

Monograph

# Lesiones en el Miocardio y Disfunción Ventricular Relacionadas a los Niveles de Entrenamiento en Corredores Amateur de la Maratón de Boston

Tomas G Neilan<sup>1</sup>, James L Januzzi<sup>1</sup>, Elizabeth Lee-Lewandrowski<sup>2</sup>, Thanh-Thao Ton-Nu<sup>1</sup>, Danita M Yoerger<sup>1</sup>, Davinder S Jassal<sup>1</sup>, Kent B Lewandrowski<sup>1</sup>, Arthur J Siegel<sup>3</sup>, Jane E Marshall<sup>1</sup>, Pamela S Douglas<sup>4</sup>, David Lawlor<sup>5</sup> y Michael H Picard<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiac Ultrasound Laboratory, Massachusetts General Hospital, Estados Unidos.

<sup>2</sup>Division of Cardiology, Pathology, Massachusetts General Hospital, Estados Unidos.

<sup>3</sup>Department of Medicine McLean Hospital, Harvard Medical School, Boston, Mass, Estados Unidos.

<sup>4</sup>Division of Cardiovascular Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC, Estados Unidos.

<sup>5</sup>Pediatric Surgery, Massachusetts General Hospital, Estados Unidos.

## RESUMEN

**Antecedentes:** Numerosos estudios han documentado de manera individual, disfunciones cardíacas y evidencias bioquímicas de lesiones cardíacas luego de la realización de deportes de resistencia; sin embargo no se ha establecido de manera convincente, una asociación entre estos dos factores. Nosotros intentamos determinar las asociaciones entre la disfunción cardíaca momentánea y la evidencia bioquímica de lesión cardíaca observadas en practicantes de deportes de resistencia de categoría amateur y buscamos determinar los factores de riesgo que inciden en las lesiones y en las disfunciones observadas. **Métodos y Resultados:** Evaluamos mediante ecocardiogramas y marcadores bioquímicos de la sangre, a 60 participantes que no pertenecían a categorías de elite, antes de y después de las Maratones de Boston de 2004 y 2005. Los ecocardiogramas incluyeron las mediciones convencionales así como también Doppler tisular que permitió obtener imágenes de deformación (*strain*) y tasa de deformación (*strain rate*). Los marcadores bioquímicos analizados fueron la troponina cardíaca T (cTnT) y el fragmento N-términal del péptido natriurético de la serie B (NT-proBNP). Todos los sujetos corrieron la carrera. Las anomalías ecocardiográficas que se observaron después de la carrera fueron alteraciones en el llenado diastólico, aumentos en las presiones pulmonares y en las dimensiones del ventrículo derecho y disminución en la función sistólica del ventrículo derecho. En el momento inicial, a ninguno de los participantes se le encontró troponina. Después de la carrera, más del 60% de los participantes presentaron aumentos en cTnT > al percentil 99 respecto al valor normal (>0,01 ng/mL), mientras que 40% tenían un nivel del cTnT igual o superior al límite de decisión para necrosis aguda de miocardio ( $\geq 0,03$  ng/mL). Después de la carrera, las concentraciones de NT-proBNP aumentaron pasando de 63 pg/mL (rango intercuartílico [IQR] 21 a 81) a 131 pg/mL (IQR 82 a 193) ( $p < 0,001$ ). El aumento en los marcadores bioquímicos se correlacionó de manera directa con la disfunción diastólica post-carrera, con mayores presiones pulmonares y con alteraciones en el ventrículo derecho (deformación del ventrículo derecho en la zona media),  $r = -0,70$ ,  $p < 0,001$ ) y de manera inversa con la cantidad de millas de entrenamiento previo ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,001$ ). Los atletas que entrenaron  $\leq 56,3$  km/semana, en comparación con los que entrenaron  $> 72,4$  km /semana, presentaron

mayores presiones pulmonares, disfunción del ventrículo derecho (deformación medial  $16\pm 5\%$  versus  $25\pm 4\%$ ,  $P < 0,001$ ), lesiones en los miocitos (cTnT  $0,09$  versus  $< 0,01$  ng/mL,  $P < 0,001$ ), y estrés (NT-proBNP  $182$  versus  $106$  pg/mL,  $p < 0,001$ ). **Conclusiones:** Correr una maratón se asocia con evidencias bioquímicas y ecocardiográficas indicativas de disfunción y lesión cardíacas, y este riesgo se incrementa en aquellos participantes con menos entrenamiento.

**Palabras Clave:** ecocardiograma, ejercicio, péptidos natriuréticos

## INTRODUCCION

---

El riesgo de muerte por enfermedades de las arterias coronarias disminuye 2 veces en las personas físicamente activas (1). El ejercicio regular tiene efectos beneficiosos sobre la presión arterial, el perfil de lípidos, la resistencia a la insulina, y riesgo de muerte por todas las causas (2). Aunque el ejercicio prolongado se ha asociado con cambios patológicos, tales como aumento en la agregación plaquetaria (3), anormalidades en la movilidad de la pared del ventrículo izquierdo (VI) (4) y en menor grado con infarto agudo de miocardio, el riesgo global es bajo (5, 6); numerosos estudios han demostrado que los ejercicios de resistencia tienen efectos beneficiosos a corto y largo plazo (7, 8). Diferentes estudios también han demostrado independientemente, evidencias bioquímicas (9) y estructurales (4) de lesión y disfunción cardíaca momentánea, luego de la realización de deportes de resistencia pero estos estudios no asociaron estas anormalidades y pueden haber estado limitados por la especificidad de los ensayos y por la sensibilidad de las metodologías de obtención de imágenes. De hecho, hasta la fecha, no se han demostrado asociaciones convincentes, entre la disfunción cardíaca y la evidencia bioquímica de lesión cardíaca, con el ejercicio prolongado y no se conocen los factores de riesgo para desarrollar síntomas de lesión o disfunción en el miocardio. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio consistió en determinar las asociaciones entre la disfunción cardíaca momentánea y la lesión observada en los deportistas amateur que realizan deportes de resistencia y establecer cuales son los factores asociados con el desarrollo de esta disfunción y lesión.

## METODOS

---

### Proceso de Aprobación y Selección

El protocolo fue aprobado por el Comité de Asociados de Revisión de Asuntos Humanos del Sistema de Cuidado de la Salud y por la Asociación Atlética de Boston. Sesenta corredores amateur inscriptos para participar en las Maratones de Boston de 2004 y 2005, fueron reclutados mediante una invitación abierta por correo electrónico enviada a los clubes de carrera locales. No convocamos individualmente a ningún corredor de manera directa; si no que enviamos un correo electrónico general a los clubes de carrera locales, solicitándoles que lo reenvíen a todos sus miembros. Aceptamos a todos los sujetos que respondieron hasta reunir 30 sujetos por año. El tamaño de la muestra estuvo limitado por la combinación entre la gran cantidad de recursos que se necesitaban en la línea de llegada para llevar a cabo un estudio de este tipo y el deseo de limitar cualquier molestia e incomodidad que un retraso prolongado podría provocar sobre los sujetos después de una maratón. Se excluyó del estudio a aquellos sujetos que tuvieran antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los atletas participaron voluntariamente en el estudio y firmaron un consentimiento escrito. Ningún sujeto se negó a firmar el consentimiento. La evaluación completa consistió en una encuesta general para determinar los antecedentes personales y de maratón, así como también para obtener un registro del entrenamiento para maratones realizado en los 4 meses anteriores.

La valoración incluyó, medición de la frecuencia cardíaca, presión arterial, marcadores bioquímicos en suero y una evaluación ecocardiográfica completa.

Los corredores fueron evaluados  $< 1$  semana antes e inmediatamente (aproximadamente 20 minutos) después de la realización de la maratón. Se permitió y estimuló la ingesta oral de fluidos luego de la maratón para minimizar la disminución del volumen.

### Ecocardiogramas

A los sujetos se les realizaron estudios de Doppler pulsado bidimensional y Doppler Tisular (TD) en colores, mediante un sistema comercial (*Vivid 7, GE Healthcare, Milwaukee, Wis*) con un transductor colocado en fase. Las mediciones estándar fueron realizadas siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (10) La presión máxima de

la arteria pulmonar fue estimada a partir del *jet* de regurgitación tricúspidea mediante la ecuación de Bernoulli (11) y la presión de la arteria pulmonar media (mPAP) fue estimada a partir del tiempo de aceleración Doppler del flujo pulmonar(12). Para cuantificar las funciones sistólicas y diastólicas regionales y globales se utilizaron el Doppler Pulsado anular y el Doppler Tisular (TD) (13,14) A partir del Doppler pulsado se registraron las velocidades del anillo mitral(picos en la onda precoz [E` ] y en la onda tardía [A` ]), y los índices de función diastólica del VI.

Las imágenes del Doppler Tisular en color se obtuvieron a partir de la vista apical de las 4 cámaras, con el volumen de muestra colocado en los niveles basal (anillo tricúspide), medio y apical (banda moderadora) del ventrículo derecho (VD). A partir de estas imágenes, fuera de línea, se determinaron índices de función sistólica del VD como la velocidad de la pared miocárdica ( $V_{\text{ENDO}}$ ), deformación ( $\epsilon$ ), y tasa de deformación (SR), (*EchoPac, Version 6,3, GE Healthcare*).

### Estudios bioquímicos

Las muestras de sangre fueron recolectadas en tubos que contenían EDTA y en tubos de separación de suero y fueron procesadas inmediatamente. Antes de ser congeladas-descongeladas, se realizaron las determinaciones de todos los marcadores bioquímicos. Ninguna de las muestras presentó signos de hemólisis. La determinación cuantitativa de troponina cardíaca T (*cTnT; Stat T, Roche Diagnostics, Indianapolis, Ind*) fue realizada con un sistema *Roche Elecsys 1010*. El percentil 99 para los sujetos normales es 0,01 ng/mL, pero el punto de corte que aporta un coeficiente de variación de 10% es 0,03 ng/mL, por lo que representa el límite de referencia superior convencional de ésta prueba (15).

Los niveles del fragmento N-término del péptido natriurético de tipo B (NT-proBNP) fueron determinados mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (*Elecsys ProBNP, Roche Diagnostics*) con el sistema Roche 2010. Para los sujetos menores de 75 años, el límite superior de referencia es 125 pg/mL. La albúmina modificada por isquemia (*Inverness Medical Innovations, Waltham, Mass*) fue determinada por el test de unión de cobalto en un sistema Roche Hitachi 911.

Nosotros consideramos como límite de referencia superior al valor >95 U/mL (percentil 97,5 de pacientes saludables). También se realizó la determinación de la concentración de sodio en el suero.

### Análisis Estadísticos

Los datos correspondientes a cTnT y NT-proBNP se presentan en forma de mediana con rango intercuartílico (IQR). Los datos pertenecientes a todas las otras variables se presentan en forma de Media $\pm$ DS. Para efectuar las comparaciones entre los cambios antes y después de la maratón se utilizó el test t de Student. Se calcularon, como referencia, los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman.

Para poder establecer adecuadamente la relación entre las concentraciones de NT-proBNP y cTnT luego de la carrera, con las anomalías estructurales observadas en los ecocardiogramas, realizamos análisis de regresión logística univariados y multivariados. Para la evaluación del NT-proBNP, se usaron como variable dependiente los valores de NT-proBNP en el tercil más alto, transformados con la función logaritmo (log-NT-proBNP). Las covariables analizadas para ser incluidas en el modelo multivariado de NT-proBNP y de anomalías estructurales fueron, edad, E` lateral y A` lateral. Para estudiar la relación entre cTnT y la deformación del VD, se aplicó la transformación logarítmica a cTnT y ésta se usó como variable dependiente de manera similar a NT-proBNP y se evaluaron las covariables edad y deformación ventricular en la zona apical y en la zona media. Los análisis estadísticos multivariados fueron realizados con el *software SPSS (SPSS Inc, Chicago, Ill)*. Se generaron cocientes de probabilidades (ORs) con intervalos de confianza (CIs) de 95%. Los corredores fueron clasificados en 3 grupos según la distancia de entrenamiento previo en millas: Grupo A,  $\leq 56,3$  km/semana; Grupo B, 57,9 a 74,4 km/semana; y Grupo C, >74,4 km/semana. Los parámetros de interés fueron comparados usando un análisis de la varianza de 1 vía (ANOVA). Si el ANOVA arrojaba una diferencia global, se realizaban comparaciones post hoc a través de un test t de Student. Las comparaciones entre las concentraciones de marcadores bioquímicos antes y después de la carrera se realizaron con tests no paramétricos, mientras que las diferencias en los valores obtenidos luego de la carrera entre los 3 grupos de entrenamiento, fueron establecidas con el test de Kruskal-Wallis. Un valor p bilateral (a dos colas) <0,05 fue considerado significativo.

Los autores accedieron y son responsables de la totalidad de los datos. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito tal como ha sido publicado.

## RESULTADOS

### Parámetros Determinados al Comienzo del Estudio (Línea de Base o Condición inicial)

Participaron 41 hombres y 19 mujeres (Tabla 1) con una edad media de 41 años (con edades comprendidas entre 21 y 65 años). La distancia de entrenamiento media en km fue  $108,74 \pm 23,33$  km/semana, y el tiempo promedio de finalización fue aproximadamente 4 horas (4 horas 5 minutos, con valores comprendidos entre 2 horas 55 minutos y 5 horas 55 minutos). Todos los corredores experimentaron pérdida de peso ( $71,7 \pm 11,8$  vs  $70,3 \pm 11,8$  kg,  $p < 0,001$ ). La frecuencia cardíaca aumentó ( $61 \pm 12$  vs.  $101 \pm 15$  lat./min,  $p < 0,001$ ) y la presión arterial sistólica disminuyó ( $114 \pm 12$  vs  $101 \pm 15$  mm Hg,  $p < 0,001$ ) después de la maratón. Ningún corredor requirió asistencia médica.

<b>Edad (años)</b>	41±11
<b>Sexo, n (%)</b>	
<i>Masculino</i>	41 (68)
<i>Femenino</i>	19 (32)
<b>Índice de Masa Corporal, kg/m<sup>2</sup></b>	23±3
<b>Frecuencia Cardíaca (lat./min)</b>	61±12
<b>Presión sanguínea (mm Hg)</b>	
<i>Sistólica</i>	114±12
<i>Diastólica</i>	69±8
<b>Promedio de kilómetros de entrenamiento (km/semana)</b>	67,58±14,5
<b>Dimensiones del Atrio Izquierdo (mm)</b>	34±4
<b>Espesor de la pared posterior del VI</b>	10±1
<b>Dimensiones diastólicas del VI (mm)</b>	47±5
<b>Fracción de eyección del VI (%)</b>	60±6
<b>Masa del VI indexada (g/m<sup>2</sup>)</b>	104±16
<b>PASP (mm Hg)</b>	20±3
<b>mPAP (mm Hg)</b>	12±3
<b>Dimensiones diastólicas del VD (mm)</b>	35±4
<b>Cambio en el área fraccional del VD (%)</b>	41±7

**Tabla 1.** Parámetros de los deportistas amateur que participaron en el estudio, determinados al comienzo del estudio (línea de base).

### Ecocardiografía

Al inicio del estudio, todos los índices del ecocardiográficos, entre los que se incluían las dimensiones de la cámara y de la pared, estaban dentro de los límites normales (Tabla 1). El tiempo transcurrido desde la finalización de la carrera hasta la toma de imágenes ecocardiográficas fue similar en todos los corredores (20 minutos) e independiente del nivel de entrenamiento o tiempo de finalización. No se observaron cambios significativos en las dimensiones de la aurícula izquierda, área de la aurícula izquierda, o área de la aurícula derecha antes y después de la maratón. Los tamaños del VI y del VD eran normales en la línea de base (Tabla 2).

Aunque las dimensiones, volúmenes y fracción de eyección del VI (datos no mostrados) no cambiaron, las dimensiones y áreas del VD aumentaron y el cambio porcentual del área del VD disminuyó ( $41 \pm 7\%$  vs.  $33 \pm 7\%$ ,  $p < 0,001$ ). Aunque las frecuencias cardíacas habían aumentado después de la maratón, no observamos fusión entre las ondas E y A, ni con el Doppler pulsado anular ni con el Doppler transmitral. Se observó una reducción en las velocidades de llenado diastólico transmitral temprano y un aumento en el llenado transmitral tardío, lo que produjo un menor índice E/A. Se observaron alteraciones similares en la función diastólica evaluada a través de las velocidades anulares obtenidas por TD (Tabla 2). Las alteraciones en el llenado diastólico del VI se asociaron con el aumento en NT-proBNP (E` lateral vs. NT-proBNP,  $r = -0,67$ ,  $p < 0,001$ ; A` lateral vs. NT-proBNP,  $r = 0,55$ ,  $p < 0,001$ ).

Se observó un aumento, tanto en la presión sistólica máxima de la arteria pulmonar (PASP) ( $20 \pm 3$  vs.  $41 \pm 7$  mmHg,  $p < 0,001$ ,  $n = 29/60$ ) y como en la mPAP ( $12 \pm 3$  contra  $25 \pm 9$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 59/60$ ). Este aumento en mPAP se asoció de manera positiva con el aumento en cTnT ( $r = 0,70$ ,  $p < 0,001$ ) y de manera inversa con la distancia media de entrenamiento

en millas ( $r=-0,71$ ,  $P<0,001$ ). A pesar del aumento en la frecuencia cardíaca, se observó una reducción en los índices de la función sistólica del VD derivados del Doppler tisular (TD) (Tabla 2). La velocidad endocardial ( $V_{\text{ENDO}}$ ) y la deformación ( $\epsilon$ ) del VD disminuyeron, mientras que la tasa de deformación (SR) se mantuvo sin cambios. La disminución de las velocidades endocárdicas del VD y la disminución en la deformación se correlacionaron con el aumento en cTnT (en VD;  $\epsilon$  basal,  $r=-0,68$ ;  $\epsilon$  medio,  $r=-0,70$ ; y  $\epsilon$  apical,  $r=-0,72$ ;  $p<0,001$  para todos).

Variable	Condición Inicial	Luego de la Maratón	Valor de P
Dimensiones del Atrio Izquierdo, mm	34±4	33±3	0,17
Área del atrio izquierdo, cm <sup>2</sup>	19±3	18±3	0,49
Área del atrio derecho, cm <sup>2</sup>	17±2	16±3	0,45
Volumen de fin de diástole del VI, cm <sup>3</sup>	110±20	105±23	0,11
Volumen de fin de sístole del VI, cm <sup>3</sup>	44±10	43±10	0,35
Dimensiones del VD, mm	35±4	41±4	0,001
Área diastólica del VD, cm <sup>2</sup>	17±4	20±3	0,008
Área sistólica del VD, cm <sup>2</sup>	10±2	13±2	0,004
Fracción de eyección del VI, %	60±6	59±6	0,44
Cambio en el área del VD, %	41±7	33±7	<0,001
Velocidad de llenado de la onda E` Mitral, m.s <sup>-1</sup>	0,9±0,1	0,6±0,2	<0,001
Velocidad de llenado de la onda A` Mitral, m.s <sup>-1</sup>	0,5±0,1	0,7±0,12	<0,001
Índice E/A mitral	1,6±0,4	1,0±0,4	<0,001
E` lateral derivada de TD, cm.s <sup>-1</sup>	12±2	8±2	<0,001
A` lateral derivada de TD, cm.s <sup>-1</sup>	5±1	8±2	<0,001
E` septal derivada de TD, cm.s <sup>-1</sup>	10±2	8±2	<0,001
A` septal derivada de TD, cm.s <sup>-1</sup>	5±1	8±2	<0,001
<b>Zona basal del VD</b>			
$V_{\text{ENDO}}$ , cm.s <sup>-1</sup>	11±2	9±2	0,007
$\epsilon$ , %	18±7	14±4	<0,001
SR, s <sup>-1</sup>	1,2±0,4	1,2±0,3	0,25
<b>Zona Media del VD</b>			
$V_{\text{ENDO}}$ , cm. s <sup>-1</sup>	11±2	7±2	0,001
$\epsilon$ , %	27±6	21±5	<0,001
SR, s <sup>-1</sup>	1,6±0,4	1,5±0,4	0,62
<b>Zona apical del VD</b>			
$V_{\text{ENDO}}$ , cm.s <sup>-1</sup>	8±2	6±1	0,007
$\epsilon$ , %	38±8	29±7	<0,001
SR, s <sup>-1</sup>	2,4±0,6	2,3±0,6	0,86

**Tabla 2.** Índices ecocardiográficos obtenidos en el comienzo del estudio (línea de base) y luego de la Maratón (n=60). VD= Ventrículo derecho; VI= Ventrículo Izquierdo; TD= Doppler tisular;  $\epsilon$ = Deformación (strain); SR= Tasa de deformación.

Los corredores fueron clasificados según la distancia de entrenamiento en kilómetros (Tabla 3). En el comienzo del estudio, los corredores que tenían la mayor distancia de entrenamiento, tenían mayores dimensiones, menor fracción de eyección y mejores índices diastólicos en el VI ( $E'$  antes de la carrera para aquéllos que entrenaron más de 72,40 km/semana fue de  $12\pm2$  cm.s<sup>-1</sup> vs.  $10\pm2$  cm.s<sup>-1</sup> para aquéllos que entrenaron una distancia menor o igual a 56,3 km/semana,  $p<0,001$ ). Al finalizar la maratón, aquellos participantes que habían realizado en promedio  $\leq 56,3$  km/semana presentaron los mayores aumentos en PASP, mPAP, dimensiones del VD y área del VD y los mayores cambios en la función diastólica del VI y función sistólica del VD, (Figura 1). En general no se observaron asociaciones entre las alteraciones en PASP, mPAP, dimensiones de VD, área de VD, función diastólica del VI y función sistólica del VD, con la edad, sexo, ni con las variaciones en el peso corporal de los sujetos.

	Grupo A ≤ 56,3 km/sem (n=17)	Grupo B 57,9 a 72,4 km/sem (n= 20)	Grupo C >72,4 km/sem (n= 23)>	p			
				Global	A vs. B	A vs. C	B vs. C
<b>Entrenamiento promedio (km/semana)</b>	46,67±9,65	69,19±4,83	82,06±3,22	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Tiempo de finalización (min)</b>	268±39	245±41	225±29	0,03	0,16	0,19	0,009
<b>Edad, años</b>	40±13	41±11	40±10	0,83	0,55	0,83	0,67
<b>Sexo masculino, %</b>	59%	70%	74%	0,80	0,29	0,35	0,68
<b>Frecuencia Cardíaca (lat./min)</b>							
<b>Antes</b>	63±7	62±9	59±8	0,17	0,55	0,07	0,21
<b>Después</b>	101±16	99±20	103±10	0,66	0,53	0,87	0,39
<b>Presión sanguínea sistólica (mm Hg)</b>							
<b>Antes</b>	115±10	115±12	113±13	0,88	0,94	0,65	0,68
<b>Después</b>	105±16	103±12	104±16	0,68	0,71	0,64	0,61
<b>NT-proBNP, pg/mL, mediana (IQR)</b>							
<b>Antes</b>	64 (25-77)	60 (30-81)	63 (19-85)	0,91	0,71	0,95	0,72
<b>Después</b>	182 (112-219)	94 (56-211)	106 (64-175)	0,03	0,008	0,003	0,84
<b>cTnT, ng/mL, mediana (IQR)</b>							
<b>Antes</b>	<0,01	<0,01	<0,01	0,99	0,99	0,99	0,99
<b>Después</b>	0,09 (0,07-0,21)	0,02 (0,02-0,04)	<0,01 (<0,01-0,01)	<0,001	<0,001	<0,001	0,87
<b>Dimensiones Diastólicas del VI (mm)</b>							
<b>Antes</b>	45±4	46±6	50±4	<0,001	0,31	<0,001	<0,001
<b>Después</b>	44±4	45±4	47±4	0,42	0,18	0,36	0,60
<b>Fración de eyección del VI (%)</b>							
<b>Antes</b>	64±6	58±4	55±5	<0,001	0,009	<0,001	0,01
<b>Después</b>	63±5	59±7	57±7	0,006	0,01	0,002	0,50
<b>E´ lateral derivado del TD (cm.s<sup>-1</sup>)</b>							
<b>Antes</b>	10±2	11±2	12±2	0,005	0,08	0,001	0,10
<b>Después</b>	6±2	9±2	10±2	<0,001	<0,001	<0,001	0,05
<b>% de Disminución de E´</b>	44±18	23±10	19±12	<0,001	<0,001	<0,001	0,26
<b>A´ lateral derivado de TD (cm.s<sup>-1</sup>)</b>							
<b>Antes</b>	5±1	6±1	6±1	0,02	0,04	0,007	0,32
<b>Después</b>	9±2	7±2	7±2	0,02	0,03	0,009	0,69
<b>% de incremento de A´</b>	46±17	18±14	19±11	<0,001	<0,001	<0,001	0,68
<b>Dimensiones Diastólicas del VD (mm)</b>							
<b>Antes</b>	35±4	35±4	36±3	0,28	0,70	0,29	0,12
<b>Después</b>	45±8	41±5	38±4	0,001	0,01	0,001	0,06
<b>Cambio en el área del VD (%)</b>							
<b>Antes</b>	41±7	40±7	41±7	0,86	0,83	0,77	0,60
<b>Después</b>	28±7	33±9	38±6	0,001	0,06	0,0002	0,04
<b>PASP Máxima (n=29) (mm Hg)</b>							
<b>Antes</b>	20±4	21±3	20±2	0,81	0,53	0,77	0,80
<b>Después</b>	45±5	37±5	32±4	<0,001	0,001	<0,001	0,05
<b>PASP Media (n=59) (mm Hg)</b>							
<b>Antes</b>	13±3	12±3	12±3	0,82	0,54	0,70	0,78
<b>Después</b>	35±7	23±5	18±4	<0,001	<0,001	<0,001	0,01
<b>Deformación (ε) de la zona media del VD (%)</b>							
<b>Antes</b>	29±6	26±4	28±7	0,39	0,17	0,45	0,48
<b>Después</b>	16±5	22±4	25±4	<0,001	0,003	<0,001	0,05

**Tabla 3.** Clasificación de las variables al comienzo y después de la maratón según la distancia promedio de entrenamiento, en km/semana, recorrida 4 meses antes de la maratón.

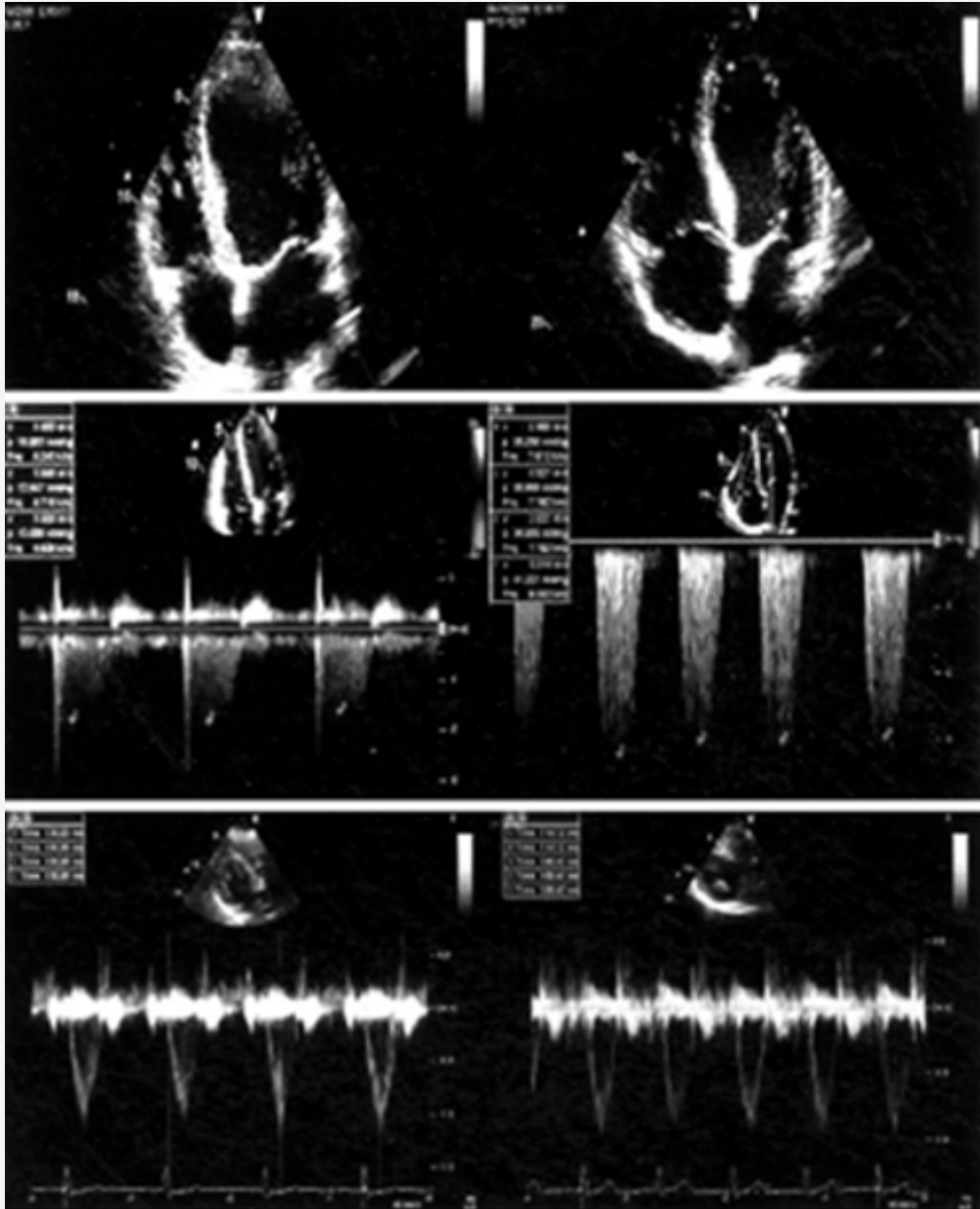
## Marcadores Bioquímicos

### cTnT

Las concentraciones séricas de cTnT eran menores a 0,01 ng/mL en todos los participantes en la línea de base. Después de la carrera, el valor de la mediana de cTnT fue 0,022 ng/mL (IQR 0,03 a 0,06 ng/mL; con  $p < 0,001$  para la diferencia con el valor obtenido antes de la carrera), con valores de cTnT post-carrera que iban desde  $< 0,01$  a 0,82 ng/mL. En 38 sujetos (63%) se registró un aumento en el cTnT  $> 0,01$  ng/mL mientras que 28 sujetos (47%) presentaron valores de cTnT  $\geq 0,03$  ng/mL y 8 sujetos presentaron valores de cTnT post-carrera  $\geq 0,10$  ng/mL.

Considerando la liberación de cTnT, luego de la realización de la maratón, como una función de la suficiencia de entrenamiento, los participantes que habían entrenado en promedio  $\leq 56,3$  km/semana presentaron el mayor aumento en cTnT ( $p < 0,001$  entre los grupos; Figura 2) después de la carrera.

Entre quienes entrenaron  $\leq 56,3$  km/semana, la mediana del valor de cTnT luego de la carrera fue 0,09 ng/mL, mientras que todos los sujetos presentaron una concentración de cTnT post-carrera  $\geq 0,03$  ng/mL, con valores comprendidos entre 0,03 y 0,82 ng/mL. Además, 50% de los sujetos de esta categoría presentaron un cTnT post-carrera  $> 0,10$  ng/mL, representando a todos los sujetos que tenían ese nivel de cTnT o mayor en el estudio. En los participantes que entrenaron 57,9 a 72,4 km/sem, se observó una liberación de cTnT significativamente menor, con un valor medio de 0,02 ng/mL ( $p = 0,008$  para la comparación con la línea de base) con valores comprendidos entre  $< 0,01$  a 0,07 ng/mL. De estos sujetos, 45% presentaron un cTnT post-carrera  $\geq 0,03$  ng/mL, y ninguno presentó  $> 0,10$  ng/mL. Finalmente, entre los que entrenaron  $> 72,4$  km/semana, no se observó ningún cambio apreciable en valor de la mediana de cTnT con respecto a la línea de base (mediana  $< 0,01$ ;  $p = 0,87$  para la comparación con la línea de base), y sólo 2 sujetos (8,7%) presentaron valores de cTnT post-carrera  $\geq 0,03$  ng/mL.



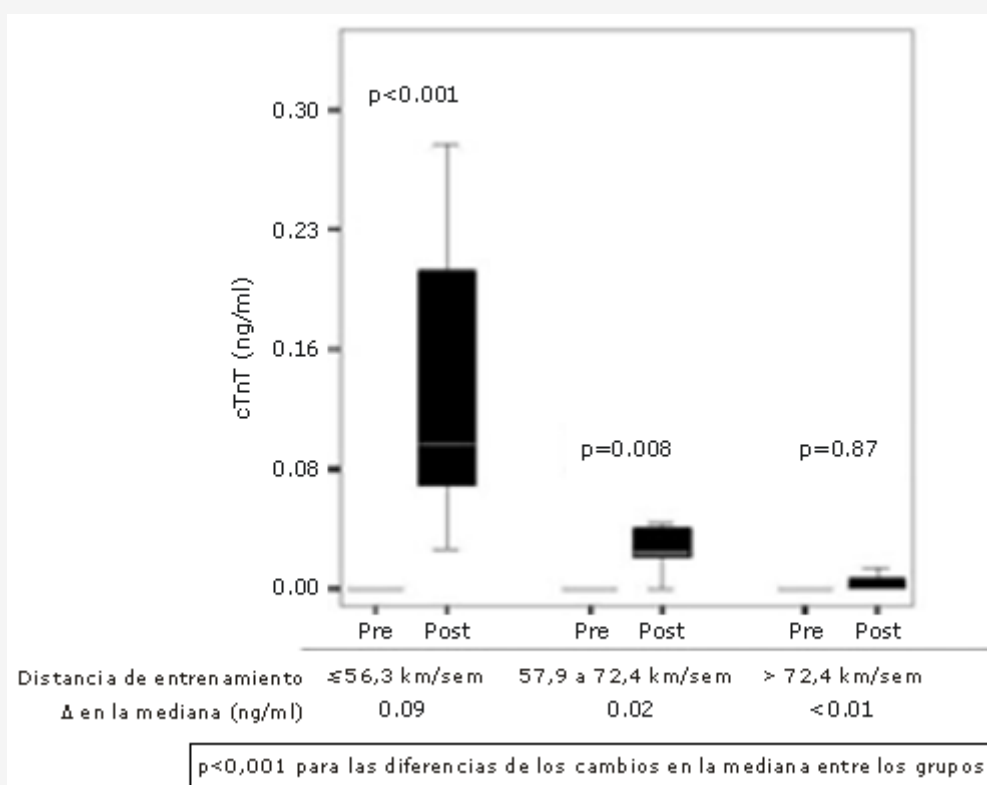
**Figura 1.** Imágenes ecocardiográficas registradas en la línea de base y luego de la maratón en un participante que entrenó menos de 56,3 km/semana y presentó un incremento en cTnT desde <0,01 hasta 0,28 ng/mL, y un incremento en NT-proBNP desde 68 hasta 220 pg/mL. Panel A: Vista apical de las cuatro cámaras al comienzo del estudio (línea de base) y luego de la maratón, en la que se observa una moderada dilatación del VD. Panel B: Presión sistólica del VD estimada en la línea de base (23 mm Hg) y luego de la finalización de la maratón (48 mm Hg). Panel C. Estimación de la MPAP obtenida utilizando el perfil Doppler de la arteria pulmonar en la línea de base (tiempo de aceleración=137 ms, mPAP=8 mm Hg) y luego de la finalización de la maratón (tiempo de aceleración=110 ms, mPAP=22 mm Hg).

### NT-proBNP

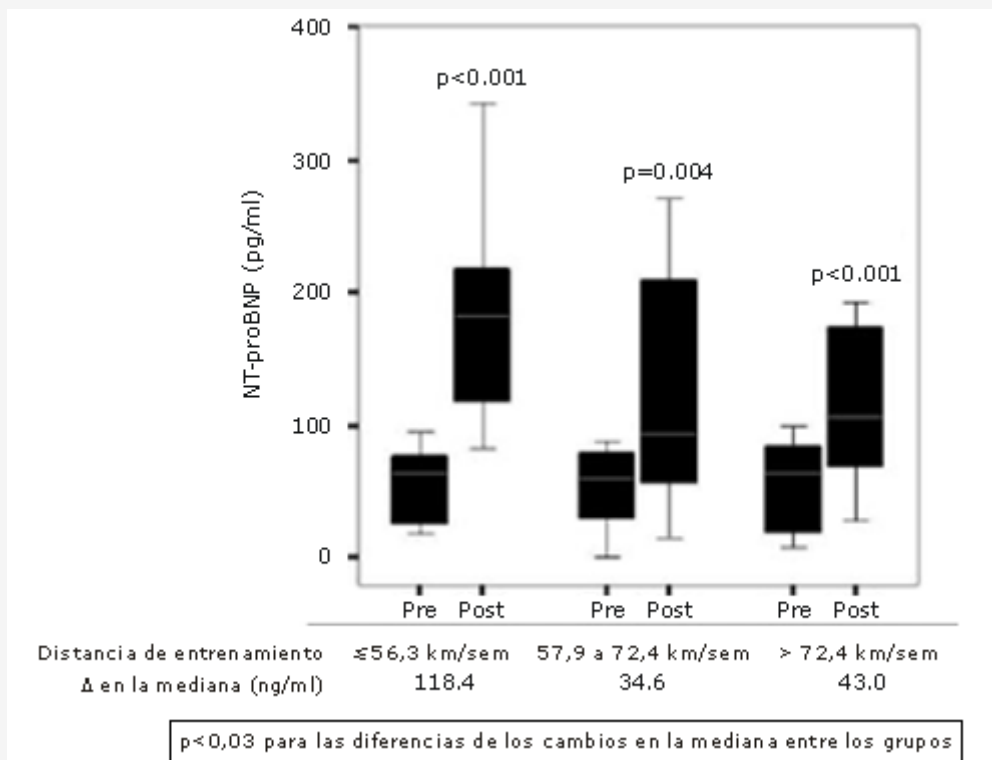
En la línea de base, la mediana de las concentraciones de NT-proBNP era 106 pg/mL (IQR 65 a 175 pg/mL); después de la maratón, los niveles de NT-proBNP fueron significativamente más altos (182 pg/mL, IQR 112 a 219 pg/mL,  $p < 0,001$  para la comparación entre los valores antes y después de la carrera), con un intervalo de concentraciones de NT-proBNP post-carrera que iba de 14 a 506 pg/mL. En general, 54% de participantes tenían niveles de NT-proBNP por encima del límite superior de referencia para la exclusión de deficiencia cardíaca. Las mujeres tenían mayor probabilidad de presentar un incremento en las concentraciones de NT-proBNP luego de la carrera (63% vs 17%,  $p = 0,01$ ), y el aumento en NT-proBNP se asoció de manera independiente con la atenuación en el llenado diastólico temprano del VI (E' lateral, OR 8,4, 95% CI 1,3 a 56,0,  $p = 0,026$ ).



De manera similar a cTnT, aquellos participantes que entrenaron un promedio  $\leq 56,3$  km/semana presentaron el mayor aumento en NT-proBNP después de la carrera ( $p=0,03$  para las diferencias entre los 3 grupos de entrenamiento) (Figura 3). Entre los participantes que entrenaron  $\leq 56,3$  km/semana, el valor de la mediana de NT-proBNP luego de la carrera fue 182 pg/mL (IQR 112 a 219 pg/mL;  $p<0,001$  para la comparación con el valor antes de la carrera), con valores que iban de 82 a 506 pg/mL; en este grupo, 75% tuvieron un valor de NT-proBNP post-carrera  $>125$  pg/mL. Entre los participantes que entrenaron 57,9 a 72,4 km/semana, se observó la menor liberación de NT-proBNP después de la carrera, con un valor de mediana de 94 pg/mL (IQR 56 a 211 pg/mL;  $p=0,004$  para la comparación con los valores de la línea de base) y un intervalo global de 14 a 271 pg/mL, después de la carrera. De estos sujetos, 45% presentaban un valor de NT-proBNP post-carrera  $>125$  pg/mL. En el análisis multivariado, se observó que el aumento en cTnT estaba asociado de manera independiente con una reducción en la contractilidad de VD ( $\epsilon$  media en el VD, OR 14,0, 95% CI 1,37 a 142,8,  $P=0,026$ ). Finalmente, entre los sujetos que entrenaron  $>72,4$  km/semana, la mediana de las concentraciones de NT-proBNP era igualmente baja, 106 pg/mL (IQR 64 a 175 pg/mL;  $p<0,001$  para la comparación con la línea de base), con un intervalo global de valores de 28 a 385 pg/mL y 48% de sujetos tuvieron valores  $>125$  pg/mL después de la carrera.



**Figura 2.** Valores de cTnT al comienzo del estudio (línea de base) y luego de la maratón, con los participantes clasificados en grupos de acuerdo a la distancia de entrenamiento en millas. En la línea de base, el cTnT no se detectó en ninguno de los grupos. Después de la realización de la maratón, se observó un efecto de liberación gradual de cTnT en función de la magnitud del entrenamiento, donde los atletas que entrenaron menos ( $\leq 56,3$  km/semana antes de la carrera) presentaron aumentos en cTnT post-maratón significativamente mayores, en comparación con los atletas que entrenaron con mayor cantidad de millas por semana.



**Figura 3.** Valores de NT-proBNP obtenidos al comienzo del estudio (línea de base) y luego de la maratón en grupos de participantes clasificados en base a la distancia de entrenamiento en kilómetros. No se observaron diferencias entre los grupos con diferentes niveles de entrenamiento en la línea de base. Los niveles de NT-proBNP aumentaron en todos los subgrupos luego del ejercicio prolongado; pero, estos aumentos fueron más marcados en aquellos atletas que entrenaron menos ( $\leq 56,3$  km/sem, antes de la carrera).

### Otros Marcadores Bioquímicos

Los niveles de albúmina modificada por isquemia disminuyeron con respecto a la línea de base ( $94 \pm 6$  U/mL antes de la carrera contra  $73 \pm 10$  U/mL después de la carrera,  $P < 0,001$ ), mientras que los niveles de sodio en el suero no variaron ( $139 \pm 2$  vs.  $139 \pm 3$  mEq/L,  $P = 0,76$ ).

## DISCUSION

Aunque los estudios previos que implicaron determinaciones realizadas a atletas de resistencia después de realizar ejercicio, demostraron disfunciones cardíacas y otros estudios han encontrado evidencia bioquímica de una posible lesión cardíaca, ningún estudio ha correlacionado estos resultados y no se conocen los factores de riesgo para el desarrollo de tales anomalías.

Nosotros hemos sugerido y hemos correlacionado evidencias ecocardiográficas y bioquímicas de disfunción y lesión cardíaca, en atletas recreacionales que corrieron una maratón. Luego de la realización de ejercicio prolongado, nosotros observamos un incremento en PAPS, en las dimensiones del VD, y una disminución en la función del VD (qué se correlacionó con la liberación de cTnT), así como también alteraciones en la función diastólica del VI (qué se correlacionó con un aumento en los valores de NT-proBNP). Notablemente, estos cambios estaban fuertemente influenciados por el nivel de preparación alcanzada por estos atletas aficionados, ya que la mayoría de las anomalías más marcadas en la estructura o función cardíaca, así como también los cambios en los marcadores bioquímicos cardíacos, se observaron en aquellos atletas que entrenaron  $\leq 56,3$  km/semana antes de la maratón.

Han sido documentados cambios similares relacionados con el esfuerzo de manera invasiva en otros grupos de atletas que realizaron ejercicios de alta intensidad y corto plazo, en los cuales la magnitud del aumento estaba relacionada con la intensidad del ejercicio. En atletas de competición, la realización de ciclismo moderadamente intenso durante 1 hora, se

asoció con un aumento en la presión capilar pulmonar que pasó de 8 a 15 mm Hg y en mPAP que pasó de 14 a 26 mm Hg (16) mientras que, en un grupo de corredores de ultramaratón, con una prueba menos sensible de determinación de troponina, se observó un aumento temporal en PAP, con dilatación del VD y alteraciones y síntomas en VD sin un cambio global (17). Nuestros datos sugieren que el aumento en las presiones pulmonares probablemente es multifactorial, produciéndose en asociación con un daño en la relajación del VI, pero también reflejando quizás, un aumento intrínseco en la resistencia vascular pulmonar.

Nosotros excluimos a aquellos sujetos que presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular. En todos los participantes, los índices ecocardiográficos al inicio del estudio eran normales, lo que determina que sea poco probable, que hayan existido cardiopatías hipertróficas, displasia ventricular derecha productora de arritmias, miocarditis o estenosis aórtica (18). Debido a la combinación de un grupo de riesgo cardíaco bajo y a la falta de evidencia de anomalías en la movilidad de la pared del VI sugestivas de isquemia, en nuestro estudio y en estudios previos (19), es improbable que el aumento en cTnT se deba a una isquemia de arteria coronaria epicárdica. Además, el tiempo medio de finalización para nuestra cohorte más lenta fue de 4 horas y 28 minutos, el período mínimo requerido para la degradación miofibrilar y liberación de esta proteína estructural (20). Por otra parte, el patrón de liberación de cTnT (21) es diferente al que se produce luego de una lesión isquémica (22); por lo tanto, debemos buscar razones alternativas para el aumento en la troponina. Además de la troponina unida, hay también un componente citoplasmático libre que comprende aproximadamente el 8% de cTnT. La liberación de esta cTnT citoplásmica puede explicar el aumento temprano de este marcador después del daño en los miocitos (20). No está claro por qué se produce la salida reversible, pero esta salida podría involucrar estrés oxidativo (23), hipoxia (24) o isquemia temporal (25). En la embolia pulmonar aguda, se producen cambios similares con dilatación y alteración del VD, aumentos moderados en la presión pulmonar y aumento en la troponina sin isquemia aparente (26, 27). Notablemente, los cambios paralelos en ambos ecocardiogramas y la mayor especificidad de la prueba de troponina utilizada (28) sugieren que en nuestros sujetos la fuente de cTnT, probablemente sea de origen cardíaco y no de origen musculoesquelético.

Además de los cambios observados en cTnT luego de la carrera, observamos en nuestros participantes cambios significativos en NT-proBNP, que suponemos que reflejan cambios en el llenado diastólico después de la realización de ejercicio intenso. Si bien una sugerencia podría ser, que el aumento en las concentraciones del péptido natriurético en los atletas podría reflejar una respuesta fisiológica a una mayor natriuresis, la ausencia de variaciones en las concentraciones séricas de sodio de los participantes de nuestro estudio hace que esto sea improbable. Notablemente, los valores de NT-proBNP luego de la carrera fueron típicamente mayores que los utilizados para la exclusión de deficiencia cardíaca y al igual que los niveles de cTnT, estuvieron fuertemente influenciados por la preparación previa a la carrera.

Si bien la elevación de las concentraciones del péptido natriurético después de la realización de ejercicio intenso, ha sido previamente demostrada (21), según nuestros conocimientos éste es el primer estudio que correlaciona los cambios en NT-proBNP con el desarrollo de anomalías ecocardiográficas y el primer estudio en demostrar las diferencias en la magnitud de la liberación como una función del entrenamiento de un atleta.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Si bien el Doppler pulsado y el Doppler tisular (TD) serían menos sensibles a alteraciones en las condiciones de carga y más sensible a los cambios en la función ventricular sistólica y diastólica, no son insensibles a la carga (29). No se puede excluir el aporte del mayor tiempo de carrera (media de 43 minutos) y de la mayor duración del ejercicio al aumento observado en los marcadores bioquímicos y en las anomalías ecocardiográficas en la cohorte menos entrenada. Sin embargo, de manera similar a lo que observaron otros autores (21) nosotros observamos que la asociación entre tiempo de finalización de la maratón y aumento en la troponina era leve ( $r=0,16$ ).

Nosotros no realizamos estudios de seguimiento para determinar la cronología de los cambios en la estructura y función cardíaca. Sin embargo, nuestro grupo informó previamente resultados de seguimiento, en una cohorte similar de sujetos que participaron en la Maratón de Boston de 2003 (30).

En ese estudio más pequeño, se detectaron cambios similares, aunque más pequeños y estadísticamente no significativos, en VD y VI inmediatamente después de la realización de la maratón. Los ecocardiogramas de seguimiento de esta cohorte, obtenidos a las 3 a 4 semanas de la realización de la maratón, demostraron que los índices de función sistólica se habían normalizado, mientras que los cambios en los índices de la función diastólica se mantenían. La recuperación temprana y la naturaleza momentánea de los cambios ecocardiográficos que involucran al VD y VI también se ha informado en otras cohortes que han realizado actividades de resistencia intensas (17, 31). Tampoco realizamos mediciones seriales de marcadores bioquímicos en el suero después de la maratón; sin embargo, entre los corredores de la maratón con tiempos medios de finalización similares a los de nuestra cohorte, Scharhag et al., midieron cTnT y troponina cardíaca del tipo I, antes de la maratón y luego de 15 minutos, 3 horas y 24 horas después de la finalización (21).

Estos autores observaron que cTnT, medida con una prueba idéntica a la que utilizamos en nuestro estudio, a diferencia de la troponina cardíaca I, se había incrementado 15 minutos después de la realización de una carrera de maratón y luego

disminuía hasta valores no detectables a las 24 horas.

De hecho, numerosos estudios, como el nuestro, han demostrado previamente, que las concentraciones de troponina T se normalizan 24 horas después de la realización de deportes de resistencia (32-34).

Nosotros no estimamos la presión RA de manera individual, pero, en cambio, agregamos 10 mm Hg uniformemente. Aunque esto podría haber sobrestimado la presión sistólica del VD en algunos sujetos, se habría observado de todos modos un aumento global. Además, el aumento en mPAP estimado da un apoyo adicional a los resultados de presión sistólica del VD.

Según nuestros conocimientos, nuestro estudio es el primero en correlacionar con éxito la participación en deportes de resistencia con las evidencias bioquímicas y ecocardiográficas de lesiones y alteraciones cardíacas, y en demostrar que existe una fuerte relación entre la magnitud del entrenamiento y la presencia y magnitud de tales anomalías cardiovasculares, después de correr una maratón. Sin embargo, no hay datos, que sugieran que existan secuelas a largo plazo del aumento en de los marcadores bioquímicos y de la evidencia ecocardiográfica de lesión en éste contexto. En contraste, muchos estudios sugieren que los ejercicios de resistencia se asocian con una reducción en el riesgo cardiovascular y con una mayor expectativa de vida (7, 8). Nuestro estudio sugiere que, para proteger al atleta frente al incremento en los marcadores bioquímicos y a la manifestación ecocardiográfica de alteraciones cardíacas asociados con el ejercicio de resistencia, es importante realizar una adecuada preparación.

### **Perspectivas Clínicas**

El aumento en los marcadores bioquímicos cardíacos y las alteraciones en la función cardíaca son secuelas ampliamente descritas de la participación en deportes de resistencia. Sin embargo, aunque numerosos estudios han demostrado estas alteraciones independientemente, ninguno ha relacionado estas anomalías. De hecho, hasta la fecha, no se han demostrado asociaciones convincentes entre los dos, y no se conocen los factores de riesgo para el desarrollo de signos de lesiones o alteraciones en el miocardio. Por lo tanto, nosotros diseñamos este estudio para determinar la asociación entre la alteración cardíaca momentánea observada y la lesión, en practicantes amateur de deportes de resistencia, y para establecer los factores asociados con el desarrollo de esta alteración y lesión. Nosotros observamos que la magnitud y el grado de lesión y alteración cardíaca momentánea, fueron influenciados significativamente por el grado de preparación y entrenamiento. Los cambios temporales que indican estrés cardíaco se produjeron en corredores de maratón que entrenaron menos de 56,3 km por semana en los meses previos al evento.

Por otra parte, estos cambios fueron más moderados o no se produjeron, en aquéllos sujetos que corrieron más de 72,4 km por semana. La protección proporcionada por el entrenamiento fue independiente de la edad y sexo. Sin embargo, es importante destacar que ningún dato sugiere que haya secuelas a largo plazo de los cambios en los marcadores bioquímicos y ecocardiográficos en éste contexto, y de hecho, de manera contraria, muchos estudios sugieren que el ejercicio de resistencia está asociado con una reducción en el riesgo cardiovascular y una mayor esperanza de vida.

Nuestro estudio sugiere que, para proteger a los deportistas de los aumentos en los marcadores bioquímicos cardíacos y de las alteraciones cardíacas observadas a través de ecocardiografía asociadas con el ejercicio de resistencia, es importante realizar una adecuada preparación.

### **Dirección para Envío de Correspondencia**

Dr Malissa J. Wood, Cardiac Ultrasound Laboratory, Division of Cardiology, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St, VBK 508, Boston, MA 02115-2696; correo electrónico: mjwood@partners.org.

### **Agradecimientos**

El Dr Neilan posee una beca de Traslado del Consejo Irlandés de Entrenamiento en Medicina Cardiovascular y Departamento de Salud y Estrategia de Salud Cardiovascular para Niños, una beca de investigación de la Sociedad Americana de Investigaciones Ecocardiograficas, y una beca de subvención Post-doctoral de la Asociación Americana del Corazón. Agradecemos la ayuda del Dr Marvin Adner, director médico de la Asociación Atlética de Boston, por su autorización para realizar el estudio; A Drs Anna C. Johansson, John G. Morgan, Cynthia Taub, Mordehay Vaturi, y Dalí Fan por su colaboración en la recolección de los datos; y a Susan Philip y Jeff Sirek de *GE Healthcare* por el préstamo de equipos y soporte técnico.

### **Declaración**

Dr Januzzi ha percibido honorarios de *Dade, Roche, y Ortho/Johnson&Johnson* por disertaciones orales y una beca de educación de Roche. Dr Douglas ha percibido honorarios de *GE Healthcare*, por la presentación de disertaciones orales. Dr

Picard ha recibido subsidios de investigación de GE. Drs Lewandrowski y Lee-Lewandrowski han recibido subsidios de investigación de Roche, y Dr Lewandrowski ha percibido honorarios de Roche por disertaciones orales. Los otros autores no presentan declaraciones.

## REFERENCIAS

1. Leon A. S., Connett J., Jacobs D. R. Jr., Rauramaa R (1987). Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA*. 258: 2388-2395
2. Paffenbarger R. S. Jr., Hyde R. T., Wing A. L., Lee I. M., Jung D. L., Kampert J. B (1993). The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med*. 328: 538-545
3. Kratz A., Wood M. J., Siegel A. J., Hiers J. R., Van Cott E. M (2006). Effects of marathon running on platelet activation markers: direct evidence for in vivo platelet activation. *Am J Clin Pathol*. 125: 296-300
4. Roberts W. O., Maron B. J (2005). Evidence for decreasing occurrence of sudden cardiac death associated with the marathon. *J Am Coll Cardiol*. 46: 1373-1374
5. Maron B. J., Poliac L. C., Roberts W. O (1996). Risk for sudden cardiac death associated with marathon running. *J Am Coll Cardiol*. 28: 428-431
6. Williams P. T (1997). Relationship of distance run per week to coronary heart disease risk factors in 8283 male runners. The National Runners' Health Study. *Arch Intern Med*. 157: 191-198
7. Sarna S., Sahi T., Koskenvuo M., Kaprio J (1993). Increased life expectancy of world class male athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 25: 237-244
8. Adams J. E. 3rd., Bodor G. S., Davila-Roman V. G., Delmez J. A., Apple F. S., Ladenson J. H., Jaffe A. S (1993). Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 88: 101-106
9. Sahn D. J., DeMaria A., Kisslo J., Weyman A (1978). Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 58: 1072-1083
10. Yock P. G., Popp R. L (1984). Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 70: 657-662
11. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T., Mishima M., Uematsu M., Shimazu T., Hori M., Abe H (1983). Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*. 68: 302-309
12. Sohn D. W., Chai I. H., Lee D. J., Kim H. C., Kim H. S., Oh B. H., Lee M. M., Park Y. B., Choi Y. S., Seo J. D., Lee Y. W (1997). Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 30: 474-480
13. Urheim S., Edvardsen T., Torp H., Angelsen B., Smiseth O. A (2000). Myocardial strain by Doppler echocardiography: validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 102: 1158-1164
14. Apple F. S., Quist H. E., Doyle P. J., Otto A. P., Murakami M. M (2003). Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem*. 49: 1331-1336
15. Hopkins S. R., Gavin T. P., Siafakas N. M., Haseler L. J., Olfert I. M., Wagner H., Wagner P. D (1998). Effect of prolonged, heavy exercise on pulmonary gas exchange in athletes. *J Appl Physiol*. 85: 1523-1532
16. Davila-Roman V. G., Guest T. M., Tuteur P. G., Rowe W. J., Ladenson J. H., Jaffe A. S (1997). Transient right but not left ventricular dysfunction after strenuous exercise at high altitude. *J Am Coll Cardiol*. 30: 468-473
17. Maron B. J., Shirani J., Poliac L. C., Mathenge R., Roberts W. C., Mueller F. O (1996). Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 276: 199-204
18. Kalliokoski K. K., Laaksonen M. S., Luotolahti M., Laine H., Takala T. O., Nuutila P., Knuuti J (2004). Myocardial perfusion after marathon running. *Scand J Med Sci Sports*. 14: 208-214
19. Katus H. A., Remppis A., Scheffold T., Diederich K. W., Kuebler W (1991). Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 67: 1360-1367
20. Scharhag J., Herrmann M., Urhausen A., Haschke M., Herrmann W., Kindermann W (2005). Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J*. 150: 1128-1134
21. Neumayr G., Gaenzler H., Pfister R., Sturm W., Schwarzacher S. P., Eibl G., Mitterbauer G., Hoertnagl H (2001). Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous endurance exercise. *Am J Cardiol*. 87: 369-371, A10
22. Usatyuk P. V., Natarajan V (2004). Role of mitogen-activated protein kinases in 4-hydroxy-2-nonenal-induced actin remodeling and barrier function in endothelial cells. *J Biol Chem*. 279: 11789-11797
23. Ogawa S., Gerlach H., Esposito C., Pasagian-Macaulay A., Brett J., Stern D (1990). Hypoxia modulates the barrier and coagulant function of cultured bovine endothelium: increased monolayer permeability and induction of procoagulant properties. *J Clin Invest*. 85: 1090-1098
24. Wu A. H., Ford L (1999). Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis?. *Clin Chim Acta*. 284: 161-174
25. Goldhaber S. Z., Visani L., De Rosa M (1999). Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 353: 1386-1389
26. Giannitsis E., Muller-Bardorff M., Kurovski V., Weidtmann B., Wiegand U., Kampmann M., Katus H. A (2000). Independent

- prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 102: 211-217
27. Wu A. H., Apple F. S., Gibler W. B., Jesse R. L., Warshaw M. M., Valdes R. Jr (1990). National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory.
28. Jacques D. C., Pinsky M. R., Severyn D., Gorcsan J. 3rd (2004). Influence of alterations in loading on mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography and its associated ability to predict filling pressures. *Chest* 126: 1910-1918

### **Cita Original**

Neilan Tomas G., James L. Januzzi, Elizabeth Lee-Lewandrowski, Thanh-Thao Ton-Nu, Danita M. Yoerger, Davinder S. Jassal, Kent B. Lewandrowski, Arthur J. Siegel, Jane E. Marshall, Pamela S. Douglas, David Lawlor, Michael H. Picard and Malissa J. Word. Myocardial Injury and Ventricular Dysfunction Related to Training Levels Among Nonelite Participants in the Boston Marathon. *Circulation*.; 114: 2325-2333, 2006.