

## Artículo original

## Índice cronotrópico y eventos adversos a largo plazo en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada



Patricia Palau<sup>a,\*</sup>, Eloy Domínguez<sup>b,\*</sup>, Julia Seller<sup>c</sup>, Clara Sastre<sup>a</sup>, Juan Sanchis<sup>a,d</sup>,  
 Laura López<sup>e</sup>, Vicent Bodí<sup>a,d</sup>, Pau Llàcer<sup>f</sup>, Gema Miñana<sup>a,d</sup>, Rafael de la Espriella<sup>a</sup>,  
 Antoni Bayés-Genís<sup>d,g,h</sup> y Julio Núñez<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de València, Valencia, España

<sup>b</sup>Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (Fisabio), Universitat Jaume I, Castellón, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Denia, Denia, Alicante, España

<sup>d</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>e</sup>Facultad de Fisioterapia, Universitat de València, Valencia, España

<sup>f</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>g</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>h</sup>Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 4 de junio de 2022

Aceptado el 2 de agosto de 2022

On-line el 28 de octubre de 2022

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

Respuesta cronotrópica

Respuesta de la frecuencia cardiaca al ejercicio

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Pronóstico

Ritmo electrocardiográfico

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Poco se sabe sobre la utilidad de la respuesta de la frecuencia cardiaca (FC) al ejercicio para la estratificación del riesgo en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (ICFEC). El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la respuesta de la FC al ejercicio y el riesgo de episodios de descompensación por insuficiencia cardiaca (DIC) en pacientes sintomáticos estables con ICFEC.

**Métodos:** Se trata de un estudio unicéntrico que incluyó a un total de 133 pacientes con ICFEC (NYHA II-III) tras la realización de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar máxima. La respuesta de la FC al ejercicio se evaluó mediante la fórmula del índice cronotrópico ( $I_{x}C$ ). Para el análisis se utilizó un método de regresión binomial negativa.

**Resultados:** La edad media fue de  $73,2 \pm 10,5$  años, el 56,4% eran mujeres y el 51,1% estaban en fibrilación auricular. La mediana de  $I_{x}C$  fue de 0,4 (0,3-0,55). Tras una mediana de seguimiento de 2,4 (1,6-5,3) años, se registraron un total de 146 DIC en 58 pacientes y 41 (30,8%) muertes. El  $I_{x}C$  no se asoció con eventos adversos (muerte,  $p = 0,319$ , y DIC,  $p = 0,573$ ) cuando se analizó de forma conjunta toda la muestra. Sin embargo, se encontró un efecto diferencial en función del ritmo electrocardiográfico para DIC ( $p$  para interacción = 0,002). El  $I_{x}C$  se asoció inversa y linealmente con el riesgo de DIC en aquellos pacientes con ritmo sinusal y de forma lineal y positiva con aquellos en fibrilación auricular.

**Conclusiones:** En pacientes con ICFEC, el  $I_{x}C$  se asoció diferencialmente con el riesgo de DIC en función del ritmo electrocardiográfico. Un  $I_{x}C$  más bajo surgió como un factor de riesgo para predecir un mayor riesgo de DIC en pacientes en ritmo sinusal. Por el contrario, un  $I_{x}C$  más alto identificó un mayor riesgo en aquellos pacientes en fibrilación auricular.

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

## Chronotropic index and long-term outcomes in heart failure with preserved ejection fraction

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Little is known about the usefulness of heart rate (HR) response to exercise for risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Therefore, this study aimed to assess the association between HR response to exercise and the risk of total episodes of worsening heart failure (WHF) in symptomatic stable patients with HFpEF.

**Methods:** This single-center study included 133 patients with HFpEF (NYHA II-III) who performed maximal cardiopulmonary exercise testing. HR response to exercise was evaluated using the chronotropic index ( $CI_x$ ) formula. A negative binomial regression method was used.

**Results:** The mean age of the sample was  $73.2 \pm 10.5$  years; 56.4% were female, and 51.1% were in atrial fibrillation. The median for  $CI_x$  was 0.4 [0.3-0.55]. At a median follow-up of 2.4 [1.6-5.3] years, a total of

## Keywords:

Heart failure with preserved ejection fraction

Chronotropic response

Exercise heart rate response

Cardiopulmonary exercise testing

Prognosis

Rhythm status

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

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

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónicos. patri.palau@gmail.com (P. Palau), yulnunez@gmail.com (E. Domínguez).

@yulnunezvilla @PatriciaPalau1

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

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

146 WHF events in 58 patients and 41 (30.8%) deaths were registered. In the whole sample,  $CI_x$  was not associated with adverse outcomes (death,  $P = .319$ , and WHF events,  $P = .573$ ). However, we found a differential effect across electrocardiographic rhythms for WHF events ( $P$  for interaction = .002).  $CI_x$  was inversely and linearly associated with the risk of WHF events in patients with sinus rhythm and was positively and linearly associated with those with atrial fibrillation.

**Conclusions:** In patients with HFpEF,  $CI_x$  was differentially associated with the risk of total WHF events across rhythm status. Lower  $CI_x$  emerged as a risk factor for predicting higher risk in patients with sinus rhythm. In contrast, higher  $CI_x$  identified a higher risk in those with atrial fibrillation.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

FA: fibrilación auricular  
 PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar  
 ICron: incompetencia cronotrópica  
 $I_xC$ : índice cronotrópico  
 ICFEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada  
 RS: ritmo sinusal

## INTRODUCCIÓN

La incompetencia cronotrópica (ICron), definida como una disminución de la respuesta de frecuencia cardíaca (FC) al ejercicio, se asocia a una peor capacidad funcional y peor calidad de vida en los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección conservada (ICFec)<sup>1,2</sup>. De igual modo, un FC en reposo creciente se ha relacionado con una menor capacidad funcional y constituye un factor desencadenante de las descompensaciones bien conocido<sup>3</sup>.

Varios estudios han revelado que la presencia de ICron en la IC con fracción de eyección reducida (ICFer) se asocia a un aumento de la mortalidad por cualquier causa y de las hospitalizaciones por cualquier causa<sup>4-7</sup>. Sin embargo, la evidencia que respalda el papel de la respuesta cronotrópica es más escasa en la ICFec. En consecuencia, el objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la respuesta cronotrópica en pacientes con ICFec sintomáticos estables y la descompensación por insuficiencia cardiaca (DIC) y si esta asociación se ve modificada o no por la presencia de fibrilación auricular (FA).

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

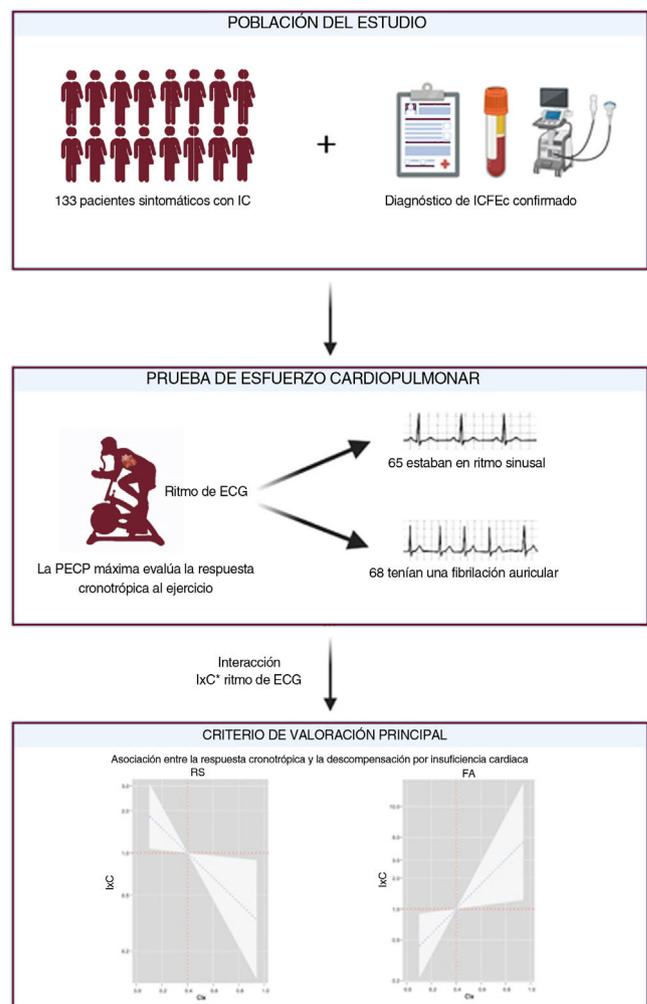
En este estudio se incluyó prospectivamente a 133 pacientes ambulatorios consecutivos con ICFec y una clase funcional II-III de la NYHA estable (figura 1). El estudio se realizó en un único centro de nivel terciario de España. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado y el protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigación siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y la reglamentación nacional.

Los pacientes candidatos para el estudio se seleccionaron de entre los visitados en la unidad ambulatoria especializada de IC. Todos los pacientes cumplían los siguientes criterios de inclusión: a) antecedentes previos de IC sintomática (clase funcional  $\geq$  II de la *New York Heart Association*); b) fracción de eyección ventricular izquierda normal (fracción de eyección  $> 0,50$  con el método de Simpson y diámetro telediastólico  $< 60$  mm); c) cardiopatía estructural (hipertrofia ventricular izquierda/agrandamiento auricular izquierdo) y/o disfunción diastólica estimada mediante ecocardiografía bidimensional; y d) estabilidad clínica, sin ingresos hospitalarios en los 3 meses previos. Se excluyó a los pacientes que no podían realizar una prueba de esfuerzo válida en la situación inicial, a los que tenían

miocardiopatías genéticas o restrictivas o una sospecha elevada de miocardiopatía hipertrófica o amiloide y a los que tenían cualquier trastorno médico previo, como angina inestable, infarto de miocardio o cirugía cardíaca en los 3 meses previos; enfermedad crónica metabólica, traumatológica/ortopédica o pulmonar (incluida la hipertensión arterial pulmonar, la enfermedad pulmonar tromboembólica crónica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada o grave); IC aguda descompensada; o cualquier otra comorbilidad con una esperanza de vida inferior a 1 año.

## Procedimientos

Se practicó a los pacientes una prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) máxima limitada por los síntomas, una ecocardiografía



**Figura 1. Figura central.** FA, fibrilación auricular;  $I_xC$ , índice cronotrópico; PECP, prueba de ejercicio cardiopulmonar; ICFec, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; CTI, cociente de tasas de incidencia; RS, ritmo sinusal.

grafía, así como la determinación de la clase de la NYHA percibida por el médico, una exploración clínica y análisis de laboratorio.

### Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Se realizó una monitorización de los pacientes con un electrocardiograma de 12 derivaciones y determinaciones de la presión arterial en la situación inicial y cada 2 minutos durante el ejercicio. Se clasificó a los pacientes según estuvieran en ritmo sinusal (RS) o presentarían una FA en el momento de la PECP.

Se evaluó la capacidad funcional máxima utilizando la prueba de esfuerzo cardiopulmonar incremental y limitada por los síntomas, en un ergómetro de bicicleta, empezando con una carga de trabajo de 10 W y aumentándola gradualmente en un protocolo de progresión con incrementos de 10 W cada 1 minuto. Definimos la capacidad funcional máxima en el momento en el que el paciente dejaba de pedalear a causa de síntomas y el cociente de intercambio respiratorio (CIR) era  $\geq 1,05$ . Los datos de intercambio de gases y las variables cardiopulmonares corresponden a promedios de valores obtenidos cada 10 segundos. El consumo máximo de oxígeno ( $VO_2$  máx) fue el valor máximo del promedio de consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) en 30 segundos. Una vez obtenido el  $VO_2$  máx, calculamos su porcentaje respecto al  $VO_2$  máx predicho ( $\%VO_2$  máx-p), que se definió como el porcentaje del  $VO_2$  máx predicho, ajustado respecto al sexo, la edad, el protocolo de ejercicio, el peso y la altura, según la ecuación de predicción estándar de Wasserman/Hansen.

La eficiencia ventilatoria se determinó midiendo la pendiente de la relación lineal entre la ventilación-minuto (VE) y la producción de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ) en toda la duración del ejercicio (pendiente  $VE/VCO_2$ ) y se consideró normal si la pendiente  $VE/VCO_2$  era  $< 30$ .

La respuesta de FC durante la PECP máxima se evaluó mediante la fórmula del índice cronotrópico ( $I_{x}C$ ) = FC máxima-FC en reposo/[ $(220$ -edad)-FC en reposo].

### Ecocardiografía

Se realizaron exploraciones de ecocardiografía Doppler en condiciones de reposo utilizando ecocardiografía bidimensional. Todos los parámetros, incluidos los parámetros de Doppler tisular, se determinaron según los criterios de la *European Society of Echocardiography*<sup>8</sup>.

### Biomarcadores

Se obtuvo una muestra de sangre en condiciones estandarizadas para determinar el perfil de biomarcadores. Se efectuaron determinaciones del péptido natriurético aminoterminal tipo B (NT-proBNP), el antígeno carbohidrato 125 (CA125), la filtración glomerular estimada, los electrolitos y la hemoglobina el mismo día que la PECP.

### Objetivos

Se tomó como objetivo de interés el número total de eventos de DIC. Además, se evaluó también la mortalidad por cualquier causa. Los eventos de DIC incluyeron las hospitalizaciones, las visitas en servicios de urgencias y las visitas ambulatorias no programadas. La definición de la DIC requería un agravamiento de los signos y síntomas de la enfermedad y la administración de diuréticos parenterales. La información sobre los eventos de DIC y sobre la supervivencia se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes en la unidad de IC, las salas hospitalarias, el servicio de urgencias y los

registros de las historias clínicas electrónicas. Los objetivos los evaluaron investigadores a los que se ocultaron las características de los pacientes en la situación inicial, incluidos los parámetros de PECP. Todos los pacientes incluidos fueron objeto de un seguimiento hasta noviembre del 2021. La duración mínima del seguimiento de los pacientes fue de 8,5 meses.

### Análisis estadístico

Las variables continuas y las cualitativas se presentan en forma de media  $\pm$  desviación estándar, mediana [rango intercuartílico (RIC)] o porcentajes. Se utilizó una regresión binomial negativa bivalente para evaluar la asociación independiente entre el  $I_{x}C$  como variable continua y los criterios pronósticos (eventos de DIC y mortalidad por cualquier causa). Para los criterios de valoración clínicos, la regresión binomial negativa bivalente evaluó la interacción entre el  $I_{x}C$  y el ritmo electrocardiográfico (RS frente a FA). Los valores obtenidos se presentan en forma de razón de tasas de incidencia (RTI). Todas las variables mencionadas en la [tabla 1](#) se evaluaron con fines pronósticos. La selección de las covariables para los modelos multivariantes finales se basó en la plausibilidad biológica y no solo en el valor de p. El supuesto de linealidad para las variables continuas se evaluó y transformó simultáneamente, si procedía, con el empleo de polinomios fraccionales. Además de nuestras variables de exposición ( $I_{x}C$  y la interacción  $FA \cdot I_{x}C$ ), las covariables incluidas en los modelos finales para los eventos de DIC fueron las siguientes: clase funcional de la NYHA en la situación inicial, exfumador, filtración glomerular estimada, péptido natriurético cerebral aminoterminal, fracción de eyección ventricular izquierda, volumen telesistólico ventricular izquierdo, volumen telediastólico ventricular izquierdo, índice de masa ventricular izquierda, volumen auricular izquierdo, tratamiento con bloqueadores beta y tratamiento con furosemida. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral  $< 0,05$ . Todos los análisis se realizaron con el programa Stata 15.1.

## RESULTADOS

La media de edad de la muestra fue de  $73,2 \pm 10,5$  años, con un 56,4% de mujeres, el 33,8% de pacientes en la clase III de la NYHA, la mayoría de los pacientes con antecedentes de hipertensión y 68 (51,1%) tenían una FA. La mayoría de los pacientes habían estado ingresados anteriormente en el hospital por una IC aguda (92%) y estaban en tratamiento con bloqueadores beta (88,7%). Por lo que respecta a los parámetros de la PECP, la mediana [p25-p75] de  $I_{x}C$ ,  $VO_2$  máx,  $\%VO_2$  máx-p y  $VE/VCO_2$  fue de 0,4 [0,3-0,55], 11 [9-13] ml/kg/min, 64,1 [53-74,4]% y 34,7 [31-38,9], respectivamente.

### Características iniciales estratificadas según el ritmo electrocardiográfico

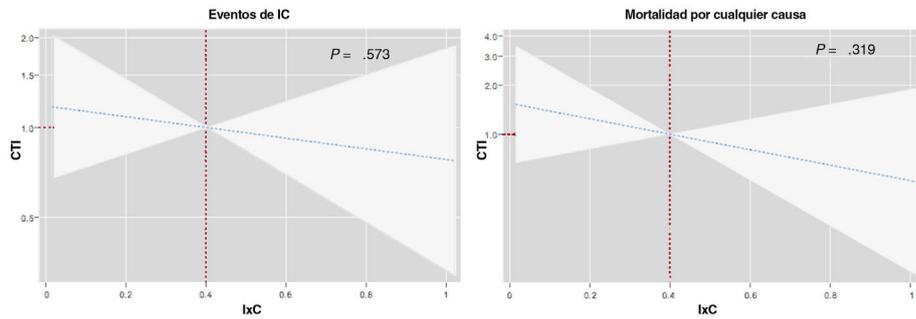
En la [tabla 1](#) se resumen las características iniciales estratificadas según el ritmo electrocardiográfico. En términos generales, los pacientes con FA presentaban una mayor prevalencia de ictus y datos indicativos de una enfermedad más avanzada (mayor presión arterial pulmonar sistólica, mayor volumen auricular izquierdo, menor presión arterial sistólica en el ejercicio máximo, mayores concentraciones de NT-proBNP y menor filtración glomerular estimada), tal como se muestra en la [tabla 1](#). De igual modo, los pacientes con FA estaban en tratamiento con más frecuencia con antagonistas de receptores de mineralocorticoides y con furosemida. Sin embargo, no hubo diferencias en la clase funcional de la NYHA en la situación inicial, el  $VO_2$  máx, la FC en reposo o el  $I_{x}C$  entre los distintos tipos de ritmo (RS frente a FA).

**Tabla 1**  
Características iniciales de la población estratificada según el estado del ritmo

	Total (n = 133)	RS (n = 65)	FA (n = 68)	p
<i>Variables demográficas y clínicas</i>				
Edad, años	73,2 ± 10,5	73,7 ± 8,6	72,7 ± 12	0,577
Mujeres	75 (56,4)	37 (56,9)	38 (55,9)	0,904
IMC, kg/m <sup>2</sup>	31,1 [28-34,3]	31,2 [28-34,2]	31 [27,7-34,8]	0,932
NYHA III/IV	45 (33,8)	17 (26,2)	28 (41,2)	0,067
Hipertensión	120 (90,2)	59 (90,7)	61 (89,7)	0,836
Exfumadores	41 (30,8)	20 (30,8)	21 (30,9)	0,989
Dislipemia	102 (76,7)	53 (81,5)	49 (72,1)	0,162
CPI	41 (30,8)	28 (43,1)	13 (19,1)	0,003
EPOC	13 (9,8)	9 (13,9)	4 (5,9)	0,122
Diabetes	59 (44,4)	29 (44,6)	30 (44,1)	0,954
Antecedentes de ictus	9 (6,8)	1 (1,5)	8 (11,8)	0,019
Fumadores	6 (4,5)	4 (6,1)	2 (3,0)	0,372
<i>Parámetros ecocardiográficos</i>				
FEVI	66 [60-74]	65,8 [59,7-74]	67 [60-73]	0,105
ESAT, mm	22 [19,4-25]	22 [20-25,4]	21,6 [19-24]	0,091
PAPs, mmHg	39,5 [30-49,5]	36 [25-43]	44 [34-53]	0,001
Cociente E/e'	13 [10,2-16,3]	12,3 [9,7-14,2]	13,2 [10,5-18,4]	0,036
VTDVI, ml	83 [65,8-108]	83 [72-111]	82,5 [63,5-102]	0,317
VTSVI, ml	29 [19,2-35,4]	29 [21,7-35,4]	29 [19-35]	0,677
Volumen auricular izquierdo, ml	80 [70-90,2]	76 [61-80]	80 [80-100]	< 0,001
Grosor del TIV, mm	12,5 [11,2-13,5]	12,9 [12-13,5]	12,5 [11-13,5]	0,209
Índice de masa del VI, g/m <sup>2</sup>	114,5 [96,8-143,9]	113,7 [98-139,8]	116 [96,7-146,9]	0,223
<i>Parámetro de PEER</i>				
FC en reposo, lpm	67 [59-74]	66 [60-73]	68 [59-75]	0,345
FC al ejercicio máximo, lpm	99 [85-112]	96 [85-110]	101 [86-112]	0,565
VO <sub>2</sub> máx., ml/kg/min	11 [9-13]	10,3 [8,8-12]	11,6 [9-13]	0,109
VO <sub>2</sub> máx-p	64,1 [53-74,4]	67,8 [54,8-79,7]	61,7 [50-70,8]	0,084
Pendiente VE/VCO <sub>2</sub>	34,7 [31-38,9]	34,7 [29,3-38,8]	34,7 [31,7-39,3]	0,477
PAS en el ejercicio máximo, mmHg	149 [140-160]	152 [140-162]	142 [138-150]	0,001
Índice cronotrópico	0,4 [0,3-0,55]	0,4 [0,26-0,55]	0,4 [0,29-0,54]	0,749
<i>Parámetros analíticos</i>				
Hemoglobina, mg/dl	13,0 [11,7-14,1]	13,2 [12,1-14,1]	12,8 [11,6-13,8]	0,362
NT-proBNP, pg/ml	556 [288-1399]	325 [212-638]	1095 [513- 2233]	< 0,001
CA125, U/ml	12 [8-19]	10 [1-16]	14 [10-23]	0,001
Sodio, mEq/l	141 [139-142]	141 [139-143]	141 [139-142]	0,465
FGe, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	58,4 [43,6-74,2]	60,6 [43,8-74,2]	57,9 [43,5-74,7]	0,007
<i>Tratamiento médico</i>				
ARA	66 (49,6)	37 (56,9)	29 (42,7)	0,099
IECA	26 (19,5)	12 (18,5)	14 (20,6)	0,757
ARM	29 (21,8)	7 (10,8)	22 (32,4)	0,002
Bloqueadores beta	118 (88,7)	58 (89,2)	60 (88,2)	0,856
Digoxina	6 (4,5)	3 (4,5)	3 (4,5)	1,000
Furosemida	73 (54,9)	27 (41,5)	46 (67,7)	0,002
Otros diuréticos	52 (39,1)	30 (46,2)	22 (32,4)	0,103

Los datos se expresan en forma de número (%), las variables continuas en forma de media ± 1 desviación estándar o de mediana (rango intercuartílico [RIC]) y las discretas en forma de frecuencia y porcentaje.

IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; FA, fibrilación auricular; ARA, antagonista de receptores de angiotensina; IMC, índice de masa corporal; CA125, antígeno carbohidrato 125; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; E/e', cociente entre la velocidad de flujo de entrada mitral temprano y la velocidad diastólica temprana anular mitral; FGe, filtración glomerular estimada; CPI, cardiopatía isquémica; grosor del TIV, grosor del tabique interventricular; VI, ventrículo izquierdo; VTDVI, volumen telediastólico ventricular izquierdo; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; VTSVI, volumen telesistólico ventricular izquierdo; ARM, antagonista de receptores de mineralcorticoides; NT-proBNP, amino-terminal propéptido natriurético tipo B; NYHA, *New York Heart Association*; PAPS, presión arterial pulmonar sistólica; PAS, presión arterial sistólica; RS, ritmo sinusal; ESAT, extrusión sistólica del anillo tricúspide; pendiente VE/VCO<sub>2</sub>, eficiencia ventilatoria.



**Figura 2.** Asociación entre el índice cronotrópico y los criterios de valoración. FA, fibrilación auricular; I<sub>x</sub>C, índice cronotrópico; CTI, cociente de tasas de incidencia; RS, ritmo sinusal.

**Índice cronotrópico y eventos clínicos adversos**

Tras una mediana [RIC] de seguimiento de 2,4 [1,6-5,3] años, hubo un total de 41 (30,8%) muertes por cualquier causa y 146 eventos de DIC (62 hospitalizaciones y 84 episodios ambulatorios) en 58 pacientes. Las tasas (por 10 años-persona) de muerte y de eventos de DIC no mostraron diferencias entre los pacientes situados por encima y por debajo de la mediana de I<sub>x</sub>C (< 0,4 frente a ≥ 0,4): 1,03 frente a 0,75 (p = 0,535) y 4,44 frente a 3,58 (p = 0,544), respectivamente. En el análisis multivariable, el I<sub>x</sub>C no se asoció a los eventos de DIC (p = 0,573) ni a la mortalidad por cualquier causa (p = 0,319), como se muestra en la figura 2. En el mismo escenario multivariable, en el examen dicotomizado según la mediana (< 0,4 frente a ≥ 0,4), el I<sub>x</sub>C continuó sin mostrar una asociación independiente con los eventos de DIC (RTI, 0,55; IC95%, 0,23-1,32; p = 0,182) o con la mortalidad (RTI, 0,87; IC95%, 0,50-1,56; p = 0,657).

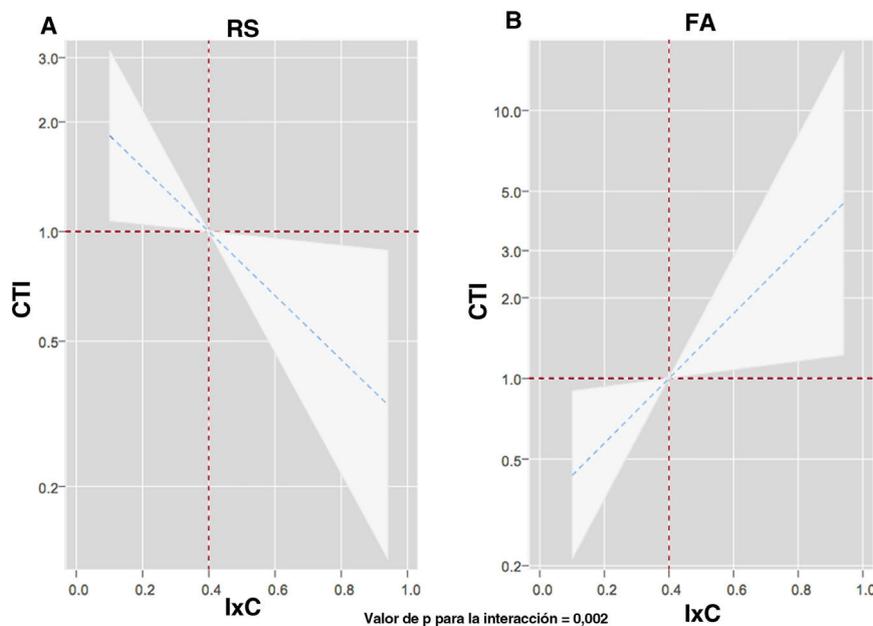
**Efecto pronóstico diferencial del índice cronotrópico en función del ritmo electrocardiográfico**

Los pacientes con un I<sub>x</sub>C inferior a la mediana (< 0,4) mostraron diferencias no significativas en las tasas de mortalidad en los

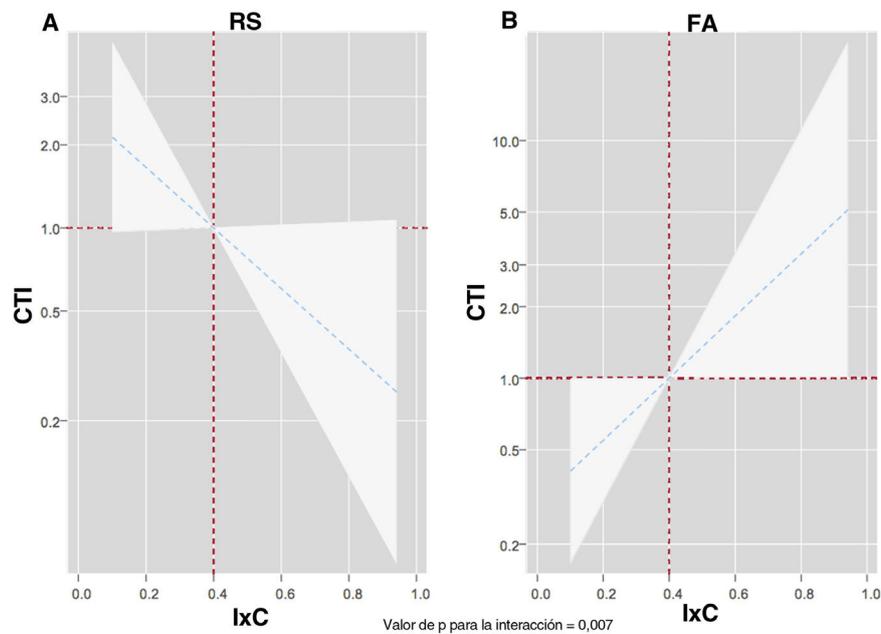
pacientes en RS (0,98 frente a 0,45, p = 0,128) o con FA (1,13 frente a 1,28, p = 0,569). Sin embargo, el I<sub>x</sub>C < 0,4 identificó unas tasas superiores de eventos de DIC en los pacientes con RS (4,93 frente a 1,34, p = 0,003). En cambio, en los pacientes con FA, el I<sub>x</sub>C < 0,4 mostró una tendencia estadística a tener unas tasas inferiores de eventos de DIC (2,66 frente a 7,35, p = 0,068).

Después de un ajuste multivariable, confirmamos un efecto pronóstico diferencial del I<sub>x</sub>C entre los distintos ritmos electrocardiográficos en cuanto a la predicción de los eventos de DIC (p para la interacción = 0,002). Tal como se muestra en la figura 3, el I<sub>x</sub>C mostró una asociación inversa y lineal con el riesgo de eventos de DIC en los pacientes en ritmo sinusal (figura 3A). Sin embargo, el I<sub>x</sub>C presentó una relación positiva y lineal con el riesgo de eventos de DIC en los pacientes en FA (figura 3B). Se obtuvieron resultados similares al analizar el efecto pronóstico diferencial del I<sub>x</sub>C tan solo para las hospitalizaciones por IC (p para la interacción = 0,007). Un valor inferior del I<sub>x</sub>C se asociaba a un mayor riesgo en los pacientes en RS (figura 4A) figura 4, pero observamos lo contrario en los pacientes en FA (figura 4B).

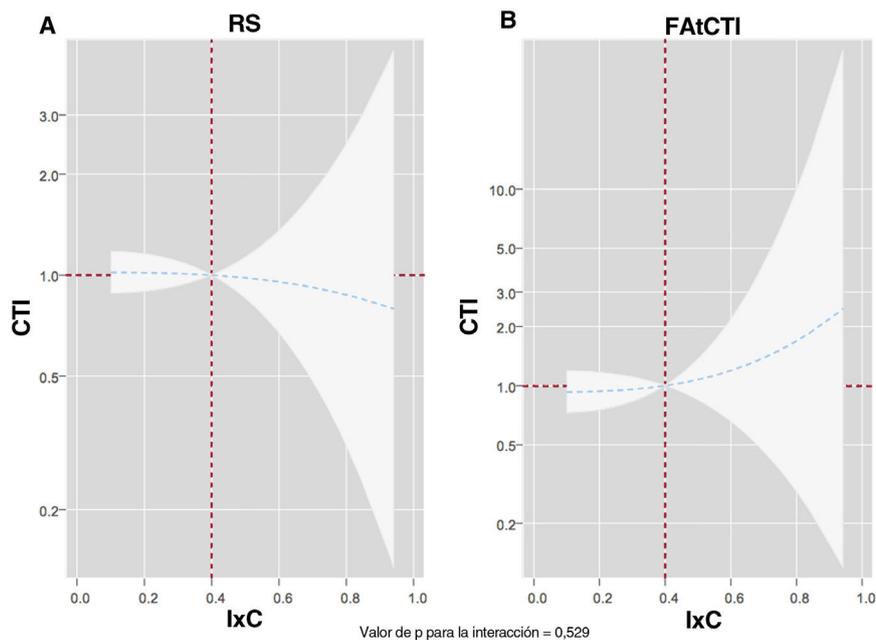
Para la mortalidad por cualquier causa, la interacción ajustada entre el I<sub>x</sub>C y el ritmo electrocardiográfico no fue significativa (p para la interacción = 0,529). El I<sub>x</sub>C a lo largo del espectro continuo de valores no se asoció al riesgo de muerte en los pacientes en RS ni en los que presentaban una FA (figura 5).



**Figura 3.** Efecto pronóstico diferente del I<sub>x</sub>C según el ritmo electrocardiográfico por lo que respecta a los eventos de IC. FA, fibrilación auricular; I<sub>x</sub>C, índice cronotrópico; CTI, cociente de tasas de incidencia; RS, ritmo sinusal.



**Figura 4.** Efecto pronóstico diferente del  $I_{xC}$  según el ritmo electrocardiográfico por lo que respecta a las hospitalizaciones por IC. FA, fibrilación auricular;  $I_{xC}$ , índice cronotrópico; CTI, cociente de tasas de incidencia; RS, ritmo sinusal.



**Figura 5.** Efecto pronóstico diferente del  $I_{xC}$  según el ritmo electrocardiográfico por lo que respecta a la mortalidad por cualquier causa. FA, fibrilación auricular;  $I_{xC}$ , índice cronotrópico; CTI, cociente de tasas de incidencia; RS, ritmo sinusal.

## DISCUSIÓN

En pacientes ambulatorios con una ICfEC sintomática y estable, observamos que la respuesta cronotrópica al ejercicio, evaluada mediante el  $I_{xC}$  mostraba una asociación diferente con el riesgo de eventos de DIC según cuál fuera el ritmo electrocardiográfico del paciente. En un modelo de regresión multivariante en el que se incluyó el  $I_{xC}$  como variable continua, una respuesta de FC amortiguada se asoció a un mayor riesgo de eventos totales de DIC en el seguimiento a largo plazo en los pacientes con RS. En cambio, una respuesta de FC superior aumentaba el riesgo de eventos de DIC en los pacientes con FA. Sin embargo, el  $I_{xC}$  no mostró una asociación con la mortalidad por cualquier causa.

## Respuesta cronotrópica en la insuficiencia cardiaca

Una respuesta de FC al ejercicio apropiada es crucial para el aumento del gasto cardiaco con el ejercicio máximo en los individuos normales<sup>9</sup> y en los pacientes con IC<sup>10</sup>. La ICron es una observación frecuente en los pacientes con IC<sup>1,6,11,12</sup>. En la ICfEr, la ICron da lugar a una intolerancia al ejercicio, deteriora la calidad de vida y se asocia a la aparición de eventos adversos<sup>4-6</sup>. De igual modo, el aumento de la FC en la ICfEr se asocia también a los eventos adversos<sup>13</sup> y constituye una diana terapéutica bien conocida<sup>14</sup>.

Por lo que respecta a la ICfEC, continúa sin estar clara cuál es la respuesta óptima de la FC en reposo y en ejercicio. Estudios recientes han revelado que la amortiguación de la respuesta cronotrópica es

una observación frecuente que se asocia a una capacidad funcional limitada<sup>1,12</sup>. A pesar de que los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la ICron en la ICfEc no están claros, se han propuesto varios posibles mecanismos en los pacientes en RS: disfunción del músculo periférico, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, remodelado del nódulo sinusal que causa una reducción de la reserva del nódulo sinusal y un deterioro de la respuesta de los receptores beta cardiacos<sup>7,11,15</sup>. De igual modo, en especial en los pacientes con FA, el aumento de la frecuencia ventricular es un factor desencadenante frecuente de las descompensaciones de la IC y constituye una diana terapéutica<sup>14</sup>.

### Respuesta cronotrópica según el ritmo y pronóstico

Es bien sabido que la aparición de la FA en los pacientes con IC se asocia a un peor pronóstico<sup>16</sup> y a una mala capacidad funcional<sup>10,17</sup>. Sin embargo, en la ICfEr, estudios previos han mostrado que la respuesta de la FC al ejercicio en la ICfEr muestra patrones diferentes en los pacientes en RS o con FA<sup>10,17</sup>. Por ejemplo, en una cohorte de 942 pacientes con ICfEr, Agostoni *et al.*<sup>17</sup> indicaron que los pacientes con FA mostraron unos valores inferiores de VO<sub>2</sub> máx y de pulso de O<sub>2</sub> pero con valores de FC superiores en el ejercicio máximo, en comparación con los participantes que estaban en RS. Esta observación sugirió que el volumen de eyección puede ser menor en el ejercicio máximo y que una respuesta de FC mayor actuaba como mecanismo compensatorio para aumentar el volumen de eyección en los pacientes con FA<sup>17</sup>. Así pues, un aumento de la respuesta de FC podría traducirse en una potenciación de la estimulación simpática desencadenada para mantener el gasto cardiaco<sup>10</sup>.

En la ICfEc, algunos estudios han mostrado que los pacientes con FA presentaron unos valores inferiores de VO<sub>2</sub> máx y de pulso de O<sub>2</sub> pero sin diferencias en la FC máxima en comparación con los pacientes en RS<sup>18,19</sup>. Elshazly *et al.*<sup>19</sup> evaluaron las diferencias en la PECP según el ritmo en 1744 pacientes jóvenes con ICfEc (239 pacientes—13,7%—con FA) de una media de edad de 51,2 ± 15,4 años. Estos autores observaron que los pacientes con FA tenían valores inferiores de VO<sub>2</sub> máx, pulso de O<sub>2</sub> y presión arterial sistólica en el ejercicio máximo, un mayor riesgo de mortalidad total a largo plazo y no presentaban diferencias en la FC máxima en comparación con los pacientes en RS<sup>19</sup>. De igual modo, el presente estudio no observó diferencias en el I<sub>x</sub>C entre los pacientes en RS y los pacientes con FA. Sin embargo, los resultados presentados sugieren que el tipo de ritmo influye de manera importante en la asociación entre la respuesta cronotrópica al ejercicio y los eventos de DIC. En función de cuál sea el ritmo, una respuesta cronotrópica exagerada podría permitir identificar a los pacientes con ICfEc y un riesgo más elevado de DIC. De hecho, una respuesta ventricular rápida es un factor desencadenante frecuente de la descompensación de la IC en los pacientes con FA<sup>20</sup>.

En cambio, una respuesta amortiguada podría permitir seleccionar a los pacientes en RS con un riesgo superior en los que la ICron podría desempeñar un papel causal crucial para determinar la incapacidad de aumentar el gasto cardiaco durante el ejercicio. Los resultados del presente estudio son un ejemplo más de la fisiopatología compleja y heterogénea de la ICfEc. Esto resalta el papel diferente de la respuesta de la FC durante el ejercicio según el tipo de ritmo electrocardiográfico.

### Consecuencias clínicas y líneas futuras de investigación

Partiendo de la premisa de que nuestros resultados requieren una validación en futuros ensayos, proponemos que la retirada o la reducción del tratamiento de reducción de la FC, o incluso el aumento de la FC, en los pacientes con ICfEc que tienen una ICron documentada puede ser una estrategia terapéutica para reducir el riesgo de eventos de DIC y mejorar la capacidad funcional, en

especial en los pacientes en RS. En este mismo sentido, un pequeño ensayo clínico aleatorizado reciente, en el que se incluyó a 52 pacientes con una ICfEc estable (un 80,8% de ellos en RS), el tratamiento previo con bloqueadores beta (en dosis estables durante al menos 3 meses antes de la inclusión) y con una ICron documentada (ICron < 0,62) mostró que el VO<sub>2</sub> máx a corto plazo y el porcentaje del valor predicho de VO<sub>2</sub> máx aumentaron en +2,1 ± 1,29 ml/kg/min (p < 0,001) y + 11,74 ± 2,32% (p < 0,001) tras la retirada de los bloqueadores beta. Tiene interés señalar que el análisis de mediación indicó que el principal factor contribuyente en la mejora de la capacidad funcional máxima fue la magnitud del cambio de la respuesta de FC<sup>2</sup>. En cambio, un control estricto de la FC con el empleo de tratamientos de reducción de la FC en los pacientes con FA y una respuesta exagerada de la FC al ejercicio puede ser una estrategia útil para prevenir nuevos episodios de DIC<sup>20–23</sup>.

Dado el elevado número de incertidumbres respecto al diagnóstico y el tratamiento de la ICfEc, los futuros estudios en este campo debieran tener como objetivo proporcionar: a) un mejor conocimiento de la fisiopatología de la respuesta cronotrópica tanto en los pacientes en RS como en los pacientes con FA; b) una determinación más precisa del fenotipo de la ICfEc respecto a la respuesta de la FC, con una evaluación del rango óptimo de valores de FC en los pacientes con ICfEc y de si ello es modificado por la FA o el RS; y c) una definición de la utilidad clínica de los bloqueadores beta u otros tratamientos de reducción de la FC según el fenotipo de la ICfEc<sup>24–26</sup>, el tipo de ritmo electrocardiográfico y la respuesta de la FC.

Por último, este estudio resalta el papel de las pruebas de esfuerzo en la evaluación de los pacientes con ICfEc. La PECP es una herramienta clínica útil para identificar diferentes fenotipos de respuesta de la FC al ejercicio en la ICfEc.

### Limitaciones del estudio

Reconocemos que las principales limitaciones de este estudio son el pequeño tamaño de la muestra y el hecho de que se trate de un estudio observacional de un solo centro. En segundo lugar, se trata de una población seleccionada con unas tasas altas de prescripción de bloqueadores beta. En tercer lugar, los resultados actuales son válidos únicamente para los pacientes sintomáticos con una ICfEc estable. No pueden extrapolarse a otras situaciones clínicas, subgrupos de prevalencia ni formas más leves del síndrome. En cuarto lugar, no registramos los cambios longitudinales en el tipo de ritmo electrocardiográfico ni en el tratamiento médico durante el seguimiento. Por último, el bajo poder estadístico podría explicar algunos de los resultados neutros obtenidos.

### CONCLUSIONES

En los pacientes con una ICfEc clínicamente estable, el I<sub>x</sub>C mostró una asociación diferente con el riesgo de eventos de DIC en función cuál fuera el ritmo electrocardiográfico. Además, la ICron surgió como factor de riesgo predictor de los eventos de DIC en los pacientes en RS. En cambio, una respuesta exagerada de la FC al ejercicio identificó a un subgrupo de pacientes con un mayor riesgo de eventos de DIC en los que tenían una ICfEc y FA. Serán necesarios nuevos estudios para confirmar estos resultados, determinar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en ellos y definir el tratamiento adecuado.

### FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado por subvenciones del Ministerio de Economía y Competitividad de España a través del Instituto de

Salud Carlos III: FIS (PI17/01426), Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Spanish Clinical Research Network (SCReN; PT13/0002/0031 y PT17/0017/0003), cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional, el Instituto de Salud Carlos III y fondos cardiovasculares de CIBER (16/11/00420 y 16/11/00403).

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

P. Palau y E. Domínguez contribuyeron por igual. Diseño del estudio y creación de la base de datos: P. Palau, E. Domínguez y J. Núñez. Selección de los pacientes e inclusión de las variables en la base de datos: P. Palau, E. Domínguez, J. Núñez, J. Seller, C. Sastre, L. López, P. Llàcer, G. Miñana y R.I de la Espriella. Evaluación de los resultados: P. Palau, J. Núñez, A. Bayés-Genís, J. Sanchis y V. Bodí. Revisión crítica del manuscrito: P. Palau, E. Domínguez, J. Núñez, J. Seller, C. Sastre, L. López, P. Llàcer, G. Miñana, R. de la Espriella A. Bayés-Genís, J. Sanchis y V.T Bodí.

## CONFLICTO DE INTERESES

J. Sanchis es editor jefe de *Rev Esp Cardiol*. Se ha seguido el procedimiento editorial establecido en la revista para garantizar la gestión imparcial del manuscrito. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses relativos a investigación, autoría o publicación de este artículo.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La incompetencia cronotrópica se asocia a la capacidad funcional y la calidad de vida en la insuficiencia cardiaca con ICfEc.
- La evidencia previa ha puesto de manifiesto que la incompetencia cronotrópica en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida se asocia a un aumento de la mortalidad por cualquier causa y de las hospitalizaciones por cualquier causa.
- Sin embargo, es poco lo que se sabe acerca de la utilidad de la respuesta de la frecuencia cardiaca al ejercicio para la estratificación del riesgo en la insuficiencia cardiaca con ICfEc.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La respuesta de la frecuencia cardiaca al ejercicio mostró una asociación diferente con el riesgo de eventos de IC en función del cuál fuera el ritmo electrocardiográfico.
- La incompetencia cronotrópica aumentó el riesgo de eventos de insuficiencia cardiaca en los pacientes en ritmo sinusal.
- Una mayor respuesta de la frecuencia cardíaca aumentó el riesgo de eventos de insuficiencia cardiaca en los pacientes con fibrilación auricular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez E, Palau P, Núñez E, et al. Heart rate response and functional capacity in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018;5:579–585.

2. Palau P, Seller J, Domínguez E, et al. Effect of beta-Blocker Withdrawal on Functional Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:2042–2056.
3. Shang X, Lu R, Liu M, Xiao S, Dong N. Heart rate and outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8431.
4. Magri D, Corrà U, Di Lenarda A, et al. Cardiovascular mortality and chronotropic incompetence in systolic heart failure: the importance of a reappraisal of current cut-off criteria. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:201–209.
5. Dobre D, Zannad F, Keteyian SJ, et al. Association between resting heart rate, chronotropic index, and long-term outcomes in patients with heart failure receiving beta-blocker therapy: data from the HF-ACTION trial. *Eur Heart J*. 2013;34:2271–2280.
6. Benes J, Kotrc M, Borlaug BA, et al. Resting heart rate and heart rate reserve in advanced heart failure have distinct pathophysiologic correlates and prognostic impact: a prospective pilot study. *JACC Heart Fail*. 2013;1:259–266.
7. 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.
8. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539–2550.
9. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, McHale PA, Coleman RE, Cobb FR. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res*. 1986;58:281–291.
10. Paolillo S, Agostoni P, De Martino F, et al. Heart rate during exercise: mechanisms, behavior, and therapeutic and prognostic implications in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev*. 2018;23:537–545.
11. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123:1010–1020.
12. Wolsk E, Kaye DM, Komtebedde J, et al. Determinants and consequences of heart rate and stroke volume response to exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:754–764.
13. Docherty KF, Shen L, Castagno D, et al. Relationship between heart rate and outcomes in patients in sinus rhythm or atrial fibrillation with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:528–538.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726.
15. Sarma S, Stoller D, Hendrix J, et al. Mechanisms of Chronotropic Incompetence in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006331.
16. Gopinathannair R, Chen LY, Chung MK, et al. American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee and Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and the Stroke Council. Managing Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14:HAE0000000000000078.
17. Agostoni P, Emdin M, Corrà U, et al. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2008;29:2367–2372.
18. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail*. 2014;7:123–130.
19. Elshazly MB, Senn T, Wu Y, et al. Impact of Atrial Fibrillation on Exercise Capacity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Cardiopulmonary Stress Testing. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006662.
20. Gorenek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, et al. Atrial fibrillation in acute heart failure: A position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:348–357.
21. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2217–2228.
22. Nouraei H, Rabkin SW. A new approach to the clinical subclassification of heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2021;331:138–143.
23. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effect of beta-blockers on heart failure severity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2021;26:165–171.
24. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:2497–2508.
25. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:31–38.
26. De Maria R, Gori M, Marini M, et al. Temporal trends in characteristics, treatment, and outcomes of heart failure in octogenarians over two decades. *Rev Esp Cardiol*. 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2022.03.002>.