

# Prueba de ejercicio cardiopulmonar en receptores de trasplante cardíaco

## *Cardiopulmonary Exercise Test in Heart Transplant Recipients*

LEANDRO BARBAGELATA<sup>1</sup>, WALTER MASSON<sup>1</sup>, DIEGO IGLESIAS<sup>1</sup>, EMILIANO ROSSI<sup>1</sup>, RAMIRO BAROLO<sup>1</sup>, MARTÍN LEE<sup>1</sup>, SOFÍA CAPDEVILLE<sup>1</sup>, CÉSAR BELZITI<sup>1</sup>, RICARDO MARENCHINO<sup>2</sup>, RODOLFO PIZARRO<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La capacidad de ejercicio de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada mejora después del trasplante cardíaco (TXC). La prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP) es reconocida como el estudio “estándar de oro” para la evaluación de la capacidad de ejercicio aeróbico. El objetivo del estudio fue analizar las características de la PECP realizada en receptores de TXC.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de corte transversal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años receptores de TXC desde el 1 de noviembre de 2013 hasta el 30 de junio de 2019, que hubieran realizado una PECP dentro del primer año posterior al trasplante. Se analizaron variables clínicas y de la PECP.

**Resultados:** Se incluyeron 122 pacientes (edad media  $50,1 \pm 11,8$  años, 77,0% hombres). El consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) pico fue de  $23,3 \pm 5,3$  mL/min/kg y el 45,9% alcanzó el umbral anaeróbico. El 68,0% y el 28,7% de la población mostró valores de pulso de oxígeno y de la pendiente de la eficiencia del  $VO_2$  (OUES) normales, respectivamente. El 46,7%, 23,0% y 3,3% presentaron una reducción leve, moderada o grave de la capacidad funcional, respectivamente. El valor de OUES fue bajo en el 80,0%, 71,4% y 92,9% de los pacientes con disminución de la capacidad funcional de origen cardiovascular, periférico y mixto, respectivamente.

**Conclusión:** En esta población de receptores de TXC, la proporción de sujetos con capacidad funcional reducida o valores de OUES alterados fue considerable. La evaluación de estos pacientes a través de la PECP podría favorecer la derivación temprana a centros de rehabilitación cardiovascular.

**Palabras clave:** Prueba de ejercicio - Trasplante cardíaco - Consumo de oxígeno - OUES - Capacidad Pulmonar Total .

### ABSTRACT

**Background:** Exercise capacity of patients with advanced heart failure improves after heart transplantation (HTX). Cardiopulmonary exercise test (CPET) is recognized as the “gold standard” study for the evaluation of aerobic exercise capacity.

**Objective:** The aim of this study was to analyze the characteristics of CPET in HTX recipients.

**Methods:** A cross-sectional study was performed in patients over 18 years of age undergoing HTX from November 1, 2013 to June 30, 2019, and with a CPET within the first year after transplantation. Clinical and CPET variables were analyzed.

**Results:** A total of 122 patients with mean age of  $50.1 \pm 11.8$  years and 77.0% men were included in the study. Peak oxygen consumption ( $VO_2$ ) was  $23.3 \pm 5.3$  mL/min/kg and 45.9% of patients achieved the anaerobic threshold. In 68.0% and 28.7% of cases, the population presented normal oxygen pulse and oxygen uptake efficiency slope (OUES) values, respectively. Mild, moderate, or severe reduced functional capacity was found in 46.7%, 23.0%, and 3.3% of patients, respectively. Oxygen uptake efficiency slope was low in 80.0%, 71.4% and 92.9% of patients with decreased functional capacity of cardiovascular, peripheral, and mixed origin, respectively.

**Conclusion:** In this population of HTX recipients, a considerable proportion of subjects showed reduced functional capacity or abnormal OUES values. The evaluation of these patients through CPET could favor early referral to cardiovascular rehabilitation centers.

**Key words:** Exercise test - Heart transplantation - Oxygen consumption - OUES - Total Lung Capacity

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:415-421. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i5.20437>

Recibido: 11/06/2021 - Aceptado: 30/09/2021

**Dirección para separatas:** Leandro Barbagelata, Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires. - Tte Gral J. Perón 4190. C1199ABB - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina - E-mail: leandro.barbagelata@hospitalitaliano.org.ar

**Fuentes de financiamiento:** Ninguna.

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190 (C1199ABB), Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Italiano de Buenos Aires. Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190 (C1199ABB), Buenos Aires, Argentina.

## INTRODUCCIÓN

La prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP) es reconocida como el estudio “estándar de oro” para la evaluación del ejercicio físico aeróbico. (1) Dicha prueba permite identificar limitaciones cardiovasculares, respiratorias o musculoesqueléticas que pueden afectar la actividad física, y monitorizar el comportamiento de ciertas variables como el consumo de oxígeno ( $\text{VO}_2$ ), la producción de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ), la ventilación o la frecuencia cardíaca (FC). (2) La aplicabilidad clínica de la PECP ha sido demostrada en varios escenarios clínicos. La insuficiencia cardíaca (ICC), la hipertensión pulmonar, las enfermedades respiratorias, la evaluación deportiva o cuadros de disnea de origen desconocido, son ejemplos de ello. (3-5) También se ha recomendado su utilización en aquellos pacientes con una enfermedad cardíaca terminal que necesitan ser evaluados para un trasplante cardíaco (TXC). A pesar de los grandes avances en el tratamiento de los pacientes con ICC avanzada, no existe una intervención que ofrezca una tasa de supervivencia a largo plazo y una mejora en la calidad de vida comparable al TXC. Durante las últimas décadas, más de 120 000 pacientes con ICC en el mundo se han beneficiado con esta opción terapéutica, prolongando la expectativa de vida 11,9 años en promedio. (6)

La capacidad de ejercicio mejora luego del TXC. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no se logra alcanzar el nivel aeróbico observado en individuos sanos de la misma edad. (7,8) La denervación del aloinjerto se asocia con una FC elevada en el reposo, con un incremento lento en respuesta al ejercicio y una FC más baja en el esfuerzo máximo. (9) La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo trasplantado, el aumento de la presión de enclavamiento en los capilares pulmonares durante el esfuerzo máximo, la disminución de la capacidad oxidativa de las fibras musculares y la disfunción endotelial de los vasos periféricos, también se han identificado como causas potenciales asociadas al deterioro de la capacidad de esfuerzo en dichos pacientes. (10)

En este contexto, la PECP emerge como uno de los métodos no invasivos más efectivos para la estratificación del riesgo, la evaluación de la respuesta al tratamiento o para guiar la prescripción de la actividad física en receptores de TXC. Previamente, varios estudios analizaron los hallazgos de la PECP en receptores de TXC. Sin embargo, muchos de estos estudios incluyeron un número reducido de pacientes o informaron escasas variables de la PECP. (11-15) De hecho, solo un número limitado de estudios investigaron la pendiente de la eficiencia del  $\text{VO}_2$ , también conocida como OUES, en este grupo de pacientes. La OUES ha surgido como un marcador submáximo del ejercicio que integra funciones cardiovasculares, musculoesqueléticas y respiratorias en un solo índice. Por lo tanto, podría aportar información relevante en estos pacientes. Asimismo, no contamos con datos locales sobre las variables de la PECP en receptores de TXC.

El objetivo de este estudio fue analizar las características de la PECP realizada durante los primeros 12 meses posteriores al TXC.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño y definición de las variables:** Se realizó un estudio de corte transversal a partir de una base de datos secundaria (historia clínica electrónica). La muestra fue obtenida de un sistema de salud privado de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, receptores de TXC entre el 1 de noviembre de 2013 y el 30 de junio de 2019, que hubieran realizado una PECP dentro del primer año posterior al trasplante. Se revisaron las historias clínicas y se analizaron las variables obtenidas en los siguientes subgrupos: a) género; b) edad ( $\geq$  o  $<$  de 60 años); c) capacidad funcional (conservada o disminuida); d) OUES (normal o no).

Se realizó la prueba de esfuerzo en cinta rodante (H/P Cosmos, Mercury Med, Alemania), con análisis en forma continua del intercambio de gases respiratorios (Quark PECP de Cosmed, software OMNIA 1.6.7). Se utilizó un protocolo de Bruce o Bruce modificado, seleccionado por el operador según las condiciones clínicas del paciente. Se reportaron los cambios dinámicos del electrocardiograma (depresión del segmento ST  $>$  1 mm) y la aparición de arritmias.

Las variables registradas incluyeron la FC, la presión arterial, la saturación periférica de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ), el  $\text{VO}_2$ , la  $\text{VCO}_2$  y la ventilación por minuto (VE). Se utilizó como indicador de ejercicio máximo al cociente respiratorio (RER) o relación de intercambio respiratorio ( $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ ). Se consideró que el esfuerzo fue máximo si el RER fue  $>$  1,1. El  $\text{VO}_2$  pico se definió como el  $\text{VO}_2$  promedio durante el último minuto del ejercicio y se expresó en mililitros/minuto/kilogramo de peso corporal (mL/min/kg). También se informó como porcentaje del valor predicho (de acuerdo con tablas preespecificadas que consideran el sexo, la edad y la superficie corporal). La capacidad funcional se definió como normal cuando el  $\text{VO}_2$  pico fue  $\geq$  al 85% del predicho. Asimismo, el deterioro de la capacidad funcional se clasificó como leve, moderado o grave, cuando el  $\text{VO}_2$  pico fue entre el 65% y el 84%, entre el 50% y el 64% y menos del 50% del predicho, respectivamente. El origen del deterioro de la capacidad funcional se clasificó como cardiovascular, respiratorio, periférico (desacondicionamiento) o mixto (cardiovascular y periférico).

El umbral anaeróbico (UA) se identificó mediante la observación de los equivalentes ventilatorios del  $\text{O}_2$  ( $\text{VE}/\text{VO}_2$ ) y  $\text{CO}_2$  ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ). El pulso de oxígeno se calculó mediante la relación  $\text{VO}_2/\text{FC}$  y la OUES fue definida como la relación entre el  $\text{VO}_2$  y la transformación logarítmica de la VE. Los valores de pulso de oxígeno y OUES fueron considerados normales cuando así fueran reportados por el software en base a las fórmulas internacionales estandarizadas. La reserva respiratoria se estimó observando la relación entre la VE durante el ejercicio y la ventilación voluntaria máxima (VVM) en reposo, ambas variables expresadas en L/min (se consideró normal un valor superior a 15).

## Análisis estadístico

La comparación de los datos continuos entre dos grupos se realizó mediante la prueba t de Student y el análisis de los datos categóricos mediante la prueba de chi-cuadrado. Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar mientras que las variables categóricas se expresan como porcentajes.

Se utilizaron la prueba de Pearson y el índice de kappa de Fleiss para determinar la correlación y concordancia entre los valores del  $\text{VO}_2$  pico y la OUES, respectivamente. Se definió concordancia leve o pobre, aceptable o discreta, moderada, significativa o casi perfecta si el valor de kappa era  $<0,20$ , entre 0,21 y 0,40, entre 0,41 y 0,60, entre 0,61 y 0,80 o entre 0,81 y 1, respectivamente. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se utilizó el software STATA 13.0 para el análisis estadístico.

### Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones para la investigación médica contenidas en la Declaración de Helsinki, los estándares de Buenas Prácticas Clínicas y las regulaciones éticas vigentes. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Institución.

### RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 122 pacientes (edad media de  $50,1 \pm 11,8$  años, 77,0% hombres). Las principales causas del TXC fueron la miocardiopatía dilatada idiopática (35,2%), la cardiopatía isquémico-necrótica (30,3%) y la enfermedad de Chagas (8,2%). La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 fue del 12,3% y el 36,9% de los pacientes eran hipertensos. Las características de la población se pueden observar en la Tabla 1.

En referencia a la PECP, el  $\text{VO}_2$  pico promedio fue  $23,3 \pm 5,3$  mL/min/kg (73,8%  $\pm$  15,2% del valor predicho) y el 45,9% alcanzó el UA (el valor medio en el cual se detectó el UA fue  $55,1\% \pm 11,9\%$  del  $\text{VO}_2$  predicho). La pendiente  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  fue  $33,7 \pm 7,1$ . Además, el 68,0% y el 28,7% de la población mostraron valores normales de pulso de oxígeno y OUES, respectivamente. El 27,0% de los pacientes mostró una capacidad funcional conservada, mientras que el 46,7%, 23,0% y 3,3% mostraron una reducción leve, moderada o grave de

la capacidad funcional. Las características de la PECP en la población total se pueden observar en la Tabla 2.

En el análisis según el género, las mujeres mostraron valores más bajos de  $\text{VO}_2$  pico ( $20,5 \pm 4,2$  vs  $24,1 \pm 5,3$  mL/min/kg,  $p = 0,001$ ), pulso de oxígeno ( $10,5 \pm 4,8$  vs.  $14,2 \pm 4,0$ ,  $p < 0,001$ ) y OUES ( $1708,6 \pm 526,0$  vs.  $2221,3 \pm 541,1$ ,  $p < 0,001$ ), en comparación con los hombres. Sin embargo, el  $\text{VO}_2$  respecto del predicho ( $80 \pm 15,7\%$  vs.  $72 \pm 14,6\%$ ,  $p = 0,013$ ) y la proporción de receptores de TXC con pulso de oxígeno normal (89% vs. 62%,  $p = 0,006$ ) fue mayor en las mujeres.

En el análisis según la edad, los pacientes menores de 60 años pudieron realizar más tiempo de ejercicio ( $10,3 \pm 2,6$  minutos frente a  $8,8 \pm 2,3$  minutos,  $p = 0,008$ ), pero alcanzaron valores de  $\text{VO}_2$  pico respecto del predicho más bajos ( $71,5 \pm 14,9\%$  vs.  $82,3 \pm 13,6\%$ ,  $p = 0,001$ ) y presentaron menos frecuentemente una capacidad funcional conservada (23% vs. 42%,  $p = 0,04$ ) en comparación con los sujetos de 60 años o más.

Los sujetos con capacidad funcional disminuida eran más jóvenes y mostraron un índice de masa corporal más alto en comparación con los pacientes con capacidad funcional conservada. Asimismo, los pacientes con valores de OUES disminuidos mostraron menor edad en comparación a los pacientes con valores de OUES normales, sin diferencia en otras variables basales (Tabla 3).

Los valores del  $\text{VO}_2$  pico y la OUES se correlacionaron moderadamente (coeficiente  $r$  de Pearson 0,61). La concordancia entre la capacidad funcional conservada y el valor normal de OUES fue moderada (kappa 0,51). Esta concordancia fue mayor en las mujeres (kappa 0,62) en comparación con los hombres (kappa 0,46). Además, la concordancia fue menor en sujetos  $<60$  años (kappa 0,43) en comparación a los pacientes  $\geq 60$  años (kappa 0,68).

La OUES fue baja en el 80,0%, 71,4% y 92,9% de los pacientes con disminución de la capacidad funcional de origen cardiovascular, periférico y mixto, respectivamente. Ningún paciente presentó deterioro de la capacidad funcional de origen respiratorio. Es interesante destacar que un tercio de los pacientes con capacidad funcional conservada mostró un valor de OUES disminuida (33,3% vs. 85% en los sujetos con capacidad funcional disminuida,  $p < 0,001$ ). La relación entre la capacidad funcional y la OUES puede observarse en la Figura 1.

### DISCUSIÓN

Este estudio muestra por primera vez en nuestra región el análisis de múltiples características de la PECP en la población receptora de TXC.

La capacidad de ejercicio mejora luego de un TXC si consideramos la aptitud física previa de los pacientes en la etapa de ICC avanzada. Sin embargo, no se logra alcanzar los niveles observados en individuos sanos de su mismo grupo etario. (16,17) En la mayoría de

**Tabla 1.** Características de la población.

	Población total n = 122
<b>Variables continuas, media (DE)</b>	
Edad, años	50,1 (11,8)
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	26,7 (3,9)
<b>Variables categóricas, %</b>	
Sexo masculino	77,0
Diabetes tipo 2	12,3
Hipertensión arterial	36,9
Tabaquismo activo	9,8
Dislipidemia	23,8
Obesidad	18,9
Insuficiencia renal crónica	3,3
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2,5
Enfermedad vascular periférica	0,8

DE: Desviación estándar.

<b>Variables continuas, media (DE)</b>	
Tiempo de ejercicio, minutos	10,0 (2,6)
METs	6,6 (1,5)
VO <sub>2</sub> pico, mL/min/kg	23,3 (5,3)
% del VO <sub>2</sub> pico predicho	73,8 (15,2)
Pulso de oxígeno	13,4 (4,5)
OUES	2102,7 (577,8)
Pendiente VE/VO <sub>2</sub>	33,7 (7,1)
Saturación de O <sub>2</sub> en el máximo esfuerzo, %	97,0 (1,9)
<b>Variables categóricas, %</b>	
Protocolo Bruce modificado	88,0
Protocolo Bruce habitual	12,0
RER > 1,1	45,5
Cambios dinámicos en el ST.	0,9
Arritmias.	38,4
Comportamiento normal de la presión arterial.	76,8
Comportamiento normal de la frecuencia cardiaca.	98,2
Síntomas durante el estudio.	15,3
Pulso de oxígeno normal.	68,0
OUES normal.	28,7
Umbral anaeróbico alcanzado.	45,9
Reserva ventilatoria normal.	99,2
Capacidad funcional conservada.	27,0

DE: desviación estándar; METs: equivalentes metabólicos; OUES: pendiente de la eficiencia del consumo de oxígeno; O<sub>2</sub>: oxígeno; RER: cociente respiratorio; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno; VE: ventilación por minuto.

**Tabla 2.** Características de la prueba cardiopulmonar de ejercicio en la población total

**Tabla 3.** Características de la población acorde a la capacidad funcional y el valor de OUES.

	Capacidad funcional conservada n = 33	Capacidad funcional deteriorada n = 89	p	OUES normal n = 35	OUES baja n = 87	p
<b>Variables continuas, media (DE)</b>						
Edad, años.	55,1 (8,3)	48,2 (12,4)	0,004	55,3 (9,2)	48,0 (12,2)	0,002
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27,9 (3,9)	23,3 (3,8)	0,04	26,2 (3,6)	26,9 (4,0)	0,35
<b>Variables categóricas, %</b>						
Sexo masculino	66,7	80,9	0,09	71,4	79,3	0,35
Diabetes tipo 2	13,4	9,1	0,55	17,1	10,3	0,56
Hipertensión arterial	33,3	38,2	0,62	31,4	39,1	0,43
Tabaquismo activo	3,0	12,4	0,21	8,6	10,3	0,83
Dislipidemia	21,1	24,7	0,68	20,0	25,3	0,53
Obesidad	24,2	16,9	0,35	11,4	21,8	0,18
Insuficiencia renal crónica	6,3	2,3	0,28	5,7	2,3	0,34
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0	3,4	0,54	2,9	2,3	0,85
Enfermedad vascular periférica	0	1,1	0,72	0	1,2	0,52

DE: desvío estándar; OUES: pendiente de la eficiencia del consumo de oxígeno.

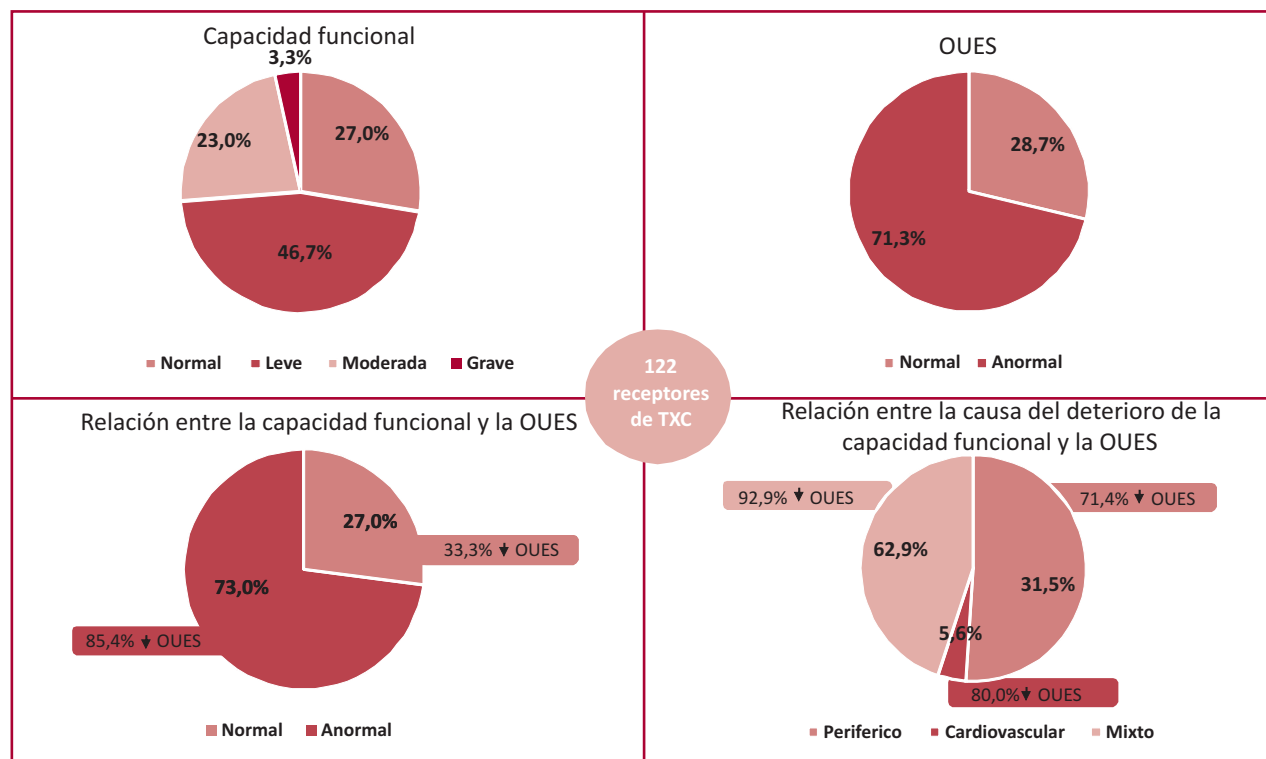


Fig. 1. Relación entre la capacidad funcional y la OUES. TXC trasplante cardíaco OUES Pendiente de la eficacia de consumo de oxígeno.

los estudios, los niveles de  $VO_2$  pico registrados en los receptores de TXC oscilan entre el 50% y el 70% de la población general, reportándose además que la disminución del  $VO_2$  pico se asocia con un peor pronóstico (18). Pocos estudios han informado que las poblaciones receptoras de TXC alcanzan un  $VO_2$  pico cercano a los niveles normales. (19,20) Múltiples mecanismos fisiopatológicos, de origen central o periférico, podrían explicar la reducción en la capacidad de ejercicio observada en estos pacientes. (10)

Nuestro estudio demostró, en primer lugar, que una gran proporción de receptores de TXC mostraron un deterioro de la capacidad funcional durante el primer año después del trasplante; en segundo lugar, que en casi la mitad de los casos la causa de dicho deterioro de la capacidad funcional fue mixta (cardiovascular y periférica) y, en tercer lugar, que aproximadamente dos tercios de los pacientes mostraron valores bajos de OUES.

Estudios previos han evidenciado que las mujeres con ICC tienen un  $VO_2$  pico más bajo que los hombres y que el sexo femenino predice un menor  $VO_2$  pico pos TXC. (21) Las diferencias en el  $VO_2$  pico entre ambos sexos podrían explicarse por varios mecanismos, entre los que se incluyen niveles de hemoglobina más bajos, un porcentaje de grasa corporal más elevado y un menor tamaño del corazón en las mujeres. (22) Sin embargo, Uithoven y col. mostraron que las mujeres mejoran su aptitud física luego del TXC en forma similar a los hombres. (23) A diferencia de dicho estudio, nuestros

resultados mostraron que las mujeres tenían valores de  $VO_2$  pico, pulso de oxígeno y OUES más bajos.

En la población general, se produce una disminución en la capacidad de ejercicio a lo largo de la vida, acelerándose en los últimos años. (24) Sin embargo, en nuestro estudio, los receptores de TXC menores de 60 años pudieron realizar más tiempo de ejercicio, pero alcanzaron un menor valor de  $VO_2$  pico respecto del predicho y mostraron menos frecuentemente una capacidad funcional conservada en comparación a los pacientes mayores de 60 años.

Un número limitado de estudios han investigado el valor de la OUES en receptores de TXC. Baba y col. introdujeron por primera vez la OUES como un parámetro alternativo e independiente del esfuerzo físico máximo. (25) Estudios posteriores sugirieron que este parámetro submáximo podría sustituir al  $VO_2$  pico. (26) La OUES representa la tasa de aumento del  $VO_2$  en respuesta a la VE durante el ejercicio incremental, indicando la eficacia con la que se extrae y se introduce el oxígeno en el cuerpo. En otras poblaciones, como en la enfermedad coronaria, la ICC y las cardiopatías congénitas, la OUES se ha identificado como un factor pronóstico de morbilidad y mortalidad. (27-29) Nuestro estudio mostró que una gran proporción de sujetos mantuvo valores bajos de OUES. Del mismo modo, Van Laethem y col. mostraron que la OUES mejoró significativamente después de un TXC, pero, al igual que otros parámetros, permaneció considerablemente deteriorada. (30) Nuestros hallazgos mostraron que a

pesar de que la correlación entre la OUES y el  $VO_2$  pico fue aceptable, la concordancia fue moderada. Dicho de otro modo, algunos pacientes con capacidad funcional conservada podrían mostrar un valor de OUES anormal, y viceversa.

El hecho de que la OUES sea un parámetro submáximo, podría ser de utilidad en receptores de TXC que, debido a múltiples mecanismos, no pueden completar una prueba de esfuerzo máximo. La proporción de sujetos con OUES alterada fue similar en los pacientes con disminución de la capacidad funcional de distintos orígenes y, curiosamente, un tercio de los pacientes con capacidad funcional normal también mostró un valor de OUES disminuido. No podemos establecer con certeza el origen de este hallazgo, pero podemos especular que está relacionado con varios factores inherentes a la fisiopatología de los pacientes trasplantados al año de la cirugía. Dado que la OUES integra la funcionalidad cardíaca y pulmonar en una variable, su alteración pos trasplante podría estar relacionada con la recuperación incompleta de la función pulmonar estática y dinámica después de la cirugía cardíaca, (31) con la miopatía residual del síndrome de ICC, (32) con una respuesta cronotrópica inadecuada típica de la denervación quirúrgica y la reinervación postoperatoria incompleta (que tiende a completarse 2 años después del trasplante), (33,34) o estar asociada a las características de la respuesta hemodinámica al ejercicio propio de los pacientes pos TXC. (35)

Identificar precozmente a los sujetos con capacidad funcional disminuida y/o valores bajos de OUES podría favorecer la indicación en estos pacientes de una terapia basada en la rehabilitación cardiovascular (36). Dos estudios aleatorizados han demostrado que el entrenamiento con intervalos de alta intensidad mejora el  $VO_2$  pico y la capacidad de ejercicio muscular en receptores de TXC. (37,38) Además, un metaanálisis ha reportado hallazgos similares. (39)

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, al tratarse de un estudio transversal, no se puede descartar la posibilidad de sesgos (principalmente sesgos de selección) que puedan influir en los resultados. En segundo lugar, este estudio incluyó un número moderado de pacientes. En tercer lugar, nuestro estudio no fue diseñado para evaluar el valor pronóstico de las variables de la PECP. Futuros estudios tendrán que investigar este aspecto. Finalmente, los datos sobre otras variables clínicas y tratamientos farmacológicos no pudieron obtenerse de manera confiable de manera retrospectiva; por lo tanto, estos datos no se pudieron incluir en el análisis. Más allá de estas limitaciones, nuestros hallazgos podrían ser relevantes ya que muestran que una proporción significativa de receptores de TXC persiste con una disminución de su capacidad funcional estimada por un parámetro máximo ( $VO_2$  pico) y, además, muestra frecuentemente disminuido un indicador submáximo del ejercicio (OUES).

## CONCLUSIÓN

Por primera vez en nuestro país, describimos las características de la PECP en receptores de TXC. La proporción de sujetos con capacidad funcional reducida fue considerable y la medición de un parámetro submáximo como la OUES también se alteró con frecuencia. Los indicadores submáximos de la capacidad funcional pueden ser útiles en los receptores de TXC, que pueden estar descondicionados por su condición clínica. La evaluación de estos pacientes con este método podría favorecer la inclusión temprana de estos pacientes en un programa de rehabilitación cardiovascular.

## Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations- Circulation 2012;126:2261-74. <http://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31826fb946>.
2. Mezzani A. Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. Ann Am Thorac Soc 2017;14(Supplement\_1):S3-S11. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-997FR>.
3. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Andrew J S Coats, Maria G Crespo Leiro, Rudolph A de Boer, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018;20:3-15. <https://doi.org/10.1002/ehf.979>.
4. Lavezziana P, Weatherald J. Pulmonary Vascular Disease and Cardiopulmonary Exercise Testing. Front Physiol 2020;11:964. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00964>.
5. Barratt SL, Davis R, Sharp C, Pauling JD. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in interstitial lung disease: a systematic review. ERJ Open Res 2020;6:00027-2020. <http://doi.org/10.1183/23120541.00027-2020>.
6. Khush KK, Cherkh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr., Kucheryavaya AY, et al. The international thoracic organ transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult heart transplantation Report-2018; focus theme: multiorgan transplantation. J Heart Lung Transplant 2018;37:1155-68. <http://doi.org/10.1016/j.healun.2018.07.022>
7. Osada N, Chaitman BR, Donohue TJ, Wolford TL, Stelken AM, Miller LW. Long-term cardiopulmonary exercise performance after heart transplantation. Am J Cardiol 1997;79: 451-6. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(96\)00785-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(96)00785-0).
8. Yardley M, Gullestad L, Bendz B, Elisabeth Björkelund, Katrine Rolid, Satish Arora, et al. Long-term effects of high-intensity interval training in heart transplant recipients: A 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. Clin Transplant 2017;31(1). <http://doi.org/10.1111/ctr.12868>.
9. Sigmund M, Beck FJ, Silny J, Reupcke C, Desch U, Hanrath P. Cardiopulmonary exercise capacity before and after heart transplantation. Z Kardiol 1994;83 Suppl 3:97-102.
10. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J 2021;42:17-96. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>.

11. Tsai WJ, Tsai HY, Kuo LY, Y S Lin, B Y Chen, W H Lin, et al. VE/VCO<sub>2</sub> Slope and Functional Capacity in Patients Post-Heart Transplantation. *Transplant Proc* 2018;50:2733-7. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.05.010>.
12. Oliveira Carvalho V, Barni C, Teixeira-Neto IS, Guimaraes GV, Oliveira-Carvalho V, Edimar Alcides Bocchi. Exercise capacity in early and late adult heart transplant recipients. *Cardiol J* 2013;20:178-83. <https://doi.org/10.5603/CJ.2013.0031>.
13. Lundgren S, Lyden E, Hyden M, A. Burdorf, R. Zolty, B. Lowes, et al. Trends in Exercise Capacity Following Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:S392-3. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.01.999>.
14. Oliveira Carvalho V, Bocchi EA, Pascoalino LN, Guimarães GV. The relationship between heart rate and oxygen consumption in heart transplant recipients during a cardiopulmonary exercise test: heart rate dynamic during exercise test. *Int J Cardiol* 2010;145:158-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.07.035>.
15. Nanas SN, Terrovitis JV, Charitos C, Papazachou O, Margari Z, Tsagalou E, et al. Ventilatory response to exercise and kinetics of oxygen recovery are similar in cardiac transplant recipients and patients with mild chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1154-9. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2003.08.029>.
16. Carter R, Al-Rawas OA, Stevenson A, McDonagh T, Stevenson RD. Exercise responses following heart transplantation: 5 year follow-up. *Scott Med J* 2006;51:6-14. <https://doi.org/10.1258/RSMSMJ.51.3.6>.
17. Braith RW, Edwards DG. Exercise following heart transplantation. *Sports Med* 2000;30:171-92. <https://doi.org/10.2165/00007256-200030030-00003>.
18. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Joseph Beyene, Johanna Kennedy, Paul Corey, et al. Prediction of long-term prognosis in 12169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106:666-71. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000024413.15949.ed>.
19. Richard R, Verdier JC, Duvallet A, S P Rosier, P Leger, A Nignan, et al. Chronotropic competence in endurance trained heart transplant recipients: heart rate is not a limiting factor for exercise capacity. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:192-7. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00513-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00513-0).
20. Pokan R, Von Duvillard SP, Ludwig J, Rohrer A, Hofmann P, Wonisch M. Effect of high-volume and -intensity endurance training in heart transplant recipients. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:2011-6. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000147630.71210.06>.
21. Elmariah S, Goldberg LR, Allen MT, Kao A. Effects of gender on peak oxygen consumption and the timing of cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2237-42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.089>.
22. Woo JS, Derleth C, Stratton JR, Levy WC. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1049-57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.066>.
23. Uithoven KE, Smith JR, Medina-Inojosa JR, Squires RW, Van Iterson EH, Olson TP. The Influence of Sex Differences on Cardiopulmonary Exercise Metrics Following Heart Transplant. *Can J Cardiol* 2020 J;36:54-9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.05.023>.
24. Fleg JL. Aerobic exercise in the elderly: a key to successful aging. *Discov Med* 2012;13:223-8.
25. Baba R, Nagashima M, Goto M, Y Nagano, M Yokota, N Tauchi, et al. Oxygen uptake efficiency slope: A new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1567-72. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(96\)00412-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00412-3).
26. Ollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: An index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:194-201. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00691-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00691-4).
27. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Mariantonietta Ciccoira, Andrew J S Coats, Massimo F Piepoli, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: Oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J* 2006;27: 684-90. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi672>.
28. Coeckelberghs E, Buys R, Goetschalckx K, Cornelissen VA, Vanhees L. Prognostic value of the oxygen uptake efficiency slope and other exercise variables in patients with coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:237-44. <https://doi.org/10.1177/2047487315569410>.
29. Tsai Y, Li M, Tsai W, Tuan S, Liao T, Lin K. Oxygen uptake efficiency slope and peak oxygen consumption predict prognosis in children with tetralogy of Fallot. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1045-50. <https://doi.org/10.1177/2047487315623405>.
30. Van Laethem C, Goethal M, Verstreken S, Walravens M, Wellens F, De Proft M, et al. Response of the oxygen uptake efficiency slope to orthotopic heart transplantation: lack of correlation with changes in central hemodynamic parameters and resting lung function. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:921-6. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.06.001>.
31. Westerdaal E, Jonsson M and Emtner M. Pulmonary function and health-related quality of life 1 year follow up after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg* 2016;11:99 <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0491-2>.
32. Paneroni M, Pasini E, Comini L, Vitacca M, Schena F, Scalvini S, et al. Skeletal muscle myopathy in heart failure: the role of ejection fraction. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:116. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1056-x>.
33. Nytrøen K, Myers J, Chan KN, Geiran OD, Gullestad L. Chronotropic responses to exercise in heart transplant recipients: 1-yr follow-up. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90:579-88. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31821f711d>.
34. Nytrøen K, Gullestad L. Exercise after heart transplantation: An overview. *World J Transplant* 2013;3:78-90. <https://doi.org/10.5500/wjt.v3.i4.78>.
35. Lundgren J, Rådegran G. Hemodynamic characteristics including pulmonary hypertension at rest and during exercise before and after heart transplantation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001787 <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001787>.
36. Anderson L, Nguyen T, Dall C, Burgess L, Bridges C, Taylor R. Exercise-based cardiac rehabilitation in heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 4;4:CD012264. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012264.pub2>.
37. Nytrøen K, Rolid K, Andreassen AK, Yardley M, Gude E, Dahle D, et al. Effect of High-intensity interval training in De novo heart transplant recipients in Scandinavia: 1-year follow-up of the HITTS randomized, Controlled Study. *Circulation*. 2019;139:2198-211. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.036747>.
38. Nytrøen K, Rustad LA, Aukrust P, T Ueland, J Hallén, I Holm, et al. High-intensity interval training improves peak oxygen uptake and muscular exercise capacity in heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2012;12:3134-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04221.x>.
39. Hsieh PL, Wu YT, Chao WJ. Effects of exercise training in heart transplant recipients: a meta-analysis. *Cardiology* 2011;120:27-35. <https://doi.org/10.1159/000332998>.