

EDITORIAL

Rehabilitación en pacientes con trasplante cardíaco

Hermes Illaraza Lomelí*

Palabras clave: Rehabilitación cardíaca. Trasplante cardíaco. Insuficiencia cardíaca.

Key words: Cardiac rehabilitation. Heart transplantation. Heart failure.

(Arch Cardiol Mex 2006; 76: 251-256)

“¡Ay! Es verdad lo que me dijo entonces: Verdad que el corazón lo llevará en la mano..., en cualquier parte...pero en el pecho, no.”¹

La joven Denise Darval fue atropellada por un automóvil en el otoño de 1967, y para el 2 de diciembre sus médicos dictaminaron que tenía muerte cerebral. Esta tragedia pudiera pasar inadvertida si no fuera porque ella, se convirtió en el primer ser humano cuyo corazón latió en 2 personas diferentes (fuera de todo romanticismo becqueriano); toda su vida dentro de su cuerpo y durante 18 días en el pecho de Louis Washkansky, quien era un paciente diabético y fumador que moría por una grave insuficiencia coronaria. El joven cirujano Christiaan Barnard durante la noche del 2 al 3 de diciembre de 1967 realizó con éxito el primer trasplante cardíaco ortotópico humano a humano en un quirófano del Groote Schuur Hospital en Sudáfrica. Aunque el Dr. Barnard recibió el crédito mundialmente, no hay que olvidar el primer intento del Dr. James Hardy al trasplantar (en paralelo) un corazón de chimpancé a un ser humano, el cual murió en la mesa de operaciones, en 1964.²

La sobrevida del Sr. Washkansky fue corta, pero la puerta estaba abierta para esta nueva alternativa terapéutica. En los años siguientes se realizaron trasplantes de varios tipos: ortotópicos (sustitución del corazón del receptor por el del donador), heterotópicos (injerto del corazón del donador a la derecha del corazón del receptor,

funcionando ambos en paralelo) hasta los xenotrasplantes heterotópicos (asistencia del corazón del receptor mediante el corazón de un donador animal como el chimpancé).²

Actualmente más de 300 centros en el mundo realizan cerca de 3,400 trasplantes cardíacos anualmente.³ El estimador de sobrevida es de 79, 63 y 35% a 1, 5 y 12 años respectivamente.⁴ No obstante, hay que recordar las palabras del maestro Ignacio Chávez al decir: “El médico no es un mecánico que debe arreglar un organismo enfermo como se arregla una máquina descompuesta. Es un hombre que se asoma sobre otro hombre, en un afán de ayuda, ofreciéndole lo que tiene, un poco de ciencia, y un mucho de comprensión y simpatía”.⁵

La sobrevida a corto plazo de los pacientes trasplantados ha mejorado ostensiblemente, en parte debido a la mejoría en las técnicas quirúrgicas, la preservación de órganos, los cuidados en la unidad de terapia intensiva, y los medicamentos inmunosupresores.⁶ Hoy en día el 40% de los pacientes con trasplante cardíaco vive más de 12 años, siendo las complicaciones a mediano y largo plazo aquellas que influyen en su morbi-mortalidad.^{7,8}

Estado del paciente en el período peri-trasplante Morbilidad del paciente receptor de un injerto cardíaco

Las características clínicas de estos pacientes van desde una capacidad aeróbica disminuida, atro-

* Jefe del Servicio de Rehabilitación Cardíaca y Medicina Física. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Correspondencia: Hermes Illaraza Lomelí. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH, Juan Badiano Núm. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D.F.).

Recibido: 10 de febrero de 2006

Aceptado: 23 de febrero de 2006

fia muscular, efectos colaterales de la medicación inmunosupresiva, infecciones, hasta un proceso de aterosclerosis coronaria acelerada (ACA). La ACA asociada al trasplante cardíaco es la principal causa de morbilidad y mortalidad después de que un trasplante cardíaco es exitoso. Si bien la presentación angiográfica e histológica se ha caracterizado,⁹⁻¹¹ su fisiopatología no está completamente esclarecida.¹² Algunos estudios sugieren que el daño al endotelio coronario participa en la ACA.

Un estudio realizado por Sabaté et al,¹³ al evaluar la función endotelial en pacientes sometidos a trasplante ortotópico de corazón, describe algunos factores asociados a una disfunción endotelial temprana y la variabilidad de la reacción vasomotora coronaria. En un grupo de 50 receptores de trasplante cardíaco, encontraron que 33 de ellos tuvieron una reacción coronaria vasodilatadora a la administración de acetilcolina y el resto (34%) una reacción vasoconstrictora paradójica. Después de un análisis bivariado y multivariado, se reconocieron como variables predictivas de disfunción endotelial temprana la presencia de soporte inotrópico en el donador; OR de 13.7 (IC 95%, 2.9 a 63.4, $p = 0.004$), donador del sexo femenino; OR de 14.8 (IC 95%, 1.6 a 140.5, $p = 0.04$) y la evidencia de rechazo por biopsia endomiocárdica igual o mayor a la categoría 3A con una OR de 9.5 (IC 95%, 2.1 a 43.4, $p = 0.01$). Durante el seguimiento a largo plazo, se observó que la función endotelial se normalizó en el 43% de los pacientes con disfunción endotelial al inicio del estudio. El grupo de pacientes con persistencia de disfunción endotelial a largo plazo tuvo un aumento (más del doble) del número de rechazos del injerto cardíaco, comparada con el grupo sin disfunción endotelial ($p = 0.01$). Las características del donador y la presencia de rechazo predicen disfunción endotelial temprana, y los resultados a largo plazo pueden ser estimados incluso antes de la realización del trasplante.

Existe evidencia que apoya que el paciente receptor de un injerto cardíaco continúa experimentando datos de falla cardíaca. La mayoría de los pacientes post-trasplantados tienen una pobre tolerancia al ejercicio, debida principalmente a fatiga muscular.¹⁴ Esto se atribuyó inicialmente a un origen central, como lo es la denervación cardíaca y la disfunción diastólica. Recientemente, se asociaron también a este fenómeno, factores periféricos musculares asocia-

dos a pérdida de condición física.^{14,15} Las respuestas tanto ventilatoria, como de la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y el gasto cardíaco durante el ejercicio también están alteradas en el paciente post-trasplantado.⁶

La realización de un trasplante ortotópico conlleva inmediatamente la denervación cardíaca total, sin embargo diversos estudios muestran que la reinervación simpática en el post-trasplantado es un fenómeno consistente.¹⁶⁻²¹ La presencia de reinervación vagal en estos pacientes ha sido recientemente también mostrada por Überfuhr et al,²² mediante la estimulación no invasiva del barorreflejo carotídeo y su efecto en la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Alteraciones periféricas

Los pacientes post-trasplantados tienen cambios periféricos semejantes a aquéllos vistos en pacientes con insuficiencia cardíaca. Estudios con microscopía han mostrado que el músculo-esquelético de pacientes trasplantados no entrenados muestra una disminución significativa de la densidad capilar, aun cuando las mitocondrias aparentemente son normales. Las causas atribuibles a estos hallazgos fueron la terapia inmunosupresora y la falta de condición física.²³ En el paciente post-trasplantado es característica la pérdida de la masa magra, como resultado de la insuficiencia cardíaca crónica previa, el reposo prolongado en cama y el uso de esteroides.²⁴ Un problema fuertemente asociado al paciente trasplantado es la osteopenia,⁴⁴ con una prevalencia hasta del 97% de los casos. Esto predispone a fracturas por compresión vertebral, la complicación más incapacitante del uso prolongado de esteroides.

Calidad de vida asociada a salud (CVAS)

Un punto importante es la CVAS del paciente trasplantado, y ha sido estudiada en los últimos 20 años.²⁵⁻²⁸ Los instrumentos validados y utilizados son en general: Quality of Life Index,²⁹ Sickness Impact Profile,³⁰ Heart Transplant Symptom Checklist,³¹ Heart Transplant Stressor Scale,³² Jallowiec Coping Scale, Social Support Index,³³ Assessment of Compliance with Transplant Regimen,³⁴ Heart Transplant Intervention Scale.³⁵ Algunas de las variables asociadas con la CVAS son: la evolución postoperatoria, el estado de salud, la frecuencia de síntomas, bienestar, expectativas positivas, depresión, alteraciones de la personalidad pre-trasplante, empleo y la satisfacción con el trabajo. La habilidad de un paciente para

manejar sus medicamentos y realizar otras tareas como: llevar sus finanzas, comunicarse por teléfono, ir de compras, preparar sus alimentos, realizar quehaceres domésticos y el utilizar medios de transportes. Todo esto tiene un fuerte impacto en su CVAS.³⁶ Grady et al,³⁷ realizaron un análisis multivariado con 232 pacientes después de 1 año de trasplantados. El 25% de los pacientes estaban ya laborando en este momento. La mayoría de los pacientes estaban en buenas condiciones clínicas (Clase funcional NYHA, FEVI). Las áreas donde los pacientes tenían una mejor percepción de CVAS eran: la fe en Dios, el cuidado de su salud y el soporte emocional por sus seres queridos. Las áreas con peor percepción fueron: la vida sexual, la independencia financiera y la energía para las actividades diarias. Los predictores de una mejor calidad de vida a 1 año del trasplante cardíaco fueron (R^2 , OR, $p < 0.001$): Menor estrés (0.41, 0.78), mayor necesidad de información (0.50, 1.20), mejor percepción de su salud (0.56, 1.14), mejor apego al seguimiento post-trasplante (0.59, 0.87), menor inhabilidad funcional (0.63, 0.85), menor sintomatología (0.63, 0.82), mayor edad (0.65, 1.14), menor número de complicaciones en los primeros 3 meses (0.66, 0.9).

Regreso al trabajo

La reincorporación laboral es parte del logro extra-médico en los pacientes receptores de trasplante cardíaco, sobre todo al estudiar el balance costo-beneficio de esta maniobra terapéutica. Antes de recibir el injerto cardíaco 37% de los receptores estaban trabajando, 8% estaban retirados, 4% estaban desempleados pero buscando trabajo y 51% no podían trabajar por su estado de salud. Kavanagh et al³ estudiaron el estado laboral de 55 pacientes trasplantados. Ninguno podía trabajar antes del trasplante, aunque algunos (60%) tenían empleo al cual podían regresar una vez recibido el injerto. Setenta y ocho por ciento de ellos ($n = 43$) volvieron a trabajar, 41 trabajaban tiempo completo y el resto consiguió empleos peor pagados. El tiempo promedio para reincorporarse a trabajar fue 6.3 ± 3.5 meses. Dentro del grupo de desempleados, el 25% estaban así por razones de salud, 50% debido a restricciones o sesgos por parte de los patrones y el resto no encontró trabajo. Los predictores del estado laboral a cinco años fueron la estabilidad de empleo previa OR = 8.6 (IC 95%, 2.01 a 43.91, $p < 0.01$), y la edad OR = 0.83 (IC 95%, 0.68 a 0.94, $p < 0.05$).

Beneficios del entrenamiento físico

Varios estudios han mostrado que el entrenamiento físico disminuye o incluso revierte las anomalías fisiológicas en pacientes trasplantados,^{6,38-42} acelera la recuperación y maximiza los beneficios de la cirugía.⁸

Dentro de los beneficios del entrenamiento físico se incluyen el incremento del VO_2 pico, de la carga máxima de trabajo, del umbral aeróbico-anaeróbico, la mejor eficiencia en la eliminación del lactato. Por otro lado la frecuencia cardíaca máxima aumenta y la percepción del esfuerzo disminuye.¹⁴ Una posible explicación para esta mejoría es la adaptación del músculo y la circulación periféricas, que recordamos como determinantes del consumo máximo de oxígeno.⁴³

Lampert et al.¹⁴ observaron que pacientes post-trasplantados sometidos a entrenamiento físico, tuvieron cambios adaptativos a nivel celular, con un incremento en la densidad mitocondrial de un 26%. Estos cambios se traducen en una mejor función aeróbica, como el incremento en el VO_2 máximo, en el umbral aeróbico-anaeróbico y en la carga de trabajo realizada. La densidad capilar (relación capilar/fibra) no cambió en los pacientes trasplantados en comparación con los controles sanos, debido probablemente a la terapia inmunosupresora.

Aunque se han intentado muchas maniobras para evitar o revertir la osteopenia asociada al trasplante cardíaco (suplementos de calcio en la dieta, agentes bi-fosfonato, hormonas androgénicas o calcitonina), éstas han fallado. Las pérdidas incluso con el tratamiento llegan al 10% del mineral óseo. Braith et al⁴⁴ encontraron que el entrenamiento físico durante 6 meses incrementa la densidad mineral ósea en pacientes trasplantados en un 9% (densidad total corporal) e incluso un 18% en la densidad en las vértebras de la columna lumbar ($p < 0.05$).

El entrenamiento físico se ha utilizado en pacientes con trasplante cardíaco para incrementar la masa muscular y la densidad ósea. Esto incrementa la capacidad muscular periférica y minimiza los defectos de postura^{6,44} en los pacientes. Esto es particularmente importante para contrarrestar la atrofia muscular y la osteopenia condicionadas en parte por la falla cardíaca y la medicación (uso de esteroides).

Si bien los pacientes post-trasplantados que son sometidos a un programa de entrenamiento no alcanzan los niveles de tolerancia máxima al

esfuerzo que sus contrapartes sin cardiopatía, algunos pacientes rehabilitados han podido competir en los Juegos Mundiales para Trasplantados o han regresado a jugar fútbol amateur.⁸

El entrenamiento físico mejora el consumo pico de oxígeno ($VO_{2\text{ pico}}$) hasta un 49%, e incrementa la máxima carga de trabajo en los pacientes trasplantados. No obstante este cambio, las dosis de inmunosupresores, antihipertensivos, el número de rechazos o de infecciones no varían en comparación con el grupo control.⁴² Aunque teóricamente las intervenciones para la mejoría del estilo de vida en programas de rehabilitación cardíaca y prevención secundaria son ideales para el seguimiento de los pacientes trasplantados, en un intento para disminuir o retrasar la progresión de la arteriopatía coronaria, esto no ha sido todavía comprobado.⁶

Un estudio para evaluar la influencia del entrenamiento físico durante 12 años de seguimiento en 36 pacientes con trasplante cardíaco fue llevado a cabo por Kavanagh et al. Del grupo inicial sobrevivieron 23 pacientes, y en ellos se observó que el consumo pico de oxígeno aumentó en un 26% después de 16 meses de entrenamiento y posteriormente fue disminuyendo con una tasa de 0.39 mL/kg/min por año. Esto fue similar a un grupo control de pacientes sanos y la pérdida fue interpretada como la esperada por el proceso de envejecimiento. La masa magra en el grupo de pacientes trasplantados se incrementó en 3 kg después del entrenamiento y se mantuvo en 2.5 kg a los 12 años. Comparando el grupo de pacientes sobrevivientes a 12 años con los que fallecieron, se observó que una pobre ganancia en el VO_2 y de masa magra después del entrenamiento se asocia a un pobre pronóstico.⁸ En un estudio realizado por Daida et al,⁴⁵ la tolerancia al esfuerzo máximo se incrementa sólo un 8% (VO_2 pico) después de 6 semanas de entre-

namiento físico. Los autores concluyen que para tener mejores resultados, la terapia con entrenamiento físico deberá ser realizada por períodos más prolongados.

En el paciente receptor de injerto cardíaco existe un incremento en la respuesta cronotrópica⁸ después de un período de entrenamiento. Esto pudiera ser atribuido a una reinervación cardíaca post-trasplante.^{46,47}

Actualmente la recomendación para un programa de rehabilitación cardíaca peri-trasplante está ampliamente aceptada.^{45,48-50}

Conclusiones

La realización de un trasplante cardíaco en nuestra población es una alternativa real (aunque muy costosa) para el paciente con cardiopatía terminal. No obstante, después de un trasplante cardíaco el paciente persiste con datos de falla cardíaca, principalmente debidos a la mala adaptación del músculo periférico y alteraciones centrales como: la denervación autonómica del injerto, la disfunción endotelial, la disfunción diastólica o inclusive ACA.

Los programas de rehabilitación cardíaca pueden aportar beneficios al paciente post-trasplantado, por un lado mediante el entrenamiento físico y por el otro, con el control de los factores de riesgo coronario. Es fundamental apoyar a este tipo de pacientes para que recuperen, en la medida de lo posible, su calidad de vida asociada a la salud. Esto incluye asesoría en cuanto a la actividad sexual, física, laboral, etc. Está ampliamente recomendado que el tratamiento del paciente post-trasplantado sea integral y multidisciplinario.

“Mientras el corazón y la cabeza batallando prosigan; Mientras haya esperanzas y recuerdos, ¡Habrà Poesía!¹

Referencias

1. BÉCQUER GUSTAVO ADOLFO: *Obras Selectas Rimas IV*. Madrid. EDIMAT libros. 2000: 423.
2. COOPER D: *Christiaan Barnard and His Contributions to Heart Transplantation*. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 599-610.
3. KAVANAGH T, YACOUB M, KENNEDY J, AUSTIN P: *Return to Work After Heart Transplantation: 12-Year Follow-Up*. J Heart Lung Transplant 1999; 18: 846-851.
4. HOSENPUD JD, BENNETT LE, KECK BM, FIOLE B, BOUCEK MM, NOVICK RJ: *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report 1998*. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 656-68.
5. IGNACIO CHÁVEZ: *Citado en Gaceta Cardiológica. 3ª Sesión Estatutaria*. Agosto 2005. Sociedad Mexicana de Cardiología.
6. STEWART K, BADENHOP D, BRUBAKER P, KETEYIAN S, KING M: *Cardiac Rehabilitation Following Percutaneous Revascularization, Heart Transplant, Heart Valve Surgery, and for Chronic Heart Failure*. CHEST 2003; 123: 2104-2111.

7. HOSENPUD JD, BENNETT LE, KECK BM, BOUCEK MM, NOVICK RJ: *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Report-2001*. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 805-815.
8. KAVANAGH T, MERTENS D, SHEPHARD R, BEYENE J, KENNEDY J, CAMPBELL J, ET AL: *Long-Term Cardiorespiratory Results of Exercise Training Following Cardiac Transplantation*. Am J Cardiol 2003; 91: 190-194.
9. GAO SZ, ALDERMAN EL, SCHROEDER JS, SILVERMAN JF, HUNT SA: *Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings*. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 334-40.
10. YOUNG JB: *Cardiac allograft arteriopathy: an ischemic burden of a different sort*. Am J Cardiol 1992; 70: 9F-13F.
11. JOHNSON DE, ALDERMAN EL, SCHROEDER JS: *Transplant coronary artery disease: histopathologic correlations with angiographic morphology*. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 449-57.
12. HOSENPUD JD, BENNETT LE, KECK BM, FIOL B, BOUCEK MM, NOVICK RJ: *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Report 1999*. J Heart Lung Transplant 1999; 18: 611-26.
13. SABATÉ M, CEQUIER A, MANITO N, MAURI J, ROCA J, JARA F, ET AL: *Predictive Factors and Long-term Evolution of Early Endothelial Dysfunction after Cardiac Transplantation*. J Heart Lung Transplant 2000; 19: 453-461.
14. LAMPERT E, METTAUER B, HOPPELER H, CHARLOUX A, CHARPENTIER A, LONSDORFER A: *Skeletal Muscle Response To Short Endurance Training In Heart Transplant Recipients*. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 420-6.
15. STRATTON JR, KEMP GJ, DALY RC, YACOB M, RAJAGOPALAN B: *Effects of cardiac transplantation on bioenergetic abnormalities of skeletal muscle in congestive heart failure*. Circulation 1994; 89: 1624-31.
16. WILSON RF, CHRISTENSEN BV, OLIVATI MT, SIMON A, WHITE CW, LAXSON DD: *Evidence of structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans*. Circulation 1991; 83: 1210-20.
17. KAYE DM, ESLER M, KINGWELL B, MCPHERSON G, ESMORE D, JENNINGS G: *Functional and neurochemical evidence for partial cardiac sympathetic reinnervation after cardiac transplantation in humans*. Circulation 1993; 88: 1110-8.
18. BURKE MN, MCGINN AL, HOMANS DC, CHRISTENSEN BV, KUBO SH, WILSON RF: *Evidence of functional sympathetic reinnervation of left ventricle and coronary arteries after orthotopic cardiac transplantation in humans*. Circulation 1995; 91: 72-8.
19. BERNARDI L, BIANCHINI B, SPADACINI G: *Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval*. Circulation 1995; 92: 2895-903.
20. DE MARCO T, DAE M, YUEN-GREEN MSF: *Jodine-123- metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart: evidence of late reinnervation*. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 927-31.
21. RUDAS L, PFLUGFELDER PW, MENKIS AH, NOVICK RJ, MCKENZIE FN, KOSTUK WJ: *Evolution of heart responsiveness after orthotopic cardiac transplantation*. Am J Cardiol 1991; 68: 232-6.
22. ÜBERFUHR P, FREY A, REICHAERT B: *Vagal Reinnervation in the Long Term After Orthotopic Heart Transplantation*. J Heart Lung Transplant 2000; 19: 946-950.
23. LAMPERT E, METTAUER B, HOPPELER H, CHARLOUX A, CHARPENTIER A, LONSDORFER J: *Structure of skeletal muscle in heart transplant recipients*. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 980-4.
24. KAVANAGH T, MERTENS D, SHEPHARD R, BEYENE J, KENNEDY J, CAMPBELL J ET AL: *Long-Term Cardiorespiratory Results of Exercise Training Following Cardiac Transplantation*. Am J Cardiol 2003; 91: 190-194.
25. MULCAHY D, FITZGERALD M, WRIGHT C: *Long term follow up of severely ill patients who underwent urgent cardiac transplantation*. Br Med J 1993; 306: 98-101.
26. BUNZEL B, GRUNDBOCK A, LACZKOVICS A, HOLZINGER C, TEUFELSBAUER H: *Quality of life after orthotopic heart transplantation*. J Heart Lung Transplant 1991; 10: 455-9.
27. JONES BM, TAYLOR FJ, WRIGHT OM: *Quality of life after heart transplantation in patients assigned to double- or triple-drug therapy*. J Heart Transplant 1990; 9: 392-6.
28. HARVISON A, JONES BM, MCBRIDE M, TAYLOR F, WRIGHT O, CHANG VP: *Rehabilitation after heart transplantation: the Australian experience*. J Heart Transplant 1988; 7: 337-41.
29. FERRANS CE, POWERS MJ: *Quality of Life Index: development and psychometric properties*. Adv Nurs Sci 1985; 8: 15-24.
30. BERGNER M, BOBBITT RA, CARTER WB, GILSON BS: *The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure*. Med Care 1981; 19: 787-806.
31. GRADY KL, JALOWIEC A, GRUSK BB, WHITE-WILLIAMS C, ROBINSON JA: *Symptom distress in cardiac transplant candidates*. Heart Lung 1992; 21: 434-9.
32. JALOWIEC A, GRADY KL, WHITE-WILLIAMS C: *Stressors in patients awaiting a heart transplant*. Behav Med 1994; 19: 145-54.
33. GRADY KL, JALOWIEC A, WHITE-WILLIAMS C: *Predictors of quality of life in patients with advanced heart failure awaiting transplantation*. J Heart Lung Transplant 1995; 14: 2-10.
34. GRADY KL, JALOWIEC A, WHITE-WILLIAMS C: *Patient compliance at 1 year and 2 years after heart*

- transplantation*. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 383-94.
35. GRADY KL, JALOWIEC A, WHITE-WILLIAMS C, HETFLAISCH M, PENICOOK J, BLOOD M: *Heart transplant candidates' perception of helpfulness of health care provider interventions*. Cardiovasc Nursing 1993; 29: 33-7.
 36. PUTZKE J, WILLIAMS M, DANIEL J, BOURGE R, BOLL T: *Activities of Daily Living among Heart Transplant Candidates: Neuropsychological and Cardiac Function Predictors*. J Heart Lung Transplant 2000; 19: 995-1006.
 37. GRADY K, JALOWIEC A, WHITE-WILLIAMS C: *Predictors of Quality of Life in Patients at One Year after Heart Transplantation*. J Heart Lung Transplant 1999; 18: 202-210.
 38. NISSET G, COUSTRY-DEGRE C, DEGRE S: *Psychosocial and physical rehabilitation after heart transplantation: 1-year follow-up*. Cardiology 1988; 75: 311-317.
 39. KAVANAGH T, YACOUB MH, MERTENS DJ: *Cardiorespiratory responses to exercise training after orthotopic cardiac transplantation*. Circulation 1988; 77: 162-171.
 40. KETEVIAN S, SHEPARD R, EHRMAN J: *Cardiovascular responses of heart transplant patients to exercise training*. J Appl Physiol 1991; 70: 2627-2631.
 41. BRUBAKER PH, BROZENA SC, MORLEY DL: *Exercise induced ventilatory abnormalities in orthotopic heart transplant patients*. J Heart Lung Transplant 1997; 16: 1011-1017.
 42. KOBASHIGAWA JA, LEAF DA, LEE N: *A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation*. N Engl J Med 1999; 340: 272-277.
 43. FROELICHER V, MYERS J: *Exercise and the Heart*. Fourth edition. Philadelphia. Ed. Saunders. 2000: 456.
 44. BRAITH RW, MILLS RM, WELSCH MA: *Resistance exercise training restores bone mineral density in heart transplant recipients*. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1471-1477.
 45. DAIDA H, SQUIRES R, ALLISON T, JOHNSON B, GAU G: *Sequential assessment of exercise tolerance in heart transplantation compared with coronary artery bypass surgery after phase II cardiac rehabilitation*. Am J Cardiol 1996; 77: 696-700.
 46. WILSON RF, CHRISTENSEN BV, OLIVARI MT, SIMON A, WHITE CW, LAXSON DD: *Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans*. Circulation 1991; 83: 1210-1220.
 47. KAYE DM, ESLER M, KINGWELL B, MCPHERSON G, ESMORE D, JENNINGS G: *Functional and neurochemical evidence for partial cardiac sympathetic reinnervation after cardiac transplantation in humans*. Circulation 1993; 88: 1110-1118.
 48. WENGER N, HASKELL W, KANTER K, SQUIRES R, YUSUF S: *Ad Hoc Task Force on Cardiac Rehabilitation*. Approved by the ACC Executive Committee in December 1990. Bethesda, MD 20814; 800/257-4740.
 49. GOBLE A, WORCESTER M: *Best Practice Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention*. Heart Research Centre. Department of Human Services Victoria. April 1999.
 50. DE JONGE N, KIRKELS H, LAHPOR J, KLÖPPING C, HULZEBOS E: *Exercise Performance in Patients With End-Stage Heart Failure After Implantation of a Left Ventricular Assist Device and After Heart Transplantation An Outlook for Permanent Assisting?* J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1794-9.

