

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Extrasistolia ventricular inducida por el ejercicio y mortalidad cardiovascular en individuos asintomáticos



Marwan M. Refaat, MD,^{a,b,*} Charbel Gharios, MD,^{a,c,*} M. Vinayaga Moorthy, PhD,^d Farah Abdulhai, MD,^a Roger S. Blumenthal, MD,^e Miran A. Jaffa, PhD,^{f,†} Samia Mora, MD, MHS^{d,†}

RESUMEN

ANTECEDENTES El pronóstico de las extrasístoles ventriculares (EV) inducidas por el ejercicio en individuos asintomáticos no está claro.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo investigar si las EV de alto grado durante una prueba de estrés predicen o no la mortalidad en los individuos asintomáticos.

MÉTODOS Se estudió una cohorte de 5486 personas asintomáticas que participaron en la cohorte prospectiva *Lipid Research Clinics* con el empleo de una entrevista en la situación basal, una exploración física, análisis de sangre y una prueba de esfuerzo en cinta ergométrica siguiendo el protocolo de Bruce. Se utilizaron modelos de supervivencia de Cox ajustados para evaluar la asociación entre las EV de alto grado inducidas por el ejercicio (que se definieron por ser frecuentes [> 10 por minuto], multifocales, de tipo R sobre T o por mostrar ≥ 2 EV seguidas) y la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad de causa cardiovascular.

RESULTADOS La media de edad en la situación inicial fue de $45,4 \pm 10,8$ años; un 42% fueron mujeres. Durante una media de seguimiento de $20,2 \pm 3,9$ años se produjeron 840 muertes, incluidas 311 muertes de causa cardiovascular. Se observaron EV de alto grado durante el ejercicio en un 1,8% de los participantes, durante la recuperación en un 2,4% y en ambos períodos en un 0,8%. Tras aplicar un ajuste respecto a edad, sexo, diabetes, hipertensión, lípidos, tabaquismo, índice de masa corporal y antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, las EV de alto grado durante la recuperación mostraron una asociación con la mortalidad de causa cardiovascular (*hazard ratio* [HR]: 1,82; IC del 95%: 1,19-2,79; $p = 0,006$), que continuó siendo significativa tras un ajuste adicional respecto a la duración del ejercicio, la recuperación de la frecuencia cardiaca, la obtención de la frecuencia cardiaca pretendida y la depresión del segmento ST (HR: 1,68; IC del 95%: 1,09-2,60; $p = 0,020$). Los resultados fueron similares en los diversos subgrupos clínicos. Las EV de alto grado aparecidas durante la fase de ejercicio no mostraron una asociación con un aumento del riesgo. Las EV durante la recuperación no mejoraron la capacidad de discriminación del riesgo de mortalidad de causa cardiovascular a 20 años más allá de la proporcionada por las variables clínicas.

CONCLUSIONES Las EV de alto grado aparecidas durante la recuperación mostraron una asociación con el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular a largo plazo en los individuos asintomáticos, mientras que las EV aparecidas tan solo durante el ejercicio no se asociaron a un aumento del riesgo. (J Am Coll Cardiol 2021;78:2267-2277) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^a Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Líbano; ^b Department of Biochemistry and Molecular Genetics, American University of Beirut Faculty of Medicine, Beirut, Líbano; ^c Cardiovascular Imaging Research Center, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^d Center for Lipid Metabolomics, Divisions of Preventive and Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^e The Johns Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Baltimore, Maryland, Estados Unidos; y ^f Epidemiology and Population Health

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ECG** = electrocardiograma**EV** = extrasístole ventricular**HDL** = lipoproteínas de alta densidad**LDL** = lipoproteínas de baja densidad

Las pruebas de estrés mediante ejercicio se solicitan con frecuencia tanto en contextos de hospitalización como en contextos ambulatorios. Se ha demostrado que los parámetros de la prueba de esfuerzo (por ejemplo, la duración del ejercicio o los cambios en el segmento ST) predicen el riesgo cardiovascular y la mortalidad de manera independiente de los factores de riesgo clínico, en pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos (1-4). Continúa existiendo una controversia respecto a si la presencia de extrasístoles ventriculares (EV) durante la prueba de esfuerzo en cinta ergométrica tiene o no consecuencias pronósticas importantes, sobre todo en los individuos asintomáticos (5-8).

Las EV se clasifican según los criterios de Lown en EV de bajo grado (monomórficas e infrecuentes) o EV de alto grado (frecuentes, multifocales, repetitivas, incluida la taquicardia ventricular, y de tipo R sobre T).

En los pacientes en los que se sospecha o se conoce la existencia de una enfermedad coronaria, las EV inducidas por el ejercicio se han asociado a un aumento del riesgo cardiovascular (9,10), en especial si son de alto grado y se han producido durante la recuperación de la prueba de esfuerzo (11-13). El mecanismo sugerido es el de que las EV aparecidas durante la recuperación sean causadas por una reactivación vagal insuficiente después del ejercicio (12,14), lo cual se asocia de por sí a un aumento de la mortalidad (2,15).

En los individuos asintomáticos en los que no se sospecha la presencia de una cardiopatía, se ha observado también que las EV de alto grado inducidas por el ejercicio se asocian a la mortalidad (5,7,16). Sin embargo, hasta la fecha no se ha establecido en individuos asintomáticos si las diferencias en el momento de aparición de las EV (es decir, durante el ejercicio o durante la recuperación) tienen o no un valor pronóstico.

El conocimiento de las consecuencias pronósticas del momento de aparición de las EV inducidas por el ejercicio en los pacientes sin cardiopatías es importante por 2 razones. Una de ellas es clínica, ya que facilitarían una identificación más exacta de los pacientes con un riesgo futuro que, en otro caso, se considerarían de riesgo nulo o bajo. Otra razón importante es que hay evidencias contradictorias por lo que respecta a la relación de las EV inducidas por el ejercicio con la enfermedad coronaria

(7,12,17,18); esto hace que las personas sin enfermedad coronaria brinden una oportunidad única para el estudio de la fisiopatología de las EV inducidas por el ejercicio. Si las EV aparecidas durante la recuperación tienen un pronóstico peor que el de las EV surgidas durante el ejercicio, esto aportaría una evidencia adicional favorable a la hipótesis de que el momento de aparición de las EV es un factor predictivo importante del riesgo cardiovascular ligado al grado de actividad vagal e independiente de la enfermedad coronaria.

Con el empleo de información de los pacientes del *Lipid Research Clinics Program* (19) que dispone de un seguimiento de 20 años, el objetivo del presente estudio fue investigar si las EV de alto grado aparecidas durante el ejercicio o durante la recuperación muestran una asociación diferente con la mortalidad de causa cardiovascular o la mortalidad por cualquier causa en los individuos asintomáticos.

MÉTODOS

PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO. Los individuos estudiados fueron sujetos participantes en el estudio *Lipid Research Clinics Prevalence Study*, un estudio de cohorte prospectivo de individuos estadounidenses de 10 ubicaciones geográficas distintas y de diversos grupos socioeconómicos y laborales, que se han descrito con anterioridad (16,19,20). Los grupos poblacionales evaluados fueron de 3 grandes tipos: grupos definidos según su actividad laboral, grupos definidos según su hogar o zona de residencia y progenitores de niños en edad escolar. En la primera visita (entre 1972 y 1976), se realizó un examen de selección de individuos de 10 centros de atención primaria de Norteamérica. Se seleccionó una muestra formada por todos los participantes en la visita 1 que mostraban unas concentraciones de lípidos elevadas, así como otra muestra aleatoria de un 15% de los participantes en la visita 1, y se les invitó a regresar para la visita 2. En total, la muestra aleatoria incluyó a un 58% del total de participantes en el estudio.

Durante la visita 2, se realizó a los participantes una entrevista médica, una exploración física, un análisis de sangre en ayunas y una prueba de esfuerzo en cinta ergométrica. Se consideró que un participante no era apto para la prueba de esfuerzo si presentaba una presión arterial sistólica en reposo de < 90 mm Hg o de > 200 mm Hg,

Department, Faculty of Health Sciences, American University of Beirut, Beirut, Líbano. *Los Drs Refaat y Gharios son ambos primeros autores y [†]los Drs Jaffa y Mora son ambos investigadores principales.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 8 de julio de 2021; original revisado recibido el 20 de septiembre de 2021, aceptado el 21 de septiembre de 2021.

una presión arterial diastólica en reposo de > 120 mm Hg, una enfermedad cardiovascular importante, EV de tipo R sobre T o taquicardia ventricular en reposo, o si un médico del estudio consideraba que no era capaz de completar una prueba de esfuerzo. El protocolo de ejercicio empleado fue el protocolo de Bruce o el protocolo de Bruce modificado. En total, 8652 de los 13.852 individuos examinados para la posible inclusión realizaron las pruebas de esfuerzo en la situación inicial.

Para garantizar que se tratara de una cohorte asintomática, excluimos a los participantes que presentaban angina, claudicación intermitente, hipertrofia ventricular izquierda (aplicando los criterios de Estes en un electrocardiograma [ECG] en reposo); a los que tenían antecedentes de infarto de miocardio, ictus, cirugía cardíaca o cirugía vascular (excepto la de varices); y a los que estaban siendo tratados con digoxina u otros antiarrítmicos (excepto los betabloqueantes). Se excluyó también de este análisis a los participantes en los que no se realizó ninguna prueba de esfuerzo; a aquellos en los que la duración del ejercicio fue de < 1 minuto o no se dispuso de ese dato; a aquellos en los que se aplicaron protocolos de Bruce modificados; a los que tenían menos de 20 años o más de 80 años; a aquellos en los que se perdió el seguimiento (3 participantes); y a aquellos en los que no se dispuso de información codificada sobre el ritmo del ECG durante la prueba de esfuerzo (20 participantes). Con ello quedaron 5486 participantes asintomáticos.

Se llevó a cabo un seguimiento hasta la muerte o hasta el 31 de diciembre de 1995. La variable de valoración principal de este estudio fue la mortalidad de causa cardiovascular. Entre 1976 y 1988, las muertes de los participantes se notificaron por correo o por teléfono y se confirmaron luego mediante certificados de defunción, entrevistas con un familiar o un testigo, o a través de las historias clínicas. La causa de la muerte la determinaron cardiólogos a los que se ocultó la identidad de los pacientes que fallecieron. Entre 1988 y 1995, las muertes fueron notificadas por patólogos que recibieron una capacitación específica, basándose en los certificados de defunción y con el empleo del National Death Index entre 1988 y 1991 y luego del Epidemiology Research Index entre 1992 y 1995. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito en el momento de la inclusión en el estudio. El presente estudio fue aprobado por los comités de ética de investigación del *Brigham and Women's Hospital* y de la *American University of Beirut*. Esta investigación se consideró autorizada.

ECG DE LA PRUEBA DE ESFUERZO. Se registró la presión arterial sistólica y diastólica y el ECG en reposo; al final de cada una de las etapas del ejercicio; y luego inmediatamente después y a los 2, 4 y 6 minutos tras el ejercicio. La prueba de esfuerzo se interrumpió si se alcanzaba

una frecuencia cardíaca tomada como límite correspondiente al 90% de la frecuencia cardíaca máxima predicha para la edad y la forma física del participante (20). También se interrumpió la prueba si el participante presentaba angina, hipotensión, alteraciones del ECG indicativas de una arritmia significativa o de isquemia, o si no era capaz de completar la prueba o rechazaba hacerlo.

Los ECG obtenidos en cada etapa del ejercicio y durante la recuperación fueron interpretados por duplicado por evaluadores formados para ello y fueron verificados por un supervisor. El sistema de codificación visual utilizado dispuso de un sistema de control de calidad interno en un centro de codificación centralizado. Los ECG se analizaron además mediante ordenador; y toda discrepancia entre el código asignado visualmente y el del ordenador, así como las discrepancias entre evaluadores fueron resueltas por el supervisor y 1 de 2 cardiólogos encargados de ello (16).

PARÁMETROS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO. Las EV se definieron en el ECG como un complejo QRS-T de una duración del QRS $\geq 0,12$ segundos no precedido en como mínimo 0,12 segundos por una onda P. Las EV de alto grado se definieron como las EV frecuentes (> 10 por minuto) o multifocales, 2 o más EV seguidas (incluida la taquicardia ventricular) o EV de tipo R sobre T (**Ilustración central**). Las depresiones del segmento ST se definieron como depresiones horizontales o descendentes de al menos 1,0 mm en la derivación que mostrara la máxima anomalía en la última etapa del ejercicio o en la recuperación. La recuperación de la frecuencia cardíaca se calculó como la frecuencia cardíaca máxima menos la frecuencia cardíaca obtenida 2 minutos después del ejercicio (21).

PARÁMETROS CLÍNICOS. Se consideró que los participantes eran hipertensos en la situación inicial si tomaban antihipertensivos, tenían una presión arterial sistólica en reposo de ≥ 140 mm Hg o tenían una presión arterial diastólica en reposo de ≥ 90 mm Hg. La diabetes se definió por la toma de medicamentos antidiabéticos o la presencia de una glucosa en ayunas de ≥ 126 mg/dl en la visita 2. Se determinaron las concentraciones de lípidos después de una noche en ayunas. La hiperlipidemia se definió como un colesterol total de ≥ 240 mg/dl, un colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de ≥ 160 mg/dl o unos triglicéridos de ≥ 200 mg/dl. Se consideró que los participantes tenían antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura si su padre, madre o algún hermano había presentado manifestaciones de la enfermedad antes de la edad de 60 años. Se clasificó como fumadores a los participantes que habían fumado alguna vez cigarrillos.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS. Se compararon las características clínicas y de la prueba de esfuerzo en la situación

ILUSTRACIÓN CENTRAL Valor pronóstico de las extrasístoles ventriculares inducidas por el ejercicio en individuos asintomáticos

En personas asintomáticas en las que se realiza una prueba de esfuerzo en cinta ergométrica

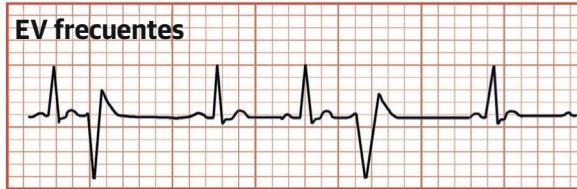


Durante la prueba de estrés de ejercicio

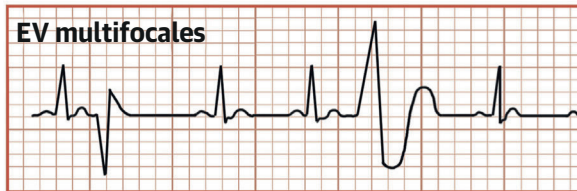


Extrasístoles ventriculares (EV) de alto grado

EV frecuentes

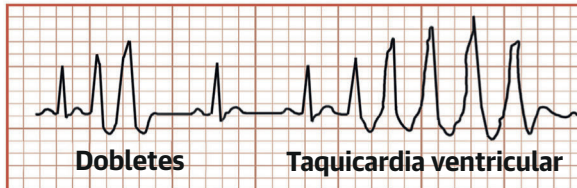


EV multifocales



Dobletes

Taquicardia ventricular



EV de tipo R sobre T



Durante la recuperación



Sin ↑ del riesgo de mortalidad cardiovascular

Sin diferencias entre
 • Hombres y mujeres
 • Fumadores y no fumadores
 • Personas con o sin hipertensión, diabetes o hiperlipidemia

↑1,7 x riesgo a largo plazo de mortalidad cardiovascular, con independencia de las variables clínicas y otras variables de la prueba

Refaat, M.M. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(23):2267-2277.

En esta figura se resumen la forma en la que se definieron las EV de alto grado en este estudio. Se muestra que, en los individuos asintomáticos, tan solo las EV de alto grado aparecidas durante la recuperación, y no así las aparecidas durante la etapa de ejercicio, presentan una asociación independiente con la mortalidad de causa cardiovascular. Las flechas indican el valor pronóstico del momento de aparición de las EV (durante el ejercicio en comparación con durante la recuperación). EV = extrasístole ventricular.

inicial de los grupos con y sin EV de alto grado utilizando una prueba de t de Student para las variables continuas y una prueba de χ^2 o una prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas.

Para estudiar la asociación de las EV de alto grado con la posterior mortalidad de causa cardiovascular o de cualquier causa, se generaron curvas de probabilidad acumulada ajustadas según la edad y el sexo, y se llevaron a cabo análisis de la supervivencia con el empleo de modelos de Cox. Elaboramos también modelos con un ajuste respecto a las variables clínicas (edad, sexo, hipertensión, diabetes, LDL y colesterol de lipoproteínas de alta densidad [HDL], triglicéridos, tabaquismo, índice de masa corporal, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura) y aplicamos un ajuste adicional para las variables de la prueba de esfuerzo (duración del ejercicio, depresión del segmento ST de ≥ 1 mm, llegada a la frecuencia cardíaca establecida como objetivo, recuperación de frecuencia cardíaca). La asociación entre las EV de alto grado y la mortalidad de causa cardiovascular se evaluó también con el empleo de un análisis de resultados competidores (tabla 1 del Suplemento).

En un análisis de sensibilidad en el que los valores no disponibles en cuanto a la diabetes (n = 452, 8%) y los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (n = 343, 6%) se agregaron como indicadores no disponibles o bien se imputaron, los resultados fueron en general similares (tablas 2 y 3 del Suplemento).

Se evaluó el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales mediante la inclusión de un término de interacción entre el ln (tiempo de seguimiento) y la presencia de EV de alto grado (p > 0,05) (tabla 4 del Suplemento). Se realizaron análisis de subgrupos según las categorías de sexo, diabetes, hipertensión e hiperlipidemia.

Se utilizó el índice C de Harrell, el índice de reclasificación neta y el índice de discriminación integrado para evaluar la mejora en la predicción de la mortalidad de causa cardiovascular obtenida al agregar los datos de las EV de alto grado a las variables clínicas.

Todos los valores de p presentados fueron bilaterales. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p < 0,05. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa Statistical Analysis System versión 9 (SAS Institute Inc).

RESULTADOS

Se incluyó a 5486 individuos asintomáticos (media de edad en la situación inicial de $45,4 \pm 10,8$ años, 42% de mujeres, 50% con hiperlipidemia) que fueron objeto de un seguimiento durante una media de $20,2 \pm 3,9$ años. Hubo un total de 840 (15,3%) muertes por cualquier causa, incluidas 311 muertes de causa cardiovascular

(37,0% de las muertes). Se produjeron EV de alto grado en 101 (1,8%) individuos asintomáticos durante el ejercicio, en 133 (2,4%) durante la recuperación y en 42 (0,8%) tanto durante el ejercicio como durante la recuperación.

Los individuos que presentaron EV de alto grado durante el ejercicio o la recuperación fueron de mayor edad y mostraron una mayor probabilidad de tener diabetes e hipertensión (tabla 1). En la prueba de esfuerzo fue más probable que presentaran signos de isquemia (depresión del segmento ST de ≥ 1 mm), la duración del ejercicio y la recuperación de la frecuencia cardíaca fueron significativamente inferiores, y fue menos probable que alcanzaran la frecuencia cardíaca establecida *a priori* como objetivo. En las mujeres fue también más probable la aparición de EV durante la recuperación (tabla 1).

Los individuos con EV de alto grado durante el ejercicio mostraron tasas más elevadas de mortalidad de causa cardiovascular (19,8% frente a 5,4%, p < 0,001) y de mortalidad por cualquier causa (48,5% frente a 14,7%, p < 0,001) en comparación con los que no presentaron EV de alto grado durante el ejercicio. De forma análoga, los individuos con EV de alto grado durante la recuperación mostraron tasas más elevadas de mortalidad de causa cardiovascular (27,1% frente a 5,1%, p < 0,001) y de mortalidad por cualquier causa (52,6% frente a 14,4%, p < 0,001) en comparación con los que no presentaron EV de alto grado durante la recuperación.

Las curvas de probabilidad acumulada ajustadas según el sexo y la edad correspondientes a la mortalidad de causa cardiovascular y a la mortalidad por cualquier causa en función de la presencia de EV de alto grado parecen divergir algo más para las EV de alto grado durante la recuperación que para las aparecidas durante el ejercicio, y ello se da en mayor grado para la mortalidad de causa cardiovascular que para la mortalidad por cualquier causa (figura 1).

Después de aplicar un ajuste para la edad y el sexo, las EV de alto grado aparecidas durante la recuperación mostraron una asociación con la mortalidad de causa cardiovascular (HR ajustada: 1,59; IC del 95%: 1,09-2,30; p = 0,015), mientras que las aparecidas durante el ejercicio no mostraron una asociación significativa (HR ajustada: 1,16; IC del 95%: 0,73-1,85; p = 0,527) (tabla 2). Después de aplicar un ajuste para la edad y el sexo, las EV de alto grado aparecidas tanto durante el ejercicio como durante la recuperación mostraron una asociación con la mortalidad por cualquier causa (HR ajustada: 1,65; IC del 95%: 1,11-2,45; p = 0,014) (tabla 2). Una mayor duración del ejercicio, un valor superior de la recuperación de la frecuencia cardíaca y el hecho de alcanzar el objetivo de frecuencia cardíaca se asociaron a una disminución de la mortalidad de causa cardiovascular y de la mortalidad por cualquier causa; y la presencia de una depresión del

TABLA 1. Características clínicas y de la prueba de esfuerzo en la situación basal

	Cohorte total (N = 5486)	EV de alto grado Durante el ejercicio			EV de alto grado Durante la recuperación		
		No (n = 5385)	Sí (n = 101)	Valor de p	No (n = 5353)	Sí (n = 133)	Valor de p
Variables clínicas							
Edad, años	45,4 ± 10,8	45,1 ± 10,6	60,1 ± 11,8	< 0,001	45,0 ± 10,5	61,4 ± 12,0	< 0,001
Mujeres	2302 (42,0)	2252 (41,8)	50 (49,5)	0,121	2232 (41,7)	70 (52,6)	0,012
Blancos	5261 (95,9)	5162 (95,9)	99 (98,0)	0,779	5128 (95,8)	133 (100,0)	0,212
Diabetes	173 (3,2)	165 (3,3)	8 (9,1)	0,003	165 (3,4)	8 (7,2)	0,027
Hipertensión	2376 (43,3)	2317 (43,1)	59 (58,4)	0,002	2293 (42,9)	83 (62,4)	< 0,001
Tabaquismo	3541 (64,6)	3479 (64,6)	62 (61,4)	0,503	3462 (64,7)	79 (59,4)	0,209
Colesterol total ≥ 240 mg/dl	1810 (33,0)	1768 (32,9)	42 (41,6)	0,067	1761 (33,0)	49 (36,8)	0,352
Colesterol LDL ≥ 160 mg/dl	1878 (34,2)	1833 (34,2)	45 (44,6)	0,030	1832 (34,4)	46 (34,6)	0,963
Colesterol HDL < 40 mg/dl	1440 (26,3)	1425 (26,6)	15 (14,9)	0,008	1420 (26,7)	20 (15,0)	0,003
Triglicéridos ≥ 200 mg/dl	1155 (21,1)	1337 (24,8)	24 (23,8)	0,806	1334 (24,9)	27 (20,3)	0,223
Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ²	763 (13,9)	751 (14,0)	12 (11,9)	0,548	747 (14,0)	16 (12,0)	0,521
Antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura	1235 (22,5)	1213 (24,0)	22 (25,0)	0,827	1206 (24,0)	29 (23,0)	0,791
Variables de la prueba de esfuerzo							
Duración del ejercicio, min	8,5 ± 2,6	8,5 ± 2,6	5,4 ± 2,9	< 0,001	8,6 ± 2,6	4,7 ± 2,7	< 0,001
Duración del ejercicio ≥ mediana	2984 (54,4)	2967 (55,1)	17 (16,8)	< 0,001	2970 (55,5)	14 (10,5)	< 0,001
Recuperación de la frecuencia cardíaca, latidos/min	55,0 ± 12,8	55,1 ± 12,7	51,1 ± 17,6	0,002	55,1 ± 12,6	52,2 ± 20,2	0,011
Recuperación de la frecuencia cardíaca ≥ mediana	2792 (50,9)	2754 (51,3)	38 (37,6)	0,007	2736 (51,2)	56 (42,4)	0,046
Llegada a la frecuencia cardíaca establecida como objetivo	3953 (72,1)	3917 (72,7)	36 (35,6)	< 0,001	3913 (73,1)	40 (30,1)	< 0,001
Depresión del segmento ST ≥ 1 mm	215 (3,9)	202 (3,8)	13 (13,0)	< 0,001	202 (3,8)	13 (9,8)	< 0,001

Las variables continuas (edad, duración del ejercicio, recuperación de la frecuencia cardíaca) se presentan en forma de media ± DE; las variables cualitativas se presentan en forma de n (% de valores válidos). Los valores de p en **negrita** indican significación estadística.
HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; EV = extrasístoles ventriculares.

segmento ST de ≥ 1 mm se asoció a un aumento del riesgo de mortalidad de causa cardiovascular (tabla 5 del Suplemento).

Después de aplicar un ajuste respecto a las variables clínicas (edad, sexo, diabetes, hipertensión, colesterol LDL y HDL, triglicéridos, tabaquismo, índice de masa corporal y antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura) (HR ajustada: 1,82; IC del 95%: 1,19-2,79; p = 0,006) y tanto para las variables clínicas como para las de la prueba de esfuerzo (duración del ejercicio, recuperación de la frecuencia cardíaca, llegada a la frecuencia cardíaca establecida como objetivo y depresión del segmento ST de ≥ 1 mm) (HR ajustada: 1,68; IC del 95%: 1,09-2,60; p = 0,020), las EV de alto grado aparecidas durante la recuperación continuaron mostrando una asociación significativa con la mortalidad de causa cardiovascular (tabla 2). Los individuos que presentaron EV de alto grado tanto durante el ejercicio como durante la recuperación fueron pocos, y los resultados obtenidos en ellos no alcanzaron significación estadística (HR ajustada: 1,36; IC del 95%: 0,66-2,80; p = 0,405). En los individuos que presentaron EV de alto grado durante cualquiera de las dos etapas de la prueba de esfuerzo hubo un aumento del riesgo de mortalidad de causa car-

diovascular, que se debió al riesgo de las EV durante la recuperación (tabla 2).

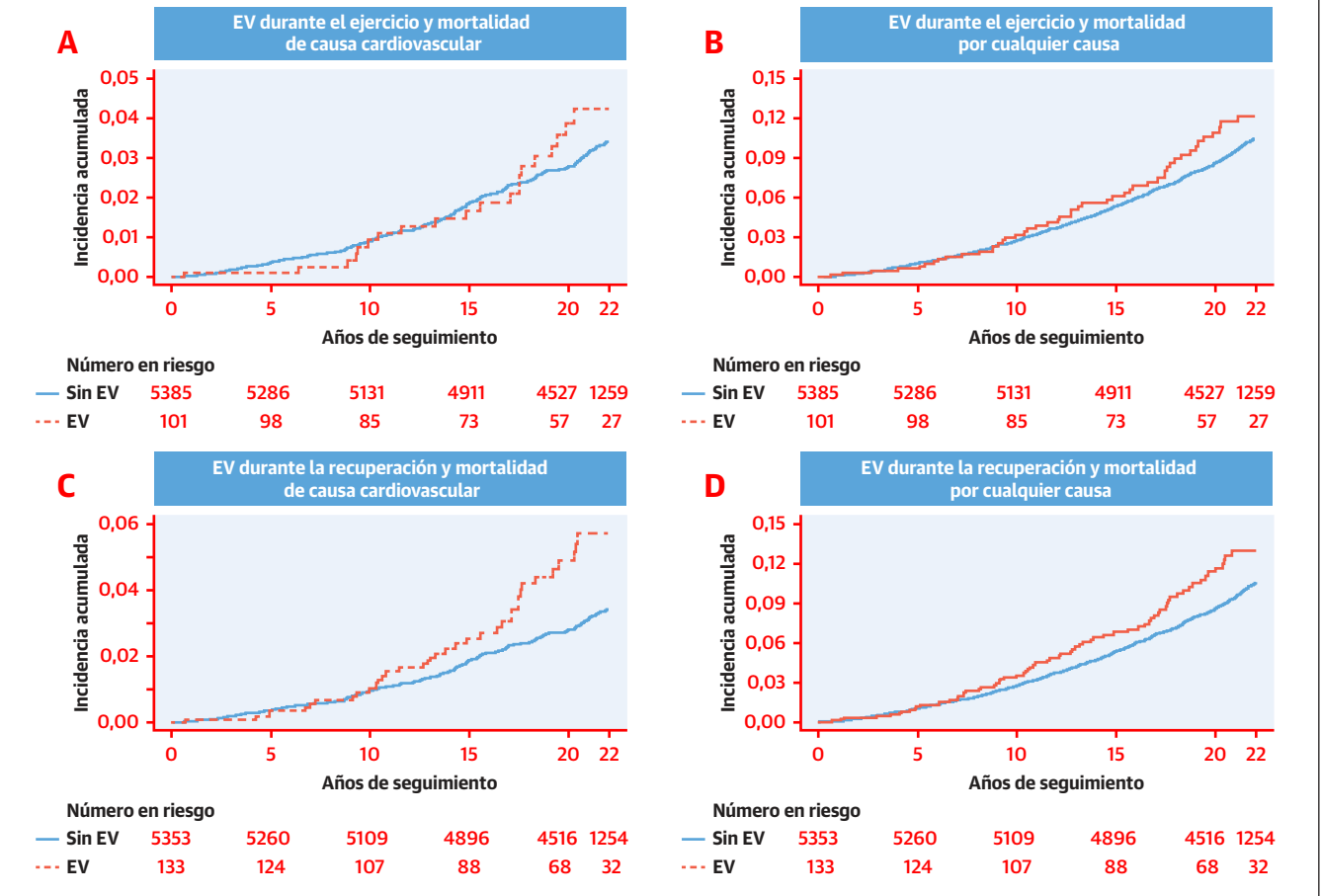
Se realizaron análisis de subgrupos según las categorías de sexo, diabetes, hipertensión e hiperlipidemia. No hubo ninguna diferencia significativa en cuanto a la capacidad de las EV de alto grado aparecidas durante la recuperación de predecir la mortalidad de causa cardiovascular en los individuos con y sin presencia de diabetes, hiperlipidemia o hipertensión en la situación inicial ni entre los hombres y las mujeres, según lo indicado por el valor de p para la interacción > 0,05 (figura 2).

La adición de las EV de alto grado durante la recuperación a un modelo que incluía las variables clínicas mencionadas no aportó una mejora de la significación estadística en cuanto a la discriminación del riesgo de mortalidad de causa cardiovascular a 20 años, según lo indicado por el índice C de Harrell, el índice de mejora de discriminación integrada y el índice de reclasificación neta sin categorías (tabla 3).

DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos puesto de manifiesto que las EV de alto grado aparecidas durante la recuperación

FIGURA 1. Curvas de probabilidad acumulada de mortalidad de causa cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa



Se muestran las curvas ajustadas según la edad y sexo para (A) EV durante el ejercicio y mortalidad de causa cardiovascular, (B) EV durante el ejercicio y mortalidad por cualquier causa, (C) EV durante la recuperación y mortalidad de causa cardiovascular y (D) EV durante la recuperación y mortalidad por cualquier causa. Las EV parecidas durante el ejercicio parecen conferir un riesgo de mortalidad a largo plazo (por oposición al riesgo a corto plazo), como indica la separación más pronunciada de las curvas roja y azul a medida que aumenta el tiempo de seguimiento. Las curvas parecen divergir algo más para las EV de alto grado durante la recuperación que para las aparecidas durante el ejercicio, y ello se da en mayor grado para la mortalidad de causa cardiovascular que para la mortalidad por cualquier causa. EV = extrasístole ventricular.

de una prueba de esfuerzo, y no en cambio durante el periodo de ejercicio, se asociaron a la mortalidad de causa cardiovascular a largo plazo en individuos asintomáticos, con independencia de las variables clínicas y las variables de la prueba de esfuerzo. Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio en el que se han evaluado las consecuencias pronósticas del momento de aparición de las EV en pacientes asintomáticos en los que no se sospecha la presencia de una cardiopatía. Los estudios anteriores en los que se ha examinado el valor pronóstico del momento de aparición de las EV se llevaron a cabo en individuos en los que se sospechaba o se conocía la presencia de una enfermedad coronaria y se realizó una prueba de esfuerzo limitada por los síntomas (11-13). Dichos estudios indicaron que tan solo las EV de alto grado aparecidas durante la recuperación se asocian a la mortalidad, y sus resultados han sido respaldados tam-

bién por metanálisis recientes (22,23). Aunque la cohorte de nuestro estudio no es en sí una cohorte de base poblacional (ya que estaba enriquecida en la situación inicial en pacientes con hiperlipidemia), la indicación para realizar la prueba de esfuerzo no fue clínica.

El número de estudios en los que se ha investigado la asociación entre las EV de alto grado inducidas por el ejercicio y la mortalidad en individuos asintomáticos continúa siendo muy limitado (5-8,16,17). Un estudio puso de relieve que, en una cohorte no clínica de varones asintomáticos empleados del Servicio Civil de París, la aparición de 2 o más EV consecutivas o de EV que constituyeran > 10% de las despolarizaciones ventriculares durante un registro de 30 segundos realizado durante el ejercicio predijo la mortalidad de causa cardiovascular después de 23 años de seguimiento (razón de riesgos [RR] ajustada: 2,53; IC del 95%: 1,65-3,88; p < 0,001) (5).

TABLA 2. Valores de hazard ratio ajustada de la mortalidad de causa cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa según la presencia de EV de alto grado

	Mortalidad de causa cardiovascular (311 de 5486)		Mortalidad por cualquier causa (840 de 5486)	
	HR (IC del 95%)	Valor de p	HR (IC del 95%)	Valor de p
Ajustado para edad y sexo				
Presencia de EV de alto grado durante el ejercicio	1,16 (0,73-1,85)	0,527	1,21 (0,90-1,62)	0,217
Presencia de EV de alto grado durante la recuperación	1,59 (1,09 - 2,30)	0,015	1,28 (0,99-1,65)	0,065
Presencia de EV de alto grado tanto durante el ejercicio como durante la recuperación	1,49 (0,79-2,83)	0,222	1,65 (1,11-2,45)	0,014
Presencia de EV de alto grado durante el ejercicio o la recuperación	1,42 (1,01-1,99)	0,046	1,17 (0,93-1,47)	0,189
Ajustado respecto a las variables clínicas ^a				
Presencia de EV de alto grado durante el ejercicio	1,38 (0,82-2,34)	0,224	1,26 (0,88-1,80)	0,200
Presencia de EV de alto grado durante la recuperación	1,82 (1,19-2,79)	0,006	1,30 (0,96-1,75)	0,092
Presencia de EV de alto grado tanto durante el ejercicio como durante la recuperación	1,49 (0,72-3,06)	0,281	1,49 (0,93-2,40)	0,101
Presencia de EV de alto grado durante el ejercicio o la recuperación	1,72 (1,17-2,53)	0,006	1,24 (0,95-1,63)	0,112
Ajustado respecto a las variables clínicas ^a y las variables de la prueba de esfuerzo ^b				
Presencia de EV de alto grado durante el ejercicio	1,34 (0,79-2,26)	0,278	1,18 (0,83-1,69)	0,356
Presencia de EV de alto grado durante la recuperación	1,68 (1,09-2,60)	0,020	1,15 (0,85-1,56)	0,377
Presencia de EV de alto grado tanto durante el ejercicio como durante la recuperación	1,36 (0,66-2,80)	0,405	1,31 (0,81-2,12)	0,268
Presencia de EV de alto grado durante el ejercicio o la recuperación	1,63 (1,10-2,42)	0,015	1,13 (0,86-1,49)	0,375

De los participantes que presentaron EV durante el ejercicio (N = 101), 49 murieron por cualquier causa, incluidos 20 por causas cardiovasculares. De los participantes que presentaron EV durante la recuperación (N = 133), 70 murieron por cualquier causa, incluidos 36 por causas cardiovasculares. De los participantes que presentaron EV tanto durante el ejercicio como durante la recuperación (N = 42), 26 murieron por cualquier causa, incluidos 10 por causas cardiovasculares. De los participantes que presentaron EV durante el ejercicio o durante la recuperación (N = 192), 93 murieron por cualquier causa, incluidos 46 por causas cardiovasculares. Los valores de p en **negrita** indican significación estadística. ^a Variables clínicas: edad, sexo, diabetes, hipertensión, tabaquismo, colesterol LDL y HDL, triglicéridos, índice de masa corporal y antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura. ^b Variables de la prueba de esfuerzo: duración del ejercicio (en minutos), recuperación de la frecuencia cardíaca (en latidos por minuto), llegada al objetivo de frecuencia cardíaca, depresión del segmento ST \geq 1 mm.

EV = extrasístoles ventriculares.

En otro estudio en el que se utilizó la cohorte del programa *Lipid Research Clinics* pero el análisis se limitó a las mujeres asintomáticas, se observó que la arritmia ventricular (definida como EV multifocales o un mínimo de un 10% de EV en la última etapa de ejercicio o en la recuperación, o la interrupción de la prueba de esfuerzo a causa de una taquicardia ventricular) inducida por el ejercicio predijo la mortalidad de causa cardiovascular después de 20 años de seguimiento (HR ajustada: 1,69; IC del 95%: 1,11-2,58; p = 0,02) (16).

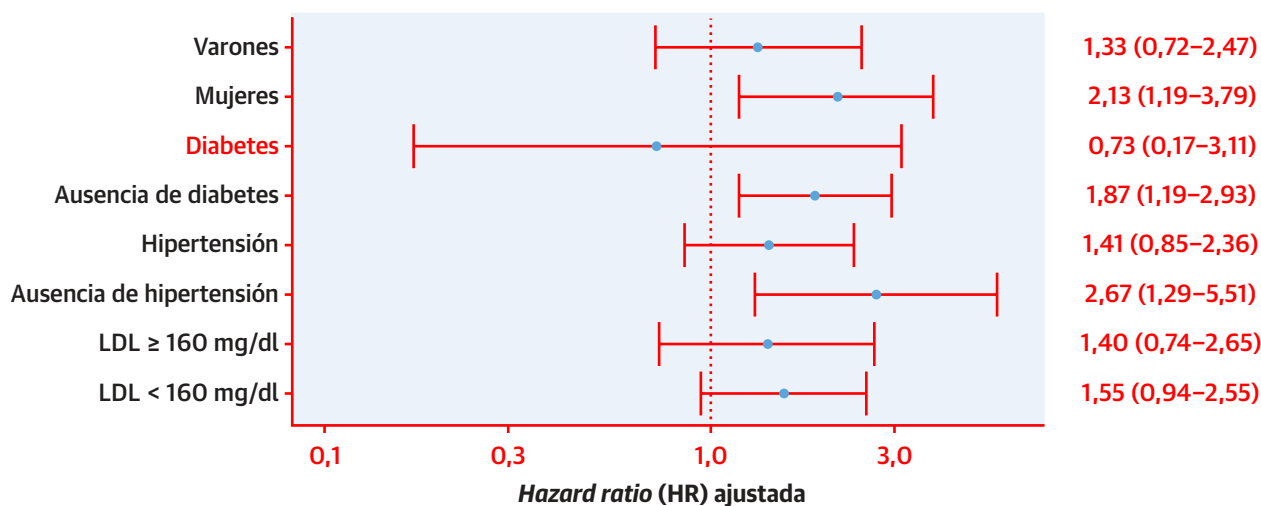
Otras aportaciones importantes de nuestro estudio son las del valor pronóstico del momento de aparición de las EV, una definición más inclusiva de las EV de alto grado, la inclusión tanto de hombres como de mujeres, y los análisis de subgrupos según el sexo y los valores lipídicos (ya que la mitad de los pacientes presentaba hiperlipidemia en la situación inicial), así como la evaluación de la mejora en la discriminación del riesgo alcanzada al agregar los datos de las EV durante la recuperación a las variables clínicas.

FUNDAMENTO FISIOPATOLÓGICO. El ritmo y la función apropiados del corazón se basan en un equilibrio crítico entre la parte simpática y la parte parasimpática del sistema nervioso autónomo (24). Se cree que las EV

aparecidas durante el ejercicio son consecuencia de un estado catecolaminérgico elevado durante la realización de actividad física (5,25). Estas despolarizaciones parecen ser, pues, una respuesta fisiológica al ejercicio. Ello está respaldado también por el hecho de que no se asocian a la mortalidad de causa cardiovascular. Las EV aparecidas durante la recuperación, de manera similar a lo que ocurre con la recuperación de la frecuencia cardíaca insuficiente después del ejercicio, se han relacionado con una reactivación vagal insuficiente después del ejercicio (12,14,26). Es importante señalar que, tal como se ha observado en esta cohorte asintomática, este mecanismo parece ser independiente de la enfermedad coronaria.

En el presente estudio, las EV aparecidas durante la recuperación comportaron un peor pronóstico, incluso tras tener en cuenta la recuperación de la frecuencia cardíaca después del ejercicio (que es un indicador indirecto de la función parasimpática). Una cuestión importante que se plantea es la de si hay otros mecanismos adicionales que puedan explicar la aparición de las EV durante la recuperación. Un posible mecanismo podría estar relacionado con la edad, dada la edad más avanzada de los pacientes que presentan EV inducidas por el ejercicio (tabla 1), y ello podría estar relacionado posiblemente con la presencia de substratos miocárdicos patológicos.

FIGURA 2. Valores de *hazard ratio* ajustada de la mortalidad de causa cardiovascular según las EV de alto grado aparecidas durante la recuperación



Se presentan los resultados por subgrupos clínicos (definidos según las categorías de sexo, hipertensión, diabetes y LDL). Los valores de HR se ajustaron respecto a las variables clínicas (edad, sexo, diabetes, hipertensión, tabaquismo, colesterol LDL y HDL, triglicéridos, índice de masa corporal y antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura) y respecto a las variables de la prueba de esfuerzo (duración del ejercicio [en minutos], recuperación de la frecuencia cardiaca [en latidos por minuto], llegada a la frecuencia cardiaca establecida como objetivo, depresión del segmento ST de ≥ 1 mm). Según lo indicado por los valores de p para las interacciones $> 0,05$, no hubo diferencias significativas entre los subgrupos. El valor de p para la interacción con las EV de alto grado aparecidas durante la recuperación fue de 0,261 para el sexo, de 0,220 para la presencia de diabetes, de 0,147 para la presencia de hipertensión y de 0,801 para la categoría de LDL. HDL = lipoproteínas de alta densidad; HR = *hazard ratio*; LDL = lipoproteínas de baja densidad; EV = extrasístoles ventriculares.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS. La Declaración científica sobre las técnicas no invasivas de estratificación del riesgo para la identificación de los pacientes con riesgo de muerte súbita cardiaca de 2008 de la *American Heart Association*, el *American College of Cardiology Foundation* y la *Heart Rhythm Society* establece que la extrasistolia ventricular de alto grado durante la recuperación se ha asociado al riesgo de mortalidad en los pacientes con o sin insuficiencia cardiaca o enfermedad coronaria (27). Es de destacar que los 2 estudios que respaldaban esta afirmación (12,13) incluyeron poblaciones que o bien tenían una enfermedad documentada clínicamente o bien habían sido remitidas a la prueba de esfuerzo por indicaciones clínicas. Así pues, parece razonable pensar que una ampliación de este concepto a pacientes sin una cardiopatía manifiesta podría ser útil, pues, para identificar a pacientes con riesgo de muerte de causa cardiaca, que de otro modo no hubieran sido detectados. Sin embargo, la adición de los datos de EV inducidas por el ejercicio a un conjunto exhaustivo de variables clínicas no mejoró la discriminación del riesgo de muerte de causa cardiovascular en nuestra cohorte asintomática. Esto se reflejaba en la baja magnitud y la falta de significación estadística de los 3 parámetros tradicionales de valoración del incremento de la utilidad pronóstica. Ello pone de manifiesto que, en los individuos asintomáticos, y

hasta la fecha, la evidencia a favor de la incorporación sistemática de los datos de EV inducidas por el ejercicio a los resultados de la prueba de tolerancia al esfuerzo parece limitada. Sin embargo, nuestros resultados pueden tener consecuencias clínicas importantes a nivel del paciente individual. Por ejemplo, durante el examen de las pruebas de esfuerzo de pacientes asintomáticos, los profesionales de la salud podrían identificar a individuos con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular al observar la aparición de EV de alto grado durante la fase de recuperación de las pruebas de esfuerzo. Esto podría llevar al clínico a programar un seguimiento más frecuente o a intensificar los esfuerzos por reducir ese riesgo. Dada la edad más avanzada y la mayor probabilidad de diabetes e hipertensión de los pacientes asintomáticos con EV de alto grado inducidas por el ejercicio (tabla 1), es muy probable que la definición del riesgo cardiovascular y la instauración de las estrategias de prevención y tratamiento apropiadas aporten un beneficio al paciente.

PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO. Una de las ventajas importantes que proporciona la cohorte del programa *Lipid Research Clinics* es el grado de detalle con el que se recogen los parámetros de la prueba de esfuerzo. Ello nos permitió utilizar una definición muy amplia de las EV de alto grado. De este modo fue posible estudiar, por pri-

TABLA 3. Parámetros estadísticos de discriminación y reclasificación para las EV aparecidas durante la recuperación en cuanto al riesgo de mortalidad de causa cardiovascular a 20 años

	Variables clínicas ^a	
	Variables clínicas ^a solamente	Variables clínicas ^a + EV durante la recuperación
Índice C de Harrell (IC del 95%)	0,8304 (0,8063 a 0,8545)	0,8322 (0,8063 a 0,8563)
Diferencia en los índices C (IC del 95%)	0,0018 (-0,0008 a 0,0045), p = 0,178	
IDI (IC del 95%)	Referencia	0,0050 (-0,0008 a 0,0144), p = 0,239
NRI, valor de corte del 10% (IC del 95%)	Referencia	-0,0054 (-0,0276 a 0,0124), p = 0,629

^a Variables clínicas: edad, sexo, diabetes, hipertensión, tabaquismo, colesterol LDL y HDL, triglicéridos, índice de masa corporal, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura.
IDI = índice de discriminación integrado; NRI = índice de reclasificación neta; EV = extrasístoles ventriculares.

mera vez, las consecuencias pronósticas del momento de aparición de las EV en una población sin cardiopatía, así como introducir un ajuste respecto a un considerable número de parámetros adicionales de la prueba de esfuerzo. Otra ventaja adicional es la larga duración del seguimiento, ya que, con la información aportada por las curvas de probabilidad acumulada, podríamos no haber detectado una asociación significativa entre las EV inducidas por el ejercicio y la mortalidad de causa cardiovascular en los participantes asintomáticos si el seguimiento hubiera sido de menor duración (figura 1). Una cuestión importante a mencionar es la de que, aunque las características o los comportamientos de la cohorte del estudio en la situación inicial pudieran ser algo diferentes de los comportamientos más modernos (concretamente en lo relativo al tabaquismo), los protocolos utilizados en las pruebas de esfuerzo en cinta ergométrica apenas han cambiado.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Una de las limitaciones de nuestro estudio fue que los datos de la situación inicial, en lo relativo a los comportamientos y las comorbilidades, se registraron inicialmente y no fueron objeto de un seguimiento a lo largo de todo el estudio. Entre los avances notables que se han producido desde el inicio del estudio se encuentra la disminución intensa del tabaquismo (aunque aplicamos un ajuste respecto al tabaquismo de los participantes) y el uso frecuente de un tratamiento con estatinas para el control de la hiperlipidemia. Aunque no observamos una asociación significativa entre la hiperlipidemia y la presencia de EV de alto grado inducidas por el ejercicio, continúa siendo importante responder a la pregunta de si el uso de estatinas puede influir de manera significativa en el riesgo cardiovascular asociado a las EV de alto grado. Otra vía de investigación futura importante es la de si existe alguna modificación del efecto de los betabloqueantes (tan solo 8 pacientes de nuestra cohorte de individuos asintomáticos estaban siendo tratados con estos fármacos) o hay

alguna diferencia significativa entre las razas (la mayoría de los participantes fueron blancos). Asimismo, una cuestión importante que no pudimos abordar es la de si el rendimiento de las pruebas de esfuerzo o el pronóstico difieren en los pacientes con EV de alto grado documentadas en el ECG obtenido en reposo, ya que esto se dio en muy pocos participantes (n = 4). En un análisis de sensibilidad en el que se excluyó a esos pacientes, los resultados fueron muy similares (tabla 6 del Suplemento). Con el uso creciente actual de los dispositivos de monitorización del ritmo cardiaco, la identificación de pacientes asintomáticos con EV en reposo que son atendidos por profesionales de la salud va en aumento, y la necesidad de conocer de qué forma estas EV se asocian a un riesgo cardiaco resulta esencial.

El hecho de que la mitad de los participantes presentara hiperlipidemia en la situación inicial podría limitar la posibilidad de generalización de nuestros resultados. Sin embargo, según lo indicado por nuestro análisis de subgrupos, no hubo diferencias significativas en cuanto a la forma en la que las EV de alto grado predecían la mortalidad de causa cardiovascular entre los pacientes con hiperlipidemia y sin ella.

Por último, la obtención de otros datos correspondientes a parámetros de valoración intermedios (por ejemplo, la miocardiopatía inducida por arritmia) o específicamente a la muerte súbita cardíaca (en vez de la muerte de causa cardiovascular) podrían haber aportado un vínculo más sólido con un mecanismo que explicara la asociación entre las EV inducidas por el ejercicio y la mortalidad de causa cardiovascular.

CONCLUSIONES

Tan solo las EV de alto grado aparecidas durante la recuperación y no las aparecidas durante la prueba de esfuerzo en cinta ergométrica mostraron una asociación con la mortalidad de causa cardiovascular a largo plazo en individuos asintomáticos. La presencia de EV de alto grado durante la recuperación puede ser independiente de la enfermedad coronaria y podría estar relacionada en cambio con una reactivación vagal insuficiente después del ejercicio.

AGRADECIMIENTOS. Los autores expresan su agradecimiento a los profesores, el personal y el director fundador del programa Scholars in HeAlth Research Program (SHARP), Dr Ghada El-Hajj Fuleihan de la American University of Beirut por proporcionar a los especialistas en formación las competencias cuantitativas necesarias para analizar series de datos clínicos grandes. Los autores dan las gracias también a los investigadores, el personal y los participantes en el *Lipid Research Clinics Program*.

DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr Gharios contó con el apoyo del Fogarty International Center y la Office of Dietary Supplements de los National Institutes of Health mediante la subvención número D43 TW009118 a través del programa Scholars in Health Research Program (SHARP) de la American University of Beirut. La Dra Mora fue financiada por el NHLBI K24HL 136852. Los financiadores no intervinieron en modo alguno en el diseño o la realización del estudio; la obtención, análisis o interpretación de los datos; ni la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. La Dra Mora ha sido consultora de Pfizer y Quest Diagnostics en trabajos no relacionados con el presente estudio. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Miran A. Jaffa, Associate Professor of Biostatistics, Epidemiology and Population Health Department, Faculty of Health Sciences, American University of Beirut, Beirut, Líbano. Correo electrónico: ms148@aub.edu.lb. O BIEN Dra Samia Mora, Center for Lipid Metabolomics, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, Estados Unidos. Correo electrónico: smora@bwh.harvard.edu. Twitter: @SamiaMoraMD.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: En los individuos asintomáticos sin cardiopatías, las EV de alto grado aparecidas durante la recuperación de la prueba de esfuerzo, y no las aparecidas durante la realización del ejercicio, predicen la mortalidad de causa cardiovascular a largo plazo, de manera independiente de las variables clínicas y de otras variables de la prueba de esfuerzo.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Los conocimientos actuales indican que las EV de alto grado aparecidas durante la recuperación son causadas por una reactivación vagal insuficiente después del ejercicio, pero en futuros estudios deberán investigarse otros posibles mecanismos subyacentes en la extrasistolia ventricular tras el ejercicio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruce RA, DeRouen TA, Hossack KF. Value of maximal exercise tests in risk assessment of primary coronary heart disease events in healthy men. Five years' experience of the Seattle Heart Watch Study. *Am J Cardiol.* 1980;46:371-378.
2. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341:1351-1357.
3. Gordon DJ, Ecklund LG, Karon JM, et al. Predictive value of the exercise tolerance test for mortality in North American men: the Lipid Research Clinics Mortality Follow-up study. *Circulation.* 1986;74:252-261.
4. Rywik TM, Zink RC, Gittings NS, et al. Independent prognostic significance of ischemic ST-segment response limited to recovery from treadmill exercise in asymptomatic subjects. *Circulation.* 1998;97:2117-2122.
5. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med.* 2000;343:826-833.
6. Marine JE, Shetty V, Chow GV, et al. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced nonsustained ventricular tachycardia in asymptomatic volunteers: BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:595-600.
7. Morshedi-Meibodi A, Evans JC, Levy D, Larson MG, Vasan RS. Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;109: 2417-2422.
8. Busby MJ, Sheffrin EA, Fleg JL. Prevalence and long-term significance of exercise-induced frequent or repetitive ventricular ectopic beats in apparently healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:1659-1665.
9. Califf RM, McKinnis RA, McNeer JF, et al. Prognostic value of ventricular arrhythmias associated with treadmill exercise testing in patients studied with cardiac catheterization for suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2: 1060-1067.
10. Udall JA, Ellestad MH. Predictive implications of ventricular premature contractions associated with treadmill stress testing. *Circulation.* 1977;56: 985-989.
11. Dewey FE, Kapoor JR, Williams RS, et al. Ventricular arrhythmias during clinical treadmill testing and prognosis. *Arch Intern Med.* 2008;168: 225-234.
12. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med.* 2003;348:781-790.
13. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Severe frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:820- 826.
14. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1529-1535.
15. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA.* 2000;284:1392-1398.
16. Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the Lipid Research Clinics Prevalence study. *JAMA.* 2003;290:1600-1607.
17. Dzikowicz DJ, Carey MG. Exercise-induced premature ventricular contractions are associated with myocardial ischemia among asymptomatic adult male firefighters: implications for enhanced risk stratification. *Biol Res Nurs.* 2020;22:369-377.
18. Meine TJ, Patel MR, Shaw LK, Borges-Neto S. Relation of ventricular premature complexes during recovery from a myocardial perfusion exercise stress test to myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 2006;97:1570-1572.
19. The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee. Plasma lipid distributions in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence study. *Circulation.* 1979;60:427-439.

20. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men: the Lipid Research Clinics Mortality Follow-up study. *N Engl J Med.* 1988; 319:1379-1384.
21. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med.* 2000;132:552-555.
22. Kim J, Kwon M, Chang J, et al. Meta-analysis of prognostic implications of exercise-induced ventricular premature complexes in the general population. *Am J Cardiol.* 2016;118:725-732.
23. Lee V, Perera D, Lambiase P. Prognostic significance of exercise-induced premature ventricular complexes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart Asia.* 2017;9: 14-24.
24. Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, Ardell JL, Shivkumar K. Cardiac innervation and sudden cardiac death. *Circ Res.* 2015;116:2005-2019.
25. Fleg JL, Tzankoff SP, Lakatta EG. Age-related augmentation of plasma catecholamines during dynamic exercise in healthy males. *J Appl Physiol.* 1985;59:1033-1039.
26. Garcia-Touchard A, Somers VK, Kara T, et al. Ventricular ectopy during REM sleep: implications for nocturnal sudden cardiac death. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4:284-288.
27. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of

Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Heart Rhythm.* 2008;5: e1-e21.

PALABRAS CLAVE arritmia cardiaca, enfermedad cardiovascular, cardiopatía, extrasístole ventricular, prueba de estrés, extrasístolia ventricular

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.