

Trabajo de Fin de Máster
Máster de Rendimiento Deportivo y Salud 2021-2022
Universidad Miguel Hernández - Elche

Estudio de validación del análisis de umbrales ventilatorios a través del análisis de la variabilidad de frecuencia cardiaca por análisis de fluctuación sin tendencia (DFA Alpha 1) en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

Beatriz Villamía Mora
Tutor Académico: Manuel Moya Ramón
Tutor Profesional: Jose-Manuel Sarabia Marín

Estudio de validación del análisis de umbrales ventilatorios a través del análisis de la variabilidad de frecuencia cardiaca por análisis de fluctuación sin tendencia (DFA Alpha 1) en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

Autores: B. Villamía Mora, J.-M. Sarabia Marín, M. Moya Ramón.

Abstract:

Introducción: La rehabilitación cardiaca basada en el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca con disfunción ventricular (IC-FEr) es una herramienta que ha demostrado disminuir los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La prescripción óptima de ejercicio en estos pacientes sin embargo es compleja y se basa principalmente en la determinación de umbrales ventilatorios por prueba de esfuerzo incremental con análisis de gases. La determinación del primer umbral ventilatorio (VT1) a partir de la pendiente Alpha 1 del análisis de fluctuación sin tendencia (DFA Alpha 1) de la variabilidad de frecuencia cardiaca (HRV) parece tener buena correlación con la determinación del VT1 por análisis de gases tanto en deportistas como en pacientes cardiopatas. Sin embargo, el estudio en pacientes con IC-FEr exclusivamente aún no se ha realizado.

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio es analizar si el DFA Alpha 1 es una herramienta útil para la determinación del VT1 en pacientes con IC-FEr (fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50%) en tratamiento con betabloqueantes.

Metodología: Para la realización del estudio incluimos a 30 pacientes IC-FEr en tratamiento con betabloqueantes. A todos se les realizó una prueba de esfuerzo incremental en cicloergómetro con análisis de gases. Durante la prueba de esfuerzo se registró la HRV con un dispositivo Polar y el estudio de DFA Alpha-1 se realizó con el Software Kubios. Los datos se analizaron con una correlación de Spearman y el acuerdo se analizó con gráficas de Bland Altman.

Palabras Clave: insuficiencia cardiaca, rehabilitación cardiaca, umbrales ventilatorios, variabilidad de frecuencia cardiaca, DFA Alpha-1

INTRODUCCIÓN

La rehabilitación cardiaca basada en el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) ha demostrado disminuir los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca y mejorar tanto la calidad de vida como la capacidad de esfuerzo de estos enfermos (Long et al., 2019; O'Connor et al., 2009). Por este motivo, las últimas guías de práctica clínica (Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology, 2021) recomiendan, con un grado de recomendación I y un nivel de evidencia A, la realización de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca.

La prescripción óptima de ejercicio aeróbico en estos pacientes se basa en la determinación de tres zonas de entrenamiento a partir de los umbrales ventilatorios obtenidos con una prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria (CPET) (Pymer et al., 2020). La zona de entrenamiento más utilizada en pacientes con IC-FEr es la de baja intensidad o zona

1 que está determinada por el ejercicio realizado por debajo del primer umbral ventilatorio (VT1). En la mayoría de los casos se puede progresar gradualmente hacia la zona 2 de entrenamiento entre el primer y segundo umbral ventilatorio (VT1 y VT2), reservando la zona 3 o de alta intensidad para pacientes con buena tolerancia al ejercicio y de bajo riesgo (fracción de eyección del VI >40%, sin arritmias y sin alteraciones durante la prueba de esfuerzo) (The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology, 2020).

Sin embargo, la realización de CPET está ampliamente infrutilizada en los servicios de cardiología, tanto por el coste de las pruebas y por la ausencia de analizadores de gases en algunos centros, como por la falta de experiencia de los operadores. Esto hace que la prescripción de ejercicio en pacientes con IC-FEr se base en parámetros menos precisos como el porcentaje de frecuencia cardíaca máxima (% de FC_{max}), la reserva de frecuencia cardíaca (HRR) o las escalas de esfuerzo percibido (ej: Borg scale). Estudios como el de Pymmer et al. (2020) muestran que entrenando a pacientes con IC-FEr basándonos en la HRR podríamos estar entrenando hasta a un 55% de los pacientes por encima del VT1 dado que son pacientes con baja capacidad funcional y que pueden tener un VT1 por debajo del 40% de la HRR. Este tipo de entrenamiento por encima del VT1 en pacientes de alto riesgo y baja capacidad funcional podrían ser deletéreos generando lesiones, arritmias, descompensaciones y llevando al abandono del programa de rehabilitación.

La baja fiabilidad de estos métodos hace que esté aumentando el interés por encontrar herramientas accesibles y sencillas que permitan la determinación de los umbrales ventilatorios de forma fiable. En este contexto, se están estudiando distintos métodos basados en la variabilidad de frecuencia cardíaca (HRV, por las siglas en inglés de Heart Rate Variability). El interés de la HRV radica en que es un parámetro fácil de medir con dispositivos de alta disponibilidad y bajo coste como los *wearables*. Actualmente, sabemos que los intervalos R-R del ciclo cardíaco son irregulares. Esta variabilidad es un reflejo del equilibrio del sistema nervioso autónomo (SNA) (Billman, 2011), siendo mayor la HRV en reposo bajo estímulos parasimpáticos y menor durante la activación simpática. Durante la realización de ejercicio, se produce una transición progresiva desde la activación de predominio parasimpático, en reposo, a una de predominio simpático, durante el esfuerzo de máxima intensidad. Esta transición se ve reflejada tanto en el aumento de la frecuencia cardíaca como en la disminución de HRV.

Existen múltiples parámetros que permiten medir la HRV, tanto del dominio del tiempo como del dominio de la frecuencia. Los análisis del dominio del tiempo son actualmente los más utilizados, destacando el SDNN (desviación estándar del intervalo N-N, siendo N un latido sinusal normal) y el RMSSD (raíz cuadrada de las medias de los intervalos N-N). Estos parámetros han demostrado aportar información pronóstica en pacientes con cardiopatías (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) y, entre otras aplicaciones, permiten evaluar la fatiga antes o después de un entrenamiento.

Se han estudiado distintos índices del dominio del tiempo durante el ejercicio, de cara a estimar los umbrales ventilatorios, como el SDNN (Karapetian et al., 2008), el HF power (Cottin et al., 2007) o el SD1 (Tulppo et al., 1996). Sin embargo, estos índices necesitan la realización de ejercicio de alta intensidad para conseguir determinar un nadir.

Esto hace que sean índices poco interesantes sobre todo en poblaciones como los pacientes con IC-FEr en los que el ejercicio de alta intensidad puede ser deletéreo.

En el 2002, Goldberger et al proponen un nuevo método de análisis no lineal de la HRV, el DFA o análisis de fluctuación sin tendencias (DFA = detrended fluctuation análisis). Este análisis se basa en que la HRV, aunque aparentemente irregular, está ordenada en fractales (es decir, está compuesta de estructuras idénticas repetidas a distintos niveles). Se sospecha que esta estructura compleja de la FC es secundaria a la adaptación constante del SNA a las necesidades fisiológicas junto con las variaciones respiratorias. El grado de reproducibilidad de estos fractales es lo que se valora con el DFA. El parámetro más utilizado en la actualidad es la pendiente Alpha 1 (DFA a1) que tiene valores cercanos a 1,5 cuando la reproducibilidad es mayor e inferiores a 0,5 cuando la distribución es cercana al caos. Platasa et Gal (2008) estudiaron la evolución del DFA-a1 durante la realización de ejercicio en deportistas entrenados y personas no entrenadas. Observaron que, durante el ejercicio, el DFA-a1 presenta una curva bifásica con cifras cercanas a 1 en reposo, un aumento inicial durante el ejercicio de baja o moderada intensidad con cifras entre 1 y 1,5 y, posteriormente, una caída linear rápida durante la realización de esfuerzo de mayor intensidad.

Estas observaciones han hecho que distintos autores hayan propuesto utilizar el DFA-a1 como un marcador indirecto de los umbrales ventilatorios durante el ejercicio. Gronwald, Rogers y Hoof (2021) recalcan la importancia del entrenamiento en zona 1 (por debajo del primer umbral) en maratonianos para aumentar su rendimiento y proponen utilizar el DFA alpha1 como instrumento para determinar la intensidad de los entrenamientos. De esta forma sugieren que el ejercicio realizado con un DFA-a1 cercano a 1 indica que el ejercicio realizado es de baja intensidad y que, sin embargo, cuando el DFA-a1 disminuye hasta 0,3 determina un ejercicio de muy alta intensidad. Por este motivo, y basándose en el estudio de un caso por Rogers (2020) sugieren que el primer umbral podría establecerse con niveles de DFA-a1 de 0,75. Posteriormente, Rogers et al (2021) establecen que un DFA igual a 0,75 tiene una buena correlación con el VT1 determinado por análisis de gases durante una prueba incremental en tapiz rodante en varones físicamente activos de distintas edades. Esta cifra se ha comprobado posteriormente también en atletas de élite con umbrales estimados por niveles de lactato en sangre (Rogers 2022).

Con respecto a los pacientes con cardiopatías, Rogers, Mourot y Gronwald (2021) estudiaron a 16 pacientes (5 con IC-FEr y 11 con cardiopatía isquémica estable y fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada) de cara a determinar si la determinación del VT1 con un DFA-a1 de 0,75 también era aplicable a esta población. En este estudio confirmaron que, también en esta población, un DFA-a1 de 0,75 tiene una buena correlación con el VT1 estimado por análisis de gases en una prueba de esfuerzo con un protocolo incremental en cicloergómetro. Por otra parte, comprobaron que esta correlación se mantenía tras un programa de rehabilitación cardiaca en el que los participantes mejoraron su FC máxima y la carga máxima alcanzadas durante la prueba. En este estudio, dado que todos los pacientes, menos uno, se encontraban en tratamiento con betabloqueantes, sugieren que el DFA-a1 es una herramienta útil para pacientes con este tipo de tratamientos cronotropos negativos.

Finalmente, el índice DFA alpha1 tiene otras aplicaciones prácticas en pacientes con IC-FEr. Dado que se trata de un parámetro no lineal podría permitir la monitorización en tiempo real de la zona de entrenamiento en la que está trabajando el paciente. Así, un entrenamiento con un DFA Alpha-1 entre 1 y 1,5 nos indicaría que el paciente está trabajando en la zona 1 (o de baja intensidad). Este beneficio del DFA alpha1 podría ser muy interesante no solo en los programas de rehabilitación cardiaca sino, también, de cara a la realización de ejercicio tras el programa de rehabilitación cardiaca en centros no medicalizados o para el paciente de forma autónoma.

Ante el auge de los dispositivos *wearables* y la necesidad de integrar parámetros fiables para la determinación de umbrales y de zonas de intensidad de entrenamiento para la rehabilitación cardiaca en pacientes con IC-FEr, nuestro estudio se centra en determinar si la estimación del VT1 en esta población se puede determinar a partir del DFA-a1.

METODOLOGÍA

1. Selección de participantes:

Se incluyeron pacientes remitidos desde la Unidad de Insuficiencia Cardiaca del Hospital General Universitario de Alicante. Los criterios de inclusión fueron la edad >18años, tener el diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo - FEVI <50%), sin agudizaciones o cambios de tratamiento de insuficiencia cardiaca en los últimos 6 meses y en tratamiento con betabloqueantes. Los criterios de exclusión fueron: fibrilación auricular permanente, arritmias ventriculares o supraventriculares en los últimos 6 meses, clase funcional NYHA IV, ángor inestable, limitaciones funcionales de miembros inferiores (claudicación intermitente limitante, enfermedad de Parkinson...) y la presencia enfermedades pulmonares moderadas o graves.

Las características basales de los pacientes se recogieron a partir de las historias clínicas digitalizadas de los pacientes. A todos los participantes del estudio se les entregó el consentimiento informado para participar en el estudio previo a la realización de la prueba. El proyecto fue aprobado por el comité ético del Hospital General Universitario de Alicante y realizado siguiendo sus recomendaciones.

2. Protocolo utilizado durante las pruebas de esfuerzo:

Las pruebas de esfuerzo con análisis de gases se realizaron en el laboratorio de ergoespirometrías del servicio de Cardiología del HGUA, siempre supervisadas por un cardiólogo con monitorización de ECG y de tensión arterial. La temperatura de la sala se mantuvo en 19°C. Las pruebas se realizaron en cicloergómetro (SanaBike 500 easy, Truchtelfinger, Germany).

El objetivo de las pruebas de esfuerzo fue realizar pruebas maximales. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardiaca, es poco frecuente conseguir una prueba en la que se observe un *plateau* en la curva de consumo de oxígeno (VO₂) por lo que determinar si la prueba ha sido maximal puede ser complejo. Los parámetros como el RER o el porcentaje de frecuencia cardiaca (FC) máxima predicha para la edad (estimada con la fórmula 220-edad) son imprecisos y pueden verse modificados por variables como la velocidad de

aumento de la carga durante la prueba. Por este motivo, Bowen et al. (2012) proponen utilizar en escalón de comprobación en el que, tras 5 minutos de reposo al finalizar la prueba incremental, se vuelve a aumentar la carga hasta el 95% de la carga máxima alcanzada y se mantiene el esfuerzo hasta el agotamiento. Con este protocolo consiguieron valorar si la prueba realmente había sido maximal (VO_2 pico alcanzado durante la prueba incremental con menos de 5% de diferencia con respecto al VO_2 durante el escalón de comprobación) o submaximal (más de 5% de diferencia entre el VO_2 pico de la prueba incremental y el VO_2 pico del escalón de comprobación).

En nuestro estudio decidimos utilizar el siguiente protocolo basado en el estudio de Bowen et al. (2012) de cara a tener un parámetro más de maximalidad: un calentamiento de 3 minutos a 10watts, un protocolo incremental en rampa con aumentos de 4 a 10 watts según la capacidad de los pacientes hasta el agotamiento, una recuperación de 5 minutos y con un escalón de comprobación al 95% de la carga máxima alcanzada que se detuvo al alcanzar un *plateau* de consumo de oxígeno (VO_2) o hasta el agotamiento.

3. Análisis de umbrales ventilatorios:

El análisis de gases se realizó con el software Metalyzer 3B (CORTEX biophysik GmbH, Leipzig Germany), midiendo de forma continua el consumo de oxígeno (VO_2), el dióxido de carbono expirado (VCO_2), la ventilación minuto (VE) y la frecuencia cardiaca. La tensión arterial se registró cada 2 minutos durante la prueba.

La determinación de umbrales en función de la carga puede llevar a errores durante la prescripción de entrenamiento dado que según el protocolo utilizado (rampa, por escalones etc.) se pueden alcanzar los distintos umbrales a cargas diferentes. Por este motivo, el análisis de los umbrales ventilatorios se realizó según las recomendaciones de Keir et al. (2021). Se evaluaron los equivalentes ventilatorios (VE/VO_2 y VE/VCO_2), el exceso de CO_2 , la ventilación y el RER en función del VO_2 . Las gráficas se realizaron con valores medios cada 10 segundos de las distintas variables estudiadas según las recomendaciones de Guazzi et al. (2012)

Para la determinación de umbrales ventilatorios utilizamos el método combinado de análisis de V-slope, equivalentes ventilatorios y exceso de CO_2 desarrollado por Gaskell et al. (2001). Completamos el análisis con las gráficas de RER y de ventilación. Los umbrales ventilatorios se determinaron por dos expertos independientes y en caso de desacuerdo se buscó la opinión de un tercer investigador.

4. Análisis de HRV y umbrales a partir de DFA alpha1:

Con respecto al análisis de variabilidad de frecuencia cardiaca (HRV), se utilizó un dispositivo Polar H9 (Polar Electro Oy, Kempele, Finlandia) para el análisis de variabilidad de frecuencia cardiaca. Se posicionó en el 5º espacio intercostal izquierdo asegurando una buena señal de registro. Los datos se registraron con la aplicación Elite HRV (Elite HRV Inc, Asheville, EE.UU) de forma sincronizada con el registro de gases. La HRV y el DFA Alpha-1 se analizaron con el software Kubios HRV (Version 3.5.0, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Finland). El DFA Alpha 1 se calculó usando ventanas de 2 minutos recalculadas cada 5 segundos. Las gráficas de DFA Alpha-1 se trazaron en función del tiempo. Como describen Rogers et al (2021), estas curvas suelen presentar una apariencia

sigmoidea con niveles de DFA cercanos a 1 durante el ejercicio de baja intensidad y, a niveles más altos de ejercicio, una pendiente rápidamente descendente alcanzando niveles inferiores a 0,5 durante el esfuerzo máximo y con un aplanamiento final.

Al igual que Rogers, Mourot y Gronwald (2021) en su estudio con pacientes cardiopatas, utilizamos un DFA = 0,75 como umbral para determinar el VT1. Para determinar el tiempo en el que se alcanzó el nivel de DFA Alpha-1 de 0,75 utilizamos una ecuación regresión lineal. Una vez determinado el tiempo determinamos el VO2 y la FC en ese momento utilizando las curvas de VO2 vs. Tiempo y FC vs. Tiempo.

Se descartaron los datos con más de un 6% de artefactos.

5. Análisis estadístico:

El análisis estadístico descriptivo de los datos de los pacientes se realizó con el programa Microsoft Excel. El análisis de normalidad se realizó con el test de Shapiro–Wilk's. El análisis de correlación del VO2 y la FC en el VT1 estimado por análisis de gases y por DFA alpha1 se realizó con una correlación de Spearman y los niveles de acuerdo se estimaron con gráficas de Bland Altman.

BIBLIOGRAFÍA

1. Billman, G. E. (2011). Heart rate variability – a historical perspective. *Front. Physiol.* 2:86. doi: 10.3389/fphys.2011.00086
2. Bowen T. S., Cannon D.T., Begg G., Baliga V., Witte K.K., Rossiter H.B. (2012) A novel cardiopulmonary exercise test protocol and criterion to determine maximal oxygen uptake in chronic heart failure. *J Appl Physiol* 113: 451–458. doi:10.1152/jappphysiol.01416.2011.
3. Gaskill, S. E., Ruby, B. C., Walker, A. J., Sanchez, O. A., Serfass, R. C., & Leon, A. S. (2001). Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold. *Medicine and science in sports and exercise*, 33(11), 1841–1848. <https://doi.org/10.1097/00005768-200111000-00007>
4. Goldberger A. L., Amaral L. A. N., Hausdorff J. M., Ivanov P.Ch., Peng C.-K., and Stanley H.E. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. doi:10.1073-pnas.012579499
5. Gronwald, T., Rogers, B., and Hoos, O. (2020). Fractal correlation properties of heart rate variability: A new biomarker for intensity distribution in endurance exercise and training prescription? *Front. Physiol.* 10:3389. doi: 10.3389/fphys.2020.550572
6. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. (2012) EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*; 126(18):2261-2274. doi:10.1161/CIR.0b013e31826fb946

7. Keir D.A., Iannetta D., Mattioni Maturana F. et al. (2021) Identification of Non-Invasive Exercise Thresholds: Methods, Strategies, and an Online App. *Sports Med* 52, 237–255 <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01581-z>
8. Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJ, et al. Exercise- based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD003331.
9. O'Connor C., Whellan D.J., Lee K.L., Keteyian S., Cooper L.S. et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009 April 8; 301(14): 1439–1450. doi:10.1001/jama.2009.454.
10. Platisa, M. M., and Gal, V. (2008). Correlation properties of heartbeat dynamics. *Eur. Biophys. J.* 37, 1247–1252. doi: 10.1007/s00249-007-0254-z.
11. Rogers, B. (2020). A personalized low intensity exercise prescription based on an index of non linear heart rate variability: a case report. *J. Athl. Enhanc.* 9, 1. doi: 10.37532/jae.2020.9(1).327
12. Rogers B., Berk S., Gronwald T. (2022) An Index of Non-Linear HRV as a Proxy of the Aerobic Threshold Based on Blood Lactate Concentration in Elite Triathletes. *Sports* 2022, 10, 25. <https://doi.org/10.3390/sports10020025>
13. Rogers, B., Giles, D., Draper, N., Hoos, O. and Gronwald, T. (2021). A New Detection Method Defining the Aerobic Threshold for Endurance Exercise and Training Prescription Based on Fractal Correlation Properties of Heart Rate Variability. *Front. Physiol.* 11:596567. doi: 10.3389/fphys.2020.596567
14. Rogers, B., Mourot, L., & Gronwald, T. (2021). Aerobic Threshold Identification in a Cardiac Disease Population Based on Correlation Properties of Heart Rate Variability. *Journal of Clinical Medicine*, 10(18), 4075. <https://doi.org/10.3390/jcm10184075>
15. Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2021) 42, 3599-3726 doi:10.1093/eurheartj/ehab368
16. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J Vol* 17. 354-381.
17. The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *European Heart Journal* (2021) 42, 17-96. doi:10.1093/eurheartj/ehaa605
18. Pymer, S., Nichols, S., Prosser, J., Birkett, S., Carroll, S., & Ingle, L. (2020). Does exercise prescription based on estimated heart rate training zones exceed the ventilatory anaerobic threshold in patients with coronary heart disease undergoing usual-care cardiovascular rehabilitation? A

United Kingdom perspective. *European journal of preventive cardiology*, 27(6), 579–589. <https://doi.org/10.1177/2047487319852711>

