



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Análisis descriptivo de los pacientes con patrón
ventilatorio oscilante**

Alumno: Susana Patricia Cabrera Huerta

Tutor: Juan Gabriel Martínez Martínez

Curso: Máster en Investigación en Medicina Clínica 2018/2019

RESUMEN

Introducción:

El patrón ventilatorio oscilante (PVO) inducido por el ejercicio en pacientes cardiopatas es una variable asociada a mal pronóstico. Se ha descrito como predictor independiente de mortalidad, por lo que permite optimizar y guiar el tratamiento.

Objetivos:

Describir y analizar la prueba ergoespirométrica en cardiopatas de nuestro hospital entre 2016-2018, evaluando la presencia del PVO y las características de los pacientes que lo presentan, así como su relación con otros parámetros de la prueba.

Materiales y métodos:

Estudio observacional y retrospectivo, de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección (FE) preservada y deprimida, derivados para ergoespirometría con consumo de oxígeno. Se define el PVO según los criterios de la American Heart Association. Se evalúa la relación entre la FE, la clase funcional según la NYHA, el VE/VCO₂ slope, el VO₂ máximo y la presencia del PVO.

Resultados:

Se incluyeron 87 pacientes (58,6% varones, media de edad 50,90 \pm 12,6 años, mediana FE 30%, VO₂ máximo 11,3 ml/kg/min, VE/VCO₂ slope 35 \pm 9, 79,3% en NYHA I-II). El 73,6% presentaba PVO. De éstos, el 57,8% tiene FE < 40%. El PVO no se ha relacionado de manera significativa con la clase NYHA, FE, VO₂ máximo, VE/VCO₂ slope. No se han demostrado variables predictoras del PVO.

Conclusiones:

El PVO está presente en la mayoría de pacientes con insuficiencia cardíaca, siendo más prevalente ante peor clase funcional y FE, VO₂ máximo y VE/VCO₂ slope, aunque sin poder probar una asociación significativa, probablemente debido a escaso tamaño muestral.

PALABRAS CLAVE: patrón ventilatorio oscilante, insuficiencia cardíaca, ergoespirometría de esfuerzo, consumo de oxígeno

ABSTRACT

Introduction:

The exercise oscillatory ventilation (EOV) in patients with heart disease is associated to worse prognosis. It has been described as an independent predictor of mortality, allowing guidance and upgrade in treatments.

Objectives:

Describe and analyze the treadmill-based exercise test with metabolic gas exchange measurements, performed by heart failure patients in our hospital between 2016-2018. There will be a description of the presence of EOV and the clinical characteristics of patients who exhibit it, and also its association with other relevant variables from the test.

Methods:

It is an observational and retrospective study, including patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction (EF) who underwent a treadmill-based exercise test with gas exchange. EOV is defined following the American Heart Association criteria. The association between the EOV and EF, functional class by NYHA, VE/VCO₂ slope and VO₂ peak was reported.

Results:

Eighty-seven patients were included (58,6% male, mean age 50,90 ±12,6 years, median EF 30%, peak VO₂ 11,3 ml/kg/min, VE/VCO₂ slope 35 ± 9, 79,3% NYHA I-II). EOV was present in 73,6% of the sample. Among these, 57,8% had reduced EF < 40%. EOV was not significantly associated to NYHA class, EF, peak VO₂ and VE/VCO₂ slope. There were no identified variables that predicted EOV.

Conclusions:

EOV is present in the majority of heart failure patients, and it is more prevalent in those with worse functional class, EF, peak VO₂ and VE/VCO₂ slope. No significant association could be demonstrated, probably due to scarce sample size.

KEYWORDS: exercise oscillatory ventilation, heart failure, treadmill-based exercise test, gas exchange.

ÍNDICE

✚ Aspectos preliminares	
○ Resumen y palabras clave.....	2
○ Abstract and keywords.....	3
✚ Índice.....	4
✚ Cuerpo del TFM	
○ Introducción.....	5
○ Hipótesis.....	8
○ Objetivos.....	9
○ Materiales y métodos.....	10
• Diseño.....	10
• Población.....	11
• Variables.....	12
• Análisis de datos.....	16
• Limitaciones.....	16
○ Consideraciones éticas.....	18
○ Plan de trabajo.....	19
○ Resultados.....	21
○ Discusión y conclusiones.....	26
✚ Bibliografía.....	29

INTRODUCCIÓN

La ergoespirometría con consumo de oxígeno es una herramienta cada vez más utilizada en la estratificación pronóstica y como guía del tratamiento en pacientes con cardiopatía, pues permite combinar el registro electrocardiográfico, los parámetros hemodinámicos y los ventilatorios, estimando la capacidad funcional del paciente de manera no invasiva¹.

La trascendencia de dicha prueba radica en el hecho de que pese a tener múltiples herramientas diagnósticas en las cardiopatías (ecocardiografía, resonancia magnética, TAC cardíaco, angiografías, medición invasiva de las presiones pulmonares, prueba de esfuerzo, SPECT-MIBI), se carece aún de pruebas que ayuden a estimar la severidad de la enfermedad cardíaca en cuanto a la repercusión funcional y clínica en el paciente. Dicha afectación de la funcionalidad conlleva efectos a nivel psicológico, físico, y social, disminuyendo los años de vida con calidad e incrementando los costes derivados de rehospitalización, incapacidad y tratamientos agudos y crónicos.

En concreto, los estudios se han centrado en su utilidad en la población con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección (FE) reducida y conservada¹, de etiología isquémica, idiopática y valvular, y en las cardiopatías congénitas. Esto se debe a que la prevalencia de la insuficiencia cardíaca (ICC) aproximada es de 1-2% en adultos de países desarrollados, y >10% en ≥ 70 años². La prevalencia de las cardiopatías congénitas es de un 0.8-1% de todos los nacimientos en países desarrollados³, pero su prevalencia en población adulta es cambiante y aún no hay datos fiables⁴.

La ICC es un síndrome clínico sintomático, cuya gravedad se describe según los síntomas y la intolerancia al ejercicio^{2,5}, que a su vez se relaciona con la supervivencia de estos pacientes². No es de extrañar por tanto, que aquellas herramientas que evalúen la capacidad funcional de manera objetiva y no subjetiva, estén cobrando un papel importante. Asimismo, existen múltiples escalas para predecir el riesgo de mortalidad (Seattle Heart Failure Model, MAGGIC risk score, 3C-HF, BCN bio-HF, EFFECT, EHMRG, ELAN-HF, ADHERE, LACE), basándose en características demográficas, analíticas, de exploración física y clase funcional según la *New York Heart Association* (NYHA), pero ninguna incluye datos de función cardiorrespiratoria no invasivos (como el consumo de oxígeno máximo (VO₂ pico), VE/VCO₂ slope, respiratory exchange rate (RER) y el patrón ventilatorio oscilante (PVO))⁵, que son los que están emergiendo para estudiar la posibilidad de tratamientos invasivos como el trasplante cardíaco^{6,7}. De hecho, en

las guías más recientes del trasplante cardíaco⁷, se recomienda usar una escala de riesgo que incluye parámetros de la prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno (Heart Failure Survival Score).

Asimismo, otros parámetros de la prueba, como el PVO, pueden ayudar a establecer la progresión subclínica del paciente. Esto sería de gran ayuda, pues cuando se clasifica al paciente según la NYHA, nos basamos en cómo se encuentra subjetivamente respecto a su capacidad para las actividades ordinarias, pero resulta difícil establecer qué es la actividad ordinaria para alguien que lleva tiempo limitado. Por ello, aunque el paciente refiriera encontrarse sin cambios, puede ser que su capacidad haya empeorado y debemos optimizar el tratamiento o hacer un seguimiento más estrecho, basándonos en los resultados de la prueba de esfuerzo y su evolución en el tiempo.

El PVO es un marcador de importancia pronóstica en estos pacientes. En una reciente revisión se ha estimado una incidencia que oscila entre el 7-51% en pacientes con insuficiencia cardíaca^{8,9}. El auge de su reconocimiento y estudio en los últimos años se debe a que el valor pronóstico del VO₂ pico es valorable cuando la prueba de esfuerzo es máxima respiratoriamente, lo cual no siempre es posible en pacientes que ven su capacidad funcional limitada. De este modo, nos centramos en el VE/VCO₂ slope y en el PVO, que pueden valorarse con pruebas submáximas. El PVO consiste en fluctuaciones cíclicas de la ventilación en relación con el esfuerzo, sin episodios de apnea. Existen varias definiciones del mismo⁹, pero la aceptada por la American Heart Association es la que se utilizará en este trabajo¹⁰. Por tanto, el PVO se define como oscilaciones en la ventilación/minuto (VM) con una amplitud $\geq 15\%$ del valor basal de la VM, que persiste $\geq 60\%$ del tiempo de ejercicio. Existen estudios^{8,9, 11-13} cuyos resultados van a favor de que el PVO es un marcador pronóstico más importante que el VO₂ pico y el VE/VCO₂ slope. En concreto, el grupo de Ingle et al⁹, demostraron que el predictor más robusto de mortalidad por todas las causas en pacientes con ICC y FE deprimida fue el PVO (HR=6.3, IC 95% 1.6-25.2, p<0.009). El grupo de Guazzi et al¹¹ obtuvo resultados similares, en los que en el análisis multivariante, el PVO fue también el predictor más robusto de mortalidad (HR 11.4, IC 95% 4.9-26.5, P<0.001), donde además la presencia del PVO no implicó necesariamente presencia de VE/VCO₂ slope elevado. Finalmente Corrá et al¹⁴, en el grupo de pacientes con VO₂ pico en rango intermedio (entre 10ml/kg/min y 18 ml/kg/min), el VE/VCO₂ slope y la NYHA se relacionaban con la mortalidad, pero no fueron predictores independientes de la misma en el análisis

multivariante. Lo que sí fue un predictor independiente de mortalidad en este caso fue el PVO. Leite et al¹³ también demostraron que el PVO era un predictor independiente de mortalidad (HR 2.91, IC 95% 1,34-6.54, p=0.007).

En las cardiopatías congénitas, no se ha estudiado la presencia del patrón ventilatorio oscilante como posible variable predictora de eventos. No es de extrañar, dado que es desde hace unos pocos años que los pacientes con cardiopatías congénitas alcanzan la vida adulta en los países desarrollados. Por ello, requerirán cada vez más una evaluación de su capacidad funcional para valorar riesgo de eventos y con ello la optimización del tratamiento médico. La evidencia disponible actualmente en este subgrupo de pacientes se centra en pruebas de esfuerzo que miden el consumo pico de oxígeno, el umbral anaerobio (VAT) y el VE/VCO₂ slope fundamentalmente^{3,15}. Los hallazgos generalmente son un VO₂ pico reducido, un VAT precoz y un aumento del VE/VCO₂ slope, similar a los pacientes con ICC, puesto que tienen ciertos elementos en común: anomalías cardíacas o pulmonares que limitan el ejercicio, disfunción autonómica, insuficiencia cronotrópica por toma de beta bloqueantes, bajo gasto cardíaco o incluso hipertensión pulmonar. De ello derivan las hipótesis de que esta prueba pueda ser de utilidad para el manejo de los pacientes³. En los mismos, el consumo pico de oxígeno tiene valor pronóstico como predictor de eventos adversos, como rehospitalizaciones o mortalidad por todas las causas (siempre que la prueba sea máxima). De hecho, si el VO₂ pico >15.5 ml/kg/min, la supervivencia a dos años es del 50%³. Además, hay estudios donde el VE/VCO₂ slope es un predictor de mortalidad en cardiopatías congénitas no cianóticas, con una mortalidad del 13% en dos años si el VE/VCO₂ slope es >38 vs un 1% si es < 38¹⁵. La fisiopatología que explica las alteraciones en la ergoespirometría en estos pacientes es similar a la de los pacientes con insuficiencia cardíaca de otras etiologías (ambos padecen insuficiencia cardíaca, alteraciones autonómicas, desacondicionamiento de musculatura periférica, alteraciones metabólicas secundarias a la activación del eje renina-angiotensina, etc)³. Por tanto, aunque el PVO no se ha estudiado, parece razonable hipotetizar que puede estar presente en estos pacientes, relacionarse con otras variables de mal pronóstico e incluso ser una variable predictora de mortalidad, ayudando a estratificar el riesgo con pruebas submáximas y guiando una vez más la optimización del tratamiento.

HIPÓTESIS

Hipótesis conceptual o general

El patrón ventilatorio oscilante se encuentra presente en pacientes con cardiopatías que tienen datos de mal pronóstico (VO_2 pico reducido, VE/VCO_2 slope aumentado y peor clase funcional NYHA), relacionándose con éstos, independientemente del origen de la cardiopatía.



OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar las características clínicas de pacientes cardiopatas con patrón ventilatorio oscilante.

Objetivos específicos

- Describir la prevalencia del PVO en pacientes con determinadas cardiopatías.
- Analizar la relación entre el PVO y la etiología de la cardiopatía.
- Relacionar el patrón ventilatorio oscilante con otros parámetros de función cardiorrespiratoria: Fracción de eyección, VO₂ pico, VE/VCO₂ slope y clase NYHA.



MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de una muestra consecutiva de pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca, con FE preservada o deprimida, de etiología valvular, idiopática, isquémica o cardiopatías congénitas simples o complejas, que fueron derivados para la realización de una ergoespirometría con consumo de oxígeno al servicio de rehabilitación cardíaca del Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria. Se recogen dichos pacientes desde Enero 2016 hasta Mayo 2018.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes, para recoger los datos clínicos y ergoespirométricos de los mismos. Los datos clínicos se obtuvieron de la historia clínica electrónica del hospital (Drago AE Selene ®). Todos los pacientes mantuvieron el tratamiento domiciliario pautado por su médico responsable.

Los pacientes incluidos en el estudio hicieron la prueba sobre un cicloergómetro, con 3 minutos de calentamiento a 0 W de carga. Tras esto, iniciaron un protocolo incremental de 10W de carga/minuto. La frecuencia del pedaleo debía mantenerse entre 55-60 revoluciones/minuto. Se monitorizaba el registro electrocardiográfico de 12 derivaciones de manera continua, y cada 2 minutos se tomaba la tensión arterial y la saturación de oxígeno manualmente. Se interrumpe la prueba ante síntomas limitantes o claudicación de miembros inferiores.

Los parámetros del intercambio gaseoso se analizaron mediante el analizador de gases *Ultima Series Medigraphic*, y finalmente los datos ergoespirométricos se obtuvieron de las bases de datos del *Breeze Software* ® y *Welch Allyn Cardioperfect Workstation Software* ®. Los valores predichos se calcularon de acuerdo a una fórmula desarrollada por Wasserman et al¹⁶, ajustada a sexo, edad, peso y altura.

Tras finalizar la prueba, se analizaron los datos, y para diagnosticar el PVO, se aplicó el criterio cualitativo de diagnóstico (descrito previamente)¹, y en aquellos casos dudosos se comprobó mediante los valores numéricos si se cumplían los criterios expuestos. Posteriormente se analizaron el resto de variables recogidas en el estudio y la relación entre las mismas y con el PVO.

Población de estudio

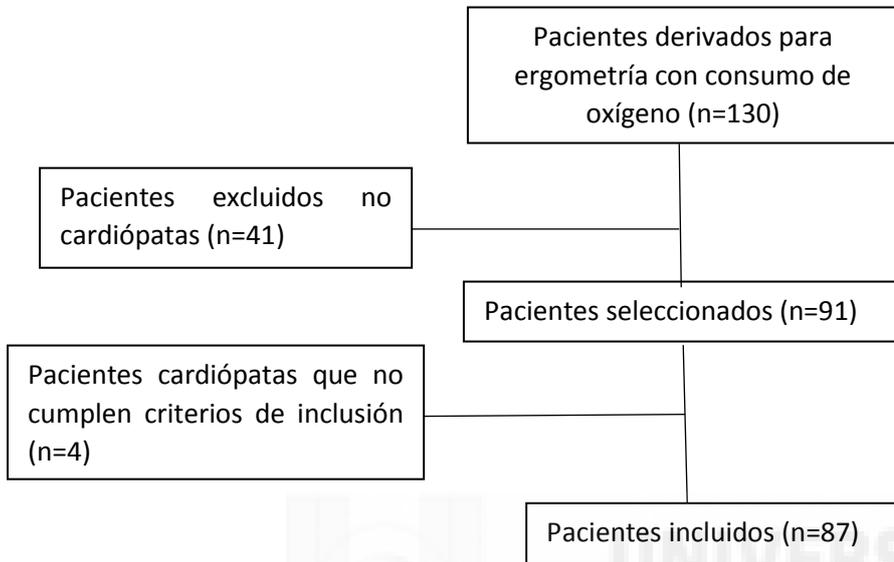
Se estudia la población que pertenece al Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria. Se selecciona retrospectivamente a los pacientes cardiopatas que se realizan una ergoespirometría de consumo de oxígeno derivados por su cardiólogo de referencia, con fines diagnósticos, pronósticos o de evaluación de la capacidad funcional, entre Enero 2016 y Mayo 2018, que cumplieran los criterios de inclusión (figura 1).

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes mayores de 18 años que hayan firmado el consentimiento informado.
 - Pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca siguiendo los criterios de las guías de insuficiencia cardíaca aguda y crónica de la Sociedad Española de Cardiología.
 - Pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología isquémica, idiopática o valvular
 - Pacientes diagnosticados de cardiopatías congénitas simples o complejas
 - Pacientes con valvulopatías severas
 - Pacientes con capacidad física para hacer una cicloergometría, que alcancen un pico de respiratory exchange rate (RER) >1 (para asegurar que la prueba es máxima desde el punto de vista respiratorio y que el VO₂ pico es fiable para el estudio).

- Criterios de exclusión:
 - Pacientes que no dan su consentimiento informado.
 - Pacientes derivados únicamente para prueba de esfuerzo sin consumo de oxígeno.
 - Pacientes sanos, EPOC o lesionados medulares.
 - Pacientes cuya prueba no es valorable por mala adaptación al cicloergómetro
 - Pacientes cuya prueba no es valorable por no alcanzar maximidad desde el punto de vista respiratorio (RER \geq 1)

- Pacientes sin datos correctamente recogidos para definir el PVO

Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de pacientes.



Variables del estudio

Se recogieron las siguientes variables:

- Edad: Variable cuantitativa continua expresada en años
- Sexo: Variable cualitativa, nominal, dicotómica. Dos categorías: masculino/femenino
- Diabetes mellitus tipo 2: variable cualitativa, nominal, dicotómica
- Hipertensión arterial: variable cualitativa, nominal, dicotómica
- Dislipemia: variable cualitativa, nominal, dicotómica
- Historia de tabaco: variable cualitativa, nominal, politómica (no/fumador/exfumador)
- Etiología isquémica: variable cualitativa, nominal, dicotómica.

Se considera de etiología isquémica aquella cardiopatía cuyo origen se deba a lesiones coronarias significativas.

- Etiología cardiopatía congénita: variable cualitativa, nominal, dicotómica.

Se considera cardiopatía congénita aquella que se debe a una malformación estructural presente al nacimiento. Se subdividen en simples y complejas. Las simples incluyen comunicación interauricular pequeña sin reparación o reparada sin shunts residuales, comunicación interventricular pequeña sin reparación o reparada sin shunts residuales y estenosis pulmonar ligera. Las demás se consideran complejas, de acuerdo a las guías de la American Heart Association¹⁷.

- Cardiopatía congénita corregida quirúrgicamente: variable cualitativa, nominal, dicotómica
- Etiología idiopática: variable cualitativa, nominal, dicotómica

Dentro de las cardiopatías de etiología idiopática incluimos aquellas miocardiopatías dilatadas con coronarias sin lesiones significativas, de origen enólico, miocarditis y miocardiopatías dilatadas de origen familiar, que clásicamente se consideraban idiopáticas.

- Etiología valvular: Variable cualitativa dicotómica.

Se considera etiología valvular cuando la cardiopatía subyacente se debe a estenosis o insuficiencias valvulares severas, con o sin tratamiento sobre la misma. En concreto, se incluyen estenosis aórticas severas asintomáticas, estenosis mitral reumática intervenida e insuficiencia mitral intervenida.

- Implante de desfibrilador automático implantable (DAI): variable cualitativa, nominal, dicotómica
- Insuficiencia cardíaca con FEVI reducida: variable cualitativa, nominal, dicotómica

Se define la FEVI reducida por método de Simpson biplanar 2D o método de Teicholz en ecocardiografía $\leq 40\%$, de acuerdo a la definición según las guías² y los estudios publicados.

- Clase NYHA: variable cualitativa, ordinal

Se define la clase NYHA como:

Clase I: Sin limitación para la actividad física ordinaria

Clase II: Leve limitación para la actividad física ordinaria

Clase III: Marcada limitación para la actividad física ordinaria

Clase IV: Sintomático en reposo

- FEVI por Simpson Biplanar: variable cuantitativa continua
- FEVI por Teicholz: variable cuantitativa continua
- Tiempo de esfuerzo en la ergometría: variable cuantitativa continua. Medido en minutos.
- Tensión arterial sistólica basal: variable cuantitativa continua
- Tensión arterial diastólica basal: variable cuantitativa continua
- Frecuencia cardíaca máxima alcanzada: variable cuantitativa continua
- Porcentaje alcanzado de FCM respecto al predicho: variable cuantitativa continua
- VO2 pico: variable cuantitativa continua

Calculado como la media del consumo de oxígeno los últimos 30 segundos del ejercicio máximo.

- Porcentaje máximo alcanzado del VO2 máximo respecto al predicho: variable cuantitativa continua
- VE/VCO2 slope: variable cuantitativa continua

Variable que relaciona la ventilación necesaria (VE, L/min) para eliminar 1 ml de CO₂, siendo una medida de la relación ventilación-perfusión pulmonar. Se obtiene en la intersección del consumo de dióxido de carbono (VCO₂) en el eje-x, y la VE en el eje-y.

- Clase ventilatoria: variable cualitativa, ordinal

Se define la clase ventilatoria de acuerdo a las guías de consenso¹:

- I: VE/VCO₂ slope < 30
- II: VE/VCO₂ slope 30-35.9
- III: VE/VCO₂ slope 36-44.9
- IV: VE/VCO₂ slope \geq 45

- Weber: variable cualitativa, ordinal

Se define la clase Weber según el consumo pico de oxígeno:

- Clase A: VO₂ pico > 20 ml/kg/min
- Clase B: VO₂ pico 16-20 ml/kg/min
- Clase C: VO₂ pico 10-15.9 ml/kg/min
- Clase D: VO₂ pico < 10 ml/kg/min

- RER: variable cuantitativa continua.

Variable que representa la eficiencia de la ventilación, expresada como el ratio VCO₂/VO₂. Cuando el ejercicio es máximo, el RER >1.

- Presencia de PVO: variable cualitativa dicotómica
- Exitus en el primer año tras la realización de la prueba: variable cualitativa, dicotómica

Se considera exitus cuando el paciente fallece o bien se decide trasplante cardíaco en el siguiente año tras la realización de la prueba.

- Ingesta de beta bloqueantes: variable cualitativa, dicotómica
- Ingesta de IECAS: variable cualitativa, dicotómica

Análisis de datos

Para el manejo de datos y el análisis estadístico se utilizará el programa Excel® 2013 y SPSS® v24.

Análisis univariante/descriptivo

Se describirán las características basales de la cohorte, en función del tipo de variable analizada:

- Variables cuantitativas: media y desviación estándar (distribución normal) o mediana y rango (distribución no normal)
- Variables cualitativas: Frecuencias absolutas y relativas (porcentaje)

Análisis bivariante

Se realizarán los contrastes de hipótesis con un nivel de confianza del 95% y se aceptan como diferencias estadísticamente significativas aquellas con un valor $p < 0,05$. Se estudiará la relación entre la presencia del PVO y las siguientes variables independientes: clase NYHA, VE/VCO₂ slope, VO₂ pico, etiología de la cardiopatía y FE ventrículo izquierdo.

Se utilizarán los siguientes tests de contrastes de hipótesis para analizar la relación entre las variables:

- Patrón ventilatorio oscilante y VO₂ pico: test U-Mann Whitney.
- Patrón ventilatorio oscilante y VE/VCO₂ slope: test T de student
- Patrón ventilatorio oscilante y clase NYHA: test Chi²
- Patrón ventilatorio oscilante y etiología: test Chi²
- Patrón ventilatorio oscilante e ICC FE reducida: test Chi²

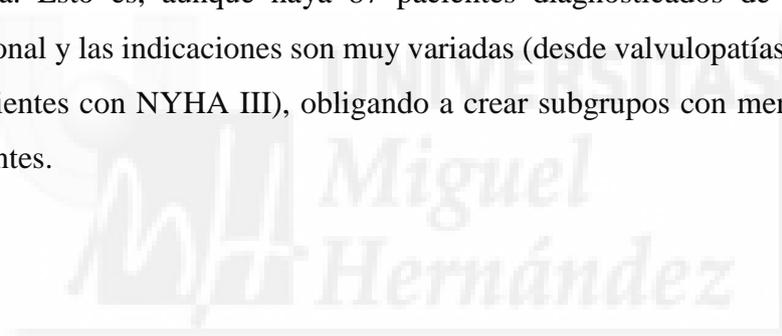
Análisis multivariante

Se realizará una regresión logística para evaluar qué factores pueden ser predictivos del patrón ventilatorio oscilante.

Limitaciones del estudio

Las limitaciones de estudio derivan fundamentalmente del escaso tamaño muestral y el tipo de estudio (retrospectivo) realizado:

- Escaso tamaño muestral: A pesar de recoger pacientes desde el año 2016 hasta el 2018, la muestra de pacientes cardiópatas derivados a ergometría de consumo es escasa, bien por falta de disponibilidad de una única máquina o bien por falta de derivación de estos pacientes por sus médicos responsables. La mayoría de datos publicados al respecto, valorando estos parámetros tienen tamaños muestrales superiores (N=288¹¹, N=508¹², N=84¹³, N=323¹⁴).
- Datos clínicos incompletos por variabilidad en su registro y diferentes médicos responsables, estando incompletamente recogidos en la historia clínica.
- Falta de estandarización de la medida del patrón ventilatorio oscilante, dado que actualmente no están disponibles softwares automáticos que ayuden a precisar su presencia, por lo que se trata de un método cualitativo sujeto a variabilidad inter e intraobservador.
- Ausencia de protocolo establecido para el perfil de paciente al que se le indica la prueba. Esto es, aunque haya 87 pacientes diagnosticados de ICC, la clase funcional y las indicaciones son muy variadas (desde valvulopatías asintomáticas a pacientes con NYHA III), obligando a crear subgrupos con menor número de pacientes.



CONSIDERACIONES ÉTICAS

La información recogida necesaria para la realización de este trabajo de investigación se acoge al contenido de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Por ello, se eliminan todos los elementos identificadores de pacientes.

El protocolo del estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria. Se solicita a los pacientes implicados el consentimiento por escrito, tras explicar el mismo y la finalidad del uso de los datos, de manera anónima.



PLAN DE TRABAJO

Cronograma

1. Selección de pacientes: Noviembre-diciembre 2018.

Lo primero que se solicita es la aprobación del comité de ética, para acceder a los datos de los pacientes seleccionados. Posteriormente, se solicita el consentimiento por escrito a los pacientes.

2. Recogida de datos: Enero - mayo 2019.

Los datos se recogerán de manera retrospectiva, de la historia clínica electrónica y de la base de datos de la estación de trabajo de la ergoespirometría. Tras esto, se completará una base de datos en el programa Excel® que incluya todas las variables del estudio:

- *Características basales:* sexo, edad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipemia, historia de tabaquismo, etiología isquémica, valvular, idiopática y cardiopatía congénita, implante de DAI, ICC con FE reducida, FE por Simpson 2D y Teicholz, clase NYHA, ingesta de IECAS y beta bloqueantes.

- *Característica de la prueba de esfuerzo:* Tiempo de esfuerzo en ergometría, tensión arterial sistólica y diastólica basal, frecuencia cardíaca máxima, porcentaje de frecuencia cardíaca máxima, VO₂ pico, porcentaje de VO₂ pico alcanzado, VE/VCO₂ slope, RER, clase ventilatoria, clase Weber, presencia de PVO y exitus.

3. Análisis estadístico: mayo 2019.

Una vez se informatizados los datos, se trabaja con el programa estadístico SPSS® para su análisis.

4. Interpretación de los resultados y redacción del manuscrito que luego será presentado a la comisión evaluadora del TFM: mayo-junio 2019.

5. Presentación del Trabajo: junio 2019.

Distribución de tareas

El trabajo será realizado esencialmente por el investigador principal (Dra. Cabrera Huerta), tanto el diseño, la recogida de datos, el análisis e interpretación y el manuscrito del trabajo.

Otros investigadores asociados (Dr. Miranda Calderín) colaboran en la recogida de datos. El trabajo será supervisado por médicos especialistas responsables de la Unidad de Rehabilitación Cardiorrespiratoria del Hospital Insular y otros del Hospital Universitario de Alicante (Dr. Martínez Martínez).



RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 87 pacientes cardiopatas, que cumplían los criterios de inclusión previamente descritos.

Se trata de una muestra compuesta por 51 varones (58,6%) y 36 mujeres (41,4%), con una media de edad de $50,90 \pm 12,6$ años (variable con distribución normal). El 74,7% (65) de los pacientes son diabéticos tipo 2, el 59,8% (52) son hipertensos, y el 34,5% (30) son dislipémicos. Además, el 57,5% (50) nunca ha fumado, el 14,9% (13) son fumadores y el 27,6% (24) son ex fumadores.

De las cardiopatías analizadas, el 37,9% (33) son de origen isquémico y el 25,3% (22) son cardiopatías congénitas, de las cuales el 95,45% (21) son complejas y el 4,55% (1) es simple. El 17,5% (15) están corregidas quirúrgicamente. El 27,6% (24) son miocardiopatías dilatadas de origen idiopático, y el 10,3% (9) son de origen valvular.

De los pacientes cardiopatas, el 56,3% (49) tenía una FE $\leq 40\%$, considerándose ICC con FE reducida. De éstos, un 59,2% (29) eran portadores de DAI. La mediana de la FE por método Simpson 2D (variable de distribución no normal) fue de 30%. La mediana de la FE por método de Teicholz fue de 58%. El 27,6% (24) de los pacientes tenían FE $> 40\%$. No fue posible recoger la FE en 16,1% (14) de los pacientes.

En cuanto a la medicación recogida, el 66,7% (58) tomaba beta bloqueantes y el 71,3% (62) IECAS.

Del total de la muestra, el 73,6% (64) presentaban criterios de patrón ventilatorio oscilante. De éstos, aproximadamente la mitad, el 57,8% (37), tiene FE $\leq 40\%$. Respecto a la clase NYHA, el 79,3% (69) se encuentran en clase funcional I-II, y el 20,7% (18) en clase funcional III-IV.

En la tabla 1 se resumen las características basales de la muestra:

Variable	Resultado
Varones n (%)	51 (58,6%)
Edad en años (media \pm desviación estándar)	$50,9 \pm 12,6$
Diabetes mellitus tipo 2 n (%)	65 (74,7%)

Hipertensión n (%)	52 (59,8%)
Dislipemia n (%)	30 (34,5%)
Fumadores n (%)	13 (14,9%)
<i>Origen de la cardiopatía</i>	
Isquémico n (%)	33 (37,9%)
Cardiopatía congénita compleja n (%)	21 (24,11%)
Idiopático n (%)	24 (27,6%)
Valvular n (%)	9 (10,3%)
<i>FE reducida n (%)</i>	49 (56,3%)
FE reducida y portadores de DAI n (%)	29 (59,2%)
<i>NYHA</i>	
I-II	69 (79,3%)
III-IV	18 (20,7%)
Toma de beta bloqueantes	58 (66,7%)
Toma de IECAS	62 (71,3%)

Tabla 1: Características basales de la muestra. FE: Fracción de eyección. NYHA: New York Heart Association

En la siguiente tabla (Tabla 2), se resumen las características de la muestra en la prueba de esfuerzo.

Variable	Resultado
Tiempo de esfuerzo en minutos (media \pm desviación estándar)	09:18 \pm 2:21
Tensión arterial sistólica basal en mmHg (mediana)	102
Tensión arterial diastólica basal en mmHg (mediana)	60
VO2 pico en ml/kg/min (mediana)	11,3
Porcentaje de VO2 predicho alcanzado (media \pm desviación estándar)	48 \pm 18
Frecuencia cardíaca máxima (media \pm desviación estándar)	112 \pm 24 lpm

Porcentaje de frecuencia cardíaca máxima predicho alcanzado (media \pm desviación estándar)	66,7 \pm 14
VE/VCO ₂ slope (media \pm desviación estándar)	35,08 \pm 9
RER (media \pm desviación estándar)	1,20 \pm 0,13
<i>Clase ventilatoria</i>	
1 n (%)	24 (27,6%)
2 n (%)	21 (24,1%)
3 n (%)	31 (35,6%)
4 n (%)	11 (12,6%)
<i>Clase Weber</i>	
A n (%)	6 (6,9%)
B n (%)	17 (19,5%)
C n (%)	42 (48,3%)
D n (%)	22 (25,3%)
<i>Presencia de PVO n (%)</i>	
Con FE \leq 40%	37 (57,8%)
Con FE >40%	16 (25%)

Tabla 2: Resultados de la prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno. VO₂ pico: consumo de oxígeno máximo. RER: Respiratory exchange rate. PVO: Patrón ventilatorio oscilante. FE: fracción de eyección.

Finalmente, el 9,2% (8) de los pacientes fueron exitus en el siguiente año. De éstos, un paciente muere por evolución de cardiopatía congénita compleja, 5 de ICC terminal, 1 se trasplanta y otro de causa desconocida.

Se realiza un análisis bivariante para estudiar si hay diferencias significativas en la presencia del patrón ventilatorio oscilante y los distintos subgrupos. Se explican los resultados a continuación y quedan resumidos en la tabla 3.

Respecto a las variables cuantitativas, se analiza la relación entre el PVO y el VE/VCO₂ slope, con el test T de student (variable cuantitativa con distribución normal), donde se observa que no existen diferencias significativas en el slope entre los pacientes con o sin PVO (p=0,508). Entre el PVO y el VO₂ pico (variable con distribución no normal), se aplica el test U-Mann-Whitney, donde no se aprecian diferencias significativas, con valor p=0,381.

Respecto a las variables cualitativas, se aplica el test Chi2. Se analiza la relación entre el PVO y la presencia de ICC con FE reducida (<40%), donde se obtiene que no existen diferencias significativas entre dichos grupos en cuanto a la presencia del PVO (p=0,245). Tampoco existen diferencias significativas entre la presencia del PVO y la clase funcional del paciente (NYHA I-II o III-IV), con un valor p=0,513. No existen diferencias significativas entre la presencia del PVO y el sexo (valor p=0,08), la etiología de la cardiopatía (isquémica, idiopática, congénita o valvular) ni el evento de exitus (valor p=0,075). Se resumen en la tabla 3.

Variable	PVO (n/%)	OR (IC 95%)	Valor p
<i>Sexo</i>			
Hombre	34/53,1%	0,4 (0,140-1,146)	0,08
Mujer	30/46,9%		
<i>VE/VCO2 slope</i>	-	-	0,508
<i>VO2 pico</i>	-	-	0,381
<i>ICC con FE reducida</i>			
Si	52/81,2%	0,527 (0,178-1,565)	0,245
No	12/18,8%		
<i>Clase NYHA</i>			
NYHA I-II	41/73,2%	0,631 (0,157-2,527)	0,513
NYHA III-IV	15/26,8%		
<i>Etiología isquémica</i>			
Si	22/34,4%	1,750 (0,665-4,603)	0,254
No	42/35,6%		
<i>Etiología idiopática</i>			
Si	20/31,3%	0,463 (0,139-1,539)	0,202
No	44/68,8%		
<i>Etiología congénita</i>			
Si	18/28,1%	0,538 (0,161-1,8)	0,310
No	46/71,9%		
<i>Etiología valvular</i>			
Si	7/10,9%	0,776 (0,149-4,035)	0,762
No	57/89,1%		

<i>Exitus</i>			
Si	8/12,5%	0,875 (0,798-0,960)	0,075
No	56/87,5%		

Tabla 3. Resultados del análisis bivalente. VO2 máximo: consumo de oxígeno máximo. ICC: Insuficiencia cardíaca. FE: Fracción de eyección. NYHA: New York Heart Association

Finalmente, se realiza un análisis multivariante de tipo regresión logística para intentar determinar la contribución de algunos de los factores más importantes valorados previamente. No obstante, se pone de manifiesto que ninguno de ellos son predictores de manera significativa de la presencia del patrón ventilatorio oscilante, en la muestra estudiada (se resumen los resultados en la tabla 4 a continuación).

Variable	OR	IC al 95%	Valor p
FE < 40%	1,982	0,146-26,895	0,607
FE > 40%	0,771	0,117-5,099	0,787
VO2 pico	0,906	0,788-1,041	0,163
VE/VCO2 slope	0,964	0,899-1,032	0,290
Clase NYHA	0,523	0,118-2,324	0,394

Tabla 4: Resultados del análisis multivariante. FE: fracción de eyección. VO2: consumo de oxígeno. NYHA: New York Heart Association

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Ante los resultados expuestos, la conclusión va a favor de que no podemos demostrar que existan diferencias significativas entre la presencia del patrón ventilatorio oscilante y otros datos de mal pronóstico asociados a insuficiencia cardíaca, independientemente de la etiología. Esto por tanto, no nos permite aceptar nuestra hipótesis general.

Si desglosamos los resultados, observamos que a pesar de la falta de significación obtenida, el 76,3% de los pacientes cardiopatas analizados tienen patrón ventilatorio oscilante. En términos numéricos, del total de pacientes con insuficiencia cardíaca y FE deprimida $\leq 40\%$, el PVO se encuentra presente en el 75,5% (37) de los mismos, mientras que en aquellos con FE conservada, sólo lo presenta el 24,5% (12). En base a los resultados de otros estudios^{9, 12-14} nos induciría a pensar que quizás el tamaño muestral no tiene la suficiente potencia para demostrar diferencias significativas aunque las hubiera.

La mayoría de pacientes de la muestra están clasificados clínicamente como NYHA I-II (79,3%), los cuáles serían los de mejor pronóstico, por lo que cabría esperar que los valores comúnmente asociados a mala evolución (VO₂ pico, VE/VCO₂ slope y PVO) se encontraran en rangos de pronóstico al menos intermedio. Sin embargo, el 76,6% de todos los pacientes con PVO tiene una NYHA I-II. La media del VO₂ pico de la muestra es de 11,3 ml/kg/min, lo cual traduce una capacidad funcional que entraría en el rango pre-trasplante cardíaco, así como el VE/VCO₂ slope es de 35 ± 9 , lo cual indica una clase ventilatoria II-III/IV, traduciendo también un pronóstico sombrío. Por ello, cabe preguntarse: ¿Clasificamos adecuadamente a los pacientes con la escala funcional NYHA, que es subjetiva y depende de la anamnesis con el paciente, su percepción y nuestra interpretación?

Además, en el análisis multivariante tampoco se ha podido demostrar variables predictoras del PVO, interpretándose en base a estos datos que éste no tiene relación con las mismas.

Aunque este estudio no ha sido diseñado para estudiar los mecanismos fisiopatológicos del patrón ventilatorio oscilante, cabe mencionar que éste se ha asociado a la insuficiencia cardíaca por la alteración en el control ventilatorio subyacente¹⁴ secundario al bajo gasto y las oscilaciones en el mismo^{14, 18}, alteraciones en quimiorreceptores y disfunción de barorreceptores arteriales. Por tanto, se postula que si el PVO aparece en estados de gran

deterioro hemodinámico y metabólico, éste es la consecuencia de una alteración ventilatoria grave, derivando en un peor pronóstico. La literatura científica disponible coincide en que efectivamente dichos parámetros (VO₂ pico, VE/VCO₂ slope, NYHA, PVO) y los valores constatados como de peor pronóstico se correlacionan con peor clase funcional y mayor mortalidad, por tanto cabe preguntarse el porqué de las discrepancias con este estudio. Podría justificarse por el hecho de que los estudios revisados cuentan con mayores tamaños muestrales como se ha comentado previamente, o bien debido al hecho de que se centran únicamente en pacientes con NYHA III-IV y FE <30%, es decir, los de peor pronóstico^{9, 12-14}.

En cuanto al subgrupo de cardiopatías congénitas, en las que el PVO no se ha estudiado dirigidamente, tampoco es posible demostrar en este caso que el parámetro se asocie a datos de peor pronóstico. No obstante, numéricamente, de los 22 pacientes con cardiopatía congénita, 18 (81,8%) tienen un PVO, mientras que tan sólo 4 (18,2%) no lo presenta. Sería pertinente analizar esta relación con una muestra de mayor tamaño muestral y estudiar si también implica mayor mortalidad.

Posiblemente se debería restringir el valor del PVO específicamente para pacientes con un determinado perfil de muy mal pronóstico, similar a los de los estudios más sólidos, quedando su utilidad y valor como predictor de mortalidad en pacientes con aceptable clase funcional (NYHA I-II) en entredicho. De hecho, de acuerdo al estudio de Yajima et al¹⁸, de los 48 pacientes analizados con ICC y FE deprimida (en este caso <50%), sólo 5 presentaban un PVO, sin encontrarse diferencias significativas en el VO₂ pico entre éstos y los que no lo presentaban. Si bien este estudio no determinó la relación del PVO con otras variables, se trataba de una muestra de pocos pacientes con NYHA II y buena clase funcional, donde el PVO no se relacionó con una variable conocida de mal pronóstico, como en nuestro caso, posiblemente por escaso tamaño muestral y poca potencia estadística, pero también por la selección de pacientes para el estudio.

Como conclusión final, el PVO es un parámetro que en pacientes con capacidad funcional muy limitada (NYHA III-IV) se asocia a peor pronóstico y mayor mortalidad, guiando el tratamiento y el manejo de estos pacientes. En pacientes con mejor clase funcional (NYHA I-II) no ha sido estudiado ampliamente, y quizás en este grupo de pacientes es donde mayor beneficio obtendríamos optimizando el manejo, al estar todavía en una etapa clínicamente con mejor pronóstico. No obstante, se necesita estandarizar una sola definición para el mismo, y que ésta sea cuantitativa, dado que al ser cualitativa está sujeta

a mucha variación. Además, en el subgrupo específico de cardiopatías congénitas, que es un campo emergiendo en estos momentos, es un parámetro que debería incluirse como parte de las ergoespirometrías con consumo de oxígeno, dada su potencial utilidad.



BIBLIOGRAFÍA

1. Guazzi EM, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2012; 126:2261–2274.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129-2200.
3. Mantegazza V, Apostolo A, Hager A. Cardiopulmonary Exercise Testing in Adult Congenital Heart Disease. *Annals ATS*. 2017; 14 (1):93–101.
4. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, De Haan F, Deanfiel JE, Galie N et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2915–2957.
5. Ezekowitz JA, Meara EO, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33: 1342-1433.
6. Prada OD, Crespo ML. *Manual de Trasplante Cardíaco para Residentes*. 1st ed. A Coruña: Congrega SL; 2012.
7. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation : A 10-year update. *J Hear Lung Transplant*. 2016;35(1):1–23.
8. Corrà U. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;1–3.
9. Ingle L, Isted A, Witte KK, Cleland JGF, Clark AL. Impact of different diagnostic criteria on the prevalence and prognostic significance of exertional oscillatory ventilation in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:451-456.
10. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician 's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults-A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;191–225.

11. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: An unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J.* 2010;153 (5): 860-867.
12. Xing-Guo S, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(7): 1815-1823
13. Leite JJ, Mansur AJ, De Freitas HF, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M 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 (12): 2175-2181.
14. Corrà U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani E, Piepoli M, Coats AJS et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure. *CHEST.* 2001; 121 (5): 1572-1580.
15. Dimopoulos K, Okonko DO, Diller G, Broberg CS, Salukhe T V, Babu-narayan S V, et al. Abnormal Ventilatory Response to Exercise in Adults With Congenital Heart Disease Relates to Cyanosis and Predicts Survival. *Circulation.* 2006;2796–2802.
16. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer W. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia, PA. Lea and Febiger,1986;73.
17. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CF, Colman JM et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 139: e698–e800.
18. Yajima T, Koike A, Sugimoto K, Miyahara Y, Marumo F, Hiroe M. Mechanism of periodic breathing in patients with cardiovascular disease. *Chest.* 1994; 106: 142-146