

Editorial

Incompetencia cronotrópica: redescubriendo fenotipos en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada



Chronotropic incompetence: rediscovering phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction

Santiago Jiménez-Marrero^{a,b}, Raúl Ramos^{a,b} y Josep Comín-Colet^{a,b,c,*}^a Unidad Multidisciplinar de Insuficiencia Cardiaca Comunitaria (UMICO), Programa Territorial de Insuficiencia Cardiaca integrada en Área Metropolitana Sur de Barcelona, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^b Grupo de Investigación BIOHEART, Instituto de investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^c Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 27 de diciembre de 2022

La frecuencia cardiaca (FC) es reflejo del equilibrio entre las fracciones simpática y parasimpática de nuestro sistema nervioso autónomo, y el cronotropismo es el efecto que en ella tiene alguna sustancia o situación^{1,2}. Así, la respuesta cronotrópica se definiría como la capacidad de adaptar la FC al nivel de actividad o demanda metabólica del organismo³. En sujetos sanos, el consumo de oxígeno aumenta hasta cuatro veces durante un ejercicio aeróbico máximo, y el aumento de la FC origina más de la mitad de dicho efecto, por delante de los aumentos de la difusión arteriovenosa de oxígeno a nivel periférico y del volumen sistólico, en este orden¹. El aumento de la FC durante el ejercicio físico se considera un reflejo fisiológico fundamental y es la principal causa de que aumente el gasto cardiaco durante el esfuerzo, especialmente en fases intermedias-finales. Por lo tanto, partiendo de este concepto, se define la incompetencia cronotrópica como la incapacidad de aumentar la FC en respuesta a una mayor demanda o actividad, pudiendo ser uno de los contribuyentes de la intolerancia al esfuerzo^{1,2}.

En la literatura cardiovascular y la relacionada con la fisiología del ejercicio, ha habido diferentes definiciones para la incompetencia cronotrópica con la intención de establecer un criterio objetivo. Sin embargo, esta manera desigual de concretar dicho concepto ha resultado, a su vez, un probable obstáculo en la evidencia científica hasta el momento, debido a una falta de consistencia¹. Como ejemplo, en el artículo de Coman et al. se estudió a unos 1.500 pacientes con marcapasos; aplicando a este estudio 5 definiciones diferentes de incompetencia cronotrópica, la prevalencia varió entre el 34 y el 87%⁴. La incompetencia cronotrópica clásicamente se ha diagnosticado usando la incapacidad de llegar a un porcentaje de la FC máxima teórica durante una prueba de esfuerzo incremental; los límites más utilizados son del 85 o el 80% y, menos habitual, el 70%. Estas estimaciones están basadas en la fórmula de FC máxima teórica «220 – edad», descrita

en la década de los 60 por Astrand et al.⁵ y ampliamente utilizada en la práctica clínica a pesar de sus conocidas limitaciones por la amplia variabilidad entre sujetos, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica y/o tratados con betabloqueantes^{1,2}. Otra manera de definir la incompetencia cronotrópica, más recomendada y utilizada en la literatura actual, es introducir en la ecuación la FC en reposo y su diferencia con la FC máxima obtenida, conocida como la reserva de la FC. Según esto, se definiría la incompetencia cronotrópica como la incapacidad de alcanzar el 80% de la reserva de la FC en una prueba de esfuerzo máxima; la fórmula más utilizada actualmente es^{1,2}:

$$[(FC \text{ máxima} - FC \text{ reposo}) / ((220 - \text{edad}) - FC \text{ en reposo})]$$

Es importante destacar que, antes de concluir que el paciente tiene insuficiencia cronotrópica, hemos de asegurarnos que la prueba de esfuerzo realizada haya sido máxima. Actualmente, la forma más objetiva de medir el nivel de esfuerzo durante el ejercicio es mediante el cociente respiratorio (*respiratory exchange ratio* [RER]) en una prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Se considera que un cociente < 1,05 en el pico de esfuerzo máximo indica esfuerzo submáximo, por lo que en estos casos se debe establecer con cautela la etiqueta de incompetencia cronotrópica^{1,2}.

En este momento, se considera que el método de referencia para medir o establecer la capacidad funcional, tanto de individuos sanos como de pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) u otras enfermedades, es la prueba de esfuerzo cardiopulmonar⁶. La incompetencia cronotrópica es frecuente en los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Está descrita en la evidencia científica actual una relación con la intolerancia al ejercicio y con efectos negativos en la calidad de vida y es un factor predictivo independiente de eventos cardiovasculares adversos y de la mortalidad en general, tanto en población asintomática como en pacientes con cardiopatía isquémica y con IC^{1,2}.

En el reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología* por Palau et al.⁷, los autores incluyeron a 133 pacientes con IC y fracción de eyección conservada (IC-FEc) de un mismo centro, estables y en ámbito ambulatorio, con la intención de

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.08.002>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcomin@bellvitgehospital.cat (J. Comín-Colet).

@SantijM_Cardio @_RamosR

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.11.008>

0300-8932/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

evaluar la respuesta de la FC en una prueba de esfuerzo cardiopulmonar máxima. El índice cronotrópico se calculó con la fórmula ya mencionada. Se clasificó a los pacientes en 2 subgrupos en función de si estaban en ritmo sinusal o en fibrilación auricular (FA). El objetivo principal del estudio fue empeoramiento de la IC según la necesidad de administrar diurético intravenoso; se establecieron otros objetivos secundarios como mortalidad por todas las causas o ingresos por IC. En cuanto a los resultados, el seguimiento medio fue 2,4 años y los pacientes en FA tenían unas características basales que indican una IC más avanzada —principalmente mayores concentraciones de NT-proBNP (325 frente a 10.095 pg/ml; $p < 0,001$) y más uso de furosemida (el 41,5 frente al 67,7%; $p = 0,002$)—. Sin embargo, no hubo diferencias en clase de la *New York Heart Association* (NYHA), consumo máximo de oxígeno, FC en reposo ni índice cronotrópico en ambos subgrupos, así como en tratamiento con betabloqueantes, que rozaba el 90% en ambos subgrupos. En cuanto al objetivo principal del estudio, no hubo una asociación significativa entre los eventos de empeoramiento de la IC ni en la mortalidad por todas las causas con el índice cronotrópico en el conjunto de la población estudiada.

Sin embargo, dicotomizando el índice cronotrópico en función de la mediana ($< 0,4$ frente a $\geq 0,4$), se apreció una diferencia significativa respecto a las tasas empeoramiento de la IC por debajo de 0,4 en los pacientes en ritmo sinusal, mientras que en los pacientes con FA había una tendencia no significativa en sentido contrario. Finalmente, en el análisis multivariado ajustado, se evidenció un efecto pronóstico a través del índice cronotrópico para el objetivo principal del estudio. Es decir, en los pacientes en ritmo sinusal se apreció que un índice cronotrópico más bajo se asociaba con mayor riesgo de eventos de IC, mientras que para los pacientes en FA fue al contrario, FC más elevadas se asociaban con mayor necesidad de diurético intravenoso; dichas asociaciones fueron lineales y significativas. Este efecto se apreció también en el mismo sentido para hospitalizaciones por IC, sin alcanzar la significación estadística para mortalidad. Los autores concluyen que la respuesta cronotrópica estaba asociada con mayor riesgo de eventos de empeoramiento de la IC en función del ritmo (ritmo sinusal frente a FA) en pacientes estables y ambulatorios con IC-FEC.

Una característica clínica común para todos los pacientes con IC es una significativa reducción en la capacidad física, con una disminución del 15–40% del consumo máximo de oxígeno respecto a sus controles de la misma franja de edad. Esto ocurre tanto en la IC-FEC, como se aprecia en este trabajo, como con reducida, donde existe más evidencia^{1,2,8}. Desde un punto de vista fisiopatológico, la reducción del gasto cardiaco en los pacientes con IC se ha atribuido habitualmente a una reducción de su volumen sistólico, consecuencia de la afección cardiaca estructural como disfunción sistólica, diastólica, valvulopatías, etc. Esta reducción del volumen sistólico provocaría un aumento de la FC compensatoria de la reducción del gasto cardiaco durante el ejercicio, por lo que normalmente se encuentra FC en reposo más altas que en los pacientes sin IC⁹, debido principalmente a los mecanismos fisiopatológicos del sistema nervioso autónomo, en los que predominaría la actividad simpática por encima de la parasimpática. En la misma línea, se ha establecido que, a medida que progresa la gravedad de la IC, se necesita más cantidad de noradrenalina para aumentar la FC; clásicamente se ha asociado este mecanismo con la disminución de la densidad de receptores beta y una desensibilización de estos a las concentraciones de catecolaminas circulantes^{10,11}.

Otro aspecto fundamental a tener en cuenta en esta población es la medicación, tal y como se ha evaluado en trabajos previos de este mismo grupo¹². Un número no despreciable de tratamientos cardiovasculares tienen un efecto directo en la FC. El ejemplo más

conocido son los betabloqueantes, pero también son fármacos que considerar otros como la ivabradina, la digoxina, los antagonistas del calcio no dipiridínicos y diferentes antiarrítmicos. Paradójicamente, en algunos estudios^{13,14} no se apreció diferencia entre los pacientes con IC tratados con betabloqueantes y los que no los tomaban; es decir, se apreció similar número de casos de incompetencia cronotrópica independientemente del uso de estos fármacos. Se postuló que este hecho podría deberse a la población estudiada, ya que el efecto de los betabloqueantes es menor en fases avanzadas de la enfermedad²; este fenómeno podría explicar una menor tolerancia a ellos o un menor cociente entre respuesta cronotrópica y concentración de catecolaminas. Existe una controversia no bien explicada con los betabloqueantes en la IC, pues son fármacos con demostrado beneficio pronóstico en la IC con fracción de eyección reducida que, a su vez, se han demostrado ser causa de incompetencia cronotrópica y empeoramiento de los eventos en IC. En un metanálisis de distintos ensayos clínicos con betabloqueantes en IC, se apreció que el efecto de disminución de la mortalidad de estos fármacos estaba relacionado con la disminución de la FC en reposo, mientras que una FC máxima más baja a su vez se asoció con peor pronóstico¹⁵, lo que explicaría esta controversia. En cualquier caso, en la literatura actual aún no está establecido un punto de corte para definir insuficiencia cronotrópica en pacientes con IC en tratamiento cronotrópico negativo. Aunque en el trabajo referido el límite de índice cronotrópico de 0,4 parece una elección arbitraria (basada en la mediana de la población estudiada), esta cifra podría aportar evidencia para la definición de incompetencia cronotrópica en pacientes con IC-FEC, dado que se asoció con eventos en pacientes en ritmo sinusal, de los que estaban con este tratamiento cerca del 90%.

Teniendo en cuenta los aspectos previos, establecer la prevalencia de la incompetencia cronotrópica en los pacientes con IC es todo un reto; existe una gran variabilidad en la literatura, con oscilaciones según su definición desde el 25 al 70%¹. Usando la fórmula tradicional de FC máxima teórica ($220 - \text{edad}$), la prevalencia oscila del 42 al 61%, mientras que con la fórmula propuesta, que incluye la FC en reposo $-\left[\frac{(FC \text{ máxima} - FC \text{ reposo})}{((220 - \text{edad}) - FC \text{ reposo})}\right]$, la prevalencia es aún mayor, pero con un intervalo más estrecho, un 72–84% de los pacientes con IC². La incompetencia cronotrópica en la IC se ha asociado directamente con mortalidad, hospitalización y peor calidad de vida en pacientes con este síndrome en distintos trabajos desde los años ochenta^{1,2}, si bien la causalidad no está esclarecida. A pesar de ello, consideramos que la evaluación del cronotropismo en nuestros pacientes es infrecuente en la práctica clínica diaria, al menos en nuestro entorno. Esto puede deberse, en parte, a sus múltiples definiciones, los sesgos de confusión que pudieran generar el envejecimiento y la medicación para identificarla y/o la necesidad de realizar pruebas de esfuerzo formales para el diagnóstico definitivo.

Hay que felicitar a los autores por la valentía de realizar un estudio en una cohorte de pacientes con IC-FEC, estudios habitualmente poco agradecidos por ser una población muy heterogénea y que, hasta hace muy poco (con las recientes publicaciones de los ensayos clínicos de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2), no disponían de evidencia de tratamiento específico. Llama la atención que el objetivo principal escogido haya sido la descompensación de la IC (necesidad de diurético intravenoso), dado que la manifestación clínica más natural de la insuficiencia cronotrópica lleva a pensar más en calidad de vida, capacidad funcional o síntomas referidos por el paciente. En cualquier caso, se trata de un objetivo exigente y con resultados finalmente favorables, en concordancia con la evidencia previa sobre la incompetencia cronotrópica y eventos adversos en pacientes con IC-FEC.

Este artículo abre la puerta a reconsiderar un concepto clásico pero poco utilizado en nuestra práctica clínica habitual: evaluar la respuesta cronotropa en los pacientes con IC-FEC. En nuestra opinión, sería un aspecto clave para intentar clasificar distintos fenotipos dentro de este síndrome y podría ser una diana terapéutica alternativa al tratamiento de la congestión. En este sentido, habría que considerar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar para todos estos pacientes, si no hay contraindicación; esto nos permitiría evaluar su capacidad física y orientar cuál es la causa principal de sus síntomas. En pacientes en ritmo sinusal tratados con betabloqueantes, en caso de que se evidenciara una pobre respuesta cronotropa, se podría disminuir la dosis o suspender el tratamiento cronotrópico negativo, en ocasiones iniciados sin una evidencia científica clara o como antihipertensivos y mantenidos por inercia terapéutica; esto ya ha sido propuesto por este mismo grupo de autores en trabajos previos¹². En pacientes en FA, en cambio, a pesar de la ausencia de beneficio de los betabloqueantes en general, se podría plantear este tratamiento para aquellos en quienes se demuestre un elevado índice cronotrópico, con el objetivo de controlar la FC.

El índice cronotrópico puede ser una herramienta/un objetivo útil para poner un poco de orden en el cajón de sastre que suele ser la IC-FEC. La evidencia previa y la aportación de este trabajo enfocan cada vez más a una identificación individualizada de nuestros pacientes con IC, donde el ritmo (sinusal frente a FA) y los resultados de una prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno pueden llevarnos a tomar unas decisiones u otras de manera específica y alejarnos de tratar a todos los pacientes con IC-FEC de una misma manera. Probablemente, la única intervención de la que se beneficiarían todos y cada uno de los pacientes con IC es de la inclusión en un programa de rehabilitación cardíaca; aunque, una vez más, habría que adaptar el programa a las particularidades de cada paciente. Existe amplia evidencia que ha demostrado un aumento de la FC máxima en pacientes con IC a los que se trata según programas de entrenamiento de ejercicio físico, si bien el mecanismo por el cual aumenta el pico de FC no está totalmente dilucidado. En un metanálisis de 35 estudios aleatorizados de pacientes con IC y rehabilitación cardíaca, se apreció un aumento de FC respecto a la previa al entrenamiento^{2,16}.

A pesar de la clara asociación entre incompetencia cronotrópica y eventos adversos en pacientes con IC, la causalidad no está establecida. No está claro si la insuficiencia cronotrópica es causa o consecuencia de la capacidad funcional limitada de estos pacientes². Establecer este hecho sería fundamental, ya que, si la incompetencia cronotrópica es la causa, sería una diana terapéutica atractiva, ya sea con suspensión o reducción de fármacos bradicardizantes o implante de dispositivos implantables con sensores de actividad.

Este artículo ha pretendido ahondar en la definición, los mecanismos, el diagnóstico y el tratamiento de la incompetencia cronotrópica, con especial énfasis en su papel destacado en la IC. La incompetencia cronotrópica es frecuente y puede diagnosticarse mediante métodos objetivos, ampliamente disponibles y sin grandes inversiones económicas. Asimismo, es potencialmente tratable y su evaluación y abordaje probablemente puedan conducir a mejoras significativas en la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, así como disminución de las hospitalizaciones o incluso de la mortalidad. Se hace imprescindible ampliar el uso de

la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en nuestra práctica clínica diaria y se enfatiza en la importancia de los programas de rehabilitación cardíaca.

Por último, nos gustaría agradecer a Palau et al. por este trabajo y las aportaciones realizadas a los pacientes con IC-FEC, centrando los esfuerzos en una mejor definición del fenotipo para avanzar hacia una medicina individualizada y de precisión.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que este trabajo no ha recibido ninguna financiación externa.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123:1010-1020.
2. Zweerink A, van der Lingen ACJ, Handoko ML, van Rossum AC, Allaart CP. Chronotropic Incompetence in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004969.
3. Segen's Medical Dictionary. Chronotropic response. Disponible en: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/chronotropic+response>. Consultado 15 Oct 2022.
4. Coman J, Freedman R, Koplan BA, et al. LIFE Study Results. A blended sensor restores chronotropic response more favorably than an accelerometer alone in pacemaker patients: the LIFE study results. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;11:1442.
5. Astrand PO. Physical performance as a function of age. *JAMA*. 1968;205:729-733.
6. Fleg JL, Piña IL, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 2000;102:1591-1597.
7. Palau P, Domínguez E, Seller J, et al. Chronotropic index and long-term outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Esp Cardiol*. 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2022.08.003>.
8. Sullivan MJ, Hawthorne M. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 1995;28:1-22.
9. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107:1210-1225.
10. Hirsh BJ, Mignatti A, Garan AR, et al. Effect of β -blocker cessation on chronotropic incompetence and exercise tolerance in patients with advanced heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5:560-565.
11. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation*. 1989;80:314-323.
12. Palau P, Seller J, Domínguez E, et al. Effect of β -Blocker Withdrawal on Functional Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:2042-2056.
13. Jorde UP, Vittorio T, Kasper ME, et al. Chronotropic incompetence, beta-blockers, and functional capacity in advanced congestive heart failure: time to pace? *Eur J Heart Fail*. 2008;10:96-101.
14. Phan T, Shivu G, Weaver R, Ahmed I, Frenneaux M. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:29-34.
15. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Metaanalysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009;150:784-794.
16. Van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:841-850.