 1952.
15. Yu, P. N., Lovejov, F. W., Joos, H. A., Nye, R. E. y McCann, W. S.: *Studies of pulmonary hypertension. Pulmonary circulatory dynamics in patients with pulmonary emphysema at rest*. J. Clin. Invest., 32: 130, 1953.
16. Lewis, C. S., Samuels, A. J., Daines, M. C. y Hecht, H. H.: *Chronic lung disease, polycythemia and congestive heart failure*. Circulation, 6: 874, 1952.

17. Harris, P. y Heath, D.: *The Human Pulmonary Circulation*. E. and S. Livingston LTD. Edinburgh and London. 1962. P. 282.
18. Fishman, A. P., Fritts, H. W. y Cournand, A.: *Effects of acute hypoxia and exercise on the pulmonary circulation*. *Circulation*, 22: 204, 1960.
19. Fritts, H. W., Odell, J. E., Harris, P., Braunwald, E. W. y Fishman, A. P.: *Effects of acute hypoxia on the volume of blood in the thorax*. *Circulation*, 22: 216, 1960.
20. Hickman, J. B. y Cargill, W. H.: *Effect of exercise on cardiac output and pulmonary arterial pressure in normal persons and in patients with cardiovascular disease and pulmonary emphysema*. *J. Clin. Invest.* 27: 10, 1948.
21. Boake, W. C., Daley, R. y McMillan, I. K. R.: *Observations on hypoxic pulmonary hypertension*. *Brit. Heart J.*, 21: 31, 1959.
22. Fowler, N. O., Shabetai, R. y Holmes, J. C.: *Adrenal medullary secretion during hypoxia, bleeding, and rapid intravenous infusion*. *Circulation Res.*, 9: 427, 1961.
23. Patel, D. J., Lange, R. L. y Hecht, H. H.: *Some evidence for active constriction in the human pulmonary vascular bed*. *Circulation*, 18: 19, 1958.
24. Himmelstein, A., Harris, P., Fritts, H. W. y Cournand, A.: *Effect of severe unilateral hypoxia on the partition of pulmonary blood flow in man*. *J. Thorac. Surg.* 3: 369, 1958.
25. Warren, N. F., Paterson, D. F. y Drinker, C. K.: *The effect of heightened negative pressure in the chest, together with further experiments upon anoxia in increasing the flow of lung lymph*, *Am. J. Physiol.* 137: 641, 1942.
26. Fishman, A. P., Fritts, H. W. y Cournand, A.: *Effects of breathing carbon dioxide upon the pulmonary circulation*. *Circulation*, 22: 220, 1960.
27. Galland, F.: *Chronic cor pulmonale or chronic pulmonary hypertensive heart disease?* *Dis. Chest*, 43: 82, 1963.