PubliCE, (PubliCE) 2000

Monograph

# Comparación de las Respuestas al Ejercicio en Pacientes con Transplante Cardíaco utilizando Protocolos de Etapas Múltiples de 3 y 6 Minutos de Duración

Jonathan Ehrman[1], Steven Keteyian[1], Frank Fedel[1] y Barry T Levine[1]

[1]*Henry Ford Heart and Vascular Institute, and the Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal, Medicine, Henry Ford Hospital, Detroit, MI.*

## RESUMEN

El propósito de esta investigación fue evaluar si se observaban diferencias en los valores de concentración plasmática de norepinefrina, frecuencia cardíaca, tasa pico de trabajo y consumo pico de oxígeno en pacientes con transplante cardíaco cuando se utilizan protocolos de etapas múltiples de 3 y 6 minutos de duración. Nueve hombres (edad=51±8 años, media±DE) fueron aleatoriamente evaluados utilizando una cicloergometría en dos días no consecutivos a los 45±18 meses (rango 16-59) posteriores a la cirugía. Como se esperaba, el tiempo medio de ejercicio del grupo fue mayor para el T6 en comparación con el T3 (18.7±2.1 min vs. 11.5±1.1 min; $p<0.05$). El valor medio grupal para la tasa pico de trabajo fue mayor durante la prueba T3 que durante la prueba T6 (117±5 vs. 100±10 Watts, $p=0.06$). El índice pico de intercambio respiratorio fue mayor durante la prueba T3 (1.15±0.0 vs. 1.05±0.07; $p=0.012$). El índice de producto de presión pico y el índice de esfuerzo percibido no fueron diferentes entre las pruebas. No se observaron diferencias significativas entre las pruebas T3 y T6 con respecto a la concentración submáxima de norepinefrina plasmática, a la FC submáxima y la FC pico, o con respecto al consumo pico de oxígeno. La concentración pico de norepinefrina plasmática durante el ejercicio fue mayor durante la prueba T3 que durante la prueba T6 (3750±467 vs. 3218±360 pg/ml; $p=0.013$). En conclusión, en pacientes con transplante cardiaco, la utilización de dos test de ejercicio con etapas de 6 min y 3 min de duración no resultaron en diferentes valores de la FC pico a pesar del menor nivel pico de norepinefrina plasmática y el mayor tiempo de ejercicio.

**Palabras Clave:** catecolaminas, frecuencia cardiaca

## INTRODUCCION

Un corazón descentralizado incrementa principalmente su tasa de contracción durante el ejercicio incremental debido a la elevación en la concentración plasmática de norepinefrina (10, 11). A pesar de la capacidad para incrementar la frecuencia cardiaca (FC) en respuesta al incremento en la tasa de trabajo, en pacientes con trasplante cardíaco (CT) se observa una

reducción en la tasa de incremento en la FC y en la FC pico en comparación con los individuos que poseen un corazón normalmente inervado (10, 11).

La atenuación en la respuesta de la FC en los pacientes con CT durante el ejercicio (10) contribuye a la incapacidad de utilizar métodos basados en la medición de la FC para prescribir la intensidad de ejercicio en estos pacientes (8). Como resultado, se han recomendado diferentes metodologías, tales como el índice de esfuerzo percibido (7, 8, 13), el porcentaje del máximo consumo de oxígeno ($VO_2$) (7), el umbral ventilatorio (5, 7) y el umbral de lactato (4), como guías para la prescripción de la intensidad del ejercicio en pacientes con CT.

Olivari et al. (9) reportaron hallazgos acerca de la utilización de protocolos con etapas de mayores duraciones durante la evaluación del ejercicio. Sus resultados mostraron que la FC pico era significativamente mayor en los pacientes transplantados, los cuales fueron evaluados utilizando un protocolo en el cual la tasa de trabajo no se incrementaba hasta que los sujetos hubiesen alcanzado valores estables de $VO_2$ y de FC, en comparación con el protocolo convencional de Naughton en cinta ergométrica con etapas de dos minutos de duración. Esto se produjo a pesar de la mayor tasa de trabajo alcanzada durante el protocolo en estado estable. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de norepinefrina no fueron valoradas.

El propósito de esta investigación fue evaluar si, utilizando un protocolo de ejercicio con etapas de 6 min versus etapas de 3 minutos, se observaban diferencias en los valores de la concentración plasmática de norepinefrina y de la FC entre pacientes con transplante cardiaco. Nuestra hipótesis fue que la utilización de un test de ejercicio que implicara etapas de 6 min (T6) en comparación con un test con etapas de 3 minutos (T3) en pacientes con transplante cardiaco resultaría en mayores concentraciones de norepinefrina en plasma y en mayores frecuencias cardiacas en las etapas seleccionadas, y en el pico del ejercicio.

## METODOS

### Sujetos

Nueve pacientes de sexo masculino con CT y con una media de edad de 51±8 años (media±DE), un peso corporal medio 89.2±11.3 kg, y una media para el tiempo transcurrido desde la cirugía de 45±18 meses (intervalo 16-59 meses), participaron en este estudio. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito y el estudio fue aprobado por el comité para la utilización de sujetos humanos del hospital. Seis sujetos fueron transplantados debido a cardiomiopatía dilatada y tres debido a cardiomiopatía isquémica. Ninguno de los pacientes estaba recibiendo medicaciones inotrópicas o cronotrópicas positivas. A todos los sujetos se le había prescrito una terapia estándar triple con drogas inmunodepresoras (prednisona, ciclosporina y Imuran), y estaban recibiendo diferentes agentes antihipertensivos. Como parte de la evaluación anual de cada paciente luego del transplante, se valoró la función del ventrículo izquierdo mediante una cateterización cardíaca en los 12 meses previos al comienzo del estudio. La fracción de eyección de cada paciente era mayor al 45 %.

### Equipo y Protocolo Experimental

En este estudio transversal, cada paciente completó dos tests progresivos y continuos de ejercicio. Estos fueron llevados a cabo en dos días no consecutivos utilizando un cicloergómetro Monark que fue calibrado antes da cada test. El orden de los tests fue establecido aleatoriamente y la tasa de trabajo se incremento cada 3 o cada 6 minutos. Los tests comenzaron con una carga de 30 Watts y la cual se incrementó en 30 w/etapa hasta que los sujetos llegaran al agotamiento. Al final de cada etapa se realizó un electrocardiograma para determinar la frecuencia cardíaca. El aire espirado fue analizado utilizando un sistema de análisis metabólico (Horizon II, Sensormedics Corp., Yorba Linda, CA) para la determinación del $VO_2$, el cual fue calibrado antes de cada test. Los valores del $VO_2$ se reportan como promedios cada 15 segundos.

Antes de la evaluación se le insertó a cada paciente un catéter con una aguja de 18 en la vena antecubital o en la vena dorsal de la mano. Luego de mantenerse en reposo en posición supina durante 30 min, se extrajeron las muestras de sangre de reposo (10 ml) para la posterior determinación de la concentración de norepinefrina. También se recolectaron muestras al final de cada etapa y durante el pico de ejercicio. Para determinar la concentración plasmática de norepinefrina se utilizó la técnica de cromatografía líquida de alta presión (1). Estos datos fueron utilizados para determinar el índice de sensibilidad de los betareceptores (delta FC/delta de la concentración de norepinefrina)

### Análisis Estadísticos

Todos los datos se reportan como media±DE. Para detectar cualquier efecto significativo ($p<0.05$) se utilizó el análisis de varianza ANOVA de dos vías para mediciones repetidas. Cuando se hallaba un efecto de interacción significativo entre las variables (test x etapa), se llevaba a cabo un test post hoc utilizando la prueba t para datos apareados. Para cada análisis se utilizó el test de Bonferrroni para el ajuste de comparaciones múltiples para valorar el índice de sensibilidad de los beta receptores. La fortaleza estadística global de esta investigación fue del 80% (beta=0.20) para detectar una diferencia en los valores medios de ±0.8 DE.

## RESULTADOS

Los 18 tests fueron llevados a cabo sin que se produjera ningún incidente y fueron terminados como resultado del agotamiento de los sujetos. La Tabla 1 muestra los valores medios del índice producto presión (RPP), del índice de intercambio respiratoio (RER) y del índice de esfuerzo percibido (RPE) para cada condición de evaluación. No se hallaron diferencias significativas entre las condiciones para el RPP y para el RPE. El RER fue mayor durante la prueba T3.

| Condición de Evaluación | Índice de producto de presión | Índice de intercambio respiratorio | Índice de esfuerzo percibido |
|---|---|---|---|
| T3 | 27009±5200 | 1.15±0.08 | 17.5±1.4 |
| T6 | 25776±4642 | 1.05±0.07 * | 18.2±1.3 |

***Tabla 1.*** *Índice de producto de presión, índice de intercambio respiratorio, e índice de esfuerzo percibido. Los valores son presentados como media±DE; n=9, excepto +n = 7; T3 versus T6; *p = 0.0123.*

La tasa pico de trabajo tendió a ser mayor durante la prueba T3 que durante la prueba T6 (p=0.06), y como se esperaba, la duración fue mayor durante la prueba T6 que durante la prueba T3 (Tabla 2). La concentración plasmática de norepinefrina fue mayor cuando se alcanzó el pico de ejercicio en T3 en comparación con T6 (Tabla 3). A pesar de esto no se observaron diferencias significativas en la FC pico o en el $VO_2$ (Tabla 2) entre los protocolos de evaluación. La FC de reserva (FC pico menos la FC de reposo) tampoco fue diferente entre los dos protocolos de evaluación: T3=52±7 latidos/min; T6=50±6 latidos/min.

| Condición de Evaluación | Tiempo (min) | Tasa de Trabajo (Watts) | $VO_2$ ($mL.min^{-1}.kg^{-1}$) | $VO_2$ (L/min) |
|---|---|---|---|---|
| T3 | 11.5±1.1 | 117±5 | 17.6±2.0 | 1.5±0.2 |
| T6 | 18.8±2.1* | 100±10** | 17.4±1.9 | 1.5±0.1 |

***Tabla 2.*** *Tiempo, tasa de trabajo y $VO_2$ durante el pico de ejercicio. Los valores son medias ± DE. n=9; T3 vs. T6; *p<0.05, **p=0.06.*

Se utilizaron las cargas de trabajo de 30 y 60 Watts para comparar las respuestas medias submáximas del grupo entre los protocolos T3 y T6. Estas cargas fueron utilizadas debido a que fueron las únicas etapas completadas por la mayoría de los sujetos (i.e., n=8). En reposo y con las cargas de 30 y 60 Watts no se observaron diferencias entre las pruebas T3 y T6, en las concentraciones plasmáticas de norepinefrina y en el $VO_2$ (Tabla 3). La FC no fue diferente entre las dos pruebas, tanto en reposo como con la carga de 30 Watts, pero fue mayor durante la prueba T6 con la carga de 60 Watts (Tabla 3).

| Condición de evaluación | Frecuencia cardíaca (latidos/min ) | | Nepi (pg/ml) | | $VO_2$ ($ml.min^{-1}.kg^{-1}$) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | T3 | T6 | T3 | T6 | T3 | T6 |
| Reposo | 91±1 | 92±1 | 700±120 | 627±72 | 3.0±0.4 | 3.2±0.8 |
| 30 watts | 107±2 | 110±2 | 1523±284 | 1675±311 | 8.5±1.4 | 9.2±1.9 |
| 60 watts | 112±2 | 123±2* | 1813±300 | 2150±428 | 11.3±2.7 | 12.7±2.1 |
| Pico | 143±2 | 142±1 | 3750±467* | 3218±360 | 17.6±2.0 | 17.4±1.9 |

***Tabla 3.*** *Frecuencia cardíaca, concentración plasmática de norepinefrina y $VO_2$ en reposo y durante el ejercicio. Los valores son presentados como medias±DE. T3 vs. T6; n=9, excepto +n=8; * p=0.013; Nepi= concentración plasmática de norepinefrina.*

El índice de sensibilidad de los receptores beta se muestra en la Tabla 4. Los análisis estadísticos mostraron que no hubo diferencias a lo largo del tiempo en ninguno de los protocolo (p=0.18) a medida que se incrementaba la intensidad del ejercicio. Además, no se observaron diferencias en el índice de sensibilidad de los receptores beta entre las pruebas T3 y T6 (p = 0.82)

| Nivel de Trabajo | T3 | T6 |
|---|---|---|
| 30 watts | 0.019±0.007 | 0.017±0.005 |
| 60 watts | 0.023±0.013 | 0.020±0.005 |
| Pico de ejercicio | 0.017±0.006 | 0.019±0.001 |

***Tabla 4.*** *Sensibilidad de los receptores beta. Los valores son presentados como medias±DE. n=9; T3 versus T6; los valores fueron calculados como el delta de la frecuencia cardíaca dividido el delta de la concentración plasmática de norepinefrina.*

## DISCUSION

A pesar de la predominante dependencia de un corazón descentralizado en la concentración circulante catecolaminas para incrementar la frecuencia cardíaca durante el ejercicio (10, 11), la mayor concentración plasmática de norepinefrina en el pico del ejercicio durante la prueba T3 en comparación con la prueba T6 no resultó en una mayor FC pico. La tendencia hacia un mayor pico de potencia durante la prueba T3 en comparación con la prueba T6 probablemente explique la mayor concentración plasmática de norepinefrina observada durante la prueba T3. Algo sorprendente fue la mayor concentración de norepinefrina durante el test de menor duración y que esta no influenciara la FC pico. Sin embargo, esto puede tener sentido, debido al hecho de que este protocolo (T3) resultó en una carga pico de trabajo significativamente mayor, y se ha establecido previamente una relación directa entre la concentración plasmática de norepinefrina y la carga de trabajo (3). Una limitación de este estudio fue que la finalización del test se producía cuando el sujeto llegaba al agotamiento, y este parámetro es subjetivo. Se podría argumentar que la menor carga de trabajo durante la prueba T6 fue resultado del establecimiento temprano de fatiga periférica la cual se podría haber producido antes de alcanzar limitaciones cardiorrespiratorias o metabólicas. Esto ha sido previamente demostrado en pacientes que estaban tomando prednisona. El menor RER pico durante la prueba T6 respalda esta idea. Sin embargo, el valor medio de RER para la prueba T6 fue 1.05 y por lo tanto es posible considerar que la prueba produjo una alta demanda cardiorrespiratoria y metabólica. Debido a la ausencia de criterios relacionados con el $VO_2$ máx. o con el $VO_2$ pico basados en investigaciones para pacientes con transplante cardíaco, nuestro laboratorio utiliza valores de RPP por encima de 25000, y valores de RPE por encima de 17 como criterios de haber alcanzado niveles de esfuerzo máximo o casi máximo. Los valores medios de cada una de estas variables en cada condición de evaluación estuvieron por encima de estos valores y no fueron diferentes entre sí.

Es posible que el muy alto pico de concentración de norepinefrina en el ejercicio en ambos protocolos, aunque fueron diferentes, pueda explicar la falta de diferencia en la FC pico. Esto podría ocurrir si la concentración de norepinefrina alcanza un nivel tal que sature los receptores beta, punto en el cual un incremento adicional en la concentración de norepinefrina sería inefectivo para producir una respuesta cronotrópica positiva. Los datos del índice de sensibilidad de los receptores beta respaldan esta afirmación, ya que no se observaron diferencias en la sensibilidad de los receptores beta cuando se incrementó la intensidad del ejercicio, o entre el protocolo de menor duración (T3) y el de mayor duración (T6)

cuando la intensidad de ejercicio alcanzó el pico a pesar de las diferencias en la concentración plasmática de norepinefrina.

Como resultado de estos hallazgos, concluimos que la elevación de los niveles plasmáticos de norepinefrina no tiene efectos sobre la frecuencia cardíaca pico en pacientes con transplante cardíaco. La ausencia de una mayor FC pico, de una mayor carga de trabajo, o de un mayor $VO_2$ con el protocolo de ejercicio cuyas etapas eran de 6 minutos de duración demuestra el limitado valor de este tipo de test como técnica de prescripción para la determinación de un apropiado estímulo de entrenamiento en pacientes con transplante cardíaco. Estudios previos llevados a cabo con pacientes con transplante cardíaco han mostrado que la FC pico se incrementa luego de aproximadamente 8 semanas de entrenamiento (7, 8) y también como resultado de una recuperación espontánea de la cirugía (12). Por lo tanto, el incremento progresivo en la FC pico en estos pacientes parece ser una adaptación crónica que se produce a lo largo de varias semanas más que una respuesta manipulada de forma aguda. Sin embargo, esta respuesta probablemente no resulte en mayores valores del $VO_2$ pico (6).

Los resultados de este estudio indican que durante la realización de ejercicios de corta duración, es la carga de trabajo y no la duración el factor más importante que determina la concentración plasmática de norepinefrina. Otra posibilidad es que podrían ser necesarias duraciones mayores a 3 o 6 minutos para producir la concentración plasmática umbral de norepinefrina necesaria para alcanzar una respuesta apropiada de la FC. Observaciones anecdóticas con pacientes transplantados durante la realización de ejercicios indican que la FC se incrementa progresivamente durante los primeros 30 minutos de una serie de ejercicio aeróbico, por lo cual el aumento en la concentración plasmática de norepinefrina podría estar relacionado con la mayor duración del ejercicio (3 vs. 6 minutos). Sin embargo, es posible que estos pacientes no puedan mostrar una mayor respuesta aguda submáxima o una mayor FC pico debido a la falta de sensibilidad de los receptores beta o a la falta de inervación simpática directa.

Nuestros hallazgos son algo diferentes de los obtenidos por Olivari et al (9) quienes recientemente reportaron una mayor FC pico en pacientes con transplante cardíaco con la realización de ejercicios durante los cuales la carga de trabajo se incrementó luego de que se alcanzara una respuesta estable del $VO_2$ y de la FC. Esta mayor FC pico ocurrió conjuntamente con la utilización de una mayor carga pico de trabajo y de una mayor duración del ejercicio. Sin embargo, al igual que en nuestro estudio, los autores tampoco hallaron diferencias en el pico de $VO_2$. En este estudio no se valoró la concentración de norepinefrina. Interesantemente, sus sujetos no parecen haber sido limitados por la fatiga local periférica cuando se incrementó la duración de las etapas del protocolo.

**Conclusiones**

Dada la ausencia de diferencias en la FC pico o en la FC de reserva entre los protocolos de 3 y 6 minutos, es aparente que un protocolo con etapas de mayor duración pueda ser de poco valor clínico. Nosotros sugerimos que se continúen utilizando los otros métodos ya aceptados para la prescripción del ejercicio, tales como el índice de esfuerzo percibido, el porcentaje del $VO_2$ máx., el umbral ventilatorio o el umbral de lactato, como guía para determinar la intensidad de ejercicio en pacientes con transplante cardíaco.

**Dirección para el Envío de Correspondencia**

Jonathan K. Ehrman, Ph.D., Henry Ford Health System, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, 6525 Second Ave., Detroit, MI 48202, Número Telefónico: (313) 972-1689, correo electrónico: Jehrman1@hfhs.org

## REFERENCIAS

1. Allenmark, S., H. Hedman and A. Soderberg (1980). Micro analysis of catecholamine in human plasma by high pressure liquid chromatographic separation. *Microchemical J ;25:567-72*
2. Badenhop DT (1995). The therapeutic role of exercise in patients with orthotopic heart transplantation. *Med Sci Sports Exerc ;25:975-85*
3. Banner NR, Patel N, Cox AP, Patton HE, Lachno DR, Yacoub MH (1989). Altered sympathoadrenal response to dynamic exercise in cardiac transplant recipients. *23:965-972*
4. Brubaker, P., M. Berry, S. Brozena, D. Morley, J. Walter, A. Paolone, et al (1992). Relationship of lactate and ventilatory thresholds in cardiac transplant patients. *Med Sci Sports Exerc. 25:191-6*
5. Ehrman, J., S. Keteyian, F. Fedel, K. Rhoads, B. Levine, R. Shepard (1992). Ventilatory threshold after exercise training in orthotopic heart transplant recipients. *J Cardiopulm Rehabil. 12:126-30*
6. Givertz M.M., Harley H., Colucci W.S (1997). Long-term sequential changes in exercise capacity and chronotropic responsiveness

after cardiac transplantation. *Circulation. 96:232-237*
7. Kavanagh, T., M. Yacoub, D. Mertens, J. Kennedy, R. Campbell, P. Sawyer (1988). Cardiorespiratory responses to exercise training after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation. 77:162-71*
8. Keteyian, S., J. Ehrman, F. Fedel and K. Rhoads (1990). Heart rate - perceived exertion relationship during exercise in orthotopic heart transplant recipients. *J Cardiopulm Rehabil. 10:287-293*
9. Olivari, M.T., C. W. Yancy, R.L. Rosenblatt (1996). An individualized protocol is more accurate than a standard protocol for assessing exercise capacity after heart transplantation. *J Heart and Lung Transpl. 15:1069-1074*
10. Pope, S.E., E.B. Stinson and G.T. Daughters (1980). Exercise response of the denervated heart in long - term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol. 46:213-218*
11. Quigg, R.J., M.B. Rocco, D.F. Gauthier, M.A. Creager, L.H. Hartley and W.S. Colucci (1989). Mechanism of the attenuated heart rate response to exercise after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol. 14:338-344*
12. Rudas, L., P.W. Pflugfelder, A.H. Menkis, R.J. Novick, F.N. McKenzie and W.J. Kostuk (1991). Evolution of heart rate responsiveness after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol. 68:232-236*
13. Squires, R., P. Arthur, G. Gau, A. Muri, W. Lambert (1983). Exercise after cardiac transplantation: a report of two cases. *J Cardiac Rehabil. 35:570-574*

**Cita Original**

Ehrman Jonathan, Steven Keteyian, Frank Fedel y T. Barry Levine. Comparison of Exercise Responses of Patients with Cardiac Transplantation Using 3 and 6 Minute Stage Duration Protocols. JEPonline, Vol 3, No 2, 2000.