
Respuesta neuroendocrina durante el ejercicio físico intenso en pacientes sometidos a trasplante cardíaco

J. Herreros¹, A.L. Fernández¹, M. Zabala¹, I. Iglesias², J. Richter³, J.J. Calabuig², J. Barba²

INTRODUCCIÓN

El trasplante cardíaco ortotópico (TCO) conlleva una restauración de la función sistólica y un descenso de la actividad neuroendocrina^{1,2}. Sin embargo, la mejoría hemodinámica no se acompaña de una completa normalización del patrón neurohormonal. Se puede afirmar que el corazón trasplantado proporciona un gasto cardíaco adecuado pero desde el punto de vista endocrinológico se comporta como un corazón insuficiente. Efectivamente, la concentración plasmática de algunas neurohormonas está alterada en los sujetos trasplantados de corazón. El péptido natriurético auricular (PNA) está invariablemente elevado^{2,3,8}. Algunos autores también han descrito elevación de la actividad de renina plasmática^{3,9} (ARP); aldosterona¹⁰ (ALDO), noradrenalina^{3,4} (NA) y vasopresina^{3,8,9} (AVP). Se ha descrito un aumento de endotelina plasmática después del trasplante^{11,12}. Las causas de estos trastornos neuroendocrinos así como sus implicaciones clínicas y terapéuticas no están completamente aclaradas.

Se desconocen las causas de la hiperactividad neuroendocrina en los sujetos trasplantados, si bien pudieran estar implicados factores relacionados con la técnica quirúrgica, tratamiento farmacológico, denervación del injerto, función sistólica y diastólica del injerto.

La capacidad funcional aeróbica en los sujetos intervenidos de TCO, en ausencia de rechazo agudo, es del orden del 60-70% de los individuos sanos no trasplantados¹³. Los trasplantados desarrollan tiempo de esfuerzo, consumo máximo de oxígeno ($VO_{2máx}$), gasto cardíaco máximo y frecuencia cardíaca menores durante el ejercicio^{14,15}. La limitación funcional después del TCO depende fundamentalmente de la menor frecuencia cardíaca que se alcanza durante el esfuerzo (insuficiencia cronotrópica) debido a la denervación¹⁴. Otros factores relacionados con el déficit funcional son los trastornos de la función diastólica, el aumento del tamaño auricular, la atrofia muscular por desnutrición, el sedentarismo, el tratamiento con corticoides, la anemia y el deterioro de la función renal¹³.

ANALES Sis San Navarra 1997, 20 (Supl. 2): 41-45.

1 Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

2 Servicio de Cardiología.

3 Medicina Nuclear. Universidad de Navarra. Clínica Universitaria

Transcurridos varios meses desde la intervención, los individuos sometidos a TCO presentan un mejoría estadísticamente significativa de la capacidad funcional pudiendo alcanzar una frecuencia cardíaca, $VO_{2\text{máx}}$ y tiempo de esfuerzo mayores¹⁴.

Por otro lado, los sujetos intervenidos de TCO presentan un umbral anaeróbico más precoz que los no trasplantados. Esto indica que la capacidad de trabajo aeróbico está reducida^{16,17}. La causa de este trastorno parece ser una alteración del metabolismo muscular por falta de acondicionamiento. No es probable que se deba a un compromiso cardiocirculatorio ya que se ha comprobado que para las mismas cargas de trabajo, el trasplantado es capaz de generar un gasto cardíaco similar al no trasplantado¹⁸. Otras anomalías como la alteración de la cinética de intercambio gaseoso a nivel pulmonar secundaria al tratamiento con CyA parecen no tener repercusión clínica sobre la capacidad funcional de los trasplantados¹⁹.

El corazón ortotópicamente trasplantado presenta una función sistólica normal pero endocrinamente se comporta como un corazón insuficiente. Se desconoce hasta que punto la hiperactividad neuroendocrina está relacionada con el déficit funcional durante el ejercicio físico que presentan los sujetos trasplantados. El objetivo de este trabajo es analizar la respuesta neuroendocrina durante el ejercicio físico dinámico en una muestra de trasplantados y compararla con la función ventricular sistólica y diastólica, función renal, tiempo de evolución post-trasplante, edad del receptor, tamaño cardíaco y tratamiento farmacológico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde septiembre de 1991 hasta marzo de 1993 se incluyeron en el estudio 60 sujetos distribuidos en tres grupos.

Grupo 1: Treinta varones intervenidos de TCO (edad de 52 ± 10.2 años) cuyo tratamiento inmunosupresor incluía ciclosporina A (una dosis diaria suficiente para mantener niveles plasmáticos entre 100 y 259 ng/ml). Azatioprina (2-3mg/kg/día), y prednisona (0.2-0.4 mg/kg/día).

Grupo 2: Diez varones intervenidos de TCO (edad de 48.5 ± 11.7 años) cuyo tratamiento inmunosupresor incluía solamente ciclosporina y azatioprina a las dosis antes expuestas.

Grupo 3: Veinte varones sanos (edad de $44,2 \pm 11,93$ años).

Los grupos eran homogéneos en cuanto a la edad, peso, talla, superficie corporal y composición corporal determinada mediante somatometría.

Todos los sujetos fueron sometidos a los siguientes estudios analíticos, ecocardiográficos y ergométricos.

Análíticos: Hemograma completo (auto-analizador Coulter SPLUS II STKS), proteínas plasmáticas (refractómetro Atago SPRT 2), albúmina plasmática (nefelómetro Array 360 System Beckman), osmolalidad en plasma y orina (osmómetro Fiske), ionograma y creatinina en plasma y orina de 24 horas (analizador Synchron), vasopresina (radioinmunoensayo Incstar Corporation, Stillwater, Minnesota), péptido natriurético auricular (radioinmunoensayo, Nichols Diagnostics, Nieuweweg), actividad de renina plasmática (radioinmunoensayo, Sorin Biomédica, diagnostic division, Saluggia), aldosterona (ensayo inmunoradiométrico, diagnostic Procutis Coporation). Catecolaminas (Cromatografía líquida de alta presión, Waters), ciclosporina A en plasma (inmunofluorescencia polarizada, Abbott).

Prueba de esfuerzo: Se realizó en ortostatismo sobre cicloergómetro Siemens Ergomed 930. Metabolímetro Sensomedics MMC Horizon System 4400 TC. La prueba se indicaba con un minuto de pedaleo sin carga y a continuación se realizaban incrementos crecientes de la carga de 10 vatios/min. Se registró la duración de la prueba, carga máxima alcanzada, consumo máximo de oxígeno y frecuencia cardíaca máxima.

Ecocardiografía-Doppler: Se realizó mediante un ecocardiógrafo -doppler Hewlett-Packard Sonos 1000 con transductor de 2.5 MHz Hewlett-Packard 21200 C. Se registraron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, fracción de acortamiento, tiempo de relajación isovolumétrica, tiempo de deceleración, velocidad de la onda A y tamaño de las cavidades cardíacas.

Análisis estadístico y presentación de los resultados: comparación de variables cuantitativas mediante análisis de la varianza. Determinación de correlación entre dos variables mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

El grupo de trasplantados presentó al finalizar la prueba de esfuerzo una frecuencia cardíaca máxima ($p < 0,001$), porcentaje sobre la frecuencia cardíaca máxima teórica ($p < 0,001$), consumo máximo de oxígeno ($p < 0,001$), carga de trabajo ($p < 0,001$) y tiempo de esfuerzo ($p < 0,001$) significativamente inferiores al grupo de voluntarios sanos. No se observaron diferencias entre el grupo de trasplantados

tratados con corticoesteroides y los que no recibían corticosteroides.

El grupo de pacientes trasplantados y el grupo control formado por sujetos sanos presentaron un aumento estadísticamente significativo de todas las hormonas al finalizar la prueba de esfuerzo (Tablas 1 y 2). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de trasplantados tratado con corticosteroides y los que no recibían corticosteroides. En el grupo de trasplantados se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre la frecuencia cardíaca máxima durante el ejercicio y la concentración plasmática de noradrenalina ($p < 0,05$), adrenalina ($p < 0,05$), consumo máximo de oxígeno ($p < 0,01$) y valor hematocrito ($p < 0,05$). Asimismo en el

Tabla 1. Parámetros neuroendocrinos en situación basal y después de la prueba de esfuerzo en el grupo de transplantados.

	Basal	Post-Ejercicio	p
PNA	209,6 ± 105,4	338 ± 153,4	***
AVP	3,7 ± 3	14,5 ± 22,3	**
NA	379,6 ± 278,2	1714 ± 1261,7	***
A	47,8 ± 29,6	102 ± 72,9	***
DA	26,1 ± 28,3	54,5 ± 66	***
ARP	3,2 ± 3,8	6,6 ± 10,7	*
ALDO	366,9 ± 240,7	508 ± 303,3	***

PNA: péptido natriurético auricular (pg/ml); AVP vasopresina (pg/ml); NA: noradrenalina (pg/ml); A: adrenalina (pg/ml); DA: dopamina (pg/ml); ARP: actividad de renina plasmática (ng/ml/h); ALDO: aldosterona (pg/ml). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns: diferencias estadísticamente no significativas.

Tabla 2. Parámetros neuroendocrinos en situación basal y después de la prueba de esfuerzo en el grupo control.

	Basal	Post-Ejercicio	p
PNA	90,6 ± 73,6	244,9 ± 140,9	***
AVP	3,4 ± 2	13,5 ± 6	***
NA	276,7 ± 87,1	1726 ± 1185,3	**
A	47,6 ± 26,4	172 ± 116,3	***
DA	30,5 ± 42,4	68,6 ± 73,2	***
ARP	1,8 ± 0,8	3,6 ± 5	*
ALDO	108,1 ± 52,3	228,2 ± 115,5	***

PNA: péptido natriurético auricular (pg/ml); AVP vasopresina (pg/ml); NA: noradrenalina (pg/ml); A: adrenalina (pg/ml); DA: dopamina (pg/ml); ARP: actividad de renina plasmática (ng/ml/h); ALDO: aldosterona (pg/ml). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns: diferencias estadísticamente no significativas.

grupo de trasplantados se observó una correlación negativa estadísticamente significativa entre el tamaño auricular ($p < 0,01$), edad del receptor ($p < 0,01$) y la frecuencia cardíaca máxima.

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo se observó que los sujetos trasplantados presentaban una capacidad funcional significativamente menor que los no trasplantados, aunque no se observó mayor capacidad funcional en los individuos con tiempo de evolución post-trasplante más largo. Asimismo pudimos observar una correlación inversa entre la edad del receptor y la capacidad funcional, por lo que suponemos que la falta de acondicionamiento en los sujetos de mayor edad, debido a que en general realizan una vida más sedentaria, podría ser un elemento a tener en cuenta. La correlación inversa entre hematocrito y capacidad funcional que justificaría una menor capacidad para el trabajo en condiciones aeróbicas.

En cuanto a la respuesta neuroendocrina durante el ejercicio en los sujetos intervenidos de TCO, se ha demostrado una mayor respuesta neurohormonal que en los sujetos no trasplantados para las mismas cargas de trabajo³. En nuestro trabajo la respuesta neuroendocrina durante el ejercicio físico fue en términos absolutos superior en el grupo control. No obstante, hay que tener en cuenta que las cargas de trabajo y el tiempo de esfuerzo fueron significativamente inferiores en el grupo de trasplantados. En cualquier caso hemos observado que independientemente de la presencia de un tono neurohormonal basal elevado, los sujetos sometidos a TCO son capaces de desarrollar un aumento estadísticamente significativo de casi todas las hormonas, a pesar de la poca carga de trabajo desarrollada, lo que indica indirectamente que la hiperactividad neurohormonal está presente también durante el esfuerzo.

Las causas de la mayor respuesta neuroendocrina durante el esfuerzo observada en los trasplantados pueden ser la denervación cardíaca y el aumento de la tensión parietal auricular durante el ejerci-

cio. La denervación cardíaca conlleva la ausencia del reflejo inhibitor del tono simpático renal secundario a la distensión auricular. Asimismo se produce una ausencia de inhibición de la liberación de AVP por el hipotálamo. En cuanto a los trastornos hemodinámicos responsables del aumento de la respuesta neuroendocrina, se ha observado que durante el ejercicio dinámico, los pacientes intervenidos de TCO presentan un aumento precoz de la presión auricular derecha, capilar pulmonar y del volumen sistólico (por el mecanismo de Frank-Starling)^{19,20}. En los trasplantados durante el ejercicio dinámico el volumen sistólico aumenta mucho más que en los sujetos sanos en un intento de compensar la menor frecuencia cardíaca¹⁵. Este hecho favorece la distensión auricular y la liberación de PNA. Por el contrario, la contractilidad y la frecuencia cardíaca aumentan lenta y tardíamente en los ejercicios prolongados^{14,15} y dependen de las catecolaminas circulantes procedentes de la médula suprarrenal. A medio plazo la respuesta hemodinámica en los trasplantados tiende a normalizarse.

CONCLUSIONES

Los pacientes intervenidos de TCO presenta una capacidad funcional disminuida en comparación a los controles. Esta reducción guarda relación con la edad del receptor, hematocrito, tamaño auricular y frecuencia cardíaca máxima y es independiente del tratamiento con corticoesteroides.

Los pacientes intervenidos de TCO son capaces de responder con un aumento del tono neurohormonal después de realizar un ejercicio físico dinámico.

La hiperactividad neuroendocrina basal, no es la consecuencia de la reducción de la capacidad funcional. Los cambios estructurales secundarios a la técnica quirúrgica y la denervación del injerto son los responsables de la limitación funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. MERTES P M, DE TALANCÉ N, PINELLI G, VILLEMONT J P, BURLET C, BOULANGÉ M. Changes in endocrine control of electrolyte homeostasis and blood pressure following

- heart and heart-lung transplantation. *Chest* 1992; 1991: 1050-1055.
2. SPES C H et al. Plasma hormones in patients with chronic heart failure before and early after orthotopic heart transplantation. *Z Kardiol* 1991; 80: 580-584.
 3. BRAITH R W et al. Abnormal neuroendocrine responses during exercise in heart transplant recipients. *Circulation* 1992; 86: 1453-1473.
 4. DUSSAULE J C et al. Effect of plasma volumen expansion on hemodynamics and atrial natriuretic factor release in heart-transplant recipients. *Am J Cardiol* 1990; 66: 477-483.
 5. DERAY G et al. Plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in patients with artificial and transplanted hearts. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34: 91-93.
 6. DERAY G et al. Atrial natriuretic peptide level and intracardiac pressure in cardiac transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 219-221.
 7. FARGE D, GUILLERMANIN R, PAYEN D. Atrial natriuretic factor and other water and sodium-regulating hormones after human heart transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 2573-2575.
 8. DRIEU L, RAINFRAY M, CABROL C, ARDAILLOU R. Vasopressin, aldosterone and renin responses to volume depletion in heart-transplant recipients. *Clin Sci* 1986; 70: 233-241.
 9. RIDDERVOLD F, FORSLUND T, ENDRESEN K, SIMONSEN S, TALSETH T, FYHRQUIST F. Hormonal changes during tilt and atrial pacing in heart transplant patients. *Transplant Proc* 1990; 22: 191-194.
 10. KEOGH A, NICHOLLS G, SPRATT P, ESMORE D, CHANG V. Enhanced atrial natriuretic factor release during exercise in cardiac transplant recipients. *Transplant Proc* 1989; 21: 2576-2578.
 11. LERMAN A, KUBO S H, TSCHUMPERLIN L K, BURNETT J C. Plasma endothelin concentrations in humans with end-stage heart failure and after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 849-853.
 12. HAAS G J, WOODING-SCOTT M, BINKELY P F, MYEROWITZ P D, KELLEY R, CODY R J. Effects of successful cardiac transplantation on plasma endothelin. *Am J Cardiol* 1993; 71: 373-380.
 13. BANNER N R. Exercise physiology and rehabilitation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: A237-S240.
 14. RUDAS L, PFLUGFELDER P W, MCKENZIE F N, MENKIS A H, NOVICK R J, KOSTUK W J. Normalization of upright exercise hemodynamics and improved exercise capacity one year after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1336-1339.
 15. TUCKER K J, REDBERG R F, PLOSS D, DEMARCO T, FOSTER E, SCHILLER N B. Noninvasive assessment of the pulmonary artery pressure response to exercise after uncomplicated heart transplantation. *J Hearts Lung Transplant* 1993; 12: 604-612.
 16. MARZO K P, WILSON J R, MANCINI D M. Effects of cardiac transplantation on ventilatory response to exercise. *Am J Cardiol* 1992; 69: 547-553.
 17. EHRMAN J et al. Cardiovascular responses of heart transplant recipients to graded exercise testing. *J Appl Physiol* 1992; 73: 260-264.
 18. CHRISTOS S C, KATCH V, CROWLEY D C. Hemodynamic responses to upright exercise of adolescent cardiac transplant recipients. *J Pediatr* 1992; 121: 312-316.
 19. GROEN H J M et al. Diffusion capacity in hearts transplant recipients. *Chest* 1992; 102: 456-460.
 19. HOSEMPUD J D et al. Lack of progressive «restrictive» physiology after heart transplantation despite intervening episodes of allograft rejection: comparison of serial rest and exercise hemodynamics one and two years after transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 110-123.
 20. CERRETELLI P, MARCONI C, MEYER M, FERRETTI G, GRASSI B. Gas exchange kinetics in heart transplant recipients. *Chest* 1992; 191: 199S-205S.