

Cardiopatía isquémica y consumo de oxígeno

J. M. Campistol, R. Marrades, J. V. Torregrosa, J. Díaz, J. A. Barbera, J. R. Masclans, A. Cobos, R. Rodríguez-Roisin y J. Roca

Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Pneumología. Hospital Clinic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

INTRODUCCION

La mortalidad cardio-vascular constituye la primera causa de muerte del paciente urémico en diálisis, representando más del 50% en la mayoría de registros internacionales¹⁻³. Dentro de las enfermedades cardio-vasculares, la cardiopatía isquémica supone la primera causa de muerte del paciente urémico en diálisis⁴. La etiología de la enfermedad cardíaca-coronaria en el paciente en diálisis es multifactorial, destacando como factores etiológicos principales la hipertensión arterial, la dislipemia, el hiperparatiroidismo secundario, y la ganancia de peso interdiálisis⁴⁻⁷. Clínicamente la enfermedad cardíaca se puede manifestar en forma de tres síndromes distintos: hipertrofia ventricular izquierda, disfunción ventricular y cardiopatía isquémica, siendo manifestación clínica de: i) Cardiopatía isquémica (enfermedad coronaria oclusiva y alteración funcional con coronarias normales); ii) Cardiomiopatía (hipertrofia ventricular izquierda, dilatación ventricular y alteración funcional sistólica); y iii) Valvulopatía (esclerosis valvular, calcificaciones valvulares y alteración funcional).

La cardiopatía isquémica con coronarias normales supone una de las principales patologías cardíacas de los pacientes urémicos en diálisis. Roig y Cols. describieron la primera serie de pacientes en diálisis con clínica sugestiva de cardiopatía isquémica y coronarias normales, siendo esta observación corroborada por estudios posteriores^{8, 9}. Aproximadamente el 50% de los pacientes en diálisis con clínica sugestiva de cardiopatía isquémica presentan en estudios angiográficos coronarias normales. En su desarrollo intervienen diversos factores, de especial relevancia la hipertrofia ventricular izquierda, la desproporción entre red capilar y fibra muscular, la fibrosis miocárdica y posibles alteraciones hemodinámicas presentes en la uremia como la anemia y el estado hiperkinético^{5, 7, 9}.

La insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) condiciona también una alteración funcional del músculo esquelético, en forma de fatigabilidad y poca

tolerancia al ejercicio físico, englobada genéricamente como miopatía urémica, y de características clínicas y funcionales similares a la cardiopatía isquémica con coronarias normales^{10, 11}. El mecanismo fisiopatogénico intrínseco de la miopatía urémica es poco conocido, habiéndose atribuido a diversos factores como: i) Alteración estructural muscular, con atrofia de las fibras musculares tipo I y II; ii) A la anemia severa presente en la mayoría de pacientes urémicos; iii) A la resistencia al efecto de la insulina sobre la célula muscular, dificultando la entrada de glucosa como aporte energético; iv) Presencia de la polineuropatía urémica; y v) Alteraciones en el metabolismo muscular de diversos aminoácidos esenciales¹⁰⁻¹².

El objetivo de nuestros estudios fue analizar los factores que condicionan el defecto de actividad y capacidad aeróbica muscular en el paciente urémico en diálisis, mediante un estudio del consumo periférico de oxígeno a nivel muscular y de la bioenergética celular muscular valorada mediante espectroscopia con resonancia nuclear magnética con P^{31} , antes y después del tratamiento con eritropoyetina (rHuEp)^{13, 14}. Para el desarrollo de este estudio se han realizado dos protocolos independientes con pacientes distintos: Protocolo I consistía en la cuantificación de los cambios en el transporte convectivo de O_2 (QO_2) y en el transporte difusivo de O_2 (DO_2) después del tratamiento con rHuEp, y analizar la contribución de QO_2 y DO_2 en el aumento del consumo máximo de O_2 (VO_{2max}) después del tratamiento con rHuEp. Protocolo II, estudio de los cambios en la bioenergética celular en el cuádriceps después del tratamiento con rHuEp. Se efectuaron mediciones de H^+ y P^{31} (RNMS) en condiciones basales y después de ejercicio máximo y submáximo. Se analizaron las relaciones entre los cambios producidos con el tratamiento con rHuEp, en: 1) Consumo corporal de O_2 ; 2) Consumo de O_2 de la pierna durante el ejercicio; 3) Transporte de O_2 ; 4) Niveles de ácido láctico en sangre y balance neto de ácido láctico del músculo; y 5) Los cambios observados en la bioenergética celular mediante espectroscopia con

RNMS. En definitiva, el objetivo común de ambos protocolos fue analizar las relaciones de los diferentes eslabones que intervienen en la transferencia de O₂ desde la atmósfera a la célula (función pulmonar, hemoglobina, función cardiocirculatoria, intercambio periférico de O₂) con las variables relacionadas con la capacidad energética celular (VO₂max, pH intracelular, cocientes fósforo orgánico/fósforo inorgánico) después del incremento de la concentración de hemoglobina producida por la rHuEp.

PACIENTES Y METODOS

Protocolo I

Población: Se incluyeron 8 pacientes (edad 24 ± 4,5 años) afectos de IRCT en programa de hemodiálisis y con anemia severa. Los datos antropométricos, función pulmonar, etiología IRC, y [Hb] antes y después del tratamiento con rHuEp se presentan en la [tabla I](#). La dosis media de rHuEp utilizada durante el estudio fue de 90,5 ± 21 UI.Kg⁻¹.semana⁻¹. Doce sujetos sedentarios sanos (11 hombres) (edad 22 ± 3,2 a; altura 174 ± 8 cm.; peso 71 ± 10 Kg; [Hb] 13,8 gr.dl⁻¹) estudiados previamente han sido utilizados como grupo control¹⁴. Todos los participantes fueron informados de los riesgos y molestias del estudio, y dieron su consentimiento por escrito. El estudio fue aprobado por el Comité de Etica e Investigación de nuestro Hospital.

Diseño del estudio: Inicialmente cada sujeto realizaba, sin catéteres, una prueba de esfuerzo convencional con cicloergómetro (incremento de 20 Watts cada dos minutos) hasta la claudicación clí-

nica del paciente. En los estudios con catéteres pre y post-rHuEp realizados en el mismo día, los pacientes desarrollaban dos ejercicios distintos con cicloergómetro respirando a FiO₂ distintas. En el estudio pre-rHuEp, la FiO₂ fue del 0,21 y 1, mientras que en el estudio post-rHuEp la FiO₂ fue del 0,13 y 0,21, desarrollados de forma aleatorizada y con descanso intermedio hasta conseguir una completa recuperación. La carga máxima para cada paciente fue definida como la máxima carga soportada durante dos minutos consecutivos en el estudio preliminar sin catéteres. En todos los casos se insistía en mantener la misma actividad física diaria durante todo el período de estudio a pesar de mejorar la calidad de vida con la rHuEp.

Las determinaciones secuenciales de VO₂, producción de CO₂, ventilación (VE), cociente respiratorio (RER), frecuencia cardíaca (FC), y frecuencia respiratoria (FR) se realizaron con intervalos de 15 segundos y fueron representadas en un monitor para mostrar el «plateau» de VO₂. En los pacientes con IRC las determinaciones en los estudios pre y post-rHuEp fueron realizadas en las siguientes condiciones: i) en reposo; ii) durante esfuerzo submáximo (30, 60, y 80%); y iii) durante esfuerzo máximo. En los voluntarios sanos, los estudios se realizaron en: i) reposo; ii) 60% esfuerzo máximo; y iii) esfuerzo máximo. Durante todos los estudios se determinaron los siguientes parámetros simultáneamente en arteria y vena femoral: PO₂, PCO₂, pH, saturación de oxígeno, [Hb] y concentración de lactato; y también flujo sanguíneo femoral (QEI) y tensión arterial. La conductancia muscular de O₂ traduciría la difusión directa del O₂ desde el capilar a la célula y posibles alteraciones en el VO₂ debidas a anomalías en el flujo sanguíneo capilar.

Tabla I. Características generales del grupo de pacientes con IRC. Resultados expresados como media ± error standar

Paciente (#)	Edad (años)	Altura (cm)	Peso (Kg)	FEV1		PaO ₂ (mmHg)	Nefropatía	Pre-rHuEp [Hb]	Post-rHuEp [Hb]	Δ [Hb] g.dl ⁻¹	
				L	% pred.						
1	20	176	62	4,9	(109)	81	101	Glomerulone.	9,2	12,5	3,3
2	20	167	58	4,6	(114)	87	109	Glomerulone.	7,3	12,5	5,2
3	21	166	65	4,6	(114)	87	101	Glomerulone.	7,7	11,0	3,3
4	20	172	58	4,3	(99)	93	116	Glomerulone.	8,5	11,0	2,5
5	29	165	80	3,5	(92)	88	113	Glomerulone.	7,5	12,3	4,8
6	21	167	83	3,8	(95)	87	87	LES	7,7	14,2	6,5
7	29	172	70	3,6	(85)	81	100	IgA	6,5	13,8	7,3
8	29	169	63	2,9	(73)	79	111	N. Reflujo	5,9	12,7	6,8
Media	24	169	67	4,0	(98)	85	105		7,5	12,5	5,0
ES	5	5	10	0,7	15	4	9		1,0	1,0	1,8

Protocolo II

Población: Ocho pacientes (7 hombres) (edad $27 \pm 7,3$ años) afectos de IRCT en programa de hemodiálisis y con anemia severa fueron incluidos. La dosis media de rHuEp utilizada durante el estudio fue de 84 ± 18 UI.Kg⁻¹.semana⁻¹. Diez sujetos sedentarios sanos (8 hombres) (edad 25 ± 4 a; altura 176 ± 4 cm; peso 69 ± 7 Kg; [Hb] $13,6$ gr.dl⁻¹) fueron también incluidos en el estudio como grupo control. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de nuestro Hospital.

Diseño del estudio: El ejercicio físico se desarrollaba mediante un ergómetro especialmente diseñado para el presente estudio de material no magnético, en el cual el paciente adoptaba una posición en decúbito supino movilizándolo de forma continua unos soportes mecánicos a modo de pedales. Mediante un dispositivo se aumentaba progresivamente la intensidad y carga del ejercicio físico. Cada individuo realizaba el ejercicio físico durante ciclos de 2 minutos de duración con intensidades crecientes. El presente protocolo únicamente se realizó con un FiO₂ ambiental del 21%. La espectroscopia se realizó mediante una RNM tipo 1,5 T General Electric Sigma Advantage System (General Electric, Milwaukee, WI) trabajando a una frecuencia de 63,65 y 25,86 MHz para el hidrógeno⁻¹ y para el fósforo⁻³¹, respectivamente. Se determinaron mediante espectroscopia con RNM-P³¹ los siguientes parámetros de bionérgica celular, concentración de fosfo-creatinina ([PCr]), concentración de fósforo inorgánico ([Pi]), pH intracelular (pHi), relación entre la fosfo-creatinina y el fósforo inorgánico ([PCr/Pi]), y el porcentaje de consumo de fosfo-creatinina (%[PCr]). Las determinaciones espectroscópicas se realizaron en reposo (3") después de 2 minutos de ejercicio físico ergométrico continuo y progresivo.

RESULTADOS

Protocolo I

Después del tratamiento con rHuEp, la [Hb] en los 8 pacientes con IRCT se incrementó significativamente en $5,0 \pm 1,8$ g.dl⁻¹ (95% IC, 3,5 - 6,5 g.dl⁻¹). Todos los pacientes tenían gasometrías arteriales normales, tanto en reposo como durante el esfuerzo. Por ello se produce un aumento paralelo entre la [Hb] (60%) y el contenido arterial de O₂ (57%) después del tratamiento con rHuEp.

Características de la prueba de Esfuerzo: Los datos de la prueba de esfuerzo en el grupo de pacientes

y en el grupo control se presentan en la [Tabla II y III](#), y [Figuras 1 y 4](#). Aunque resulta difícil poder definir un «plateau» estable de VO₂ durante el esfuerzo máximo en los pacientes con IRC, el valor del cociente respiratorio (RER) y la producción y concentración de lactatos, sugieren que tanto pre como post-rHuEp se alcanzó un esfuerzo máximo en todos los pacientes. Después del tratamiento con rHuEp, el consumo corporal máximo de O₂ (VO₂) aumentó un 29%, aunque seguía siendo un 12% inferior al grupo control. Tanto en los pacientes con IRC (pre y post-rHuEp) como en el grupo control, se observó una relación lineal entre el consumo corporal de O₂ y el esfuerzo realizado.

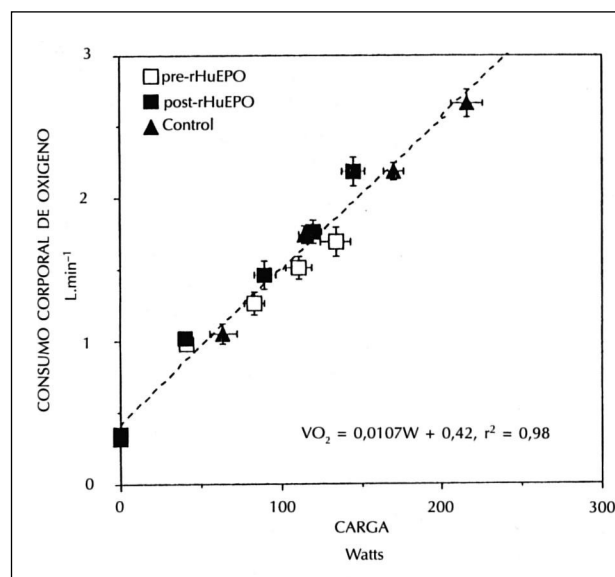


Fig. 1.—Relación entre el consumo corporal de O₂ y el esfuerzo (carga) realizado (Watts). Resultados expresados como media \pm error standar.

Después del tratamiento con rHuEp y para cualquier consumo de O₂, la VE, RER y concentración venosa femoral de lactatos (Lav) disminuyó significativamente. En el estudio post-rHuEp, la relación entre estas variables y el consumo corporal de O₂ resultó similar al del grupo control. Por contra y para cualquier consumo de O₂, no se observaron cambios significativos entre la producción de lactatos en extremidad inferior entre el grupo IRC y el grupo control.

Flujo sanguíneo en extremidad inferior y transporte de O₂: El flujo sanguíneo venoso femoral disminuyó significativamente después del tratamiento con rHuEp ($p < 0,005$), con una disminución media de $0,70 \pm 0,9$ L.min⁻¹ durante el esfuerzo submáximo. Esta dis-

minución en el flujo sanguíneo de la extremidad inferior observado después del tratamiento con rHuEp, contrarrestó el aumento en el contenido y aporte arterial de O_2 . Es por ello que el incremento en el QO_2 El post-rEpHu y durante el ejercicio máximo fue únicamente de $0,22 \pm 0,25 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ (36%) (fig. 4).

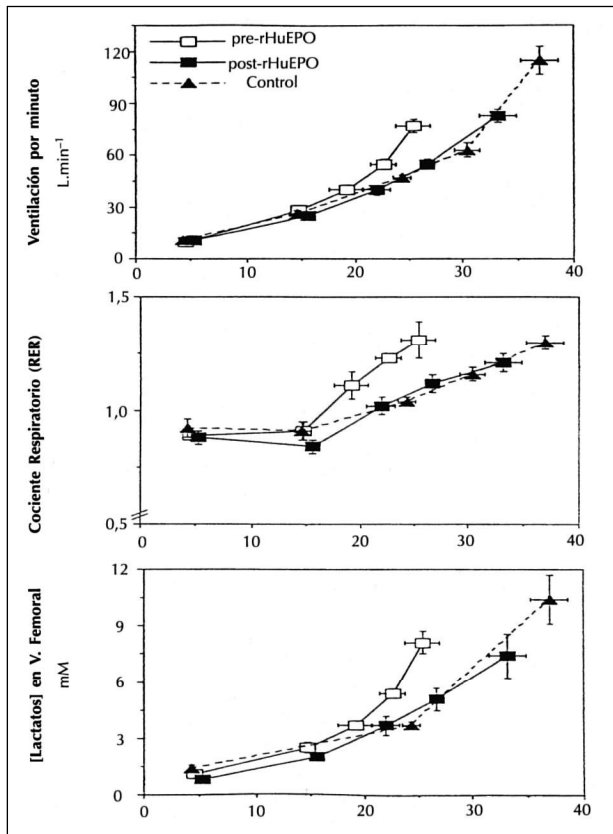


Fig. 2.—Relación entre el consumo corporal de O_2 y la ventilación minuto (VE); cociente respiratorio (RER); y concentración de lactatos en vena femoral. Resultados expresados como media \pm error standar.

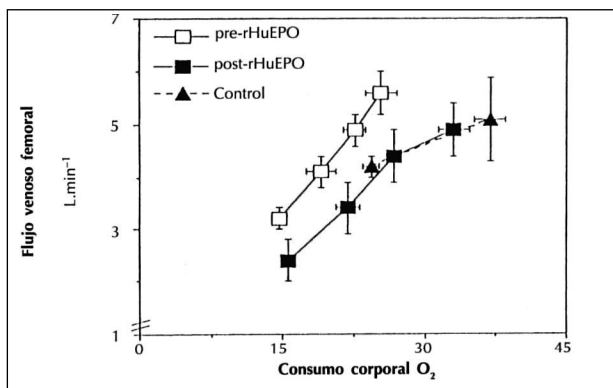


Fig. 3.—Relación entre flujo sanguíneo venoso femoral y el consumo corporal de O_2 . Resultados expresados como media \pm error standar.

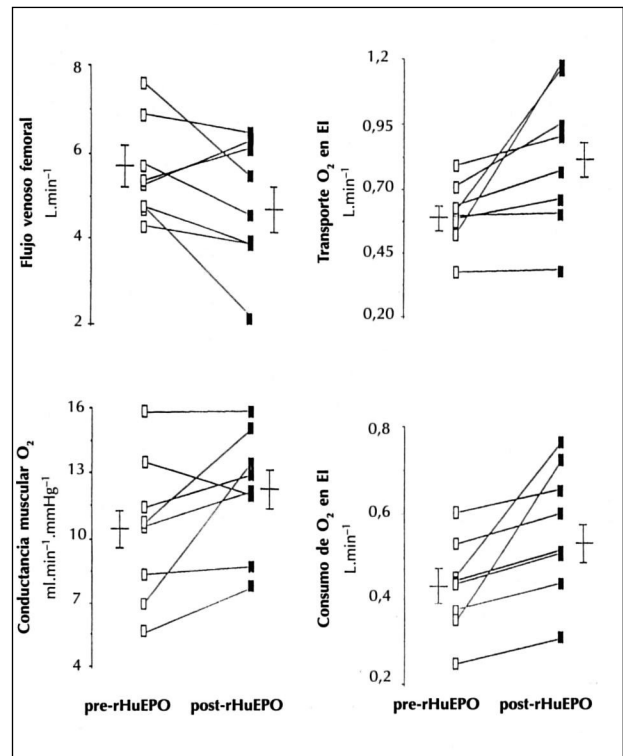


Fig. 4.—Cambios individuales inducidos por el tratamiento con rEpHu en: Flujo venoso femoral; conductancia muscular de O_2 ; aporte de O_2 a nivel de extremidad inferior; y consumo de O_2 en extremidad inferior. Resultados expresados como media \pm error standar.

Consumo de O_2 en Extremidad Inferior: El consumo de O_2 a nivel de la extremidad inferior estudiada aumentó significativamente con el tratamiento con rHuEp a cualquier esfuerzo desarrollado (fig. 3). Post-rHuEp la VO_{2EI} durante el esfuerzo máximo aumentó $0,13 \pm 0,13 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ (30%), aunque seguía siendo inferior en un 18% al valor observado en el grupo control ($8,5 \pm 1,6$ y $10 \pm 2,7 \text{ ml}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, respectivamente).

Conductancia muscular de O_2 durante el esfuerzo máximo: En el estudio post-rHuEp, la VO_{2EI} y la PO_2 capilar durante el esfuerzo máximo determinada en hipoxia y a respiración ambiente mostraban una relación lineal y proporcional, que permitía determinar la conductancia muscular de O_2 . Esta relación lineal también se confirmó en los dos estudios realizados en hipoxia con el grupo control. La conductancia muscular de O_2 se incremento un 25% después del tratamiento con rHuEp. de $10,4 \pm 3,3$ a $13,0 \pm 3,1 \text{ ml}\cdot\text{O}_2\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}$ (fig. 4). A pesar de ello, la conductancia muscular de O_2 post-rEpHu seguía siendo un 33% inferior respecto al grupo control.

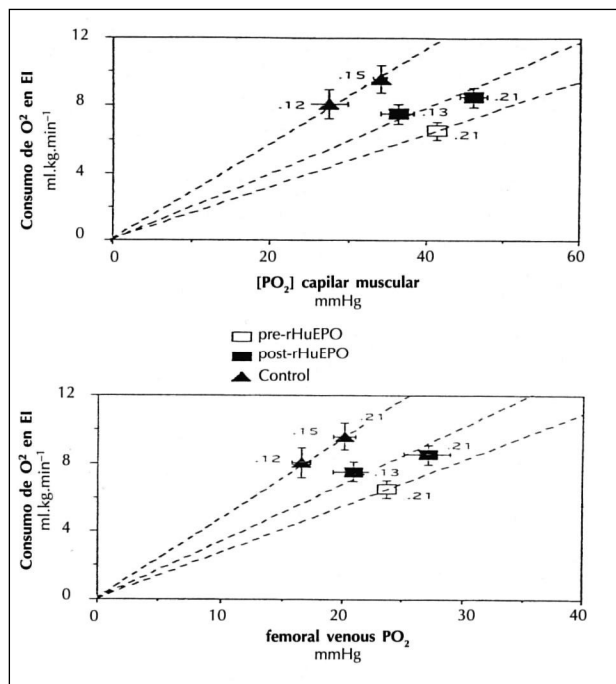


Fig. 5.—Relación entre el consumo máximo de O_2 en extremidad inferior y la presión media de O_2 en capilar muscular (Superior) y la presión de O_2 en vena femoral (Inferior). Resultados expresados como media \pm error standar.

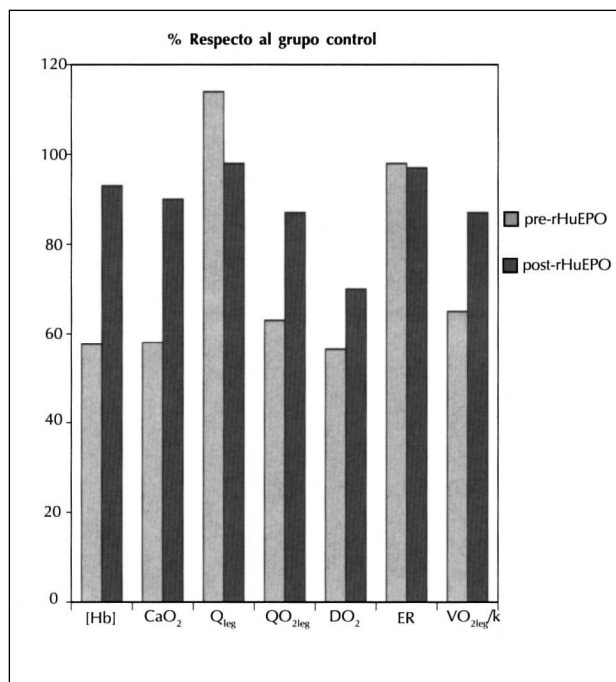


Fig. 6.—Comparación porcentual entre los pacientes con IRC y el grupo control, respecto a diversas variables del transporte de O_2 al músculo. Resultados expresados como media \pm error standar.

PO_2 en vena femoral y coeficiente de extracción de O_2 : Durante el esfuerzo máximo no se observaron cambios significativos en la PO_2 ni en la saturación de O_2 a nivel de vena femoral entre los estudios pre y post-rEpHu en los pacientes con IRC. Los cambios observados en los estudios post-rHuEp serían debidos a un desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha inducida por la rHuEp (figs. 5 a 8). Este hecho junto con un pH venoso femoral inferior y una PCO_2 superior después del tratamiento con rHuEp, facilitarían la liberación de O_2 de la hemoglobina en el capilar muscular. A pesar de ello, no se han observado cambios en el grado de extracción de O_2 (O_2ER) durante el esfuerzo máximo (71 ± 6 a 70 ± 10 , respectivamente). Después del tratamiento con rHuEp, el O_2ER resultó ser ligeramente inferior al observado en el grupo control.

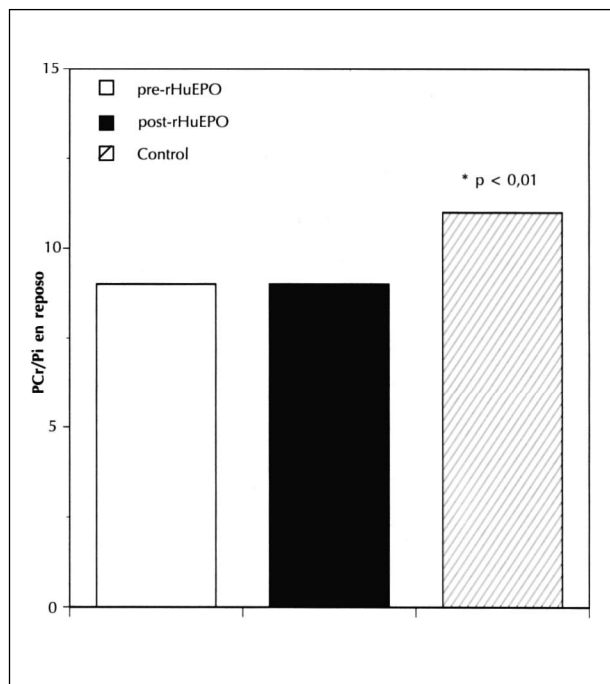


Fig. 7.—Comparación del cociente Pcr/Pi basal pre y post-rHuEp y grupo control. Resultados expresados como media \pm error standar.

Protocolo II

Después del tratamiento con rHuEp, la [Hb] se incremento significativamente en $4,0 \pm 1,1$ g.dl⁻¹ (95% IC, 3,5 - 6,5 g.dl⁻¹) en los 8 pacientes con IRC. Todos los pacientes tenían gasometrías arteriales normales,

tanto en reposo como durante el esfuerzo. Por ello se produce un aumento paralelo entre la [Hb] (50%) y el contenido arterial de O₂ (48%) después del tratamiento con rHuEp.

El tratamiento con rHuEp no modificó significativamente la bioenergética celular, siendo la relación [PCr]/[Pi] idéntica pre y post-rHuEp. Tampoco se observaron cambios durante el ejercicio máximo y submáximo antes y después del tratamiento con rHuEp en las siguientes determinaciones: a) Consumo de [PCr] o %[PCr]; b) pH intracelular (pHi); c) Tiempo de recuperación de la [PCr]. Por contra, cuando comparamos la bioenergética celular entre el grupo control y los pacientes urémicos pre/post-eritropoyetina valorada mediante los parámetros anteriormente referidos, se observan diferencias significativas siendo la relación [PCr]/[Pi] superior en el grupo control respecto a los pacientes urémicos post-rHuEp al igual que el pHi, por contra el %[PCr] consumida y el tiempo medio de recuperación de la PCr fueron significativamente superiores en los pacientes urémicos respecto al grupo control. Cuando corregimos las variables de bioenergética celular por el pHi, resulta que no existen diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes urémicos pre/post-rHuEp.

CONCLUSIONES

En resumen y en base a los datos de los dos estudios realizados podemos concluir, que la mejoría en la calidad de vida y el aumento en la capacidad física al ejercicio aeróbico observado por el tratamiento con rHuEp estarían directamente relacionados. Los cambios hemodinámicos observados por el incremento en la concentración de hemoglobina tendrían un papel fundamental en el aporte y captación de O₂ durante el esfuerzo máximo. La interacción entre el transporte convectivo y difusivo de O₂ al músculo explicaría el discreto incremento en el consumo muscular de O₂ comparado con el aumento en la [Hb], en base a una caída en la perfusión muscular y un fallo en la extracción de O₂ de la microcirculación capilar muscular. Esto ocurriría por un importante defecto en la conductancia muscular de O₂ en los pacientes con IRC, que sería un 33% inferior respecto al grupo control. La bioenergética muscular en el paciente urémico está alterada funcionalmente por un pH intracelular excesivamente bajo, que condicionaría una alteración funcional de la cadena mitocondrial. La normalización del pHi corrige el funcionamiento mitocondrial y la bioenergética celular. El tratamiento con rHuEp y la corrección de la anemia no modifican la bioenergética celular muscular en el paciente urémico.

Todo ello sugeriría la existencia de una alteración en la microcirculación muscular secundaria a la propia IRC que limitaría la actividad física aeróbica, con mayor severidad que la anemia existente. La falta de correlación existente entre el incremento en la [Hb] y el consumo periférico de O₂ demostrado en el presente estudio en los pacientes con IRC, sugeriría que la concentración óptima de hemoglobina en los pacientes urémicos en tratamiento con rHuEp sería probablemente inferior a la deseada en la población general, con la idea de optimizar al máximo el consumo muscular de O₂ y evitar los efectos secundarios inherentes al propio tratamiento con rHuEp.

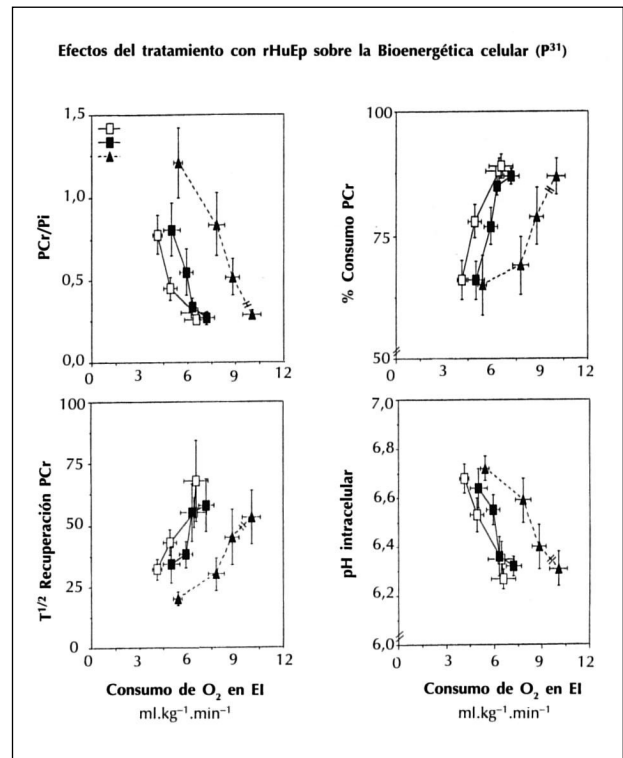


Fig. 8.—Representación gráfica de las cuatro variables estudiadas con SFM P³¹ en los pacientes con IRC y grupo control. Resultados expresados como media ± error standar.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de todos los Servicios de Nefrología y Centros de Diálisis que han participado en el estudio, aportando pacientes y colaborando en el control y seguimiento de los mismos. También agradecemos la colaboración del Registro de Enfermos Renales de Catalunya (RMRC) y de la Dra. Montse Cleries responsable del mismo por su inestimable ayuda.

Bibliografía

1. Lazarus JM, Lowrie EG, Hampers CL, Merrill JP. Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. *Kidney Int*, 7 (Suppl. 2): S167-S175, 1975.
2. Foley RN, Parfrey PS, Hefferton D, Singh I, Simms A, Barrett BJ. Advance prediction of early death in patients starting maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 23: 836-845, 1994.
3. Churchill DN, Taylor W, Cook RJ, et al. Canadian hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis* 19: 214-234, 1992.
4. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Relationship of coronary risk factors to hemodialysis-associated ischemic heart disease. *Kidney Int* 22: 304-308, 1982.
5. Amann K, Wiest G, Zimmer G, Gretz N, Ritz E, Mall G. Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats-A stereological study. *Kidney Int* 42: 1079-1085, 1992.
6. Pedersen T, Rasmussen K, Cleeman-Rasmussen K. Effect of hemodialysis on cardiac performance and transmural myocardial perfusion. *Clin Nephrol* 71: 377-384, 1983.
7. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, Metivier F, Llach F. Uremic cardiomyopathy: An inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 31: 973-980, 1987.
8. Roig E, Betriu A, Castañer A, Magriña J, Sanz G, Navarro F. Disabling angina pectoris with normal coronary arteries in patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med* 71: 431-433, 1981.
9. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: Insights from coronary angiography. *Kidney Int* 25: 653-659, 1984.
10. Moore G, Parsons B, Stary-Gundersen J, Painter PL, Brinker KR, Mitchell JH. Uremic myopathy limits aerobic capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 22: 277-287, 1993.
11. Diesel W, Emms M, Knight BK, Noakes TD, van Zyl Smit R, Kaschula R OC, Sinclair-Smith CC. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 22: 677-684, 1993.
12. Moore GE, Parsons B, Stray-Gundersen J, Painter PL, Brinker KR, Mitchell JH. Uremic Myopathy limits aerobic capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 22: 277-87.29, 1993.
13. Marrades RM, Alonso J, Gonzalez de Suso JM, Campistol JM, Barberà J, Díaz O, Torregrosa JV, Masclans JR, Rodríguez-Roisin R, Wagner PD, Roca J. 1995. Relationships between muscle O₂ transport and muscle bioenergetics (³¹P-NMRS) after erythropoietin in chronic renal failure. *J Clin Invest* 97: 2090-2100, 1996.
14. Marrades R, Alonso J, Roca J, Campistol JM, González de Suso JM, Barberà JA, Díaz O, Torregrosa JV, Masclans JR, Rodríguez-Roisin R, Wagner P. Cellular bioenergetics after erythropoietin therapy in chronic renal failure. *J Clin Invest* 97: 2101-2110, 1996.
15. Roca J, Agustí AGN, Alonso J, Poole DC, Viegas C, Barberà JA, Rodríguez-Roisin R, Ferrer A, Wagner PD. Effects of training on muscle O₂ transport at VO₂max. *J Appl Physiol* 73: 1067-76, 1992.