

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó tras la aprobación del comité de ética del centro coordinador. Se eximió de la obtención de un consentimiento informado por el carácter observacional y retrospectivo del estudio. Para el presente trabajo no se implementaron las guías SAGER, lo cual es una limitación del estudio.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se empleó inteligencia artificial para el presente trabajo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

D. Cordero Pereda y C. de Rueda Panadero contribuyeron por igual a este trabajo como primeros autores elaborando la versión inicial del manuscrito. D. Cordero Pereda y J. Álvarez-García concibieron y diseñaron el estudio, además de analizar los datos. C. de Rueda Panadero, J. de Juan Bagudá, M. Gómez Bueno y A. Robles-Mezcua obtuvieron e interpretaron los datos y participaron en la revisión crítica y la discusión. Todos los autores dieron su aprobación final para la versión a publicar.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses en relación con el estudio.

ANEXO. CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES QUE PARTICIPARON EN EL PROYECTO

Los autores garantizan que los siguientes investigadores se hacen responsables de los datos contenidos en este trabajo: David Cordero Pereda, Clemencia de Rueda Panadero, Susana del Prado Díez, Marta Jiménez-Blanco Bravo, Paloma Remior Pérez, Sandra González Martín, Claudio Gandarias Zúñiga, José Luis Zamorano Gómez y Jesús Álvarez-García, del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Javier de Juan Bagudá y Rafael Salguero Bodes, del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; Manuel Gómez Bueno y Javier Segovia Cubero, del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; Ainhoa Robles-Mezcua y José Manuel García Pinilla, del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, y José Cordero Guevara, del Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, Vitoria.

David Cordero Pereda^{a,b,*,◇}, Clemencia de Rueda Panadero^{a,b,◇}, Javier de Juan Bagudá^{c,f}, Manuel Gómez Bueno^d, Ainhoa Robles-Mezcua^{a,e} y Jesús Álvarez-García^{a,b}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^dServicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^eServicio de Cardiología, Área del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA Plataforma BIONAND), Málaga, España

^fDepartamento de Medicina, Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: davidcorderopereda@gmail.com (D. Cordero Pereda).

◇ Ambos autores han contribuido por igual al manuscrito.

✉ j_alvarezgarcia (J. Álvarez-García)

BIBLIOGRAFÍA

- Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, et al. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Fail.* 2015;3:487-496.
- Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, et al. Baroreflex Activation Therapy in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1-13.
- Schmidt R, Rodrigues CG, Schmidt KH, Irigoyen MCC. Safety and efficacy of baroreflex activation therapy for heart failure with reduced ejection fraction: a rapid systematic review. *ESC Heart Fail.* 2020;7:3-14.
- Guckel D, Eitz T, El Hamriti M, et al. Baroreflex activation therapy in advanced heart failure therapy: insights from a real-world scenario. *ESC Heart Fail.* 2023;10:284-294.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895-e1032.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.09.013>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Frecuencia cardíaca basal en reposo y respuesta a un programa domiciliario de entrenamiento de la musculatura inspiratoria en COVID persistente



Baseline resting heart rate and responsiveness to a home-based inspiratory muscle training program in long COVID

Sr. Editor:

Las personas con COVID persistente pueden presentar alteraciones de la frecuencia cardíaca (FC), como una FC en reposo (FC-

reposo) elevada o una disminución de la variabilidad de la FC, entre otras anomalías. Se cree que estas alteraciones de la dinámica de la FC están ligadas a una disfunción latente del sistema nervioso autónomo y se asocian con un mayor número de síntomas referidos por los pacientes^{1,2}.

En condiciones fisiológicas normales, el diafragma desempeña un papel fundamental en la modulación de la variabilidad de la FC y en la regulación del tono simpático³. La evidencia previa ha sugerido que una mejora de la función muscular podría tener un efecto beneficioso en la función cardiovascular y en el restablecimiento del equilibrio simpaticovagal facilitado por la modulación

Tabla 1

Características basales de los pacientes a quienes se aplicó el EMI estratificados según la mediana de frecuencia cardiaca inicial

Variables	Todos los pacientes	FC inicial \geq 77 lpm	FC inicial $<$ 77 lpm	p
N.º (%)	13 (100)	7 (53,8)	6 (46,2)	
<i>Parámetros demográficos y antecedentes patológicos</i>				
Edad (años)	55 [43-56]	55 [41-65]	49 [43-56]	0,617
Mujeres (%)	7 (53,8)	2 (28,6)	5 (83,3)	0,048
IMC(kg/m ²)	29 [26-32]	29 [26-30]	30 [22-38]	0,047
Hipertensión	1 (7,7)	1 (14,3)	0 (0)	0,335
Fumador actual	1 (7,7)	0 (0)	1 (16,7)	0,250
Exfumador	4 (30,8)	2 (28,6)	2 (33,3)	0,853
Duración de la estancia en el hospital (días)	6 [5-15]	15 [6-18]	5 [5-6]	0,074
Tratamiento con corticoides	12 (92,3)	6 (85,7)	6 (100)	0,253
<i>Constantes vitales, valores analíticos, parámetros ecocardiográficos y presión inspiratoria máxima</i>				
Presión arterial sistólica (mmHg)	120 (110-122)	110 (110-126)	120 (110-122)	0,520
Presión arterial diastólica (mmHg)	60 [60-66]	60 [60-70]	60 [60-65]	0,317
Hemoglobina (g/dl)	14,6 \pm 1,4	15,1 \pm 1,6	14,1 \pm 0,9	0,210
PCR (mg/l)	1,8 [0,8-3]	2,4 [0,8-3,9]	1,3 [0,7-]	0,865
NT-proBNP (pg/ml)	30 [18-36]	18 [11-42]	33 [30-36]	0,224
FEVI (%)	63,6 [61,3-69,3]	64 [62,6-71]	62,5 [60,6-68,5]	0,284
PAPS (mmHg) ^a	25 [22,5-31,5]	30 [25-33]	22 [20-25]	0,074
PIM (cmH ₂ O)	80 [65,7-101]	95 [66,4-105]	70,9 [61,5-92]	0,198
<i>Variables de PECP</i>				
Tiempo de ejercicio (s)	615 [515-751]	640 [514-756]	574 [515-720]	0,082
Frecuencia cardiaca máxima (lpm)	148 [127-163]	148 [130-169]	138 [124-163]	0,432
Índice cronotrópico ^b	0,72 [0,58-0,89]	0,87 [0,59-0,91]	0,65 [0,55-0,75]	0,475
Presión arterial sistólica máxima (mmHg)	160 [146-170]	160 [140-190]	148 [146-170]	0,758
CIR	1,12 [1,1-1,16]	1,13 [1,1-1,16]	1,1 [1,1-1,13]	0,520
VO ₂ máximo (ml/kg/min)	16,9 [15,5-21,1]	17,6 [15,5-21,1]	15,7 [13,8-27,5]	0,522
pp-VO ₂ máximo (%)	76,8 [64-87,6]	67 [61-90]	84 [77-87]	0,317
Pendiente de VE/VCO ₂	28,3 [24,5-29,1]	28,5 [22,3-34,4]	27,9 [25,7-29]	0,886

CIR, cociente de intercambio respiratorio; FC, frecuencia cardiaca; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; IMC, índice de masa corporal; lpm, latidos por minuto; NT-proBNP, propéptido natriurético tipo B aminoterminal; PAPS, presión arterial pulmonar sistólica; PCR, proteína C reactiva; PECP, prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PIM, presión inspiratoria máxima; pp-VO₂ máximo, porcentaje del consumo máximo de oxígeno predicho; VE/VCO₂, eficiencia ventilatoria; VO₂ máximo, consumo máximo de oxígeno.

Los datos se expresan en forma de número (%), media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. Se compararon las variables iniciales de los distintos grupos de tratamiento con la prueba de la *t* de Student para datos no emparejados, la prueba de la *U* de Mann-Whitney o la prueba de la χ^2 según procediera.

^a Datos disponibles en 8 pacientes (5 del grupo de FC inicial \geq 77 lpm y 3 del grupo de FC inicial $<$ 77 lpm).

^b Fórmula del índice cronotrópico = FC-máxima - FC-reposo / [(220-edad) - FC-reposo].

del ergorreflejo⁴. Teniendo en cuenta estas consideraciones, se plantea la hipótesis de que, en las personas con COVID persistente que tienen indicadores indirectos de un tono simpático inicial más elevado, la mejora de la función de los músculos respiratorios mediante el entrenamiento de musculatura inspiratoria (EMI) podría aumentar en mayor medida la tolerancia a la actividad física gracias a una regulación de la activación simpática. El objetivo de este subestudio *a posteriori* del ensayo InsCOVID fue evaluar la influencia de la FC-reposo sobre la capacidad de respuesta a un programa de EMI de 12 semanas por lo que respecta al consumo máximo de oxígeno (VO₂ máximo) en pacientes con COVID persistente.

El ensayo InsCOVID fue un ensayo clínico llevado a cabo en un solo centro, con un diseño enmascarado para los evaluadores, en el cual participaron 26 pacientes con COVID persistente. En este ensayo se investigó la repercusión de un EMI domiciliario de 12 semanas, en comparación con la asistencia habitual en práctica clínica sobre el VO₂ máximo en personas con síntomas persistentes tras una hospitalización por neumonía grave causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo 2 (SARS-CoV-2). El diseño y los objetivos principales del ensayo se registraron en

Clinical Trials (NCT05279430) y se han publicado con anterioridad^{5,6}. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes y el ensayo fue aprobado por el comité de ética de investigación local según lo establecido en la Declaración de Helsinki y en la normativa nacional.

Los criterios de inclusión para los participantes en el estudio fueron los siguientes: *a*) adultos sintomáticos que hubieran sido hospitalizados con anterioridad a causa de una neumonía por SARS-CoV-2; *b*) un mínimo de 3 meses después del alta hospitalaria, y *c*) consentimiento informado. Los criterios de exclusión principales fueron los siguientes: *a*) incapacidad de realizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) máxima basal; *b*) cardiopatía estructural, valvulopatía o disfunción diastólica estimada mediante ecocardiografía bidimensional; *c*) enfermedad pulmonar importante; *d*) existencia de angina o isquemia durante la PECP; *e*) enfermedad renal crónica (filtración glomerular $<$ 60 ml/min/1,73 m²); *f*) anemia (concentración de hemoglobina $<$ 12 g/dl en mujeres y $<$ 13 g/dl en hombres), y *g*) tratamiento con fármacos cronotrópicos negativos o personas portadoras de un marcapasos.

La intervención de EMI se inició con unas instrucciones de respiración diafragmática inicial utilizando un dispositivo que

ofrece resistencia a la musculatura inspiratoria. A continuación, los pacientes siguieron un programa de entrenamiento domiciliario que incluía 2 sesiones diarias de 20 minutos a lo largo de 12 semanas, con un nivel de resistencia fijado en el 25-30% de su presión inspiratoria máxima. Las evaluaciones semanales realizadas por un fisioterapeuta permitieron introducir ajustes en los parámetros de resistencia.

Se evaluó la capacidad funcional máxima con el empleo de una PECP incremental y limitada por los síntomas en una bicicleta ergonómica. Se determinó la FC en reposo y en el esfuerzo máximo (FC-esfuerzo). La respuesta de la FC durante la PECP se evaluó mediante la fórmula del índice cronotrópico (IxC) = $FC\text{-máxima} - FC\text{-reposo} / [(220\text{-edad}) - FC\text{-reposo}]$.

Se utilizó un modelo de regresión lineal mixto para analizar los cambios del VO_2 máximo entre los tratamientos. Se incluyeron como covariables los valores de edad inicial, sexo, hemoglobina, índice de masa corporal (IMC), presión inspiratoria máxima inicial y los valores iniciales de VO_2 máximo. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa STATA 17.0 (StataCorp LP, College Station, EE. UU.).

No hubo diferencias significativas basales entre los diversos grupos de tratamiento en el ensayo InsCOVID⁵. En la **tabla 1** se presentan las características basales según la mediana de FC-reposo de los pacientes asignados al grupo de EMI. La mediana de edad fue de 55 (43-56) años y el 46,2% de los participantes fueron mujeres. Globalmente, los pacientes con una FC-reposo más alta eran predominantemente hombres y tenían un IMC inferior, sin que se apreciaran otras diferencias significativas.

En comparación con los pacientes del grupo de asistencia habitual, los pacientes asignados al grupo de EMI mostraron un mayor incremento del VO_2 máximo a las 12 semanas si presentaban una FC-reposo más alta en la situación basal (valor de p para la comparación de los grupos = 0,011), como se muestra en la **figura 1**.

Por lo que respecta a la respuesta de la FC al tratamiento, se observó un aumento estadísticamente significativo tanto de la FC-máxima como del IxC ($\Delta + 11,42$; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,33-22,5; $p = 0,044$ y $\Delta + 0,13$, IC95%, 0,01-0,26; $p = 0,046$, respectivamente) en el grupo de EMI en comparación con el grupo de AH. A las 12 semanas no hubo diferencias significativas con el tratamiento por lo que respecta a la FC-reposo en el grupo de EMI en comparación con el grupo de AH ($\Delta - 3,85$; IC95%, - 15,8 a 8,06; $p = 0,509$).

El resultado principal de este subestudio es que la FC-reposo inicial está relacionada con la respuesta de mejora de la capacidad aerobia máxima tras un EMI. Además, se observó una mejora significativa de la respuesta de la FC al ejercicio. Globalmente, estos resultados resaltan el papel del EMI como tratamiento sencillo y útil para mejorar la capacidad aerobia en los pacientes con COVID persistente, sobre todo en los que tienen una FC-reposo más alta. Cabe destacar que los pacientes que presentaron una FC-reposo más alta y una mayor mejora de la capacidad funcional fueron, en su mayor parte, hombres con un IMC más bajo. Los resultados presentados en este caso aportan una perspectiva importante respecto a los trabajos previos⁶ ya que esclarecen qué pacientes obtienen un mayor beneficio con el empleo del EMI.

A pesar de la falta de un conocimiento claro de los mecanismos precisos a través de los cuales el EMI mejora la capacidad de ejercicio en las personas con COVID persistente, se presupone que el EMI, facilitado por la modulación del sistema nervioso autónomo cardíaco y periférico, puede mejorar la respuesta de la FC al ejercicio, así como el ergorreflejo muscular^{3,4}, con la consiguiente mejora de la tolerancia al esfuerzo a corto plazo.

La principal limitación de este subestudio *a posteriori* es su pequeño tamaño muestral, que aumenta el riesgo de error de tipo II y reduce la potencia estadística para la detección de efectos significativos. No obstante, los resultados de este estudio aportan una perspectiva útil y justifican la realización de nuevas investigaciones sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a través de los cuales el EMI mejora la tolerancia al esfuerzo en los pacientes con COVID persistente y su posible aplicación en otros trastornos cardiovasculares.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado en parte por una subvención de la Sociedad Española de Cardiología, Investigación Clínica en Cardiología, subvención SEC 2021.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes y el comité de ética de investigación local aprobó el ensayo en consonancia con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y la normativa nacional. En la elaboración de este artículo se han tenido en cuenta los posibles sesgos de sexo/género.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores han leído y aprobado el original.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

Patricia Palau^{a,*}, Julio Núñez^{a,b}, Eloy Domínguez^a, Cristina Albiach^a, Paloma Marín^{a,c} y Laura López^d

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de València, Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Universitat de València, Valencia, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades

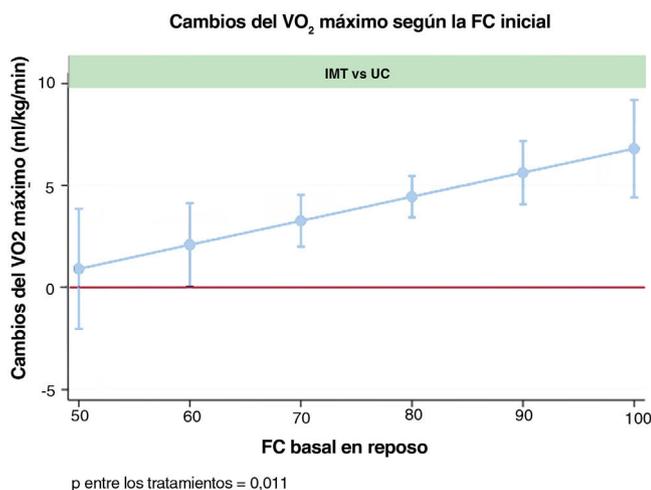


Figura 1. Cambios del VO_2 máximo según la FC basal en reposo. FC, frecuencia cardíaca; EMI, entrenamiento de musculatura inspiratoria; VO_2 máximo, consumo máximo de oxígeno; AH, asistencia habitual.

Cardiovasculares (CIBERCV), España

^cFacultad de Enfermería, Universitat de València, Valencia, España

^dFacultad de Fisioterapia, Universitat de València, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patri.palau@gmail.com (P. Palau).

✉ @PatriciaPalau1 (P. Palau).

BIBLIOGRAFÍA

1. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21:e63–e67.

- Pittaras AM, Faselis C, Doumas M, et al. Heart rate at rest, exercise capacity, and mortality risk in veterans. *Am J Cardiol*. 2013;112:1605–1609.
- Salah HM, Goldberg LR, Molinger J, et al. Diaphragmatic Function in Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1647–1659.
- Aimo A, Saccharo LF, Borrelli C, et al. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1458–1467.
- Palau P, Domínguez E, Sastre C, et al. Effect of a home-based inspiratory muscular training programme on functional capacity in patients with chronic COVID-19 after a hospital discharge: protocol for a randomized control trial (InsCOVID trial). *BMJ Open Respir Res*. 2022;9:e001255.
- Palau P, Domínguez E, González C, et al. Effect of a home-based inspiratory muscle training programme on functional capacity in postdischarged patients with long COVID: the InsCOVID trial. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9:e001439.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.10.004>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico de amiloidosis por transtirretina en pacientes con una miocardiopatía previa



Diagnosis of transthyretin amyloidosis in patients with established cardiomyopathy

Sr. Editor:

La amiloidosis cardiaca (AC) es una enfermedad grave y progresiva, más frecuente de lo que se sospechaba en un inicio, para la que se dispone de tratamientos que pueden modificar su pronóstico. Por lo tanto, su diagnóstico precoz es clave¹⁻³. La AC puede presentarse en un mismo paciente junto con otra miocardiopatía más frecuente y permanecer oculta durante años, lo que

compromete el pronóstico⁴. El conocimiento de las *red flags* (RF) (alertas) de la AC nos puede permitir un diagnóstico más precoz^{1,2}. Se presentan 3 casos en los que la AC no se consideró de inicio.

El primer caso es un varón de 73 años con enfermedad coronaria de tronco y 3 vasos revascularizada mediante cirugía. Se detectó hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) de 20 mm en el ecocardiograma, por lo que se completó el estudio con una cardi resonancia que confirmó HVI y mostró realce tardío de gadolinio (RTG) mesocárdico septal anterior. El paciente no tenía antecedentes familiares de miocardiopatía hipertrófica (MCH). Se realizó estudio genético mediante *next-generation sequencing* (NGS) de genes sarcóméricos y fenocopias, que detectó una variante patogénica en *TNNC1* (p.Ala8Val), lo que confirmó el diagnóstico de MCH. En el estudio familiar no se identificó a más

Tabla 1

Características de los pacientes

	Miocardiopatía inicial (edad al diagnóstico)	Variante genética identificada	Patogenicidad de la variante según ACMG	Familiares estudiados/portadores de la variante, n	Red flags de amiloidosis	Gammaografía ^{99m} Tc-DPD	BEM (sí/no)	Edad al diagnóstico amiloidosis
Caso 1	MCH no obstructiva (73 años)	<i>TNNC1</i> (p.Ala8Val)	Patogénica	3/0	<ul style="list-style-type: none"> • Signo de Popeye • Estenosis del canal lumbar • SGL reducido con conservación apical 	Grado 3	SÍ	77 años
Caso 2	MCH obstructiva (74 años)	<i>MYL3</i> (p.Met173Val)	Probablemente patogénica	1/0	<ul style="list-style-type: none"> • Signo de Popeye • Bloqueo auriculoventricular de primer grado • RTG difuso (RM) • Alteración de cinética de gadolinio (RM) • T1 nativo elevado (1.123 ms; Philips Ingenia 1,5 T) (RM) • VEC aumentado (66%) (RM) 	Grado 3	NO	78 años
Caso 3	Miocardiopatía por titina (76 años)	<i>TTN</i> (p.Trp19433*)	Patogénica	16/9	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome del túnel carpiano • Estenosis del canal lumbar • Hipotensión en paciente hipertensa previamente • Patrón de seudoinfarto y bajos voltajes en ECG • Estenosis aórtica • Derrame pericárdico ligero • RTG difuso (RM) • Alteración de cinética de gadolinio (RM) • T1 nativo elevado (1.103 ms; Philips Ingenia 1,5 T) (RM) • VEC aumentado (45%) (RM) 	Grado 1	NO	78 años

^{99m}Tc-DPD: tecnecio-99m con ácido-3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico; ACMG: American College of Medical Genetics; BEM: biopsia endomiocárdica; ECG: electrocardiograma; MCH: miocardiopatía hipertrófica; RM: resonancia magnética; RTG: realce tardío de gadolinio; SGL: strain global longitudinal; VEC: volumen extracelular.