

Editorial

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada: colmando las lagunas sobre el pronóstico



Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: Filling the Prognostic Knowledge Gap

Cemal Ozemek* y Ross Arena

Department of Physical Therapy and the Integrative Physiology Laboratory, College of Applied Health Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 14 de diciembre de 2017

Dado el serio aumento de la insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección conservada (IC-FEc) y la creciente carga económica que suponen los reingresos hospitalarios debidos a IC, resulta imprescindible identificar a los pacientes con riesgo de rehospitalización aumentado, para iniciar intervenciones enérgicas tanto médicas como de estilo de vida^{1,2}. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) ha motivado mucho interés científico, ya que ha mostrado su utilidad en la predicción de las rehospitalizaciones, los eventos adversos y la mortalidad³⁻⁵. Aunque la evidencia que demuestra el valor pronóstico de la PECP en los pacientes con IC-FEc es menor que la evidencia acumulada en los pacientes con IC y fracción de eyección reducida (IC-FEr), los pocos estudios que hay muestran unas observaciones similares en los 2 fenotipos. El estudio de Palau et al. publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA⁶ demuestra por primera vez la capacidad del porcentaje del consumo máximo de oxígeno (VO₂) predicho para identificar a los pacientes con IC-FEc en quienes aumenta el riesgo de ingresos hospitalarios repetidos en un periodo de 3 meses. Sus resultados aportan datos útiles que amplían la evidencia que respalda la aplicación de la PECP en contextos clínicos y estimulan el uso del porcentaje del VO₂ máximo predicho en los pacientes con IC-FEc, ya establecido como potente factor pronóstico en la IC-FEr^{3,5,7}. Es de destacar que Palau et al. identificaron una asociación lineal independiente con la mortalidad recurrente por cualquier causa y de causa cardiovascular, así como de los ingresos por IC aguda, en una cohorte de pacientes ancianos con IC-FEc muy sintomática. Una reducción del 10% en el porcentaje de VO₂ máximo predicho se asoció con un aumento del 32% en el riesgo de rehospitalización, que continuó siendo significativo al añadir al modelo multivariable la pendiente de la ventilación corriente/producción de dióxido de carbono (VE/VCO₂). Sin embargo, la pendiente de VE/VCO₂ por sí sola no predice las rehospitalizacio-

nes. En conjunto, estos datos constituyen una aportación valiosa a la escasa literatura sobre la IC-FEc que muestra el valor de la PECP para predecir los reingresos hospitalarios recurrentes.

Mucha de la investigación inicial sobre el examen de marcadores de la PECP se han realizado en pacientes con IC-FEr. Desde que en los estudios iniciales de referencia se resaltó la potencia predictiva de mortalidad del valor de VO₂ máximo⁸⁻¹⁰, se han hecho muchos intentos de identificar medidas predictivas más potentes. La evaluación de la eficiencia ventilatoria (es decir, la pendiente VE/VCO₂) ha surgido como un factor predictivo más informativo de eventos, hospitalizaciones, morbilidad y mortalidad de los pacientes con IC-FEr, en comparación con el VO₂ máximo^{11,12}. Asimismo la identificación de un patrón de respiración cíclica u oscilante¹³⁻¹⁵ en alrededor de un 30% de los pacientes con IC-FEr^{16,17} en respuesta a una intensidad de ejercicio creciente (es decir, la ventilación oscilante con el ejercicio [VOE]) ha surgido también como un marcador igual o más predictivo de eventos cardiacos que la pendiente de VE/VCO₂ en la IC-FEr^{11,12}. En cambio, no ha surgido un orden claro de los predictores de eventos clínicos más potentes en la población con IC-FEc. Guazzi et al. muestran una potencia pronóstica de la VOE superior a la de la VE/VCO₂ y el VO₂ máximo, mientras que la relación VE/VCO₂ superó al VO₂ máximo en la predicción de eventos cardiacos en pacientes con IC-FEr¹⁸. Yan et al. confirmaron la mayor potencia predictiva de la VE/VCO₂ en comparación con el VO₂ máximo, pero no evaluaron la VOE¹⁹. Vale la pena mencionar que ninguno de estos 2 estudios calculó el porcentaje del VO₂ máximo predicho, que es un predictor robusto (más que el VO₂ máximo solo) en una cohorte con unos límites de edad amplios. De hecho, la gravedad de la enfermedad de un individuo implica un deterioro importante de la capacidad oxidativa; sin embargo, la inevitable reducción del VO₂ máximo que se produce con la edad es un factor de confusión en las comparaciones del VO₂ máximo a diversas edades (es decir, pacientes con IC de 50 y 70 años de edad). Es posible, pues, que sea más exacto calcular un porcentaje del VO₂ máximo predicho del paciente para establecer el valor pronóstico en una cohorte de edades diversas. Además, se ha demostrado que el porcentaje del VO₂ máximo predicho es igual de predictivo de los eventos adversos (sí no más) que la relación VE/VCO₂ cuando se emplea la

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.05.017>, Rev Esp Cardiol. 2018;71:250-256

* Autor para correspondencia: Department of Physical Therapy, College of Applied Health Sciences, University of Illinois at Chicago, 1640 W Roosevelt Rd., 308A (MC 887), Chicago, IL 60608, Estados Unidos.

Correo electrónico: ozemek@uic.edu (C. Ozemek).

Full English text available from: www.revvespcardiol.org/en

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.07.035>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

ecuación de predicción de Wasserman/Hansen²⁰ en pacientes con IC-FEr²¹. Shafiq et al. fueron los primeros en evaluar la potencia predictiva del porcentaje del VO₂ máximo predicho en pacientes con IC-FEc²². Su análisis retrospectivo detallado evaluó la potencia en la predicción de la mortalidad y de los trasplantes cardiacos en 173 pacientes con IC-FEc y los resultados contradijeron en parte los resultados previos obtenidos en pacientes con IC-FEr o IC-FEc. El porcentaje del VO₂ máximo predicho ($\chi^2 = 15,0$; *hazard ratio* por 10%; $p < 0,001$) fue el más potente predictor de eventos, seguido del VO₂ máximo ($\chi^2 = 11,8$; $p = 0,001$). Sin embargo, la pendiente VE/VCO₂ ($\chi^2 = 0,4$; $p = 0,54$) y la VOE ($\chi^2 = 0,15$; $p = 0,70$) no fueron predictores significativos. Aunque el presente estudio de Palau et al. no evaluó la VOE, su observación de que el porcentaje de VO₂ máximo predicho era superior a la pendiente de VE/VCO₂ (que de por sí no tenía una capacidad de predicción significativa) para predecir las hospitalizaciones recurrentes fue similar a las observaciones de Shafiq et al. Dado que hay pocos estudios que evalúen la utilidad pronóstica de la PECP en los pacientes con IC-FEc y solo existe 1 estudio que incluya todos los parámetros (VO₂ máximo, VE/VCO₂, porcentaje del VO₂ máximo predicho, VOE), resulta difícil realizar comparaciones objetivas entre los diversos estudios existentes. Los resultados contradictorios de esos estudios en la IC-FEc, por lo que respecta a la pendiente de la relación VE/VCO₂, pueden deberse a diferencias en las características de las cohortes.

Hay notables diferencias entre los diversos estudios de la IC-FEc comentados respecto a la distribución de la gravedad de la enfermedad, la edad y el sexo en las cohortes de IC. Los pacientes de los estudios de Guazzi et al. y Yan et al., en los que se observó que la pendiente VE/VCO₂ es un marcador pronóstico potente, tuvieron una pendiente media de ~ 35 y ~ 36 , respectivamente, en comparación con la pendiente de ~ 30 en la cohorte presentada por Shafiq et al. Además, la VOE tuvo una prevalencia de tan solo un 7% en el grupo descrito por Shafiq et al., mientras que las tasas de prevalencia medias descritas anteriormente han estado más próximas al 30%, lo cual indica que el estadio de la enfermedad en la cohorte estudiada por Shafiq et al. puede no haber sido tan avanzado como en los pacientes de los estudios de Guazzi et al. y Yan et al. A pesar de que en el estudio de Palau et al. se presentaron valores de VO₂ máximo medio de 10 ml·kg⁻¹·min⁻¹ y pendiente VE/VCO₂ de ~ 36 , no se observó que esta última fuera un predictor significativo de múltiples reingresos en un periodo de 3 meses ($p = 0,08$). Aunque estudios previos han avalado el uso de la pendiente VE/VCO₂ para identificar a los pacientes con riesgo de una primera hospitalización de causa cardiaca, estos mismos estudios no evaluaron su capacidad de predecir las visitas hospitalarias recurrentes, como ocurrió en el estudio de Palau et al. Además, puede ser necesario un periodo de observación superior a los 3 meses para establecer que la relación VE/VCO₂ constituye un predictor de rehospitalizaciones significativo. También ha habido diferencias en las distribuciones de edad y sexo de los pacientes con IC-FEc entre los diversos estudios. La muestra de pacientes con IC-FEc del presente estudio fue de más edad (72,5 \pm 9,1 años) e incluyó un mayor porcentaje de mujeres (53%) que las demás muestras de pacientes de estudios previos. Esto es coherente con lo indicado por los estudios de caracterización epidemiológica de pacientes con IC-FEc, que se ha observado que son de más edad y mujeres en mayor porcentaje que los pacientes con IC-FEr. En cambio, los participantes en el estudio de Shafiq et al.²² eran, en promedio, de menos edad (54 \pm 14 años) y mayoritariamente varones (65%), de manera similar a los pacientes del estudio de Guazzi et al.²³, en el que más del 80% eran varones y la media de edad, 58 años, mientras que los del estudio de Yan et al.¹⁹ mostraron también una mayor proporción de varones (71,4%), pero mayores (68,8 \pm 9,0 años). Se ha considerado que la amplia variación existente en las características de los participantes se asocia con sesgos de los

médicos que se decantan por solicitar la PECP para varones con IC-FEc relativamente más jóvenes en el contexto clínico. Aunque actualmente es difícil hacer comparaciones directas entre estudios con cohortes de IC-FEc divergentes, resulta alentador que haya coincidencia entre cohortes distintas por lo que respecta a los parámetros pronósticos más potentes (es decir, Guazzi et al.^{18,23} y Yan et al.¹⁹).

A medida que evolucione nuestro conocimiento de las consecuencias clínicas y pronósticas de los resultados de la PECP, un campo que convendrá explorar es el de la caracterización tridimensional de la respuesta al ejercicio, incluidas las respuestas cardiopulmonares, electrocardiográficas, hemodinámicas y de los síntomas subjetivos. Cada uno de los parámetros de la PECP que se comentan en este editorial (VO₂ máximo, porcentaje del VO₂ máximo predicho, pendiente de la relación VE/VCO₂, VOE) y otros estudios (es decir, recuperación de la frecuencia cardiaca, respuesta de presión arterial, síntomas) se ha identificado en uno o varios estudios como parámetro que detecta a los pacientes con un aumento del riesgo de hospitalizaciones repetidas, eventos cardiacos y/o muerte. Dado que gran parte del esfuerzo científico actual se dedica a identificar la medida con mayor potencia predictiva, es posible que se hayan pasado por alto oportunidades de orientar mejor el tratamiento médico elaborando una puntuación combinada de PECP o una tabla detallada de los resultados. Arena et al.²¹ identificaron la presencia o ausencia de medidas de la PECP desfavorables (es decir, pendiente VE/VCO₂ ≥ 36 , porcentaje del VO₂ máximo predicho $< 47\%$, fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 25\%$, clase funcional de la *New York Heart Association* III/IV) y compararon las tasas de eventos adversos en los pacientes con IC-FEr que presentaban 0, 1, 2, 3 o 4 valores anormales; estos autores observaron un aumento significativo de las tasas de eventos adversos con el aumento del número de características anormales²¹. Aunque será necesaria más investigación para respaldar la aplicación de este modelo, continúa siendo atractivo, en especial cuando se tiene en cuenta el número de estudios que muestran discrepancias respecto a cuál es el predictor de eventos más potente. La falta de acuerdo sobre cuál es el factor pronóstico más potente también puede contribuir en parte al hecho de que los clínicos se muestren dubitativos a la hora de adoptar la PECP en vez de las pruebas tradicionales limitadas por los síntomas. Se ha propuesto un modelo integral más atractivo que utiliza tablas con códigos de color para facilitar la interpretación de los resultados de la PECP, y se ha presentado ya en diversas recomendaciones de guías y revisiones^{4,5,24}. Estas tablas presentan cada uno de los parámetros de la PECP (es decir, la pendiente VE/VCO₂, el porcentaje del VO₂ máximo predicho, la VOE, la respuesta hemodinámica, la recuperación de la frecuencia cardiaca, etc.) estratificadas en sus respectivos grados de anomalía mediante esquemas de clasificación basados en la evidencia. Las respuestas normales se identifican en verde, mientras que las anomalías de grados crecientes se indican en amarillo, naranja y rojo. En teoría, una mayor proporción de variables de la PECP resaltadas en naranja y rojo indicaría la necesidad de una intervención médica enérgica. La aplicación clínica de este método aún no se ha investigado y, por consiguiente, serán necesarios nuevos esfuerzos para explorar su eficacia.

Las nuevas observaciones de Palau et al. son oportunas teniendo en cuenta el aumento en el diagnóstico y las tasas de rehospitalización de pacientes con IC-FEc, que conlleva una gran carga económica para los sistemas de asistencia sanitaria²⁵. Este estudio confirma el valor clínico de expresar el VO₂ máximo como porcentaje de las ecuaciones del VO₂ máximo predicho para el sexo y la edad. Aunque continúan existiendo muchas lagunas en la literatura relativa a la PECP como instrumento pronóstico para la población con IC-FEc, se están realizando avances útiles en plazos más cortos. La siguiente línea de investigaciones deberá considerar

para los pacientes con IC-FEC la evaluación de los resultados de la PECP de un modo integrado.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Arena R, Lavie CJ. Preventing Bad and Expensive Things From Happening by Taking the Healthy Living Polypill: Everyone Needs This Medicine. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:483–487.
- Arena R, McNeil A, Sagner M, Lavie CJ. Healthy Living: The Universal and Timeless Medicine for Healthspan. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59:419–421.
- Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, et al. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:780–789.
- Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation.* 2016;133:e694–e711.
- Arena R, Guazzi M, Cahalin LP, Myers J. Revisiting cardiopulmonary exercise testing applications in heart failure: aligning evidence with clinical practice. *Exerc Sport Sci Rev.* 2014;42:153–160.
- Palau P, Domínguez E, Núñez E, et al. Peak Exercise Oxygen Uptake Predicts Recurrent Admissions in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:250–256.
- Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:191–225.
- Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1985;55:1037–1042.
- Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds Jr LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991;83:778–786.
- Willens HJ, Blevins RD, Wrisley D, Antonishen D, Reinstein D, Rubenfire M. The prognostic value of functional capacity in patients with mild to moderate heart failure. *Am Heart J.* 1987;114:377–382.
- Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2175–2181.
- Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Exercise oscillatory breathing in diastolic heart failure: prevalence and prognostic insights. *Eur Heart J.* 2008;29:2751–2759.
- Ben-Dov I, Sietsema KE, Casaburi R, Wasserman K. Evidence that circulatory oscillations accompany ventilatory oscillations during exercise in patients with heart failure. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:776–781.
- Francis DP, Davies LC, Piepoli M, Rauchhaus M, Ponikowski P, Coats AJ. Origin of oscillatory kinetics of respiratory gas exchange in chronic heart failure. *Circulation.* 1999;100:1065–1070.
- Francis DP, Willson K, Davies LC, Coats AJ, Piepoli M. Quantitative general theory for periodic breathing in chronic heart failure and its clinical implications. *Circulation.* 2000;102:2214–2221.
- Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD; Gruppo di Studio Fisiologia dell'Esercizio CdSeRCotlSoC. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J.* 2007;153:859–867.
- Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:299–308.
- Guazzi M, Myers J, Abella J, et al. The added prognostic value of ventilatory efficiency to the Weber classification system in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2008;129:86–92.
- Yan J, Gong SJ, Li L, et al. Combination of B-type natriuretic peptide and minute ventilation/carbon dioxide production slope improves risk stratification in patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;162:193–198.
- Wasserman KHJ, Sue DY, Stringer W, Whipp BJ. *Principles of Exercise Testing and Interpretation.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
- Arena R, Myers J, Abella J, et al. Determining the preferred percent-predicted equation for peak oxygen consumption in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2:113–120.
- Shafiq A, Brawner CA, Aldred HA, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. The Henry Ford HospTal CardioPulmonary EXercise Testing (FIT-CPX) project. *Am Heart J.* 2016;174:167–172.
- Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1883–1890.
- Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012;126:2261–2274.
- Kilgore M, Patel HK, Kielhorn A, Maya JF, Sharma P. Economic burden of hospitalizations of Medicare beneficiaries with heart failure. *Risk Manag Healthc Policy.* 2017;10:63–70.