

COMENTARIO EDITORIAL

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



Luis C. Sáenz

¿Nuevo rol para la prueba de esfuerzo con fines pronósticos?

Francisco Villegas, MD¹; Luis C. Sáenz, MD²

Los complejos ventriculares prematuros (CVPs) son una alteración frecuente del ritmo cardíaco, con una prevalencia estimada del 1 al 4% en la población general cuando se basa su diagnóstico en los hallazgos del electrocardiograma de superficie, pero que puede ser tan alta como del 40 al 75% en sujetos sometidos a monitoreo Holter durante 24 a 48 horas (1) (2). Tradicionalmente los CVPs se han considerado de carácter benigno cuando se presentan en sujetos con un corazón estructuralmente sano. Sin embargo, algunas características de su presentación como una alta carga arritmica, un origen diferente a los tractos de salida ventriculares o su incremento con el ejercicio, se han propuesto más recientemente como factores que pudiesen incrementar el riesgo cardiovascular en este subtipo de pacientes (2).

Por otro lado, la prueba de esfuerzo es una herramienta diagnóstica ampliamente utilizada como un medio para estratificar el riesgo cardiovascular, no solo basado en los cambios electrocardiográficos, sino en mediciones como la capacidad de ejercicio o la valoración indirecta de la función del sistema nervioso autónomo (3). Además, en sujetos con sospecha de arritmias cardíacas, la prueba de esfuerzo también puede ser de utilidad, en especial para la valoración de aquellos considerados con alto riesgo para muerte súbita como sería el caso de sujetos con posible diagnóstico de canalopatías, como el síndrome de QT largo o la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, así como en aquellos con sospecha de cardiomiopatía hipertrófica o cardiomiopatía arritmogénica (4).

No es por tanto extraño que la existencia de una relación entre el desarrollo de arritmias ventriculares durante la prueba de esfuerzo y el riesgo cardiovascular haya sido objeto de interés desde hace tiempo.

Ya en 1972 McHenry y cols. habían descrito que, en sujetos con edades entre 25 y 54 años y sin evidencia clínica previa de enfermedad cardíaca sometidos a prueba de esfuerzo, la presencia de complejos ventriculares y supraventriculares prematuros no era infrecuente, en especial durante el esfuerzo máximo y en los primeros 30 segundos de la recuperación. En esta población, la incidencia de estas arritmias inducidas por el ejercicio se incrementó con la edad observándose adicionalmente incremento en la inducción de arritmia ventricular en los pacientes con enfermedad cardíaca de base (5).

En 1977 Udall y Ellestad analizaron un grupo de 6500 sujetos con enfermedad coronaria conocida o sospechada sometidos a prueba de esfuerzo, encontrando que la aparición de arritmias ventriculares en cualquiera de las fases de la prueba (incluyendo el reposo) se asociaba con una mayor incidencia de eventos coronarios durante el seguimiento a 5 años. De manera interesante, esta asociación se documentó con o sin inducción de cambios significativos del ST sugestivos de isquemia, aunque la incidencia de eventos coronarios fue mayor en el primer grupo (6).

Califf y cols. en 1983 evaluaron el valor diagnóstico y pronóstico de la inducción de arritmia ventricular durante prueba de esfuerzo realizada en 1293 sujetos dentro de 6 semanas después de la realización de cateterismo coronario por sospecha de enfermedad coronaria. En este estudio, la inducción de arritmia ventricular de bajo grado durante ejercicio se relacionó con mayor prevalencia de enfermedad coronaria significativa, así como de disfunción ventricular izquierda. La prevalencia de estos hallazgos fue aún mayor en pacientes con inducción de arritmias de alto grado, la cual además se asoció con menor supervivencia a 3 años en los pacientes con enfer-

¹Director Servicio de Electrofisiología, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia. ²Director Centro Internacional de Arritmias, Fundación CardioInfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia.

medad coronaria significativa. Estos hallazgos sugieren que la inducción de arritmia ventricular durante la prueba de esfuerzo en individuos sintomáticos tiene valor diagnóstico y también pronóstico especialmente en sujetos con confirmación de enfermedad coronaria significativa (7).

En 2003, Frolkis y cols. investigaron el valor pronóstico de la inducción de arritmias ventriculares con ejercicio en una cohorte institucional heterogénea de más de 29000 sujetos remitidos a prueba de esfuerzo limitada por síntomas quienes no tenían historia de insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular o arritmias. Después de un análisis para control de las variables de confusión, se demostró asociación entre la aparición de arritmias ventriculares en la fase de recuperación con incremento en el riesgo de muerte tras 5 años de seguimiento. El mismo análisis no documentó asociación entre incremento en mortalidad e inducción de arritmia ventricular durante ejercicio. Esta asociación fue explicada por los autores por una potencial alteración en la reactivación de la actividad parasimpática después del ejercicio y el riesgo de muerte (8).

La asociación entre la inducción de arritmia ventricular durante prueba de esfuerzo y riesgo cardiovascular ha sido estudiada en pacientes asintomáticos con el fin de excluir el efecto de la presencia de enfermedad cardiovascular en esa asociación. Jouven y cols. estudiaron dicha relación en más de 6100 sujetos asintomáticos libres de enfermedad cardiovascular provenientes del Paris Prospective Study I, encontrando que la aparición de CVPs frecuentes durante prueba de esfuerzo se asociaba a largo plazo con un incremento en el riesgo de muerte cardiovascular en esta población (9). Sin embargo, esta asociación no fue demostrada en otros estudios como el de Marine y cols. sugiriendo que el valor de la inducción de arritmia ventricular durante prueba de esfuerzo en pacientes asintomáticos sin enfermedad cardiovascular en la predicción de mortalidad es controvertida (10).

Refaat y cols. reportan en este número del JACC en Español, los resultados de un análisis retrospectivo diseñado para determinar el valor de la inducción de CVPs de alto grado durante prueba de esfuerzo en la predicción de mortalidad en pacientes asintomáticos (11). En este estudio, una cohorte de cerca de 5.550 sujetos asintomáticos sin enfermedad cardiovascular significativa fue seleccionada a su vez de la cohorte norteamericana prospectiva de la Clínica para Investigación en Lípidos y llevados a prueba de esfuerzo mediante protocolo de Bruce (11). La población incluida fue relativamente joven (promedio de edad de 45.4 años), compuesta por mujeres en un 42%, con antecedentes de: dislipidemia en 50%, hipertensión arterial en 43.3%, con historia familiar de enfermedad coronaria a edad temprana en 22.5%, 13.9%

con obesidad en 13.9% y con diabetes en 3.2% (11). La aparición de CVPs de alto grado (>10 CVPs en un periodo de 60 segundos, >2 CVPs consecutivos incluyendo TV, CVPs con fenómeno de R sobre T o CVPs polimórficas) fue documentada durante ejercicio en 1.8%, durante la fase de recuperación en 2.4% y durante ambas fases de la prueba de esfuerzo en 0.8% de los sujetos incluidos (11). Los sujetos que desarrollaron arritmia ventricular de alto grado fueron significativamente de mayor edad, presentaron una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus y bajo colesterol HDL), presentaron mayor prevalencia de cambios del ST sugestivos de isquemia y un peor desempeño en el ejercicio cuando se les comparó con los individuos que no la desarrollaron (11). El análisis inicial mostró que tras un periodo de seguimiento promedio de 20.2 años, aquellos sujetos que desarrollaron CVPs de alto grado tanto durante el ejercicio como en la recuperación, tuvieron una mayor mortalidad cardiovascular, así como mayor mortalidad total. Sin embargo, al utilizar un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular e indicadores de desempeño durante el ejercicio, solo la aparición de arritmia ventricular de alto grado durante la etapa de recuperación se asoció significativamente con incremento en la mortalidad cardiovascular ([HR]: 1.68; 95% [CI]: 1.09-2.60; P=0.02), pero no con la mortalidad por todas las causas (11).

De esta manera, este estudio demostró por primera vez que la aparición de CVPs de alto grado durante la etapa de recuperación, pero no durante ejercicio, en una prueba de esfuerzo es asociada con incremento en el riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes asintomáticos (sin indicación específica para realizar dicho estudio) y sin enfermedad cardiovascular previa, incluso después de un análisis ajustado para variables demográficas y clínicas así como de parámetros de desempeño físico.

En principio, la aparición de arritmia ventricular durante la fase de recuperación del ejercicio se ha asociado con reactivación vagal inadecuada tras la realización de actividad física (8, 12). De esta manera, la relación de la presencia de estas arritmias con mortalidad en ausencia de enfermedad cardiovascular aparente sugeriría un rol preponderante de la mediación vagal en la función cardíaca y la alteración de la misma en el riesgo de muerte (8, 12). Sin embargo, el estudio también mostró que la presencia de arritmia de alto grado inducida por ejercicio se asoció con peor pronóstico aún después de tener en cuenta el grado de recuperación de la frecuencia cardíaca tras la finalización de la actividad física (considerada como subrogado para la valoración de la función parasimpática) sugiriendo que esta asociación podría ser explicada por otros mecanismos (11). Basados en la aso-

ciación encontrada entre incremento de edad y riesgo de inducción de CVPs de alto grado en la fase de recuperación tras ejercicio, los autores plantean que quizá la aparición de estas arritmias pudiese ser un marcador de presencia de un sustrato patológico quizá a nivel miocárdico, no manifiesto aún al momento de la realización de la prueba de esfuerzo (11).

Desde un punto de vista metodológico el estudio presenta fortalezas como la explícita exclusión de pacientes sintomáticos, con historia de enfermedad cardiovascular o que estuviesen recibiendo medicamentos antiarrítmicos (excepto betabloqueantes) o digoxina, lo que intenta diferenciar esta población de algunas estudiadas en trabajos previos, donde la enfermedad cardiovascular de base o la alta probabilidad de la misma al momento de la prueba de esfuerzo pudiesen sesgar la relación entre arritmias inducidas en el ejercicio y riesgo de muerte. Adicionalmente, se utilizó una definición más amplia para identificar la presencia de CVPs de alto grado incrementando posiblemente la validez externa del estudio. El seguimiento promedio de 20 años fue suficiente para analizar asociaciones de exposición y supervivencia.

Sin embargo, pese a las fortalezas metodológicas y la demostración de la relación entre inducción de arritmia ventricular de alto grado en la fase de recuperación de prueba de esfuerzo en pacientes asintomáticos y mortalidad cardiovascular, el estudio no demostró asociación significativa con mortalidad total (11). Por otro parte, el estudio tampoco demostró la utilidad del uso de la aparición de CVPs de alto grado en la fase de recuperación del ejercicio en la discriminación del riesgo de mortalidad cardiovascular en el largo plazo en esta población de pacientes asintomáticos después de un análisis por tres de los métodos más frecuentemente utilizados para evaluar el valor adicional de un factor pronóstico como son el índice C de Harrel, el índice integrado de discriminación o el índice de reclasificación neta (11).

Esto nos lleva a una situación en la cual probablemente no deberíamos recomendar el uso de la prueba de esfuerzo en pacientes sin sospecha clínica o conocimiento previo de patología cardíaca solo con el fin de valorar la aparición de arritmias ventriculares durante la misma con fines pronósticos, situación que estaría en clara concordancia con las recomendaciones actuales frente al uso de este test (13). Sin embargo, en aquellos pacientes sin

sospecha de enfermedad coronaria, pero que por otra causa hayan sido llevados a esta prueba, la presencia de arritmia ventricular de alto grado durante la recuperación de ejercicio podría alertar al médico sobre el potencial incremento en el riesgo de muerte de origen cardíaco en el largo plazo. En esta circunstancia, sería razonable una búsqueda diligente de otros factores de riesgo y el cálculo del riesgo cardiovascular con los instrumentos de predicción que se tienen en el momento. De igual manera, el conocimiento de un mayor riesgo en el largo plazo podría ayudar a estimular al sujeto estudiado a tener una mayor adherencia a las recomendaciones, seguimientos y propuestas de manejo en caso de documentarse otras alteraciones o factores de riesgo.

El estudio plantea interrogantes acerca del mecanismo por el cual la presencia de arritmia ventricular de alto grado en la fase de recuperación del ejercicio incrementa la mortalidad cardiovascular (¿alteración de la recuperación vagal post-ejercicio, marcador de enfermedad miocárdica o eléctrica no manifiesta?). Otros interrogantes relevantes serían cuál es el impacto del uso de fármacos (tipo betabloqueantes) y de la intervención temprana de los factores de riesgo en la mortalidad cardiovascular en estos pacientes en el largo plazo.

Podríamos concluir diciendo que la aparición de arritmia ventricular de alto grado en la fase de recuperación de prueba de esfuerzo en pacientes asintomáticos se asocia con un mayor riesgo de mortalidad de origen cardíaco en el largo plazo, pareciendo ser un fenómeno independiente de la presencia de enfermedad coronaria establecida. Sin embargo, con la evidencia disponible, no puede recomendarse el uso de la prueba de esfuerzo como práctica habitual de búsqueda de este fenómeno con fines pronósticos dada su incapacidad para incrementar el poder de los actuales modelos de predicción de riesgo basados en los factores ya conocidos. Por lo tanto, la posible utilidad circunstancial de este hallazgo en aquellos sujetos sometidos a la prueba por motivos diferentes a sospecha clínica de enfermedad cardíaca sería la de alertar sobre la necesidad de una búsqueda exhaustiva de otros factores de riesgo cardiovascular y de promover la adherencia a los hábitos de vida saludables.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Luis C. Sáenz a lcsaenz@lacardio.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med.* 1985 Jan 24;312(4):193-7.

2. Gorenek B, Fisher JD, Kudaiberdieva G, Baranchuk A, Burri H, Campbell KB, Chung MK, Enriquez A, Heidbuchel H, Kutyifa V, Krishnan K, Leclercq C, Ozcan EE, Patton KK, Shen W, Tisdale JE, Turagam MK, Lakkireddy D. Premature ventricular com-

plexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice : A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020 Jan;57(1):5-26.

3. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, Smith SC Jr, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Nishimura R, Ohman EM, Page RL, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Dec 14;56(25):e50-103.
4. Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P; American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. Exercise testing in asymptomatic adults: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation.* 2005 Aug 2;112(5):771-6
5. McHenry PL, Fisch C, Jordan JW, Corya BR. Cardiac arrhythmias observed during maximal treadmill exercise testing in clinically normal men. *Am J Cardiol.* 1972 Mar;29(3):331-6
6. Udall JA, Ellestad MH. Predictive implications of ventricular premature contractions associated with treadmill stress testing. *Circulation.* 1977 Dec;56(6):985-9
7. Califf RM, McKinnis RA, McNeer JF, Harrell FE Jr, Lee KL, Pryor DB, Waugh RA, Harris PJ, Rosati RA, Wagner GS. 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 Dec;2(6):1060-7.
8. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med.* 2003 Feb 27; 348(9):781-90.
9. 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 Sep 21; 343(12):826-33.
10. Marine JE, Shetty V, Chow GV, Wright JG, Gerstenblith G, Najjar SS, Lakatta EG, Fleg JL. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced nonsustained ventricular tachycardia in asymptomatic volunteers: BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 13;62(7):595-600.
11. Refaat MM, Gharios C, Moorthy MV, Abdulhai F, Blumenthal RS, Jaffa MA, Mora S. Exercise-Induced Ventricular Ectopy and Cardiovascular Mortality in Asymptomatic Individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Dec 7;78(23):2267-2277.
12. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, 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.* el 15 de noviembre de 1994; 24(6):1529-35.
13. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Sep 30;52(14):1179-99.