

Research

# Relación Dosis-Respuesta de las Adaptaciones Cardiovasculares al Entrenamiento de la Resistencia en Adultos Saludables: ¿Cuánto Entrenamiento para qué Beneficios?

Benjamin D Levine<sup>1</sup>, Ken-ichi Iwasaki<sup>1,2</sup>, Rong Zhang<sup>1</sup> y Julie H Zuckerman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Exercise and Environmental Medicine, Presbyterian Hospital, and University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas 75231.

## RESUMEN

El ejercicio ocupacional y recreacional reduce la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Los mecanismos potenciales de esta reducción pueden incluir cambios en la presión sanguínea (BP) y en el control autónomo de la circulación. Por lo tanto, realizamos el presente estudio longitudinal a largo plazo para cuantificar la relación dosis-respuesta entre el volumen y la intensidad del entrenamiento, y la regulación de la frecuencia cardíaca (HR) y la BP. Hemos medido las variables hemodinámicas en estado estable y analizado la dinámica de la regulación cardiovascular utilizando el análisis espectral y de transferencia de funciones de la variabilidad cardiovascular en 11 sujetos inicialmente sedentarios durante 1 año de entrenamiento progresivo de la resistencia, que fue suficiente como para permitir que los sujetos finalizaran una maratón. A partir de esto hallamos que 1) el entrenamiento de moderada intensidad en 3 meses redujo la BP, HR y la resistencia periférica total, e incrementó la variabilidad cardiovascular y la sensibilidad a los baroreflexos arteriales; 2) entrenamientos más prolongados e intensos no produjeron aumentos adicionales en estos cambios; y 3) la mayoría de estos cambios retornaron a los valores de control en el 12vo mes a pesar del marcado incremento en la duración y la intensidad del entrenamiento que llegó a ser equivalente al que realizan rutinariamente los atletas competitivos. En conclusión, los incrementos en el intervalo onda R-onda R y en los índices de la variabilidad cardiovascular son consistentes con el aumento en la modulación vagal de la HR luego del entrenamiento. Aparentemente las dosis de entrenamiento de moderada intensidad durante 3 meses son suficientes para alcanzar esta respuesta como así también un modesto efecto hipotensor a partir de la reducción en la resistencia vascular. Sin embargo, un entrenamiento más prolongado e intenso no necesariamente deriva en un mayores mejoras en el control circulatorio y, por lo tanto, pueden no proveer un beneficio protector adicional mediado por mecanismos autonómicos contra la muerte por enfermedad cardiovascular.

**Palabras Clave:** presión sanguínea, ejercicio, análisis de fourier, frecuencia cardíaca, sistema nervioso, sistema au

# INTRODUCCION

Numerosos estudios epidemiológicos han proporcionado fuertes evidencias acerca de que el ejercicio ocupacional o recreacional reduce la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (13). Sin embargo, la “dosis” de ejercicio, i.e., la intensidad, duración y frecuencia del entrenamiento requerida para alcanzar y optimizar esta respuesta, continúa siendo incierta. Por ejemplo, muchos investigadores han afirmado que el entrenamiento de moderada intensidad es suficiente para producir beneficios substanciales (26). En contraste, otros han argumentado que el entrenamiento de alta intensidad produce respuestas proporcionalmente mayores (51).

Una posible vía por la cual el ejercicio reduce la mortalidad cardiovascular puede ser a través de la modificación de los factores de riesgo convencionales, tales como la hipertensión (11), la dislipidemia (40), o la intolerancia a la glucosa (19). Sin embargo, puede llevar años de entrenamiento sostenido para alterar los niveles de colesterol (23), y estos cambios son como mucho modestos (46). No obstante el efecto del entrenamiento físico en pacientes con un alto riesgo de eventos cardiovasculares se manifiesta en forma temprana, i.e., dentro de los primeros pocos meses luego de un infarto de miocardio (22). Asimismo, para dichos pacientes, el entrenamiento reduce el riesgo de muerte súbita, pero tiene un impacto limitado sobre el infarto de miocardio recurrente (34), sugiriendo un mayor efecto sobre los procesos de control de la dinámica cardiovascular en comparación con el lento desarrollo de la aterosclerosis.

Por lo tanto, este estudio longitudinal a largo plazo de entrenamiento progresivo, fue llevado a cabo para cuantificar la relación dosis respuesta entre la intensidad y la cantidad de ejercicio y la regulación de la frecuencia cardíaca (HR) y la presión sanguínea (BP).

## METODOS

### Sujetos

Once hombres (n=6) y mujeres (n=5) inicialmente sedentarios, edad  $29 \pm 6$  años, participaron en este estudio. Los sujetos fueron excluidos del estudio si se ejercitaban durante  $>30$  min/día más de una vez por semana. Ninguno de los sujetos era fumador, utilizaba drogas recreacionales, o tenía problemas médicos crónicos. Los sujetos fueron evaluados mediante su historial médico y con un examen físico que incluyó un ECG y un ecocardiograma. Todos los sujetos firmaron una formulario de consentimiento informado aprobado por el Comité de Revisión Institucional del Centro Médico de la Universidad del Sudoeste de Texas y del Hospital Presbiteriano. Todos los sujetos tenían experiencia y se sentían cómodos con todas las técnicas de laboratorio utilizadas en este estudio.

Zona de Entrenamiento	Frecuencia Cardíaca (latidos/min)
Recuperación	$<145$
Ritmo de Base	145–165
MSS	165–175
Ritmo de Carrera	175–185
Entrenamiento Fraccionado	$>185$

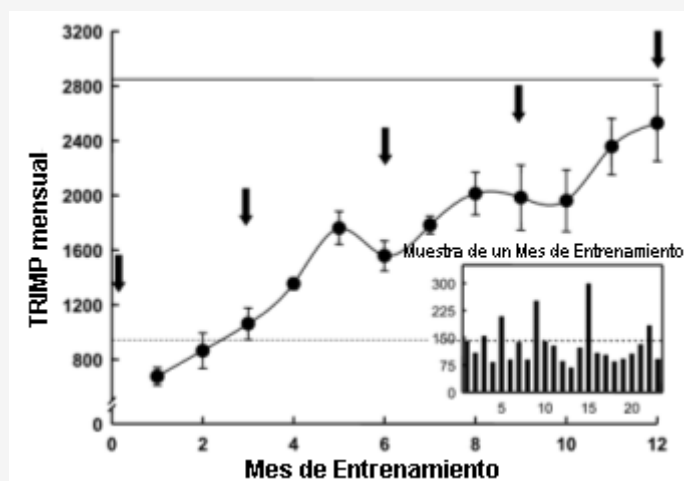
**Tabla 1.** Ejemplo de 5 zonas de entrenamiento. Si la frecuencia en el máximo estado estable (MSS) es 170 con una frecuencia cardíaca máxima de 195 latidos/min, las zonas serían similares a las mostradas en esta tabla. Por lo tanto la frecuencia cardíaca en el MSS está enmarcada en un rango de  $\pm 5$  latidos/min para derivar el rango de MSS. El ritmo de base se estableció a 20 latidos/min por debajo del límite inferior del rango de MSS; el ritmo de entrenamiento fraccionado se estableció dentro de los 5-10 latidos/min de la frecuencia cardíaca pico; y el ritmo de carrera es la diferencia entre el MSS y el ritmo de entrenamiento fraccionado.

### Entrenamiento

La HR en el máximo estado estable (MSS) y el consumo de oxígeno pico ( $VO_2$ ) fueron determinados mediante el análisis del intercambio de gases durante test progresivos en cinta ergométrica realizados cada 3 meses. El MSS fue estimado a partir

del umbral ventilatorio de acuerdo con los criterios estándar (3). En base a la MSS HR y la HR pico, se determinaron cinco zonas de entrenamiento (Tabla 1). La Tabla 2 es una planilla que muestra las sesiones prescritas para los 12 meses de entrenamiento. La mayoría de las sesiones de entrenamiento, particularmente durante la fase temprana del programa de entrenamiento, se prescribieron como “entrenamiento de base” con una HR objetivo equivalente a ~ 75-85% de la máxima. Inicialmente los sujetos entrenaron tres a cuatro veces por semana durante 30-45 min/sesión realizando caminatas rápidas o trotes lentos. A medida que los sujetos incrementaban su aptitud física, la duración de las sesiones de entrenamiento de base se prolongaron, incluyendo la adición de una “carrera larga” por semana. Subsiguientemente, se adicionaron sesiones de intensidad creciente (MSS o entrenamiento fraccionado) primero una vez, luego dos veces y ocasionalmente tres veces por semana, y siempre fueron seguidas de sesiones de recuperación. Hacia el final del año, los sujetos se estaban ejercitando 7-9 h/semana, incluyendo la realización de carreras largas de hasta 3 horas, más sesiones regulares de entrenamiento fraccionado en la pista y la realización de carreras. Esta planilla sirvió para orientar a los sujetos respecto de la cantidad mínima de ejercicio requerida y proveyó un programa de entrenamiento periodizado (Figura 1) similar al utilizado rutinariamente por los atletas competitivos (50). Un ejemplo del programa de entrenamiento para los 12 meses se muestra en el APÉNDICE.

Para cuantificar el estímulo de entrenamiento, utilizamos el método de Banister et al. (4), con el cual calculamos el impulso de entrenamiento (TRIMP). Este método multiplica la duración de una sesión de entrenamiento por la HR promedio alcanzada durante esta sesión, ponderada con la intensidad del ejercicio. Por lo tanto, a las sesiones de ejercicio de mayor duración y/o de mayor intensidad, tal como las sesiones de entrenamiento fraccionado, se les asignaron valores de TRIMP relativamente mayores que a las sesiones de menor intensidad (ver APÉNDICE).



**Figura 1.** Intensidad y duración del entrenamiento cuantificadas a través del índice de impulso de entrenamiento (TRIMP) durante el año de entrenamiento. La línea sólida horizontal representa el TRIMP mensual equivalente al observado en atletas competitivos [~ 85% de la frecuencia cardíaca máxima (HR), 300 min/semana]. La línea punteada horizontal representa el TRIMP mensual equivalente a un programa característico para la rehabilitación cardíaca (~ 75% de la HR máxima, 140 min/semana). Las flechas indican cuando se llevaron a cabo los experimentos (antes del entrenamiento y a los 3, 6, 9 y 12 meses posteriores al inicio del entrenamiento).

## VO<sub>2</sub>

Para determinar la capacidad pico de ejercicio se utilizó un protocolo individualizado en cinta ergométrica. Durante las sesiones iniciales de familiarización, se utilizó una velocidad de trote confortable para cada sujeto (generalmente 5-8 millas/h). Esta velocidad constante fue utilizada para cada test subsiguiente, incrementando la inclinación de la cinta en un 2% cada 2 minutos, hasta que los sujetos llegaran al agotamiento. Las mediciones del intercambio de gases en la ventilación fueron realizadas utilizando la técnica de la Bolsa de Douglas. Las fracciones de gases fueron analizadas con la técnica de espectrometría de masas (Marquette MGA1100) y el volumen ventilatorio fue medido mediante un gasómetro de gas seco (Collins). El consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub> máx.) fue definido como el mayor valor de VO<sub>2</sub> medido en al menos 40 s en una Bolsa de Douglas. En casi todos los casos, se observó una estabilización en el VO<sub>2</sub> con el incremento de la carga de trabajo, confirmando la identificación del VO<sub>2</sub> máx. Además, se monitoreo la HR de forma continua con un ECG (Polar).

Mes	Carreras				
	Carreras Largas	Carreras a Ritmo Base	MSS	Ritmo de Carrera	Entrenamiento Fraccionado*
1	30 min	15 @ 30 min	Ninguna	Ninguna	Ninguna
2	2 @ 40 min	15 @ 35 min	2 @ 25 min	Ninguna	Ninguna
3	2 @ 60 min	15 @ 40 min	3 @ 30 min	Ninguna	Ninguna
4	2 @ 70 min	15 @ 40 min / 2 @ 50 min	4 @ 35 min	Ninguna	2 sesiones de 1 min de trabajo y 2 min de pausa
5	2 @ 80 min	15 @ 45 min / 2 @ 60 min	4 @ 40 min	Ninguna	3 sesiones de 1.5 min de trabajo y 3 min de pausa
6	2 @ 90 min	15 @ 45 min / 2 @ 60 min	3 @ 40 min	1 sesión @ 15 min	3 sesiones de 2 min de trabajo y 4 min de pausa
7	2 @ 100 min	15 @ 45 min / 2 @ 60 min	2 @ 40 min	2 sesiones @ 10 min	4 sesiones de 2.5 min de trabajo y 2.5 min de pausa
8	2 @ 110 min	15 @ 45 min / 2 @ 60 min	2 @ 45 min	2 sesiones @ 30 min	4 sesiones de 3 min de trabajo y 3 min de pausa
9	2 @ 120 min	15 @ 45 min / 2 @ 60 min	2 @ 45 min	2 sesiones @ 40 min	4 sesiones de 3 min de trabajo y 3 min de pausa
10	1 @ 135 min	15 @ 45 min / 2 @ 60 min	3 @ 40 min	2 sesiones @ 1 milla	
	1 @ 150 min	15 @ 45 min / 2 @ 90 min			
11	1 @ 175 min	15 @ 45 min / 2 @ 90 min	3 @ 40 min	Ninguna	1 sesión de 2 min de trabajo y 2 min de pausa
	1 @ 195 min	15 @ 45 min / 2 @ 60 min			
12	1 @ 120 min	15 @ 45 min / Puesta a punto	1 @ 35 min	Ninguna	1 sesión de 1 min de trabajo y 2 min de pausa
	1 @ 90 min				
	1 @ 60 min				

**Tabla 2.** Planilla de las sesiones prescritas en el programa de entrenamiento de 1 años de duración. \*Todas las sesiones de entrenamiento fraccionado fueron seguidas por un día de recuperación, que comúnmente consistió de 20-30 min de caminata o trote.

## MSS

Durante el test progresivo para la medición del  $VO_2$  máx., los datos del  $VO_2$  respiración por respiración fueron calculados y observados *on-line* utilizando las fracciones de gases medidas en la boca por espectrometría de masas (Marquette MGA1100), y la ventilación minuto ( $V_E$ ) que fue medida por un flujómetro de turbina (VMM, Interface Associates). El umbral ventilatorio en todos los tests fue determinado por un único observador, el cual desconocía a quien pertenecían los datos que estaba analizando, que examinó simultáneamente múltiples gráficas de  $VO_2$  vs.  $V_E$ ,  $VO_2$  vs  $V_E/VO_2$ ,  $VO_2$  vs producción de  $CO_2$ , y  $VO_2$  vs  $V_E$ / producción de  $CO_2$ , utilizando un *software* comercial (Firts Breath, Marquette). La HR a la carga de trabajo que provocó el umbral ventilatorio fue identificada y utilizada para determinar las zonas de entrenamiento presentadas en la Tabla 1.

## Protocolo

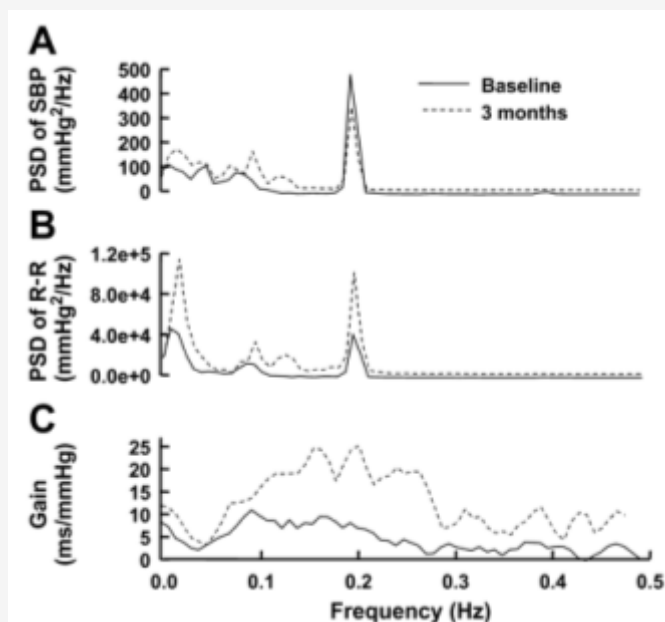
Los experimentos fueron llevados a cabo antes y a los 3, 6, 9 y 12 meses posteriores al inicio del programa de entrenamiento, en horas de la mañana al menos 2 h después de que los sujetos consumieran un desayuno ligero y ~12 horas después del último consumo de cafeína o bebidas alcohólicas, en el laboratorio, cuya temperatura se mantuvo a 25°C. No se permitió que se llevaran a cabo sesiones de entrenamiento de alta intensidad dentro de las 4-72 hs de la evaluación.

Todas las mediciones fueron llevadas a cabo con los sujetos en posición supina, luego de al menos 30 minutos de reposo. Se obtuvo un ECG análogo, y la BP arterial latido por latido fue obtenida en uno de los dedos de la mano utilizando la técnica de fotopletoptografía (Finapres, Ohmeda) (38). La BP intermitente fue media en el brazo utilizando la técnica de esfigmomanometría (Suntech) con un micrófono ubicado sobre la arteria braquial y la detección de los ruidos de Korotkoff detectados en el ECG (33). El gasto cardíaco fue medido con una modificación del método de reaspiración utilizando acetileno como gas soluble y helio como gas insoluble (47). El volumen latido de reposo y la resistencia periférica total (TPR) fueron calculadas a partir de las mediciones de la HR y la BP (electroesfigmomanometría) en el mismo momento. Luego de establecer los parámetros hemodinámicos de reposo en estado estable (~ 30 min de mediciones repetidas hasta que se obtuvieron mediciones secuenciales del gasto cardíaco dentro de los 500 ml), se registraron 6 min de datos, incluyendo la presión arterial latido por latido y el ECG, durante la respiración espontánea. Se les pidió a los sujetos que controlaran su frecuencia respiratoria para mantener una frecuencia fija de 12 respiraciones/min (0.20 Hz) siguiendo un gráfico que se mostraba en el monitor de una computadora. Luego de un período de ajuste de 2 min, se registraron nuevamente los datos en un período de 6 min. Los datos de la porción espontánea de la respiración del protocolo fueron utilizados para determinar los valores medios de la HR, intervalo onda R - onda R (R-R), la BP sistólica (SBP), y la BP diastólica; por otra parte los datos del protocolo de respiración fija fueron utilizados para los análisis de función espectral y de transferencia.

### Análisis de Función Espectral y de Transferencia

Los datos del ECG análogo y de la presión arterial fueron analizados según métodos reportados previamente (21). Se calcularon los valores de alta frecuencia (0.15 a ~ 0.30 Hz) y de baja frecuencia (0.05 a ~ 0.1 Hz) de la potencia del intervalo R-R y de la SBP, a partir de la integración de los autoespectros (Figura 2). Los valores a cada rango de frecuencia especificada también fueron normalizados dividiendo los valores por la potencia espectral total (36). Esta estrategia de adquisición y procesamiento de datos se ajusta a las recomendaciones del panel de consenso para la valoración de la variabilidad cardiovascular (45a).

La ganancia, fase y coherencia de la función de transferencia entre la SBP y el intervalo R-R fueron estimadas utilizando el método de espectros cruzados (21, 41) (Figura 2). La ganancia de baja (Gain LF) y alta (Gain HF) frecuencia de la función de transferencia, la fase y la coherencia fueron estimadas como los valores medios en los mismos rangos de frecuencia mencionados anteriormente. La ganancia de la función de transferencia entre los cambios en la SBP y el intervalo R-R fueron utilizados para reflejar la función de los baroreflejos (41). La presunción de linealidad y la estimación de la confiabilidad de la función de transferencia fueron evaluadas por la coherencia, cuyos rangos oscilan entre 0 y 1.



**Figura 2.** Análisis de la frecuencia-dominio representativo de los cambios en el intervalo onda R - onda R (R-R) y en la presión sanguínea sistólica (SBP) en un sujeto, antes y después de 3 meses de entrenamiento. A: densidad de la potencia espectral (PSD) de la SBP. B: PSD del intervalo R-R. C: ganancia de la función de transferencia entre la presión sanguínea sistólica y el intervalo R-R.

### Análisis Estadísticos

Las variables fueron comparadas utilizando el análisis de varianza ANOVA de una vía conjuntamente con el test post hoc de Duncan para comparaciones múltiples (n=11). Un valor p<0.05 fue considerado estadísticamente significativo. Para expresar la relación dosis-respuesta entre el estímulo de ejercicio y los cambios en los índices cardiovasculares, se llevaron a cabo análisis de correlación de segundo orden (ABstat, Anderson Bell) entre los valores del TRIMP mensual y el índice cardiovascular tanto en reposo como a los 3, 6, 9 y 12 meses. Los datos se presentan como valores medios±EE.

## RESULTADOS

Todos los sujetos completaron exitosamente una maratón (n=9), un triatlón (n=1) o una carrera de ciclismo de resistencia de 100 millas (n=1) como objetivo final del programa de entrenamiento. El VO<sub>2</sub> máx. se incrementó a los 3, 6, 9 y 12 meses de entrenamiento en comparación con los valores iniciales (Tabla 3). El peso corporal y la frecuencia respiratoria no cambiaron durante el entrenamiento (Tabla 3).

### Hemodinámica en Estado Estable

En comparación con los valores iniciales, la HR se redujo significativamente (el intervalo R-R se incremento significativamente), y el volumen latido se incrementó significativamente a los 3, 6, 9 y 11 meses de entrenamiento (Figura 3). La SBP y la BP diastólica se redujeron luego de 3 meses de entrenamiento (Figura 3). Esta reducción en la BP se mantuvo sin cambios en los siguientes 9 meses, a pesar del continuo y aumentado entrenamiento. La BP retornó a los niveles preentrenamiento al final del programa de entrenamiento (p<0.05 en comparación con el 9no mes). Este patrón fue similar tanto cuando la BP se midió promediando los datos obtenidos latido a latido en reposo durante 6 min, como a partir de las mediciones automatizadas obtenidas con el esfigmomanómetro (Tabla 3).

El gasto cardíaco se incremento, y la TPR se redujo (Figura 3) significativamente a los 3, 6 y 9 meses de entrenamiento. Paralelamente los cambios en la BP, y TPR retornaron a los niveles próximos a los de control al 12do mes (p<0.05, en comparación con el 9no mes).

	Inicio	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Peso Corporal (kg)	71 ± 3	70 ± 3	69 ± 3	69 ± 3	70 ± 3
VO <sub>2</sub> máx. (ml/kg/min)	39.4 ± 1.43	44.4 ± 1.42*	45.9 ± 1.24*	47.6 ± 2.1*	47.4 ± 2.17*
Frecuencia Respiratoria (respiraciones/min)	11.9 ± 0.8	11.3 ± 0.8	11.5 ± 1.0	11.7 ± 1.2	11.5 ± 1.0
Frecuencia Cardíaca (latidos/min)	66 ± 2	60 ± 2*	61 ± 2*	61 ± 2*	57 ± 2*
Frecuencia Cardíaca Pico (latidos/min)	195 ± 3	186 ± 2*	186 ± 2*	185 ± 3*	186 ± 3*
SBP (mmHg)	126 ± 4	116 ± 3*	116 ± 4*	113 ± 4*	123 ± 3
DBP (mmHg)	74 ± 3	62 ± 2*	60 ± 2*	61 ± 2*	69 ± 2
Volumen Latido (ml)	96.5 ± 5.5	109 ± 7*	111 ± 5*	116 ± 8*	114 ± 7*
Gasto Cardíaco (ml/min)	6.4 ± 0.3	7.1 ± 0.3*	7.4 ± 0.3*	7.4 ± 0.5*	6.7 ± 0.4
TPR (dinas.s/cm <sup>2</sup> )	1051 ± 54	915 ± 51*	844 ± 40*	843 ± 54*	1026 ± 51

**Tabla 3.** Características de los sujetos y características hemodinámicas durante el entrenamiento. VO<sub>2</sub> máx., consumo máximo de oxígeno; SBP, presión sanguínea sistólica; DBP, presión sanguínea diastólica; TPR, resistencia periférica total. \* p<0.05.

Estos índices estuvieron correlacionados con la dosis de ejercicio de acuerdo con el modelo de regresión de segundo orden (Figura 3). Cuando el TRIMP se incrementó a ~ 2000 (equivalente a la realización de ejercicios al 75% de la HR máxima durante 200 a ~ 220 min/semana), el volumen latido se incrementó progresivamente y luego se estabilizó para no incrementar adicionalmente a pesar del incremento en el estímulo de entrenamiento. En contraste la TPR, la SBP y la BP diastólica exhibieron una curva en "forma de U" cuyo centro se encontraba alrededor de un TRIMP de ~1500, equivalente a la realización de ejercicios al 75% de la HR máxima durante 160 a ~180 min/semana.

### Análisis Tiempo Dominio

La desviación estándar de la variabilidad del intervalo R-R (DER-R) se incrementó significativamente a los 3 y 6 meses de

entrenamiento en comparación con el valor inicial. Sin embargo, la DER-R retornó a los niveles de control al 9no y 12do mes (Figura 3). El cambio en la DER-R correlacionó con la dosis de ejercicio de acuerdo con el modelo de regresión de segundo orden y tuvo una curva en “forma de campana” centrada alrededor de un valor del TRIMP de 1000 a ~1500, aproximadamente equivalente a la realización de ejercicios al 75% de la HR máxima durante 120 a ~180 min/semana (Figura 3).

### Análisis Espectrales

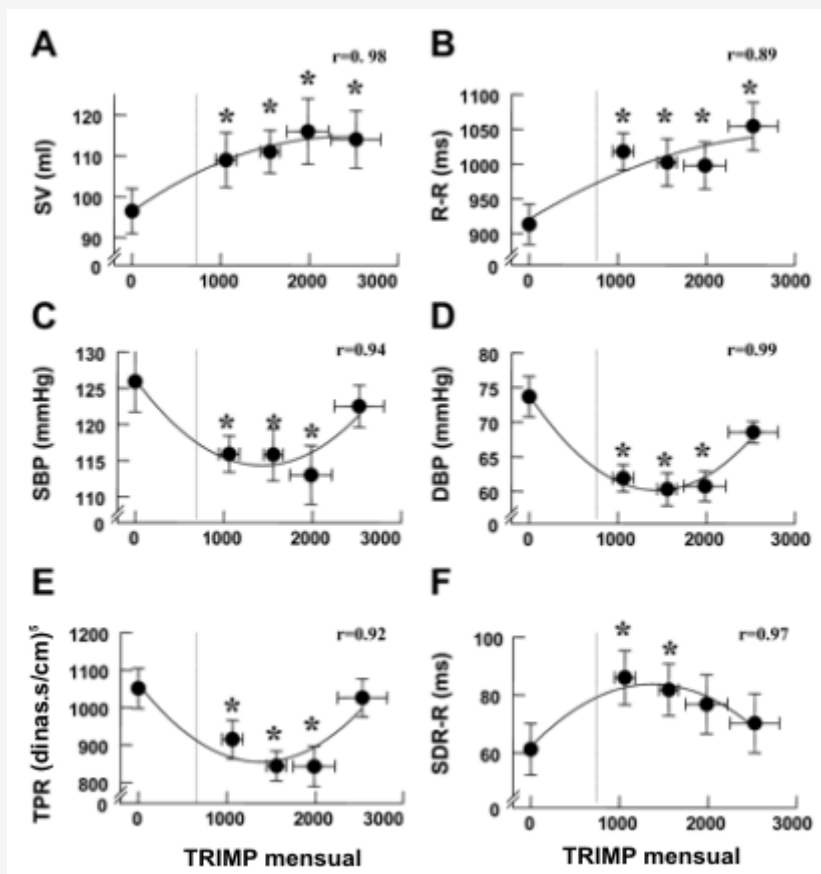
La potencia de baja frecuencia de la variabilidad del intervalo R-R se incrementó significativamente al 3er y 6to mes de entrenamiento y retornó a los niveles de control al 9no y 12do mes de entrenamiento (Figura 4). La potencia de baja frecuencia de la variabilidad del intervalo R-R tendió a incrementarse en el 3er mes, aunque no fue estadísticamente significativo. No se observaron cambios significativos en los índices normalizados de la variabilidad del intervalo R-R. En contraste, la potencia de baja frecuencia de variabilidad en la SBP se incrementó significativamente en el 3er, 6to y 9no mes de entrenamiento, en comparación con los valores iniciales, y retornó a casi los niveles de control en el 12do mes (Figura 4). La potencia de alta frecuencia en la variabilidad de la SBP tendió a reducirse, aunque la reducción observada no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.06$ ). la potencia de baja frecuencia tanto en la variabilidad del intervalo R-R como de la variabilidad de la SBP se correlacionaron con la dosis de ejercicio de acuerdo con el modelo de regresión de segundo orden que mostró una curva en forma de campana, que también estuvo centrada alrededor de un valor del TRIMP de 1000 a ~1500 (Figura 4).

### Función Barorrefleja

En comparación con los valores iniciales, la Gain HF se incrementó significativamente al 3er y 6to mes de entrenamiento y retornó a los niveles de control al 9no y 12do mes (Figura 4). Además, la Gain LF tendió a incrementarse al 3er y 6to mes de entrenamiento y retornó a los niveles de control al 9no y 12do mes (Figura 4). La estimación de la coherencia fue de  $0.57 \pm 0.02$  en el rango de alta frecuencia y de  $0.54 \pm 0.02$  en el rango de baja frecuencia con una fase negativa; ni la coherencia ni la fase cambiaron durante el entrenamiento. Tanto la GainHF como la GainLF se correlacionaron con la dosis de ejercicio de acuerdo con la regresión de segundo orden y con una curva en forma de campana centrada alrededor de un valor del TRIMP de 1000 a ~1500 (Figura 4).

	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
<i>Respiración Espontánea</i>					
LFRR ( $ms^2$ )	756 ± 189	1963 ± 346*	2305 ± 374*	1753 ± 317*	2412 ± 615*
HFRR ( $ms^2$ )	763 ± 233	1318 ± 354	956 ± 218	723 ± 229	1073 ± 273
LFBP ( $mmHg^2$ )	3.6 ± 0.8	7.6 ± 1.4*	7.1 ± 1.2*	9.3 ± 2.2*	5.4 ± 0.7
HFBP ( $mmHg^2$ )	1.8 ± 0.3	2.1 ± 1.1	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.2	1.2 ± 0.3
NormLFRR	0.26 ± 0.04	0.32 ± 0.04	0.38 ± 0.06	0.42 ± 0.05	0.38 ± 0.13
NormHFRR	0.25 ± 0.06	0.23 ± 0.05	0.16 ± 0.03	0.15 ± 0.03	0.18 ± 0.03
GainLF-RR ( $ms/mmHg$ )	11.8 ± 1.5	15.0 ± 1.6	15.4 ± 2.1	12.3 ± 1.1	15.3 ± 1.8
GainHF-RR ( $ms/mmHg$ )	15.1 ± 2.2	25.9 ± 4.0*	27.3 ± 4.4*	23.8 ± 3.6	23.0 ± 3.1
<i>Respiración Controlada</i>					
LFRR ( $ms^2$ )	747 ± 208	1486 ± 358*	1,504 ± 403*	1,064 ± 179	817 ± 158
HFRR ( $ms^2$ )	2720 ± 1108	3581 ± 887	2909 ± 532	3075 ± 1105	2850 ± 953
LFBP ( $mmHg^2$ )	2.7 ± 0.5	4.3 ± 0.8*	4.5 ± 0.9*	6.0 ± 1.0*	3.6 ± 0.7
HFBP ( $mmHg^2$ )	6.2 ± 1.7	5.4 ± 1.1	4.3 ± 0.7	4.0 ± 0.5	3.5 ± 0.5
NormLFRR	0.19 ± 0.04	0.17 ± 0.02	0.2 ± 0.05	0.18 ± 0.03	0.18 ± 0.05
NormHFRR	0.45 ± 0.08	0.45 ± 0.06	0.45 ± 0.07	0.46 ± 0.07	0.46 ± 0.05
GainLF-RR ( $ms/mmHg$ )	12.3 ± 1.9	16.4 ± 2.7	15.9 ± 3.1	10.2 ± 1.0	12.3 ± 1.9
GainHF-RR ( $ms/mmHg$ )	16 ± 2.7	24.4 ± 4.1*	22.9 ± 3.4*	18.8 ± 3.2	19.4 ± 3.0

**Tabla 4.** Cambios en la variabilidad cardiovascular durante el entrenamiento. Los datos son presentados como valores medios ± EE; n=11. LFRR, potencia de baja frecuencia de la variabilidad del intervalo R-R; HFRR, potencia de alta frecuencia de la variabilidad del intervalo R-R; LFBB, potencia en la presión sanguínea de baja frecuencia; HFBB, potencia en la presión sanguínea de alta frecuencia; NormLFRR, normalización de la potencia de baja frecuencia de la variabilidad del intervalo R-R; NormHFRR normalización de la potencia de alta frecuencia de la variabilidad del intervalo R-R; GainLF-RR, ganancia en la función de transferencia de baja frecuencia ( $ms/mmHg$ ); GainHF-RR, ganancia en la función de transferencia de alta frecuencia ( $ms/mmHg$ ). \*  $p < 0.05$  en comparación con los valores iniciales preentrenamiento.

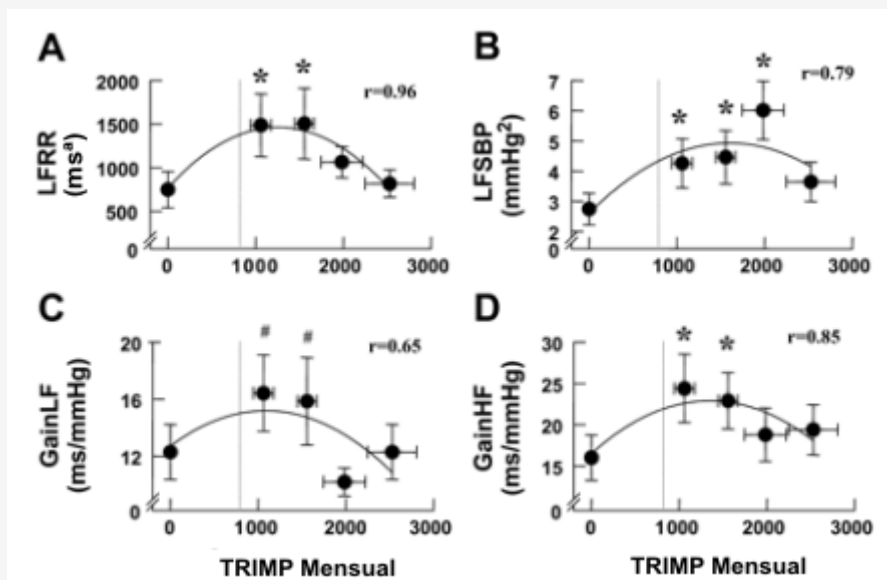


**Figura 3.** Relación dosis-respuesta entre la intensidad del ejercicio (TRIMP mensual) y los índices estáticos cardiovasculares. La línea punteada vertical representa el valor mensual del TRIMP que es equivalente a un programa de entrenamiento característico de la rehabilitación cardíaca. SV, volumen latido (A); DBP, presión sanguínea diastólica (D); TPR, resistencia periférica total (E); DER-R, desviación estándar del intervalo R-R (F). B: R-R; C: SBP. \*  $p < 0.05$  en comparación con los valores iniciales pre entrenamiento.

## DISCUSION

Los principales y novedosos hallazgos del presente estudio fueron tres. 1) Moderadas cantidades de ejercicio durante 3 meses fueron suficientes como para alcanzar cambios sustanciales en la BP y en la regulación dinámica de la HR. 2) Entrenamientos más prolongados e intensos no necesariamente derivan en mayores mejoras en los cambios mencionados. 3) La relación entre el estímulo de entrenamiento y las respuestas de la BP o del control reflejo de la HR no siguen una relación simple y lineal dosis-respuesta y pueden exhibir un comportamiento en forma de campana o de U con una respuesta máxima observada con moderadas cantidades de entrenamiento.





**Figura 4.** Relación dosis - respuesta entre la intensidad del ejercicio (TRIMP mensual) y los índices dinámicos cardiovasculares. La línea punteada vertical representa lo mismo que en la Figura 3. LFR-R, potencia de baja frecuencia de la variabilidad del intervalo R-R (A); LFSBP, potencia de baja frecuencia de la variabilidad de la presión sanguínea (B); Gain LF, ganancia en la función de transferencia en el rango de baja frecuencia (C); Gain HF, ganancia en la función de transferencia en el rango de alta frecuencia (D). \*  $p < 0.05$  en comparación con el valor inicial preentrenamiento. #  $p < 0.05$  en comparación con el 9no mes.

### Hemodinámica en Estado Estable

Las reducciones en la BP luego de 3 meses de entrenamiento, en asociación con la reducción en la TPR y el incremento en el gasto cardíaco, sugieren que la reducción en la BP inducida por el entrenamiento estuvo mediada principalmente por una reducción en la resistencia periférica vascular. Esta reducción inicial en la BP se mantuvo sin cambios a pesar del incremento en la duración y la intensidad del ejercicio en los 9 meses adicionales de entrenamiento. Por lo tanto la mayor parte del efecto hipotensor provocado por el entrenamiento de la resistencia se alcanzó con una moderada dosis de entrenamiento, la cual puede ser alcanzada por la mayoría de los individuos que comienzan un programa de ejercicios. Un posible mecanismo para estos cambios puede relacionarse con el incremento en la producción de factores vasoactivos por el endotelio luego del entrenamiento en sujetos saludables (24). El hecho de que la BP retornó a los niveles pre entrenamiento con las sesiones de entrenamiento de alta intensidad y larga duración al final del programa de entrenamiento es consistente con lo observado en dos estudios previos (17, 31) que evaluaron diferentes intensidades de ejercicio. Estas dos investigaciones sugirieron que el entrenamiento de alta intensidad puede ser menos efectivo para reducir la BP que el entrenamiento de menor intensidad.

### Variabilidad de la HR

El análisis espectral de la variabilidad de la HR cuantificó los cambios dinámicos, dependientes de la frecuencia, en la HR, los cuales reflejan la modulación autonómica de la actividad del nodo sinusal (2, 36). La potencia de alta frecuencia del intervalo R-R ( $>0.15$  Hz) parece estar mediada predominantemente por los cambios en la actividad vagal, mientras que la potencia de baja frecuencia ( $<0.1$  Hz) está determinada por los cambios tanto en la actividad simpática como en la actividad vagal (2, 36).

Estudios previos longitudinales (28, 42, 43) han mostrado que el entrenamiento incrementa la variabilidad de la HR. Los incrementos en el intervalo R-R y en los índices de variabilidad a los 3 y 6 meses en el presente estudio son remarcablemente consistente con lo observado en estos previos estudios. A partir de los resultados del presente estudio, parece que moderadas cantidades de ejercicio durante 3 meses son suficientes para alcanzar la mayoría de estas respuestas.

En contraste, estudios transversales y estudios longitudinales más prolongados no han mostrado diferencias en la variabilidad de la HR entre atletas de resistencia y sujetos desentrenados (7, 39) o con entrenamientos prolongados de resistencia (30). Sin embargo, estos reportes también son consistentes con nuestros resultados, los cuales mostraron que el incremento en la variabilidad de la HR retornó a los valores iniciales luego de realizar entrenamientos de alta intensidad durante 9 meses. Por lo tanto, los resultados del presente estudio pueden reconciliar estos resultados previos

aparentemente contradictorios entre los estudios longitudinales y transversales. La reducción en la HR y el incremento en la variabilidad de la HR probablemente se debieron a un aumento de la actividad simpática provocado por el entrenamiento. Sin embargo, la normalización de la variabilidad de la HR luego de 9 meses de entrenamiento de alta intensidad, así como también la ausencia de cambios en la potencia de alta frecuencia del intervalo R-R, son consistentes con incrementos sostenidos en el tono parasimpático. Hay tres posibles explicaciones respecto de la disociación entre el incremento aparente en el tono parasimpático (i.e., reducción de la HR) y los cambios en los parámetros de variabilidad de la HR durante el entrenamiento. Primero, el incremento en la descarga vagal pudo haber llevado a una modulación parasimpática relativamente constante o saturada del nodo sinusal, disminuyendo la variabilidad en la HR a pesar del incremento global en el tono vagal (16). Segundo, es posible que el ejercicio moderado llevado a cabo durante 3 meses principalmente haya provocado el aumento de la actividad vagal, pero que el entrenamiento más prolongado e intenso haya provocado una reducción en la actividad simpática de reposo (12) más prominente. La reducida actividad simpática también puede reducir tanto la HR como la variabilidad de la HR, especialmente a bajas frecuencias, lo cual se observó después de 6 meses de entrenamiento en el presente estudio. Tercero, la remodelación cardíaca con el entrenamiento puede alterar la HR intrínseca, independientemente de los mecanismos autonómicos (29). Esta remodelación puede también explicar la reducción en la HR pico luego del entrenamiento (29).

### **Variabilidad de la BP**

Las ondas de Mayer de la presión arterial, que se producen a  $\sim 0.1$  Hz, se creen que son resultado de la actividad vasomotora simpática. Por lo tanto, la potencia de baja frecuencia de la variabilidad de la BP puede reflejar la magnitud de la variabilidad vasomotora simpática (37).

Sin embargo, aunque la BP y la TPR se redujeron, no pareció haber una reducción en la actividad vasomotora, lo cual estuvo indicado en el presente estudio por el incremento, mas que la reducción, en la variabilidad de la BP de baja frecuencia. Esta discrepancia puede ser explicada por la remodelación cardiovascular que se produce con el entrenamiento, la cual ocurre a través de la adaptación del endotelio y/o del músculo liso (10, 24). Por lo tanto, con el transcurso del entrenamiento, se puede producir una remodelación de los vasos periféricos que podría modificar o contrabalancear los efectos neurales sobre la variabilidad de la BP.

### **Función Barorrefleja**

Los resultados previos respecto de los efectos del entrenamiento sobre la actividad barorrefleja han sido conflictivos (6, 27, 30, 32, 43, 44). Sin embargo la relación no lineal dosis-respuesta entre el entrenamiento y la regulación dinámica de la HR en el presente estudio puede explicar aquellos resultados conflictivos. Virtualmente todas las variables circulatorias estáticas (excepto la HR de reposo) y dinámicas en el presente estudio sugieren que la relación entre la dosis de ejercicio y los cambios en el control autonómico de la circulación tiene una forma de campana. Una explicación a esto puede ser que, luego de 12 meses de entrenamiento intenso, nuestros sujetos pudieron sufrir un ligero sobreentrenamiento (49). Una segunda posibilidad puede ser la diferencia dinámica temporal de la remodelación cardíaca vs. la vascular con el entrenamiento a largo plazo. Reportes preliminares de estos sujetos sugieren que las etapas tempranas del entrenamiento resultaron en la hipertrofia concéntrica de los ventrículos izquierdo y derecho (15), lo cual podría incrementar la interacción del ventrículo derecho y/o del ventrículo izquierdo. Sin embargo, el entrenamiento progresivo deriva en la dilatación del ventrículo izquierdo y posiblemente en una reducción similar de la restricción pericárdica, y llevando de esta manera el control autonómico de reposo cerca del estado desentrenado. Nuestros hallazgos sugieren que los diferentes diseños de los estudios, los diferentes niveles de aptitud física o las diferentes intensidades de entrenamiento pueden derivar en resultados divergentes (incremento, sin cambios, reducción en los barorreflejos).

### **Limitaciones**

Debido a que la dosis de entrenamiento se incremento a lo largo del estudio, y a que no hubo grupo control que no realizara ejercicio, no podemos diferenciar claramente los efectos del tiempo o duración del entrenamiento per se a partir de una dosis específica de entrenamiento. Por lo tanto, nuestros resultados deben ser interpretados con precaución. Nosotros sospechamos, pero no podemos probar, que el entrenamiento continuo a lo largo del tiempo a cualquier dosis dada no provocaría cambios en los parámetros cardiovasculares, tales como los medidos aquí. Sin embargo, si podemos decir que, en las investigaciones previas en las cuales han estado involucrados estos mismos sujetos, la variabilidad de la HR y de la BP pareció ser consistentemente sensible a la actividad física, cambiando en formas direccionalmente opuestas con el desacondicionamiento inducido en comparación con el entrenamiento (21). Asimismo, estas mediciones de la variabilidad de la HR y la BP parecen robustas y cambiar poco en períodos de hasta 1 año sin ninguna intervención.

Además, los sujetos estudiados eran jóvenes y estaban libres de enfermedades cardíacas conocidas. Por lo tanto, estos resultados son más relevantes para la prevención primaria de enfermedades coronarias que para la prevención secundaria. Debido a que tanto la edad (1) como la presencia de enfermedades cardiovasculares reducen la variabilidad de la HR (8, 9,

14, 45), los resultados de este estudio podrían ser diferentes con individuos de mayor edad o en aquellos sujetos con enfermedades cardiovasculares manifiestas. En efecto, es posible que dichos pacientes puedan tener un mayor rango de respuesta y por lo tanto tener una respuesta más robusta y sostenida al entrenamiento.

También debemos señalar que durante los últimos 3 meses del programa de entrenamiento, y en comparación con los 3 meses previos, el incremento en la dosis de ejercicio fue llevado a cabo incrementando la duración de las sesiones de entrenamiento de base (particularmente de las carreras largas) con una real reducción en el número de sesiones de alta intensidad. Es posible que esta reducción en la intensidad pueda explicar, al menos en parte, el retorno de varias de las variables cardiovasculares medidas hasta el nivel inicial. Sin embargo, las mayores mejoras en la HR, la BP y en la variabilidad cardiovascular ocurrieron durante los primeros 3 meses de entrenamiento cuando todavía no se habían llevado a cabo entrenamientos fraccionados. Segundo, las mejoras en la variabilidad hemodinámica y cardiovascular desde el 6to al 9no mes fueron modestas y, en el caso de muchas variables, no existieron (Figuras 1-4) a pesar del hecho de que el incremento en la intensidad del entrenamiento fue más marcada durante esta parte del programa de entrenamiento. Tercero, las sesiones de alta intensidad continuaron realizándose durante los últimos 3 meses de entrenamiento, solo que a una frecuencia reducida.

### Implicaciones Clínicas

Una cuestión crítica respecto del efecto del ejercicio sobre la mortalidad por causas cardiovasculares es la intensidad y duración del entrenamiento requerida para alcanzar una reducción clínica significativa en las muertes por enfermedades cardiovasculares (18, 26). Estudios previos han sugerido que el incremento en la actividad vagal luego del entrenamiento, lo cual puede reducir el riesgo de fibrilación ventricular durante el ejercicio isquémico, puede ser un mecanismo clave para la reducción de la muerte súbita asociada con el entrenamiento físico (20). Estas observaciones experimentales están respaldadas por estudios epidemiológicos que han mostrado una relación inversa entre la variabilidad de la HR y el riesgo de enfermedad cardíaca (25, 48). Aunque nosotros no tratamos de esclarecer los mecanismos de la reducción en la mortalidad por enfermedad cardiovascular, nuestros resultados sugieren que el ejercicio moderado llevado a cabo durante 3 meses es suficiente como para alcanzar un incremento clínicamente significativo en la modulación vagal del nodo sinusal. Además, nuestros resultados también mostraron que el entrenamiento de moderada intensidad llevado a cabo durante 3 meses es suficiente como para provocar reducciones en la BP.

Estas observaciones extienden y proveen un mecanismo potencial para las investigaciones epidemiológicas que relacionan la actividad física recreativa con la mortalidad cardiovascular. Por ejemplo, Paffenbarger et al. (35) sugirieron que el gasto energético durante actividades recreativas está inversamente relacionado con la mortalidad total, y que la tasa de muerte fue significativamente menor entre los sujetos que gastaban ~2000 kcal por semana en la realización de ejercicios en comparación con hombres menos activos. Este nivel de actividad física recreativa es notablemente consistente con nuestros resultados, sugiriendo que cantidades moderadas de ejercicio (desde 80-100 kcal/10 min durante 180-200 min/semana) son suficientes como para alcanzar cambios substanciales en la BP y en la regulación dinámica de la HR. Sin embargo, nuestros resultados también mostraron que el entrenamiento de mayor intensidad y mayor duración no necesariamente deriva en una mayor mejora de estos cambios en la BP y en el control autonómico de la circulación y, por lo tanto, pueden no proveer un efecto protector adicional contra la mortalidad cardiovascular mediado por estos mecanismos.

## APENDICE

Los cálculos específicos para la estimación del TRIMP fueron derivados del estudio realizado por Banister et al. (4). La duración de cualquier sesión específica de entrenamiento se multiplica por la HR promedio alcanzada durante esta sesión ( $HR_{avg}$ ), medida utilizando un monitor de HR. La  $HR_{avg}$  es entonces expresada como una fracción de la HR de reserva, la cual se deriva de mediciones directas de la HR de reposo (medición que se realiza con el sujeto en quieto, reposando en posición supina, luego de levantarse de la cama, en horas de la mañana) y la HR máxima medida durante un test de ejercicio máximo. Los diferentes exponentes para los hombres y las mujeres se derivan empíricamente de las curvas de aparición/remoción de lactato (4) y proveen un factor de ponderación adicional, que incrementa el valor del TRIMP para intensidades de ejercicio relativamente mayores.

Para los hombres  $TRIMP = \text{duración del entrenamiento} \times [(HR_{avg} - HR_{rest}) / (HR_{max} - HR_{rest})] \times 0.64 \cdot \exp[(HR_{avg} - HR_{rest}) / (HR_{max} - HR_{rest}) \times 1.92]$

Donde  $HR_{max}$  es la HR máxima y  $HR_{rest}$  es la HR de reposo.

Para las mujeres, TRIMP=duración del entrenamiento x [(HR<sub>avg</sub> - HR<sub>rest</sub>) / (HR<sub>max</sub> - HR<sub>rest</sub>)] x 0.86.exp[(HR<sub>avg</sub> - HR<sub>rest</sub>)/(HR<sub>max</sub> - HR<sub>rest</sub>) x 1.67].

## Agradecimientos

Queremos agradecer especialmente a Matthew J. Morrow por su trabajo en el entrenamiento de los sujetos.

## Declaración

Este estudio fue respaldado por una beca NGW3582 de la National Aeronautics and Space Administration Grant, por el S. Finley Ewing Chair for Wellness del Presbyterian Hospital, y por el Harry S. Moss Herat Chair for Cardiovascular Research.

## Dirección para el pedido de reimpresiones y otra correspondencia

B. D. Levine, 7232 Greenville Ave, Suite 435, Dallas, TX 75231 (correo electrónico: BenjaminLevine@TexasHealth.org).

## REFERENCIAS

1. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, and Ziegler D (2001). Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res* 11: 99-108
2. Akselrod SD, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, and Cohen RJ (1981). Power spectral analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213: 220-223
3. Anderson GS and Rhodes EC (1989). A review of blood-lactate and ventilatory methods of detecting transition thresholds. *Sports Med* 8: 43-55
4. Banister EW, Morton RH, and Fitz-Clarke J (1992). Dose/response effects of exercise modeled from training: physical and biochemical measures. *Ann Physiol Anthropol* 11: 345-356
5. Barney JA, Ebert TJ, Groban L, Farrell PA, Hughes CV, and Smith JJ (1988). Carotid baroreflex responsiveness in high-fit and sedentary young men. *J Appl Physiol* 65: 2190-2194
6. Bowman AJ, Clayton RH, Murray A, Reed JW, Subhan MF, and Ford GA (1997). Baroreflex function in sedentary and endurance-trained elderly people. *Age Ageing* 26: 289-294
7. Cowan MJ, Pike K, and Burr RL (1994). Effects of gender and age on heart rate variability in healthy individuals and in persons after sudden cardiac arrest. *J Electrocardiol* 27, Suppl: 1-9
8. Delp MD, McAllister RM, and Laughlin MH (1993). Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol* 75: 1354-1363
9. Duncan JJ, Farr JE, Upton SJ, Hagan RD, Oglesby ME, and Blair SN (1985). The effects of aerobic exercise on plasma catecholamines and blood pressure in patients with mild essential hypertension. *JAMA* 254: 2609-2613
10. Ekblom B, Kilbom A, and Soltysiak J (1973). Physical training, bradycardia, and autonomic nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 32: 251-256
11. Farrell SW, Kampert JB, Kohl HW III, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, and Blair SN (1998). Influences of cardiorespiratory fitness levels and other predictors on cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 30: 899-905
12. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Ward DE, and Camm AJ (1991). Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 18: 687-697
13. Franco F, Morrow MJ, Zuckerman JH, Zhang R, Peshock RM, and Levine BD (1998). Right ventricular enlargement precedes left ventricular enlargement during long term endurance training. *Circulation* 98: 1-85
14. Goldberger JJ, Kim YH, Ahmed MW, and Kadish AH (1996). Effect of graded increases in parasympathetic tone on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7: 594-602
15. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH III, and Ehsani AA (1989). Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol* 64: 348-353
16. Haskell WJ. Wolfe Memorial Lecture (1994). Health consequences of physical activity: understanding and challenges regarding dose-response. *Med Sci Sports Exerc* 26: 649-660
17. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, and Paffenbarger RS Jr (1991). Physical activity and reduced occurrence of non-insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 325: 147-152
18. Hull SS Jr, Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, and Schwartz PJ (1994). Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 89: 548-552
19. Iwasaki K, Zhang R, Zuckerman JH, Pawelczyk JA, and Levine BD (2000). Effect of head-down-tilt bed rest and hypovolemia on dynamic regulation of heart rate and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: R2189-R2199
20. Kallio V, Hamalainen H, Hakila J, and Luurila OJ (1979). Reduction in sudden deaths by a multifactorial intervention programme after acute myocardial infarction. *Lancet* 2: 1091-1094

21. King AC, Haskell WL, Young DR, Oka RK, and Stefanick ML (1995). Long-term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness, and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation* 91: 2596-2604
22. Kingwell BA, Sherrard B, Jennings GL, and Dart AM (1997). Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 272: H1070-H1077
23. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, and Schwartz PJ (1998). Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351: 478-484
24. Lee IM, Hsieh CC, and Paffenbarger RS Jr (1995). Exercise intensity and longevity in men. *The Harvard Alumni Health Study. JAMA* 273: 1179-1184
25. Levine BD, Buckey JC, Fritsch JM, Yancy CW Jr (1991). Physical fitness and cardiovascular regulation: mechanisms of orthostatic intolerance. *J Appl Physiol* 70: 112-122
26. Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD, Johannessen KA, Abrass IB, Schwartz RS, and Stratton JR (1998). Johannessen KA, Abrass IB, Schwartz RS, and Stratton JR. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am J Cardiol* 82: 1236-1241
27. Lewis SF, Nylander E, Gad P, and Areskog NH (1980). Non-autonomic component in bradycardia of endurance trained men at rest and during exercise. *Acta Physiol Scand* 109: 297-305
28. Loimaala A, Huikuri H, Oja P, Pasanen M, and Vuori I (2000). Controlled 5-mo aerobic training improves heart rate but not heart rate variability or baroreflex sensitivity. *J Appl Physiol* 89: 1825-1829
29. Matsusaki M, Ikeda M, Tashiro E, Koga M, Miura S, Ideishi M, Tanaka H, Shindo M, and Arakawa K (1992). Influence of workload on the antihypertensive effect of exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 19: 471-479
30. McDonald MP, Sanfilippo AJ, and Savard GK (1993). Baroreflex function and cardiac structure with moderate endurance training in normotensive men. *J Appl Physiol* 74: 2469-2477
31. Nelson KS, Weber RR, Elliott WJ, Zebrauskas D, and Murphy MB (1988). Evaluation of the Suntech Accutacker. A novel noninvasive ambulatory blood pressure monitor. *Am J Hypertens* 1:121-123
32. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, and Hsieh CC (1986). Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 314: 605-613
33. Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, and Somers VK (1997). Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 95: 1441-1448
34. Parati G, Casadei R, Groppelli A, Di Rienzo M, and Mancia G (1989). Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hipertensión* 13: 647-655
35. Reiling MJ and Seals DR (1988). Respiratory sinus arrhythmia and carotid baroreflex control of heart rate in endurance athletes and untrained controls. *Clin Physiol* 8: 511-519
36. Rogers MA, Yamamoto C, Hagberg JM, Holloszy JO, and Ehsani AA (1987). The effect of 7 years of intense exercise training on patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 10:321-326
37. Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein S, Chen MH, and Cohen RJ (1991). Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 261: H1231-H1245
38. Schuit AJ, van Amelsvoort LG, Verheij TC, Rijnke RD, Maan AC, Swenne CA, and Schouten EG (1999). Exercise training and heart rate variability in older people. *Med Sci Sports Exerc* 31: 816-821
39. Seals DR and Chase PB (1989). Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *J Appl Physiol* 66: 1886-1895
40. Shi X, Crandall CG, Potts JT, Foresman BH, and Raven PB (1993). A diminished aortic-cardiac reflex during hypotension in aerobically fit young men. *Med Sci Sports Exerc* 25: 1024-1030
41. Soejima K, Akaiishi M, Meguro T, Oyamada K, Yoshikawa T, Mitamura H, and Ogawa S (2000). Age-adjusted heart rate variability as an index of the severity and prognosis of heart failure. *Jpn Circ J* 64: 32-38
42. (1996). Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93: 1043-1065
43. Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP, Flynn MM, Bernier DN, Kantor MA, Saritelli AL, and Herbert PN (1998). Modest changes in high-density lipoprotein concentration and metabolism with prolonged exercise training. *Circulation* 78: 25-34
44. Triebwasser JH, Johnson RL, Burpo RP, Campbell JC, Reardon WC, and Blomqvist CG (1977). Noninvasive determination of cardiac output by a modified acetylene rebreathing procedure utilizing mass spectrometer measurements. *Aviat Space Environ Med* 48: 203-209
45. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, and Levy D (1996). Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *The Framingham Heart Study. Circulation* 94: 2850-2855
46. Uusitalo AL, Uusitalo AJ, and Rusko HK (2000). Heart rate and blood pressure variability during heavy training and overtraining in the female athlete. *Int J Sports Med* 21: 45-53
47. Vigil JI (1995). Road To The Top. *Albuquerque, NM: Creative Designs*

## Cita Original

Iwasaki Ken-ichi, Rong Zhang, Julie H. Zuckerman, and Benjamin D. Levine. Dose-response relationship of the cardiovascular adaptation to endurance training in healthy adults: how much training for what benefit?. *J Appl Physiol*; 95: 1575-1583, 2003.