

## Relación entre Imagen Adrenérgica Cardíaca y Ergometría en la Insuficiencia Cardíaca

Leandro Rocha Messias<sup>1</sup>, Maria Ângela M. de Queiroz Carreira<sup>1</sup>, Sandra Marina Ribeiro de Miranda<sup>1</sup>, Jader Cunha de Azevedo<sup>1,2</sup>, Isabela Ambrósio Gava<sup>1</sup>, Ronaldo Campos Rodrigues<sup>1</sup>, Elizabeth Maróstica<sup>1</sup>, Antônio Claudio Lucas da Nóbrega<sup>1,2</sup>, Claudio Tinoco Mesquita<sup>1,2</sup>

Universidade Federal Fluminense<sup>1</sup>, Niterói, RJ; Hospital Procardíaco<sup>2</sup>, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

### Resumen

**Fundamentos:** En la Insuficiencia Cardíaca, la Ergometría (Test Ergométrico - TE) evalúa la capacidad funcional, un determinante de pronóstico. El centellograma con I<sup>123</sup> MIBG muestra la activación simpática cardíaca.

**Objetivo:** Evaluar la asociación entre las variables del TE y las alteraciones del centellograma con I<sup>123</sup> MIBG.

**Métodos:** Se sometieron 23 pacientes (FEVI  $\leq$  45%) a centellograma con I<sup>123</sup> MIBG y se separaron en: G1) tasa de Washout  $<$  27%; G2)  $\geq$  27%. Estos pacientes realizaron TE, en el que se analizaron: presión arterial sistólica en el pico del esfuerzo (PAS P), frecuencia cardíaca en el pico del esfuerzo (FCP), variación de la presión arterial sistólica intraesfuerzo ( $\Delta$  PAS), reserva cronotrópica y capacidad funcional en MET. Para el análisis estadístico se utilizaron el test t de Student o el test U de Mann-Whitney, el coeficiente de Spearman y el coeficiente de regresión lineal.

**Resultados:** La PAS P (G1: 181,00  $\pm$  28,01; G2: 153,27  $\pm$  27,71,  $p = 0,027$ ), la  $\Delta$  PAS [G1: 64 (47,5-80,5); G2: 36 (25-47) mmHg,  $p = 0,015$ ], la FCP (G1: 136,91  $\pm$  19,66; G2: 118,45  $\pm$  13,98 lpm,  $p = 0,018$ ), la reserva cronotrópica (G1: 70,42  $\pm$  17,94; G2: 49,47  $\pm$  14,89%,  $p = 0,006$ ) y la capacidad funcional [G1: 8,37 (6,47-10,27); G2: 4,42 (2,46-6,38) MET,  $p=0,003$ ] fueron menores en el G2. Hubo una correlación negativa entre la tasa de Washout con PASP ( $r = -0,505$ ,  $p = 0,014$ ),  $\Delta$  PAS ( $r = -0,493$ ,  $p = 0,017$ ) y capacidad funcional ( $r = -0,646$ ,  $p = 0,001$ ). Después de la regresión lineal, PASP ( $r = -0,422$ ,  $p = 0,016$ ) y capacidad funcional ( $r = -0,804$ ,  $p = 0,004$ ) se asociaron con la tasa de Washout.

**Conclusión:** En pacientes con insuficiencia cardíaca, la PASP y la capacidad funcional fueron las variables más asociadas con la tasa de Washout. (Arq Bras Cardiol 2011;96(5):370-376)

**Palabras clave:** MIBG, prueba de esfuerzo, insuficiencia cardíaca.

### Introducción

En la insuficiencia cardíaca (IC), el test ergométrico (TE) es indicado para evaluar la capacidad funcional, presencia de síntomas y la terapéutica<sup>1</sup>. Algunos de los parámetros empleados en el TE son el comportamiento de la presión arterial sistólica (PAS) intraesfuerzo y la reserva cronotrópica, que son reconocidos predictores de pronóstico<sup>2-4</sup>. La hiperactividad adrenérgica, característica de la IC, puede conducir a incompetencia cronotrópica, a la disminución de la respuesta contráctil cardíaca a las catecolaminas, y a la disminución de la reserva simpática durante el ejercicio. Una inadecuada respuesta de la PAS y de la frecuencia cardíaca (FC) se ha asociado a un riesgo dos veces mayor de mortalidad y eventos cardiovasculares adversos<sup>2,5-7</sup>. Tanto para la población general<sup>8</sup>, como para la población con IC<sup>2,9</sup>, la capacidad funcional es un importante predictor de

pronóstico y no está relacionada con medidas de la función ventricular en reposo y tampoco con la fracción de eyección ventricular izquierda<sup>10</sup>.

La actividad y la inervación simpática cardíaca pueden evaluarse por centellograma con meta-yodo bencil guanidina marcada con yodo 123 (I<sup>123</sup> MIBG)<sup>11-13</sup>. Estudios han demostrado<sup>13-16</sup> que la imagen precoz representa la integridad de los terminales nerviosos presinápticos y la densidad de los beta receptores. La captación neuronal presináptica contribuye para la imagen tardía, combinando informaciones de la función neural, incluyendo captación, liberación y almacenamiento de la noradrenalina en las vesículas presinápticas. La tasa de Washout es un parámetro que evalúa el grado de actividad simpática. Pacientes con IC pueden presentar: (1) reducida captación del trazador debido a la pérdida de neuronas simpáticas y/o disturbios en la captación primaria de noradrenalina; y (2) aumento de la tasa de Washout, reflejando el desborde de noradrenalina para la corriente sanguínea<sup>11,14,17-19</sup>. Una tasa de Washout inferior al 27% es descriptor de fuerte predictor de sobrevida<sup>20</sup>.

Hasta el momento, no hay evidencias de si la hiperactivación adrenérgica en reposo se asocia con alteraciones hemodinámicas en el ejercicio, o si las variables

**Correspondencia:** Leandro Rocha Messias •

Rua Noronha Torreão, 46 / 805 - Santa Rosa - 24240-182 - Niterói, RJ - Brasil

E-mail: lmessias@cardiol.br, leandromess@gmail.com

Artículo recibido el 22/08/10; 31 revisado recibido el 09/11/10;

aceptado el 20/12/10.

del TE se asocian con las variables del centellograma. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es evaluar si las variables del TE convencional en la IC pueden detectar pacientes que presentan disfunción simpática en el centellograma con <sup>123</sup>I MIBG. Estos hallazgos podrían permitir la evaluación del riesgo con una técnica más disponible en nuestro medio, seleccionando los pacientes con mayor probabilidad de presentar alteraciones en el centellograma.

## Métodos

Se seleccionaron 23 pacientes consecutivos atendidos en el ambulatorio especializado en IC del Hospital Universitario Antônio Pedro, de la Universidad Federal Fluminense. Los pacientes seleccionados presentaban IC y fracción de eyección ventricular izquierda menor o igual al 45%, medida por ecocardiografía por la técnica de Simpson. Se excluyeron del estudio los pacientes que presentaban: fibrilación atrial, diabéticos, portadores de dispositivo de estimulación ventricular, endocrinopatías, enfermedad de Parkinson, mujeres embarazadas o en período de lactancia. No se suspendió ninguna medicación para la realización del estudio y todos se encontraban en tratamiento con dosis optimizadas de los medicamentos estándar para IC, incluyendo el uso de betabloqueador (carvedilol). Los voluntarios firmaron un término de consentimiento libre e informado, concordando en formar parte del proyecto. El proyecto fue aprobado por el comité de ética en investigación del Hospital Universitario Antônio Pedro, con el número 011/09.

Los pacientes realizaron TE limitada por síntomas (*software* ErgoPC 13 versión 2.2) en cinta, marca Imbramed, debidamente calibrada según las orientaciones del fabricante, en protocolo de Rampa. Se evaluaron el comportamiento de la PAS, de la FC intraesfuerzo y la capacidad funcional. La medida de la presión arterial se realizó por método indirecto con utilización de esfigmomanómetro con columna de mercurio, debidamente calibrado, medido en el brazo izquierdo de los pacientes en posición ortostática. La medida de la frecuencia cardíaca se realizó mediante el intervalo RR del trazado del ECG a través del propio *software*. Se evaluaron la PAS y la FC en el pico del esfuerzo, la variación de la PAS en el pico del esfuerzo con relación al reposo ( $\Delta$  PAS), el índice de reserva cronotrópica, mediante la fórmula:  $\left( \frac{FC \text{ en el pico del esfuerzo} - FC \text{ de reposo}}{(220 - \text{Edad}) - FC \text{ de reposo}} \times 100 \right)^4$ . La capacidad funcional se estimó por el *software* de acuerdo con la carga de trabajo alcanzada.

Los pacientes realizaron el centellograma miocárdico con <sup>123</sup>I MIBG, para evaluar la innervación adrenérgica cardíaca, a través de la captación del radiotrazador, con estudio de la relación corazón/mediastino (C/M) para las imágenes precoces (30 minutos) y tardías (4 horas), además del cálculo de la tasa de Washout  $\left\{ \frac{(C/M \text{ precoz} - C/M \text{ tardía})}{(C/M \text{ precoz})} \times 100 \right\}^{11}$ . Todos los exámenes centellográficos se realizaron en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Pró-Cardíaco de Rio de Janeiro, en cámara de centelleo tipo Anger tomográfica digital (*Single Photon Emission Computed Tomography*) marca Siemens, modelo E-Cam de detector doble, con colimador de baja energía y alta resolución.

Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con la tasa de Washout: Grupo 1 (G1), tasa de Washout < 27% (normal); Grupo 2 (G2), tasa de Washout  $\geq$  27% (alterado)<sup>21</sup>. Para el análisis estadístico, se utilizó el *software* SPSS versión 15. Para evaluación de las variables cualitativas se utilizó el test chi-cuadrado. Para evaluación de las variables cuantitativas se utilizó el test t de Student o test U de Mann-Whitney, conforme a la distribución de los datos. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la correlación de las variables del ejercicio con la WO. Empleamos la regresión lineal *stepwise* para identificar las variables asociadas con hipertensión simpática evaluada por la tasa de Washout. Se consideró con significancia estadística el valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas en la edad, sexo, índice de masa corporal, etiología de la IC, fracción de eyección ventricular izquierda, uso de medicaciones y dosis de carvedilol, entre los grupos.

Los grupos se muestran similares en reposo. En el pico de esfuerzo, hubo una diferencia significativa entre el G1 y el G2, siendo que este último presentó menores valores absolutos de PAS y de la FC, menor variación de la PAS intraesfuerzo, menor índice de reserva cronotrópica y una menor capacidad funcional. Los parámetros del ejercicio se muestran en la Tabla 2, y la Figura 1 presenta las diferencias en el comportamiento de la PAS durante el esfuerzo.

Tabla 1 - Características de los grupos

	G1 (n = 12) WO < 27%	G2 (n = 11) WO $\geq$ 27%
Edad (en años)	56,50 $\pm$ 11,94	54,18 $\pm$ 15,99
Sexo (masc/fem)	8/4	7/4
IMC (%)	27,05 $\pm$ 3,42	26,54 $\pm$ 5,66
Etiología (%)		
Isquémica	8,33	27,27
Hipertensiva	83,34	45,46
Otras	8,33	27,27
Medicaciones (%)		
Betabloqueante	100	100
IECA/ARAII	66,66	63,63
Aldactone	100	90,90
Digital	50	54,54
Diurético	91,66	90,90
Dosis de Carvedilol* mg	43,75 (26,56 - 60,94)	25 (10,98 - 39,01)
FEVI (%)	35,75 $\pm$ 8,12	33,27 $\pm$ 8,68
Mediana de la WO* (%)	22 (17,06 - 26,94)	36 (31,5 - 40,5) <sup>†</sup>

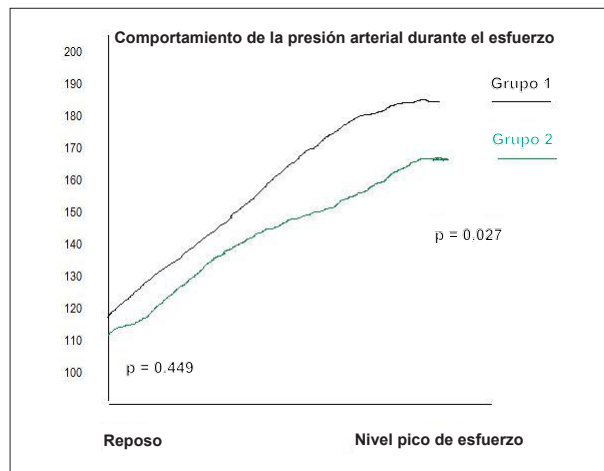
Valores presentados en promedio  $\pm$  desviación estándar o ( ) mediana (amplitud intercuartil); (†)  $p < 0,001$ ; G1 - grupo 1; G2 - grupo 2; WO - tasa de Washout; n - número; masc - masculino; fem - femenino; IMC - índice de masa corporal; IECA - inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II; ARA II - antagonista del receptor de angiotensina II; mg - miligramos; FEVI - fracción de eyección ventricular izquierda.

**Tabla 2 - Parámetros del ejercicio de acuerdo con distribución de grupos**

	G1 (n = 12) WO < 27%	G2 (n = 11) WO ≥ 27%
PASIN (mmHg)	119,00 ± 15,59	113,27 ± 19,92
PADIN (mmHg)	80 ± 9,76	74,18 ± 7,06
FCIN (lpm)	74,08 ± 7,94	73,90 ± 7,70
PASP (mmHg)	181,00 ± 28,01	153,27 ± 27,71 <sup>†</sup>
FCP (lpm)	136,91 ± 19,66	118,45 ± 13,98 <sup>†</sup>
Δ PAS* (mmHg)	64 (47,5 - 80,5)	36 (25 - 47) <sup>†</sup>
IRC %	70,42 ± 17,94	49,47 ± 14,89 <sup>‡</sup>
CF*	8,37 (6,47 - 10,27)	4,42 (2,46 - 6,38) <sup>‡</sup>

Valores presentados en promedio ± desviación estándar o (\*) mediana (amplitud intercuartil); (†)  $p < 0,05$ ; (‡)  $p \leq 0,01$ ; G1 - grupo 1; G2 - grupo 2; n - número; WO - tasa de Washout; PASIN - presión arterial sistólica al inicio del test; PADIN - presión arterial diastólica al inicio del test; FCIN - frecuencia cardíaca al inicio del test; PASP - presión arterial sistólica en el pico del esfuerzo; FCP - frecuencia cardíaca en el pico del esfuerzo; Δ PAS - variación entre la presión arterial sistólica al inicio del test y medida en el pico del esfuerzo; IRC - índice de reserva cronotrópica; CF - capacidad funcional en número de MET alcanzado.

A pesar de estar divididos por la tasa de Washout, no hubo diferencia significativa en la relación C/M precoz de  $I^{123}$  MIBG (G1:  $1,78 \pm 0,25$  vs G2:  $1,74 \pm 0,22$ ;  $p = 0,710$ ) y en la relación C/M tardía (G1:  $1,74 \pm 0,20$  vs G2:  $1,60 \pm 0,22$ ;  $p = 0,129$ ). La Figura 2 ilustra la imagen cardíaca con  $I^{123}$  MIBG de un paciente con IC que presenta parámetros de ejercicio normales (capacidad funcional de 8,23 MET, variación de laPAS intraesfuerzo de 65 mmHg e índice de

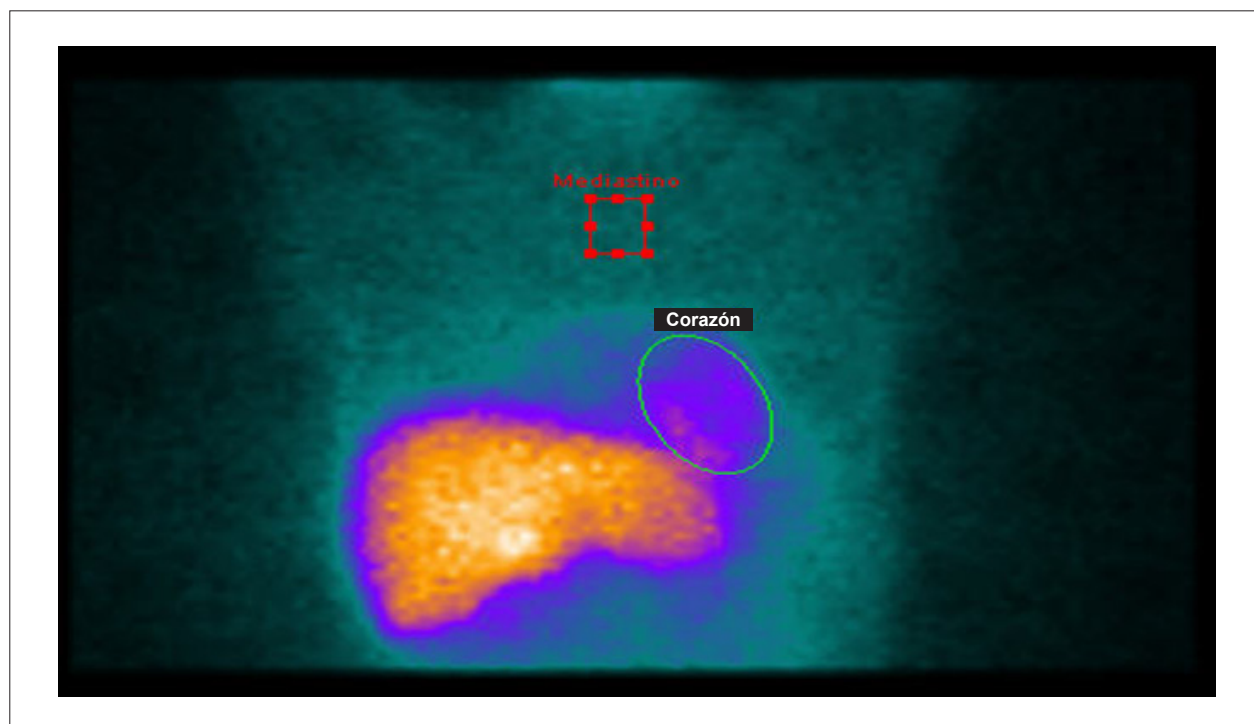


**Fig. 1 - Comportamiento de la presión arterial durante el esfuerzo. Se nota la diferencia significativa entre los grupos en el nivel pico de esfuerzo.**

reserva cronotrópica del 68%). La captación del MIBG fue normal y la tasa de Washout fue del 21%.

Cuando analizamos la correlación entre las variables del ejercicio y la tasa de Washout, observamos una correlación negativa significativa entre la tasa de Washout y las siguientes variables: PAS en el pico del esfuerzo, variación de la PAS intraesfuerzo y la CF (Tabla 3). No se observó significancia estadística en la correlación con la FC en el pico del esfuerzo y del índice de reserva cronotrópica con WO (Tabla 3).

Después de la regresión lineal *stepwise*, las variables asociadas con disautonomía por la tasa de Washout fueron:



**Fig. 2 - Centellograma con  $I^{123}$  MIBG de un paciente con insuficiencia cardíaca (FEVI de 38%) que presenta relación C/M precoz, tardía y tasa de Washout normales (2,1; 1,92; 21%, respectivamente).**

**Tabla 3 - Correlación de las variables del ejercicio con la tasa de Washout**

	PASP	FCP	Δ PAS	IRC	CF
Coefficiente de correlación de la WO	-0,505	-0,302	-0,493	-0,399	-0,646
P	0,014	0,161	0,017	0,059	0,001

WO - tasa de Washout; PASP - presión arterial sistólica en el pico del esfuerzo; FCP - frecuencia cardíaca en el pico del esfuerzo; Δ PAS - variación entre la presión arterial sistólica al inicio del test y medida en el pico del esfuerzo; IRC - índice de reserva cronotrópica; CF - capacidad funcional en número de MET alcanzado.

la PAS en el pico del esfuerzo ( $r = -0,422$ ;  $p = 0,016$ ) y la capacidad funcional en MET ( $r = -0,804$ ;  $p = 0,004$ ).

## Discusión

En nuestro estudio observamos que en pacientes con IC, la PAS en el pico del esfuerzo y la capacidad funcional, medida a través del número de MET alcanzado, están asociadas a alteraciones en la inervación adrenérgica cardíaca, conforme fuera evidenciado por la tasa de Washout obtenida mediante centellograma miocárdico con  $^{123}\text{I}$  MIBG. Durante el TE, en los pacientes con tasa de Washout alterada (estado de hipertonia adrenérgica en reposo), verificamos que la PAS en el pico del esfuerzo y el número de MET presentaron menores valores al compararlos con los de los pacientes con tasa de Washout normal. No hay, hasta el presente momento, descripción en la bibliografía de esta asociación entre tal comportamiento anormal de la PAS y alteraciones en la inervación adrenérgica cardíaca por el  $^{123}\text{I}$  MIBG.

La variación de la PAS durante el ejercicio se asocia directamente con el débito cardíaco durante el esfuerzo: una menor elevación de la PAS intraesfuerzo puede ser resultado de déficit inotrópico durante el ejercicio, que es un fenómeno común en pacientes con disfunción ventricular, estando este hallazgo asociado a un peor pronóstico<sup>2</sup>. Fargard et al<sup>22</sup>, en una muestra de pacientes candidatos a trasplante cardíaco, demostraron que una variación inadecuada de la PAS en respuesta al ejercicio submáximo es predictora de eventos cardíacos.

Willians et al<sup>23</sup> evaluaron pacientes con IC de diferentes clases funcionales, demostrando que parámetros simples obtenidos en el test, como la duración y la PAS pico del esfuerzo, son fuertes predictores de pronóstico mediante análisis multivariado, superando la fracción de eyección ventricular izquierda y fracción N terminal proBNP (NT-proBNP).

Nishiyama et al<sup>2</sup> evaluaron la respuesta de la PAS durante el ejercicio como predictor de pronóstico en pacientes con IC. Por análisis univariado, PAS y FC en el pico del esfuerzo, además de sus variaciones durante el ejercicio ( $\Delta \text{PAS}/\Delta \text{FC} = \text{pico del esfuerzo} - \text{reposo}$ ) fueron predictores de mortalidad. En este estudio, el grupo no sobreviviente presentó menores valores de tales variables. Después del análisis multivariado, el  $\Delta \text{PAS}$  y la capacidad funcional, obtenida a través del número de MET alcanzado, fueron los mejores predictores de mortalidad, independiente del uso de betabloqueante.

El consumo de oxígeno ( $\text{VO}_2$ ) máximo es un parámetro utilizado para evaluar, en pacientes con IC, candidatos al trasplante cardíaco<sup>24</sup>, siendo también un poderoso predictor de pronóstico<sup>24-26</sup>. Willens et al<sup>27</sup>, estudiando 40 pacientes con IC, clase funcional II y III de la *New York Heart Association* (NYHA), demostraron que el  $\text{VO}_2$  máximo, tanto por medida indirecta (de acuerdo con el tiempo del ejercicio), como por medida directa, a través de la Prueba Cardiopulmonar del Ejercicio, es un importante predictor de sobrevida, ofreciendo informaciones útiles para el seguimiento de los pacientes. Otra forma de evaluar el  $\text{VO}_2$  máximo por medida indirecta es a través del número de MET alcanzado en el TE<sup>2</sup>.

En un estudio involucrando individuos saludables, Snader et al<sup>8</sup> demostraron que la capacidad funcional fue un poderoso predictor de mortalidad cardiovascular. En este trabajo, la tasa de mortalidad cardiovascular fue mayor en el grupo que no consiguió alcanzar 06 MET en el TE, y su asociación con defectos diagnosticados en la perfusión por el centellograma miocárdico con talio, colocó a estos pacientes en un nivel de riesgo aun mayor para eventos adversos.

Jeng et al<sup>28</sup> evaluaron la influencia de la tolerancia al ejercicio sobre la calidad de vida en pacientes con IC. Los pacientes que obtuvieron una capacidad funcional mayor o igual a 05 MET, o un tiempo de TE mayor o igual a 180 segundos, presentaban una mejor calidad de vida, mostrando que el TE es seguro, disponible y efectivo para evaluar la tolerancia al ejercicio en esta población. Rubim et al<sup>29</sup> demostraron que el número de MET alcanzado en el TE se correlaciona significativamente con la mortalidad.

Myers et al<sup>30</sup>, evaluando scores de calidad de vida, test de caminata de 06 minutos y números de MET alcanzado en el TE en pacientes con IC, y correlacionando estas variables con  $\text{VO}_2$  máximo obtenido a través de la Prueba Cardiopulmonar del Ejercicio, concluyeron que ambos reflejan, a su manera, el estado clínico del paciente y tienen su importancia en este contexto clínico, sin, no obstante, que uno sustituya al otro. Cuando se compara con la distancia recorrida en el test de caminata de 06 minutos, la capacidad funcional determinada por el número de MET en el TE se correlacionó significativamente mejor con el  $\text{VO}_2$  máximo obtenido por medida directa.

Chandrashekhar et al<sup>31</sup> analizaron la capacidad de las variables comúnmente empleadas en el TE en predecir el  $\text{VO}_2$  máximo. Después del análisis de regresión *stepwise*, el mejor predictor del  $\text{VO}_2$  máximo fue el número de MET alcanzado. A pesar de afirmar los autores que el número de MET no tenga una precisión elevada, aun así es mejor predictor clínico que las otras variables obtenidas, como por ejemplo, el comportamiento de la FC durante el esfuerzo.

Una de las modificaciones más significativas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca fue la introducción de los betabloqueantes. Parikh et al<sup>32</sup>, en pacientes con IC, clase funcional del NYHA III y IV, evaluaron el efecto del betabloqueante metoprolol sobre el número de MET alcanzado en el TE, concluyendo que la optimización del betabloqueante mejora el desempeño en el ejercicio, evaluado tanto por el tiempo de ejercicio, como por el número de MET.

Algunos estudios sugieren que la mejora, que no es universalmente observada, puede ser, en parte, oriunda



de la mejora de la función endotelial, debido al uso de los betabloqueantes asociado con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina<sup>33</sup>.

Otra vertiente de marcadores de riesgo en la IC es a través de la imagen neuronal. El centellograma con  $I^{123}$  MIBG fue validado como marcador de pronóstico, según meta-análisis con 1.755 pacientes, publicado por Verbene et al<sup>19</sup>, que demostró que una reducción de la relación C/M en la imagen tardía o aumento de la tasa de *Washout* en el centellograma miocárdico con  $I^{123}$  MIBG se asocia a un peor pronóstico, al compararlo con pacientes que presentan normalidad de estos parámetros. En una publicación reciente, Jacobson et al<sup>34</sup>, en un estudio multicéntrico con pacientes con clase funcional II y III del NYHA y fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 35%, demostraron que la evaluación adrenérgica directa del corazón, a través de centellograma miocárdico con  $I^{123}$  MIBG, fue predictora de mayor mortalidad cardíaca y de eventos arrítmicos, de modo independiente de factores pronósticos conocidos como la fracción de eyección ventricular izquierda, péptido natriurético cerebral y de la clase funcional del NYHA.

Analizando las informaciones funcionales obtenidas por la imagen neuronal con las de la Prueba Cardiopulmonar del Ejercicio, Cohen-Solal et al<sup>14</sup> correlacionaron el  $VO_2$  máximo con la captación de  $I^{123}$  MIBG y diversas otras variables (fracción de eyección ventricular izquierda, parámetros hemodinámicos, como índice cardíaco y presión capilar pulmonar). Observaron una correlación significativa entre los hallazgos centellográficos adrenérgicos en el  $I^{123}$  MIBG y el  $VO_2$  máximo en el ejercicio. Analizando sus desenlaces (muerte cardiovascular y trasplante cardíaco), el mayor determinante de pronóstico fue el  $VO_2$  máximo. El  $VO_2$  máximo se correlacionó mejor con la relación C/M para imagen tardía que con la relación C/M para imagen precoz y con la tasa de *Washout*. En contrapartida, nuestro estudio encontró una mayor correlación de la tasa de *Washout* con el número de MET alcanzado, y no con la relación C/M tardía, como en el estudio de Cohen-Solal et al<sup>14</sup>.

Mientras tanto, existen significativas diferencias entre los estudios: en nuestra casuística, evaluamos el  $VO_2$  máximo por medida indirecta a través del número de METs alcanzados, mientras que Cohen-Solal et al utilizaron medida directa del  $VO_2$ . En el estudio de Cohen-Solal et al<sup>14</sup>, solamente 13 % de los pacientes estaban usando betabloqueantes, mientras que en el nuestro todos los pacientes estaban en uso de esta medicación. Los betabloqueantes tienen como una de sus acciones la resensibilización de los beta receptores, lo que puede influir en la relación C/M, hecho que explicaría las divergencias de los hallazgos<sup>5,35</sup>.

### Limitaciones del estudio

La principal limitación del estudio fue el número reducido de pacientes. No obstante, en un estudio piloto con 16

pacientes, se realizó un cálculo muestral y el número de 23 pacientes tiene un poder estadístico del 90% para identificar el 50% de diferencia en la capacidad funcional y un poder estadístico del 80% para identificar el 50% de diferencia en la PAS en el pico del esfuerzo.

Otra limitación significativa fue el haber empleado en la capacidad funcional el número de MET alcanzado, y no el  $VO_2$  máximo calculado directamente a través de la Prueba Cardiopulmonar del Ejercicio, pues no disponíamos del equipamiento necesario en nuestra institución al momento de la realización de este estudio. No obstante, como el TE es una herramienta simple y ampliamente presente en nuestro medio, creemos que las informaciones derivadas de este examen puedan ser útiles para los cardiólogos involucrados con la práctica clínica en pacientes con IC, puesto que se correlacionaron con el sofisticado análisis de la inervación cardíaca. Otra variable importante observada como significativa en nuestro estudio, que fue la PAS en el pico del esfuerzo, también se deriva del TE y no requiere complejas metodologías para análisis.

### Conclusión

Los pacientes con IC y tasa de *Washout* alterada en el centellograma miocárdico con  $I^{123}$  MIBG presentaron menor respuesta inotrópica, cronotrópica y una menor capacidad funcional. La PAS en el pico del esfuerzo y el número de MET alcanzados fueron las variables del TE que más se asociaron con esta hipertensión adrenérgica evaluada por el centellograma. El TE convencional, a través de la evaluación de esas dos variables, puede utilizarse como una forma de prever la presencia de hiperactividad adrenérgica cardíaca en paciente con IC.

### Agradecimiento

Agradecimiento a la FAPERJ y al CNPq por el apoyo a los proyectos de investigación de la *Universidade Federal Fluminense*.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de Disertación de Maestría de Leandro Rocha Messias, por la *Universidade Federal Fluminense*.

## Referencias

1. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 supl 1):1-26.
2. Nishiyama Y, Morita H, Harada H, Katoh A, Adachi H, Koga Y, et al. Systolic blood pressure response to exercise as a predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Int Heart J.* 2010;51(2):111-5.
3. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. The prognostic value of the heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: influence of beta-blockade. *Int J Cardiol.* 2010;138(2):166-73.
4. Kallistratos MS, Dritsas A, Laoutaris ID, Cokkinos DV. Chronotropic and neurohumoral markers for the evaluation of functional capacity in patients with impaired left ventricular function. *Hellenic J Cardiol.* 2008;49(1):26-32.
5. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure: role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation.* 1989;80(2):314-23.
6. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;48(5):342-62.
7. Maddox TM, Ross C, Ho PM, Masoudi FA, Magid D, Daugherty SL, et al. The prognostic importance of abnormal heart rate recovery and chronotropic response among exercise treadmill test patients. *Am Heart J.* 2008;156(4):736-44.
8. Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(3):641-8.
9. Guimarães GV, Silva MS, d'Avila VM, Ferreira SM, Silva CP, Bocchi EA. VO2 pico e inclinação VE/VCO2 na era dos betabloqueadores na insuficiência cardíaca: uma experiência brasileira. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(1):42-8.
10. Hanson P. Exercise testing and training in patients with chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 1994;26(5):527-37.
11. Turpeinen AK, Vanninen E, Magga J, Tuomainen P, Kuusisto J, Sipilä P, et al. Cardiac sympathetic activity is associated with inflammation and neurohumoral activation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2009;29(6):414-9.
12. Giubbini R, Milan E, Bertagna F, Mut F, Metra M, Rodella C, et al. Nuclear cardiology and heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Aug 12. [Epub ahead of print].
13. Agostini D, Carrió I, Verberne HJ. How to use myocardial 123I-MIBG scintigraphy in chronic heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(4):555-9.
14. Cohen-Solal A, Esanu Y, Logeart D, Pessione F, Dubois C, Dreyfus G, et al. Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure: relationship with peak oxygen uptake and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):759-66.
15. Diakakis GF, Parthenakis FI, Patrianakos AP, Koukouraki SI, Stathaki MI, Karkavitsas NS, et al. Myocardial sympathetic innervation in patients with impaired glucose tolerance: relationship to subclinical inflammation. *Cardiovasc Pathol.* 2008;17(3):172-7.
16. Dae MW, De Marco T, Botvinick EH, O'Connell JW, Hattner RS, Huberty JP, et al. Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally denervated human and canine hearts-implications for clinical studies. *J Nucl Med.* 1992;33(8):1444-50.
17. Ji SY, Travin MI. Radionuclide imaging of cardiac autonomic innervation. *J Nucl Cardiol.* 2010;17(4):655-66.
18. Ando M, Yamamoto T, Hino A, Sato T, Nakamura Y, Matsuzaki M. Norepinephrine spillover during exercise as a novel parameter to evaluate the severity of heart failure. *J Nucl Cardiol.* 2010;17(5):868-73.
19. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BL. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29(9):1147-59.
20. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with MIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(1):92-100.
21. Ogita H, Shimonagata T, Fukunami M, Kumagai K, Yamada T, Asano Y, et al. Prognostic significance of cardiac (123I) metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study. *Heart.* 2001;86(6):656-60.
22. Fagard R, Paridaens K, Vanhaecke J. Prognostic significance of exercise versus resting blood pressure in patients with chronic heart failure. *J Hypertens.* 1999;17(12 Pt 2):1977-81.
23. Williams SG, Jackson M, Ng LL, Barker D, Patwala A, Tan LB. Exercise duration and peak systolic blood pressure are predictive of mortality in ambulatory patients with mild-moderate chronic heart failure. *Cardiology.* 2005;104(4):221-6.
24. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation: a statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92(12):3593-612.
25. Shakar SF, Lowes BD, Lindenfeld J, Zolty R, Simon M, Robertson AD, et al. Peak oxygen consumption and outcome in heart failure patients chronically treated with beta-blockers. *J Card Fail.* 2004;10(1):15-20.
26. O'Neil JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation.* 2005;111(18):2313-8.
27. Willens HJ, Blevins RD, Wrisley D, Antonishen D, Reinstein D, Rubenfire M. The prognostic value of functional capacity in patients with mild to moderate heart failure. *Am Heart J.* 1987;114(2):377-82.
28. Jeng C, Yang MH, Chen PL, Ho CH. The influence of exercise tolerance on quality of life among patients with heart failure. *Qual Life Res.* 2004;13(5):925-32.
29. Rubim VS, Drumond Neto C, Romeo JL, Montera MW. Valor prognóstico do teste de caminhada de seis minutos na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(2):120-5.
30. Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. *J Card Fail.* 2006;12(6):439-45.
31. Chandrashekhar Y, Anand IS. Can common exercise indices determine peak exercise oxygen consumption and anaerobic threshold during stress testing in patients with chronic congestive heart failure? *Indian Heart J.* 1993;45(6):493-5.
32. Parikh KH, Hetal A, Milan C, Urmil G, Hemang A, Anish C, Ajay M, et al. Effect of Metoprolol CR/XL on pulmonary artery pressure in chronic heart failure patients assessed by an implanted ultrasonic device with special emphasis on diurnal variation and exercise capacity. *Indian Heart J.* 2009;61(1):34-9.
33. Poelzl G, Frick M, Lackner B, Huegel H, Alber HF, Mair J, et al. Short-term improvement in submaximal exercise capacity by optimized therapy with ACE inhibitors and beta blockers in heart failure patients is associated with restoration of peripheral endothelial function. *Int J Cardiol.* 2006;108(1):48-54.
34. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure: results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(20):2212-21.
35. Kasama S, Toyama T, Hatori T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, et al. Evaluation of cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling in patients with dilated cardiomyopathy on the treatment containing carvedilol. *Eur Heart J.* 2007;28(8):989-95.