

VNIVERSITAT Đ VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina



TESIS DOCTORAL:

Retirada del Tratamiento Betabloqueante en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Función Sistólica Preservada e Incompetencia Cronotrópica. Efecto sobre la Capacidad Funcional

Presentada por: Julia Seller Moya

Dirigida por: Profesora Dra. Dña. Patricia Palau i Sampio

Profesor Dr. D. Julio Núñez Villota

Doña Patrícia Palau i Sampio Profesora titular de Medicina de la Universitat de València, y Don Julio Núñez Villota, Profesor titular de Medicina de la Universitat de València.

CERTIFICAN: Que la presente tesis doctoral, titulada "Retirada del tratamiento betabloqueante en pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada y evidencia de incompetencia cronotrópica: efecto sobre la capacidad funcional.", que presenta Doña Julia Seller Moya para optar al Grado de Doctora por la Universitat de València, ha sido realizada bajo su dirección en el servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y que se encuentra finalizada y lista para su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente en Valencia, 5 de julio de 2022.

Fdo.: Dra. Dña. Patrícia Palau i Sampio

Fdo.: Dr. D. Julio Núñez Villota

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| Facultad de Medicina y Odontología | 1 |
| TESIS DOCTORAL: | 1 |
| ABREVIATURAS | 11 |
| LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS | 14 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 17 |
| 1.1 La insuficiencia cardiaca: un problema de primer orden. | 19 |
| 1.2 Insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada | 20 |
| 1.2.1 Definición | 20 |
| 1.2.2 Epidemiología | 23 |
| 1.2.3 Fisiopatología | 24 |
| 1.2.4 Pronóstico | 39 |
| 1.3 Estrategias farmacológicas en la ICFEp | 40 |
| 1.3.1 Efectos del tratamiento con betabloqueantes en la ICFEp | 47 |
| 2. HIPÓTESIS | 56 |
| 3. OBJETIVOS | 59 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS | 63 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 4.1 | Diseño del estudio | 64 |
| 4.2 | Grupo de estudio | 66 |
| 4.3 | Protocolo de actuación | 69 |
| 4.3.1 | Valoración clínica inicial | 69 |
| 4.3.2 | Variables a estudio | 71 |
| 4.3.3 | Visitas programadas | 75 |
| 4.4. | Intervención del estudio | 84 |
| 4.5 | Seguimiento del paciente y registro de episodios adversos | 85 |
| 4.6 | Análisis estadístico | 86 |
| 4.6.1 | Cálculo del tamaño de la muestra | 86 |
| 4.6.2 | Análisis descriptivo | 87 |
| 4.6.3 | Análisis inferencial | 87 |
| 5. | <i>RESULTADOS</i> | 89 |
| 5.1 | Características basales de la población estudiada | 91 |
| 5.2 | Objetivo primario | 99 |
| 5.3 | Objetivos secundarios | 105 |
| 5.3.1 | Frecuencia cardíaca | 105 |
| 5.3.2 | Puntuación en el MLHFQ, MMSE y MoCA | 106 |
| 5.3.3 | Biomarcadores plasmáticos | 107 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 5.3.4 | Parámetros ecocardiográficos. | 108 |
| 5.3.5 | Parámetros de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar | 109 |
| 5.3.6 | Seguridad | 110 |
| 6. | DISCUSIÓN | 111 |
| 7. | CONCLUSIONES | 126 |
| 8. | ANEXO 1 | 131 |
| 9. | ANEXO 2 | 141 |
| 10. | ANEXO 3 | 147 |
| 11. | ANEXO 4 | 150 |
| 12. | ANEXO 5 | 153 |
| 13. | BIBLIOGRAFÍA | 170 |

Menos es mas

Mis agradecimientos:

A mis directores: Patrícia, per ser l'ànima del projecte i estar sempre disposada a ajudar-me, y Julio, por contar conmigo desde aquel congreso en París y permitir que *me enfundase la camiseta del equipo*. El nivel científico y la experiencia que ambos atesoran han sido determinantes para la realización de este trabajo.

Al grup de recerca de València: Clara, per una amistat que va més enllà d'una tesi; Eloy, per totes les vesprades de treball compartides i Jose, Anna i Adri per fer-me sentir una més.

A mi hospital: Alfonso, por su confianza necesaria y su guía a lo largo de estos años, y Ainhoa, por ser mi apoyo incondicional y acompañarme en la aventura de la insuficiencia cardiaca representando la excelencia en la enfermería.

A todos los compañeros que de algún modo han colaborado para llevar a cabo esta investigación.

A Carlos, por saber estar siempre contra viento y marea y poner poesía entre tanta ciencia.

Y, por último, a mi familia, en especial a mis padres, por haberme transmitido los valores del esfuerzo y la constancia que, sin lugar a duda, me han permitido la consecución de este logro.

ABREVIATURAS

| | |
|-----------------------------|---|
| AI | Aurícula izquierda |
| ARA II | Antagonista de los receptores de angiotensina II |
| BB | Betabloqueantes |
| BNP | Péptido natriurético tipo B |
| CA 125 | Antígeno carbohidrato 125 |
| CI | Intervalo de confianza |
| CPET | prueba de esfuerzo cardiopulmonar |
| CV | cardiovascular |
| DE | Desviación estándar |
| DM | Diabetes Mellitus |
| Dif AV O₂ | Diferencia arterio-venosa de oxígeno |
| ECG | electrocardiograma |
| E/e' | cociente entre la velocidad máxima y la velocidad diastólica precoz de la onda E mitral |
| FA | Fibrilación auricular |
| FC | Frecuencia cardiaca |
| FEVI | Fracción de eyección del ventrículo izquierdo |
| GC | Gasto cardiaco |

| | |
|-----------------------------|---|
| HTA | Hipertensión arterial |
| HR | Hazard Ratio |
| IC | Insuficiencia cardiaca |
| ICFEp | Insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada |
| ICFEr | Insuficiencia cardiaca con función sistólica reducida |
| ICr | Incompetencia cronotrópica |
| IECA | Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina |
| MLHFQ | Minnesota living with Heart Failure Questionnaire |
| MMSE | Mini-Mental State Examination |
| MoCa | Montreal Cognitive Assessment |
| NT-proBNP | Fragmento aminoterminal péptido natriurético tipo B |
| NYHA | Clase funcional de la New York Heart Association |
| PA | Presión arterial |
| RER | Cociente máximo entre CO ₂ espirado / O ₂ consumido |
| T6MM | Test de 6 minutos marcha |
| VI | Ventrículo izquierdo |
| VO₂ | Consumo de oxígeno |
| VO₂ pico | Consumo máximo de oxígeno |
| VO₂ pico% | porcentaje del valor predicho de consumo pico de VO ₂ |

VE/VCO₂ Eficiencia ventilatoria

VS Volumen sistólico

LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1. Diseño del estudio

Figura 2. Diagrama de flujo de la población de estudio

Figura 3. Objetivo primario: cambio en el VO₂ pico y en el VO₂ pico%

Figura 4. Cambios en el VO₂ pico en los subgrupos pre-especificados.

Figura 5. Objetivos secundarios: cambio en las puntuaciones medias de los tests cognitivos y de calidad de vida

Figura 6. Objetivos secundarios: cambios en los niveles medios de biomarcadores.

Figura 7. Objetivos secundarios: cambios en los parámetros ecocardiográficos.

Figura 8. Objetivos secundarios: cambios en los parámetros de la CPET.

TABLAS

Tabla 1. Calendario de visitas programadas

Tabla 2. Vida media de los betabloqueantes

Tabla 3. Características basales de la población y comparaciones de los grupos de tratamiento.

Tabla 4: Tipo de betabloqueante de la población y de los grupos de tratamiento

Tabla 5. Objetivo primario en la rama A y rama B: cambios en el VO_2 pico y el VO_2 pico%

Tabla 6. Objetivo primario en el global del estudio: cambios en el VO_2 pico y el VO_2 pico%

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La insuficiencia cardiaca: un problema de primer orden.

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por una alta prevalencia y una alta morbimortalidad, que conlleva un elevado número de ingresos hospitalarios, lo que representa un importante coste sanitario.^{1,2,3}

El envejecimiento de la población, junto con la mejora en el pronóstico de los pacientes con cardiopatía debido a los avances técnicos médico-quirúrgicos, ha supuesto un aumento de la incidencia de la IC.^{1,2,3}

A nivel mundial se estima que 64,3 millones de personas padecen IC con diversos grados de progresión. En los países desarrollados supone un 1-2% de la población; no obstante, según un reciente metaanálisis, este valor podría llegar a verse duplicado, alcanzado un 4.2% de la población general. Asimismo, su prevalencia aumenta de forma significativa con la edad, alcanzando en la población mayor de 65 años de estos países porcentajes cercanos al 11.8%.¹

En España, la IC es un problema sanitario de primer nivel, pues representa el 3-5% de todos los ingresos hospitalarios y supone la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años, representando el 2.5% del coste sanitario.⁴ Según los datos del Instituto Nacional de estadística en 2018, las enfermedades del sistema circulatorio fueron la causa más

frecuente de mortalidad, y dentro de este grupo, la IC constituyó la tercera causa por detrás del infarto agudo de miocardio y la enfermedad cerebrovascular.⁵

A pesar de la mejoría en el pronóstico de la IC derivado de las diversas intervenciones farmacológicas y no farmacológicas de las últimas décadas, continúa existiendo una elevada morbimortalidad, especialmente tras un ingreso hospitalario por descompensación de la IC.⁶ Se estima que la supervivencia tras el diagnóstico de IC tras 1, 2, 5 y 10 años es del 87%, 73%, 57% y 35%, respectivamente⁷. En el estudio observacional prospectivo realizado en el Hospital Clínico de Valencia y publicado por Santos et al ⁸ se analizó una cohorte de 2.013 pacientes que ingresaron por IC aguda y fueron dados de alta. Tras una mediana de seguimiento de 2,36 años, se evidenció una mortalidad del 50,6% y un 69,8% de reingresos.

1.2 Insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada

1.2.1 Definición

La IC es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos típicos, ocasionados por una anomalía cardiaca estructural o funcional, que

produce una reducción del gasto cardiaco (GC) y/o elevación de las presiones intracardiacas en reposo o con la actividad física.

Según las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, publicadas en el año 2021, la IC se clasifica según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): a) IC con función sistólica reducida (ICFER) si la FEVI es menor del 40%; b) IC con FEVI ligeramente deprimida si la FEVI está comprendida entre 40-49%; c) IC con FEVI preservada (ICFEp) si la FEVI es superior al 50%⁹. La diferenciación de los pacientes según la FEVI es fundamental, dado que puede determinar la relación con las distintas etiologías subyacentes, las características demográficas, las comorbilidades y la respuesta al tratamiento.

A diferencia de la ICFER, el diagnóstico de la ICFEp puede suponer un desafío, ya que la FEVI se encuentra dentro de parámetros normales, y los signos y síntomas suelen ser poco específicos y podrían ser similares a otras causas de disnea no cardiaca. El diagnóstico de la ICFEp es especialmente difícil en pacientes añosos con múltiples comorbilidades, en aquellos sin signos evidentes de congestión cardiaca y en los pacientes que sólo presentan síntomas durante el ejercicio.

Por todo ello, para el diagnóstico de la ICFEp se deben cumplir los siguientes criterios⁹:

- a) Síntomas y/o signos de IC.
- b) FEVI >50%.
- c) Aumento de péptidos natriuréticos [(péptido natriurético tipo B (BNP) >35 pg/ml o fragmento aminoterminal péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) >125pg/ml)].
- d) Presencia de alteraciones cardíacas funcionales [cociente entre la velocidad máxima y la velocidad diastólica precoz de la onda E mitral (E/e') ≥ 9 , presión sistólica de arteria pulmonar > 35 mmHg o velocidad máxima de la insuficiencia tricúspide mayor de 2.8 m/s] o estructurales [volumen auricular izquierdo ajustada por superficie corporal > 34 mL/m² o índice de masa del ventrículo izquierdo (VI) ≥ 115 g/m² en varones y ≥ 95 g/m² en mujeres o espesor relativo de la pared > 0,42].
- e) En caso de duda, puede ser necesaria la realización de una técnica de estrés o una determinación invasiva de las presiones de llenado de VI.

1.2.2 Epidemiología

La incidencia de la ICFEp ha aumentado en los últimos años hasta convertirse en la forma dominante de la IC¹⁰; tanto es así que se considera que representa más del 70% de los pacientes con IC mayores de 65 años.^{11,12,13}

La ICFEp tiene un perfil epidemiológico, etiológico y fisiopatológico distinto que la ICFEr.¹⁴⁻¹⁷ De forma general, los pacientes con ICFEp, son frecuentemente más añosos y de sexo femenino, y en cuanto a las comorbilidades y los factores de riesgo cardiovascular (CV), presentan un mayor porcentaje de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad, enfermedad renal crónica, anemia, fibrilación auricular (FA) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.^{18,19}

Se estima que tanto la incidencia como la prevalencia en los pacientes con ICFEp está aumentando un 10% cada 10 años en relación con la ICFEr. Se espera que en los próximos años estas diferencias se intensifiquen debido al envejecimiento de la población y al aumento de la presencia de comorbilidades relacionadas como la hipertensión arterial, obesidad, la diabetes mellitus.^{10,13}

1.2.3 Fisiopatología

1.2.3.1 Generalidades fisiopatológicas y ecuación de Fick

La incapacidad para la realización de esfuerzo es el síntoma más frecuente de los pacientes con ICFEp. Durante la actividad física, en condiciones normales, los adultos son capaces de aumentar el consumo de oxígeno (VO_2) más de 6 veces mediante las siguientes adaptaciones: a) aumento del GC a través del incremento de la frecuencia cardíaca (FC), que puede incrementarse hasta más del doble, o mejorando el volumen sistólico (VS) entre un 20 y un 50% (a través del mecanismo de Frank-Starling, que puede condicionar un aumento de la contractilidad y la vasodilatación periférica); b) produciendo un aumento de la diferencia del contenido de O_2 entre la sangre arterial y venosa (Dif AV O_2) a través de una mayor extracción de O_2 (entre 2 y 3 veces).²⁰

Una de las formas más objetivas de valorar la intolerancia al ejercicio es mediante la determinación del VO_2 obtenido durante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET).²¹ Utilizando la ecuación de Fick: $\text{VO}_2 = \text{GC} \times \text{Dif AV } \text{O}_2 = (\text{VS} \times \text{FC}) \times \text{Dif AV } \text{O}_2$, la cantidad de O_2 consumido por minuto es igual al GC por la Dif AV O_2 . De la misma forma, el GC es el resultado del producto del VS y FC. Es decir, la disminución del

consumo máximo de O_2 (VO_2 pico) puede ser secundaria a un descenso en la entrega de O_2 (cardíaca o vascular) y/o a un empeoramiento en la extracción de O_2 por parte de la musculatura esquelética que está ejercitándose.²²

Tradicionalmente, en la ICFEp se consideraba la disfunción diastólica como la causa fundamental; no obstante, en la actualidad se reconoce como una enfermedad causada por la interacción de diversos factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la HTA, el síndrome metabólico y el sedentarismo, que junto con el envejecimiento cardiovascular conducen al desarrollo de ICFEp sintomática.

A continuación, se detallan los componentes fisiopatológicos de la ICFEp más relevantes:

a. Estructura y remodelado del VI. Disfunción diastólica:

La disfunción diastólica se define como la incapacidad de llenado del VI con una adecuada precarga de volumen y unas presiones aceptablemente bajas. La disfunción diastólica indica una anomalía funcional de la relajación, el llenado o la distensibilidad del VI.^{23,24}

Entre los principales mecanismos que generan una disfunción diastólica, encontramos los siguientes procesos²⁵:

- Relajación miocárdica lenta, prolongada e incompleta.

- Deterioro de la capacidad y cambio del llenado del VI de la diástole temprana a la tardía.
- Aumento de la dependencia de la contracción auricular para el llenado del VI.²⁶
- Disminución de la succión del VI, con el consiguiente aumento de la presión de la aurícula izquierda (AI) durante la diástole temprana.^{27,28}
- Incremento de la rigidez pasiva y disminución de la distensibilidad del VI.^{29, 30,31}
- Incapacidad para mantener una relajación adecuada durante el ejercicio.^{32,33}
- Aumento de la presión diastólica en la aurícula izquierda, VI y arteria pulmonar en reposo y/o durante el ejercicio.^{27,28}

b. Disfunción y fibrilación auricular:

La aurícula izquierda actúa como una barrera importante entre el VI y la circulación pulmonar, facilitando el llenado del VI a través de sus funciones de conducto y refuerzo, y protegiendo la red vascular pulmonar de las amplias oscilaciones de presión que este último presenta.²³ Por consiguiente, las alteraciones anatómicas y funcionales de la aurícula

izquierda se han relacionado con la aparición de eventos adversos en la ICFEp.^{34,35}

La dilatación auricular izquierda suele preceder a la aparición de la FA, que es una comorbilidad muy frecuente que se asocia con una disminución de la capacidad de ejercicio (a pesar de mantener una similar respuesta cronotrópica), mayor disfunción sistólica del ventrículo derecho y mortalidad con respecto a los pacientes con ICFEp en ritmo sinusal.^{36,37} La FA además se asocia con la disfunción diastólica de VI, así como la presencia de comorbilidades entre las que se le encuentran la obesidad y el síndrome de apnea-hipopnea.³⁸

c. Disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar:

La presencia de hipertensión pulmonar es común en los pacientes con ICFEp, estimándose su prevalencia entre un 40 y un 80%. El aumento de las presiones de llenado del VI conduce a un aumento de la congestión venosa, y secundariamente hipertensión pulmonar. De hecho, la presión arterial pulmonar resulta tanto un marcador pronóstico como de severidad, asociándose cada aumento de 10mmHg con un incremento del 28% en la mortalidad estimada a los 3 años.^{23,24}

Las enfermedades pulmonares, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comúnmente pueden coexistir en los pacientes con ICfEp, pueden contribuir al empeoramiento de la hipertensión pulmonar, la intolerancia al ejercicio y la mortalidad.^{39,40}

La existencia de disfunción ventricular derecha es también frecuente, estimándose aproximadamente en un tercio de los pacientes^{41,42,43,44}, y guarda una relación estrecha con la gravedad de la hipertensión pulmonar.⁴⁵ Se considera que el desacoplamiento entre el ventrículo derecho y la arterial pulmonar durante el ejercicio podría contribuir de forma importante en el empeoramiento de la ICfEp.⁴⁶ Finalmente, la disfunción del VD también se relaciona con un aumento de la morbimortalidad, independientemente de la gravedad de la hipertensión pulmonar del paciente.⁴⁵

d. Rigidez vascular y disfunción endotelial:

La rigidez arterial y la reducción de la distensibilidad aórtica son frecuentes en pacientes con ICfEp, lo que condiciona una mayor elevación de las presiones de llenado del VI y una reserva de gasto cardíaco más baja durante el ejercicio.⁴⁷

La disfunción endotelial también está involucrada en el desarrollo de la ICFEp, siendo a su vez observable en las comorbilidades frecuentemente presentes en la ICFEp como la HTA, la diabetes y la obesidad⁴⁸, y conlleva consecuencias desfavorables como la disminución de la capacidad de ejercicio, la presencia de sintomatología más grave y una mayor tasa de eventos adversos.^{24,49,50}

Por último, la disfunción microvascular coronaria también es muy frecuente en este tipo de IC, y puede estar presente hasta en un 75% de los pacientes⁵¹. El grupo de Taqueti et al⁵² comprobó en pacientes con cardiopatía isquémica que una reserva de flujo coronaria alterada se asociaba con la presencia de disfunción diastólica y un mayor porcentaje de hospitalización por ICFEp.

e. Alteraciones en el músculo esquelético:

La distribución de O₂ en la musculatura que se está ejercitando es clave para la realización de ejercicio físico aeróbico. El reparto adecuado de O₂ necesita: a) de la oxigenación sanguínea en los pulmones; b) la capacidad normal para transportar la sangre; c) un apropiado GC que pueda ser distribuido según las necesidades periféricas; d) una adecuada extracción del O₂ de la sangre a nivel tisular.

En los pacientes con ICFEp se han descrito cambios adaptativos en diversos aspectos histológicos y fisiológicos como son la densidad microvascular, la proporción de grasa magra y el metabolismo oxidativo en el músculo esquelético.^{53,54} Por otra parte, algunas de estas alteraciones se han observado también en el músculo cardiaco, lo que podría sugerir la presencia de un trastorno sistémico.⁵⁵

Haykowsky et al⁵⁶ demostraron que la dif AV O₂ máxima en pacientes con ICFEp fue mayor después del entrenamiento físico, y también supuso el principal contribuyente para el aumento VO₂ máx. Por tanto, estos hallazgos sugieren que los mecanismos periféricos (vascular y/o muscular) pueden contribuir en la mejoría de la capacidad funcional mediante en entrenamiento físico.

f. Inflamación microvascular sistémica:

En los pacientes con ICFEp, las comorbilidades son muy frecuentes y podrían jugar un papel clave en cuanto a la generación de disfunción endotelial extensa, que podría conducir a una reducción de la biodisponibilidad de NO (óxido nítrico) en los miocardiocitos, una disminución de la concentración miocárdica del guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y una menor actividad de proteinquinasa G (PKG). Todo

ello podría derivar en una activación inmunoinflamatoria que podría ser la responsable del desarrollo de remodelado concéntrico del VI, el aumento de la rigidez de los miocardiocitos por hipofosforilación de proteínas citoesqueléticas y el incremento del depósito de colágeno en pacientes con ICFEp¹⁹.

g. Expansión de volumen plasmático:

La expansión de volumen se ha asociado con la dilatación de las cavidades derechas y la AI, y puede conducir a un incremento del volumen cardiaco global a pesar de un volumen de VI normal. Todo ello puede generar una mayor restricción pericárdica e interdependencia ventricular diastólica, contribuyendo a un incremento de las presiones de llenado que podría estar involucrado en el desarrollo de la ICFEp²³. En este sentido, Obokata et al demostraron que en pacientes obesos [índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m²] con ICFEp el aumento de la presión capilar pulmonar de enclavamiento se relacionó con una mayor expansión del volumen plasmático⁵⁷.

h. Anormalidades cardiometabólicas:

En la IC existen anomalías energéticas miocárdicas en las que se encuentran involucrados múltiples mecanismos, entre los que pueden destacarse los siguientes: la alteración de la función y la estructura de las mitocondrias, los cambios en la utilización del sustrato y la sobrecarga del calcio intracelular¹⁹.

i. Incompetencia cronotrópica:

La frecuencia cardíaca (FC) es el reflejo del equilibrio dinámico entre el sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático. Con el envejecimiento, la FC en reposo no se ve sustancialmente modificada; en cambio, sí que se observa una reducción marcada de la FC máxima durante el ejercicio. Se estima que desde la juventud la FC máxima en la actividad física disminuye 0,7 latidos/minuto/año.⁵⁸⁻⁶² De hecho, esta disminución de no se ve alterada con la práctica de ejercicio vigoroso ni tampoco parece que se relacione con una disminución de la estimulación simpática, dado que los niveles de norepinefrina y epinefrina permanecen elevados en ancianos sanos y aumentan más durante la actividad física que en los jóvenes.⁵⁸ En cuanto al género, no se han observado diferencias significativas en la FC máxima.⁶³

La FC registrada en la recuperación tras un esfuerzo físico es un predictor importante de eventos cardiovasculares. Para su cálculo, el método más utilizado consiste en la estimación de la FC máxima menos la FC de recuperación en el primer minuto. Una diferencia de menos de 12 latidos durante el primer minuto, o 42 en el segundo minuto, se ha asociado con un aumento de la mortalidad por todas las causas tanto en población sana como en cardiópatas.^{64, 65}

La incompetencia cronotrópica (ICr) se define como la incapacidad para aumentar adecuadamente la FC durante el ejercicio para poder así garantizar un correcto GC acorde con las demandas metabólicas. El término fue acuñado por Ellestan y Wan en el año 1975, en un artículo en el que relacionaban la alta incidencia de eventos coronarios con una respuesta reducida de la FC durante la realización de una ergometría.^{58,61,66}

No se dispone de un método estandarizado para el **diagnóstico** de la ICr. Tradicionalmente se ha utilizado la fórmula de Astrand⁶⁷ ($220 - \text{edad}$) como valor de referencia para la frecuencia cardíaca máxima predicha según la edad. No obstante, esta fórmula se obtuvo a partir de una población sana, y no parece adecuado aplicarla a pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Otro método para definir la ICr se estima a partir de la relación de FC en reposo con la FC máxima, que se denomina la **FC de reserva**. Su cálculo se realiza mediante la siguiente fórmula: $FC \text{ de reserva} = (FC \text{ máxima} - FC \text{ reposo}) / (FC \text{ máxima predicha para la edad} - FC \text{ de reposo})$. Se considera que el paciente presenta ICr si el valor de la FC de reserva es inferior a 0,80.^{58,61}

La **prevalencia** real de la ICr es muy variable (20-75%) y depende del criterio utilizado para su diagnóstico.^{68,69,70} En el estudio realizado por Magri et al⁷¹ se determinó la ICr mediante la FC máxima predicha para la edad, con una prevalencia entre un 42% y un 61%, mientras que, si su cálculo se realizaba según la FC de reserva, este porcentaje se incrementaba hasta un 72-84%

La **fisiopatología** de la incompetencia cronotrópica es compleja. Durante la evolución de la IC se activan diversos mecanismos fisiológicos compensatorios para conseguir mantener el GC. De esta forma, el elongamiento de las fibras miocárdicas induce la liberación de péptidos natriuréticos, seguido de la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los péptidos natriuréticos producen un aumento de la FC a través de la estimulación de las corrientes iónicas del nodo sinusal⁷², mientras que el SNS lo consigue

a través de los baroreceptores cardiopulmonares. Este incremento de la FC es capaz de compensar solo inicialmente la reducción del GC, dado que de forma mantenida produce efectos deletéreos como un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, la isquemia y el estrés oxidativo.^{58,61}

El aumento de catecolaminas como la norepinefrina (NE) aumenta la función contráctil, induce la hipertrofia de los miocitos cardíacos e incrementa aún más la FC. Al mismo tiempo, la sobreactivación simpática crónica conduce a la desensibilización y pérdida de regulación de los receptores β cardíacos, lo que se considera el principal mecanismo de la incompetencia cronotrópica en los pacientes con IC. Los estudios de Bristow⁷³ et al y Colucci⁷⁴ et al en los años 80 fueron los primeros en demostrar esta asociación. El grupo de Bristow⁷³ encontró una reducción de al menos un 50% de los receptores β a nivel cardíaco en pacientes con IC, así mismo Colucci⁷⁴ en su estudio, comprobó que los pacientes con IC mostraron durante el pico de ejercicio niveles de NE comparables con los sujetos sanos, lo que sugiere que la respuesta atenuada de la FC al ejercicio en estos pacientes se puede deber a la desensibilización de los receptos β -adrenérgicos del nodo sinoauricular.

También se ha propuesto un remodelado del nodo sinusal consistente en: a) cambios anatómicos y estructurales a lo largo de la crista terminalis,

b) prolongación del periodo de recuperación del nodo sinusal y de la conducción sinoauricular, y c) localización caudal del complejo del nodo sinusal con propagación tortuosa del impulso sinusal.^{75, 76, 77}

En resumen, la fisiopatología de la incompetencia cronotrópica en la insuficiencia cardiaca es compleja y se podría deber a alteraciones cardiacas y del sistema nervioso autónomo que conducirían tanto a un deterioro de la capacidad de respuesta de los receptores β cardiacos como a un remodelado del nodo sinusal.⁶¹

En términos de **mortalidad**, la incompetencia cronotrópica en la ICFer se ha asociado con un incremento de episodios clínicos adversos. En un estudio reciente, Dobre et al.⁷⁸ analizaron la asociación entre la respuesta cronotrópica y el riesgo de muerte/rehospitalización en un total 1.118 pacientes con ICFer en situación clínica estable [clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) II] y en tratamiento óptimo con betabloqueantes. El 60% de los pacientes presentaron un índice cronotrópico <0.6 , y éstos presentaron un aumento del 26% del riesgo de presentar el objetivo compuesto de muerte o ingreso por cualquier causa [hazard ratio (HR): 1,26; intervalo de confianza (IC) del 95%):1,08-1,47; $p=0,004$].

La ICr también se ha propuesto como un mecanismo asociado a la **intolerancia al ejercicio físico**, a pesar de que en el contexto de la ICfEp la evidencia es escasa. Existen diversos trabajos observacionales que han mostrado que existe una relación positiva y significativa entre la respuesta de la FC al ejercicio y la capacidad funcional; en concreto, nuestro grupo de trabajo halló que los pacientes con ICfEp que presentaban incompetencia cronotrópica recorrían una menor distancia en el test de 6 minutos marcha (T6MM)⁷⁹. Por tanto, se postula que la incompetencia cronotrópica podría jugar un papel determinante en la limitación de la capacidad funcional y en el desenlace clínico en sujetos con ICfEp.^{68,69,70}

En relación con la **insuficiencia cardiaca**, se plantea que una reducción excesiva de la FC podría contribuir causalmente al deterioro funcional en los pacientes con ICfEp debido a un aumento de las presiones de llenado, lo que podría condicionar una reducción modesta del GC. Por tanto, se podría sostener la hipótesis de que una FC en reposo más alta podría aportar beneficios hemodinámicos.^{80,81}

La implementación en las últimas décadas del uso **de dispositivos de estimulación cardiaca** para el tratamiento de la ICfEr, tales como los dispositivos de resincronización cardiaca con o sin desfibrilador asociado, ha permitido caracterizar el comportamiento de algunos parámetros

hemodinámicos en estos pacientes. Los histogramas de frecuencia registrados nos permiten conocer la respuesta cronotrópica del paciente. En base a ellos, se han propuesto nuevos marcadores con valor pronóstico. Wilkoff et al.⁸² plantearon un sistema de puntuación al que denominaron HR score (HRSc), definido como el porcentaje de estimulación auricular en el histograma de mayor frecuencia [divididos cada 10 latidos por minuto (lpm)], y demostraron con un valor de corte de 70% que el HRSc era un predictor independiente de mortalidad a los 5 años en una muestra poblacional de gran tamaño, sin que pueda deducirse una causalidad pura, ya que pueden presentarse algunos factores intercurrentes como un mayor sedentarismo en los pacientes más graves. El HRSc puede suponer una información adicional a los marcadores clásicos de incompetencia cronotrópica, y no requiere el ejercicio máximo para su determinación. Un estudio realizado con la población del ensayo ALTITUDE mostró que la reducción de HRSc de 88% a 78% (usando un algoritmo de frecuencia adaptativa) se asoció a una supervivencia significativamente mayor en comparación con el grupo de control, sin dicho algoritmo activado.⁸³

1.2.4 Pronóstico

El envejecimiento de la población y los avances terapéuticos han provocado un aumento de la supervivencia en los pacientes cardiopatas, lo que ha condicionado una mayor incidencia de la IC. Es notorio que tanto la ICFeR como la ICFeE presentan resultados adversos en términos de pronóstico, afectación de la calidad de vida y costes sociosanitarios.⁸⁴

A pesar de la eficacia de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en la reducción de la morbimortalidad en la ICFeR, en los pacientes con ICFeE el pronóstico se ha mantenido sin apenas cambios a lo largo del tiempo.^{4,6,84}. Según los estudios, la mortalidad en pacientes con ICFeE se sitúa entre el 10-30% al año, y es superior en los estudios epidemiológicos con respecto a los ensayos clínicos.⁸⁵ En un metaanálisis⁸⁶ que incluyó a casi 42.000 pacientes con IC (10.347 con ICFeE y 31.635 con ICFeR) se comprobó que los pacientes con ICFeE presentaban una menor tasa de mortalidad [(121 muertes por 1000 pacientes-año (CI 95%;117-126) frente 141 muertes por 1000 pacientes-año (CI 95%;138-144)].

La causa principal de muerte en la ICFeE es la cardiovascular; no obstante, la proporción entre muerte cardiovascular y no cardiovascular en la ICFeE cambia cuando se estudia a los pacientes en los ensayos clínicos

o estudios poblacionales, existiendo en estos últimos una mayor porcentaje de muerte de causa no cardiovascular, lo que podría reflejar una mayor fragilidad y comorbilidad en los pacientes de la población general en comparación con los participantes en los ensayos clínicos.^{85,87} Al comparar con la ICFEr, el porcentaje de muerte cardiovascular, muerte súbita y por IC fue inferior en pacientes con ICFEp.⁸⁶

En términos de hospitalización, tras un ingreso por IC aguda, los pacientes con ICFEp presentan una tasa de reingreso hospitalario similar a la de los pacientes con ICFEr. Sin embargo, aquellos con ICFEp tienen mayor probabilidad de reingresos por causas no cardiovasculares.⁸

1.3 Estrategias farmacológicas en la ICFEp

En la ICFEr, desde la década de los 80, han surgido numerosos ensayos clínicos a gran escala que han demostrado de forma consistente la eficacia de diversos tratamientos médicos, lo que ha permitido ampliar su arsenal terapéutico. En el caso de la ICFEp, hasta la reciente publicación del estudio EMPEROR-preserved⁸⁸ en agosto de 2021 no se disponía de ningún gran estudio que no hubiera obtenido resultados neutrales. Sin embargo, el tratamiento diurético para conseguir la descongestión ha

demostrado reducir las tasas de hospitalización¹⁰, y las intervenciones en el estilo de vida, a través del entrenamiento físico, pueden mejorar la calidad de vida y aumentar la capacidad funcional.^{10,89,90}

En las últimas guías de la IC publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología⁹ queda reflejada la falta de evidencia de los tratamientos farmacológicos, y únicamente existen recomendaciones sobre el uso de diuréticos en el manejo de la congestión para aliviar los síntomas y signos, y sobre la detección y el abordaje de las comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares para mejorar la calidad de vida y el pronóstico.⁹

A pesar de no disponer de evidencia científica sólida, en la práctica clínica real los pacientes con IC FEp son tratados en muchas ocasiones con los fármacos que han demostrado eficacia clínica en la IC FEr. Los ensayos clínicos aleatorizados diseñados para evaluar la inhibición neurohormonal de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o los antagonistas de la aldosterona, no han obtenido resultados positivos en su objetivos primarios tanto individualmente como en los metaanálisis realizados posteriormente^{10,91}, apuntando no obstante la posible existencia de una tendencia positiva limitada a determinados objetivos secundarios⁹²,

o en subgrupos definidos de forma retrospectiva^{93,94,95} o en poblaciones muy seleccionadas⁹⁶

Los tres grandes ensayos clínicos aleatorizados con IECA o ARA II (PEP-CHF con perindopril,⁹⁷ CHARM-Preserved con candesartán⁹² y el I-PRESERVE con irbesartán⁹⁸) no demostraron reducción de mortalidad.

El estudio CHARM-Preserved⁹² evaluó los efectos de candesartán en más de 3000 pacientes con IC con FEVI mayor de un 40%, mostrando una tendencia hacia la reducción de hospitalización por IC y muerte cardiovascular [HR 0,84 (CI 95% 0,70-1,0), p=0,051] durante un periodo de seguimiento de 3 años; al analizar por separado la hospitalización por IC, se objetivó una reducción a favor de candesartán [HR 0,86 (CI 95% 0,74-1,0), p=0,047]. Sin embargo, se debe tener en cuenta que más de un tercio de los pacientes incluidos presentaban una FEVI entre un 41-49%. En el estudio PEP-CHF⁹⁷ se evaluó perindopril en pacientes mayores de 70 años con FEVI >40%, sin que se observasen diferencias en la mortalidad o necesidad de hospitalización por IC; en el brazo de perindopril se observó una mayor distancia recorrida en el test de 6 minutos marcha (T6MM) y un mejoría de la clase funcional NYHA. En el ensayo clínico I-PRESERVE⁹³, que incluyó a más de 4.000 pacientes asignados a irbesartán o placebo, no se alcanzó una reducción significativa de mortalidad u hospitalización por

causas cardiovasculares, así como tampoco se observaron diferencias en la calidad de vida.

En relación con los ensayos clínicos realizados con antagonistas de la aldosterona, tampoco se han obtenido beneficios robustos a nivel clínico. En el ensayo clínico Aldo-DHF⁹⁹, que comparó espironolactona frente a placebo, sólo se observó mejoría en algunos parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica, mientras que no existieron diferencias en la capacidad funcional ni en la calidad de vida. Posteriormente se publicó el ensayo clínico TOPCAT¹⁰⁰, que incluyó a 3445 pacientes con ICFEp (FEVI > 45%) a los que se aleatorizaba a recibir espironolactona o placebo. El objetivo primario estaba compuesto por muerte cardiovascular o ingreso por IC, y no se alcanzó tras una media de seguimiento de 3,3 años; tan solo se logró una reducción marginal de la hospitalización por IC (12% vs 14,2%, HR 0,83; IC 95% 0,69-0,99, p=0,04). En un análisis post hoc de la cohorte americana del TOPCAT⁹⁵ se evidenció una reducción significativa de riesgo del objetivo primario, de la muerte cardiovascular y de la hospitalización por IC; no obstante, debemos interpretar estos resultados con cautela por tratarse de un análisis no preestablecido. Por otra parte, Kosmala et al ⁹⁶ diseñaron un ensayo clínico para valorar los efectos sobre la capacidad funcional de la espironolactona en pacientes con ICFEp que

presentaban deterioro de la capacidad funcional y datos de aumento de las presiones de llenado del VI durante el ejercicio, y se comprobó, que con respecto al placebo, los pacientes aleatorizados al grupo de espironolactona presentaron una mejoría de 2,9 mL/min/Kg del VO₂ pico, así como de parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica.

La neprilisina es una endopeptidasa neutra responsable de la degradación de los péptidos natriuréticos biológicamente activos. La inhibición de la neprilisina aumenta los niveles de estas sustancias, contrarrestando la sobreactivación neurohormonal que contribuye a la vasoconstricción, la retención de sodio y el remodelado inverso que acontece en la IC. En el ensayo PARADIGM-HF¹⁰¹ se demostró superioridad de sacubitril/valsartán (inhibidor del receptor angiotensina-neprilisina) vs. enalapril en la reducción de muerte y hospitalización por IC en pacientes con ICFeR. No obstante, en el ensayo PARAGON-HF¹⁰², que incluyó a 4882 con ICFeP (FEVI >45%), no se logró una reducción significativa del objetivo primario (compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por IC) al comparar sacubitril/valsartán frente a valsartán (12,8% vs 14,6%, HR 0,87; IC 95% 0,75-1,01 p = 0,06) tras un seguimiento de 35 meses. Sin embargo, en los subgrupos preespecificados de FEVI más baja (45-57%) y en el sexo femenino, se observó un posible beneficio. Cabe

destacar que el ensayo PARAGON-HF no se comparó sacubitril/valsartán frente a placebo, como en otros ensayos clínicos realizados con IECA o ARAII en el mismo escenario clínico.

A pesar de que existen diversas líneas de investigación que apoyan el papel de la inflamación sistémica crónica en la ICFEp, los estudios realizados hasta la fecha no han sido concluyentes y no han podido demostrar un beneficio clínico consistente en el abordaje de la vía del NO-GMPc-PKG. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 aumentan los niveles de GMPc reduciendo su catabolismo, y podrían mostrar efectos como la mejoría de la relajación cardíaca y remodelado inverso. Por contra, el estudio RELAX¹⁰³, que valoró el efecto de sildenafil en pacientes con ICFEp, no demostró mejoría en el objetivo primario de capacidad funcional (cambios en el consumo pico de oxígeno) ni en el Test de 6 minutos marcha (T6MM). Por otra parte, cabe destacar que se observó una tendencia hacia un deterioro de la función renal. De forma similar, los ensayos clínicos dirigidos hacia la vía NO-GMPc tampoco han sido concluyentes. Tanto el estudio NEAT¹⁰⁴ con mononitrato de isosorbida como el estudio INDIE-HFpEF¹⁰⁵ con nitrato orgánico no alcanzaron sus objetivos principales

En cuanto a los estimuladores de la guanilatociclasa soluble, se dispone del estudio SOCRATES-PRESERVED con vericiguat, en el que

se aleatorizó a un total de 477 pacientes con FEVI >45% y elevación de los niveles plasmáticos de BNP al fármaco o a placebo. Aunque no se observaron cambios en los objetivos primarios (reducción de NT-proBNP y volumen de AI), en análisis exploratorios se comprobó una mejoría en la calidad de vida de los pacientes asignados a vericiguat.

En los últimos años, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han surgido como una nueva clase farmacológica en el tratamiento de los pacientes con ICFeR, y tanto es así que en las últimas guías de IC⁹ publicadas ya se recomiendan como tratamiento de inicio en este subgrupo de pacientes. Posteriormente a la presentación de las guías de IC de 2021⁹ se ha publicado el estudio EMPEROR-preserved⁸⁸, cuyo objetivo era valorar el uso de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI >40%, presencia de síntomas atribuibles a la enfermedad, y valores plasmáticos elevados de péptidos natriuréticos. Cerca de 6.000 pacientes fueron aleatorizados a empagliflozina (10 mg) o placebo y se observó una reducción del objetivo primario compuesto de mortalidad CV y hospitalización por insuficiencia cardiaca. En el análisis de subgrupos según FEVI, no obstante, no se evidenció este beneficio en aquellos pacientes con FEVI >60%.

Como tal, el tratamiento actual de la ICfEp se dirige principalmente al control de la hipervolemia con diuréticos, el entrenamiento físico y el tratamiento de las comorbilidades asociadas. En cuanto a la terapia farmacológica, el uso de espironolactona, candesartán y sacubitril/valsartán queda restringido para pacientes seleccionados, aunque tras la publicación del EMPEROR-Preserved podrían verse modificadas estas recomendaciones en las próximas guías.

1.3.1 Efectos del tratamiento con betabloqueantes en la ICfEp

Existe una amplia creencia de que los tratamientos dirigidos a reducir la FC en los pacientes con ICfEp podrían proporcionar un beneficio clínico al incrementar el tiempo de llenado diastólico en pacientes con ventrículos anormalmente rígidos y relajación prolongada.¹⁰⁶ No obstante, la elevada prevalencia de incompetencia cronotrópica en la ICfEp y la limitación de la reserva contráctil podrían ser claves en la reducción del GC, lo que conllevaría un deterioro en la capacidad de ejercicio.¹⁰⁶

En la actualidad no existen recomendaciones terapéuticas específicas respaldadas por estudios cuyos resultados demuestren una mejoría consistente del pronóstico de los pacientes con ICfEp.¹⁰⁷ La

evidencia actual es escasa y basada fundamentalmente en el resultado de estudios observacionales y recomendaciones de expertos.¹⁰⁷

El empleo de betabloqueantes en el tratamiento de pacientes con ICFEp es frecuente en la práctica clínica diaria. Datos procedentes de distintos registros [EuroHeart Failure Survey, registro español BADAPIC y Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARECARD)] muestran que aproximadamente entre el 40% y 50% de los pacientes con ICFEp reciben tratamiento betabloqueante.^{108,109,110} No obstante, este porcentaje podría ser incluso mayor; en el ensayo clínico TOPCAT,¹⁰⁰ en el que fueron incluidos 1761 pacientes con ICFEp, un 79,2% recibían tratamiento con fármacos betabloqueantes.

Diversos estudios observacionales han evaluado el efecto sobre el pronóstico del tratamiento con betabloqueantes en pacientes con ICFEp, pese a que han incluido pacientes con FEVI con depresión ligera (40-50%). El estudio de Hernández et al.¹¹¹ que combinó los pacientes del registro OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) y el registro de pacientes beneficiarios del sistema Medicare, concluyó que entre los pacientes con ICFEp (FEVI \geq 40%) el tratamiento con betabloqueantes, en comparación con los pacientes no tratados, no influyó significativamente en el riesgo de

muerte, rehospitalización o la combinación de ambos, tras un año de seguimiento desde el ingreso hospitalario. Además, confirmó que estos pacientes presentan un mal pronóstico con una mortalidad y tasas de rehospitalización muy elevadas al año, estimadas en un 32% y 65%, respectivamente. En cambio, en el grupo de pacientes con FEVI $\leq 40\%$ el tratamiento con betabloqueantes se asoció a la reducción tanto de mortalidad como de rehospitalización, así como la reducción del evento combinado de muerte y rehospitalización

En un registro sueco de 2014, donde se analizaron 8244 pacientes con IC FEp se observó, tras un ajuste mediante índice de propensión, que el uso de betabloqueantes se asoció a una reducción marginal de la muerte a largo plazo (HR: 0,93; IC 95%: 0,86-0,996; $p=0,04$).¹¹² Sin embargo, el uso de betabloqueantes no se asoció a la reducción del objetivo combinado de mortalidad por todas las causas o ingreso hospitalario por IC. Hay que destacar que el 41% de los pacientes evaluados presentaban una FEVI entre 40 y 49%.

En un subanálisis del estudio TOPCAT¹¹³ se revisó el efecto del tratamiento betabloqueante en una población de 1761 pacientes con IC FEp. Se comprobó que en los pacientes con FEVI superior al 50%, los

betabloqueantes se asociaron con un aumento del riesgo de hospitalización, pero esta relación no se mantuvo cuando la FEVI era entre un 45-49%.

La evidencia disponible procedente de estudios controlados y aleatorizados es muy reducida, y los que han analizado los efectos del tratamiento con betabloqueantes sobre la capacidad funcional y el pronóstico en la ICfEp no han mostrado beneficios.^{114,115,116}

El estudio SWEDIC¹¹⁷ pretendió valorar el efecto de carvedilol sobre la disfunción diastólica en la ICfEp, para lo que fueron aleatorizados un total de 113 pacientes a carvedilol o placebo. Sin embargo, no se observó una mejoría del objetivo primario (compuesto de parámetros de disfunción diastólica) y se evidenció una tendencia no significativa al empeoramiento de la clase funcional NYHA.

En el ensayo clínico SENIOR¹¹⁶ se estudió el efecto de nebivolol comparado con placebo en 2128 pacientes mayores de 70 años y con insuficiencia cardiaca. El 35% de los pacientes presentaban una FEVI mayor de un 35% y un 20% mayor de un 45%. Los resultados fueron favorables al grupo de nebivolol con una reducción del objetivo primario de muerte por todas las causas o ingreso hospitalario de causa cardiovascular (HR 0.86, 95% IC 0,74-0,99; p= 0,039), sin que se

observasen diferencias en el análisis de subgrupos en función de la FEVI (punto de corte 35%).

Posteriormente se publicó el ensayo clínico ELANDD¹¹⁴, que comparó nebivolol frente a placebo en 116 pacientes con IC FEp (FEVI >45% y disfunción diastólica en la ecocardiografía) tras 6 meses de tratamiento. Este estudio mostró que el tratamiento con nebivolol no mejoró ni la distancia recorrida en el T6MM ni el VO₂ pico (VO₂ pico de 17,02 ± 4,79 a 16,32 ± 3,76 mL/min/Kg en el grupo tratado con nebivolol vs. de 17,79 ± 5,96 a 18,59 ± 5,64 mL/min/Kg en el grupo con placebo, p = 0,63); en cambio, los investigadores encontraron en el grupo tratado con nebivolol una correlación significativa entre el cambio de la FC máxima y el VO₂ pico (r=0,391; p=0,003), lo que sugiere que la inhibición de la respuesta cronotrópica al ejercicio fue un factor asociado a la ausencia de efectos beneficiosos sobre la capacidad funcional.

Además, en el ‘Japanese Diastolic Heart Failure Study’¹¹⁵ donde se incluyeron un total de 245 pacientes con FEVI >40% aleatorizados a tratamiento con carvedilol o no, se observó que, tras un seguimiento medio de 3,2 años, el tratamiento con carvedilol no mejoró el objetivo primario combinado de muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por IC (HR: 0,902; IC 95% de 0,546 - 1,488; p = 0,6854) ni tampoco el objetivo

combinado de muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por causa cardiovascular (HR: 0,768; IC 95% de 0,504-1,169; $p = 0,2178$). En el subgrupo de pacientes con FEVI mayor del 50%, carvedilol tampoco disminuyó ninguno de los eventos combinados.

Dos metaanálisis de 2014, que incluyeron estudios observacionales y estudios aleatorizados, mostraron que el tratamiento con betabloqueantes se asoció a una discreta reducción de la mortalidad. Sin embargo, este efecto no fue significativo cuando se evaluaron únicamente estudios aleatorizados¹¹⁸ ni cuando se evaluó su efecto sobre criterios de valoración que incluyen hospitalizaciones.^{118,119} Se dispone de un metaanálisis más reciente de 2018, en el que se analiza el efecto del tratamiento betabloqueante en los tres tipos de IC según FEVI. En el diseño de este metaanálisis, solo se seleccionaron estudios aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego, aunque únicamente se incluyeron 317 pacientes con FEVI mayor del 50% que provenían del estudio SENIOR. El metaanálisis concluye que en este grupo de pacientes no se observó un beneficio pronóstico.¹²⁰

Más recientemente, otro fármaco con propiedades cronotrópicas negativas, como la ivabradina, ha sido también evaluado en la IC FEp. Inicialmente Kosmala et al¹²¹ demostraron mejoría en la capacidad

funcional (VO_2 pico) en pacientes asignados al grupo de ivabradina, aunque en estudios posteriores estos beneficios no se han reportado. Pal et al.¹²² analizaron el efecto de la reducción de la FC con ivabradina vs placebo sobre la capacidad funcional en pacientes con ICFEP. En este estudio, los pacientes asignados a tratamiento con ivabradina mostraron una reducción significativa de la FC en el máximo esfuerzo (107 vs. 129 lpm; $p < 0,0001$), así como una disminución de su capacidad funcional máxima (VO_2 pico) frente al grupo que recibió placebo (-2,1 vs 0,9 mL/min/Kg; $p=0,003$). Finalmente, en el ensayo clínico EDIFY¹²³ que aleatorizó a 179 pacientes a ivabradina vs placebo, no demostró mejoría de los parámetros ecocardiográficos (relación E/e') ni una mejor capacidad funcional en el T6MM y tampoco disminuyó los niveles de NT-proBNP.

Por último, cabe destacar que un fármaco de uso clásico como la digoxina tampoco consiguió resultados satisfactorios en la reducción de hospitalización o mortalidad secundaria en IC en el ensayo clínico DIG-PEF.¹²⁴ En el estudio RATE-AF se comparó el uso de dosis bajas de digoxina vs bisoprolol en pacientes con FA y disnea con NYHA>II. Es importante resaltar, que solo el 43% en el grupo de la digoxina y el 20% en el grupo del bisoprolol tenían diagnóstico previo de IC, y que se incluyeron pacientes con FEVI <50% (aunque mayoritariamente la FEVI estaba

preservada). El estudio concluyó que no se observaron diferencias significativas en la calidad de vida a los 6 meses entre ambos grupos¹²⁵.

1.3.2 Efectos del tratamiento con betabloqueantes sobre la función cognitiva

El deterioro cognitivo es frecuente entre los pacientes con IC.¹²⁶ Existe evidencia disponible de que el tratamiento para la hipertensión y la mejora en la función cardíaca y el flujo sanguíneo en el cerebro en estos pacientes podría mejorar la función cognitiva.¹²⁷ Se ha descrito una asociación entre los betabloqueantes lipofílicos y la depresión y el deterioro cognitivo en pacientes hipertensos y voluntarios sanos. Glibus et al. describieron una tendencia a una peor recuperación tardía de la memoria en pacientes tratados con betabloqueantes lipofílicos.¹²⁸ Por otro lado, Steinman et al.¹²⁹ evaluaron los efectos del tratamiento betabloqueante en pacientes ancianos institucionalizados tras un infarto agudo de miocardio. El tratamiento con betabloqueantes se asoció con el deterioro funcional en aquellos con deterioro cognitivo o funcional sustancial, pero no en aquellos con habilidades mentales y funcionales relativamente conservadas.

A modo de resumen, la evidencia disponible muestra que en pacientes con ICFEp: a) la incompetencia cronotrópica y la reducción de la FC se asocian a peor clase funcional; b) los estudios que han abordado este tema son en su mayoría observacionales y han incluido pacientes con disfunción sistólica ligera y función sistólica intermedia, lo que limita la extracción de conclusiones más definitivas en los pacientes con función sistólica preservada; c) el tratamiento betabloqueante no ha mostrado fehacientemente asociarse con una mejoría funcional, ni tampoco presentar una reducción de episodios adversos clínicos, particularmente cuando se evalúan estudios más controlados, y; d) existen ciertos efectos adversos asociados al tratamiento con betabloqueantes, como el deterioro de la función cognitiva, que podrían tener un papel relevante en pacientes con ICFEp.

2. HIPÓTESIS

Hipótesis

Especulamos que la retirada del tratamiento betabloqueante en pacientes con ICFEp avanzada, con criterios de estabilidad clínica, en tratamiento crónico y estable con betabloqueantes y que presenten incompetencia cronotrópica (determinada a través de la realización de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar máxima), se asociará a una mejoría de la capacidad funcional y de otros parámetros relacionados con la gravedad de la enfermedad y capacidad cognitiva.

3. OBJETIVOS

Objetivos

El **objetivo primario** del estudio es la evaluación del efecto de la retirada de la medicación betabloqueante en pacientes con ICFEp y criterios de incompetencia cronotrópica sobre el consumo pico de oxígeno (VO_2 pico) a los 15 y 30 días.

Los **objetivos secundarios** son:

- Cambios en la puntuación del cuestionario de calidad de vida: Minnesota living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ).
- Cambios en parámetros ecocardiográficos: a) diámetros, volúmenes y función sistólica del ventrículo izquierdo; b) parámetros de función diastólica (E/e' , e' media y septal); c) volumen auricular izquierdo indexado.
- Cambios en la eficiencia ventilatoria, estimada mediante la pendiente de la relación volumen espirado/eliminación de CO_2 durante todo el test (VE/VCO_2) y el cociente máximo entre CO_2 espirado / O_2 consumido (RER)
- Cambios en biomarcadores plasmáticos: NT-proBNP, CA125.

Objetivos

- Evaluar los cambios en la función cognitiva global mediante los cuestionarios: Mini-Mental State Examination (MMSE) y el Montreal Cognitive Assessment (MoCa)

Los **objetivos de seguridad** incluyen el número de episodios de hospitalización de causa cardiovascular y/o la mortalidad por todas las causas a los 6 meses.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

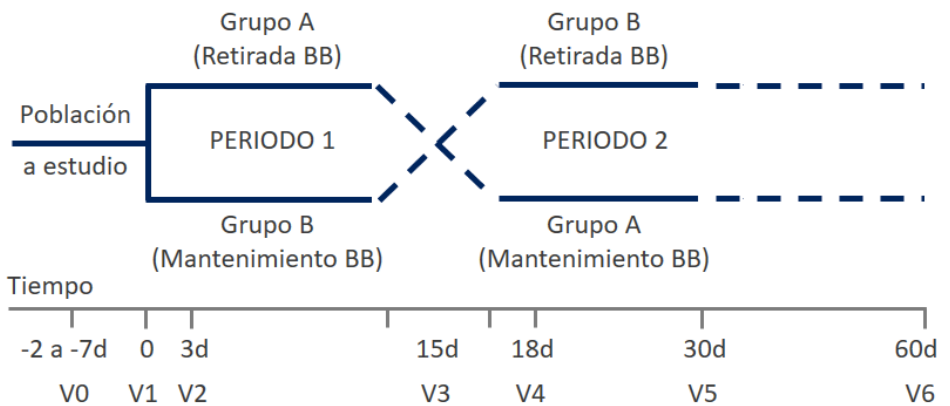
Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado (1:1), abierto, cruzado y multicéntrico realizado desde septiembre de 2018 a febrero de 2021. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia, de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki (1996) y la Conferencia Internacional sobre la Armonización de Buena Práctica Clínica.

El diseño del estudio fue publicado¹³⁰ con anterioridad a la finalización de este (**anexo 1**), fue presentado en el congreso europeo de insuficiencia cardiaca de 2020 en la versión de póster (**anexo 2**) y el proyecto recibió financiación a través de una beca de investigación del Ministerio Español de Economía y Competitividad a través del Instituto Carlos III: FIS (PI17/01426) y cofinanciado con la Fundación EDRF y el Centro de Investigación en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) (16/11/00420 and 16/11/00403). (**Anexo 3**). El estudio incluyó pacientes con el diagnóstico de ICFEp, clase funcional II-III de la NYHA y tratamiento previo estable con betabloqueantes. El diagnóstico de ICFEp se realizó de acuerdo con los criterios diagnósticos de las guías de IC del año 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología¹²². Todos los

análisis fueron realizados por una compañía independiente (*MedStat Consulting, Reading, Pennsylvania*).

Una vez revisados los criterios de inclusión/exclusión y firmado el consentimiento informado, los pacientes elegibles fueron aleatorizados a una de las siguientes estrategias: a) retirada de la medicación betabloqueante; b) mantenimiento de la medicación betabloqueante. Posteriormente, dado que se trataba de un estudio cruzado, este tratamiento fue reiniciado en los pacientes en los que se interrumpió y suspendido en el otro grupo de pacientes.

Figura 1. Diseño del estudio



BB, betabloqueantes; d, día; V, visita

4.2 Grupo de estudio

Se preseleccionaron como potenciales candidatos todos aquellos pacientes con diagnóstico de ICFEp que seguían controles en las Unidades de Insuficiencia Cardíaca (UIC) o en las consultas externas de cardiología de los centros participantes. A continuación, se detallan los criterios de inclusión y exclusión que debían cumplir los candidatos:

Criterios de inclusión:

Los candidatos debían cumplir las siguientes premisas:

- Diagnóstico de ICFEp según los criterios de las guías de IC de la European Society of Cardiology de 2016¹⁰⁷ :
 - Signos y síntomas típicos de IC.
 - Función sistólica del ventrículo izquierdo $\geq 50\%$ con ventrículo izquierdo no dilatado (diámetro telediastólico ≥ 60 mm, diámetro telediastólico indexado >32 mm/m² o volumen telediastólico indexado >97 mL/m²)
 - Alteración ecocardiográfica compatible con cardiopatía estructural relevante (hipertrofia del ventrículo izquierdo o dilatación de la aurícula izquierda) y/o disfunción diastólica.

- Clase funcional estable de la NYHA II-III el último mes previo a la inclusión.
- NT-proBNP >125 pg/mL en el último mes.
- Incompetencia cronotrópica, definida como índice cronotrópico menor de 0.62: (índice cronotrópico = $[FC_{\text{pico de ejercicio}} - FC_{\text{reposo}}] / [(220 - \text{edad} - FC_{\text{reposo}})]^{61}$)
- En tratamiento actual y durante más de 3 meses con betabloqueantes.
- Mayoría de edad (>18 años).
- El participante o su representante legal estaba dispuesto y era capaz de dar su consentimiento informado para la participación en el estudio.

Criterios de exclusión:

Los participantes no debían cumplir ninguna de las siguientes condiciones:

- Diagnóstico de valvulopatía izquierda de grado moderado/severo que se consideraba la responsable principal de los síntomas.

- Antecedentes de síndrome coronario agudo en los últimos 12 meses.
- Presencia de angina de esfuerzo y/o test de esfuerzo o imagen que sugiriera la presencia de isquemia miocárdica.
- FC basal >75 lpm.
- Hipertensión arterial no controlada, con cifras de presión arterial sistólica >140mmHg y de presión arterial diastólica >90mmHg.
- Pacientes sometidos a trasplante cardiaco o sustitución de válvula cardiaca en los últimos tres meses.
- Miocardiopatías primarias.
- Diagnóstico de enfermedad pulmonar moderada-severa.
- Cualquier comorbilidad extracardiaca acompañante con esperanza de vida menor a 1 año.
- Signos o síntomas de isquemia miocárdica durante la CPET
- Paciente participante en otro ensayo clínico o que todavía no hubiera completado por lo menos 30 días desde la finalización de otro ensayo clínico.
- Incapacidad para la realización de la CPET por problemas osteoarticulares.

- Tratamiento crónico con digitálicos o calci antagonistas tipo verapamil o diltiazem.
- Cualquier tipo de trastorno que comprometiera la capacidad del sujeto para dar su consentimiento por escrito y/o para cumplir con los procedimientos del estudio.
- Embarazo o periodo de lactancia

4.3 Protocolo de actuación

Tras comprobar que los pacientes cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y tras la firma del consentimiento informado, eran aleatorizados a una de las dos estrategias terapéuticas empleando una secuencia de aleatorización informática.

Los pacientes incluidos en el estudio recibían tratamiento farmacológico óptimo según sus características clínicas. El ajuste del tratamiento o la realización de pruebas diagnóstico/terapéuticas se realizó de forma individualizada según el criterio del cardiólogo responsable del paciente.

4.3.1 Valoración clínica inicial

En la visita 0 (selección de candidatos) se llevó a cabo la revisión de la historia médica, la exploración física y la toma de constantes vitales

por parte de cardiólogos y de personal de enfermería pertenecientes a las UIC de los centros participantes y se registraron los siguientes datos:

- **Datos demográficos:** el sexo, la fecha de nacimiento, la raza y la presencia de hábitos tóxicos como tabaquismo (se clasificó en dos grupos: a) fumadores activos; b) exfumadores si habían abandonado el hábito tabáquico durante al menos 6 meses) y el hábito enólico.
- **Historia médica:** la fecha del debut y de la hospitalización por IC (que era un criterio de inclusión), la existencia de factores de riesgo cardiovascular como HTA, dislipemia (se determinó que el paciente presentaba dislipemia si estaba en tratamiento con hipolipemiantes o si los valores de colesterol total, LDL o triglicéridos estaban elevados) y diabetes (se dividió en dos grupos: a) DM no insulino dependiente si el paciente estaba realizando medidas higiénico-dietéticas, tomaba antidiabéticos orales o presentaba valores de hemoglobina glicosilada $> 6.5\%$ o de glucemia en ayunas $> 110\text{mg/dl}$; y b) DM insulino dependiente, si el paciente precisaba de tratamiento con insulina), las alergias medicamentosas, los antecedentes médicos de cardiopatía isquémica, FA (incluyendo los 3 tipos: paroxística, persistente, permanente), enfermedad renal crónica (si la tasa de filtrado

glomerular era $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$), y el tratamiento farmacológico actual (betabloqueantes, diuréticos, IECA, ARA-II, antagonistas de la aldosterona, antiagregantes, anticoagulantes, digoxina, hipolipemiantes, calcioantagonistas y antiarrítmicos, etc.). La revisión de la historia médica se realizó por cardiólogos entrenados pertenecientes a las UIC de los centros participantes.

- ***Toma de constantes vitales:*** se anotó el peso, la talla, la tensión arterial y la FC.
- ***Exploración física:*** incluyó la auscultación cardiopulmonar y la valoración de los signos de congestión de causa cardíaca como la detección de edema en miembros inferiores, ingurgitación yugular y/o ascitis.

4.3.2 Variables a estudio

Las exploraciones siguientes se realizaron por dos cardiólogos y una enfermera expertos, según el calendario de pruebas y de visitas programadas (tabla 1):

4.3.2.1 Electrocardiograma (todas las visitas)

Se realizaba un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en cada visita del estudio por parte de personal de enfermería cualificado. El procedimiento estuvo a cargo del personal de enfermería de las UIC de los centros participantes. Se registró: el ritmo, el eje, la frecuencia y la duración del intervalo PR, QRS y QT.

4.3.2.2 Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (Visitas 1, 3 y 5)

Todos los pacientes potencialmente candidatos eran sometidos a la CPET en la visita 1 y finalmente, si el paciente era incluido en el estudio, se repetía la prueba en las visitas 3 y 5.

Se trataba de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar incremental en cicloergómetro (Metamax 3B; CORTEX), y limitada por los síntomas. La prueba se iniciaba con una carga de trabajo de 10W y se aumentaba 1W cada 6 segundos (10W en 1 minuto). Los pacientes permanecían monitorizados a través de un ECG de 12 derivaciones y se procedía a la toma de tensión arterial cada 2 minutos. Los datos de intercambio gaseoso y las variables cardiopulmonares se promediaban cada 10 segundos.

Los principales parámetros que se determinaron fueron los siguientes:

- la capacidad funcional máxima valorada a través del **VO₂ pico** que correspondió al valor más alto de VO₂ durante los últimos 20 segundos del ejercicio
- la eficiencia ventilatoria que se determinó a través de la pendiente de la relación **VE/VCO₂**
- El máximo esfuerzo físico que se estimó mediante el cálculo del **RER** durante la prueba o tras los dos primeros minutos de la recuperación.
- La incompetencia cronotrópica se definió como la presencia de un índice cronotrópico menor de 0.62: (índice cronotrópico = $[FC_{\text{pico de ejercicio}} - FC_{\text{reposo}}] / [(220 - \text{edad} - FC_{\text{reposo}})]$)

Siguiendo el protocolo de actuación, si tras la primera CPET se documentaba incompetencia cronotrópica (y se continuaba cumpliendo con todos los criterios de inclusión y exclusión) se realizaban dos CPET más en las visitas 3 y 5.

4.3.2.3 Ecocardiograma-doppler (Visitas 1, 3 y 5)

Los estudios ecocardiográficos se efectuaron mediante el uso de ecocardiografía 2D (iE33, Philips) con el paciente en reposo. La medición de los parámetros se hizo según las recomendaciones de la Sociedad

Europea de Ecocardiografía¹³¹ Los parámetros valorados fueron los siguientes: a) diámetros, volúmenes y función sistólica del ventrículo izquierdo; b) parámetros de función diastólica (E/e' septal, lateral y media); c); y, d) volumen auricular izquierdo indexado.

4.3.2.4 Cuestionario de calidad de vida: MLHFQ. (Visitas 1, 3 y 5)

Se llevó a cabo en las visitas 1, 3 y 5 por parte de personal de enfermería cualificado que era ciego al brazo de tratamiento asignado. Los pacientes recibieron instrucciones para su cumplimentación, que se realizó de forma individualizada y siempre refiriéndose a las últimas 2 semanas. Se trata de un formulario que consta de 21 ítems y dos dimensiones: física (8 ítems), emocional (5 ítems) y otros (8 ítems). Las respuestas tienen una puntuación de 0 (“no limitación”) a 5 (“muchísima limitación”). Es decir, a mayor puntuación en el cuestionario, peor era la calidad de vida percibida por el paciente.

4.3.2.5 Extracción de muestra de sangre para análisis clínicos (Visitas 1, 3 y 5)

Fue realizada en las visitas 1, 3 y 5 por parte de personal de enfermería cualificado. Los pacientes se sometieron a la extracción de

sangre en ayunas para la determinación de hemograma (hemoglobina, hematocrito, recuento leucocitario), bioquímica (sodio, potasio, función renal, hepática y tiroidea, perfil férrico y lipídico, y hemoglobina glicosilada) y biomarcadores cardiacos (NT-proBNP y CA125).

4.3.2.6 Evaluación del estado cognitivo (Visitas 1, 3 y 5)

Fue realizada en las visitas 1, 3 y 5 por parte de personal de enfermería cualificado y que era ciego al tratamiento asignado al paciente. La evaluación se efectuó mediante los cuestionarios MMSE y MoCa. Por un lado, el test MMSE es el instrumento utilizado con más frecuencia para evaluar la función cognitiva en adultos; se trata de un cuestionario de 30 puntos que valora varios aspectos de la cognición de un paciente e incluye la orientación en el tiempo y el espacio, el recuerdo, la atención y la repetición. Por otra parte, el test MoCa permite detectar el deterioro cognitivo leve mediante una breve evaluación cognitiva de 10 minutos de duración.

4.3.3 Visitas programadas

4.3.3.1 Visita 0 (día 0 a -7): selección de candidatos.

Se evaluaron los criterios de inclusión y exclusión en las consultas externas de cardiología y en las UIC de los centros participantes. Los pacientes candidatos revisaron el documento de consentimiento informado y tras su lectura, aceptaron o rechazaron participar. Aquellos pacientes que aceptaron participar y firmaron el documento del consentimiento informado fueron incluidos en el estudio.

Los siguientes procedimientos se llevaron a cabo en la visita de selección y se registraron en el cuaderno de recogida de datos:

- Datos demográficos
- Historia médica completa
- Exploración física.
- Toma de constantes vitales
- Electrocardiograma

4.3.3.2. Visita 1 (Día 0): Realización de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y aleatorización.

Se realizó una CPET basal (CPET0) después de la inclusión del paciente y antes de la aleatorización.

Tras la realización de la ergoespirometría se comprobó la presencia o no de incompetencia cronotrópica. Aquellos pacientes sin incompetencia

cronotrópica fueron considerados fallos de cribado y continuaron su seguimiento por su cardiólogo habitual, el cual recibió información sobre los resultados de la CPET.

Los pacientes con incompetencia cronotrópica se asignaron de forma aleatorizada a la secuencia de tratamiento A o B. Además, en esta visita se realizaron los siguientes procedimientos:

- Aleatorización.
- Exploración física.
- Toma de constantes vitales.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiograma.
- Cuestionario de calidad de vida: MLHFQ.
- Cuestionarios para la evaluación cognitiva: MMSE y MoCA
- Analítica de sangre

Como es sabido, en un estudio de diseño cruzado tipo AB/BA, cada paciente recibió las 2 intervenciones (en 2 periodos separados por un periodo de lavado, que se denominaron periodos 1 y 2). Por un lado, en el paciente asignado a la secuencia A, se evaluó sin efecto del betabloqueante en el periodo 1, y bajo el efecto del betabloqueante en el periodo 2. Por otro

lado, los pacientes asignados a la secuencia de tratamiento B, fueron evaluados bajo el tratamiento con betabloqueantes en el periodo 1 y sin ellos en el periodo 2.

Según el grupo asignado, se realizó la siguiente intervención:

- Grupo A: En este grupo se redujo de la dosis del betabloqueante a la mitad durante las siguientes 72 horas. El paciente fue instruido acerca de los posibles efectos secundarios e instado a contactar con la UIC en caso de incidencia o empeoramiento clínico.

- Grupo B: En este grupo no se hizo modificación terapéutica.

4.3.3.3 Visita 2 (3 días tras la aleatorización)

En esta visita se realizaron las siguientes actuaciones:

- Exploración física.
- Toma de constantes vitales.
- Electrocardiograma.
- Valoración de posibles eventos clínicos o efectos adversos.

Los criterios que se tuvieron en cuenta para decidir la finalización del estudio fueron los siguientes: FC basal >100 lpm, presión arterial sistólica >160 mmHg o diastólica >95 mmHg, signos o síntomas de

descompensación de la IC, aparición de arritmias (FA, taquicardia ventricular...), síncope o dolor torácico de características anginosas.

Dependiendo del grupo de aleatorización, se realizó el siguiente procedimiento:

- Grupo A: En caso de no detectar incidencias clínicas se procedió la retirada completa del fármaco betabloqueante.

- Grupo B: En este grupo no se hizo ninguna modificación terapéutica.

4.3.3.4. Visita 3 (15 días tras la aleatorización)

Se realizaron los siguientes procedimientos a todos los pacientes:

- Segunda CPET (CPET1).
- Exploración física.
- Toma de constantes vitales.
- Segundo ecocardiograma.
- Electrocardiograma.
- Cuestionario de calidad de vida: MLHFQ.
- Cuestionarios para la evaluación cognitiva: MMSE y MoCA
- Analítica de sangre
- Eventos clínicos adversos.

Una vez realizados estos exámenes, se procedió a lo siguiente:

- Grupo A: A estos pacientes se les reintrodujo de forma progresiva el betabloqueante hasta alcanzar la dosis que llevaban al momento de la aleatorización. En esta misma visita se añadió la mitad de la dosis que tomaban previamente.

- Grupo B: se redujo a la mitad la dosis del betabloqueante durante las siguientes 72 horas. El paciente fue instruido acerca de los posibles efectos secundarios y sobre cómo contactar con la UIC en caso incidencia o empeoramiento clínico.

4.3.3.5. Visita 4 (18 días tras la aleatorización)

En esta visita se efectuaron las siguientes actuaciones:

- Exploración física.
- Toma de constantes vitales.
- Electrocardiograma.
- Valoración de posibles eventos clínicos o efectos adversos.

Los criterios que se utilizaron para finalizar el estudio fueron los siguientes: FC basal >100 lpm, presión arterial sistólica >160mmHg o diastólica >95mmHg, signos o síntomas de descompensación de la IC,

aparición de arritmias (FA, taquicardia ventricular...), síncope o dolor torácico de características anginosas.

Una vez realizados los procedimientos se procedió a:

- Grupo A: la instauración de la dosis completa que estaba tomando antes de la aleatorización.

- Grupo B: a la suspensión completa del fármaco siempre y cuando no hubieran detectado incidencias clínicas

4.3.3.6. Visita 5 (30 días tras la aleatorización)

Se realizaron los siguientes procedimientos a todos los pacientes:

- Tercera CPET (CPET2).
- Exploración física.
- Toma de constantes vitales.
- Tercer ecocardiograma.
- Electrocardiograma.
- Cuestionario de calidad de vida: MLHFQ.
- Cuestionarios para la evaluación cognitiva: MMSE y MoCA
- Analítica de sangre
- Eventos clínicos adversos.

Una vez finalizada la visita 5, se explicó al paciente detenidamente los resultados de las pruebas realizadas a lo largo de las visitas previas; y el equipo investigador, de forma conjunta, y valorando los resultados de las exploraciones complementarias y la clínica del paciente, decidió la pauta del betabloqueante que podría tratarse de: reintroducción, mantenimiento, retirada completa o reducción de la dosis. Para garantizar el correcto seguimiento del paciente, programó una visita de seguimiento clínico a los 30 días.

4.3.3.7. Visita 6 (60 días tras la aleatorización)

En esta visita se realizaron las siguientes actuaciones:

- Exploración física.
- Toma de constantes vitales.
- Electrocardiograma.
- Valoración de posibles eventos clínicos

Al finalizar la visita 6, se reconsideró la modificación del tratamiento betabloqueante en función de la evolución clínica del paciente y las pruebas complementarias y se programó su seguimiento clínico habitual en la UIC.

4.3.3.8 Visitas adicionales

Se permitieron las visitas opcionales que el médico responsable consideró oportuno en ambos grupos terapéuticos. Estas visitas adicionales debían anotarse en el cuaderno de recogida de datos con toda la información disponible, así como la razón principal para la visita opcional.

Tabla 1: Calendario de visitas programadas

| Visita | Visita 0 | Visita 1 | Visita 2 | Visita 3 | Visita 4 | Visita 5 | Visita 6 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Historia médica y consentimiento informado | | | | | | | |
| Datos demográficos | X | | | | | | |
| Historia médica | X | | | | | | |
| Medicaciones concomitantes | X | | | | | | |
| Exploración física | X | X | X | X | X | X | X |
| Revisión de los criterios de inclusión y exclusión | X | X | X | X | X | X | X |
| Eventos adversos | | X | X | X | X | X | X |
| Aleatorización | | | | | | | |
| Aleatorización | | X | | | | | |
| Exploración física | | | | | | | |
| Exploración física | X | X | X | X | X | X | X |
| Toma de constantes vitales | X | X | X | X | X | X | X |
| Electrocardiograma y ecocardiograma | | | | | | | |
| Electrocardiograma | X | X | X | X | X | X | X |
| Ecocardiograma | | X | | X | | X | |
| Capacidad funcional, calidad de vida, capacidad cognitiva y fragilidad | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---------------------|--|---|--|---|--|---|--|
| CPET | | X | | X | | X | |
| Test MLHFQ | | X | | X | | X | |
| Test MMSE | | X | | X | | X | |
| Test MoCA | | X | | X | | X | |
| Analítica de sangre | | X | | X | | X | |

CPET, prueba de esfuerzo cardiopulmonar; ECG, electrocardiograma; MLHFQ, Minnesota Living With Heart Failure; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment;

4.4. Intervención del estudio

4.4.1 Vida media y periodo de lavado de los diferentes betabloqueantes

En la tabla 2 se recogen la biodisponibilidad y la vida media de los betabloqueantes más utilizados en la práctica clínica diaria en los pacientes con IC. La vida media oscila entre 3 y 30 horas. Para el cálculo del periodo de lavado (1 semana) se consideró 5 veces la vida media más larga (30 horas).

Tabla 2. Vida media de los betabloqueantes

| Betabloqueante | Biodisponibilidad (%) | Vida media (horas) |
|----------------|-----------------------|--------------------|
| Bisoprolol | 90 | 9 - 12 |
| Nebivolol | 12 - 96 | 10 - 30 |
| Carvedilol | 30 | 7 - 10 |
| Atenolol | 50 | 5 - 8 |
| Propranolol | 25 | 3 - 5 |

4.4.2. Medicación concomitante

La indicación de otros fármacos en ambos grupos de tratamiento se hizo de acuerdo con las recomendaciones actuales para la práctica clínica y podía incluir la administración de nitratos, IECA, ARA II, antagonistas del receptor de aldosterona, diuréticos, calcioantagonistas dihidropiridínicos, alfabloqueantes y otros antihipertensivos. Cualquier otro tratamiento, de índole cardiológico o no, estaba permitido.

4.5 Seguimiento del paciente y registro de episodios adversos

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados clínicamente según el calendario de visitas programadas (tabla 1)

El registro de episodios adversos se llevó a cabo a través de la historia clínica electrónica o en el seguimiento en la UIC:

- ***Mortalidad:*** la información fue proporcionada por los familiares o se obtuvo a partir de la revisión de la historia clínica electrónica

- ***Ingresos:*** se consideraron los ingresos no programados. La información referente a este episodio adverso se obtuvo a través de la historia clínica electrónica o en el seguimiento en la UIC.

4.6 Análisis estadístico

4.6.1 Cálculo del tamaño de la muestra

La hipótesis nula de estudio fue que las diferencias absolutas de VO₂ pico respecto al valor basal son similares a los 15 días de la retirada de los betabloqueantes. Para la determinación del tamaño de la muestra en este estudio asumimos pruebas bilaterales con un nivel de significación α de 0,05 y puesto que se trata de un ensayo clínico aleatorizado, no asumimos diferencias en el VO₂ pico entre los 2 grupos

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en un estudio previo realizado en pacientes con ICFEp¹³², por lo que se presumió que los pacientes elegibles tendrían una media de VO₂ pico de $10 \pm 2,8$ mL/kg/min y se especuló que la retirada de los betabloqueantes aumentaría el VO₂ pico en un 10% (un cambio medio de 1,2 mL/min/Kg, con una desviación standard alrededor de 2), basándonos en estudios anteriores sobre los efectos deletéreos de la ralentización de la FC en la ICFEp. Es decir, se consideró un cambio clínicamente significativo del VO₂ pico el aumento >6% cuando el VO₂ pico basal era <14 mL/min/1,73 m².¹³³

Así pues, asumiendo una asignación de 1:1, un total de 42 pacientes (21 pacientes por grupo) proporcionaría una potencia del 90% con un nivel

de significación $\alpha < 0,05$. Por tanto, estimando una tasa de pérdidas de un 20%, se incluyeron un total de 26 pacientes por cada rama (52 pacientes). Se utilizó el programa “xsampsi” de Stata 14,1.

4.6.2 Análisis descriptivo

Las variables categóricas y continuas se presentaron como media \pm desviación estándar, mediana [intervalo intercuartílico] o porcentajes según resultara adecuado. Se compararon las variables continuas entre los grupos utilizando el ANOVA unidireccional o la prueba de Kruskal-Wallis para las distribuciones asimétricas normales y no normales de las variables respectivamente. Las variables discretas se compararon utilizando la prueba de la χ^2 .

4.6.3 Análisis inferencial

Todas las comparaciones estadísticas se analizaron siguiendo el principio de intención de tratar.

En relación con todos los criterios de valoración relacionados con la eficacia (primario y secundarios) se analizaron utilizando un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas para comparar su diferencia absoluta

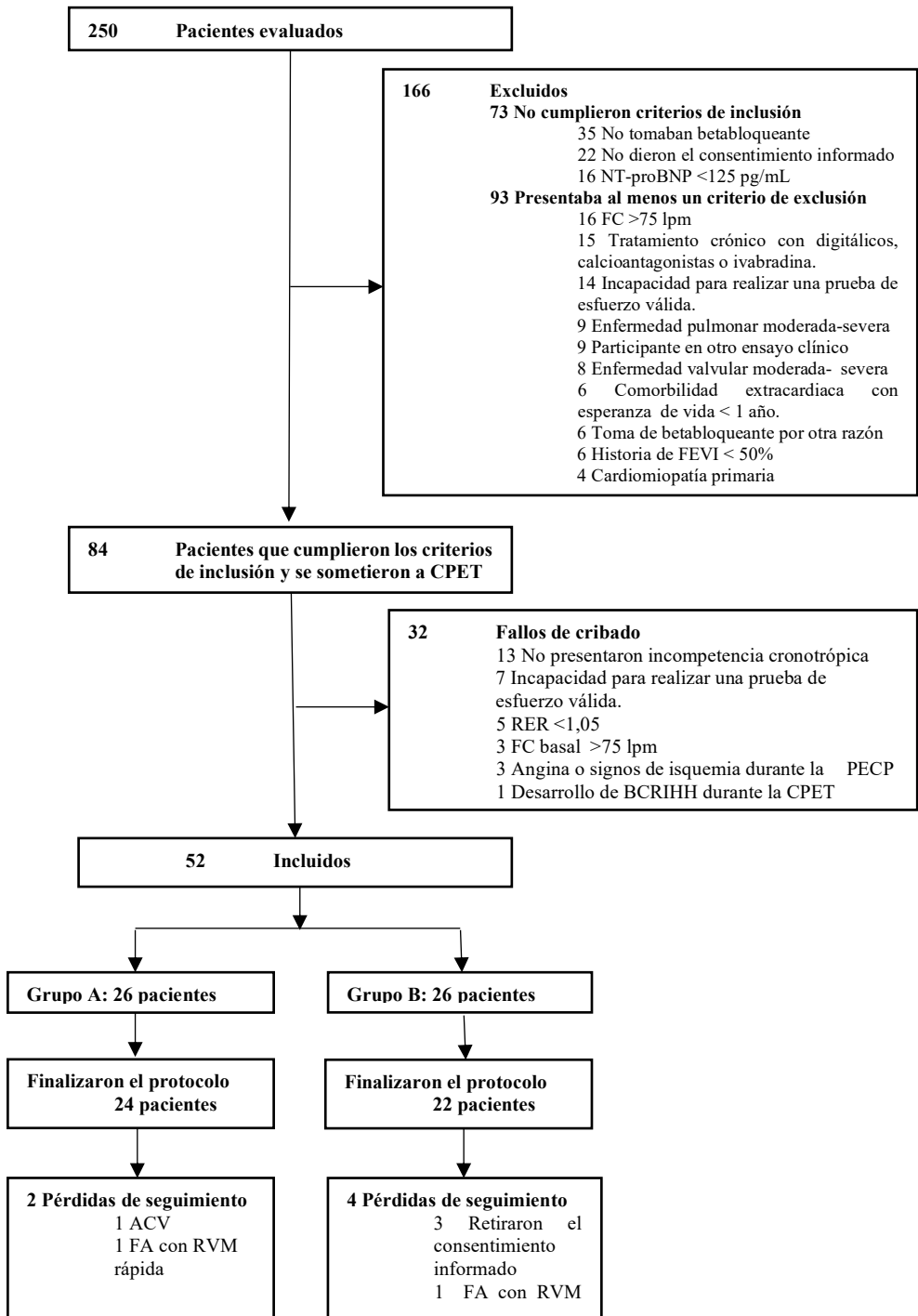
con respecto a los valores iniciales en las distintas modalidades terapéuticas y a lo largo del tiempo. En cuanto a los análisis, se basaron en todos los datos disponibles sin imputación de valores omitidos y un valor de $p < 0,05$ bilateral se consideró estadísticamente significativo en todos los análisis. Todos los análisis se realizaron con Stata 15.1.

5. RESULTADOS

5.1 Características basales de la población estudiada

Se evaluó un total de 250 candidatos para participar en el estudio, de los cuales 166 fueron excluidos por cumplir al menos un criterio de exclusión, por lo que 84 pacientes fueron seleccionados para someterse a una prueba de esfuerzo cardiopulmonar. De estos pacientes, 32 resultaron fallo de cribado por diversas razones, por tanto, finalmente se dispuso de 52 pacientes que fueron aleatorizados a los dos grupos de intervención: 26 a la rama A (retirada del betabloqueante) y 26 a la rama B (mantenimiento del betabloqueante). Durante el ensayo clínico, 2 pacientes de la rama A fueron pérdida de seguimiento: uno debido a un ingreso hospitalario consecuencia de un accidente cerebrovascular y el otro paciente por la aparición de FA con respuesta ventricular rápida; en cuanto a la rama B, 4 pacientes no finalizaron el estudio: 3 pacientes revocaron el consentimiento informado y un paciente presentó un episodio de FA con respuesta ventricular rápida. Por tanto, un total de 46 pacientes completaron el estudio. En la figura 2 se detalla el diagrama de flujo de pacientes.

Figura 2. Diagrama de flujo de la población del estudio



ACV, accidente cerebrovascular; BCRIHH, bloqueo completo de rama izquierda; CPET, prueba de esfuerzo cardiopulmonar; FA, fibrilación auricular; FE, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FC, frecuencia cardiaca; NT-proBNP, Fragmento aminoterminal péptido natriurético tipo B; RER, Cociente máximo entre CO₂ espirado /O₂ consumido, RVM, respuesta ventricular media

En la Tabla 3 se resumen las características basales de los 52 pacientes que constituyeron la muestra del estudio y que se han clasificado según variables de historia clínica y demográficas, constantes vitales, parámetros ecocardiográficos, electrocardiográficos y analíticos, valores de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, puntuaciones de los tests de calidad de vida y función cognitiva, y finalmente, tratamiento farmacológico.

Tabla 3. Características basales de la población y comparaciones de los grupos de tratamiento.

| Variables | Todos los pacientes (N=52) | Rama-A (N=26) | Rama-B (N=26) | p-valor |
|--------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| Historia médica y demográfica | | | | |
| Edad, años | 74,5 (68,5-79,5) | 73 (68-77) | 76,5 (72-80) | 0,101 |
| Mujeres, n (%) | 31 (59,6) | 14 (53,9) | 17 (65,4) | 0,572 |
| IMC, kg/m ² | 31,1±4,7 | 30,9±5,3 | 31,3±4,0 | 0,741 |

Resultados

| | | | | |
|---|------------------|------------------|------------------|-------|
| HTA, n (%) | 46 (88,5) | 22 (84,6) | 24 (92,3) | 0,668 |
| Diabetes, n (%) | 21 (40,4) | 9 (34,6) | 12 (46,2) | 0,572 |
| Dislipemia, n (%) | 37 (71,2) | 16 (61,5) | 21 (80,8) | 0,132 |
| Fumador activo, n (%) | 4 (7,7%) | 4 (15,4) | 0 (0) | 0,110 |
| Exfumador, n (%) | 12 (23,1%) | 6 (23,1) | 6 (23,1) | 1,000 |
| CI, n (%) | 12 (23,1) | 7 (26,9) | 5 (19,2) | 0,743 |
| FA, n (%) | 10 (19,2) | 7 (26,9) | 3 (11,5) | 0,291 |
| ACV, n (%) | 1 (1,9%) | 1 (3,9) | 0 (0) | 1,000 |
| EPOC, n (%) | 6 (11,5%) | 5 (19,2) | 1 (3,9) | 0,191 |
| NYHA III/IV | 18 (34,6) | 8 (30,8) | 10 (38,5) | 0,771 |
| Constantes vitales en reposo | | | | |
| FC, lpm | 64,8 ±8,8 | 64,9±10,8 | 64,8±8,8 | 0,531 |
| TAS, mmHg | 123,4±16,8 | 124,5±14,2 | 122,4±16,8 | 0,637 |
| TAD, mmHg | 65,6±8,4 | 64,2±8,0 | 67,1±8,7 | 0,225 |
| Parámetros ecocardiográficos y electrocardiográficos | | | | |
| FEVI, % | 64,7±7,1 | 63,8±7,1 | 65,7±7,0 | 0,338 |
| Volumen indexado de la AI, ml/m ² | 39,8±13,7 | 42,5±16,3 | 37,1±10,2 | 0,164 |
| Masa de VI indexada, g/m ² | 108,0±31,6 | 108,1±31,1 | 107,9±32,7 | 0,984 |
| E/E' septal | 14,6 (12,3-19,1) | 14,3 (11,6-19,1) | 15,2 (13,4-18,5) | 0,486 |
| BRI, n (%) | 5 (9,6) | 2 (7,7) | 3 (11,5) | 0,638 |
| FA, n (%) | 10 (19,2) | 7 (26,9) | 3 (11,5) | 0,291 |
| Valores de laboratorio | | | | |
| Hb, g/dL | 13,3±1,4 | 13,4±1,7 | 13,1±1,1 | 0,459 |
| TFG, mL/min/1.73m ² | 64,7±21,2 | 67,2±23,5 | 62,2±18,8 | 0,399 |
| Na, mEq/L | 140,9±3,1 | 140,5±2,9 | 141,3±3,3 | 0,304 |
| NT-proBNP, pg/mL | 400 (205-1039) | 424 (234-1294) | 344,5 (204-662) | 0,341 |
| CA125, U/mL | 10 (7-14,5) | 10 (7,7-15) | 10 (7-14) | 0,653 |
| Valores de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar | | | | |
| VO ₂ pico, mL/kg/min | 12,4±2,9 | 12,2±2,9 | 12,5±2,9 | 0,687 |
| VO ₂ pico%, % | 72,4±17,8 | 67,6±17,9 | 77,2±16,6 | 0,051 |

Resultados

| | | | | |
|--|---------------|---------------|---------------|-------|
| Pendiente VE/VCO ₂ | 33,7±5,4 | 34,1±5,7 | 33,4±5,1 | 0,644 |
| RER | 1,2 (1,1-1,3) | 1,1 (1,1-1,3) | 1,2 (1,1-1,3) | 0,581 |
| Índice cronotrópico | 0,41±0,14 | 0,40±0,13 | 0,41±0,16 | 0,842 |
| FC en el pico de ejercicio, lpm | 97,2±14,7 | 97,1±15,8 | 97,3±13,9 | 0,956 |
| Variables de calidad de vida y de función cognitiva | | | | |
| MLHF, puntuación | 26 (11-40) | 25 (13-35) | 27 (11-40) | 0,869 |
| MoCA, puntuación | 20,7±4,6 | 21,5±4,0 | 19,8±5,2 | 0,219 |
| MMSE, puntuación | 27,5±2,3 | 28,0±1,7 | 27,1±2,7 | 0,173 |
| Tratamiento médico | | | | |
| IECA o ARA II, n (%) | 39 (75) | 19 (73,1) | 20 (76,9) | 0,755 |
| Diurético del asa, n (%) | 44 (84,6) | 21 (80,8) | 23 (88,5) | 0,781 |
| ARM, n (%) | 6 (11,5) | 2 (7,7) | 4 (15,4) | 0,668 |
| Estatinas, n (%) | 35 (67,3) | 18 (69,3) | 17 (65,4) | 1,000 |

Las variables continuas se presentan como mediana (rango intercuartílico), variables categóricas y porcentajes.

ACV, accidente cerebrovascular; AI, aurícula izquierda; ARAII, antagonista del receptor de angiotensina II; ARM, antagonista del receptor de mineralocorticoides; BRI, bloqueo de rama izquierda; CA125, antígeno carbohidrato 125 sérico; CI, Cardiopatía isquémica; E/e': cociente entre la velocidad máxima y la velocidad diastólica precoz de la onda E mitral EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA, fibrilación auricular; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FC, frecuencia cardiaca; Hb, hemoglobina; HTA, hipertensión arterial; IECA, inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona; IMC, índice de masa corporal; MLHFQ, Minnesota Living With Heart Failure; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; Na, sodio; NT-proBNP, N-terminal pro-tipo-B péptido natriurético; NYHA, New York Heart Association functional class; RER, cociente máximo entre CO₂

espirado/O₂ consumido, VE/VCO₂, pendiente de la relación entre la ventilación minuto y la eliminación de CO₂; VO₂ pico: consumo pico de oxígeno, VO₂ pico%: porcentaje del valor predicho de consumo pico de VO₂; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; TFG, tasa de filtrado glomerular; VI, ventrículo izquierdo.

La edad media de los participantes del estudio fue de 74,5 años y el sexo femenino fue el predominante (31pacientes, 59,6%). Los factores de riesgo cardiovascular fueron muy prevalentes, así pues, un 88,5% recibían tratamiento para la HTA, un 40,4% eran diabéticos, un 71,2 estaban diagnosticados de dislipemia, el IMC medio estaba en rango de obesidad grado I (31.1±4.7) y un 23.1% eran exfumadores. En cuanto a las comorbilidades, la cardiopatía isquémica, la fibrilación auricular, el ACV y el EPOC estaba presentes en los siguientes porcentajes 23,1%, 19,2%, 1,9% y 11,5%, respectivamente.

Al inicio de la prueba de esfuerzo, los pacientes mantenían una FC de 64,8 ±8,8lpm y valores de TAS de 123,4±16,8mmHg y TAD 65,6±8,4mmHg.

Entre los parámetros ecocardiográficos, la FEVI fue de 64,7±7,1%, el volumen indexado de la AI 39,8±13,7 ml/m², la masa de VI indexada de 108,0±31,6 g/m² y como parámetro de disfunción diastólica la E/E' septal

fue de 14,6(12,3-19,1). A nivel electrocardiográfico el 9,6% mostraba un bloqueo de rama izquierda y el 19,2% fibrilación auricular.

Analíticamente los valores de hemoglobina fueron de $13,3 \pm 1,4$ g/dL, la función renal valorada por la tasa de filtrado glomerular de $64,7 \pm 21,2$ mL/min/1.73m² y entre los biomarcadores pronósticos cardiacos el valor de NT-proBNP fue de 400 pg/mL (205-1039) y el CA125 de 10 U/mL (7-14,5)

Tras la realización de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar se obtuvieron los siguientes valores: el VO₂ pico medio se determinó en $12,4 \pm 2,9$ mL/kg/min que correspondía al $72,4 \pm 17,8$ del porcentaje predicho, la pendiente VE/VCO₂ obtuvo una mediana de $33,7 \pm 5,4$, y por último el índice cronotrópico medio fue del $0,41 \pm 0,14$, que se relacionó con una FC en el pico de ejercicio de $97,2 \pm 14,7$ lpm. El valor medio del RER fue de 1,2 (1,1-1,3), lo que indica que los valores se obtuvieron tras un esfuerzo físico máximo satisfactorio.

La puntuación media de la prueba de calidad de vida MLHF fue de 26 (11-40) mientras que el resultado de los tests cognitivos MoCA y MMSE fue de $20,7 \pm 4,6$ y $27,5 \pm 2,3$, respectivamente.

Por último, el 75% de los pacientes estaba en tratamiento con IECA o ARAII, el 84,6% precisaba de diurético del asa, el 11,5% recibía ARM y para el abordaje de la dislipemia, el 67,3% tomaba estatinas.

No se evidenciaron diferencias significativas en las características basales de la población en relación con las 2 ramas de intervención (Tabla 1); sólo el valor del VO₂ pico% mostró una tendencia, sin significación estadística, en el grupo A (p=0,051).

Tratamiento betabloqueante

Todos los pacientes estaban en tratamiento estable con betabloqueante al menos 3 meses. El betabloqueante más frecuentemente utilizado fue el bisoprolol (46 pacientes, 88.5%) con una mediana (p25–p75) y la dosis media equivalente fue de 2.5 mg/día (2.5–5) sin diferencias entre grupos.

Tabla 4: Tipo de betabloqueante de la población y de los grupos de tratamiento

| | Todos los pacientes (N= 52) | Rama A (N=26) | Rama B (N= 26) |
|-------------------|------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Atenolol, n (%) | 3 (5,8) | 3 (11,5%) | 0 (0) |
| Bisoprolol, n (%) | 46 (88,5) | 21 (80,8%) | 25 (96,1) |
| Carvedilol, n (%) | 1 (1,9) | 0 (0) | 1 (3,9) |
| Nebivolol, n (%) | 2 (3,8) | 2 (7,7) | 0 (0) |

5.2 Objetivo primario

El **objetivo primario** del estudio fue la evaluación del efecto de la retirada de la medicación betabloqueante en pacientes con ICFEp y criterios de incompetencia cronotrópica sobre el consumo pico de oxígeno a los 15 y 30 días.

Para la **rama A**, el valor medio del VO_2 pico en la fase de retirada y en la fase de mantenimiento del betabloqueante fue de $14,06 \pm 3,35$ y $12,26 \pm 3,24$ ml/kg/min, respectivamente ($\Delta: +1,87 \pm 1,28$, $p < 0,001$). Del mismo modo, las estimaciones para la **rama B** fueron $14,48 \pm 3,79$ y $12,24 \pm 3,05$ ml/kg/min para el periodo de retirada y de mantenimiento del betabloqueante, respectivamente ($\Delta: +2,21 \pm 1,32$, $p < 0,001$). (tabla 5)

Tabla 5. Objetivo primario en la rama A y rama B: cambios en el VO_2 pico y el VO_2 pico%

| | Rama A | | | Rama B | | |
|--|-----------------------|----------------------|---------|----------------------|----------------------|---------|
| | Periodo 1 | Periodo 2 | p-valor | Periodo 1 | Periodo 2 | p-valor |
| VO_2 pico (ml/kg/min) \pm DE | $14,06 \pm$ 3,35 | $12,26 \pm$ 3,24 | <0,001 | $14,48 \pm$ 3,79 | $12,24 \pm$ 3,05 | <0,001 |
| VO_2 pico% (%) \pm DE | $78,06 \pm$ 21,53% | $74,26 \pm$ 12,17 | <0,001 | $84,51 \pm$ 23,32 | $64,94 \pm$ 22,37 | 0,0143 |

Las variables continuas se presentan como mediana (rango intercuartílico), variables categóricas y porcentajes.

Resultados

DE, desviación estándar; VO₂ pico, consumo pico de oxígeno; VO₂ pico%, porcentaje del valor predicho de consumo pico del VO₂.

De forma global se estimó el valor del VO₂ pico entre las dos secuencias (retirada del betabloqueante frente a mantenimiento del fármaco), los valores que se obtuvieron fueron de 14,29 [intervalo de confianza (IC) del 95% = 13,91-14,67] y 12,24 (IC del 95% = 11,86 - 12,61) ml/kg/min para la retirada del betabloqueante y para el mantenimiento del betabloqueante, respectivamente, y la diferencia se estimó en +2.05 ml/kg/min (IC del 95% = 1.68–2.42, p<0.001) (figura 3, tabla 6). La interacción del tratamiento con el período de tiempo no fue significativa, demostrando la ausencia de un efecto de período (p = 0,928).

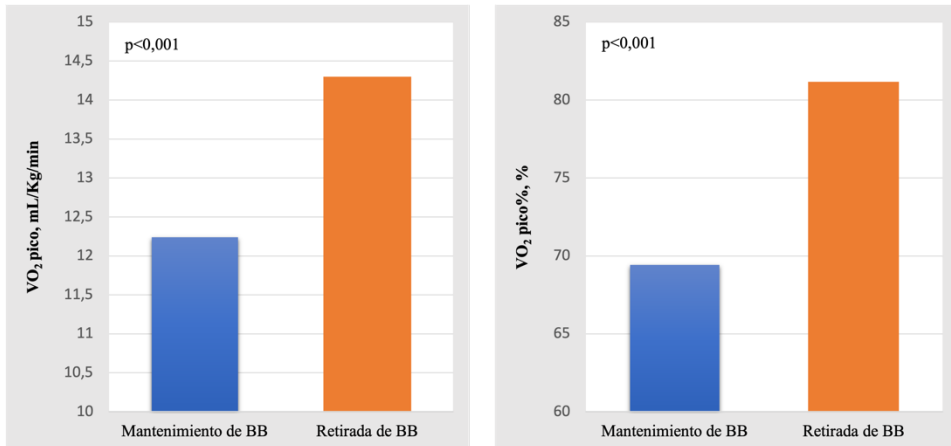
Tabla 6. Objetivo primario en el global del estudio: cambios en el VO₂ pico y el VO₂ pico%

| | Global | | |
|---|------------------------|------------------------|----------|
| | Retirada BB | Mantenimiento BB | p-valor |
| VO₂ pico (ml/kg/min) ± IC del 95% | 14,29(13,91-14,67) | 12,24 (11,86 - 12,61) | p <0.001 |
| VO₂ pico% (%) ± DE | 81,12% (77,67 - 84,57) | 69,43% (65,99 - 72,88) | p <0,001 |

Las variables continuas se presentan como mediana (rango intercuartílico), variables categóricas y porcentajes.

DE, Desviación estándar; IC, Intervalo de confianza; BB, betabloqueantes; VO₂ pico, consumo pico de oxígeno; VO₂ pico%, porcentaje del valor predicho de consumo pico del VO₂.

Figura 3. Objetivo primario: cambios en el VO₂ pico y en el VO₂ pico%.



BB, betabloqueantes; VO₂ pico, consumo pico de oxígeno; VO₂ pico%, porcentaje del valor predicho de consumo pico del VO₂.

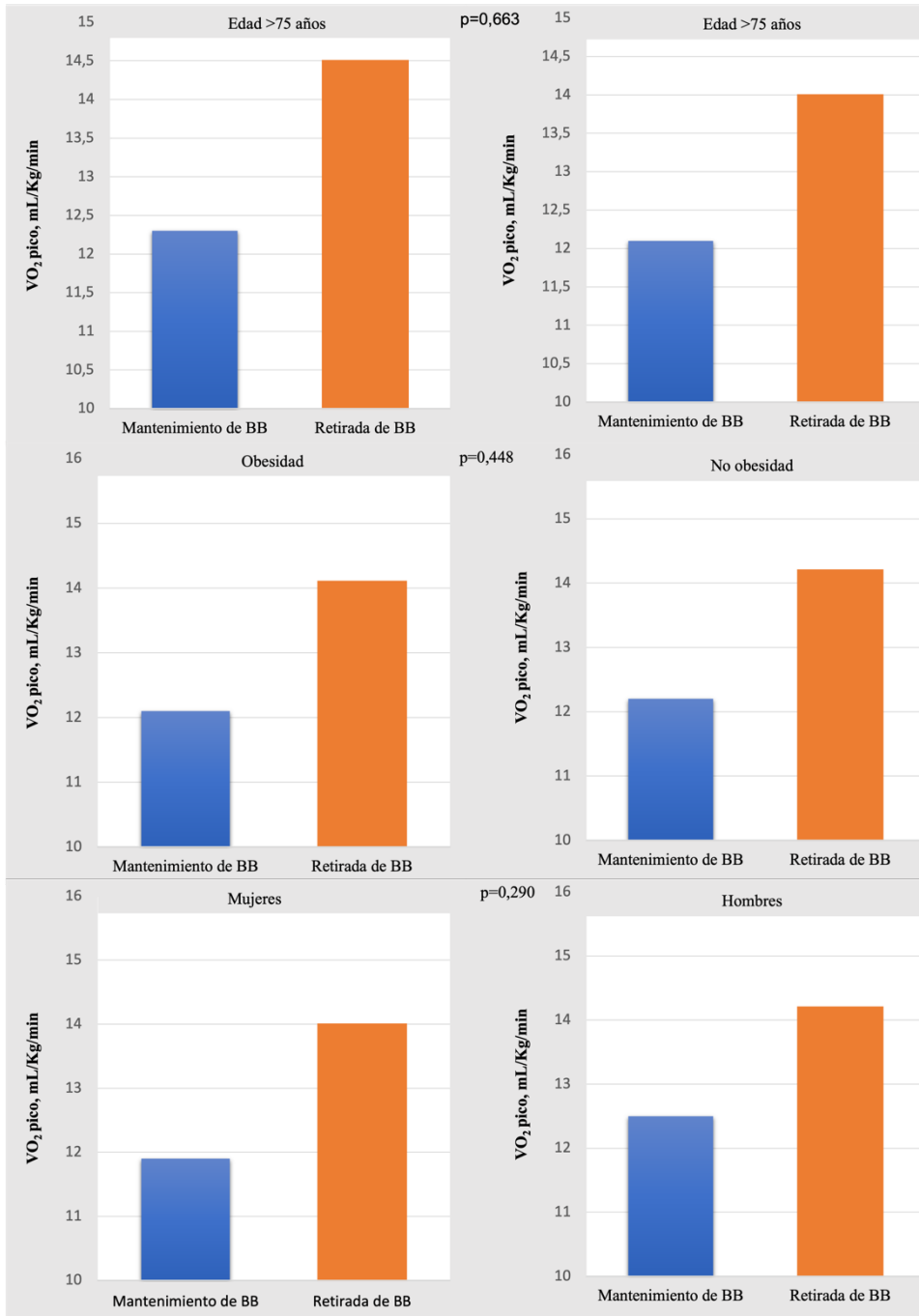
Los hallazgos fueron semejantes, cuando se estudió el VO₂ pico%. El VO₂ pico% para la retirada y la continuación de los betabloqueantes en la **rama A** fue de $78,06 \pm 21,53\%$ y $74,26 \pm 12,17\%$, respectivamente (Δ : $+13,12 \pm 13,76$, $p < 0,001$). Asimismo, las estimaciones para el **brazo B** fueron de $84,51 \pm 23,32\%$ y $64,94 \pm 22,37\%$ para la retirada del betabloqueante y el mantenimiento del betabloqueante, respectivamente (Δ : $+10,25 \pm 18,48$, $p = 0,0143$). (tabla 5)

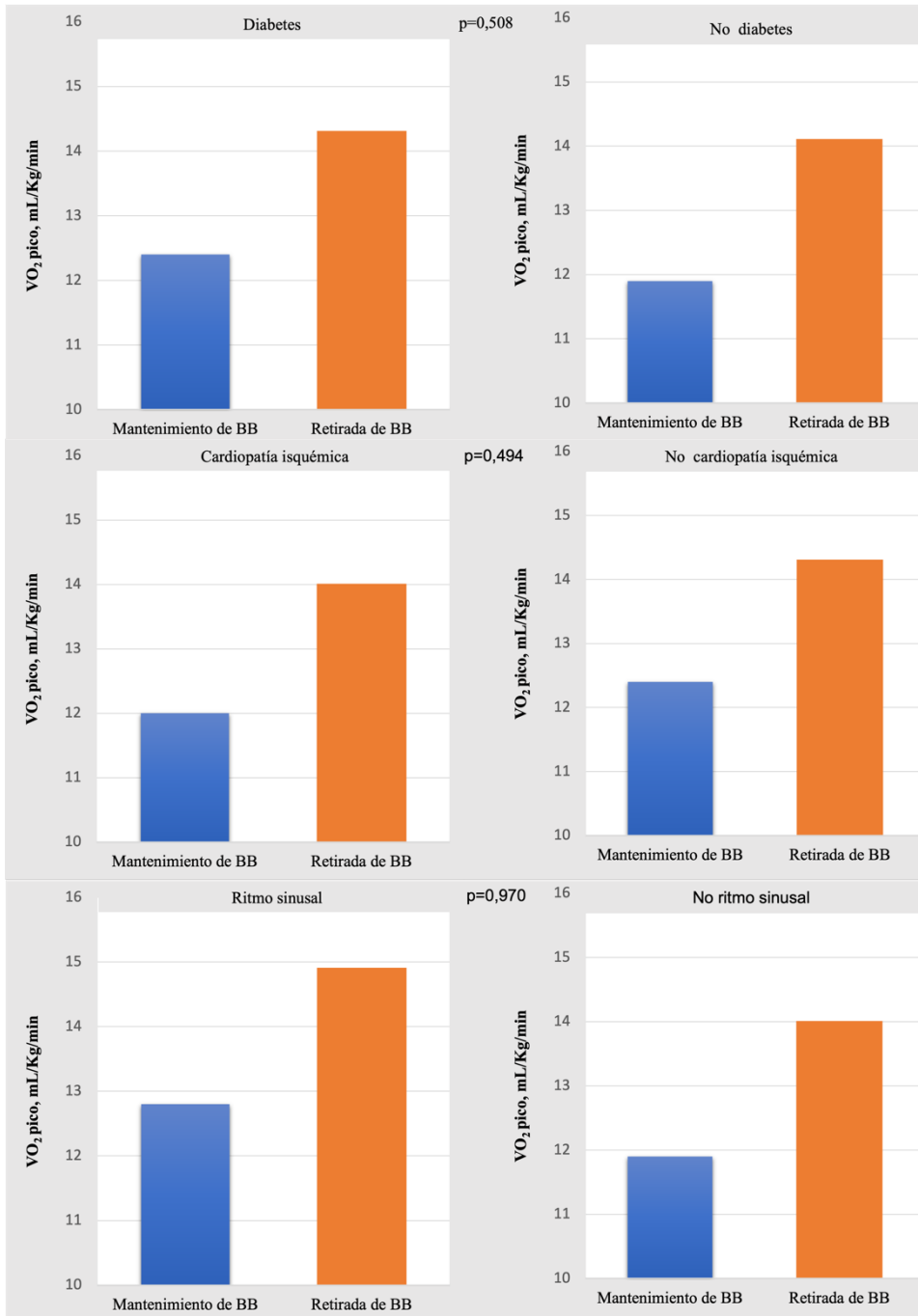
Se estimó el valor del VO_2 pico% de forma global entre las dos secuencias (retirada del betabloqueante frente a mantenimiento del fármaco) y se obtuvo valores de 81,12% (IC del 95% = 77,67 a 84,57) y de 69,43% (IC del 95% = 65,99 a 72,88) para la retirada de los betabloqueantes y la continuación de los betabloqueantes respectivamente. Esta diferencia se estimó en un 11,68% (IC del 95% = 7,10-16,27; $p < 0,001$) (figura 3). La interacción del tratamiento con el período tampoco fue significativa ($p = 0,796$) (figura 3, tabla 6)

Análisis de subgrupos

El efecto fue homogéneo en el objetivo primario en los grupos pre-especificados como edad (< 75 vs ≥ 75 años), sexo, obesidad, diabetes, etiología isquémica y ritmo sinusal. (figura 4)

Figura 4: cambios en el VO₂ pico en los subgrupos pre-especificados.





BB, betabloqueantes; VO_2 pico, consumo pico de oxígeno

5.3 *Objetivos secundarios*

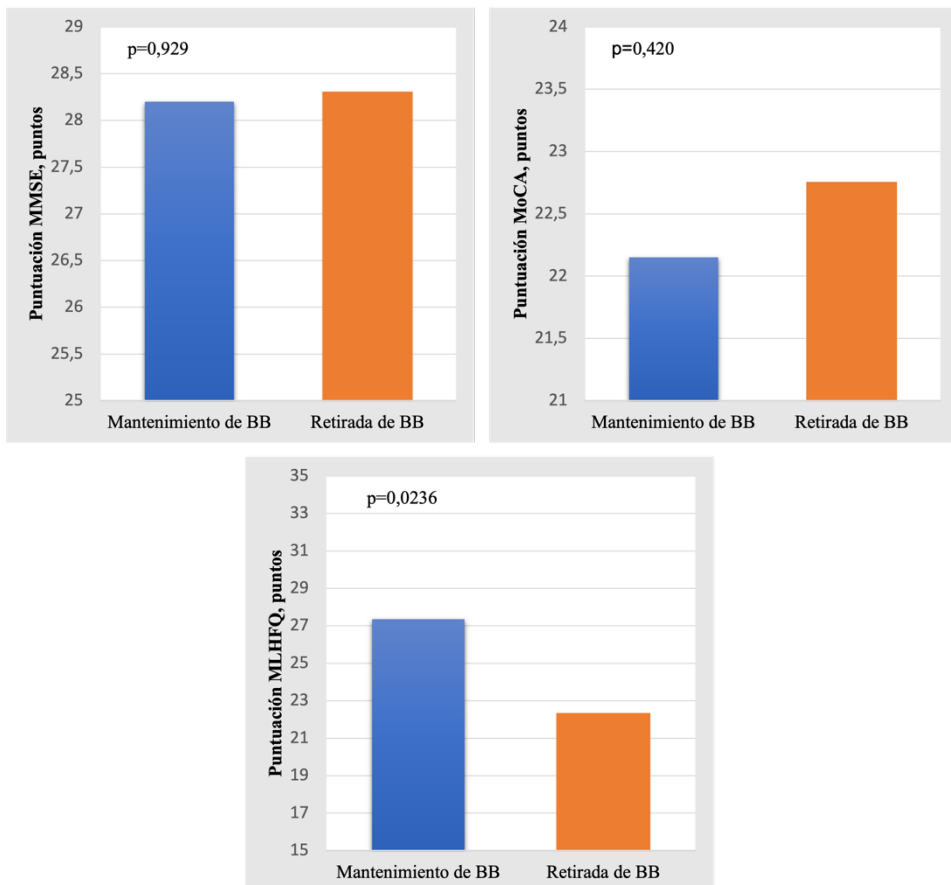
5.3.1 Frecuencia cardiaca

La FC máxima (FCmax) en el ejercicio se incrementó significativamente cuando se retiraron los betabloqueantes. La FCmax en la fase de retirada de betabloqueantes y de mantenimiento de betabloqueantes fue de 127 y 97 lpm, respectivamente ($p < 0,001$). Se encontró una correlación significativa y positiva entre el aumento del VO_2 pico (ΔVO_2 pico) y el incremento de la FCmax ($\Delta FCmax$) al comparar ambas estrategias, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,357 ($p = 0,015$). Debido a la correlación significativa entre ΔVO_2 pico y $\Delta FCmax$, se realizó un análisis de mediación, en el que se pretendía analizar la magnitud del efecto de la retirada del tratamiento betabloqueante en el VO_2 pico y si se debió a un efecto indirecto consecuencia del $\Delta FCmax$ en el ejercicio. El análisis de mediación mostró que los cambios simultáneos en el la FCmax representaron el 36% de la respuesta de VO_2 pico a la estrategia de tratamiento ($p = 0,006$).

5.3.2 Puntuación en el MLHFQ, MMSE y MoCA

Se halló una disminución significativa en la puntuación del cuestionario MLHFQ en el grupo de retirada de betabloqueante (22,3 versus 27,4; $p = 0,024$). Por el contrario, no se encontraron diferencias en las puntuaciones de MMSE y MoCA entre las dos ramas de tratamiento (Figura 5)

Figura 5. Objetivos secundarios: cambio en las puntuaciones medias de los tests cognitivos y de calidad de vida

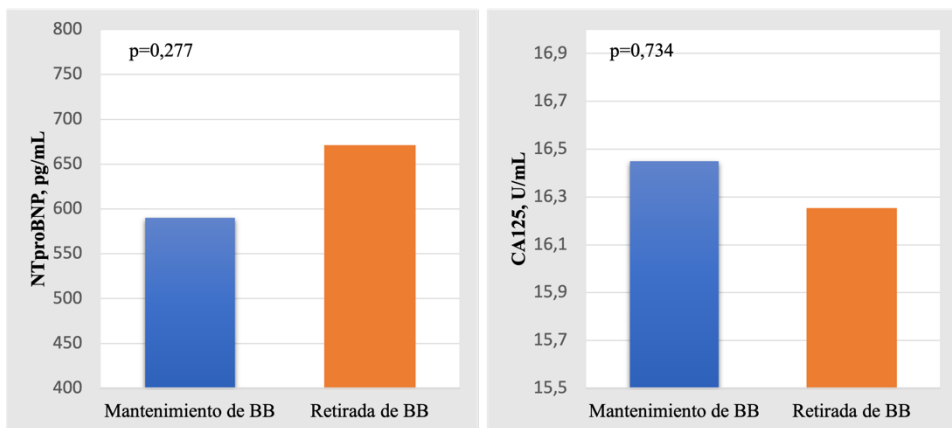


BB, betabloqueantes; *MLHF*, Minnesota living with heart failure questionnaire; *MMSE*, Mini-Mental State Examination; *MoCA*, Montreal Cognitive Assessment

5.3.3 Biomarcadores plasmáticos

NT-proBNP y CA125 no difirieron entre ambas estrategias de tratamiento (Figura 6)

Figura 6. Objetivos secundarios: cambios en los niveles medios de biomarcadores.

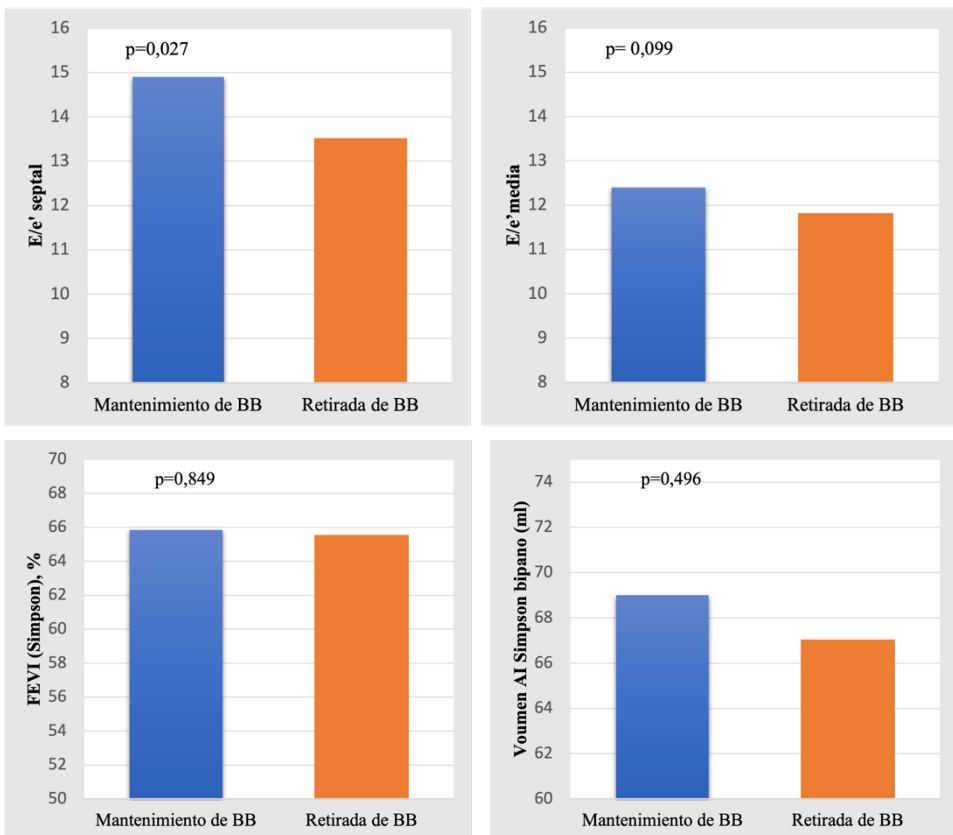


BB, betabloqueantes; *CA125*, antígeno carbohidratado 125; *E/e'*, cociente entre la velocidad máxima y la velocidad diastólica precoz de la onda E mitral; *NT-proBNP*, N-terminal pro-tipo-B péptido natriurético.

5.3.4 Parámetros ecocardiográficos.

La relación E/e' septal disminuyó significativamente cuando se retiraron los betabloqueantes. No obstante, no se encontraron cambios en otros parámetros diastólicos como (E/e' lateral o E/e medio) ni en los diámetros, volúmenes y función sistólica del ventrículo izquierdo y o en el volumen auricular izquierdo. (figura 7)

Figura 7. Objetivos secundarios: cambios en los parámetros ecocardiográficos.

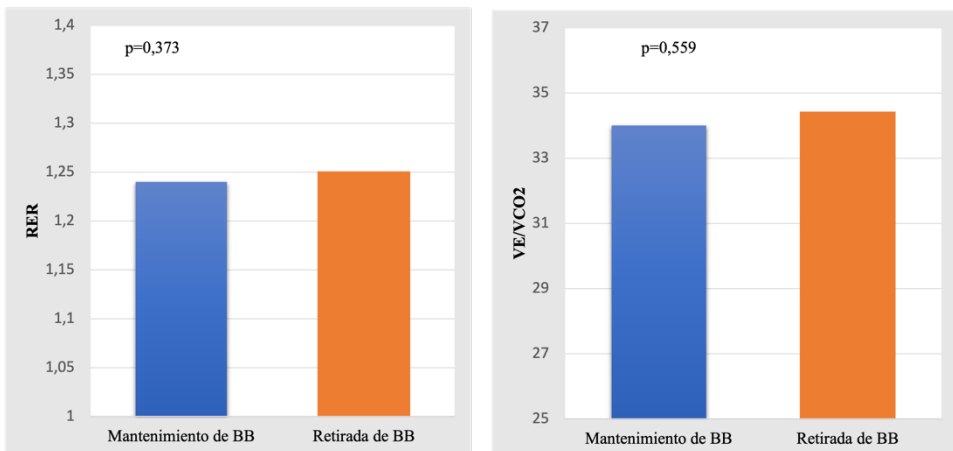


AI, aurícula izquierda; BB, betabloqueantes; E/e', cociente entre la velocidad máxima y la velocidad diastólica precoz de la onda E mitral; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo

5.3.5 Parámetros de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar

No se observaron diferencias entre los parámetros estudiados como el VE/VCO_2 y el RER (figura 8)

Figura 8. Objetivos secundarios: cambios en los parámetros de la CPET.



BB, betabloqueantes; RER, cociente máximo entre CO_2 espirado/ O_2 consumido, VE/VCO_2 , pendiente de la relación entre la ventilación minuto y la eliminación de CO_2 .

5.3.6 Seguridad

Durante los 6 meses de seguimiento, no se notificó ningún exitus. En cuanto a los ingresos hospitalarios, en el primer mes se documentaron 3 ingresos de causa CV en 3 pacientes (2 en la rama A y 1 en la rama B); mientras que a los 6 meses se registraron 4 hospitalizaciones CV en 3 pacientes (2 en la rama A y 1 en la rama B). De esas 4 hospitalizaciones debidas a causa CV, 3 ocurrieron durante la secuencia A de aleatorización (58 días [32–350]) y 1 en la secuencia B (17 días [17– 17]; sería conveniente destacar que este último paciente retiró su consentimiento informado en la visita 2).

Por otra parte, no se registraron ingresos hospitalarios durante el período de 2 semanas de retirada de los betabloqueantes en ninguno de los dos brazos. No obstante, se documentaron dos episodios de FA (ambos cardiovertidos con éxito).

Finalmente, en la visita 5 se tomó la decisión de retirar el fármaco betabloqueante en 27 pacientes y mientras que la dosis se redujo al menos a la mitad en 19 pacientes.

6. DISCUSIÓN

En pacientes con ICFEp e incompetencia cronotrópica, la retirada de betabloqueantes mostró una mejoría a corto plazo de la capacidad funcional valorada a través del VO₂ pico. De forma paralela, también se observó una mejoría significativa en la calidad de vida y en los parámetros de disfunción diastólica. Hasta la fecha, el estudio PRESERVE-HR es el primer ensayo clínico que evalúa a corto plazo el efecto de la retirada de los fármacos betabloqueantes en un subgrupo de pacientes con IC e incompetencia cronotrópica. Nuestros resultados reflejan la importancia de llevar a cabo un manejo preciso en base a los distintos fenotipos de la ICFEp.

ICFEp: necesidad de una medicina de precisión

La prevalencia de la ICFEp está aumentando hasta alcanzar proporciones epidémicas, de tal forma que se está convirtiendo en el tipo predominante de IC en nuestra población. En comparación con la ICFeR, presenta un perfil distinto caracterizado por presentarse en pacientes de mayor edad, con más comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular, y predominancia del sexo femenino.^{11-17,23}

Hasta el momento, no se ha conseguido ninguna estrategia farmacológica eficaz para el tratamiento de la ICFEp, con la excepción de

los resultados obtenidos por la empagliflozina en el reciente estudio EMPEROR-preserved.⁸⁸ Probablemente esta falta de opciones terapéuticas esté relacionada con un conocimiento incompleto de la fisiopatología compleja y heterogénea de este síndrome.^{9,10,19,23} Históricamente, se asumía que la ICFEp era un concepto equivalente a “IC diastólica”; sin embargo, con el paso de los años se ha avanzado en el conocimiento fisiopatológico de la ICFEp, que supone algo más que una mera disfunción diastólica, siendo causada por múltiples factores que pueden desempeñar un papel relevante entre los que se encuentran la disfunción del ventrículo derecho, la pérdida de la contribución auricular activa al llenado ventricular, la hipertensión pulmonar, la disfunción endotelial, la alteración del músculo esquelético, la inflamación vascular sistémica, las anomalías cardiometabólicas y la incompetencia cronotrópica.³⁴⁻⁵⁶

Por tanto, podríamos asumir que los criterios tradicionales son insuficientes para un diagnóstico de precisión en la ICFEp que permita identificar el fenotipo fisiopatológico predominante. De hecho, los próximos pasos para el manejo de la ICFEp deberían ir dirigidos a conseguir nuevas herramientas que nos permitan la adecuada comprensión y subcategorización de los pacientes con ICFEp para así poder individualizar el tratamiento y lograr una medicina de precisión.

Incompetencia cronotrópica en la ICFEp

Hasta hace unos años, la ICFEp era considerada únicamente como un trastorno de la función diastólica del VI. No obstante, un conocimiento más profundo ha ayudado a reconocer otros mecanismos fisiopatológicos implicados^{23,48}; entre ellos se encuentra la ICr que se define como la incapacidad para aumentar adecuadamente la FC durante el ejercicio para así poder garantizar un correcto GC acorde con las demandas metabólicas. La ICr es un hallazgo frecuente en los pacientes con IC^{58,61,134}, que se relaciona con intolerancia al ejercicio, deterioro de la calidad de vida y mayor riesgo de eventos cardiovasculares^{58,61}. Desde el punto de vista fisiopatológico en el seno de la ICFEp, la ICr es un fenómeno complejo que podría deberse a alteraciones tanto del sistema nervioso autónomo como cardíacas, entre las que destacarían: a) reducción en la densidad de los receptores β a nivel cardíaco;^{135,136} b) desensibilización de los receptores β cardíacos a pesar de la presencia de niveles elevados de catecolaminas;^{74,75} y, c) el remodelado funcional del nodo sinusal, que provoca una reducción de la capacidad de reserva del mismo.^{76,136} Existe debate sobre si la causa de la incompetencia cronotrópica es debida a la capacidad funcional reducida durante el esfuerzo, o si por el contrario, es

secundaria al cese prematuro del ejercicio debido a las altas presiones de llenado del VI.¹³⁷

Betabloqueantes en el tratamiento de la ICFEp

El uso de los betabloqueantes en la ICFEp está ampliamente extendido, a pesar de no disponer de evidencia que recomiende su utilización. Sirva como ejemplo el elevado porcentaje de su uso en el estudio PARAGON, en el que un 79.5% de los pacientes recibían tratamiento con betabloqueantes¹⁰², así como el 86% de los reclutados en el reciente estudio EMPEROR-preserved.⁸⁸

Al analizar la bibliografía disponible sobre uso de betabloqueantes en la ICFEp se pueden resaltar las siguientes características: los estudios que han abordado este tema son en su mayoría observacionales y han incluido pacientes con FEVI entre 40-50%, lo que limita la extracción de conclusiones; además, no se ha demostrado una mejoría funcional ni una reducción de eventos adversos clínicos cuando se evalúan estudios más controlados, ni tampoco en un metaanálisis reciente de 11 estudios aleatorizados.¹²⁰

Esta falta de consenso sobre el beneficio de los betabloqueantes en la ICFEp puede atribuirse a la heterogeneidad fenotípica de este síndrome.

Muchos pacientes con ICFEp han sido tratados con betabloqueantes sin tener en cuenta su fenotipo clínico, y determinados factores que podrían contribuir al beneficio de dicho tratamiento, como la edad, el sexo, la presencia de angina estable, el tipo de ritmo, la FC basal, FC de reserva y la ICr, entre otros.

Mecanismos detrás de estos hallazgos

En los últimos años se ha cuestionado el beneficio de la reducción farmacológica de la FC en la ICFEp por generar un aumento del tiempo de llenado ventricular.⁴⁸

Como es sabido, la FC es un determinante clave del gasto cardiaco. Durante el esfuerzo máximo, en personas sanas, el VO_2 aumenta hasta 4 veces, mientras que la FC se incrementa 2.2 veces.^{58,120} Por otra parte, en los pacientes con ICFEp, Domínguez et al¹³⁴ demostraron que una respuesta cronotrópica atenuada durante la realización de la CPET se relacionaba con un menor VO_2 pico, lo que podría justificar la intolerancia al ejercicio y la reducción de la capacidad funcional que tan frecuentemente se observa en este perfil de pacientes.

Existen estudios experimentales que han demostrado que, en sujetos sanos, a través de la estimulación auricular (dentro de un rango fisiológico),

las FCs más altas se asocian con una reducción de los volúmenes sistólicos y diastólicos, mientras que el índice de incremento de presión intraventricular con respecto al tiempo (dP/dT), la pendiente de la relación presión/volumen telesistólico y el índice de contractilidad aumentan^{106,138}. Fisiológicamente, se podría explicar la presencia de volúmenes telesistólicos menores con FC más elevadas debido al aumento de calcio intracelular (el cual desplazaría hacia arriba e izquierda la relación de la presión/volumen telesistólica), mientras que la reducción de los volúmenes telediastólicos se explicaría por el acortamiento del ciclo cardiaco (principalmente a expensas de la diástole con la consecuente disminución del tiempo de llenado), la disminución de la contribución auricular en el llenado y los cambios en la postcarga. Secundariamente a la reducción de los volúmenes sistólicos, se genera también una disminución de las presiones diastólicas que podría justificarse por el aumento del retroceso elástico (incluyendo la torsión cardiaca, que es la responsable del llenado por succión)^{106,139}.

Watchter et al⁸⁰ evaluó los efectos hemodinámicos del aumento de la FC a través de la estimulación auricular en pacientes con ICFEp. Los autores comprobaron que en el grupo de la intervención existía una disminución de las presiones telediastólicas de VI junto con una reducción

de los volúmenes telediastólicos y telesistólicos y del volumen latido. Dado que la presión telediastólica del VI disminuye de forma sustancial con las elevaciones de la FC en la ICFEp, es probable que la reducción de la FC en reposo pueda aumentar las presiones de llenado. Esto, junto con la probable reducción del gasto cardiaco condicionada por la disminución de la FC (cuya relación con éste se ve atenuada en este perfil de pacientes cuando presentan incrementos de la misma), es obviamente indeseable y sugiere que FC más elevadas en reposo podrían aportar beneficios hemodinámicos.¹⁰⁶ Asimismo, en los pacientes con ICFEp, se cree que las FCs más altas podrían generar un beneficio sobre el grado de rigidez sistólica, puesto que suelen tener una menor reserva contráctil y probablemente unas tasas de relajación basal más altas.¹⁰⁶

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, en nuestro estudio encontramos una asociación significativa y positiva entre el aumento de la FC pico durante el ejercicio y el incremento de la VO₂ pico, similar a la descrita previamente por otros autores^{58,61,140}

Más allá de los efectos cronotrópicos negativos de los β -bloqueantes, algunos autores también han sugerido que los fármacos frenadores pueden tener efectos perjudiciales sobre el lusitropismo dependiente del ejercicio al prolongar el llenado diastólico, aumentar los volúmenes y las presiones

ventriculares y aumentar las presiones centrales. En conjunto, estos mecanismos pueden reducir aún más la capacidad de ejercicio y podrían empeorar la IC.^{137,141,142}

Implicaciones clínicas y futuras líneas de estudio

Según nuestros hallazgos, la retirada de los betabloqueantes en pacientes con ICFEp e incompetencia cronotrópica podría posicionarse como una estrategia terapéutica para mejorar la capacidad funcional a corto plazo. Consideraremos que, puesto que la ICr es altamente prevalente en muchos pacientes con ICFEp que reciben tratamiento con betabloqueantes^{58,61,122}, una proporción no desdeñable de pacientes podrían beneficiarse de su retirada.

En un estudio de Takano et al¹⁴³ se evaluó mediante CPET la relación entre la ICr y la toma de betabloqueantes. Se incluyeron un total de 375 pacientes ambulatorios remitidos para su participación en un programa de rehabilitación cardíaca. Es interesante puntualizar que los pacientes debían encontrarse en ritmo sinusal, así como que la ICr se definió según la fórmula clásica y que no se registró si los pacientes padecían IC; no obstante, se analizaron los resultados según el valor de BNP con un punto de corte de 80 pg/ml. Los pacientes con ICr y toma de

betabloqueantes presentaron un VO_2 pico menor que los pacientes sin incompetencia cronotrópica, independientemente de si estaban en tratamiento o no con betabloqueantes. En pacientes con BNP >80 pg/ml bajo tratamiento BB también se observó un VO_2 pico menor que en los pacientes sin toma de BB y BNP menor de 80 pg/ml. Otro estudio examinó el efecto de la retirada de los betabloqueantes sobre los biomarcadores cardiacos en 22 pacientes con ICFEp y NTproBNP > 300 pg/ml. A pesar de tratarse de un pequeño estudio observacional, se demostró una reducción significativa del NTproBNP tras el cese de dicha medicación. Los autores proponen que esta reducción, sugiere que los betabloqueantes podrían exacerbar los efectos hemodinámicos de la disfunción diastólica.¹⁴²

En el presente trabajo seleccionamos cuidadosamente una población con ICFEp en fase de estabilidad clínica, en tratamiento con betabloqueantes, con FC basal <75 lpm e incompetencia cronotrópica establecida tras un CPET. Es importante remarcar que nuestros resultados no deben extrapolarse al resto de subtipos de la ICFEp.

Debido a la falta de evidencia en el tratamiento y el diagnóstico complejo en la ICFEp, los futuros estudios deberían ir enfocados hacia una mejor comprensión de la fisiopatología, y una definición correcta de la utilidad clínica de los betabloqueantes según la edad, el sexo, la FEVI, los

parámetros del ventrículo derecho, la capacidad funcional, las comorbilidades, el tipo de ritmo cardiaco, la FC y la incompetencia cronotrópica. Posiblemente algunas de estas características podrían modificar el uso de estos fármacos en los pacientes con ICfEp durante nuestra práctica clínica habitual. También necesitamos pruebas más sólidas sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo del cese de los betabloqueantes.

En el campo de la ICfEr, la medición de parámetros hemodinámicos y la generalización del uso de algoritmos de frecuencia adaptativa ha supuesto un beneficio considerable en los pacientes con incompetencia cronotrópica. Estos algoritmos se basan en la utilización de uno o más sensores, que han sido optimizados para corregir las imprecisiones del uso aislado de los acelerómetros iniciales. La estimulación auricular no ha mostrado los efectos adversos observados en diversos estudios con la estimulación ventricular, basados principalmente en la disincronía ventricular y la consiguiente reducción del volumen latido. No obstante, la mejoría en la capacidad de ejercicio supuesta en los pacientes con incompetencia cronotrópica en ICfEr ha mostrado resultados controvertidos en los ensayos clínicos disponibles debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, su tamaño muestral

reducido, las diversas formas de cuantificar la incompetencia cronotrópica, y la variabilidad en la configuración de los sensores utilizados y del tipo de respuesta programada, lo que ha podido contribuir a la ausencia de evidencia más robusta⁶¹. En lo que respecta a la ICfEp, el ensayo Rate-Adaptive Atrial Pacing In Diastolic Heart Failure (RAPID-H) (NCT02145351) aportará información sobre los efectos de la respuesta de frecuencia adaptativa en pacientes con marcapasos bicamerales.

Por último, es importante resaltar que para la valoración correcta de la incompetencia cronotrópica debemos asegurarnos de que el paciente ha alcanzado el esfuerzo máximo durante la realización de la prueba de esfuerzo, dado que existen causas como los problemas articulares, el dolor torácico, la falta de acondicionamiento físico, algunos fármacos, etc. que pueden limitar que se logre alcanzar la FC pico real. El método más adecuado para cuantificar el esfuerzo de un paciente de forma objetiva es a través de una CPET, ya que se acepta que un RER $\geq 1,05$ garantiza haber logrado esfuerzo máximo⁶¹. Por tanto, este estudio destaca el papel de las pruebas esfuerzo en la evaluación de la respuesta de la FC en la ICfEp y se afianza como una herramienta clave para la clasificación fenotípica y la mejora del tratamiento personalizado de estos pacientes. Nuestro estudio podría tener implicaciones clínicas debido a la alta prevalencia de pacientes

con ICFEp que reciben tratamiento con betabloqueantes¹¹³ y que se podrían beneficiar de su retirada. Finalmente, nuestros resultados destacan el papel de la ICr como un mecanismo fisiopatológico crucial en la ICFEp y, por tanto, pueden abrir nuevas vías terapéuticas que nos dirijan hacia una medicina de precisión en este campo.

Limitaciones del estudio

Es necesario señalar algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, los resultados obtenidos sólo deben aplicarse en pacientes con ICFEp en fase estable, con incompetencia cronotrópica, y predominantemente en ritmo sinusal, no pudiendo inferirse en otros escenarios clínicos o subgrupos de IC. En segundo lugar, el efecto neutral de la intervención en algunos objetivos secundarios podría verse explicado por un bajo poder estadístico en posible relación con un tamaño muestral reducido. En tercer lugar, no se valoró el pulso de oxígeno ni la escala de esfuerzo percibido para estudiar los cambios en los síntomas relacionados con la IC. Finalmente, el estudio no estaba diseñado para evaluar a medio y largo plazo el efecto de la retirada de los betabloqueantes sobre la capacidad funcional.

7. CONCLUSIONES

En este ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y cruzado que incluyó a pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada e incompetencia cronotrópica (PRESERVE-HR), la retirada de betabloqueantes nos permite generar las siguientes conclusiones:

- 1- La retirada de los betabloqueantes a corto plazo mejoró la capacidad funcional y la calidad de vida.
- 2- La mejoría de la capacidad funcional se tradujo en un aumento del consumo pico de oxígeno durante la realización de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar.
- 3- La calidad de vida medida a través del cuestionario de Minnesota living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) se incrementó en el grupo de la intervención.
- 4- Existe una relación directa entre el aumento de la frecuencia cardiaca y el incremento del consumo máximo de oxígeno durante la realización de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar.
- 5- Se observó una mejoría de los parámetros de disfunción diastólica, en concreto de la E/e' septal estimada a través de la realización de un ecocardiograma con doppler tisular.

- 6- La retirada de los betabloqueantes resultó segura.
- 7- Se necesitan más estudios para confirmar estos resultados, validar la eficacia y la seguridad de esta estrategia y esclarecer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes responsables de estos hallazgos.

8. ANEXO 1



Beta-blockers withdrawal in patients with heart failure with preserved ejection fraction and chronotropic incompetence: Effect on functional capacity rationale and study design of a prospective, randomized, controlled trial (The Preserve-HR trial)

Patricia Palau¹ | Julia Sellar² | Eloy Domínguez¹ | Inés Gómez^{3,4} | José María Ramón^{4,5} | Clara Sastre^{4,5} | Rafael de la Espriella⁴ | Enrique Santos^{4,5} | Gema Miñana^{4,5} | Francisco J. Chorro^{4,5} | José Ramón González-Juanatey^{3,4} | Julio Núñez^{4,5}

¹ISABIO, Universitat Jaume I, Castellón, Spain

²Cardiology Department, Hospital de Denia, Alicante, Spain

³Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, Spain

⁴CIBERCV, Madrid, Spain

⁵Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de València, Valencia, Spain

Correspondence

Dr. Julio Núñez Vilota, Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de València, Valencia, Spain.
 Email: yulnunez@gmail.com

Dr. Eloy Domínguez MFA, ISABIO, Universitat Jaume I, Castellón, Spain.
 Email: edominguezmfa@gmail.com

Abstract

Background: The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is complex and multifactorial. Chronotropic incompetence (CI) has emerged as a crucial pathophysiological mechanism. Beta-blockers, drugs with negative chronotropic effects, are commonly used in HFpEF, although current evidence does not support its routine use in these patients.

Hypothesis: We postulate beta-blockers may have deleterious effects in HFpEF and CI. This work aims to evaluate the short-term effect of beta-blockers withdrawal on functional capacity assessed by the maximal oxygen uptake (peakVO₂) in patients with HFpEF and CI.

Methods: This is a prospective, crossover, randomized (1:1) and multicenter study. After randomization, the clinical and cardiac rhythm will be continuously registered for 30 days. PeakVO₂ is assessed by cardiopulmonary exercise testing (CPET) at 15 and 30 days in both groups. Secondary endpoints include quality of life, cognitive, and safety assessment. Patients with stable HFpEF, functional class New York Heart Association (NYHA) II–III, chronic treatment with beta-blockers, and CI will be

Abbreviations: CI, chronotropic incompetence; CPET, cardiopulmonary exercise testing; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFES, heart failure with reduced ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; PeakVO₂, peak aerobic oxygen uptake; QoL, quality of life.

Patricia Palau and Julia Sellar contributed equally to this study.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2020 The Authors. *Clinical Cardiology* published by Wiley Periodicals, Inc.

enrolled. A sample size estimation [α : 0.05, power: 90%, a 20% loss rate, and delta change of mean peakVO2: +1.2 mL/kg/min (SD \pm 2.0)] of 52 patients is necessary to test our hypothesis.

Results: Patients started enrolling in October 2018. As January 14th, 2020, 28 patients have been enrolled. It is projected to enroll the last patient at the end of July 2020.

Conclusions: Optimizing therapy that improves functional capacity remains an unmet priority in HFpEF. Deprescribing beta-blockers in patients with HFpEF and CHL seems a plausible intervention to improve functional capacity. This trial is an attempt towards precision medicine in this complex syndrome.

Total registration: ClinicalTrials.gov: NCT03871803.

KEYWORDS

chronotropic incompetence, exercise capacity, heart failure with preserved ejection fraction, quality of life

1 | INTRODUCTION

Heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF) is a heterogeneous syndrome that is the predominant form of HF in western countries.¹⁻⁴ Chronotropic incompetence (CI), defined as the inability to increase heart rate during exercise adequately, is commonly present (ranging from 20 to 75%) in HFpEF patients.⁵⁻¹² Furthermore, CI has been proposed as a pathophysiologic mechanism associated with poorer outcomes and decreased functional capacity in a subgroup of patients with HFpEF.^{6,10,13}

Data from current registries show a high proportion (ranging from 50% to 80%) of beta-blockers prescription in HFpEF patients regardless of the heart rhythm.¹⁴⁻¹⁶ Nevertheless, there is no well-established evidence endorsing the effect of beta-blockers. For instance, recent studies suggested that patients with an ejection fraction of 50% or greater did not see any benefits from receiving beta-blockers.¹⁶⁻¹⁷ Even more, the evidence is misleading stratifying patients with HFpEF across CI status.

When CI is present, beta-blockers may have negative effects on functional capacity and other surrogates of the disease severity by exacerbating the CI. Thus, we hypothesize that deprescribing beta-blockers in this particular scenario will translate into an improvement in short-term maximal functional capacity. The purpose of this randomized controlled study is to evaluate the short-term effects of beta-blockers withdrawal on the functional capacity, cognitive function, and quality of life (QoL) in patients with HFpEF and documented CI.

The primary endpoint of the study is absolute and relative changes in peak oxygen uptake (peakVO2) at 15-day after the intervention. The secondary endpoints are (a) 15-day absolute changes in cognitive function assessed by the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCa) (b) 15-day absolute changes in echocardiogram parameters (E/E' ratio and left atrial volume index) (c) 15 days absolute changes in QoL assessed by Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHF) and (d) 15 days absolute and relative changes in prognostic biomarkers

(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide -NT-proBNP- and serum carbohydrate antigen 125-CA125).

Safety endpoints include the composite event of the total number of episodes of acute HF hospitalizations, total episodes of worsening HF not requiring hospitalization or mortality at 6 months.

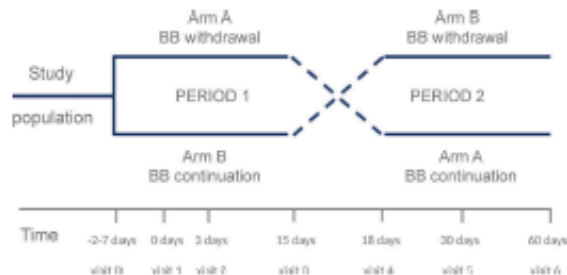
2 | METHODS

2.1 | Study design

This study is designed as a multicenter, prospective, controlled, randomized, two-arms, cross-over, efficacy trial. The population includes patients with the diagnosis of stable HFpEF according to criteria of the European Society of Cardiology¹⁸ and New York Heart Association functional (NYHA) class III/IV. A computer-generated randomization sequence previously designed will be used to allocate participants (in a 1:1 ratio) to receive: (a) withdrawal of beta-blocker followed by beta-blocker reintroduction in two periods of 15 days; or (b) continuation of beta-blocker followed by beta-blocker withdrawal in two periods of 15 days. A summary of the study design is described in Figure 1. The study will be conducted in two centers in Spain. Discounting the time due to staggered entry, the total duration of a patient's follow-up will be 6 months. All patients will provide signed informed consent before randomization. The research ethics committee approves the protocol of our center following the principles of the Declaration of Helsinki and national regulations.

2.2 | Study population sampling

Candidate patients will be selected from the outpatient HF-clinic of the Hospital Clínico Universitario of Valencia-Spain and Hospital Clínico Universitario de Santiago-Spain. Treatment will be following current guidelines¹⁸ and HF educational programs of each institution. Briefly,

FIGURE 1 Flow chart for patient inclusion and follow-up. BB, beta-blockers

HFpEF is defined as the presence of: (a) symptoms and signs of HF with normal ($\geq 50\%$) left ventricular ejection fraction (LVEF); (b) elevation of natriuretic peptides; and (c) increase in LV wall thickness and/or increased left atrial (LA) size as a sign of increased filling pressures. Inclusion and exclusion criteria are summarized in Table 1. Inclusion criteria require the presence of CH after performing the cardiopulmonary exercise testing (CPET). The chronotropic index is equal to heart rate at peak exercise – resting heart rate / (220 – age) – resting heart rate.²⁸ CH is defined as a chronotropic index < 0.62 .

2.3 | Intervention

2.3.1 | Eligibility assessment and screening visit

After reviewing the inclusion/exclusion criteria and signing the informed consent form, a comprehensive medical history, physical examination, anthropometry, and examination tests will be performed by two blinded cardiologists to patients' allocation groups. The examination tests will include an electrocardiogram (ECG), two-dimensional transthoracic echocardiography, CPET, cognitive assessment by MMSE and MoCA, QoL assessment by MLHF, continuous ECG recording during the first 30-day and blood samples for a panel of baseline biomarkers.

Finally, if the patients fulfill all the inclusion criteria (including CH assessed by CPET) and any exclusion criteria (including a valid CPET without signs of ischemia), are randomized in a 1:1 ratio to one of the following interventions: (a) A-arm: beta-blockers withdrawal; or (b) B-arm: beta-blockers continuation.

2.3.2 | Treatment intervention and visits

Following screening (visit 0) and randomization (visit 1) visits, the procedures across treatment arms are:

A-arm: Patients allocated to this arm are instructed to reduce by half the dose of beta-blocker (Figure 1). The patients will be advised for potential adverse effects and instructed to contact with outpatient's clinics of HF if any adverse effect occurs. Patients will be

TABLE 1 Inclusion and exclusion criteria

| Inclusion criteria | Exclusion criteria |
|--|---|
| Stable symptomatic heart failure (NYHA functional class III) during the last month. | Inability to perform a valid baseline exercise test |
| Diagnostic criteria of HFpEF according to ESC guidelines: (a) symptoms and signs of HF (b) left ventricular ejection fraction $> 50\%$ by Simpson method (c) NT-proBNP > 125 pg/mL in the last month (d) at least one additional criterion: 1. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE); and/or 2. diastolic dysfunction | Significant primary pulmonary disease, including pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary disease or chronic obstructive pulmonary disease Patient with prior history of left ventricular ejection fraction $< 50\%$ History of an acute coronary syndrome in the previous 12 months |
| Adults > 18 years old | Effort angina or signs of ischemia during CPET |
| Previous admission for acute heart failure | Significant primary moderate to severe valvular disease |
| Previous treatment with beta-blockers during the last 3-month | Any other comorbidity with a life expectancy lower than 1 year Chronic treatment with digoxin or calcium channel blockers |
| Chronotropic incompetence assessed by CPET, defined as: $[(HR_{max} - HR_{rest}) / (220 - age)] - (HR_{rest}) < 0.62$ | HR at rest > 75 bpm Uncontrolled blood pressure, defined as systolic blood pressure > 140 mmHg and/or diastolic blood pressure > 90 mmHg. |

Abbreviations: CPET, cardiopulmonary exercise testing; ESC, European Society of Cardiology; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HR_{max}, heart rate at maximum effort; HR_{rest}, heart rate at rest; LAE, left atrial enlargement; LVH, left ventricular hypertrophy; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association.

checked in 3 days (visit 2) by a cardiologist. If clinically stable, the patients are instructed to withdraw the beta-blocker and repeat all the procedures of the study at 15 days (visit 3). After visit 3, the

patients initiate the previous half dose of beta-blockers. Patients are visited at 18 days (visit 4). If clinically stable, the patient will increase to the previous dose of the beta-blocker and repeat all the examination tests at 30 days (visit 5).

8-arm: Patients allocated to this arm will continue with the same treatment and re-visited 3 days after (visit 2) (Figure 1). All of the study procedures repeated at 15 days (visit 3) and, after them, the patients are instructed to reduce by the half dose of beta-blocker. Likewise, the patients are advised for potential adverse effects and instructed to contact outpatient HF-clinics of HF if any adverse effect occurs. Patients are re-visited in 3 days (at 18 days, visit 4) and if clinically stable, the patient withdraws the beta-blocker and repeats all the examination tests at 30 days (visit 5).

At visit 5, the responsible cardiologist will assess all the examination test and individually decide the convenience of beta-blockers reintroduction or withdrawal in both arms. A cardiologist of the HF-unit will clinically evaluate all patients at 60-day after randomization (visit 6). Additional visits will be permitted according to the patient's clinical status and will be registered.

2.4 | Study procedures

A scheme of procedures along the visits is presented in Figure 1.

2.4.1 | Cardiopulmonary exercise testing

Maximal functional capacity is evaluated with an incremental and symptom-limited cardiopulmonary exercise testing (CORTEX Metamax 3B) on a bicycle ergometer, beginning with a workload of 10 W and increasing gradually in a ramp protocol at 10-W increments every 3 minutes. We define maximal functional capacity when the patient stops pedaling because of symptoms, and the respiratory exchange ratio (RER) is ≥ 1.05 . During exercise, patients will be continuously monitored with 12-lead electrocardiogram and blood pressure measurements every 2 minutes. Gas exchange data and cardiopulmonary variables are averaged every 10 seconds values. PeakVO₂ is considered the highest value of VO₂ during the last 20 seconds of exercise. The VE/VCO₂ slope is determined by measuring the slope across the entire course of exercise.²⁰ Each subject will undergo three tests (at baseline, 15 days, and 30 days).

2.4.2 | Echocardiography

Two-dimensional Doppler echocardiogram is performed under resting conditions. Each subject will undergo three examinations (at baseline, 15 days, and 30 days). All parameters, including those Doppler parameters, are measured according to current guidelines of the European Society of Echocardiography.²¹

2.4.3 | Cognitive assessment by MMSE and MoCa

MMSE and MoCa tests will be used to assess the cognitive abilities and evaluate the impact of the intervention on cognitive function.²² Each subject will undergo three tests (at baseline, 15 days, and 30 days). Overall scores will be analyzed.

2.4.4 | Health-related QoL

MLHF questionnaire²³ will be used to assess the impact of the intervention on QoL. Each subject will undergo three tests (at baseline, 15 days, and 30 days).

2.4.5 | Continuous ECG recording

The heart rhythm and rate are continuously recorded during 30 days by remote monitoring systems integrated into clothing (Nuuba Suite License).

2.4.6 | Serum biomarkers

Three blood samples (at baseline, 15 days, and 30 days) are collected under standardized conditions for biomarkers' profiling. Prognostic biomarkers in HF will be analyzed:²⁴ NT-proBNP and CA125 will be measured by electrochemiluminescence immunoassay.

2.5 | Sample size calculation

The null hypothesis of the study is that the mean peakVO₂ absolute differences from baseline to 15 days after the withdrawal of beta-blockers will be similar. The sample size determination for this study assumes two-sided testing at the 0.05 significance alpha level. Because this is a randomized clinical trial, we assume no difference in peakVO₂ at baseline among the two arms. Based on a prior study of our group in HFpEF, we assume eligible patients will have a mean (SD) peakVO₂ of 10 \pm 2.8 mL/kg/min.⁸ Along the same line, and based on prior studies about the deleterious effects of heart rate slowing in HFpEF patients, we speculate a blocker withdrawal will increase peak VO₂ about 10%. With this data in mind, we assume a mean change of 1.2 mL/kg/min and a common SD of 2.0.^{8,25-26} A clinical meaningful change according a recent HFA position paper that consider significant clinical changes of peakVO₂ those greater than 6% when baseline peakVO₂ is lower than 14 mL/min/1.73 m².²⁷

Assuming an allocation ratio of 1:1, a total of 42 patients (21 patients per group) would provide 90% of power at a significance alpha level < 0.05. Assuming 20% of withdrawals or losses to follow-up, a total of 26 patients per arm (52 patients) will be enrolled. The software used for sample size calculation was "ncomp4" from Stata 14.1.

2.6 | Statistical plan

Continuous variables will be presented as mean \pm SD or median [interquartile range–IQR] as appropriate; categorical variables as percentages. All statistical comparisons will be made under the intention-to-treat principle. A repeated-measures analysis of variance (ANOVA) will be used for the comparisons of continuous outcomes among the two-intervention groups. The interaction group \times time-points will be tested to unveil any effect of time (15 and 30 days) on the magnitude of the intervention. Only in the event of imbalance in baseline characteristics, repeated-measures analysis of covariance (ANCOVA) will be used. A two-sided *P*-value of <0.05 will be considered to be statistically significant for all analyses. All analyses will be performed with Stata 14.1.

3 | RESULTS: CURRENT STATUS

The ethics committee approved the protocol of our center, following the principles of the Declaration of Helsinki and national regulations. The protocol is registered at EudraCT (2017-005077-39) and ClinicalTrials.gov (NCT03873803). Patients started enrolling in October 2018. As of January 14th, 2020, a total of 28 were enrolled. We expect to finish the inclusion at the end of July 2020.

The median (IQR) age of patients included is 74.3 (68–77) years, 19 (67.9%) are women, and 28 (100%) were previously admitted for acute heart failure. Median (IQR) of NT-proBNP is 922 (397–201.6) pg/mL.

4 | DISCUSSION

4.1 | Background and rationale

HFpEF is a complex and heterogeneous clinical syndrome characterized by exercise intolerance, markedly reduced functional capacity,^{2,3,27} normal left ventricular ejection fraction ($>50\%$), and evidence of diastolic dysfunction and left atrial enlargement.^{1,28} Despite being a contemporary challenge, the pathophysiological mechanisms of impaired exercise capacity and poor quality of life in these patients are not yet entirely clarified.^{29,30} Among cardiac mechanisms, CHI has been proposed as a pathophysiological mechanism associated with poorer exercise capacity in a subgroup of patients with HFpEF.^{8–9} Along this same line, recent evidence has shown that CHI is frequently present (ranging from 20% to 75%) in HFpEF patients.^{8,11}

From epidemiological perspective, patients with HFpEF are usually older, predominantly females and with high prevalence of other cardiovascular comorbid conditions such as atrial fibrillation, hypertension, and renal dysfunction^{1–4} which in the end contribute to reduced exercise tolerance, and may explain the high proportion (ranging from 50% to 60%) of beta-blockers prescription in HFpEF patients.^{31,32} Nevertheless, emerging evidence suggests that pharmacological heart rate lowering is not beneficial in patients with preserved ejection fraction.^{28–27} In this regard, the proposed

pathophysiological mechanism of pharmacological heart rate lowering in HFpEF patients is the prolongation of the filling of the cardiac chambers, which increases filling pressure, left ventricular diastolic wall stress and central arterial pressure.¹²

To date, there is no convincing evidence to support the beneficial effects of beta-blockers prescription in HFpEF patients.^{23–26} A recent meta-analysis suggests a clinically beneficial effect of beta-blockers in patients with HF and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$; however, the evidence to those with left ventricular ejection fraction $>50\%$ is limited.²⁷ Recently, a recent secondary study from TOPCAT showed that for patients with an EF of 50% or greater, beta-blocker use was associated with an increased risk of HF hospitalizations but not CVD mortality.²⁸ However, no prior randomized clinical trial has explored the effects of beta-blocker withdrawal on functional capacity in HFpEF patients with documented CHI.

4.2 | Biological plausibility

Currently, no study has evaluated the acute hemodynamic effects of beta-blockers in HFpEF.¹² However, clinical experience with these agents provides some insights. In this sense, some authors have suggested that prolonged diastolic filling related to heart rate lowering increases ventricular pressures in HFpEF patients.^{17,28} Interestingly, beta-blocker cessation would translate into a reduction in end-diastolic pressure, as has been recently suggested with a decrease in natriuretic peptides following beta-blockers withdrawal.²⁸

Another potential beneficial effects of beta-blockers withdrawal on HFpEF patients with CHI stand out: (a) increase in heart rate response during exercise which may be considered as a compensatory mechanism for maintaining cardiac output in patients with significant diastolic dysfunction; and (b) amelioration of delayed memory retrieval in cognitively impaired patients,²⁹ and (c) attenuation arterial central pressures at rest and during exercise.¹²

4.3 | Feasibility and future implications

HFpEF is a heterogeneous syndrome in which no pharmacological therapy has shown promising results. Identifying those HFpEF patients with CHI could help us to characterize the different phenotypes of this syndrome and optimize medical treatment. In this regard, beta-blockers withdrawal could represent a treatment option in those patients with documented CHI. This strategy is an attempt to move forward into precision medicine in HFpEF by identifying the CHI phenotype and treating it accordingly.

5 | CONCLUSION

To date, there is no evidence about the benefit of beta-blockers in HFpEF patients, even less in those with documented CHI. In this randomized controlled trial, we aim to evaluate the effects of beta-

blocker withdrawal on short-term functional capacity in stable HFrEF patients.

FUNDING

This work was supported by grants from the Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto Carlos III (PI17/01424) cofounded with EDRF funds and CIBER Cardiovascular (16/11/00420 and 16/11/00224).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no potential conflict of interests.

ORCID

Eloy Domínguez <https://orcid.org/0000-0001-7583-8818>

Gema Milana <https://orcid.org/0000-0001-8777-2588>

Julio Núñez <https://orcid.org/0000-0003-1672-7119>

REFERENCES

- Lam CS, Doral E, Knight-Krainer E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:18-28.
- Abbate A, Anesi R, Abouzaid N, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: refocusing on diastasis. *Int J Cardiol*. 2015;179:430-440.
- Santos E, Valero E, Moliner A, et al. Burden of recurrent hospitalizations following an admission for acute heart failure: preserved versus reduced ejection fraction. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:239-246.
- Dhingra A, Garg A, Kaur S, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11:354-365.
- Borjesson BA, Melnikovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114:1238-1247.
- Brubaker PH, Jao KC, Stewart KP, Fray B, Moore B, Kilman DW. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *J Cardiopulm Rehabil*. 2006;26:86-89.
- Borjesson BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:845-854.
- Domínguez E, Palau P, Núñez J, et al. Heart rate response and functional capacity in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018;5:579-585.
- Phan TT, Shiu GN, Abargula K, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2013;6:29-34.
- Klein DJ, Katz DH, Bussalini-Nelson L, Sanchez CL, Strzelczyk TA, Shah SJ. Association of chronic kidney disease with chronotropic incompetence in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2015;116:1093-1000.
- Wang J, Fang F, Yip GW, et al. Importance of chronotropic response and left ventricular long-axis function for exercise performance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2016;202:339-343.
- Meyer M, Rambo DM, LeWinter M. Pharmacological heart rate lowering in patients with a preserved ejection fraction—review of a falling concept. *Heart Fail Rev*. 2017;23:99-106. <https://doi.org/10.1007/s10745-017-9680-1>.
- Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S, Bavishi C, Laurent S. When an increase in central systolic pressure overrides the benefits of heart rate lowering. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:754-762.
- Zahn B, Lund LH, Laroché C, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018;39:277-284.
- Silverman DN, Plante TB, Infeld M, et al. Association of β -blocker use with heart failure hospitalizations and cardiovascular disease mortality among patients with heart failure with a preserved ejection fraction: a secondary analysis of the TOPCAT trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e1916593.
- Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers in heart failure collaborative group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:26-35.
- Meyer M, LeWinter MM. Heart rate in heart failure with preserved ejection fraction: time to slow β -blocker use? *Circ Heart Fail*. 2019;12:e006213.
- Panikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
- Brubaker PH, Kilman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences and management. *Circulation*. 2011;123:1010-1020.
- Anesi R, Myers J, Anesi SS, Varughese EB, Pabary MA. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest*. 2003;124:720-727.
- Pekala WJ, Tashiro C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-2550.
- Hawkins MJ, Gathright EC, Gamble J, et al. The MoCA and MMSE as screeners for cognitive impairment in a heart failure population: a study with comprehensive neuropsychological testing. *Heart Lung*. 2014;43:462-468.
- Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probenecid. Probenecid Multicenter Research Group. *Am Heart J*. 1992;124:1017-1025.
- Núñez J, Núñez E, Sanchis J, et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;21:592-120.
- Corraads VM, Meira M, Kamp O, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELAND study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:219-225.
- Pel N, Skovarsky N, Mahmood M, et al. Effect of selective heart rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;132:1719-1725.
- Cori U, Agostoni PG, Anker SD, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:3-15.
- Haykowsky M, Brubaker P, Kilman D. Role of physical training in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9:101-106.
- Shah SJ, Zile MR, Lv H, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2016;134:73-90.
- Borjesson BA. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*. 2014;78:20-32.

blocker withdrawal on short-term functional capacity in stable HFrEF patients.


FUNDING

This work was supported by grants from the Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto Carlos III (PI17/01424) cofounded with EDRF funds and CBER Cardiovascular (16/11/00420 and 16/11/00224).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no potential conflict of interests.

ORCID

Eloy Domínguez  <https://orcid.org/0000-0001-7583-8818>

Gema Milana  <https://orcid.org/0000-0001-8777-2588>

Julio Núñez  <https://orcid.org/0000-0003-1672-7179>

REFERENCES

- Lam CS, Dosal E, Knight-Krainer E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2015;13:18-28.
- Abbate A, Anesi R, Abouzaki N, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: refocusing on diastolic. *Int J Cardiol*. 2015;179:430-440.
- Santos E, Valero E, Molle A, et al. Burden of recurrent hospitalizations following an admission for acute heart failure: preserved versus reduced ejection fraction. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:219-244.
- Chingys A, Garg A, Hour S, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11:354-365.
- Borjagin BA, Melnikovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114:2138-2147.
- Brubaker PH, Joo KC, Stewart KP, Fray B, Moore B, Kitman DW. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *J Cardiopulm Rehabil*. 2006;26:86-89.
- Borjagin BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular nerve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:845-854.
- Domínguez E, Palau P, Núñez E, et al. Heart rate response and functional capacity in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018;5:579-585.
- Phan TT, Shyu GN, Aborgula K, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:29-34.
- Klein DA, Katz DH, Buxstein-Nelson L, Sanchez CL, Stralynsky TA, Shah SJ. Association of chronic kidney disease with chronotropic incompetence in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2015;116:1093-1100.
- Wang J, Fang F, Yip GW, et al. Importance of chronotropic response and left ventricular long-axis function for exercise performance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2016;202:339-343.
- Meyer M, Rambo DM, LeWinter M. Pharmacological heart rate lowering in patients with a preserved ejection fraction-review of a falling concept. *Heart Fail Rev*. 2017;23:499-506. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9680-1>.
- Messeri FH, Rimoldi SF, Bangalore S, Bavishi C, Laurent S. When an increase in central systolic pressure overrides the benefits of heart rate lowering. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:754-762.
- Zehrf B, Lund LH, Laroche C, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018;39:4277-4284.
- Silverman DN, Plante TB, Infeld M, et al. Association of β -blocker use with heart failure hospitalizations and cardiovascular disease mortality among patients with heart failure with a preserved ejection fraction: a secondary analysis of the TOPCAT trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e1916598.
- Cleland JGF, Bunting KV, Fisher MD, et al. Beta-blockers in heart failure collaborative group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:26-35.
- Meyer M, LeWinter MM. Heart rate in heart failure with preserved ejection fraction: time to slow β -blocker use? *Circ Heart Fail*. 2019;12:e006213.
- Ponikvar P, Voors AA, Anker SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
- Brubaker PH, Kitman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences and management. *Circulation*. 2011;123:1050-1059.
- Anesi R, Myers J, Adam SS, Varughese EB, Pribazdy MA. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest*. 2003;124:720-727.
- Palau P, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-2550.
- Hawkins MA, Gathright IC, Garbad J, et al. The MoCA and MMSE as screeners for cognitive impairment in a heart failure population: a study with comprehensive neuropsychological testing. *Heart Lung*. 2014;43:442-448.
- Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with heart failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J*. 1997;134:1017-1025.
- Núñez J, Núñez E, Sanchis J, et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;192:1-8.
- Conradi VM, Meira M, Kamp O, et al. Effects of the long-term administration of furosemide on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELAND study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:219-225.
- Pai N, Sivaswamy N, Mahmood M, et al. Effect of selective heart rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;132:1719-1725.
- Cori U, Agostoni PG, Anker SD, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:3-15.
- Haykowsky M, Brubaker P, Kitman D. Role of physical training in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;10:1-10.
- Shah SJ, Zile MR, Lv H, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2016;134:73-90.
- Borjagin BA. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*. 2014;78:20-32.

31. Pfeiffer M, Shah A, Borug II. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res*. 2019;124:1598-1617.
32. Felther MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-225.
33. Yamamoto K, Origasa H, Hori M, on behalf of the J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:110-118.
34. Patel K, Forrow GC, Bourdavo OJ, et al. Beta-blockers in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: data, dose, age, and outcomes. *Int J Geriatr*. 2014;173:393-405.
35. Edelmann F, Malai-Bright L, Gelbrich G, et al. Tolerability and feasibility of beta-blocker titration in HFpEF versus HFrEF: insights from the QIBS-ELD trial. *JACC Heart Fail*. 2015;6:140-149.
36. Martin N, Manoharan K, Thomas J, et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD012721.
37. Zheng SL, Chan FT, Nabeehacca AA, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104:407-415.
38. Numbler L, Silverman D, VanLunen P, et al. Beta-blocker cessation in stable outpatients with heart failure with a preserved ejection fraction. *J Geriatr*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jcardfail.2019.08.020>
39. Ghebria G, Lipka CJ. The influence of beta-blockers on delayed memory function in people with cognitive impairment. *Am J Alzheimer Dis Other Demen*. 2007;22:57-61.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Patou P, Sella J, Dominguez E, et al. Beta-blockers withdrawal in patients with heart failure with preserved ejection fraction and chronotropic incompetence: Effect on functional capacity rationale and study design of a prospective, randomized, controlled trial (The Preserve-HF trial). *Clin Cardiol*. 2020;41-7. <https://doi.org/10.1002/clc.23345>

9. ANEXO 2

Results: The prevalence of AF was 25.7% in HFpEF, 52.5% in HFmrEF, and 59.2% in HFefEF. We did not find association between AF and the type of HF globally. However, women ($n = 382$) had a positive association with atrial fibrillation versus men ($p = 0.012$). In all forms of HF, they also were older (mean of 74-3 years). Additionally, we found that women with HFmrEF had a strong association in re-admission during follow-up ($p = 0.028$). In the logistic regression analysis, women with AF and HFmrEF proved to be an independent predictor of rehospitalization during follow-up ($p = 0.001$, Odds ratio 0.6, CI 95% 0.44 – 0.81).

Conclusions: In terms of atrial fibrillation, we found that women were older, had more AF than men and had more rehospitalization during follow-up. In the HFmrEF group, we can conclude that AF should receive a focus approach and treatment in women with HFmrEF, which seems to be a particular population at risk. This situation rises some interesting questions; for example, could this group have some extra benefit with atrial ablation?

PS10

Beta-blockers withdrawal in patients with heart failure with preserved ejection fraction and chronotropic incompetence: effect on functional capacity rationale and study design of a controlled trial

J Julia Salazar Moyá¹; P Palau²; E Domínguez²; I Gómez²; JM Ramón³; C Sastru⁴; R De La Espinosa⁴; E Santas⁴; G Mirana⁴; FJ Chorro⁵; JR González-Juanstey⁶; C Arvesó⁷; C Nunez⁸; J Nunez⁹; ¹HOSPITAL MARINA SALUD, Denia, Spain; ²RSADIO, Universidad Jaume I, Castellón de la Plana, Spain; ³Universidad Hospital de Santiago de Compostela, Cardiology, Santiago de Compostela, Spain; ⁴Hospital Clínico Universitario, Cardiology, Valencia, Spain; ⁵Incliva, Cardiology department, Universidad de Valencia, CIBER, Valencia, Spain; ⁶Cardiology department, Hospital de la Ribera, Alzira, Spain;

On behalf of Preserva-HR

Funding Acknowledgements: Carlos III grant (PI17/1420)

Background: The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is complex and multifactorial. Chronotropic incompetence (CI) has emerged as a crucial pathophysiological mechanism. Beta-blockers, drugs with negative chronotropic effect, are commonly used in HFpEF, despite current evidence does not support its routine use in these patients. We postulate beta-blockers may have deleterious effects in HFpEF and CI. The aim of this work is to evaluate the short-term effect of beta-blockers withdrawal on functional capacity assessed by the maximal oxygen uptake (peak VO₂) in patients with HFpEF and CI.

Methods: This is a prospective, crossover, randomized (1:1) and multicenter study. After randomization, the clinical and cardiac rhythm will be continuously registered for 30 days. Peak VO₂ is assessed by cardiopulmonary exercise testing (CPET) at 15 and 30-day in both groups. Secondary endpoints include quality of life, cognitive, and safety assessment. Patients with stable HFpEF, functional class NYHA II-III, chronic treatment with beta-blockers, and CI will be enrolled. A sample size estimation [alpha 0.05, power: 90%, a 20% loss rate, and delta change of mean peak VO₂: +1.2 mL/kg/min (SD±2.0)] of 52 patients is necessary to test our hypothesis. The project is currently ongoing with 22 patients already randomized.

Conclusions: Optimizing therapy that improves functional capacity remains an unmet priority in HFpEF. Down-titrating beta-blockers in patients with HFpEF and CI seems a plausible intervention to improve functional capacity. This trial is an attempt towards precision medicine in this complex syndrome.

Ventricular Remodeling

PS12

Racial and ethnic differences in NT-proBNP concentrations and reverse cardiac remodeling in patients with systolic heart failure treated with sacubitril/valsartan

N Nasirun Ibrahim¹; IL Phua²; A Camacho³; D Bapat⁴; J Butler⁵; GM Fainan⁶; AS Maise⁷; MF Prascott⁸; CA Abbassi⁹; SD Solomon¹⁰; JL Januzzi¹¹; ¹Massachusetts General Hospital, Cardiology, Boston, United States of America; ²Wayne State University, Cardiology, Detroit, United States of America; ³University of Mississippi, Cardiology, Mississippi, United States of America; ⁴Duke University, Cardiology, Durham, United States of America; ⁵University of California San Diego, Cardiology, San Diego, United States of America; ⁶Novartis Pharmaceuticals, New Jersey, United States of America; ⁷Brighton and Women's Hospital, Cardiology, Boston, United States of America;

Funding Acknowledgements: Novartis

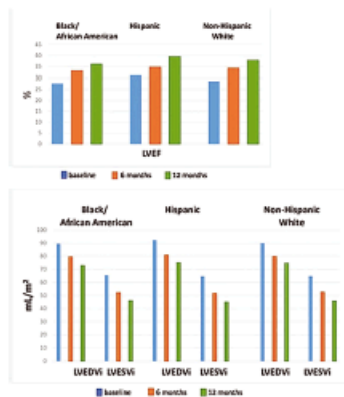
Background: Among patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFREF), treatment with sacubitril/valsartan reduces risk of cardiovascular death and/or hospitalization for HF and leads to reverse cardiac remodeling. Whether race affects N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations, and cardiac remodeling in patients receiving sacubitril/valsartan remains unknown.

Purpose: We compared differences in longitudinal changes in NT-proBNP, measure of cardiac remodeling, and KCCQ symptoms by race/ethnicity.

Methods: We compared baseline echocardiographic parameters and NT-proBNP, treatment achievement, and magnitude of reverse remodeling between Non-Hispanic Black, Hispanic and Non-Hispanic White patients initiated on sacubitril/valsartan (S/V) in the Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement and Ventricular Remodeling During Entresto Therapy for Heart Failure (PROVE-HF) Study.

Results: There were 178 Non-Hispanic Black, 117 Hispanic, and 487 Non-Hispanic White patients in PROVE-HF. Compared to Hispanic or Non-Hispanic White patients, Black patients were younger, had higher rates of hypertension, diabetes, and suffer non-ischemic etiology of HF. Black patients had higher blood pressure than the other groups at baseline. After initiation and titration of S/V, 73.0% of Black patients received target dose compared to 52.1% of Hispanic and 62.2% of Non-Hispanic White patients. Black and Hispanic patients had lower baseline NT-proBNP concentrations compared to Non-Hispanic White patients (570 vs 561 vs 1007 pg/mL) but all 3 groups showed lower NT-proBNP by 12 months after treatment with S/V (decreased by 47%, 29%, 36%, respectively). All three groups showed significant improvement in left ventricular ejection fraction (LVEF) and indexed LV end-diastolic and end-systolic volumes (LVEDVI, LVESVI) (Figure). Baseline values for NT-proBNP correlated differently with baseline values for LVEF, LVESVI, and LVEDVI across all 3 groups and in multi-process latent growth curves the rate of change in NT-proBNP relative to improvement in LV function also differed between groups. NT-proBNP change correlated with changes in Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score while the rate of change in echo measure did not. Treatment with S/V was well-tolerated by all three groups.

Conclusions: Changes in measures of reverse remodeling were significant yet varied between the racial/ethnic groups. Hispanic patients had higher baseline for LVEF and LVEDVI yet lower rates of change than Non-Hispanic Black and White patients. Additionally, Non-Hispanic Black patients had lower NT-proBNP concentrations yet demonstrated changes in measures of remodeling comparable or greater to Non-Hispanic White patients potentially highlighting key biological differences (PROVE-HF; NCT02887183).



Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction

PS13

Risk stratification in heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: the role of cardiopulmonary exercise testing

B Bruno Rocha¹; G Cunha¹; P Freitas¹; F Gama¹; P Lopes¹; MJ Andrade¹; C Strong¹; A Trahau¹; A Ventosa¹; CMT Aguiar¹; A Durazzo¹; M Mendes¹; ¹Hospital de Santa Cruz, Lisbon, Portugal;

Funding Acknowledgements: None to acknowledge.

Background: Cardiopulmonary exercise testing (CPET) is recommended in the evaluation of selected patients with Heart Failure (HF). Notwithstanding, its prognostic significance has mainly been ascertained in those with left ventricular

P510**Beta-blockers withdrawal in patients with heart failure with preserved ejection fraction and chronotropic incompetence: effect on functional capacity rationale and study design of a controlled trial**

J Julia Sella Moya¹; P Palau²; E Dominguez²; I Gomez³; JM Ramon⁴; C Sastre⁵; R De La Espriella⁴; E Santas⁴; G Minana⁴; FJ Chorro⁵; JR Gonzalez-Juanatey³; C Arveras²; C Nunez⁶; J Nunez⁵; ¹HOSPITAL MARINA SALUD, Denia, Spain; ²FISABIO. Universitat Jaume I, Castellon de la Plana, Spain; ³University Hospital of Santiago de Compostela, Cardiology, Santiago de Compostela, Spain; ⁴Hospital Clínico Universitario, Cardiology, Valencia, Spain; ⁵Incliva. Cardiology department. Universitat de Valencia. CIBER, Valencia, Spain; ⁶Cardiology department. Hospital de la Ribera., Alzira, Spain;

On behalf of: Preserve-HR

Funding Acknowledgements: Carlos III grant (PI17/01426)

Background: The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is complex and multifactorial. Chronotropic incompetence (ChI) has emerged as a crucial pathophysiological mechanism. Beta-blockers, drugs with negative chronotropic effect, are commonly used in HFpEF, despite current evidence does not support its routine use in these patients. We postulate beta-blockers may have deleterious effects in HFpEF and ChI. The aim of this work is to evaluate the short-term effect of beta-blockers withdrawal on functional capacity assessed by the maximal oxygen uptake (peak VO₂) in patients with HFpEF and ChI.

Methods: This is a prospective, crossover, randomized (1:1) and multicenter study. After randomization, the clinical and cardiac rhythm will be continuously registered for 30 days. Peak VO₂ is assessed by cardiopulmonary exercise testing (CPET) at 15 and 30-day in both groups. Secondary endpoints include quality of life, cognitive, and safety assessment. Patients with stable HFpEF, functional class NYHA II-III, chronic treatment with beta-blockers, and ChI will be enrolled. A sample size estimation [alfa: 0.05, power: 90%, a 20% loss rate, and delta change of mean peak VO₂: +1.2 mL/kg/min (SD±2.0)] of 52 patients is necessary to test our hypothesis. The project is currently ongoing with 22 patients already randomized.

Conclusions: Optimizing therapy that improves functional capacity remains an unmet priority in HFpEF. Deprescribing beta-blockers in patients with HFpEF and ChI seems a plausible intervention to improve functional capacity. This trial is an attempt towards precision medicine in this complex syndrome.

BETA-BLOCKERS WITHDRAWAL IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION AND CHRONOTROPIC INCOMPETENCE: EFFECT ON FUNCTIONAL CAPACITY RATIONALE AND STUDY DESIGN OF A CONTROLLED TRIAL

Sellier J¹, Palau P², Domínguez E², Gómez J³, Ramon JM⁴, Sastre C⁵, De La Espriella R⁴, Sartas E⁴, Minana G⁴, Chorro FJ⁶, González-Juanatey JR³, Avezas C², Nunez C⁵, Nunez J⁵. (1) Hospital Marina Salud, Dénia, Spain (2) FISABIO, Universitat Jaume I, Castellón De La Plana, Spain (3) University Hospital of Santiago de Compostela, Cardiology, Santiago De Compostela, Spain (4) Hospital Clínico Universitario, Cardiology, Valencia, Spain (5) Inliva, Cardiology department, Universitat de Valencia, CIBER, Valencia, Spain (6) Cardiology department, Hospital de la Ribera, Alzira, Spain

INTRODUCTION

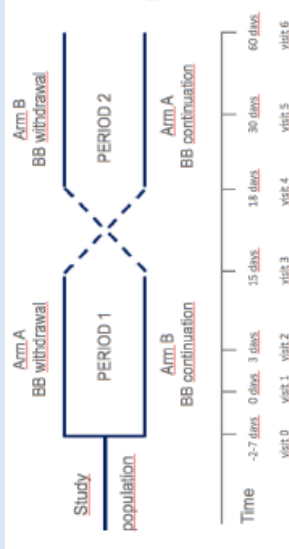
The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is complex and multifactorial. Chronotropic incompetence (ChI) has emerged as a crucial pathophysiological mechanism. Beta-blockers, drugs with negative chronotropic effect, are commonly used in HFpEF, despite current evidence does not support its routine use in these patients.

METHODS

This is a prospective, crossover, randomized (1:1) and multicenter study. After randomization, the clinical and cardiac rhythm will be continuously registered for 30 days. Peak VO₂ is assessed by cardiopulmonary exercise testing (CPET) at 15 and 30-day in both groups. Secondary endpoints include quality of life, cognitive, and safety assessment. Patients with stable HFpEF, functional class NYHA II-III, chronic treatment with beta-blockers, and ChI will be enrolled. A sample size estimation [alfa: 0.05, power: 90%, a 20% loss rate, and delta change of mean peak VO₂: +1.2 mL/kg/min (SD±2.0)] of 52 patients is necessary to test our hypothesis. The project is currently ongoing with 22 patients already randomized.

PURPOSE

We postulate beta-blockers may have deleterious effects in HFpEF and ChI. The aim of this work is to evaluate the short-term effect of beta-blockers withdrawal on functional capacity assessed by the maximal oxygen uptake (peak VO₂) in patients with HFpEF and ChI.



CONCLUSIONS

Optimizing therapy that improves functional capacity remains an unmet priority in HFpEF. Deprescribing beta-blockers in patients with HFpEF and ChI seems a plausible intervention to improve functional capacity. This trial is an attempt towards precision medicine in this complex syndrome.

No conflicts to declare

10. ANEXO 3



Centro Solicitante: FUNDACION HOSPITAL CLINICO UNVERSITARIO DE VALENCIA

Centro Realizador: INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA INCLIVA

Título: Retirada del Tratamiento Betabloqueante en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Función Sistólica Preservada e Incompetencia Cronotrópica. Efecto sobre la Capacidad Funcional

RESOLUCIÓN PROVISIONAL DE CONCESIÓN

Ayuda susceptible de ser cofinanciada por el FEDER*

Estado de Resolución Provisional de Concesión : CONCEDIDO

| PRESUPUESTO CONCEDIDO PROVISIONAL | | | | |
|-----------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| | 1ª ANUALIDAD | 2ª ANUALIDAD | 3ª ANUALIDAD | TOTAL |
| BIENES/SRV | 30.000,00 | 10.000,00 | 3.000,00 | 43.000,00 |
| PERSONAL | 0,00 | 30.000,00 | 30.000,00 | 60.000,00 |
| VIAJES | 0,00 | 1.000,00 | 1.000,00 | 2.000,00 |
| SUBTOTALES | 30.000,00 | 41.000,00 | 34.000,00 | 105.000,00 |
| Costes ind. 21,00 % | 6.300,00 | 8.610,00 | 7.140,00 | 22.050,00 |
| TOTALES | 36.300,00 | 49.610,00 | 41.140,00 | 127.050,00 |

PERSONAL CONCEDIDO PROVISIONAL CON CARGO AL PROYECTO

| Personal con Cargo | Concedido Provisional |
|------------------------|-----------------------|
| Personal facultativo | 1 |
| Personal de enfermería | 0 |


EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

| Nombre | Apellido 1 | Apellido 2 | Tipo | Ded. |
|---------------|------------|--------------|-------------|------------|
| ELOY | DOMINGUEZ | MAFE | Colaborador | UNICA |
| JULIO | NUÑEZ | VILLOTA | JP | UNICA |
| ANNA MIREIA | MOLLAR | FERNANDEZ | Colaborador | UNICA |
| PATRICIA | PALAU | SAMPIO | Colaborador | COMPARTIDA |
| CLAUDIA MARIA | BIANCHI | PEREZ- LOPEZ | Colaborador | UNICA |
| LAURA | LOPEZ | BUENO | Colaborador | UNICA |

RESOLUCIÓN PROVISIONAL DE CONCESIÓN

El Órgano instructor, visto el informe emitido por la Comisión de Selección, art. 9 de la Convocatoria AES 2017, regulada mediante la Resolución del Instituto de Salud Carlos III, de 20 de abril de 2017 (extracto publicado en el BOE 25/04/2017 - código BDNS 243490), en su reunión de 10 de octubre de 2017 y, de acuerdo con las disponibilidades presupuestarias, propone la financiación de la ayuda solicitada para la realización de su proyecto en los términos económicos indicados anteriormente. El presupuesto solicitado se ha modificado en el proceso de evaluación de acuerdo con la valoración económica de los objetivos propuestos y las limitaciones presupuestarias.

11. ANEXO 4

HFA PREMIUM ACCESS 

Effect on Maximal Functional Capacity of Betablockers Withdrawal in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Chronotropic Incompetence: Preserve-HR trial

🗣️ Session: **Late-Breaking Trials 3** ⬇️ 🏠 Event: **Heart Failure 2021 Online Congress** ⬇️

📂 Topic: **Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF)**

👤 Speaker: **Doctor J. Nunez Villota (Valencia, ES)** ⬇️

PRESENTATION

Effect on Maximal Functional Capacity of Betablockers Withdrawal in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Chronotropic Incompetence: Preserve-HR trial

Julia Seller^a, Patricia Palau^b, Eloy Domínguez^c, Clara Sastre^b, Ainoha Larumbe^a, Jose María Ramón^b, Rafael de La Espriella^b, Enrique Santas^b, Gema Miñana^b, Juan Sanchis^b, Alfonso Valle^a, Francisco Javier Chorro^b, Antoni Bayés-Genis^d, Julio Núñez^b

^a Cardiology Department, Hospital de Denia, Alicante, Spain

^b Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de València, Valencia, Spain.

^c Fisabio, Universitat Jaume I, Castellón, Spain.

^d Cardiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

EudraCT (2017-005077-39) and ClinicalTrials.gov (NCT03871803)

Heart Failure
ACCF/AHA/ESC 2021 

12. ANEXO 5

Effect of β -Blocker Withdrawal on Functional Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction



Patricia Palau, MD, PhD,^{1,2,3,4} Julia Selzer, MD,^{2,3,4} Eloy Domínguez, MD, PhD,⁵ Clara Sastre, RN,³ Jose María Ramón, RN,² Rafael de la Espriella, MD,² Enrique Santos, MD, PhD,² Gema Miñana, MD, PhD,^{2,4,6} Vicent Bodí, MD, PhD,^{2,4} Juan Sanchis, MD, PhD,^{2,4} Alfonso Valle, MD,³ F. Javier Chorro, MD, PhD,^{2,4} Pau Llíser, MD, PhD,^{4,7} Antoni Bayés-Genís, MD, PhD,^{4,8} Julio Núñez, MD, PhD^{2,4}

ABSTRACT

BACKGROUND Chronotropic incompetence has shown to be associated with a decrease in exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), yet β -blockers are commonly used in HFpEF despite the lack of robust evidence.

OBJECTIVES This study aimed to evaluate the effect of β -blocker withdrawal on peak oxygen consumption (peak V_{O_2}) in patients with HFpEF and chronotropic incompetence.

METHODS This is a multicenter, randomized, investigator-blinded, crossover clinical trial consisting of 2 treatment periods of 2 weeks separated by a washout period of 2 weeks. Patients with stable HFpEF, New York Heart Association functional classes II and III, previous treatment with β -blockers, and chronotropic incompetence were first randomized to withdrawing from (arm A: n = 26) versus continuing (arm B: n = 26) β -blocker treatment and were then crossed over to receive the opposite intervention. Changes in peak V_{O_2} and percentage of predicted peak V_{O_2} (peak $\text{V}_{\text{O}_2}\%$) measured at the end of the trial were the primary outcome measures. To account for the paired-data nature of this crossover trial, linear mixed regression analysis was used.

RESULTS The mean age was 72.6 ± 13.1 years, and most of the patients were women (59.6%) in New York Heart Association functional class II (66.7%). The mean peak V_{O_2} and peak $\text{V}_{\text{O}_2}\%$ were 12.4 ± 2.9 mL/kg/min, and $72.4 \pm 17.8\%$, respectively. No significant baseline differences were found across treatment arms. Peak V_{O_2} and peak $\text{V}_{\text{O}_2}\%$ increased significantly after β -blocker withdrawal (14.3 vs 12.2 mL/kg/min [$\Delta +2.1$ mL/kg/min]; $P < 0.001$ and 81.1 vs 69.4% [$\Delta +11.7\%$]; $P < 0.001$, respectively).

CONCLUSIONS β -blocker withdrawal improved maximal functional capacity in patients with HFpEF and chronotropic incompetence. β -blocker use in HFpEF deserves profound re-evaluation. (β -Blockers Withdrawal in Patients With HFpEF and Chronotropic Incompetence: Effect on Functional Capacity [PRESERVE-HR]; NCT03871803; 2017-005077-39) (J Am Coll Cardiol 2021;78:2042–2056) © 2021 The Authors. Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Liston to this manuscript's audio summary by Editor-in-Chief Dr. Valentina Fuster on JACC.org.

From the ¹Cardiology Department, Hospital Clínic Universitari, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínic Universitario de Valencia, Universitat de València, Valencia, Spain; ²Cardiology Department, Hospital de Denia, Alicante, Spain; ³Fisabio, Universitat Jaume I, Castellón, Spain; ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares, Madrid, Spain; ⁵Internal Medicine Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ⁶Cardiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; and the ⁷Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁸Dr Palau and Selzer contributed equally to this work.

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the [Author Center](#).

Manuscript received July 27, 2021; revised manuscript received August 27, 2021; accepted August 30, 2021.

ISSN 0735-1097

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.073>

The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is complex and multifactorial (1). Compared with control individuals matched for age, sex, and comorbidities, patients with HFpEF have significantly impaired exercise capacity (2). Chronotropic incompetence has emerged as a potential mechanism contributing to exercise functional capacity limitation in HFpEF (1-6).

β -blockers, drugs that blunt the chronotropic response, are frequently prescribed in patients with HFpEF despite no clinical evidence of their benefit (7). Indeed, recent trials in patients with HFpEF (8,9) revealed that more than 75% of patients are receiving β -blockers. Little information is available regarding the role of β -blockers on the pathogenesis of chronotropic incompetence in HFpEF and how β -blocker withdrawal modifies functional capacity in this subset of patients (10). Accordingly, we aimed to evaluate the effect of short-term β -blocker withdrawal on peak oxygen consumption (peak $\dot{V}O_2$) at maximal exercise in patients with HFpEF and chronotropic incompetence.

SEE PAGE 2057

METHODS

STUDY DESIGN. This study was a multicenter, investigator-blinded, randomized, crossover study consisting of 2 treatment periods of 2 weeks each (periods 1 and 2) and a washout period of 2 weeks between them. The study included patients with HFpEF, New York Heart Association (NYHA) functional class II and III/IV, and previous stable treatment with β -blockers. The study design was previously published (11).

The diagnosis of HFpEF was made according to the 2016 European Society of Cardiology Guidelines (7). All patients provided informed consent, and the research ethics committee approved the protocol following the principles of the Declaration of Helsinki and national regulations (Comitès de Ètica de la Investigació con Medicamentos de l'Hospital Clínic Universitari de València). All analyses were performed by an independent company (MedStat Consulting).

STUDY POPULATION. The eligibility of candidate patients was based on the following inclusion criteria: 1) adult patients aged >18 years with stable symptomatic HF with a NYHA functional class \geq II during the last month; 2) left ventricular ejection fraction (LVEF) >50% by the Simpson method and end-diastolic diameter <60 mm; 3) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) >125 pg/mL in the last month; 4) structural heart disease (left

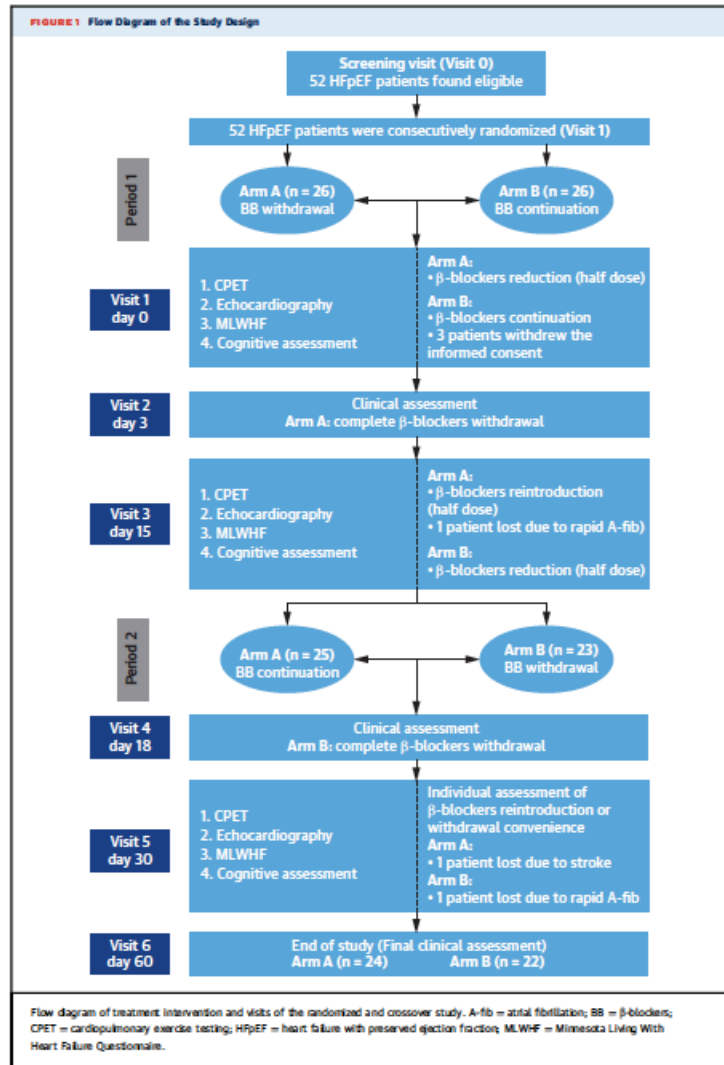
ventricle hypertrophy or left atrial enlargement) or diastolic dysfunction estimated by 2-dimensional echocardiography according to the 2016 European Society of Cardiology Guidelines (7); 5) a previous admission for acute HF; 6) previous treatment with stable dosages of β -blockers during the last 3 months; and 7) blunted heart rate (HR) response during a maximal cardiopulmonary exercise testing (CPET), defined as a chronotropic index <0.62 (chronotropic index = $[\text{HR}_{\text{peak exercise}} - \text{HR}_{\text{rest}}] / [220 - \text{age} - \text{HR}_{\text{rest}}]$) (4). Exclusion criteria were: 1) inability to perform a valid baseline exercise test; 2) significant primary moderate-to-severe valve disease; 3) unstable angina or history of an acute coronary syndrome in the previous 12 months; 4) effort angina or signs of ischemia during CPET; 5) uncontrolled arrhythmias or uncontrolled blood pressure during cardiopulmonary exercise testing; 6) significant primary pulmonary disease, including a history of pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary disease, or chronic obstructive pulmonary disease; 7) chronic treatment with digitalis, calcium channel blockers (verapamil or diltiazem), or ivabradine; 8) HR at rest >75 beats/min; and 9) any other comorbidity with a life expectancy <1 year.

INTERVENTION, Eligibility assessment, randomization, and initial visit. Patients who met the inclusion-exclusion criteria and signed the informed consent form were randomized 1:1 to 2 arms: arm A, for β -blocker withdrawal, or arm B, for β -blocker continuation. At the first visit (visit 1), a comprehensive medical history, physical examination, anthropometry, and examination tests were performed by 2 cardiologists blinded to the patients' allocation groups. The examination tests included an electrocardiogram, 2-dimensional transthoracic echocardiography, CPET, cognitive assessment by Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA), quality of life assessment by Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), continuous electrocardiogram recording during the first 30 days, and blood samples for a panel of baseline biomarkers. Researchers in charge of performing the CPET and the other study procedures, excluding clinical visits, were also blinded to treatment assignment.

Treatment intervention and visits. Following screening (visit 0) and randomization (visit 1, day 0)

ABBREVIATIONS
AND ACRONYMS

CPET = cardiopulmonary exercise testing
CV = cardiovascular
E/a' = ratio of mitral peak velocity of early filling (E) to early diastolic mitral annular velocity (a')
HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction
HR = heart rate
LVEF = left ventricular ejection fraction
NYHA = New York Heart Association
peak $\dot{V}O_2$ = peak oxygen consumption at maximal exercise
peak $\dot{V}O_2\%$ = percentage of predicted peak oxygen consumption at maximal exercise
RER = respiratory exchange ratio
 $\dot{V}CO_2$ = carbon dioxide production
VE = minute ventilation



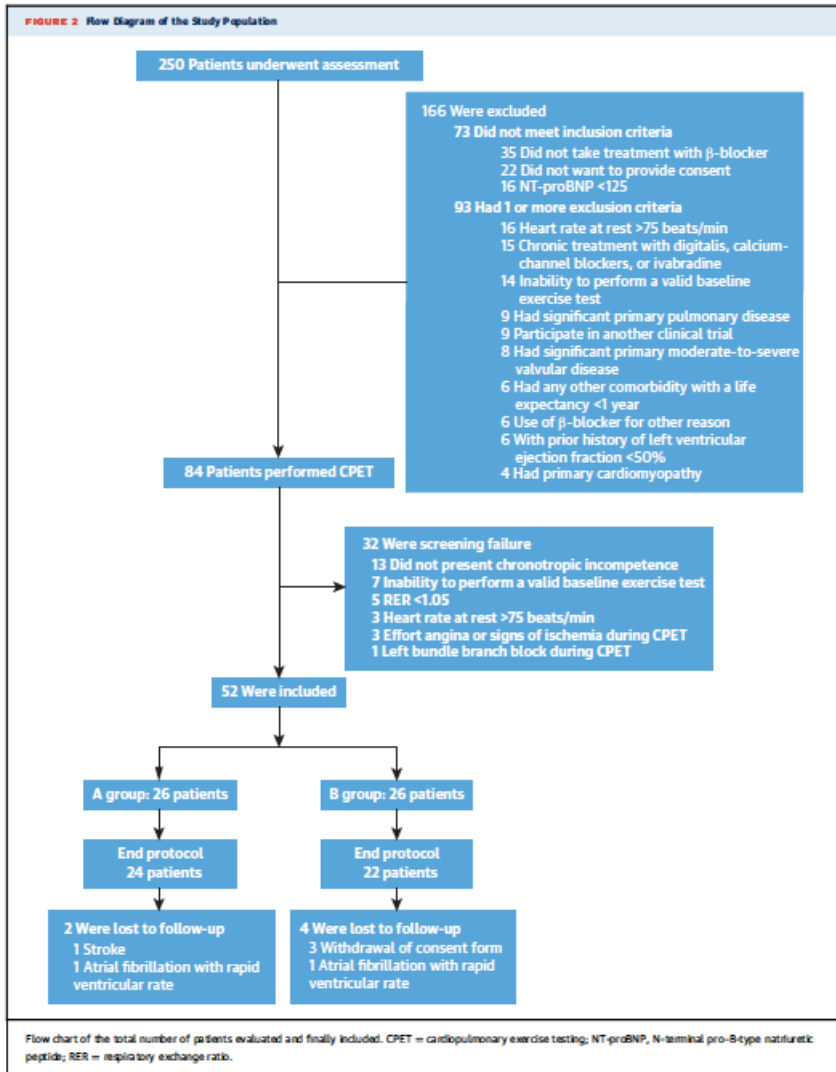
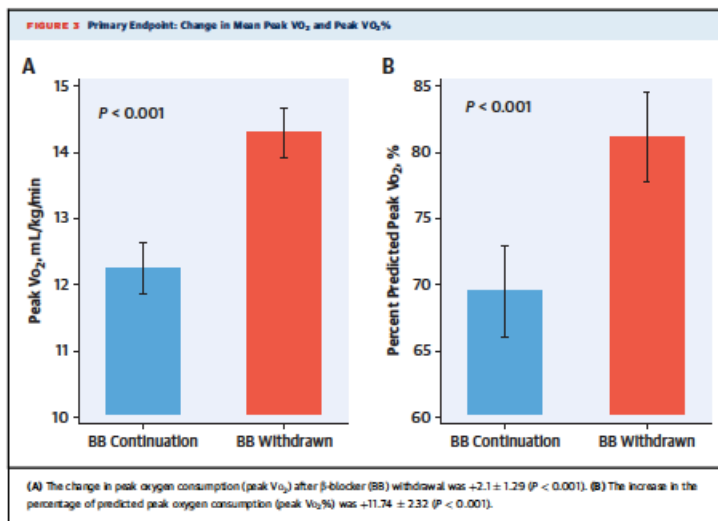


TABLE 1 Baseline Characteristics of the Patients Stratified by Randomization Arm

| | All Patients (N = 52, 100%) | Arm A (n = 26, 50%) | Arm B (n = 26, 50%) | P Value |
|--|--------------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| Demographic and medical history | | | | |
| Age, y | 74.5 (68.5-79.5) | 73 (68-77) | 76.5 (72-80) | 0.101 |
| Women | 31 (59.6) | 14 (53.9) | 17 (65.4) | 0.572 |
| BMI, kg/m ² | 31.1 ± 4.7 | 30.9 ± 5.3 | 31.3 ± 4.0 | 0.741 |
| Caucasian | 52 (100.0) | 26 (100.0) | 26 (100.0) | 1.000 |
| Previous admission for AHF | 52 (100.0) | 26 (100.0) | 26 (100.0) | 1.000 |
| Hypertension | 46 (88.5) | 22 (84.6) | 24 (92.3) | 0.668 |
| Diabetes mellitus | 21 (40.4) | 9 (34.6) | 12 (46.2) | 0.572 |
| Dyslipidemia | 37 (71.2) | 16 (61.5) | 21 (80.8) | 0.132 |
| Current smoker | 4 (7.7) | 4 (15.4) | 0 (0.0) | 0.110 |
| Prior smoker | 12 (23.1) | 6 (23.1) | 6 (23.1) | 1.000 |
| Prior history of IHD | 12 (23.1) | 7 (26.9) | 5 (19.2) | 0.743 |
| Prior history of stroke | 1 (1.9) | 1 (3.9) | 0 (0.0) | 1.000 |
| Prior history of atrial fibrillation | 20 (38.5) | 11(42.3) | 9 (34.6) | 0.776 |
| Prior history of COPD | 6 (11.5) | 5 (19.2) | 1 (3.9) | 0.191 |
| NYHA functional class II/IV | 18 (34.6) | 8 (30.8) | 10 (38.5) | 0.271 |
| Vital signs at rest | | | | |
| Heart rate, beats/min | 64.8 ± 8.8 | 64.9 ± 10.8 | 64.8 ± 8.8 | 0.531 |
| Systolic blood pressure, mm Hg | 123.4 ± 16.8 | 124.5 ± 14.2 | 122.4 ± 16.8 | 0.637 |
| Diastolic blood pressure, mm Hg | 65.6 ± 8.4 | 64.2 ± 8.0 | 67.1 ± 8.7 | 0.225 |
| Echocardiographic and electrocardiographic parameters | | | | |
| Left ventricular ejection fraction | 64.7 ± 7.1 | 63.8 ± 7.1 | 65.7 ± 7.0 | 0.338 |
| Left atrial volume index, mL/m ² | 39.8 ± 13.7 | 42.5 ± 16.3 | 37.1 ± 10.2 | 0.164 |
| Left ventricular mass index, g/m ² | 108.0 ± 31.6 | 108.1 ± 31.1 | 107.9 ± 32.7 | 0.984 |
| Septal E/e' ratio | 14.6 (12.3-19.1) | 14.3 (11.6-19.1) | 15.2 (13.4-18.5) | 0.486 |
| Left bundle branch block | 5 (9.6) | 2 (7.7) | 3 (11.5) | 0.638 |
| Atrial fibrillation at inclusion | 10 (19.2) | 7 (26.9) | 3 (11.5) | 0.291 |
| Laboratory values | | | | |
| Hemoglobin, g/dL | 13.3 ± 1.4 | 13.4 ± 1.7 | 13.1 ± 1.1 | 0.469 |
| eGFR, mL/min/1.73 m ² | 64.7 ± 21.2 | 67.2 ± 23.5 | 62.2 ± 18.8 | 0.399 |
| Serum sodium, mEq/L | 140.9 ± 3.1 | 140.5 ± 2.9 | 141.3 ± 3.3 | 0.304 |
| NT-proBNP, pg/mL | 400.5 (205.5-1,039.5) | 424 (234-1,294) | 344.5 (204-662) | 0.341 |
| CAT25, U/mL | 10 (7-14.5) | 10 (7.7-15) | 10 (7-14) | 0.653 |
| Cardiopulmonary exercise testing variables | | | | |
| Peak \dot{V}_{O_2} , mL/kg/min | 12.4 ± 2.9 | 12.2 ± 2.9 | 12.5 ± 2.9 | 0.687 |
| Peak \dot{V}_{O_2} % | 72.4 ± 17.8 | 67.6 ± 17.9 | 77.2 ± 16.6 | 0.051 |
| VE/VCO ₂ slope | 33.7 ± 5.4 | 34.1 ± 5.7 | 33.4 ± 5.1 | 0.644 |
| Respiratory exchange ratio | 1.2 (1.1-1.3) | 1.1 (1.1-1.3) | 1.2 (1.1-1.3) | 0.581 |
| Chronotropic index | 0.41 ± 0.14 | 0.40 ± 0.13 | 0.41 ± 0.16 | 0.842 |
| Heart rate at exercise peak, beats/min | 97.2 ± 14.7 | 97.1 ± 15.8 | 97.3 ± 13.9 | 0.956 |
| Quality of life and cognitive function variables | | | | |
| MLHFQ | 26 (11-40) | 25 (13-35) | 27 (11-40) | 0.869 |
| MoCA score | 20.7 ± 4.6 | 21.5 ± 4.0 | 19.8 ± 5.2 | 0.219 |
| MMSE score | 27.5 ± 2.3 | 28.0 ± 1.7 | 27.1 ± 2.7 | 0.173 |
| Medical treatment | | | | |
| ACE inhibitor or ARB | 39 (75) | 19 (73.1) | 20 (76.9) | 0.755 |
| Loop diuretics | 44 (84.6) | 21 (80.8) | 23 (88.5) | 0.781 |
| MRA | 6 (11.5) | 2 (7.7) | 4 (15.4) | 0.668 |
| Statins | 35 (67.3) | 18 (69.3) | 17 (65.4) | 1.000 |

Values are median (interquartile range), n (%), or mean ± SD.
 ACE = angiotensin-converting enzyme; AHF = acute heart failure; ARB = angiotensin receptor blocker; BMI = body mass index; CAT25 = serum cathepsin antigen 25; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; E/e' = ratio of mitral peak velocity of early filling (E) to early diastolic mitral annular velocity (e'); eGFR = estimated glomerular filtration rate; IHD = ischemic heart disease; MLHFQ = Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; MMSE = Mini-Mental State Examination; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association functional class; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; peak \dot{V}_{O_2} = peak oxygen consumption; peak \dot{V}_{O_2} % = percentage of predicted peak oxygen consumption; VCO₂ = carbon dioxide production; VE = minute ventilation; VE/VCO₂ slope = vent-tilatory efficiency.



visits, the procedures across treatment arms were the following:

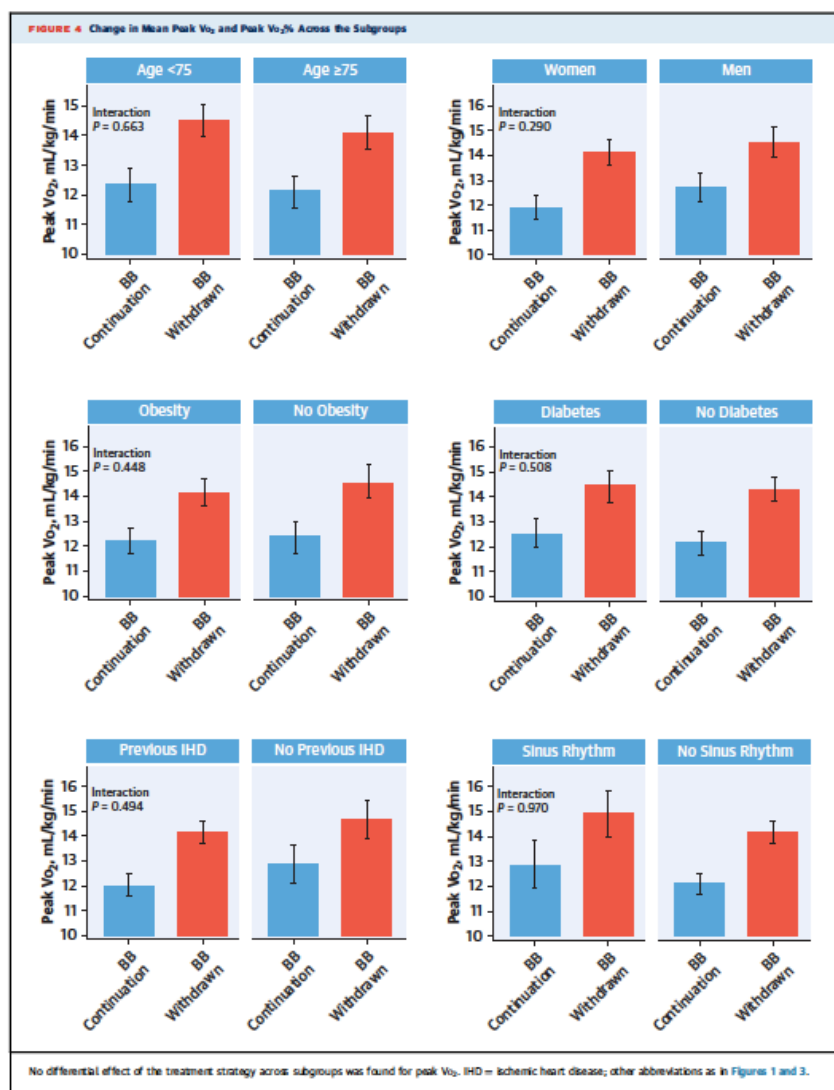
1. **Arm A:** Patients allocated to this arm were instructed to reduce by half their dose of β -blocker (Figure 1). The patients were advised of potential adverse effects and instructed to contact outpatient HF clinics if any adverse effect occurred. Patients were checked at 3 days (visit 2, day 3) by a cardiologist. If clinically stable, the patients were told to withdraw the β -blocker. All the procedures of the study were repeated at 15 days (visit 3, day 15). After visit 3, the patients initiated the previous half dose of β -blocker until the third day (visit 4, day 18). If clinically stable, the patient increased the β -blocker dosage to the prior dosage and repeated all the examination tests at 30 days (visit 5, day 30).

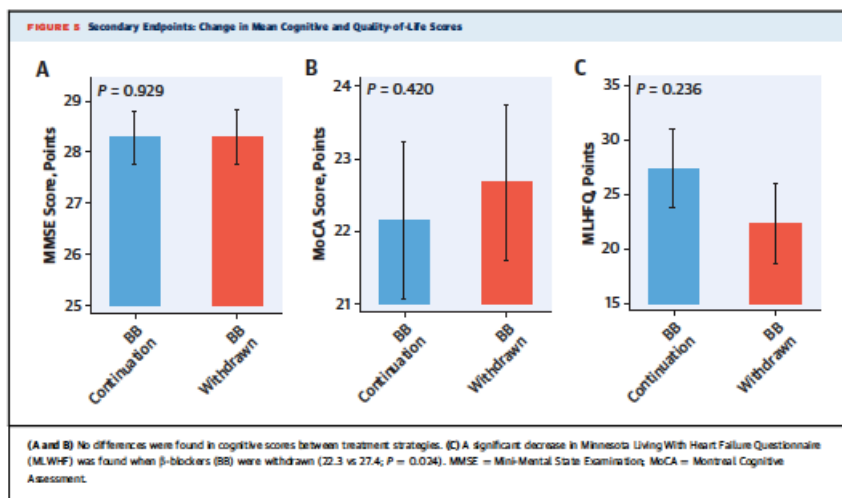
2. **Arm B:** Patients allocated to this arm continued with their treatment unchanged and were evaluated 3 days later (visit 2, day 3) and continued treatment with β -blocker (Figure 1). All of the study procedures were repeated at 15 days (visit 3, day 15); the patients were then instructed to reduce the dose of β -blocker by half. Likewise, the patients were advised of potential adverse effects and to contact an outpatient HF clinic if any adverse effect occurred. Patients were revisited in 3 days (visit 4, day 18), and if clinically stable, the

patient withdrew the β -blocker and repeated all the examination tests at 30 days (visit 5, day 30).

At visit 5, the responsible cardiologist assessed all the examination tests and individually decided the appropriateness of β -blocker reintroduction or withdrawal in both arms. A cardiologist of the HF unit clinically evaluated all patients at 60 days after randomization (visit 6, day 60). Additional visits were permitted according to the patient's clinical status and were registered.

CPET. Maximal functional capacity was evaluated using incremental and symptom-limited CPET (CORTEX Metamax 3B) on a bicycle ergometer, beginning with a workload of 10 W and increasing gradually in a ramp protocol at 10-W increments every 1 minute. We define maximal functional capacity as the point when the patient stops pedaling because of symptoms, and the respiratory exchange ratio (RER) is ≥ 1.05 . During exercise, patients were monitored with 12-lead electrocardiogram and blood pressure measurements every 2 minutes. Gas exchange data and cardiopulmonary variables are averages of values taken every 10 seconds. Peak VO_2 was defined as the highest value of VO_2 during the last 20 seconds of exercise. Once peak VO_2 was obtained, we calculated its percentage of predicted peak VO_2 (peak $\text{VO}_2\%$), defined as the





percentage of predicted peak Vo_2 adjusted for sex, age, exercise protocol, weight, and height according to Wasserman/Hansen standard prediction equation. The ventilatory efficiency was determined by measuring the slope of the linear relationship between minute ventilation (VE) and carbon dioxide production (VCO_2) across the entire course of exercise (VE/VCO_2 slope). Each subject underwent 3 tests (at baseline, 15 days, and 30 days).

ENDPOINTS. The study's primary endpoint was defined as the average change from baseline in mean peak Vo_2 . We also evaluated the average change from baseline in peak $\text{Vo}_2\%$ as a coprimary endpoint. The secondary endpoints were: 1) absolute changes in cognitive function assessed by MMSE and MoCA; 2) absolute changes in echocardiogram parameters (ratio of mitral peak velocity of early filling [E] to early diastolic mitral annular velocity [e'] [E/e'] ratio and left atrial volume index); 3) absolute changes in quality of life assessed by MLHFQ; and 4) absolute changes in the biomarkers NT-proBNP and serum carbohydrate antigen 125. Exploratory endpoints included changes in LVEF, circulatory power (peak $\text{Vo}_2 \times$ peak systolic blood pressure), VE/VCO_2 slope, and RER.

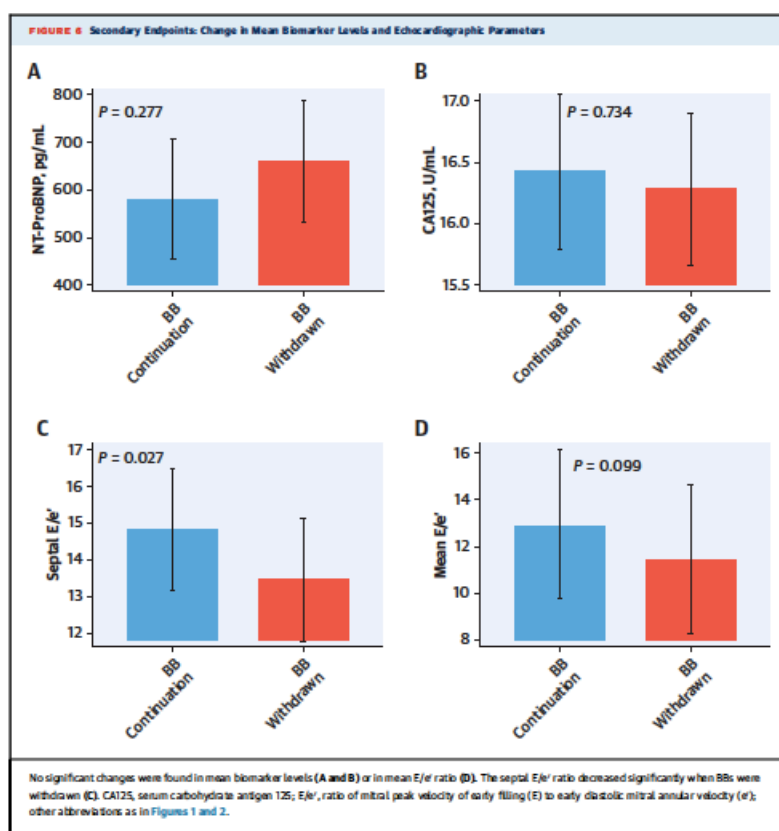
Safety endpoints included the composite event of the total number of episodes of cardiovascular (CV) admissions or all-cause mortality at 6 months after the intervention.

STATISTICAL ANALYSIS. All statistical comparisons were made under a modified intention-to-treat principle.

DESCRIPTIVE ANALYSIS. Continuous variables are expressed as mean \pm SD or median (interquartile range [IQR]), and discrete variables as percentages. At baseline, the comparisons of means, medians, and frequencies among treatment groups were carried out using Student's *t*-test, Wilcoxon test, and chi-square test, respectively.

SAMPLE SIZE. The null hypothesis of the primary efficacy endpoint stated no differences in the mean peak Vo_2 and peak $\text{Vo}_2\%$ among patients in arm A and patients in arm B when averaged for the 2 periods (β -blocker withdrawal vs β -blocker continuation). Thus, in the absence of a period effect, the between-arm comparison (β -blocker withdrawal vs β -blocker continuation) averaged for the 2 periods defined the success of the treatment strategy. Based on a prior study of our group in HFpEF, we assumed eligible patients had a mean peak Vo_2 of 10 ± 2.8 mL/kg/min (5). Similarly, based on prior studies about the adverse effects of HR slowing in patients with HFpEF (12), we speculated that β -blocker withdrawal would increase peak Vo_2 by 1.2 mL/kg/min and a common SD of 2.0 (11).

Assuming an allocation ratio of 1:1, a total of 42 patients (21 patients per group) would provide 90%

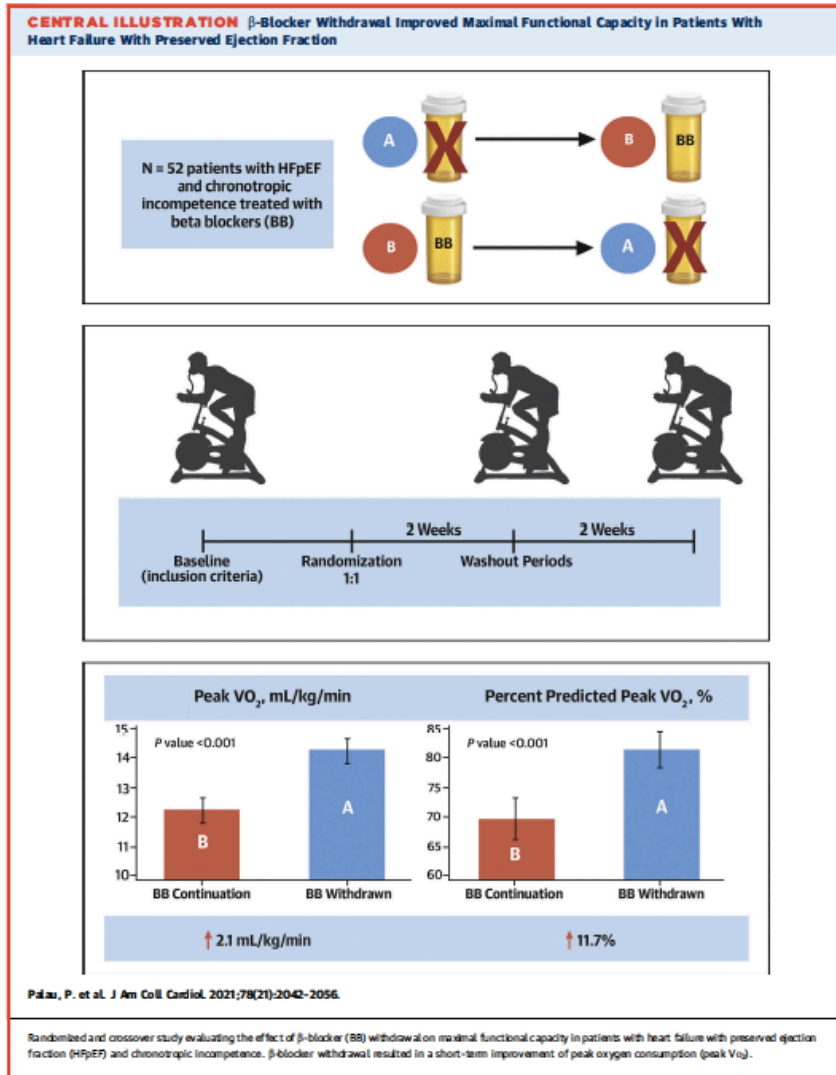


power at an α significance level of <0.05 . Assuming 20% of the participants would withdraw or be lost to follow-up, a total of 26 patients per arm (52 patients) was estimated to be required. The software used for the sample size calculation was "xsamps" from Stata 15.1 (StataCorp).

INFERRENTIAL ANALYSES. A linear mixed regression model was used to analyze the primary and secondary continuous endpoints. Because of hierarchical levels of nesting (treatment sequence within patient ID and the latter among study centers), the model included

study center and patient ID as random effects. All analyses included the baseline value of the endpoint as a covariate (mixed model within the framework of analysis of covariance). The period effect was tested by modeling the interaction between the treatment group and the period. The linear mixed regression model results are presented as least square means with 95% CIs and P values. Stata 15.1 was used for the analyses.

CORRELATION ANALYSIS. We performed a Pearson correlation analysis between the differences in Δ peak



Vo_2 (peak Vo_2 β -blocker withdrawal – peak Vo_2 β -blocker continuation) against the differences in HR at peak exercise – $\Delta\text{HR}_{\text{peak exercise}}$ – ($\text{HR}_{\text{peak exercise } \beta\text{-blocker withdrawal}} - \text{HR}_{\text{peak exercise } \beta\text{-blocker continuation}}$). Results are shown for the sample as a whole and stratified by sequence.

MEDIATION ANALYSIS. We suspected that $\text{HR}_{\text{peak exercise}}$ might act as a mediator variable for the effect of the treatment intervention on peak Vo_2 , meaning that it sits in the causal pathway between the treatment and the outcome, as shown in Supplemental Figure 1. Because of the hierarchical nature of the data, we used the Krull and Mackinnon approach for this mediation analysis (13). Here, the mediation model mimics the mixed regression analysis using patient ID and study center as random effects and the baseline value of peak Vo_2 , sequence, and period as covariates. Normal-based 95% CIs and *P* values were estimated through bootstrapping (1,000 replications).

RESULTS

From October 1, 2018, to December 31, 2020, 82 patients with HFrEF underwent CPET assessment, and 52 of them met eligibility criteria and were finally randomized. A detailed flowchart is presented in Figure 2. Among patients who performed the CPET, the most frequent causes of screening failure were not meeting a chronotropic incompetence criterion, inability to perform a valid exercise stress test, and $\text{RER} < 1.05$ (Figure 2).

BASELINE CHARACTERISTICS. Patient characteristics are presented in Table 1. At baseline, the mean age was 72.6 ± 13.1 years, 59.6% were women, 88.5% had a history of hypertension, 80.8% were in sinus rhythm, 66.7% were in stable NYHA functional class II, and all had a prior admission for decompensated HF. The mean LVEF, LV mass index, and left atrial volume index were $64.7 \pm 7.1\%$, 108.0 ± 31.6 g/m², and 39.8 ± 13.7 mL/m², respectively. The median NT-proBNP was 401 pg/mL (IQR: 206–1,040). There were no significant differences in clinical, echocardiographic, or laboratory data across treatment arms. Likewise, there were no differences in pharmacological treatment across both groups (Table 1).

β -BLOCKER TREATMENT. All the patients were receiving stable doses of β -blockers (>12 weeks). The most frequently prescribed β -blocker was bisoprolol (46 patients, 88.5%) with a median dose of 2.5 mg/daily (IQR: 2.5–5.0).

RESPONSE TO EXERCISE. The mean HR_{rest} , $\text{HR}_{\text{peak exercise}}$, and chronotropic incompetence were

64.8 ± 8.8 beats/min, 97.2 ± 14.7 beats/min, and 0.41 ± 0.14 , respectively. The mean peak Vo_2 , peak $\text{Vo}_2\%$, and VE/VCO_2 slope were 12.4 ± 2.9 mL/min/m², 72.4 ± 17.8 , and 33.7 ± 5.4 , respectively. RER was ≥ 1.05 in all patients. There were no significant differences in baseline CPET parameters between treatment arms (Table 1).

PRIMARY ENDPOINT. The mean of peak Vo_2 for β -blocker withdrawal and β -blocker continuation for sequence A were 14.06 ± 3.35 and 12.26 ± 3.24 mL/kg/min, respectively ($\Delta +1.87 \pm 1.28$; $P < 0.001$). Likewise, estimates for sequence B were 14.48 ± 3.79 and 12.24 ± 3.05 mL/kg/min for β -blocker withdrawal and β -blocker continuation, respectively ($\Delta +2.21 \pm 1.32$; $P < 0.001$). The overall peak Vo_2 efficacy estimate between the 2 sequences (β -blocker withdrawal vs β -blocker continuation) was determined to be $+2.04 \pm 1.29$ ($P < 0.001$). In a mixed regression analysis, the least square means for peak Vo_2 were 14.29 (95% CI: 13.91–14.67) and 12.24 (95% CI: 11.86–12.61) mL/kg/min for β -blocker withdrawal and β -blocker continuation, respectively, and the difference was estimated as $+2.05$ (95% CI: 1.68–2.42; $P < 0.001$) (Figure 3A). The interaction of treatment with period was not significant, corroborating the absence of a period effect ($P = 0.928$).

Similar findings were found when peak $\text{Vo}_2\%$ was analyzed. Peak $\text{Vo}_2\%$ for β -blocker withdrawal and β -blocker continuation in arm A were 78.06 ± 21.53 and 74.26 ± 12.17 , respectively ($\Delta +13.12 \pm 13.76$; $P < 0.001$). Likewise, estimates for sequence B were 84.51 ± 23.32 and 64.94 ± 22.37 for β -blocker withdrawal and β -blocker continuation, respectively ($\Delta +10.25 \pm 18.48$; $P = 0.014$). The overall increase in peak $\text{Vo}_2\%$ when β -blockers were withdrawn was $11.74 \pm 2.32\%$ ($P < 0.001$). In a mixed regression analysis, the least-square means for peak $\text{Vo}_2\%$ were 81.12 (95% CI: 77.67–84.57) and 69.43 (95% CI: 65.99–72.88) for β -blocker withdrawal and β -blocker continuation, respectively, and the difference was estimated as 11.68 (95% CI: 7.10–16.27; $P < 0.001$) (Figure 3B). The interaction of treatment with period was also not significant ($P = 0.796$).

CHANGES IN PEAK Vo_2 AND HR AT PEAK EXERCISE. HR at peak exercise significantly increased when β -blockers were withdrawn (least-square means of 127 vs 97 beats/min; $P < 0.001$). We found a significant and positive correlation between $\Delta\text{peak } \text{Vo}_2$ (peak Vo_2 β -blocker withdrawal – peak Vo_2 β -blocker continuation) and the $\Delta\text{HR}_{\text{peak exercise}}$ ($\text{HR}_{\text{peak exercise } \beta\text{-blocker withdrawal}} - \text{HR}_{\text{peak exercise } \beta\text{-blocker continuation}}$), with a Pearson correlation coefficient of 0.357 ($P = 0.015$). Because of the significant correlation between $\Delta\text{peak } \text{Vo}_2$ and

$\Delta\text{HR}_{\text{peak exercise}}$, we performed a mediation analysis to disentangle how much of the treatment effect on peak Vo_2 was caused by an indirect effect mediated by the concomitant increase in HR at peak exercise. The mediation analysis showed that simultaneous changes in $\text{HR}_{\text{peak exercise}}$ accounted for 36% of the peak Vo_2 response to treatment strategy ($P = 0.006$).

SUBGROUP ANALYSIS. We found no differential effect of the treatment strategy across the prespecified subgroups (age [<75 vs ≥ 75 years], sex, obesity, diabetes mellitus, ischemic etiology, and sinus rhythm) for peak Vo_2 (Figure 4).

SECONDARY ENDPOINTS. No significant differences were found among periods for any of the secondary endpoints.

MMSE and MoCA scores. No differences were found in MMSE and MoCA scores between treatment strategies (Figures 5A and 5B).

MLHFQ. A significant decrease in MLHFQ was found when β -blockers were withdrawn (22.3 vs 27.4; $P = 0.024$) (Figure 5C). β -blockers withdrawal resulted in a nonsignificant improvement of the physical dimension ($\Delta -1.8$; 95% CI: -4.0 to 0.4 ; $P = 0.106$) and a significant change in the emotional dimension ($\Delta -2.4$; 95% CI: -4.7 to -0.1 ; $P = 0.043$).

Biomarkers. NT-proBNP and serum carbohydrate antigen 125 did not differ between the treatment groups (Figures 6A and 6B).

Echocardiographic parameters. The septal E/e' ratio significantly decreased when β -blockers were withdrawn. No significant changes were found for the mean E/e' ratio and left atrial volume index (Figures 6C and 6D, respectively).

EXPLORATORY ENDPOINTS. LVEF. No significant differences were found among treatment groups (Supplemental Figure 1).

Circulatory power. There was an increase in circulatory power for the β -blockers withdrawn group (Supplemental Figure 1).

VE/ VCO_2 slope. No significant differences were found among treatment groups (Supplemental Figure 1).

RER. There were no differences across treatment arms (Supplemental Figure 1).

SAFETY ENDPOINTS. No deaths were recorded at the 6-month follow-up. At 1 month, we identified a total of 3 CV hospitalizations in 3 patients (2 in arm A, and 1 in arm B). At 6 months, we recorded a total of 4 CV hospitalizations in 3 patients (2 in arm A, and 1 in arm B). Of these 4 CV admissions, 3 occurred in the sequence A randomization (median: 58 days; IQR: 32-350 days) and 1 in sequence B (17 days; this patient withdrew their informed consent at visit 2). No

admissions were registered during the 15-day β -blocker withdrawal period in either arm. During this period, 2 episodes of atrial fibrillation were recorded (both successfully cardioverted).

At visit 5, β -blockers were finally withdrawn in 27 patients, and the dosage was reduced by at least one-half in 19 patients.

DISCUSSION

In patients with HFpEF and chronotropic incompetence, β -blocker withdrawal resulted in substantial short-term improvement in peak Vo_2 (Central Illustration). Furthermore, we found significant improvement in surrogates of quality of life and left ventricular end-diastolic pressures. However, no significant changes were found for natriuretic peptides, other echocardiographic markers, or cognitive parameters. To our knowledge, the PRESERVE-HR (β -blockers Withdrawal in Patients With HFpEF and Chronotropic Incompetence: Effect on Functional Capacity) study is the first trial to evaluate, in a short time frame, the effect of β -blocker withdrawal on maximal functional capacity in a subset of patients with HFpEF and chronotropic incompetence. Overall, our results highlight the role of chronotropic incompetence as a crucial pathophysiological mechanism in HFpEF and consequently open new therapeutic avenues in these patients.

HFpEF: A NEED FOR PRECISION MEDICINE. The failure of multiple therapeutic strategies in demonstrating a robust clinical benefit in HFpEF likely reflects incomplete knowledge about the complex and heterogeneous pathophysiology of the syndrome (1,8,9,14). Indeed, the concept of HFpEF as a disorder of LV diastolic function has been recently revisited. Other significant pathophysiological contributors have been suggested to play a relevant role; these include impairment in ventricular-arterial coupling, systolic dysfunction beyond LVEF, low skeletal muscle O_2 extraction, pulmonary hypertension right-sided HF, inflammation, and chronotropic incompetence (1-4,14). Thus, traditional criteria are insufficient for an accurate diagnosis to identify the diverse underlying pathophysiological phenotype (7). Indeed, new widely available clinical tools aiming to identify different HFpEF phenotypes are the first and necessary step for individualizing the management of this complex syndrome.

CHRONOTROPIC INCOMPETENCE IN HFpEF. Chronotropic incompetence is defined as the inability of the heart to increase its rate appropriately with increased activity or demand. Chronotropic incompetence is a common finding in patients with HF

(3-6). In HF with reduced EF, chronotropic incompetence leads to exercise intolerance, impairs quality of life, and is associated with adverse CV events (3,4). In HFpEF, chronotropic incompetence is common in recent studies and associated with a limited functional capacity (3-6,15). The mechanism of chronotropic incompetence in HFpEF remains elusive, but several have been proposed. There is an open debate about whether a blunted increase in HR is the cause of the reduced exercise capacity or is secondary to premature cessation of exercise because of high filling pressures or early muscle fatigue (3,4,16). Peripheral muscle dysfunction, autonomic nervous imbalance, sinus node remodeling causing a reduction in sinus node reserve, and impairment of cardiac β -receptor responsiveness have been proposed as causal mechanisms behind the chronotropic incompetence in HF (3,4,16).

β -BLOCKER TREATMENT IN HFpEF. The evidence endorsing the utility of β -blockers in HFpEF is inconclusive. A Japanese open-label trial that enrolled 245 patients with HF and LVEF >40% showed a neutral effect of carvedilol versus placebo on the composite of CV death or unplanned HF hospitalization (17). Likewise, a recent patient-based meta-analysis of 11 randomized HF trials did not demonstrate any benefit of β -blocker for patients with HFpEF (18). Despite the lack of evidence of their benefit, the use of β -blockers in HFpEF is highly prevalent (8,9). For instance, in the PARAGON-HF (Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction) trial, 79.5% of patients were on β -blocker treatment at baseline (9). This lack of consensus about the benefit of β -blocker in HFpEF may be attributed to the phenotypic heterogeneity of this syndrome. These patients were treated with β -blockers with no consideration of their HFpEF phenotype and essential factors that may determine the adequacy of such treatment, such as age, sex, presence of stable angina, type of rhythm, baseline HR, HR reserve, and chronotropic incompetence, among others.

MECHANISMS BEHIND THESE FINDINGS. Recently investigators have questioned traditional beliefs supporting the benefit of lowering HR in HFpEF by prolonging the time for ventricular filling (10). HR is a crucial determinant of cardiac output. At maximal exercise in healthy control subjects, Vo_2 increases about 4-fold, with a 2.2-fold increase in HR (3,19). Experimental studies have shown that, within a physiological range, higher HRs are associated with a

reduction in LV end-diastolic pressure caused by accelerated myocardial contraction and relaxation (20). In HFpEF, these beneficial effects have also been suggested by documenting a reduction in NT-proBNP, an established surrogate of LV end-diastolic pressures (21). In agreement with these findings, we found a significant and positive association between $\Delta\text{HR}_{\text{peak exercise}}$ and $\Delta\text{peak Vo}_2$, similar to that previously described by other investigators (3,4,22).

Furthermore, clinical results from HR-lowering strategies in HFpEF have been discouraging. For instance, in the ELANDD (Effects of the Long-term Administration of Nebivolol on the Clinical Symptoms, Exercise Capacity, and Left Ventricular Function of Patients With Diastolic Dysfunction) trial, carvedilol versus placebo failed to improve the 6-minute walking distance test in 116 patients with HF and LVEF >45% (23). A recent secondary analysis of the TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) trial showed that β -blocker use was associated with an increased risk of HF hospitalizations in patients with LVEF \geq 50% (8). In a crossover randomized clinical trial that included 22 patients who were symptomatic for HFpEF with predicted peak Vo_2 <80%, 15-day treatment with ivabradine resulted in a mean HR reduction of 20 beats/min together with a decreased peak Vo_2 compared with placebo (-2.1 vs 0.9 mL/kg/min; $P = 0.003$) (12). The EDIFY (Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Chronic Heart Failure With Ivabradine Study) randomized clinical trial, which enrolled 179 patients with HFpEF and HR >70 beats/min, failed to improve the E/e' ratio, walking distance, or NT-proBNP levels (24). Beyond the negative chronotropic effects of β -blockers, some investigators have also suggested that HR-lowering drugs may have harmful effects on exercise-dependent lusitropy by prolonging diastolic filling, increasing ventricular volumes and pressures, and increasing central pressures (25,26).

CLINICAL IMPLICATIONS AND FUTURE LINES OF RESEARCH. Under the premise that our findings are further validated with subsequent trials, we propose the withdrawal of β -blockers in patients with HFpEF and documented chronotropic incompetence as a therapeutic strategy to improve short-term functional capacity. Knowing that chronotropic incompetence is highly prevalent in many patients with HFpEF treated with β -blockers (3,4,8,9), we speculate that a non-negligible proportion of patients with HFpEF in daily clinical practice may benefit from such

withdrawal. In this study, we carefully selected a population with stable HFpEF, baseline HR <65 beats/min, and established chronotropic incompetence after a CPET. It is essential to underline that we evaluated a subset of patients with HFpEF, and thus, our results should not be extrapolated to the entire spectrum of patients with HFpEF.

Because there are so many uncertainties in the diagnosis and management of HFpEF, future studies in this field should look into: 1) a better understanding of the pathophysiology of chronotropic incompetence; and 2) defining the clinical utility of β -blockers according to age, sex, LVEF, right ventricular parameters, functional capacity, comorbidities, type of electrocardiogram rhythm, HR, and chronotropic incompetence. We believe that some of these clinical characteristics may significantly modify the effect of β -blockers in patients with HFpEF. We also need more robust evidence about the long-term efficacy and safety of β -blocker cessation. It is worth noting that current trials are evaluating the impact of rate-adaptive atrial pacing on exercise capacity in patients with HFpEF (RAPID-HF [Efficacy Study of Pacemakers to Treat Slow Heart Rate in Patients With Heart Failure]; NCT02145350).

Finally, this study emphasizes the role of exercise tests in evaluating patients with HFpEF. More specifically, CPET emerges as a useful clinical tool for identifying a chronotropic incompetence-HFpEF phenotype and consequently for tailoring the treatment with β -blockers. It is a small step into phenotyping and personalizing management in these patients.

STUDY LIMITATIONS. First, the current findings applied only to patients with stable HFpEF and established chronotropic incompetence, predominantly in sinus rhythm. They cannot be extrapolated to other clinical scenarios, prevalent subgroups, or milder forms of the syndrome. Second, low statistical power may explain the neutral effect of the intervention on some secondary endpoints. Third, oxygen pulse and perceived exertion tests for addressing changes in HF-related symptoms were not evaluated. Finally, the study was not designed to evaluate the mid- to long-term functional and clinical effects of β -blocker withdrawal.

CONCLUSIONS

In this multicenter, randomized, crossover study, short-term β -blocker withdrawal resulted in a short-term improvement of maximal functional capacity in patients with HFpEF and chronotropic incompetence. Further studies are needed to confirm these results, elucidate the underlying pathophysiological mechanisms behind these findings, and explore adverse clinical outcomes.

FUNDING SUPPORT AND AUTHOR DISCLOSURES

This work was supported by grants from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness through the Carlos III Health Institute: Fondos de Investigación Sanitaria (PI17/01426), and cofunded with European Regional Development Fund and Centro de Investigación Biomédica on Red Enfermedades Cardiovasculares funds (16/11/00420 and 16/11/00409). The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dr Julio Núñez, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria, Universitat de València, Valencia-Spain, Avenida de Blasco Ibáñez, 17, 46010 Valencia, Spain. E-mail: yulnunez@gmail.com. Twitter: @yulnunezVII. OR Dr Eloy Domínguez, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana, Universitat Jaume I, Castellón-Spain, Avinuda de Vicent Sos Baynat, s/n, 12071 Castellón, Spain. E-mail: edominguezmafe@gmail.com.

PERSPECTIVES

COMPETENCY IN PATIENT CARE AND PROCEDURAL

SKILLS: Chronotropic incompetence impairs exercise capacity in patients with HFpEF. Withdrawing β -blocker medications, which blunt the chronotropic response, can improve short-term functional capacity in patients with HFpEF and chronotropic incompetence.

TRANSLATIONAL OUTLOOK: Further studies are needed to evaluate the long-term efficacy and safety of β -blocker withdrawal and to clarify the pathophysiological mechanisms involved.

REFERENCES

- Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):507-515.
- Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global mitral annular tissue dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(11):845-854.
- Binkley RH, Noman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation.* 2011;123(9):1010-1020.
- Zweierink A, van der Liipen ACJ, Hendrick ML, van Rossum AC, Alami CP. Chronotropic incompetence in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11(8):e004969.
- Dominguez E, Palau P, Núñez E, et al. Heart rate response and functional capacity in patients with diastolic heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):579-585.
- Wiskul E, Kaye DM, Kamibaido J, et al. Determinants and consequences of heart rate and stroke volume response to exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):754-764. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2146>
- Portikowicz P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members. Document Reviewers. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
- Silverman DN, Plante TB, Infield M, et al. Association of β -blocker use with heart failure hospitalizations and cardiovascular disease mortality among patients with heart failure with a preserved ejection fraction: a secondary analysis of the TOPCAT trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2(7):e1916598.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand S, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-1620.
- Meyer M, LeWinter MM. Heart rate and heart failure with preserved ejection fraction: Time to slow β -blocker use? *Circ Heart Fail.* 2019;12(8):e006213.
- Palau P, Sallier J, Dominguez E, et al. Beta-blockers withdrawal in patients with heart failure with preserved ejection fraction and chronotropic incompetence: effect on functional capacity, rationale and study design of a prospective, randomized, controlled trial (the Preserve-HR trial). *Clin Cardiol.* 2020;43(5):423-429.
- Pal N, Srivastava M, Mahmood M, et al. Effect of selective heart rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;132(18):1719-1725.
- Kruel JL, MacKinnon DP. Multilevel modeling of individual and group level mediated effects. *Multivariate Behav Res.* 2001;36(2):249-277.
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation.* 2016;134(1):73-90.
- Palau P, Dominguez E, Sallier J, Sastre C, Bayés-Gelís A, Núñez J. Chronotropic incompetence predicts distance walked in six-minute walk test in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2020;26(1):1024-1025.
- Samra S, Stoller D, Hendle J, et al. Mechanisms of chronotropic incompetence in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2020;13(3):e006331.
- Yamamoto K, Origasa H, Hori M, J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(11):110-118.
- Coland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39(1):26-35.
- Hughes MB, Morris KG, Williams RS, McHale PA, Coleman RE, Cobb FR. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res.* 1986;58(2):281-291.
- Karliser JS, LeWinter MM, Mahter F, Engler R, O'Rourke RA. Pharmacologic and hemodynamic influences on the rate of isovolumic left ventricular relaxation in the normal conscious dog. *J Clin Invest.* 1972;60(3):511-521.
- Nembar L, Silverman D, Venturini P, LeWinter M, Meyer M. Beta-blocker cessation in stable outpatients with heart failure with a preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2020;26(3):281-282.
- Maggi D, Palomo P, Gucci FM, et al. Chronotropic incompetence and functional capacity in chronic heart failure: no role of β -blockers and β -blocker dose. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):100-108.
- Conradi VM, Mehta M, Kemp O, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDO study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(2):219-225.
- Komajda M, Ismail R, Cohen-Solal A, et al. EDIFY Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1495-1503.
- Cheng CP, Igarashi Y, Little WC. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise. *Circ Res.* 1992;70(1):9-19.
- Mosconi FH, Rimoldi SF, Bangalore S, Ravelli C, Laurent S. When an increase in central aortic pressure overrides the benefits of heart rate lowering. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(7):754-762.

KEY WORDS β -blockers, chronotropic incompetence, crossover trial, heart rate, HFpEF, peak \dot{V}_{O_2} , percentage of predicted peak \dot{V}_{O_2}

APPENDIX For a supplemental figure, please see the online version of this paper.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure Measuring an epidemic. Published online 2020:7-9. doi:10.1002/ejhf.1858
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-1146. doi:10.1136/hrt.2003.025270
3. Evelien E.S. van Riet, Arno W. Hoes, Kim P. Wagenaar AL, Marcel A.J. Landman and FHR. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review". *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):242–252. doi:doi:10.1002/ejhf.483
4. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of Heart Failure in Spain Over the Last 20 Years. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2013;66(8). doi:10.1016/j.rec.2013.03.012
5. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2018. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2018.
6. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: Prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770

7. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1306-1325. doi:10.1002/ejhf.1594
8. Santas E, Valero E, Mollar A, et al. Carga de hospitalizaciones recurrentes tras una hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda: insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada frente a reducida. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(4):239-246. doi:10.1016/j.recesp.2016.06.027
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* Published online 2021:1-128. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
10. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):559-573. doi:10.1038/s41569-020-0363-2
11. Marc A. Pfeffer, Amil M. Shah and BAB. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: In Perspective. *Circ Res.* 2019;124(11):1598–1617. doi:doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.313572

12. Shah AM, Claggett B, Loehr LR, et al. Heart Failure Stages among Older Adults in the Community: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2017;135(3):224-240. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023361
13. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591-602.
14. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-1585. doi:10.1002/ejhf.813
15. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):18-28. doi:10.1093/eurjhf/hfq121
16. Bhatia RS, Tu J V., Lee DS, et al. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-269. doi:10.1056/nejmoa051530
17. Dhingra A, Garg A, Kaur S, et al. Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*.

- 2014;11(4):354-365. doi:10.1007/s11897-014-0223-7
18. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, Liu Y, Hoffmann U, Bauer DC, Newman AB, Kritchevsky SB, Harris TB BJ. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2129–2137. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.045.
 19. Lam CSP, Voors AA, De Boer RA, Solomon SD, Van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: From mechanisms to therapies. *Eur Heart J.* 2018;39(30):2780-2792. doi:10.1093/eurheartj/ehy301
 20. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation.* 2003;107(8):1210-1225. doi:10.1161/01.CIR.0000055013.92097.40
 21. Malhotra R, Bakken K, D’Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2016;4(8):607-616. doi:10.1016/j.jchf.2016.03.022
 22. MJ H, DW K. Exercise physiology in heart failure and preserved

- ejection fraction. *Hear Fail Clin.* 2014;3:445–52.
doi:10.1016/j.hfc.2014.04.001.Exercise
23. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):507-515.
doi:10.1038/nrcardio.2014.83
24. Carolyn S.P. Lam, Véronique L Roger, Richard J. Rodeheffer, Barry A. Borlaug, Felicity T. Enders and MMR. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community-Based Study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(13):1119–112.
doi:10.1016/j.jacc.2008.11.051.Pulmonary
25. Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca HP, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll.* 2010;56:855–863.
26. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, et al. Increased Atrial Contribution to Left Ventricular Filling Compensates for Impaired Early Filling During Exercise in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2009;15(10):890-897.
doi:10.1016/j.cardfail.2009.06.440
27. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure

- with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail.* 2010;3(5):588-595.
doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701
28. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation.* 2003;107(5):714-720.
doi:10.1161/01.CIR.0000048123.22359.A0
29. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure — Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1953-1959.
doi:10.1056/nejmoa032566
30. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation.* 2007;115(15):1982-1990.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659763
31. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation.* 2008;117(16):2051-2060.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716886

32. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart*. 2010;96(13):1017-1023. doi:10.1136/hrt.2009.189118
33. Barry A Borlaug, Wissam A Jaber, Steve R Ommen, Carolyn SP Lam, Margaret M Redfield and RAN. Diastolic Relaxation and Compliance Reserve during Dynamic Exercise in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart*. 2010;97(12):964–969. doi:10.1136/hrt.2010.212787
34. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):62-67. doi:10.1093/ehjci/jeu165
35. Kusunose K, Motoki H, Popovic ZB, Thomas JD, Klein AL, Marwick TH. Independent association of left atrial function with exercise capacity in patients with preserved ejection fraction. *Heart*. 2012;98(17):1311-1317. doi:10.1136/heartjnl-2012-302007
36. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction a relax trial ancillary study. *Circ Hear Fail*.

- 2014;7(1):123-130.
doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000568
37. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(48):3452-3462. doi:10.1093/eurheartj/ehu193
38. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2002;90(4):1284–1289. doi:10.1016/j.acvd.2011.03.030
39. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):130-139. doi:10.1093/eurjhf/hfn013
40. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM. Diffusion Capacity and Mortality in Patients With Pulmonary Hypertension Due to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Hear Fail*. 2016;4(6):441-449. doi:10.1016/j.jchf.2015.12.016
41. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection

- fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(12):1472-1487. doi:10.1002/ejhf.630
42. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(12):942-954. doi:10.1093/eurheartj/ehv512
43. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Voors AA, et al. Right ventricular-vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction and pre- vs. post-capillary pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(4):425-432. doi:10.1093/ehjci/jex133
44. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JSR, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(4):368-378. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.047
45. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):16-37. doi:10.1002/ejhf.1029

46. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(43):3294-3302. doi:10.1093/eurheartj/ehw241
47. Yogesh N. V. Reddy, Mads J. Andersen, Masaru Obokata, Katlyn E. Koeppa, Garvan C Kane, Vojtech Melenovsky, CP., Thomas Olson and BAB. Arterial Stiffening with Exercise in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):: 136–148. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.029.Arterial
48. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884
49. Barry A. Borlaug, MD FACC, Thomas P. Olson, PhD, Carolyn S.P. Lam, MBBS, MRCP K, S. Flood, RN, Amir Lerman, Bruce D. Johnson and MMR. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):845–854. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.077.Global
50. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in

- patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(18):1778-1786. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.036
51. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J.* 2018;39(37):3439-3450. doi:10.1093/eurheartj/ehy531
52. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018;39(10):840-849. doi:10.1093/eurheartj/ehx721
53. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, Kritchevsky S, Eggebeen J, Kitzman DW. Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: Role of lean body mass. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(8):968-975. doi:10.1093/gerona/glt011
54. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: The role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8(2):286-294.

- doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001825
55. Kitzman DW, Upadhy B, Vasu S. What the dead can teach the living: Systemic nature of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(6):522-524. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014420
56. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Dalane W, Kitzman M. Effect of Endurance Training on the Determinants of Peak Exercise Oxygen Consumption in Elderly Patients with Stable Compensated Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(2):120–128. doi:10.1021/nn2045246.Multifunctional
57. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru S V., Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807
58. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: Causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123(9):1010-1020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940577
59. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, Coleman RE, Cobb FR. Physiologic basis for the age-related decline in aerobic work

- capacity. *Am J Cardiol.* 1986;57(15):1374-1379. doi:10.1016/0002-9149(86)90221-3
60. Ogawa T, Spina RJ, Martin WH, et al. Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation.* 1992;86(2):494-503. doi:10.1161/01.CIR.86.2.494
61. Zweerink A, van der Lingen ALCJ, Handoko ML, van Rossum AC, Allaart CP. Chronotropic Incompetence in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11(8):1-14. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004969
62. Christou DD, Seals DR. Decreased maximal heart rate with aging is related to reduced β -adrenergic responsiveness but is largely explained by a reduction in intrinsic heart rate. *J Appl Physiol.* 2008;105(1):24-29. doi:10.1152/jappphysiol.90401.2008
63. Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA, Black HR, Noel Bairey Merz C, Arnsdorf MF. Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: The St. James women take heart project. *Circulation.* 2010;122(2):130-137. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.939249
64. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent

- of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):831-838. doi:10.1016/S0735-1097(03)00833-7
65. Cole CR, Foody JAM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):552-555. doi:10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00007
66. Ellestad MH, Wan MK. Predictive Implications of Stress Testing. *Circulation.* 1975;51(February):363-370.
67. Åstrand PO. Physical Performance as a Function of Age. *JAMA J Am Med Assoc.* 1968;205(11):729-733. doi:10.1001/jama.1968.03140370031007
68. Brubaker PH, Joo KC, Stewart KP, Fray B, Moore B, Kitzman DW. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *J Cardiopulm Rehabil.* 2006;26(2):86-89. doi:10.1097/00008483-200603000-00007
69. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail.* 2010;3(1):29-34. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877720

70. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138-2147. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745
71. Magri D, Corrà U, Di Lenarda A, et al. Cardiovascular mortality and chronotropic incompetence in systolic heart failure: The importance of a reappraisal of current cut-off criteria. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):201-209. doi:10.1002/ejhf.36
72. Springer J, Azer J, Hua R, et al. The natriuretic peptides BNP and CNP increase heart rate and electrical conduction by stimulating ionic currents in the sinoatrial node and atrial myocardium following activation of guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(5):1122-1134. doi:10.1016/j.yjmcc.2012.01.018
73. Bristow M, Hershberger R, Port J, et al. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation*. 1990;82(2 Suppl):I12-25.
74. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role

- of postsynaptic β -adrenergic desensitization. *Circulation*. 1989;80(2):314-323. doi:10.1161/01.CIR.80.2.314
75. Messias LR, Messias ACNV, De Miranda SMR, et al. Abnormal adrenergic activation is the major determinant of reduced functional capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2016;203:900-902. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.224
76. Sanders P, Kistler PM, Morton JB, Spence SJ, Kalman JM. Remodeling of sinus node function in patients with congestive heart failure: Reduction in sinus node reserve. *Circulation*. 2004;110(8):897-903. doi:10.1161/01.CIR.0000139336.69955.AB
77. Mesquita T, Zhang R, Cho JH, et al. Mechanisms of Sinoatrial Node Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2021;0. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054976
78. Dobre D, Zannad F, Keteyian SJ, et al. Association between resting heart rate, chronotropic index, and long-term outcomes in patients with heart failure receiving β -blocker therapy: Data from the HF-ACTION trial. *Eur Heart J*. 2013;34(29):2271-2280. doi:10.1093/eurheartj/ehs433
79. Palau P, Domínguez E, Seller J, Sastre C, Bayés-Genís A, Núñez J.

- Chronotropic Incompetence Predicts Distance Walked in Six-Minute Walk Test in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2020;26(11):1024-1025. doi:10.1016/j.cardfail.2020.08.011
80. Wachter R, Schmidt-Schweda S, Westermann D, et al. Blunted frequency-dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30(24):3027-3036. doi:10.1093/eurheartj/ehp341
81. Borlaug BA, PW. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Hear J.* 2011;32:670-679.
82. Wilkoff BL, Richards M, Sharma A, Wold N, Jones P, Perschbacher D O, B. A device histogram-based simple predictor of mortality risk in ICD and CRT-D patients: the heart rate score. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40(4):333-343.
83. Olshansky B, Richards M, Sharma A, et al. Survival after Rate-Responsive Programming in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator Implants Is Associated with a Novel Parameter: The Heart Rate Score. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2016;9(8):1-8. doi:10.1161/CIRCEP.115.003806

84. Lam CSP, Donal E, Kraigher-kraimer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Published online 2011:18-28. doi:10.1093/eurjhf/hfq121
85. Chan MMY, Lam CSP. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail.* 2013;15(6):604-613. doi:10.1093/eurjhf/hft062
86. Doughty RN, Cubbon R, Ezekowitz J, et al. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: An individual patient data meta-analysis: Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J.* 2013;33(14):1750-1757. doi:10.1093/eurheartj/ehr254
87. Danielle M. Henkel, Redfield MM, Weston SA, Yariv Gerber, Roger VL. Death in Heart Failure: a Community Perspective. *Circ Hear Fail.* 2008;1(2):91-97. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.743146.Death
88. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* Published online 2021:1-11. doi:10.1056/NEJMoa2107038
89. Fu TC, Yang NI, Wang CH, Cherng WJ, Chou SL PT. Aerobic interval training elicits different hemodynamic adaptations between

- heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016;(3):659-667.
90. Smart NA, Haluska B, Jeffriess L LD. Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congest Hear Fail.* 2012;(18):295–301.
91. Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, Marwick TH. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(16):1676-1686. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.057
92. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Hedl P MMJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777–81.
93. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456-2467. doi:10.1007/s12170-009-0056-1
94. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with

- heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37(5):455-462. doi:10.1093/eurheartj/ehv464
95. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015;131(1):34-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255
96. Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, Wright L, Mysiak A, Marwick TH. Effect of Aldosterone Antagonism on Exercise Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(17):1823-1834. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.763
97. JGF C, M T, J A, N F, L P, J T. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;(27):2338–45.
98. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, et al. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction findings from the I-PRESERVE trial. *Circ Heart Fail.* 2011;4(5):569-577.

doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962654

99. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction The Aldo-DHF Randomized Controlled Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;309(8):781-791.
100. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS CB. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370:1383–92.
101. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
102. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-1620. doi:10.1056/nejmoa1908655
103. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;309(12):1268-1277.

- doi:10.1001/jama.2013.2024
104. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2314-2324. doi:10.1056/nejmoa1510774
105. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, et al. Effect of Inorganic Nitrite vs Placebo on Exercise Capacity among Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The INDIE-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(17):1764-1773. doi:10.1001/jama.2018.14852
106. Meyer M, Lewinter MM. Heart rate and heart failure with preserved ejection fraction: Time to slow β -blocker use? *Circ Heart Fail*. 2019;12(8):1-5. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006213
107. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V, Jankowska E, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis J, Pieske B, Riley J, Rosano G, Ruilope L, Ruschitzka F, Rutten F van der M. 2016 Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC): Developed with the special contribution. *Eur J Heart Fail*.

- 2016;(18):891–975. doi:10.1002/ejhf.592
108. Lenzen MJ, Scholte Op Reimer WJM, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: A report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1214-1220. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.006
109. Anguita Sanchez M. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardíaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(12):1159-1169. doi:10.1157/13069862
110. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S. Clinical characteristics and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: Lessons from epidemiological studies. *J Cardiol*. 2010;55(1):13-22. doi:10.1016/j.jjcc.2009.09.003
111. Hernandez AF, Hammill BG, O'connor CM, Schulman KA, Curtis LH FG. Clinical effectiveness of beta-Blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:184-192.
112. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M, Friberg L. Association

- between use of β -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;312(19):2008-2018. doi:10.1001/jama.2014.15241
113. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, et al. Association of β -Blocker Use with Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality among Patients with Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):1-11. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.16598
114. Conraads VM, Metra M, Kamp O, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: Results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(2):219-225. doi:10.1093/eurjhf/hfr161
115. Yamamoto K, Origasa H, Hori M. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: The Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(1):110-118. doi:10.1093/eurjhf/hfs141
116. Van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD. Beta-

- blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of effects of nebivolol intervention on outcomes and rehospitalization in seniors with heart failure). *J Am Coll Cardiol.* 2002;53(23):2150-2158.
117. Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail.* 2004;6(4):453-461. doi:10.1016/j.ejheart.2004.02.003
118. Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, Patel D, Messerli FH. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(2):193-201. doi:10.1007/s10741-014-9453-8
119. Liu F, Chen Y, Feng X, Teng Z, Yuan Y, Bin J. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(3). doi:10.1371/journal.pone.0090555
120. Cleland JGF, Bunting K V., Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: An individual patient-level analysis of double-blind

- randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35.
doi:10.1093/eurheartj/ehx564
121. Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, Wright L, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: A randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1330-1338. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.043
122. Pal N, Sivaswamy N, Mahmood M, et al. Effect of selective heart rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;132(18):1719-1725.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017119
123. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):495–1503. doi:10.1002/ejhf.876
124. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: The ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114(5):397-403.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347
125. Kotecha D, Bunting K V., Gill SK, et al. Effect of digoxin vs

- bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: The RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(24):2497-2508. doi:10.1001/jama.2020.23138
126. Hajduk AM, Lemon SC, McManus DD, et al. Cognitive impairment and self-care in heart failure. *Clin Epidemiol.* 2013;5(1):407-416. doi:10.2147/CLEP.S44560
127. Almeida OP, Tamai S. Clinical treatment reverses attentional deficits in congestive heart failure. *BMC Geriatr.* 2001;1(2).
128. Gliabus G, Lippa CF. The influence of β -blockers on delayed memory function in people with cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2007;22(1):57-61. doi:10.1177/1533317506295889
129. Steinman MA, Zullo AR, Lee Y, et al. Impact of beta blockers on functional outcomes, death, and rehospitalization in older nursing home residents following acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2017;177(2):254–262. doi:10.1001/jamainternmed.2016.7701.Impact
130. Palau P, Seller J, Domínguez E, et al. Beta-blockers withdrawal in patients with heart failure with preserved ejection fraction and

- chronotropic incompetence: Effect on functional capacity rationale and study design of a prospective, randomized, controlled trial (The Preserve-HR trial). *Clin Cardiol*. Published online 2020:1-7. doi:10.1002/clc.23345
131. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: An expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imag. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301-1310. doi:10.1093/ehjci/jex244
132. Palau P, Domínguez E, López L, et al. Entrenamiento de la musculatura inspiratoria y la electroestimulación muscular funcional en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada: estudio TRAINING-HF. *Rev Española Cardiol*. 2019;72(4):288-297. doi:10.1016/j.recesp.2018.01.024
133. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10):3-15.

- doi:10.1002/ejhf.1186
134. Domínguez E, Palau P, Núñez E, et al. Heart rate response and functional capacity in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Hear Fail*. 2018;5(4):579-585. doi:10.1002/ehf2.12281
135. M R Bristow , R E Hershberger, J D Port, E M Gilbert, A Sandoval, R Rasmussen, A E Cates AMF. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation*. 1990;82(2 Suppl):I12-25.
136. Sarma S, Stoller D, Hendrix J, et al. Mechanisms of chronotropic incompetence in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail*. 2020;(March):1-9. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006331
137. Cheng CP, Igarashi Y, Little WC. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise. *Circ Res*. 1992;70(1):9-19. doi:10.1161/01.res.70.1.9
138. Wainstein R V., Sasson Z, Mak S. Frequency-dependent left ventricular performance in women and men. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2012;302(11):2363-2371. doi:10.1152/ajpheart.01125.2011

139. Karliner J, LeWinter M, F Mahler, Engler R, O'Rourke R. Pharmacologic and hemodynamic influences on the rate of isovolumic left ventricular relaxation in the normal conscious dog. *J Clin Invest.* 1977;60(3):511-521. doi:10.1172/JCI108803
140. Magrì D, Palermo P, Cauti FM, et al. Chronotropic Incompetence and Functional Capacity in Chronic Heart Failure: No Role of β -Blockers and β -Blocker Dose. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(2):100-108. doi:10.1111/j.1755-5922.2010.00184.x
141. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S, Bavishi C, Laurent S. When an Increase in Central Systolic Pressure Overrides the Benefits of Heart Rate Lowering. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(7):754-762. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.610
142. Nambiar L, Silverman D, Vanburen P, LeWinter M, Meyer M. Beta-Blocker Cessation in Stable Outpatients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2020;26(3):281-282. doi:10.1016/j.cardfail.2019.08.020
143. Takano N, Takano H, Fukuda T, et al. Relationship between chronotropic incompetence and β -blockers based on changes in chronotropic response during cardiopulmonary exercise testing. *IJC Hear Vasc.* 2015;6:12-18. doi:10.1016/j.ijcha.2014.11.002

