



## **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS  
Y DE LA SALUD.

### **TESIS**

**Asociación entre ectopia ventricular en ejercicio, la ocurrencia de arritmias  
potencialmente mortales y mortalidad a largo plazo.**

**MODALIDAD DE GRADUACION POR PUBLICACION.**

**QUE PARA OPTAR PARA EL GRADO DE MAESTRIA EN CIENCIAS,**

**CAMPO DEL CONOCIMIENTO DE LAS CIENCIAS MÉDICAS.**

**P R E S E N T A:**

**Jorge Emmanuel Avilés Rosales**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. PEDRO ANTONIO REYES LÓPEZ**

**TUTOR DE MAESTRIA. INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "DR. IGNACIO  
CHAVEZ"**

**DR. HERMES ILARRAZA LOMELI**

**JEFE DE SERVICIO DE REHABILITACIÓN CARDIACA Y MEDICINA FÍSICA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "DR. IGNACIO CHAVEZ"**

**Ciudad de México, enero 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHAVEZ”**

TESIS DE TITULACIÓN DE MAESTRIA EN CIENCIAS,  
CAMPO DEL CONOCIMIENTO DE LAS CIENCIAS MÉDICAS

**TITULO:**

**Asociación entre ectopia ventricular en ejercicio, la ocurrencia de arritmias  
potencialmente mortales y mortalidad a largo plazo.**

DR. JORGE EMMANUEL AVILES ROSALES

**ASESOR DE TESIS:**

DR. HERMES ILARRAZA LOMELI

JEFE DE SERVICIO DE REHABILITACIÓN CARDIACA Y MEDICINA FÍSICA

Dr. PEDRO ANTONIO REYES LÓPEZ

TUTOR DE MAESTRIA.

**MEXICO, D.F. ENERO 2018**

## AGRADECIMIENTOS

A Dios el dador de la vida; quien da la sabiduría y de donde proviene el conocimiento y la  
inteligencia (Proverbios 2:6).

Gracias por las fuerzas necesarias en cada momento de mi vida y las abundantes  
bendiciones recibidas, reconozco que sin Él, no estaría aquí.

A mi madre por haber creído en mí, por ser el apoyo y la fortaleza necesaria en cada etapa  
de mi vida, te quiero mami!

A mi padre por ser un gran ejemplo y por la ayuda mostrada en todo momento, siempre  
estaré en deuda contigo.

A Laura por tu compañía incondicional, por la asistencia siempre mostrada y por ser la  
mejor hermana del mundo.

A Key por aceptar compartir esta nueva etapa de nuestras vidas, por ser mi impulso a  
seguir adelante y por apoyarme siempre. Te amo.

A mi Josué, acabas de llegar a mi vida y ya te amo, tratare de ser el mejor para ti, te quiero  
mucho Hijo!

## **ABREVIATURAS:**

APM: Arritmia potencialmente maligna

IC: Insuficiencia cardiaca

DAI: Desfibrilador automático implantable.

DP: Doble Producto

ECG: Electrocardiograma

EV: Extrasístole ventricular

EVIE: Extrasístole ventricular inducida por el ejercicio.

FC: Frecuencia cardiaca

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

FV: Fibrilación ventricular.

METS Equivalente metabólico inferidas por carga de trabajo.

MVO<sub>2</sub>. Consumo miocárdico de Oxígeno

PA: Potencial de acción.

PE: Prueba de esfuerzo.

PCE: Poder cardiaco durante el ejercicio.

PPP: Pospotenciales precoces.

PPT: Pospotenciales tardíos.

SRAA: Sistema renina-angiotensina- aldosterona

TAS: Tensión Arterial Sistólica

TV: Taquicardia ventricular

VO<sub>2</sub>: Consumo de oxígeno

## INDICE:

|  |    |
|--|----|
| Resumen  | 6  |
| Marco teórico  |    |
| Definición.  | 7  |
| Mecanismos arritmias   | 8  |
| Mecanismo arritmias en el ejercicio                                  | 10 |
| Implicaciones pronosticas de arritmias durante la Prueba de Esfuerzo | 11 |
| Predicción de arritmias a largo plazo                                | 13 |
| Planteamiento del problema   | 15 |
| Pregunta de investigación  | 15 |
| Hipótesis  | 15 |
| Objetivo primario  | 15 |
| Artículo Publicado en extenso  | 17 |
| Discusión  | 23 |
| Perspectivas   | 26 |
| Conclusión   | 27 |
| Bibliografía   | 28 |

## RESUMEN.

**Introducción:** La extrasistolia ventricular inducida por ejercicio (EVIE) suele considerarse por algunos autores una arritmia benigna, sin embargo, otros investigadores la han asociado a mayor mortalidad en población general. Hasta hoy no se ha encontrado el proceso fisiopatológico involucrado en el empeoramiento del pronóstico, particularmente en pacientes con enfermedad cardiovascular, suponiendo una mayor asociación con arritmias ventriculares potencialmente malignas (APM), como vía intermedia.

**Objetivo:** El objetivo del estudio fue establecer una asociación entre EVIE con la ocurrencia de arritmias ventriculares potencialmente malignas y letalidad a largo plazo, en sujetos con enfermedad cardiovascular.

**Hipótesis.** Si la extrasistolia ventricular inducida por el ejercicio representa una variable de mal pronóstico, entonces aquellos pacientes que presenten extrasístoles ventriculares durante una prueba de ejercicio tendrán mayor riesgo de presentar APM y por lo tanto mayor letalidad.

**Resultados:** Se incluyeron 1,442 pacientes de los cuales 700 presentaron EVIE (49%). Durante 14 años de seguimiento, 106 sujetos presentaron APM y la mortalidad total fue de 61 casos (4%). El estudio bivariado mostró que aquellos pacientes con EVIE tuvieron un riesgo de presentar APM de 2.81 (IC<sub>95%</sub> de 1.9 a 4.3,  $p < 0.001$ ) y de mortalidad de 2.1 (IC<sub>95%</sub> de 1.2 a 3.4,  $p < 0.01$ ). Los individuos con APM tuvieron mayor riesgo de mortalidad (RR= 5.7, IC<sub>95%</sub> de 3.4 a 9.4,  $p < 0.001$ ). Después de un análisis multivariado, la APM continuó siendo una variable altamente predictiva de mortalidad.

**Conclusión:** Los pacientes con EVIE tienen un riesgo elevado de presentar APM y de mortalidad a largo plazo. Los resultados sugieren que las APM podrían representar un estado intermedio entre la presencia de EVIE y la mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular.

# **Asociación entre ectopia ventricular en ejercicio, la ocurrencia de arritmias potencialmente mortales y mortalidad a largo plazo.**

## **INTRODUCCIÓN.**

### **Definición.**

La prueba de esfuerzo (PE), es una herramienta en la evaluación no invasiva de isquemia miocárdica que, junto con la historia clínica del paciente y el examen físico, ayuda a caracterizar el riesgo cardiovascular. Además, la PE se puede utilizar para identificar arritmias cardíacas, particularmente las provocados por el ejercicio.

Se define la presencia de ectopia durante una PE a cualquier complejo prematuro registrado tanto auricular o ventricular durante el ejercicio<sup>1</sup>. Aunque existen algunos estudios en los que se sugiere que la presencia de arritmias ventriculares podría tener un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes<sup>23</sup>, no ha habido consenso sobre la importancia de las arritmias inducidas por el ejercicio<sup>4</sup>.

Muchas tecnologías se han utilizado para grabar y diagnosticar las arritmias que se producen en asociación con la PE. Los primeros estudios simplemente fueron realizados al verlas por los médicos y/o técnicos, para reconocer arritmias que aparecen en el monitor en la salida del ECG. Esto dependía de la habilidad y la atención del observador, al percibir la arritmia y grabarlo al iniciar manualmente un ECG; actualmente existen algoritmos que ocupan técnicas sofisticadas de software para reducción de ruido y permite un mejor análisis para la detección de arritmias.

Los extrasístoles de origen ventricular son las que más se han estudiado, se define ectopia ventricular frecuente, como aquella que representa más del 10% de todos los complejos o la presencia de más de 7 extrasístoles ventriculares (EV) por minuto, presencia de bigeminismo ventricular, trigeminismo o dupla ventricular; dicha entidad se encuentra presente entre el 2% al 8% de los sujetos durante una PE<sup>3</sup>.



## **Mecanismo arritmias.**

Los mecanismos de las arritmias cardiacas pueden dividirse en trastornos de la formación del impulso, trastornos de la conducción del impulso o la combinación de ambos

### **Trastornos de la formación del impulso**

#### **Automatismo. Automatismo normal alterado**

El sistema nervioso autónomo controla la actividad de marcapasos, que puede ser modulada por diversos factores sistémicos como anomalías metabólicas y sustancias endógenas o farmacológicas. La actividad simpática, la cual predomina durante el ejercicio, aumenta la frecuencia sinusal. Las catecolaminas aumentan la permeabilidad del ICa-L, incrementando la corriente de entrada de Ca<sup>2+</sup>. La actividad simpática también favorece la potenciación de la corriente I<sub>f</sub>, con lo que aumenta la pendiente de la repolarización de la fase 4.

Las anomalías metabólicas, como hipoxia e hipopotasemia, pueden potenciar la actividad automática normal, como consecuencia de la inhibición de la bomba de Na/K, reduciendo las corrientes repolarizantes y aumentando la pendiente de repolarización diastólica de la fase 4.

#### **Automatismo anormal.**

Las células miocárdicas no marcapasos de las aurículas y ventrículos, que en condiciones normales no muestran actividad espontánea, pueden presentar propiedades de automatismo. Esto puede ocurrir en situaciones en las que el potencial diastólico máximo se eleva hasta el potencial umbral, que se explica por la interacción de numerosas corrientes que, conjuntamente, dan lugar a una corriente despolarizante de entrada y una reducción de la conductancia del potasio.

Se postula que el automatismo anormal puede aparecer en los casos de potasio extracelular elevado, pH intracelular bajo y exceso de catecolaminas, tal como sucede en el ejercicio. Ejemplos clínicos: extrasístoles, taquicardia auricular, ritmo

idioventricular acelerado, taquicardia ventricular (TV), especialmente en la fase aguda, asociada a isquemia y reperfusión.

#### Actividad desencadenada

La actividad desencadenada (AD) o “triggered activity” se define como la iniciación del impulso causado por pospotenciales (Oscilaciones del potencial de membrana que se producen durante o inmediatamente después de un PA precedente). Los pospotenciales únicamente pueden producirse en presencia de un PA previo (el desencadenante). Cuando alcanzan el potencial umbral, se genera un nuevo PA, que genera una nueva respuesta desencadenada, que puede originar una nueva respuesta desencadenada y así perpetuar el mecanismo. En función de su relación temporal, se describen dos tipos de pospotenciales: los pospotenciales precoces (PPP) se producen durante las fases 2 o 3 del PA, y los pospotenciales tardíos (PPT) se producen después de completar la fase de repolarización.

#### Actividad desencadenada por pospotenciales tardíos

Un PPT es una oscilación del voltaje de membrana que se produce tras haberse completado la repolarización (durante la fase 4). Estas oscilaciones las causan diversas alteraciones que elevan la concentración del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular diastólico, lo que da lugar a oscilaciones causadas por el  $\text{Ca}^{2+}$  capaces de desencadenar un nuevo PA si alcanzan el umbral de estimulación. Las catecolaminas, substancia elevada en el ejercicio, pueden causar PPT al producir una sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular a través de un aumento de la  $\text{I}_{\text{Ca-L}}$  y la corriente de intercambio de  $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$ , entre otros mecanismos

#### Actividad desencadenada por pospotenciales precoces.

Los PPP son oscilaciones de membrana que se producen durante la fase de meseta del PA (PPP de fase 2) o durante la repolarización tardía (PPP de fase 3). Las arritmias inducidas por PPP dependen de la frecuencia y, en general, la amplitud de los PPP aumenta a frecuencias lentas. En consecuencia, no se espera que este tipo de AD se produzca mediante extraestímulos (que se asocian a una aceleración de la

repolarización que reduce la amplitud del PPP). Una excepción es la presencia de una pausa compensatoria prolongada tras un estímulo prematuro, que puede ser más importante aunque la bradicardia para iniciar una taquicardia en torsades de pointes. Ejemplos clínicos: torsades de pointes («torsión de puntas»), la TV polimórfica característica que se observa en pacientes con síndrome de QT largo.

### Trastornos de la conducción del impulso.

#### Reentrada.

Si un grupo aislado de fibras no se ha activado durante la ronda inicial de despolarización, estas fibras pueden excitarse antes de que se extinga el impulso, porque aún están a tiempo de despolarizarse. En este contexto, pueden actuar como vínculo para volver a excitar zonas previamente despolarizadas pero que se han recuperado de la despolarización inicial. Este tipo de proceso se denomina con diversos nombres, como reentrada, excitación reentrante, movimiento circular, latidos recíprocos o ecos o taquicardia recíprocante (TR), que indican una propagación repetitiva de la onda de activación que vuelve a su lugar de origen para volver a activar la zona ya activada. La reentrada es el mecanismo arritmico que se observa con mayor frecuencia en las arritmias clínicas, tanto en su forma clásica como en forma de variantes funcionales<sup>5</sup>.

### **Mecanismo arritmias en el ejercicio.**

El ejercicio produce una serie de importantes cambios fisiológicos que pueden precipitar arritmias cardiacas, incluyendo la activación del sistema nervioso simpático y un aumento en la disponibilidad de catecolaminas circulantes. Esto puede resultar en el aumento de automaticidad, presencia de actividad desencadenada y EV que conducen a la activación de circuitos de reentrada. Otros mecanismos pro-arrítmicos potenciales incluyen cambios electrolíticos, la activación de los barorreceptores,

estiramiento del miocardio e isquemia. Mutaciones genéticas espontáneas, así como trastornos genéticos familiares también pueden predisponer a los individuos a EVIE.

Considerando que la hipopotasemia ha sido implicado en taquicardia ventricular polimórfica y la hiperpotasemia puede conducir ya sea a bradicardia o a taquicardia ventricular, es importante tener en cuenta que el ejercicio vigoroso puede duplicar los niveles de potasio, disminuir el pH y aumentar las catecolaminas más de 10 veces su valor basal. Por lo anterior existiría un mayor riesgo de arritmia y paro cardíaco, sin embargo, en el ejercicio dichos cambios son por lo general bien tolerados. Se ha postulado que el corazón puede ser protegido de estrés químico inducido por el ejercicio por una interacción anti-arrítmica, las catecolaminas pueden compensar los efectos cardíacos nocivos de la hiperpotasemia y acidosis, así mejorar el potencial de acción en miocitos ventriculares, por aumento en la corriente de calcio hacia el interior de la célula.

La regulación anormal de electrolitos y el equilibrio simpático cardíaco se encuentra más alterado durante la etapa de recuperación, por lo que incrementa la susceptibilidad a arritmias, particularmente cuando la isquemia está presente.

Sin embargo cualquier alteración en el delicado equilibrio químico y la respuesta fisiológica natural para el ejercicio puede contribuir a arritmias cardíacas<sup>6</sup>.

### **Implicaciones pronósticas de arritmias durante la Prueba de Esfuerzo.**

Pocos estudios han evaluado si las arritmias supraventriculares son predictivos de un mayor riesgo de eventos cardíacos o muerte. Las arritmias auriculares siempre representan la ampliación subyacente de la aurícula izquierda y disfunción ventricular.

Algunos estudios sugieren que dichas arritmias no representan un aumento de la mortalidad cardiovascular o eventos coronarios, pero parecen predecir una mayor incidencia de taquiarritmia supraventricular espontánea en los próximos años.<sup>7</sup> Otro grupo de autores igualmente sugiere que las arritmias supra ventriculares son relativamente raras en comparación con las arritmias ventriculares y parecen ser

benignas, ya que no son un marcador de enfermedad cardiaca latente, excepto por la el mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular paroxística o taquicardia supraventricular en el futuro<sup>8</sup>.

Esta situación es diferente cuando se trata de presencia de arritmias ventriculares donde, la mayoría de estudios sugieren que dichas arritmias durante la PE están asociados con un aumento de la morbilidad o mortalidad cardiovascular.

Un subanálisis del estudio de Framingham Heart Study realizado en sujetos sin enfermedad cardiovascular conocida, que se sometieron a una PE de rutina, con un seguimiento con una media de 15 años, encontró que 113 hombres tuvieron un evento cardiovascular y 109 hombres murieron. Las arritmias ventriculares durante la prueba de ejercicio no se asociaron con eventos cardiovasculares, pero si se asociaron con un aumento de las tasas de mortalidad por todas las causas HR de 1.9 (IC 1.24 - 2.79), esta relación no fue influenciado por el momento en que se presentaron las arritmias, presencia de disfunción ventricular izquierda o presencia de isquemia durante la PE<sup>9</sup>.

Por otro lado investigadores de la Cleveland Clinic evaluaron a 29'244 pacientes (media de 56 años de edad; 70% hombres) que habían sido referidos para una PE sin antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF), enfermedad valvular, o arritmia. La presencia de arritmias ventriculares inducidas por la prueba de esfuerzo se definieron por la presencia de 7 o más EV por minuto, bigeminismo ventricular o trigeminismo, extrasístoles pareadas o tripletas, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular. Las arritmias inducidas en el ejercicio se produjeron sólo en 945 pacientes (3%), durante la recuperación en 589 pacientes (2%). Al final hubo 1862 muertes con una media de 5.3 años de seguimiento. Las arritmias ventriculares durante el ejercicio predijeron un aumento en el riesgo de muerte (9% vs 5%; hazard ratio [HR], 1,8), y las EV durante la recuperación fueron las predictoras más fuertes (11% vs 5%; HR, 2.4)<sup>10</sup>.

En conclusión estos estudios afirman que las extrasístoles ventriculares

inducidas por el ejercicio se asocian a un aumento de mortalidad a largo plazo. Sin embargo, algunas revisiones recientes han mostrado que aunque las EV no son el común denominador en “el corazón del atleta”, si existe una mayor prevalencia de EV y EV complejas en deportistas, y particularmente en atletas de resistencia, en comparación con los controles. Dichas taquiarritmias ventriculares en ausencia de anormalidades cardiovasculares, durante un seguimiento de 8 años parecen ser de pronostico benigno<sup>11</sup>.

### **Predicción de arritmias a largo plazo.**

El poder predecir la aparición de arritmias principalmente ventriculares resulta de gran importancia, ya que la presencia de estas son un indicador de mortalidad a largo plazo, como se demostró en el trabajo de Thomas et al, donde se estudio la relación entre arritmias ventriculares, disfunción ventricular izquierda y mortalidad después de la ocurrencia de infarto de miocardio en 766 pacientes, en el cual no hubo interacciones significativas entre las tres variables con respecto a los efectos sobre el riesgo de mortalidad, pero si se encontró que la FEVI por debajo del 30% fue un mejor predictor de la mortalidad temprana (menos de 6 meses), pero la presencia de arritmias ventriculares fue un mejor predictor de la mortalidad tardía (después de 6 meses). Los resultados de este estudio multicéntrico apoyan la conclusión de que las arritmias ventriculares y la disfunción ventricular izquierda están independientemente relacionadas con el riesgo de mortalidad<sup>12</sup>.

Así pues varios grupos de investigadores han intentado predecir la presencia de arritmias en diversos escenarios, por ejemplo posterior a un infarto, en un meta análisis las arritmias ventriculares malignas primarias se asociaron significativamente a: elevación del segmento ST (versus IAM sin ST) (OR 3.35) y al ingreso precoz al hospital (media ponderada -2.62 h). También se asociaron a: sexo masculino (OR 1.27), tabaquismo (OR 1.26), ausencia de historia previa de ángor (OR 1.19), bloqueo auriculoventricular (OR 2.02), y niveles más bajos de potasio. (media ponderada -2.27

meq/L)<sup>13</sup>.

Otros factores encontrados para la predicción de arritmias han sido analizados en los últimos años. Factores genéticos (canalopatías, polimorfismos en factores de la coagulación o de los receptores beta), vinculados al sistema nervioso autónomo (variabilidad de la frecuencia cardíaca, sensibilidad barorrefleja), anormalidades funcionales precoces (fracción de eyección, remodelamiento precoz, función diastólica), variables electrocardiográficas (potenciales tardíos, alternancia de la onda T, duración del QRS, fragmentación del QRS, dispersión de la repolarización), factores metabólicos, son solo algunos de ellos. Sin embargo a pesar de tener tantos factores involucrados, por la gran cantidad de los mismos la predicción es imprecisa y la mortalidad sigue siendo alta por taquiarritmias ventriculares.<sup>14</sup>

### **Planteamiento del problema**

- La predicción de arritmias a es imprecisa, dado que la mayoría de estos solo evalúa el sustrato (presencia de infartos, valvulopatías, crecimiento de cavidades, etc.); y no los factores iniciadores de las arritmias (factores precipitantes como podría ser el ejercicio).
- Existe evidencia aunque controversial, del pronóstico de EV frecuentes durante la PE, sin embargo hay poca información de recurrencia de arritmias a largo plazo.
- Se abre un campo de estudio, para conocer si la presencia de extrasístoles ventriculares desarrolladas en la PE, pueden asociarse al desarrollo de trastornos de la conducción a largo plazo específicamente arritmias potencialmente malignas como un estado intermedio, pudiendo predecir mortalidad.

### **Pregunta de investigación:**

¿El desarrollo de extrasístoles ventriculares durante una PE, puede predecir a futuro arritmias potencialmente malignas y por lo tanto mortalidad?

### **Hipótesis.**

Si la extrasistolia ventricular inducida por el ejercicio representa una variable de mal pronóstico, entonces aquellos pacientes que presenten extrasístoles ventriculares durante una prueba de ejercicio tendrán mayor riesgo de presentar APM y por lo tanto mayor mortalidad.

### **Objetivo:**

El objetivo del estudio fue establecer una asociación entre EVIE con la ocurrencia de arritmias ventriculares potencialmente malignas y letalidad a largo plazo, en sujetos con enfermedad cardiovascular.



Para lograr dicho objetivo se realizó el artículo titulado “Asociación entre ectopia ventricular en ejercicio, la ocurrencia de arritmias potencialmente mortales y mortalidad a largo plazo”, enviado el 25 de abril 2017 y aceptado para su publicación el día 18 julio 2017 con Doi <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2017.07.004>, el cual se muestra a continuación.



Archivos  
de Cardiología  
de México

[www.elsevier.com.mx](http://www.elsevier.com.mx)



## CLINICAL RESEARCH

# Association between premature ventricular complexes during exercise, long-term occurrence of life-threatening arrhythmia and mortality

Jorge Aviles-Rosales<sup>a</sup>, Hermes Ilarraza-Lomeli<sup>a,\*</sup>, Marianna Garcia-Saldivia<sup>a</sup>,  
Jessica Rojano-Castillo<sup>a</sup>, Maria-Dolores Rius-Suarez<sup>a</sup>,  
Juan-Pablo Nunez-Urquiza<sup>a</sup>, Pedro Iturralde<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Cardiac Rehabilitation Department, National Institute of Cardiology Ignacio Chavez, Mexico City, Mexico

<sup>b</sup> Electro-cardiology Department, National Institute of Cardiology Ignacio Chavez, Mexico City, Mexico

Received 25 April 2017; accepted 18 July 2017

### KEYWORDS

Cardiovascular disease;  
Arrhythmias;  
Exercise testing;  
Cardiovascular risk;  
Mortality;  
Mexico

### Abstract

**Objective:** Exercise-induced premature ventricular complexes (EiPVCs) are often considered as benign arrhythmias, nevertheless they are associated with a high risk of all-cause death in general healthy population. However, an intermediate pathophysiological process remains unclear, particularly in patients with known cardiovascular disease. The aim of this study was to find an association between EiPVCs, the occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias (LACO) and all-cause mortality in patients with cardiovascular disease.

**Methods:** This was an observational study of a cohort of patients with coronary artery disease (CAD) or idiopathic cardiomyopathy (ICM). They performed stress testing as a part of their routine cardiovascular evaluation. The occurrence of EiPVCs was evaluated during exercise testing (ET). At follow-up, long-term occurrence of LACO was evaluated. We conducted a bivariable and multivariable analysis.

**Results:** A total of 1442 patients were analyzed, and seven hundred (49%) had EiPVCs. During 14 years of following-up after ET, 106 LACO outcomes were observed. Long-term all-cause mortality was 4% ( $n = 61$ ). A bivariate analysis showed that patients with EiPVCs had an increased risk for LACO (RR = 2.81, CI<sub>95%</sub> 1.9–4.3,  $p < 0.001$ ) and for mortality (RR = 2.1, CI<sub>95%</sub> 1.2–3.4,  $p < 0.01$ ). Occurrence of LACO was also associated with a higher mortality risk (RR = 5.7, CI<sub>95%</sub> 3.4–9.4,

\* Corresponding author at: Juan Badiano No. 1, Colonia sección XVI, Delegación Tlalpan, México D.F., Mexico. Tel.: +52 5573 2911x1214.  
E-mail address: [hermes.ilarraza@yahoo.com](mailto:hermes.ilarraza@yahoo.com) (H. Ilarraza-Lomeli).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2017.07.004>

1405-9940/© 2017 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Please cite this article in press as: Aviles-Rosales J, et al. Association between premature ventricular complexes during exercise, long-term occurrence of life-threatening arrhythmia and mortality. Arch Cardiol Mex. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2017.07.004>

$p < 0.001$ ). After a post hoc analysis, LACO remained as a highly predictive variable for mortality. **Conclusion:** Patients with EIPVCs have a high risk of LACO and all-cause mortality. The presence of LACO could be an intermediate stage between EIPVCs and mortality, in subjects with cardiovascular disease.

© 2017 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### PALABRAS CLAVE

Enfermedad cardiovascular;  
Arritmia;  
Prueba de esfuerzo;  
Riesgo cardiovascular;  
Mortalidad;  
México

#### Asociación entre ectopia ventricular en ejercicio, la ocurrencia de arritmias potencialmente mortales y mortalidad a largo plazo

##### Resumen

**Objetivo:** La extrasístolia ventricular inducida por ejercicio (EVIE) suele considerarse una arritmia benigna, sin embargo, ha sido asociada a mayor mortalidad en población general. Hasta hoy no se ha encontrado el proceso fisiopatológico involucrado, particularmente en pacientes con enfermedad cardiovascular. El objetivo del estudio fue establecer una asociación entre EVIE con la ocurrencia de arritmias ventriculares potencialmente malignas (APM) y letalidad a largo plazo, en sujetos con enfermedad cardiovascular.

**Método:** Estudiamos una cohorte de pacientes con enfermedad coronaria o miocardiopatía dilatada, que realizaron una prueba de ejercicio al inicio del estudio. Inicialmente evaluamos la ocurrencia de EVIE, APM y letalidad a largo plazo y posteriormente se realizó un estudio bivariado y multivariado.

**Resultados:** Se incluyeron 1,442 pacientes de los cuales 700 presentaron EVIE (49%). Durante 14 años de seguimiento, 106 sujetos presentaron APM y la mortalidad total fue de 61 casos (4%). El estudio bivariado mostró que aquellos pacientes con EVIE tuvieron un riesgo de presentar APM de 2.81 (IC<sub>95%</sub> de 1.9 a 4.3,  $p < 0.001$ ) y de mortalidad de 2.1 (IC<sub>95%</sub> de 1.2 a 3.4,  $p < 0.01$ ). Los individuos con APM tuvieron mayor riesgo de mortalidad (RR= 5.7, IC<sub>95%</sub> de 3.4 a 9.4,  $p < 0.001$ ). Después de un análisis multivariado, la APM continuó siendo una variable altamente predictiva de mortalidad.

**Conclusión:** Los pacientes con EVIE tienen un riesgo elevado de presentar APM y de mortalidad a largo plazo. Los resultados sugieren que las APM podrían representar un estado intermedio entre la presencia de EVIE y la mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular.

© 2017 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

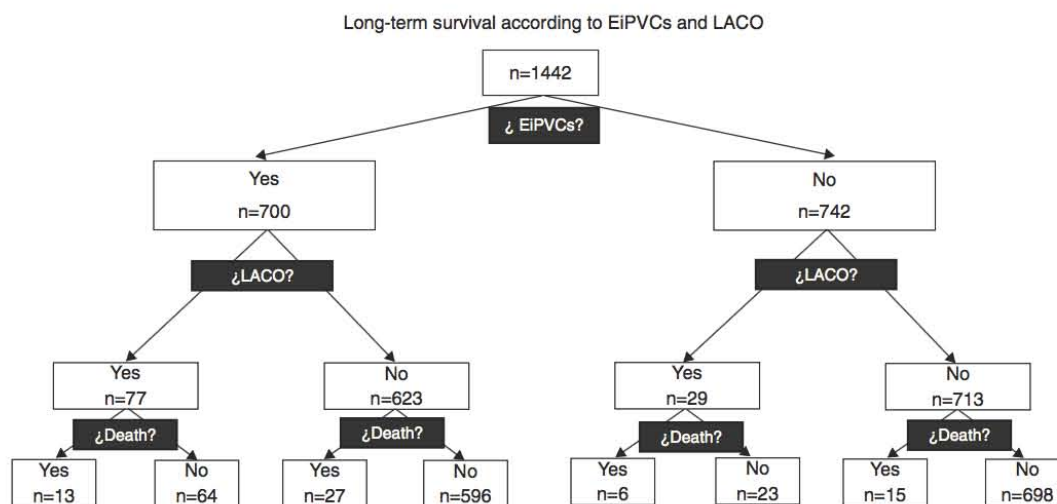
Premature ventricular complexes are traditionally considered as benign arrhythmias, but this may not be the case. Some studies reported that these arrhythmias observed in apparently healthy patients, are associated with a long-term high risk of all-cause mortality, mainly due to unrecognized coronary heart disease.<sup>1-4</sup> Exercise testing (ET) is particularly useful to identify heart rhythm disorders, especially those associated with cardiac sudden death.<sup>5,6</sup> A recent meta-analysis showed that exercise-induced premature ventricular complexes (EIPVCs) are associated with an increased risk of all-cause death in the general population.<sup>7</sup> However, the long-term worsening of EIPVCs into a high-risk arrhythmia events in patients with heart disease remains unclear, specifically the development of life-threatening arrhythmia. Therefore, the aim of this study was to find an association between EIPVCs, the occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias and all-cause mortality in patients with cardiovascular disease.

## Methods

This was an observational study, and we studied a cohort of patients with recognized coronary artery disease (CAD) or idiopathic cardiomyopathy (ICM), older than 18 years old, who initially performed stress testing as a part of their routine cardiovascular evaluation.

The occurrence of EIPVCs was evaluated during exercise testing (ET). All patients performed a symptoms limited ET, using a Schiller CS-200© device with a treadmill. An electrocardiographic signal (ECG) was recorded throughout the test and blood pressure (BP) was measured every minute during exercise and at 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> min of recovery, using a calibrated aneroid sphygmomanometer. ECG leads were placed according to the Mason-Likar method. Initially, the skin was cleaned with a cotton swab saturated with alcohol and a gentle abrasion of the skin layer was made with a fine sandpaper. All ETs started with a rest period of 3 min, and a Balke ramp protocol was selected for the exercise phase. Once maximal exercise was reached, the

Please cite this article in press as: Aviles-Rosales J, et al. Association between premature ventricular complexes during exercise, long-term occurrence of life-threatening arrhythmia and mortality. Arch Cardiol Mex. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2017.07.004>



**Figure 1** In this diagram we can observe how the occurrence of Life-threatening Arrhythmia Combined Outcome (LACO) and mortality are distributed according to the presence of exercise-induced premature ventricular complexes (EiPVCs). Patients with EiPVCs have a higher relative risk for LACO (RR = 2.81; IC<sub>95%</sub> from 1.9 to 4.3).

subjects walked 3 more minutes at 2 km/h at a 0% elevation. They then rested in the supine position for 5 min. A heart defibrillator with a fully stocked resuscitation cart were present at all times. Written consents were obtained from all patients.

The heart rate (HR) was obtained from the continuous ECG signal. Maximum exercise tolerance was measured in metabolic equivalents (MET). EiPVCs were defined as isolated ectopic beats, trigeminism, bigeminism or couplets. Patients with ventricular tachycardia were excluded from the analysis. Statistical analysis was performed using SPSS 21 software. Nominal and categorical variables were presented as frequencies and percentages, and they were compared using the Chi square test. Numerical continuous variables are presented as mean and standard deviation and data distribution was analyzed with the Kolmogorov-Smirnov test. A *t*-test for independent variables was used to compare those variables with Gaussian distribution, and for those variables without normal distribution, the Mann-Whitney *U* test was used.

At a follow-up, long-term Life-threatening Arrhythmia Combined Outcome (LACO) was evaluated, and it included those patients who survived the occurrence of an episode of ventricular fibrillation/flutter or sustained monomorphic ventricular tachycardia, that were attended at the emergency room, and/or that received a cardio-defibrillator (ICD). Survival status was obtained directly from medical records. A bivariate analysis was conducted between EiPVCs, clinical characteristics and those variables that were considered statistically significant. Then, those variables were included in a multivariable Cox-regression proportional hazard model. Kaplan and Meier survival curves were plotted according to the presence of EiPVCs and LACO. All *p* values less than 0.05 were considered stochastically significant.

## Results

A total of 1442 patients were included and 700 (49%) of them presented EiPVCs. No ventricular fibrillation episode was observed. During 14 years of following-up, 106 (7%) LACO and 61 (4%) deaths were observed, both outcomes were clustered according to EiPVCs, and 250 patients were lost (17.3%), see Fig. 1. At first glance, we observed that patients with EiPVCs were older, heavier, with lower LVEF (left ventricle ejection fraction) and they used to take digoxin, diuretics and antiarrhythmic drugs. Demographic characteristics (Table 1).

On one hand, patients with EiPVCs showed an increased long-term risk of LACO (RR = 2.81, CI<sub>95%</sub> 1.9–4.3, *p* < 0.001) and of mortality (RR = 2.1, CI<sub>95%</sub> 1.2–3.4, *p* < 0.01). On the other hand, bi-variate analysis showed several clinical characteristics that were associated with a higher risk of mortality, including both EiPVCs and LACO (Table 2). LACO was also related with higher mortality (RR = 5.7, CI<sub>95%</sub> 3.4–9.4, *p* < 0.001). Survival curves are displayed elsewhere (Fig. 2). After post hoc analysis, variables that remained statistically associated with mortality were digoxin use, LACO and maximal exercise tolerance (METs).

## Discussion

Ventricular tachyarrhythmia is a heterogeneous entity with wide variation in clinical course and prognosis. Several researching groups established that healthy individuals with ventricular ectopy during exercise showed a higher risk of all cause or cardiovascular mortality than their counterparts without arrhythmia, but they have not yet found a clear pathophysiological explanation. Morshedi et al. have induced ventricular ectopy in apparently healthy subjects

Please cite this article in press as: Aviles-Rosales J, et al. Association between premature ventricular complexes during exercise, long-term occurrence of life-threatening arrhythmia and mortality. Arch Cardiol Mex. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2017.07.004>

**Table 1** Demographic characteristics.

| Variable       | All (n = 1442, 100%) | EiPVCs (n = 700, 49%) | NO_EiPVCs (n = 742, 51%) | p value |
|----------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|---------|
| Age (years)    | 56 ± 14              | 57 ± 12               | 54 ± 14                  | <0.001  |
| Gender (M:F)   | 1179 (82%):263 (18%) | 591 (84%):109 (16%)   | 588 (79%):154 (21%)      | <0.05   |
| Weight (kg)    | 73 ± 14              | 74 ± 13               | 71 ± 14                  | <0.001  |
| Height (cm)    | 165 ± 9              | 166 ± 8               | 164 ± 9                  | <0.001  |
| BMI            | 26.6 ± 4             | 26.8 ± 4              | 26.3 ± 4                 | <0.01   |
| CAD            | 1229 (85%)           | 582 (83%)             | 647 (87%)                | <0.05   |
| ICM            | 213 (15%)            | 118 (17%)             | 95 (13%)                 | <0.05   |
| LVEF           | 44 ± 14              | 42 ± 14               | 47 ± 14                  | <0.001  |
| Antiplatelet   | 1221 (85%)           | 592 (85%)             | 629 (85%)                | ns      |
| Statins        | 1109 (77%)           | 535 (76%)             | 574 (77%)                | ns      |
| Betablocker    | 1250 (87%)           | 610 (87%)             | 640 (86%)                | ns      |
| Digoxin        | 308 (21%)            | 189 (27%)             | 119 (16%)                | <0.001  |
| Diuretic       | 480 (33%)            | 285 (41%)             | 195 (26%)                | <0.001  |
| ACEi/ARB       | 1216 (84%)           | 618 (88%)             | 598 (81%)                | <0.001  |
| Antiarrhythmic | 180 (13%)            | 114 (16%)             | 66 (9%)                  | <0.001  |
| CCB            | 250 (17%)            | 116 (17%)             | 134 (18%)                | ns      |
| Nitrate        | 345 (24%)            | 144 (21%)             | 201 (27%)                | <0.01   |
| LACO           | 106 (7%)             | 77 (11%)              | 29 (4%)                  | <0.001  |
| Mortality      | 61 (4%)              | 40 (6%)               | 21 (3%)                  | <0.01   |

Demographic variables are described as mean ± standard deviation or n (%) according variable type. EiPVCs (exercise-induced premature ventricular complexes), BMI (body mass index), CAD (coronary artery disease), ICM (idiopathic cardiomyopathy), LVEF (left ventricle ejection fraction as percentage), ACEi (angiotensin converting enzyme inhibitor), ARB (Angiotensin Receptor Blocker), CCB (Calcium Channel Blocker), LACO (Life-threatening Arrhythmia Combined Outcome).

**Table 2** The relative risk of mortality according to clinical and exercise testing variables.

| Variable                                     | RR   | CI <sub>95%</sub> | p value |
|--|------|-------------------|---------|
| Age <sub>(≥57 years and more)</sub>          | 0.98 | 0.6–1.6           | ns      |
| Male gender                                  | 1.48 | 0.7–3.1           | ns      |
| Diagnosis <sub>(ICM:CAD)</sub>               | 3.03 | 1.8–5             | <0.001  |
| LVEF <sub>(&lt;42%)</sub>                    | 4.5  | 2.1–9.7           | <0.001  |
| Digoxin                                      | 5.7  | 3.5–9.3           | <0.001  |
| Diuretic-espironolactone                     | 3.4  | 2–5.7             | <0.001  |
| Antiarrhythmic                               | 1.9  | 1.05–3.4          | <0.05   |
| CCB  | 0.6  | 0.3–1.3           | ns      |
| EiPVCs                                       | 2.1  | 1.2–3.4           | <0.01   |
| Exercise tolerance <sub>(&lt;6.9 METs)</sub> | 4.8  | 2.4–9.3           | <0.001  |
| LACO   | 5.7  | 3.4–9.4           | <0.001  |

Abbreviations: LACO (Life-threatening Arrhythmia Combined Outcome), RR (relative risk), CI (confidence interval), ns (non significant difference), ICM (idiopathic cardiomyopathy), CAD (coronary artery disease), LVEF (left ventricle ejection fraction), CCB (Calcium Channel Blocker), EiPVCs (exercise-induced premature ventricular complexes), METs (metabolic equivalents).

using intense and acute exercise. They found that EiPVCs had a higher long-term mortality than their counterparts without arrhythmia. This risk persisted independently of EiPVC's kind or severity.<sup>1</sup> Physical exercise is a useful tool for triggering cardiac arrhythmia due to some physio-pathological changes, including ischemia and an elevated sympathetic nervous system flow with higher concentrations of serum catecholamines.<sup>5</sup>

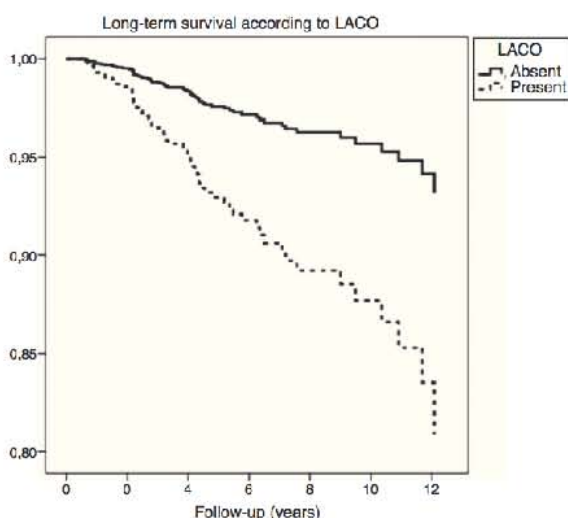
Exercise induced ventricular arrhythmias in athletes are relatively rare. Verdile et al., have found that 7% of healthy athletes presented premature ventricular beats during exercise, and only 0.7% showed more than 10 PVC or another more complex ventricular arrhythmias. No events

or cardiovascular disease occurred in these athletes over a follow-up period of 7.4 ± 5 years.<sup>8</sup>

In our study, we hypothesized that a life-threatening arrhythmia (LACO) can be an intermediate stage between EiPVCs and mortality, in subjects with cardiovascular disease. Therefore, first we established that patients with EiPVCs had a higher risk for all-cause mortality. After that, we found a statistically strong association between EiPVCs and LACO. Finally, this last group of individuals also had a higher risk of mortality.

It has been reported that the presence of complex ventricular arrhythmia is associated with a higher mortality in patients with coronary artery disease, especially in

Please cite this article in press as: Aviles-Rosales J, et al. Association between premature ventricular complexes during exercise, long-term occurrence of life-threatening arrhythmia and mortality. Arch Cardiol Mex. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2017.07.004>



**Figure 2** We can observe in this Kaplan–Meier survival graphic, that patients with cardiovascular disease and Life-threatening Arrhythmia Combined Outcome (LACO) showed a higher mortality than their counterparts without LACO.

those individuals with risk factors like genetics, abnormalities of QT interval, left ventricular dysfunction, coronary artery disease and early repolarization.<sup>9–11</sup> Our research had initially revealed, in bivariate analysis, some statistical differences between patients with and without EiPVC like age, gender, BMI, baseline diagnostic (CAD vs ICM), LVEF, and pharmacological therapy. Surprisingly, we found that betablocker therapy has no statistically association for EiPVC at baseline, neither for main outcome. However, after post hoc analysis (Cox), mostly all these associations have disappeared. There were no statistical differences according to revascularization procedure either. We think that EiPVCs could progress into more dangerous ventricular rhythm disorders, associated to more severe myocardial damage, digoxin use and marked reduced maximal exercise tolerance. This last variable is well known to be strongly predictive for all-cause mortality.

Although the presence of EiPVC seems to be innocuous, it appears that specific treatment for this kind of arrhythmias should be more aggressive. Tran et al. have recently published a review describing how EiPVCs are related to a decrease of left ventricular function, and how pharmacological therapy or even catheter ablation, may suppress arrhythmia with a reversion of this kind of cardiomyopathy.<sup>12</sup> Our results suggest that individuals with EiPVCs could evolve to a more severe arrhythmic condition before dying, specifically patients with heart disease. It is therefore recommended that patients with EiPVCs should be evaluated more closely, looking for prescribe an adequate therapy just in time, in order to prevent sudden cardiac death.

These findings accomplished some, but not all criteria for ascertaining causality (i.e. statistical association, temporal sequence of facts, reasoning by analogy, consistency, biological plausibility and logical coherence).<sup>13,14</sup> The

main limitation for this research is that we only established a statistical association between variables without a biochemical or physiological evidence. Therefore, further research is required to establish causality in areas such as dose-response and the specificity of risk factors and outcome association. It is also necessary to establish specific pathophysiological mechanisms that could explain how this phenomenon of worsening arrhythmia could develop. Serum markers, neuro-humoral signaling or electrophysiological processes may provide clues in understanding these mechanisms.

## Conclusion

Patients with EiPVCs have a high risk for all-cause mortality. The presence of a life-threatening arrhythmia (LACO) could be an intermediate stage between EiPVCs and mortality in subjects with cardiovascular disease.

## Ethical disclosures

**Protection of people and animals.** The authors state that no human or animal experiments have been performed for this research.

**Confidentiality of data.** The authors state that the data presented in this work have been obtained from a database, which is treated in accordance with the current legislation regarding the confidentiality of the data.

**Right to privacy and informed consent.** The authors state that the data presented in this work have been obtained from a database, which is treated in accordance with the current legislation regarding the confidentiality of the data.

## Funding

None.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Acknowledgements

We would like to thank all the people that work at the Cardiac Rehabilitation and Electro-cardiology departments in the National Institute of Cardiology in Mexico for their daily work.

## References

1. Morshedi-Meibodi A, Evans JC, Levy D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;109:2417–22.
2. Jouven X, Zureik M, Desnos M, et al. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med*. 2000;343:826–33.

Please cite this article in press as: Aviles-Rosales J, et al. Association between premature ventricular complexes during exercise, long-term occurrence of life-threatening arrhythmia and mortality. *Arch Cardiol Mex*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2017.07.004>

3. Le VV, Mitiku T, Hadley D, et al. Rest premature ventricular contractions on routine ECG and prognosis in heart failure patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010;15:56–62.
4. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, et al. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med.* 2003;348:781–90.
5. Beckerman J, Wu T, Jones S, et al. Exercise test-induced arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47:285–305.
6. Ilarraza-Lomeli H, García-Saldivia M, Rojano-Castillo J, et al. Development and validation of a risk calculator predicting exercise-induced ventricular arrhythmia in patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2016;220:625–8.
7. 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;118:725–32.
8. Verdile L, Maron B, Pelliccia A, et al. Clinical significance of exercise-induced ventricular tachyarrhythmias in trained athletes without cardiovascular abnormalities. *Heart Rhythm.* 2015;12:78–85.
9. Reyes W, Tortajada G, Varela G. Predictores de arritmias ventriculares en el infarto agudo de miocardio. *Rev Urug Cardiol.* 2014;29:122–7.
10. Lerma C, Gorelick A, Ghanem R, et al. Patterns of ectopy leading to increased risk of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Europace.* 2013;15:1304–12.
11. Dewey FE, Kapoor JR, Williams RS, et al. Ventricular arrhythmias during clinical treadmill testing and prognosis. *Arch Intern Med.* 2008;168:225–34.
12. Tran CT, Calkins H. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: an emerging entity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016:1–8.
13. Hill AB. The environment and disease: association and causation. *Proc R Soc Med.* 1965;58:295–300.
14. Wakeford R. Association and causation in epidemiology – half a century since the publication of Bradford Hill’s interpretational guidance. *J R Soc Med.* 2015;108:4–6.

Please cite this article in press as: Aviles-Rosales J, et al. Association between premature ventricular complexes during exercise, long-term occurrence of life-threatening arrhythmia and mortality. *Arch Cardiol Mex.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2017.07.004>

## **Discusión.**

En este trabajo se corroboró la asociación entre la presencia de EV durante una PE en pacientes con enfermedad cardiovascular y el riesgo a largo plazo de APM, además de establecer causalidad con mortalidad a largo plazo.

La taquiarritmia ventricular es una entidad heterogénea con una gran variación en el curso clínico y el pronóstico, cada vez se entiende que dicho pronóstico dependerá de las condiciones clínicas del grupo estudiado. Por ejemplo hay algunos grupos de investigación que han establecido que las personas sanas con ectopia ventricular durante el ejercicio, muestran un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa o cardiovascular que sus contrapartes sin arritmia. Morshedi et al. estudiaron sujetos con EV en sujetos aparentemente sanos que aparecían con ejercicio intenso, ellos descubrieron que las EVIE tenían una mortalidad a largo plazo más alta que sus contrapartes sin arritmia. Este riesgo persiste independientemente del tipo o severidad de las EVIE<sup>9</sup>. Por otro lado Verdile et al., encontraron que las arritmias ventriculares inducidas por el ejercicio en atletas son relativamente raras, encontrando que el 7% de los atletas sanos presentaron latidos ventriculares prematuros durante el ejercicio, y solo el 0.7% mostró más de 10 EV u otras arritmias ventriculares más complejas. Sin embargo en este grupo de atletas, no se presentaron eventos o enfermedad cardiovascular durante un período de seguimiento de  $7.4 \pm 5$  años<sup>15</sup>.

A pesar de estas investigaciones lo que en la mayoría de los estudios ha sido constante es la presencia de mal pronóstico, siempre y cuando se presentan EVIE, además de existir una enfermedad cardíaca conocida, tal como se ha publicado recientemente en un metanálisis por Victor Lee et al, donde se analizaron 10 estudios, de los cuales seis fueron en pacientes con cardiopatía sintomática para un total de 4'105 pacientes corroborando un 36% de mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares con un seguimiento de 5.4 años<sup>16</sup>.

Sin embargo la información es escasa para demostrar el paso intermedio previo APM y muerte. En base a esto y dado que el ejercicio físico puede funcionar como un mecanismo gatillo, para desencadenar una arritmia cardíaca debido a algunos cambios fisiopatológicos, incluida isquemia y un efecto aumentado del



sistema nervioso simpático con concentraciones más altas de catecolaminas séricas, nuestra hipótesis se asentó sobre este precepto, por lo que al someter al corazón previamente dañado a un estrés, podrían aparecer arritmias no documentadas en reposo o con ejercicio ligero<sup>17</sup>.

Primero establecimos que los pacientes con EVIE tenían un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa. Después de eso, encontramos una asociación estadísticamente sólida entre EVIE y APM. Finalmente, se pudo demostrar que este último grupo de individuos también tuvo un mayor riesgo de mortalidad.

Nuestra investigación reveló inicialmente, en el análisis bivariado, algunas diferencias estadísticas entre pacientes con y sin EVIE, como edad, sexo, IMC, diagnóstico inicial (CAD vs ICM), FEVI y terapia farmacológica. Sin embargo, después del análisis post hoc (Cox), la mayoría de estas asociaciones desaparecieron. Tampoco hubo diferencias estadísticas según el procedimiento de revascularización.

Se sabe que los betabloqueadores representan los antiarrítmicos de primera línea en extrasístoles ventriculares<sup>18</sup>, por lo que en nuestra investigación llamo la atención encontrar que la terapia betabloqueante no mostro asociación estadística con la presencia de EVIE al inicio, ni para el resultado estudiado.

Nuestros resultados sugieren que las personas con EVIE podrían evolucionar a una condición arrítmica más severa antes de morir, específicamente pacientes con enfermedad cardíaca. Por lo que el tratamiento específico para este tipo de arritmias debería ser más agresivo. Tran et al. han publicado recientemente una revisión que describe cómo las EVIE se han asociado con el desarrollo de miocardiopatía con disfunción sistólica y cómo la terapia farmacológica o incluso la ablación con catéter pueden suprimir la arritmia con una reversión de este tipo de miocardiopatía<sup>19</sup>. Por lo tanto, según nuestros resultados recomendamos que los pacientes con EVIE se evalúen más de cerca, buscando prescribir una terapia adecuada justo a tiempo, a fin de prevenir la muerte súbita cardíaca.

Los hallazgos de nuestro trabajo cumplieron algunos, pero no todos los criterios para determinar causalidad (es decir, asociación estadística, secuencia temporal de los hechos, razonamiento por analogía, consistencia, plausibilidad biológica y coherencia lógica)<sup>20</sup>. La principal limitación para esta investigación es que

solo establecimos una asociación estadística entre variables sin evidencia bioquímica o fisiológica.

## **Perspectivas.**

Dado los resultados comentados, creemos que este no es el fin de la investigación, sino más bien el inicio de una línea de conocimiento que se debe explotar. Algunas de las extensiones son las siguientes.

Se requiere continuar una línea para establecer la causalidad en áreas tales como dosis-respuesta, la especificidad de los factores de riesgo y la asociación de resultados; en esta área se podrían intentar realizar diferentes intensidades en la prueba de esfuerzo, a fin de establecer un umbral donde se encuentre las EVIE que tengan un peor pronóstico, además de identificar si dichos resultados tienen relación con medicamentos utilizados u otras comorbilidades.

Así mismo es necesario en investigaciones futuras, establecer mecanismos fisiopatológicos específicos que podrían explicar cómo podría desarrollarse este fenómeno de empeoramiento de la arritmia.

Una línea más que se podría incluir abarca la de los marcadores séricos, la señalización neurohumoral o los procesos electrofisiológicos que pueden proporcionar pistas para comprender estos mecanismos.

Se sabe que los desfibriladores automáticos implantables DAI han mostrado disminuir la mortalidad en pacientes con arritmias ventriculares, por lo que existen indicaciones bien descritas para su uso tanto en prevención primaria, así como en prevención secundaria, por ejemplo pacientes con infarto y FEVI <40%, o en miocardiopatía no isquémica con eventos previos de taquicardia ventricular<sup>21</sup>. Sin embargo actualmente no se ha estudiado su utilidad en pacientes con cardiopatía estructural con EVIE, por lo que se abre un campo de conocimiento para determinar si el tratamiento de dichas arritmias con la colocación de un DAI, podría cambiar el pronóstico en estos pacientes. Por lo que se podrían necesitarse estudios de intervención posterior a la presencia de EV frecuentes tras una PE.

## **Conclusión:**

Los pacientes con EVIE tienen un alto riesgo de mortalidad por todas las causas. La presencia de una arritmia potencialmente mortal, podría ser una etapa intermedia entre EVIE y mortalidad en sujetos con enfermedad cardiovascular.

Por lo que la aparición de dichas extrasístoles ventriculares obliga a un seguimiento más estrecho ante el alto riesgo de una arritmia letal.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

---

- <sup>1</sup> James Beckerman, MD, and Victor F. Froelicher, MD. Exercise-Test-Induced Arrhythmias: A Focused Review. ACC CURRENT JOURNAL REVIEW December 2005
- <sup>2</sup> Claudia Lerma, Alexander Gorelick, Raja N. Ghanem, Leon Glass, and Heikki V. Huikuri. Patterns of ectopy leading to increased risk of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Europace* (2013) 15, 1304-1312
- <sup>3</sup> Frederick E. Dewey, BA; John R. Kapoor, MD, PhD; Ryan S. Williams, MD; Michael J. Lipinski, MD; Euan A. Ashley, MRCP, DPhil; David Hadley, PhD; Jonathan Myers, PhD; Victor F. Froelicher, MD. Ventricular Arrhythmias During Clinical Treadmill Testing and Prognosis. *Arch Intern Med.* 2008;168(2):225-234
- <sup>4</sup> Joseph E. Marine, MD, Veena Shetty, MPH, y Grant V. Chow, MD, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Exercise-Induced Nonsustained Ventricular Tachycardia in Asymptomatic Volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:595-600
- <sup>5</sup> Larraitz Gaztañaga, Francis E. Marchlinski y Brian P. Betensky. Mecanismos de las arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(2):174-185
- <sup>6</sup> Teresa Wu, Sarah Jones, James Beckerman, and Victor F. Froelicher Exercise Test-Induced Arrhythmias. *Progress in Cardiovascular Diseases*, Vol. 47, No. 4 (January/February), 2005: pp 285-305
- <sup>7</sup> Mathew S. Maurer, MD, Elliot A. Shefrin, MS, and Jerome L. Fleg, MD. Prevalence and Prognostic Significance of Exercise Induced supraventricular Tachycardia in apparently Healthy Volunteers. *Am J Cardiol* 1995;75:788-792)
- <sup>8</sup> Bunch TJ, Chandrasekaran K, Gersh BJ, et al: The prognostic significance of exercise-induced atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 43:1236-1240, 2004
- <sup>9</sup> Morshedi-Meibodi A, Evans JC, Levy D, et al: Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: The Framingham Heart Study. *Circulation* 109:2417-2422, 2004
- <sup>10</sup> Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, et al: Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 348:781-790, 2003
- <sup>11</sup> F. D'Ascenzi, A. Zorzi, F. Alvino, M. Bonifazi, D. Corrado, S. Mondillo. The prevalence and clinical significance of premature ventricular beats in the athlete. *Scand J Med Sci Sports* 2017; 27: 140-151
- <sup>12</sup> Thomas Bigger, Joseph L. Fleiss, Robert Kleiger, J. Philip Miller. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 69, No. 2, 250-258, 1984.
- <sup>13</sup> Peter J. Gheeraert, Marc L. De Buyzere, Yves M. Taeymans, Thierry C. Gillebert, Jose P.S. Henriques, Guy De Backer, and Dirk De Bacquer. Risk factors for primary ventricular fibrillation during acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis *European Heart Journal* (2006) 27, 2499-2510.
- <sup>14</sup> Walter Reyes Caorsi, Gustavo Tortajada, Gonzalo Varela. Predictores de arritmias ventriculares en el infarto agudo de miocardio. *Rev Urug Cardiol* 2014; 29: 122-127
- <sup>15</sup> Verdile L, Maron B, Pelliccia A, et al. Clinical significance of exercise-induced ventricular tachyarrhythmias in trained athletes without cardiovascular abnormalities. *Heart Rhythm.* 2015;12:78-85.
- <sup>16</sup> Victor Lee, Dhanuka Perera, Pier Lambiase. Prognostic significance of exercise-induced premature ventricular complexes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart Asia* 2017;9:1-11. doi:10.1136/heartasia-2016-010854
- <sup>17</sup> Beckerman J, Wu T, Jones S, et al. Exercise test-induced arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47:285-305.
- <sup>18</sup> G André Ng. Treating Patients With Ventricular Ectopic Beats. *Heart* 2006;92:1707-1712
- <sup>19</sup> Tran CT, Calkins H. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: an emerging entity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016:1-8.
- <sup>20</sup> Hill AB. The environment and disease: association and causation. *Proc R Soc Med.* 1965;58:295-300.

---

<sup>21</sup> Sana M. Al-Khatib, William G. Stevenson, Michael J. Ackerman, William J. Bryant, David J. Callans, Anne B. Curtis, Barbara J. Deal, Timm Dickfeld, Michael E. Field, Gregg C. Fonarow, Anne M. Gillis, Mark A. Hlatky, Christopher B. Granger, Stephen C. Hammill, José A. Joglar, G. Neal Kay, Daniel D. Matlock, Robert J. Myerburg, Richard L. Page. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017