



**Optimización de la Rehabilitación en Pacientes con
Enfermedades Cardiovasculares: *Enfoque en Intervenciones
de Entrenamiento Personalizadas y Basadas en la Evidencia***

TESIS DOCTORAL

Autor: Guillermo Mazzucco

Directora: Dra. Ane Arbillaga-Etxarri



INDICE

INDICE	2
1 . ÍNDICE DE FIGURAS	9
2 . ÍNDICE DE TABLAS	11
3 . PREFACIO/AGRADECIMIENTOS	12
4 . ABREVIATURAS	14
4.1 INGLÉS	14
4.2 CASTELLANO	15
5 . LISTADO DE PUBLICACIONES	18
5.1 ARTÍCULOS PUBLICADOS O EN PEER-REVIEW	18
6 . RESUMEN	20
6.1 RESUMEN GENERAL DE LA TESIS	20
6.2 RESÚMENES ESPECÍFICOS DE CADA ESTUDIO	20
6.2.1 ESTUDIO 1: EFECTOS DE LA RC SOBRE LA PERFUSIÓN MIOCÁRDICA Y LA CAPACIDAD FUNCIONAL DE EJERCICIO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA ESTABLE E ISQUEMIA MIOCÁRDICA.	20
6.2.2 ESTUDIO 2: ¿ES EFECTIVA LA VENTILACIÓN NO INVASIVA PARA MEJORAR LA CAPACIDAD DE EJERCICIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA?: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS	23
6.2.3 ESTUDIO 3: ¿ES EFECTIVA LA VENTILACIÓN NO INVASIVA PARA MEJORAR LA CAPACIDAD DE EJERCICIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA?: UN ENSAYO ALEATORIZADO CRUZADO	25
7 . ABSTRACT	27
7.1 GENERAL SUMMARY OF THE THESIS	27
7.2 SPECIFIC SUMMARIES OF EACH STUDY	27
7.2.1 STUDY 1: EFFECTS OF CARDIOVASCULAR REHABILITATION ON MYOCARDIAL PERFUSION AND FUNCTIONAL EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE AND MYOCARDIAL ISCHEMIA	27
7.2.2 STUDY 2: IS NON-INVASIVE VENTILATION EFFECTIVE IN IMPROVING EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH CARDIAC HEART FAILURE? A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	29

7.2.3	STUDY 3: IS NON-INVASIVE VENTILATION EFFECTIVE IN IMPROVING THE EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH CARDIAC HEART FAILURE? A RANDOMISED CROSSOVER TRIAL	31
8 .	INTRODUCCIÓN Y VISIÓN GENERAL DE LA TESIS	33
8.1	MOTIVACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE MI TESIS DOCTORAL	33
8.2	OBJETIVO DE LA TESIS	34
9 .	INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (ECV)	35
9.1	EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ECV	35
9.2	DEFINICIÓN DE LAS ECV	39
9.3	BASES ANATÓMICAS Y FISIOPATOLÓGICAS DE LAS ECV	41
9.3.1	ANATOMÍA DE LAS ARTERIAS CORONARIAS	41
9.3.2	ESTRUCTURA DE LA PARED DE LAS ARTERIAS CORONARIA	43
9.3.3	ENDOTELIO VASCULAR	45
9.3.3.1	Endotelio cardíaco vs. endotelio vascular coronario	47
9.3.3.2	Función endotelial	48
9.3.4	MECANISMOS DE ESTRÉS DE CIZALLAMIENTO, INFLAMACIÓN Y FORMACIÓN DE PLACA	50
9.4	FISIOPATOLOGÍA DE LAS ECV	52
9.5	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRCV) Y PROGRESIÓN DE LA ECV	54
9.6	FRCV NO MODIFICABLES	57
9.6.1	EDAD	57
9.6.2	SEXO	57
9.6.3	FACTORES HEREDITARIOS	58
9.7	FRCV MODIFICABLES	59
9.7.1	DISLIPEMIA	59
9.7.2	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	60
9.7.3	DIABETES MELLITUS	62
9.7.4	TABAQUISMO	63
9.7.5	SEDENTARISMO	65
9.7.6	SOBREPESO Y OBESIDAD	65
9.7.7	ALCOHOL	67
9.7.8	FACTORES PSICOLÓGICOS	68
9.8	RELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA (EAC) E INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC)	70
9.8.1	MECANISMOS A TRAVÉS DE LOS CUALES LA EAC PUEDE CONducIR A LA IC	71

	4
9.8.1.1	Infarto agudo de miocardio (IAM) 71
9.8.1.2	Cambios ventriculares posteriores al IAM 73
9.8.1.3	Disfunción crónica del miocardio 74
9.9	EAC E ISQUEMIA MIOCÁRDICA: BASES FISIOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS 75
9.9.1	PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA EAC E ISQUEMIA MIOCÁRDICA 77
9.9.2	DEFINICIÓN DE EAC E ISQUEMIA MIOCÁRDICA 78
9.9.3	TERMINOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS (SCA) Y CRÓNICOS (SCC) 79
9.9.4	FISIOPATOLOGÍA DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS Y SU IMPACTO EN LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA 81
9.9.5	PRESENTACIONES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON SÍNDROMES CORONARIOS 85
9.9.6	ISQUEMIA MIOCÁRDICA INDUCIDA POR EL EJERCICIO: MECANISMOS Y DIAGNÓSTICO 86
9.9.7	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ISQUEMIA MIOCÁRDICA INDUCIDA POR EL EJERCICIO 88
9.9.7.1	Electrocardiograma en reposo 88
9.9.7.2	Monitorización electrocardiográfica ambulatoria 89
9.9.7.3	Ecocardiografía transtorácica y resonancia magnética cardiaca en reposo 89
9.9.7.4	Electrocardiograma de esfuerzo 89
9.9.7.5	Ecocardiografía de esfuerzo 90
9.9.7.6	Coronariografía mediante tomografía computarizada (TC) 91
9.9.7.7	Imagen de perfusión mediante TC 92
9.9.7.8	Cateterismo cardíaco 92
9.9.8	MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL Y PERFUSIÓN MIOCÁRDICA 93
9.9.8.1	Gammagrafía de perfusión miocárdica 93
9.9.9	TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR EN LOS SCC E ISQUEMIA MIOCÁRDICA 97
9.9.9.1	Tratamiento no farmacológico: Educación del paciente, cambios en el estilo de vida para el control de los factores de riesgo y ejercicio físico 97
9.9.9.2	Tratamiento farmacológico para el control de la angina de pecho 99
9.9.9.3	Tratamiento farmacológico para la prevención de eventos 100
9.9.10	PROCEDIMIENTOS DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA PARA REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA 100
9.9.10.1	Revascularización en los síndromes coronarios crónicos 100
9.10	INSUFICIENCIA CARDÍACA 102

9.10.1	DEFINICIÓN DE LA IC	102
9.10.2	CLASIFICACIÓN DE LA IC	103
9.10.3	CAUSAS DE LA IC	107
9.10.4	FISIOPATOLOGÍA DE LA IC Y SU IMPACTO EN LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR	108
9.10.4.1	Disfunción ventricular izquierda	111
9.10.4.2	Disfunción ventricular derecha	114
9.10.5	MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL EN IC	115
9.10.5.1	Test de Ejercicio Cardiopulmonar (TECP)	115
9.10.5.2	Test de Marcha de 6 Minutos (TM6M)	118
9.10.5.3	Cuestionarios de evaluación de la capacidad funcional	120
9.10.6	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA IC	120
9.10.7	PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EN LA IC	121
9.10.7.1	Cirugía por insuficiencia mitral funcional secundaria	121
9.10.7.2	Revascularización quirúrgica en la miocardiopatía isquémica	122
9.10.7.3	Reconstrucción ventricular quirúrgica	122
9.10.7.4	Soporte circulatorio mecánico	123
9.10.7.5	Trasplante cardíaco	124
10 .	REHABILITACIÓN CARDIOVASCULAR (RC) EN LAS ECV	126
10.1	COMPONENTES DE UN PROGRAMA DE RC	128
10.2	INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA RC	132
10.3	BENEFICIOS DEL ENTRENAMIENTO EN RC	134
10.3.1	EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LA RC EN LA EAC	135
10.3.1.1	Evidencia científica de la RC en la EAC e isquemia miocárdica	136
10.3.2	EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LA RC EN LA IC	137
11 .	ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN DEL ENTRENAMIENTO AERÓBICO EN RC	139
11.1	UTILIZACIÓN DE LA VNI DURANTE LA RC	140
11.1.1	EFFECTOS FISIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LA VNI	142
11.1.2	EFFECTOS FISIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LA VNI AMBULATORIA EN LA IC	147
12 .	JUSTIFICACIÓN	149
13 .	HIPÓTESIS GENERAL	152
13.1.1	HIPÓTESIS - ESTUDIO 1	152
13.1.2	HIPÓTESIS - ESTUDIO 2	153
13.1.3	HIPÓTESIS - ESTUDIO 3	153

14 . OBJETIVOS	154
14.1 OBJETIVO PRINCIPAL	154
14.2 OBJETIVOS PRINCIPALES DE CADA ESTUDIO	154
14.2.1 ESTUDIO 1	154
14.2.2 ESTUDIO 2	155
14.2.3 ESTUDIO 3	155
14.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS DE CADA ESTUDIO	156
14.3.1 ESTUDIO 1	156
14.3.2 ESTUDIO 2	156
14.3.3 ESTUDIO 3	157
15 . MATERIAL Y MÉTODOS	158
15.1 ESTUDIO 1	158
15.1.1 PARTICIPANTES Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN	158
15.1.2 VARIABLES CLÍNICAS Y FUNCIONALES EVALUADAS	159
15.1.3 EVALUACIÓN DE LA PERFUSIÓN MIOCÁRDICA	159
15.1.4 INTERVENCIÓN APLICADA DURANTE LA RC	160
15.1.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	162
15.2 ESTUDIO 2	163
15.2.1 PROTOCOLO Y REGISTRO DEL ESTUDIO	163
15.2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN	163
15.2.3 VARIABLES DE INTERÉS Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	164
15.2.4 EVALUACIÓN METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS	166
15.2.5 SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE DATOS	168
15.3 ESTUDIO 3	169
15.3.1 PARTICIPANTES Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN	169
15.3.2 VARIABLES CLÍNICAS Y FUNCIONALES EVALUADAS	170
15.3.3 PRUEBAS DE ESFUERZO Y PROTOCOLO DE VNI	171
15.3.3.1 Protocolo de prueba de esfuerzo incremental	171
15.3.3.2 Protocolo de prueba de resistencia a carga constante (PRCC) y administración de VNI	171
15.3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	172
16 . RESULTADOS	174
16.1 ESTUDIO 1	174

16.1.1	RESULTADOS PRIMARIOS DEL ESTUDIO	175
1.1.1.1	Perfusión miocárdica analizada	175
16.1.2	RESULTADOS SECUNDARIOS DEL ESTUDIO	177
1.1.1.2	Capacidad de ejercicio	177
16.1.2.1	Seguridad de la RC	178
16.2	ESTUDIO 2	179
16.2.1	RESULTADOS PRIMARIOS DEL ESTUDIO	179
16.2.1.1	Evaluación de la capacidad funcional de ejercicio	180
16.2.2	RESULTADOS SECUNDARIOS DEL ESTUDIO	182
16.2.2.1	Disnea durante el ejercicio	182
16.2.2.2	Frecuencia cardíaca al final del ejercicio	183
16.2.2.3	Presión arterial	184
16.2.2.4	Concentración de lactato	186
16.3	ESTUDIO 3	186
16.3.1	RESULTADOS PRIMARIOS DEL ESTUDIO	189
16.3.1.1	Duración de las evaluaciones de la capacidad de ejercicio	189
16.3.2	RESULTADOS SECUNDARIOS DEL ESTUDIO	190
16.3.2.1	Comportamiento de los parámetros funcionales durante las pruebas de capacidad de ejercicio	190
16.3.2.2	Parámetros funcionales en puntos de tiempos específicos durante las evaluaciones	192
16.3.2.3	Motivo de finalización de la prueba y comodidad de la VNI	193
16.3.2.4	Análisis de potencia post hoc	193
17.	DISCUSIÓN	195
17.1	ESTUDIO 1	195
17.1.1	COMPARACIONES CON INVESTIGACIONES PREVIAS	195
17.1.2	POTENCIALES MECANISMOS DE MEJORA EN LAS DIFERENTES VARIABLES EVALUADAS	196
17.1.3	IMPLICACIONES CLÍNICAS	197
17.1.4	LIMITACIONES Y DIRECCIONES FUTURAS	198
17.1.5	FORTALEZAS DEL ESTUDIO	199
17.2	ESTUDIO 2	200
17.2.1	EFFECTOS DE LA VNI SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS	201
17.2.2	HETEROGENEIDAD EN LOS MODOS DE APLICACIÓN DE LA VNI	202

17.2.3	COMPARACIONES CON INVESTIGACIONES PREVIAS	204
17.2.4	POTENCIALES MECANISMOS DE MEJORA EN LAS DIFERENTES VARIABLES EVALUADAS	204
17.2.5	IMPLICACIONES CLÍNICAS	205
17.2.6	LIMITACIONES Y DIRECCIONES FUTURAS	206
17.2.7	FORTALEZAS DE LA REVISIÓN	207
17.3	ESTUDIO 3	208
17.3.1	COMPARACIONES CON INVESTIGACIONES PREVIAS	208
17.3.2	POTENCIALES MECANISMOS DE MEJORA EN LAS DIFERENTES VARIABLES EVALUADAS	209
17.3.3	IMPLICACIONES CLÍNICAS Y FACTIBILIDAD DE LA VNI EN RC	210
17.3.4	LIMITACIONES Y DIRECCIONES FUTURAS	211
17.3.5	FORTALEZAS DEL ESTUDIO	211
18 .	CONCLUSIONES	213
18.1	ESTUDIO 1	213
18.2	ESTUDIO 2	213
18.3	ESTUDIO 3	214
18.4	CONCLUSION GENERAL	214
19 .	IMPLICACIONES CLÍNICAS	216
19.1	ESTUDIO 1	216
19.2	ESTUDIO 2	217
19.3	ESTUDIO 3	217
20 .	IMPACTO DE LA TESIS DOCTORAL Y FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN	219
21 .	BIBLIOGRAFÍA	222
22 .	MATERIAL SUPLEMENTARIO	254
22.1	ESTUDIO 1	254
22.2	ESTUDIO 2	265
22.3	ESTUDIO 3	270

1. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Porcentaje de muertes en mujeres por ECV y cáncer en Europa.	37
Figura 2. Porcentaje de muertes en hombres por ECV y cáncer en Europa	38
Figura 3. Fisiopatología de la enfermedad de las arterias coronarias.	40
Figura 4. Arterias coronarias del lado derecho del corazón.....	42
Figura 5. Arterias coronarias del lado izquierdo del corazón.....	43
Figura 6. Estructura normal de las arterias sanas.	45
Figura 7. Organización del endotelio vascular coronario y del endotelio cardíaco	48
Figura 8. Esquema de la evolución de la placa aterosclerótica.....	51
Figura 9. Iniciación de la aterosclerosis.....	53
Figura 10. Progresión de la aterosclerosis.....	54
Figura 11. Evolución natural de las ECV con el estilo de vida	55
Figura 12. Factores de riesgo tradicionales y psicosociales para la ECV.....	56
Figura 13. Riesgo cardiovascular según el grado y estadio de la HTA.....	62
Figura 14. Daño muscular debido a una lesión coronaria.....	73
Figura 15. Isquemia de miocardio debido a obstrucción completa o parcial.	75
Figura 16. Corte transversal esquemático de la pared miocárdica.....	76
Figura 17. Espectro de presentaciones de los pacientes con SCA	80
Figura 18. Cambios en la placa aterosclerótica y el trombo asociado.....	81
Figura 19. Infiltrado de moléculas ldl en la pared arterial.	83
Figura 20. Lesión aterosclerótica en arteria coronaria humana.	84
Figura 21. Presentaciones clínicas del síndrome coronario crónico	86
Figura 22. Prevalencia de las características de la enfermedad coronaria.....	87
Figura 23. Ejemplo de gammagrafía de perfusión miocárdica mediante SPECT	96
Figura 24. Definición universal de la IC propuesta recientemente.....	103
Figura 25. Clasificación de la IC según la FEVI	104
Figura 26. Clasificación Según Estadios de la IC.	106
Figura 27. Clasificación Funcional NYHA	107
Figura 28. Iniciación de la IC.	109

Figura 29. Patrón de Remodelado Cardíaco I.....	112
Figura 30. Patrón de Remodelado Cardíaco II.....	113
Figura 31. Parámetros utilizados durante el TECP	118
Figura 32. RC como un quinto pilar en el tratamiento de los pacientes con IC	127
Figura 33. Marco estructural de los programas contemporáneos de RC	131
Figura 34. Tipos de interfaces para ventilación no invasiva.....	142
Figura 35. Beneficios fisiológicos de la ventilación no invasiva (VNI).	145
Figura 36. Gráfico de riesgo de sesgo. Evaluación RoB-2 para ensayos aleatorizados.167	
Figura 37. Gráfico de riesgo de sesgo. Evaluación RoB-2 para ensayos cruzados.	168
Figura 38. Diagrama de flujo PRISMA de los resultados de la búsqueda.....	180
Figura 39. Forest plot para la distancia recorrida durante la PM6M.	182
Figura 40. Forest plot para el tiempo de tolerancia en la PRCC.	182
Figura 41. Disnea al final de la PM6M	183
Figura 42. Disnea al final de la PRCC	183
Figura 43. FC al final de la PM6M	184
Figura 44. FC al final del PRCC	184
Figura 45. PAS al final de la PM6M.....	185
Figura 46. PAD al final de la PM6M.	185
Figura 47. Lactato al final de la PRCC	186
Figura 48. Diagrama de flujo de los participantes a lo largo del estudio	187
Figura 49. Perfiles longitudinales de FC para cada sujeto en cada periodo.....	191
Figura 50. Diagrama de violín que representa el Tlim durante la prueba.	192

2. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores que generan disfunción endotelial.	49
Tabla 2. Indicaciones para la RC.	132
Tabla 3. Contraindicaciones para la RC.	133
Tabla 4. Beneficios del entrenamiento en la RC.....	134
Tabla 5. Características de los participantes	175
Tabla 6. Comparación pre y post RC.....	178
Tabla 7. Características de los pacientes.....	187
Tabla 8. Comparación de las tres evaluación al final del protocolo.....	189
Tabla 9. Comparación de las medidas de carga interna en el minuto 2 (t=2).	194

3. PREFACIO/AGRADECIMIENTOS

Antes de comenzar con el desarrollo de esta tesis, siento la necesidad de expresar mi más profundo agradecimiento a las personas que hicieron posible este recorrido, no solo académico, sino también personal.

En primer lugar, a Mariana Terzzoli, mi compañera de vida, por haber sostenido mucho más que los tiempos y los espacios necesarios para que pudiera avanzar en mi formación. Su entrega, su generosidad y su capacidad de postergar lo propio, tanto en lo laboral como en lo personal, para acompañar este proceso, fueron determinantes para que yo en este momento esté escribiendo este apartado. Benicio y Vicente, tienen el privilegio inmenso de tenerla como madre. Esta tesis es también, en gran parte, suya.

A mis padres, por haberme transmitido principios que hoy siguen guiando mis decisiones, como la ética, la responsabilidad y la constancia. Siempre confiaron en mí, incluso en los momentos de mayor incertidumbre. Su apoyo fue incondicional desde aquel momento en que, hace ya tres años, tomé la difícil decisión de dejar Argentina y emigrar en busca de un futuro mejor para mí y para mi familia. Esta etapa, que hoy concluye, no habría sido posible sin su respaldo a la distancia.

A la Dra. Ane Arbillaga-Etxarri, por haber sido una figura clave en mi inserción académica y profesional en la Universidad de Deusto. Su confianza fue decisiva para que pudiera dedicarme de lleno a la docencia universitaria y a la investigación. Su compromiso y cercanía facilitaron no solo mi integración, sino también la de mi familia al País Vasco, en

un proceso de adaptación que habría sido mucho más complejo sin su apoyo. Ane me guio en cada etapa de este camino doctoral. Le estaré siempre agradecido.

A Rodrigo Torres-Castro, por haber confiado en mí incluso antes de que formalizara mi ingreso al programa de doctorado. Su propuesta inicial de comenzar a trabajar en lo que luego se transformaría en parte sustancial de esta tesis fue clave para que, una vez matriculado, pudiera avanzar con firmeza y continuidad en el desarrollo del doctorado. Su visión anticipada y su disposición a acompañar el proceso desde sus inicios resultaron determinantes para que este trabajo tomara forma con la solidez necesaria.

A la Universidad de Deusto, por haberme brindado la oportunidad de transformar mi futuro y el de mi familia. El apoyo institucional y la financiación de mi formación doctoral no solo hicieron posible este proyecto académico, sino que también permitieron construir una nueva etapa de vida en un contexto de desarrollo profesional y personal.

A todos ellos, mi gratitud es inmensa y permanente.

4. ABREVIATURAS

4.1 Inglés

6MWT: Six-Minute Walking Test

CCG: Cinecoronariography

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

CR: Cardiac Rehabilitation

CWR: Constant Work Rate

ECG: Electrocardiogram

HF: Heart Failure

HR: Heart Rate

LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction

METs: Metabolic Equivalents

NIV: Non-Invasive Ventilation

NYHA: New York Heart Association

DBP: Diastolic Blood Pressure

SBP: Systolic Blood Pressure

PS: Pressure Support

RCT: Randomized Controlled Trial

SPECT: Single-Photon Emission Computed Tomography

SpO₂: Oxygen Saturation

Tlim: Time to Limitation (Time to Exhaustion)

4.2 Castellano

ACD: Arteria coronaria derecha

ACV: Accidente cerebrovascular

ADA: Arteria descendente anterior izquierda

AIT: Ataque isquémico transitorio

CABG: Cirugía de revascularización coronaria

CCG: Cinecoronariografía

CE: Células endoteliales

CMLV: Célula muscular lisa vascular

CPAP: Presión positiva continua en las vías respiratorias

DM: Diabetes mellitus

Dme: Desviación media

DME: Desviación media estándar

DMI: Diferencia mínima importante

EAC: Enfermedad arterial coronaria

ECA: Ensayo controlado aleatorizado

EC: Enfermedad coronaria

ECG: Electrocardiograma

EIC: Enfermedad isquémica cardíaca

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FC: Frecuencia cardíaca

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FEVr: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

FSM: Flujo sanguíneo miocárdico

GCO: Gasto cardíaco

GBD: Global Burden of Disease

GC: Grupo control

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio

IAMCEST: IAM con elevación del segmento ST

IAMSEST: IAM sin elevación del segmento ST

IC: Insuficiencia cardíaca

IC-FEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

IC-FEp: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

ICP: Intervención coronaria percutánea

IM: Infarto de miocardio

IMC: Índice de masa corporal

IMI: Insuficiencia mitral isquémica

IPM: Imagen de perfusión miocárdica

IVUS: Ultrasonido intracoronario

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

METs: Equivalentes metabólicos

NADH/NADPH: Dinucleótido de nicotinamida adenina/fosfato del dinucleótido de nicotinamida adenina

NYHA: New York Heart Association

ON: Óxido nítrico

PAD: Presión arterial diastólica

PA: Presión arterial

PAS: Presión arterial sistólica

PET: Tomografía por emisión de positrones

PM6M: Prueba de marcha de 6 minutos

PRCC: Prueba a carga constante

PS: Presión soporte

PTDVI: Presión telediastólica del ventrículo izquierdo

RC: Rehabilitación cardíaca

RFC: Reserva de flujo coronario

RMC: Resonancia magnética cardíaca

SCA: Síndrome coronario agudo

SCA-SEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SCC: Síndrome coronario crónico

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único

SpO₂: Saturación periférica de oxígeno

TC: Tomografía computarizada

TCI: Tronco coronario izquierdo

VI: Ventrículo izquierdo

VNI: Ventilación no invasiva

5. LISTADO DE PUBLICACIONES

5.1 Artículos publicados o en Peer-Review

- 1) **Mazzucco G**, Pilón L, Torres-Castro R, Lista-Paz A, López S, Chichizola N, Zapata G, López J, Berenguel-Senén A, Arbillaga-Etxarri A. Effects of Cardiovascular Rehabilitation on Myocardial Perfusion and Functional Exercise Capacity in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2025 Mar 1;45(2):132-138. doi: 10.1097/HCR.0000000000000924. Epub 2025 Feb 26. PMID: 40014639. Índice de impacto JCR (2024): Categoría: Cardiac & Cardiovascular Systems – posición 74/231, cuartil Q2, percentil 68.18.

- 2) **Mazzucco G**, Torres-Castro R, Larrateguy S, Vasconcello-Castillo L, Gimeno-Santos E, Cagnone C, Vilaró J, Mendiluce-Ochandorena L, Intelangelo L, Blanco I, Arbillaga-Etxarri A. Is non-invasive ventilation effective in improving exercise capacity in patients with cardiac heart failure?: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* (*Under Review*). Índice de impacto JCR (2024): Categoría: Cardiac & Cardiovascular Systems – posición 74/231, cuartil Q2, percentil 68.18.

- 3) **Mazzucco G**, Torres-Castro R, Intelangelo L, Lista-Paz A, Escalante JP, Zumeta-Olaskoaga L, Veiga G, Etxarri AA. Is non-invasive ventilation effective in improving the exercise capacity in patients with cardiac heart failure?: A randomised crossover trial. *PLoS One.* 2025 Jul 7;20(7):e0327399. doi: 10.1371/journal.pone.0327399.

PMCID: PMC12233218. Índice de impacto JCR (2024): Categoría: Multidisciplinary Sciences – posición 44/136, cuartil Q2, percentil ~67.6.

6. RESUMEN

6.1 Resumen general de la tesis

Esta tesis analiza el impacto de la rehabilitación cardíaca (RC) y de la ventilación no invasiva (VNI) sobre la capacidad funcional de ejercicio y parámetros cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) y en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). A través de un estudio observacional, una revisión sistemática con metaanálisis y un ensayo clínico cruzado, hemos podido evidenciar que la RC mejora la perfusión miocárdica y la tolerancia al ejercicio en pacientes con EAC, mientras que la VNI, especialmente en su modo de presión soporte, puede potenciar los beneficios del entrenamiento físico, mejorando la tolerancia aeróbica. Los hallazgos respaldan el uso combinado de estas estrategias como herramientas seguras y eficaces dentro del abordaje integral de la enfermedad cardiovascular.

6.2 Resúmenes específicos de cada estudio

6.2.1 Estudio 1: Efectos de la RC sobre la Perfusión Miocárdica y la Capacidad Funcional de Ejercicio en Pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria Estable e Isquemia Miocárdica.

Introducción: La isquemia miocárdica es prevalente en las enfermedades cardíacas crónicas, y la rehabilitación cardíaca (RC) ofrece beneficios no farmacológicos en la reducción de la hospitalización y la mortalidad. Sin embargo, su impacto en los cambios vasculares coronarios sigue siendo incierto. Este estudio tuvo como objetivo evaluar los

efectos de un programa de RC sobre la perfusión miocárdica y la capacidad de ejercicio en la enfermedad arterial coronaria (EAC) estable con isquemia inducida por el ejercicio.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo en individuos con EAC estable e isquemia miocárdica inscritos en un programa de RC. Los criterios de inclusión requirieron un mínimo de tres meses de RC supervisada y estudios de Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT) cardíaca antes y después del programa. Se realizaron SPECT con estrés físico, así como un nuevo análisis e interpretación cegados de los estudios por cardiólogos nucleares. Resultado primario: cambios en la perfusión miocárdica mediante análisis SPECT. Resultados secundarios: cambios en la capacidad de ejercicio, cambios en el electrocardiograma (ECG) durante las pruebas de esfuerzo en cinta rodante y evaluación de efectos adversos durante el entrenamiento.

Resultados: De 394 sujetos, se analizaron 22 con isquemia miocárdica (96% hombres, edad mediana de 61.5 años). Las sesiones de RC variaron entre 42 y 73. La isquemia inducida por el estrés disminuyó significativamente (p -valor = 0.019), con mejoras en la capacidad de ejercicio (p -valor = 0.027 para el consumo absoluto de oxígeno pico (ml/min), p -valor = 0.044 para el consumo relativo de oxígeno (ml/kg/min), p -valor = 0.019 para los equivalentes metabólicos (METs) máximos y p -valor < 0.001 para la duración del ejercicio). No se registraron eventos adversos.

Conclusión: Después de un programa estructurado de RC de al menos tres meses de duración en EAC estable con isquemia inducida por el ejercicio, se observó una reducción notable de la isquemia inducida por el estrés y mejoras en la capacidad de ejercicio,

destacando su seguridad y eficacia en la mejora de la perfusión miocárdica y la tolerancia al ejercicio.

6.2.2 Estudio 2: ¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Revisión Sistemática y Metaanálisis

Introducción: La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por la incapacidad del corazón para bombear o llenarse de sangre de manera adecuada. Se recomienda el ejercicio para todos los pacientes con IC estable. Los estudios han demostrado que el ejercicio es seguro y beneficioso para los pacientes con IC, independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Dado el avance en la ventilación no invasiva (VNI) y el manejo de la IC, este estudio tiene como objetivo determinar el efecto de la VNI sobre la tolerancia al ejercicio en pacientes con IC.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) siguiendo las directrices PRISMA y registrado en PROSPERO (CRD42022350960). Se incluyeron ECA(s) que evaluaran los efectos de la VNI combinada con entrenamiento físico sobre la capacidad de ejercicio en pacientes con IC. Se realizaron búsquedas exhaustivas en cinco bases de datos. Los desenlaces primarios fueron la mejora en la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) o el tiempo límite durante una prueba de resistencia a carga constante (PRCC).

Resultados: Se incluyeron ocho estudios con un total de 155 pacientes con IC (28% mujeres). Los estudios reportaron mejoras en la capacidad funcional de ejercicio con VNI, particularmente en la PM6M, mostrando un aumento significativo de 64.9 metros (IC 95%: 49.95 a 79.84; p-valor < .00001). La disnea, medida con la escala de Borg, también

disminuyó significativamente en el grupo de intervención en -1.95 puntos (IC 95%: -2.88 a -1.01; p-valor < .00001). La VNI se asoció con una reducción de 6.32 mmHg en la presión arterial sistólica (PAS) (IC 95%: -11.08 a -1.56; p-valor = .009), sin efectos sobre la presión arterial diastólica (PAD).

Conclusión: El uso de VNI antes o durante el ejercicio en pacientes con IC puede mejorar la capacidad funcional de ejercicio, reducir la disnea y disminuir la PAS, lo que indica que la VNI podría ser un complemento valioso para mejorar la tolerancia al entrenamiento aeróbico durante la RC.

6.2.3 Estudio 3: ¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Un Ensayo Aleatorizado Cruzado

Introducción: La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud global prevalente, caracterizado por la incapacidad del corazón para bombear o llenarse de sangre de manera efectiva, lo que conduce a un gasto cardíaco inadecuado. A pesar de los avances en los tratamientos médicos, la intolerancia al ejercicio sigue siendo un desafío significativo, afectando la calidad de vida de los pacientes y contribuyendo a hospitalizaciones frecuentes. Estudios recientes sugieren que la VNI podría mejorar el rendimiento en el ejercicio al reducir la carga ventilatoria y la fatiga. Sin embargo, existe una investigación limitada que compare directamente diferentes modos ventilatorios durante el ejercicio en pacientes con IC. Este estudio tiene como objetivo evaluar los efectos de dos dispositivos de VNI sobre la capacidad de ejercicio en esta población.

Métodos: Se llevó a cabo un ensayo cruzado aleatorizado en pacientes con IC, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (FEVIr) ($\leq 40\%$), clase funcional I-III de la *New York Heart Association* (NYHA) y clínicamente estables. Todos los participantes realizaron una evaluación inicial seguida de una prueba de ejercicio incremental para determinar la velocidad aeróbica máxima. Posteriormente, fueron aleatorizados para realizar tres pruebas de esfuerzo a carga constante en días separados bajo tres condiciones: (1) con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), (2) con presión soporte (PS) y (3) sin VNI. El desenlace primario fue el tiempo hasta la extenuación. Se registraron variables fisiológicas clave durante cada prueba. Número de registro en ClinicalTrials.gov: NCT05433610.

Resultados: Un total de 11 pacientes (edad media: 67 ± 9.6 años) completaron el estudio. La duración del ejercicio fue significativamente mayor en el grupo de PS (9.8 ± 6.2 minutos) en comparación con el grupo CPAP (8.9 ± 6.0 minutos) y el grupo control (GC) (7.3 ± 6.2 minutos) ($p = 0.043$). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca (FC) media, la FC final ni la saturación de oxígeno, entre los grupos (p -valor > 0.05). De manera similar, la disnea y la fatiga en las piernas (medidas con la escala de Borg modificada) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre condiciones (p -valor > 0.05).

Conclusión: El uso de VNI durante el ejercicio, particularmente en modo PS, mejoró significativamente la duración del ejercicio en pacientes con IC y FEV1r en comparación con CPAP o la ausencia de soporte ventilatorio.

7. ABSTRACT

7.1 General summary of the thesis

This thesis analyses the impact of cardiac rehabilitation (CR) and non-invasive ventilation (NIV) on exercise capacity and cardiovascular parameters in patients with coronary artery disease (CAD) and heart failure (HF). Through an observational study, a systematic review with meta-analysis, and a crossover clinical trial, it was shown that CR improves myocardial perfusion and exercise tolerance in patients with CAD, while NIV—particularly in pressure support mode—can enhance the benefits of physical training. The findings support the combined use of these strategies as safe and effective tools within a comprehensive approach to cardiovascular disease management.

7.2 Specific summaries of each study

7.2.1 Study 1: Effects of Cardiovascular Rehabilitation on Myocardial Perfusion and Functional Exercise Capacity in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia

Introduction: Myocardial ischemia is prevalent in chronic heart diseases, with cardiac rehabilitation (CR) offering non-pharmacological benefits in reducing hospitalization and mortality, yet its impact on coronary vascular changes remains unclear. This study aimed to assess a CR program's effects on myocardial perfusion and exercise capacity in stable coronary artery disease with exercise-induced ischemia.

Methods: We conducted a retrospective observational study in individuals with stable coronary artery disease and myocardial ischemia enrolled in a CR program. Inclusion criteria required a minimum of three months of supervised CR, cardiac Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) imaging before and after the program. The SPECTs with physical stress and a new blinded analysis and interpretation of the studies were conducted by nuclear cardiologists. Primary outcome: changes in myocardial perfusion via SPECT analysis. Secondary outcomes: changes in exercise capacity, electrocardiogram, changes during treadmill stress tests, and evaluation of adverse effects during training. Cinecoronariographies (CCG) reports were collected for further cardiac status assessment.

Results: Out of 394 subjects, 22 with myocardial ischemia were analyzed (96% males, median age 61.5). CR sessions ranged from 42 to 73. Stress-induced ischemia significantly decreased (p -value = 0.019), with improvements in exercise capacity (p -value = 0.027 for absolute peak oxygen uptake (ml/min), P 0.044 for relative oxygen uptake (ml/kg/min), p -value 0.019 for maximum METs and p -value < 0.001 for exercise duration). No adverse events occurred.

Conclusion: After a structured CR program of at least three months duration in stable coronary artery disease with exercise-induced ischemia there was a notable reduction in stress-induced ischemia and enhancements in exercise capacity, highlighting its safety and efficacy in improving myocardial perfusion and exercise tolerance.

7.2.2 Study 2: Is Non-Invasive Ventilation Effective in Improving Exercise Capacity in Patients with Cardiac Heart Failure? A Systematic Review and Meta-Analysis

Introduction: Heart failure (HF) is a clinical syndrome marked by the heart's inability to pump or fill with blood adequately. Exercise is recommended for all stable HF patients. Studies have shown that exercise is safe and beneficial for HF patients, regardless of left ventricular ejection fraction. Given advancements in non-invasive ventilation (NIV) and HF management, this study aims to determine the effect of NIV on exercise tolerance in HF patients.

Methods: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) was conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines and registered with PROSPERO (CRD42022350960). We included RCTs involving HF patients to evaluate the effects of NIV combined with exercise training on exercise capacity. Comprehensive searches were performed in five databases. The primary outcomes were improvement the six-minute walk test (6MWT) or time limit (Tlim) during a constant work rate (CWR) test.

Results: Were included eight studies with a total of 155 patients with HF (28% female). The studies reported improvements in functional exercise capacity with NIV, particularly in the 6MWT, showing a significant increase of 64.9 meters (95% CI 49.95 to 79.84; $p < .00001$). Dyspnoea, measured with Borg scale, also significantly decreased in the intervention group by -1.95 points (95% CI -2.88 to -1.01; $p < .00001$). NIV was associated

with a reduction of 6.32 mmHg in systolic blood pressure (SBP) (95% CI -11.08 to -1.56; $p = .009$), with no effect on diastolic blood pressure.

Conclusion: The use of NIV before or during exercise in patients with HF can improve functional exercise capacity, reduce dyspnoea, and lower SBP, indicating that NIV may be a valuable adjunct to enhance tolerance to aerobic training during cardiac rehabilitation.

7.2.3 Study 3: Is Non-Invasive Ventilation Effective in Improving the Exercise Capacity in Patients with Cardiac Heart Failure? A Randomised Crossover Trial

Introduction: Heart failure (HF) is a prevalent global health issue, characterized by the heart's inability to effectively pump or fill with blood, leading to inadequate cardiac output. Despite advances in medical treatments, exercise intolerance remains a significant challenge, impacting their quality of life and contributing to frequent hospitalizations. Recent studies suggest that non-invasive ventilation (NIV) may further enhance exercise performance by reducing ventilatory workload and fatigue. However, limited research has directly compared different ventilatory modes during exercise in patients with HF. This study aims to evaluate the effects of two non-invasive ventilation devices on exercise capacity.

Methods: A randomised crossover trial was conducted in patients with HF, reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) ($\leq 40\%$), New York Heart Association (NYHA) functional class I-III and clinically stable. All participants underwent an initial assessment followed by an incremental exercise test to determine maximum aerobic velocity. They were then randomized to perform three CWR tests on separate days under three conditions: (1) with Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), (2) with pressure support (PS) and (3) without non-invasive ventilation. The primary outcome was time to exhaustion. Key physiological variables were recorded during each test. ClinicalTrials.gov registration number: NCT05433610.

Results: A total of 11 patients (mean age: 67 ± 9.6 years) completed the study. Exercise duration was significantly longer in the PS group (9.8 ± 6.2 minutes) compared to the CPAP group (8.9 ± 6.0 minutes) and the control group (7.3 ± 6.2 minutes) ($p = 0.043$). No significant differences were found in average heart rate (HR), final HR, or oxygen saturation, between the groups ($p > 0.05$). Similarly, dyspnea and leg fatigue (modified Borg scale) showed no statistically significant differences between conditions ($p > 0.05$).

Conclusion: The use of NIV, particularly the PS mode, during exercise significantly improved exercise duration in patients with HF and reduced LVEF compared to CPAP or no ventilatory support.

8. INTRODUCCIÓN Y VISIÓN GENERAL DE LA TESIS

8.1 Motivación para la realización de mi tesis doctoral

La RC constituye una estrategia terapéutica fundamental en el manejo de pacientes con ECV, contribuyendo, en algunas patologías, a la reducción de la morbilidad y la mortalidad, así como a la mejora de la capacidad de ejercicio y calidad de vida en todas las patologías.¹ Sin embargo, a pesar de su reconocido beneficio, persisten desafíos en la optimización de las intervenciones, particularmente en lo que respecta a su personalización y fundamentación en función de la evidencia más reciente. En este contexto, la presente tesis doctoral titulada "*Optimización de la RC en pacientes con ECV: enfoque en intervenciones de rehabilitación personalizadas y basadas en la evidencia*", se enmarca en la necesidad de desarrollar estrategias más eficaces y adaptadas a las características individuales de los pacientes.

Mi interés en este campo se fundamenta en una gran pasión por la fisiología del ejercicio y su aplicación en el entrenamiento de personas con patologías crónicas. En este sentido, mi investigación desarrollada en esta tesis se centra en dos áreas innovadoras y de alta aplicabilidad clínica: los beneficios del entrenamiento físico en pacientes con EAC e isquemia miocárdica y el uso de la VNI durante el ejercicio en la IC con fracción de eyección (FEVI) reducida. Estas dos temáticas ensalzan la necesidad de profundizar en el conocimiento de las dos enfermedades más prevalentes en los programas de RC, ya que carecen de una consolidación suficiente en la práctica clínica, a pesar de su potencial impacto en la mejora de la capacidad funcional y la sintomatología de los pacientes.

El desarrollo de estrategias basadas en la evidencia y ajustadas a las necesidades específicas de estos dos grupos poblacionales más prevalentes de la RC representa un avance significativo en el campo. Este enfoque resulta especialmente relevante si se considera que la EAC no solo constituye una de las principales causas de isquemia miocárdica, sino que también se reconoce como uno de los principales factores etiológicos de la IC, particularmente cuando se encuentra comprometida la función sistólica.

La optimización de las intervenciones de RC mediante la implementación de modalidades de entrenamiento físico estructurado y el uso de soporte ventilatorio como estrategia adyuvante, podría traducirse en una mejor tolerancia al ejercicio, una mayor adherencia a los programas y, en última instancia, una reducción de los eventos adversos y hospitalizaciones.

8.2 Objetivo de la tesis

Esta tesis doctoral no solo busca contribuir al conocimiento científico en el área de la RC, sino también ofrecer herramientas aplicables en la práctica clínica diaria, con el objetivo de mejorar los resultados en salud y la calidad de vida de los pacientes con ECV. Con este trabajo, aspiro a aportar un enfoque innovador, integrando los principios de la fisiología del ejercicio con estrategias terapéuticas avanzadas con el objetivo de lograr una RC más efectiva y personalizada en dos poblaciones que son las más frecuentes de encontrar en cualquier programa de RC.

9. INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (ECV)

9.1 Epidemiología de las ECV

Las ECV han sido colectivamente la principal causa de muerte a nivel mundial y contribuyen de manera sustancial a la pérdida de salud y a los costos excesivos en los sistemas de salud.² Según el estudio de la Carga Global de Enfermedades (*Global Burden of Disease*, (GBD por sus siglas en inglés) ha seguido las tendencias de mortalidad y discapacidad desde 1990 y ha proporcionado una perspectiva actualizada sobre el estado de la salud cardiovascular a nivel global, regional y nacional.³

A lo largo del tiempo, se han observado patrones globales de muerte y discapacidad. A medida que las sociedades se vuelven cada vez más urbanas e industrializadas, disminuye la mortalidad infantil y las principales causas de muerte y discapacidad cambian de deficiencias nutricionales y enfermedades infecciosas a enfermedades degenerativas o no transmisibles como ECV, lo que resulta en un aumento de la esperanza de vida promedio. Este cambio ha llegado a conocerse como la "transición epidemiológica".⁴

En los países de ingresos bajos y medianos, las ECV son la principal causa de morbilidad y mortalidad no transmisible, representando casi el 25% del total de muertes⁵ y, para el año 2030, se proyecta que será la principal causa de muerte a nivel mundial.⁶

Uno de los avances más importantes en la investigación cardiovascular del siglo XX fue la identificación de los FRCV asociados con la ECV, con el desarrollo posterior de tratamientos que fueron rigurosamente evaluados para modificar estos FRCV con el objetivo de prevenir la ECV.⁷ Según el estudio de la GBD, se estima que en 2017 ocurrieron 17,8 millones de muertes debido a ECV a nivel global.³ El porcentaje medio de muertes causadas por ECV fue mayor que el porcentaje medio de muertes causadas por cáncer en ambos sexos (mediana en hombres: 38% por ECV y 27% por cáncer; mediana en mujeres: 47% por ECV y 22% por cáncer). En 6 países (11%) murieron más mujeres por cáncer que por ECV (Figura 1) y en 15 países (28%), murieron más hombres por cáncer que por ECV (Figura 2).⁷

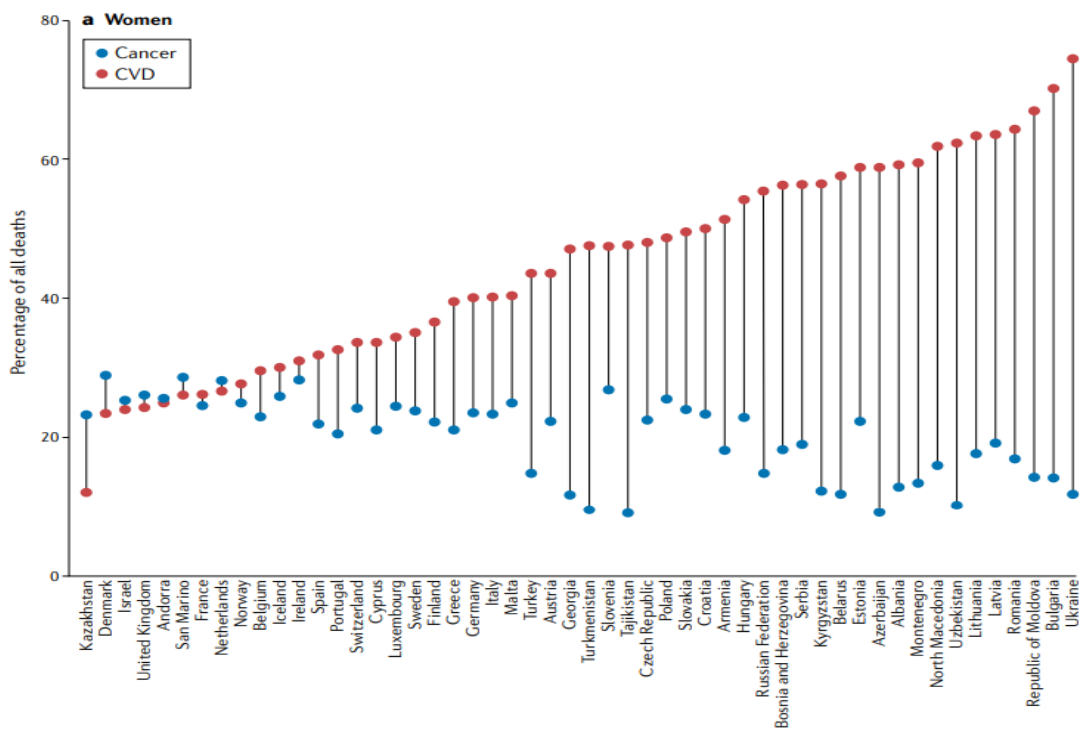


FIGURA 1. PORCENTAJE DE MUERTES POR ECV Y CÁNCER EN EUROPA.⁷

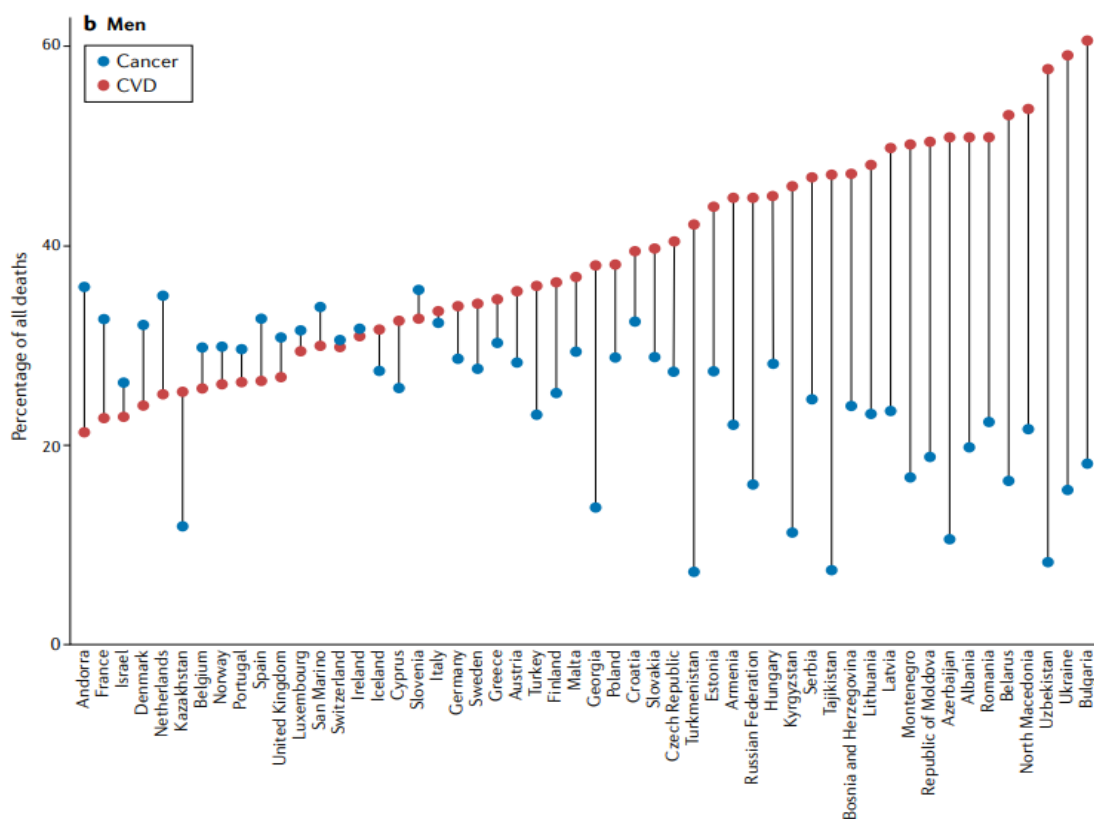


FIGURA 2. PORCENTAJE DE MUERTES POR ECV Y CÁNCER EN EUROPA. ⁷

En el caso de España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) recogidos en el documento “Estrategia de Cardiopatía Isquémica del Sistema nacional de Salud” del Ministerio de Sanidad y Consumo, las ECV constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población española. La tasa bruta de mortalidad es de 315 casos por 100.000 habitantes, lo que supone el 35% de todas las defunciones. La cardiopatía isquémica ocasiona el mayor número de muertes cardiovasculares (31% del total, un 40% en varones y un 24% en las mujeres). Estos datos la sitúan como la causa principal de muerte en el 12% de los varones y el 10% de las mujeres españolas, y su tasa de

morbilidad hospitalaria es de 352 casos por 100.000 habitantes (493 en varones y 215 en mujeres).

Esta carga sanitaria va acompañada de un impacto económico perjudicial. Sin embargo, a pesar de la significativa y creciente carga sanitaria y económica en los países de ingresos bajos y medios, la ECV y otras enfermedades crónicas relacionadas no son incluidas por la mayoría de los actores clave en sus inversiones y compromisos para mejorar la salud de la población mundial.⁸ Por todo lo anteriormente mencionado, la vigilancia y el monitoreo continuos de las ECV en la región europea son fundamentales si queremos fortalecer y ampliar las estrategias efectivas de prevención y tratamiento de las ECV.⁷

9.2 Definición de las ECV

Las ECV comprenden un grupo de enfermedades cuyo denominador común es la afectación de los vasos sanguíneos, el corazón y el ritmo cardíaco. El sistema cardiovascular suministra oxígeno y los nutrientes necesarios a todo el organismo y está compuesto por el corazón y los vasos sanguíneos, y la alteración en la función de alguno de ellos conduce al desarrollo de un grupo de enfermedades que comparten características en cuanto a causa, fisiopatología, pronóstico y tratamiento.⁹ Dentro de este proceso de afección de la función cardiovascular, se encuentra la aterosclerosis, que es el proceso patogénico que afecta a las arterias y a la aorta, y que puede provocar enfermedad como consecuencia de un flujo sanguíneo disminuido o ausente debido a la estenosis de los vasos sanguíneos (Figura 3).¹⁰

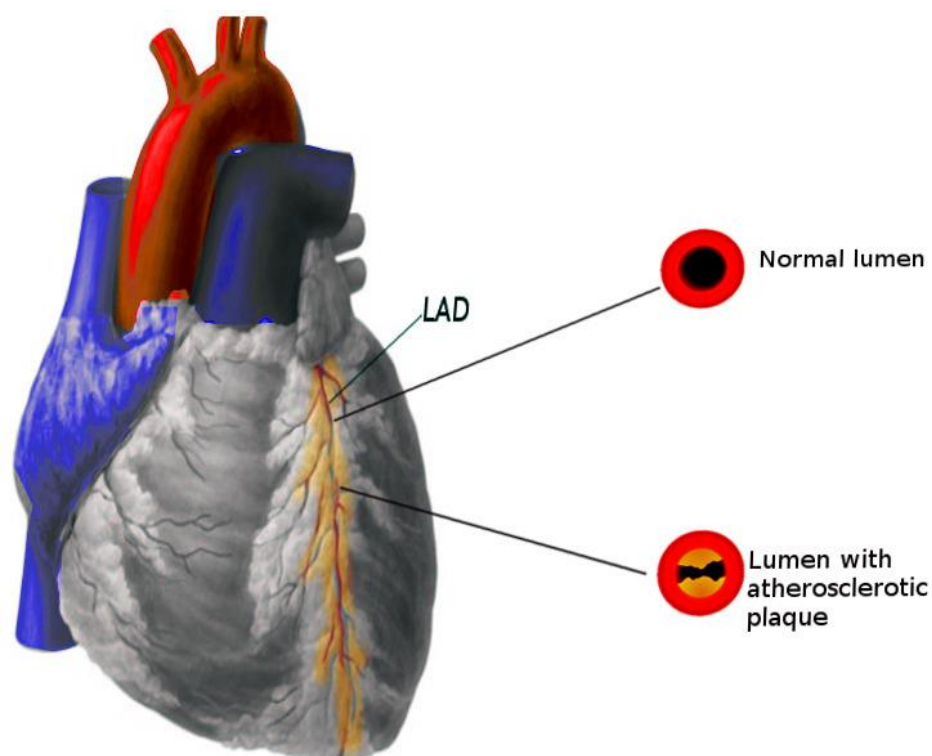


FIGURA 3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS CORONARIAS.

LA ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS CORONARIAS SUELE SER CAUSADA POR UNA PLACA ATEROSCLERÓTICA QUE OBSTRUYE LA LUZ DE UNA ARTERIA CORONARIA, SIENDO LA MÁS FRECUENTEMENTE AFECTADA LA ARTERIA DESCENDENTE ANTERIOR IZQUIERDA.¹¹

Dentro de las ECV, podemos encontrar 4 grandes entidades:

- **Enfermedad de las arterias coronarias:** A veces denominada enfermedad coronaria (EC), resulta de una perfusión miocárdica disminuida que provoca angina, infarto agudo de miocardio (IAM) y/o IC. Representa entre un tercio y la mitad de los casos de ECV.
- **Enfermedad cerebrovascular:** Incluye el accidente cerebrovascular (ACV) y el ataque isquémico transitorio (AIT).

- **Enfermedad arterial periférica (EAP):** Especialmente la enfermedad arterial que afecta las extremidades, la cual puede ocasionar claudicación durante la marcha.
- **Aterosclerosis aórtica:** Incluye aneurismas torácicos y abdominales.¹²

9.3 Bases Anatómicas y Fisiopatológicas de las ECV

9.3.1 Anatomía de las arterias coronarias

La vasculatura cardíaca comprende tres arterias epicárdicas principales que se dividen en ramas más pequeñas y delgadas formando arteriolas. Las arteriolas tienen una pared muscular y son la zona principal de resistencia vascular que puede modular la presión arterial (PA) que llega a la red capilar anterógrada.¹³

Existen dos arterias coronarias principales: la arteria coronaria derecha (ACD) y el tronco coronario izquierdo (TCI). Ambas se originan en la raíz de la aorta. La ACD emerge de la aorta ascendente anterior y suministra sangre principalmente a la aurícula derecha y al ventrículo derecho. La arteria del nodo sinoauricular es una rama de la ACD que irriga el nodo SA. La ACD también irriga el nodo AV a través de una rama perforante septal en el 90% de las personas.¹⁴ Posteriormente, la ACD desciende clásicamente en ramas más pequeñas, incluyendo la arteria descendente posterior derecha (ADP) y la arteria marginal aguda. La ADP es responsable de la irrigación del tercio posterior del tabique interventricular. La arteria descendente anterior izquierda (ADA) irriga los dos tercios anteriores del tabique.¹⁵ La ADA es una de las dos ramas principales del TCI, siendo la otra la arteria circunfleja izquierda (ACx). En conjunto, estas dos arterias suministran sangre a

la aurícula izquierda y al ventrículo izquierdo (VI). La arteria circunfleja es responsable de irrigar la aurícula izquierda y la cara posterior-lateral del VI, mientras que la ADA suministra sangre a la porción anterior del VI. Otras ramas pequeñas de las arterias coronarias incluyen la arteria marginal obtusa, las arterias diagonales y las perforantes septales.¹⁶ En la Figura 4 y Figura 5 se puede observar una imagen anatómica de los lados derechos e izquierdos del corazón, respectivamente.

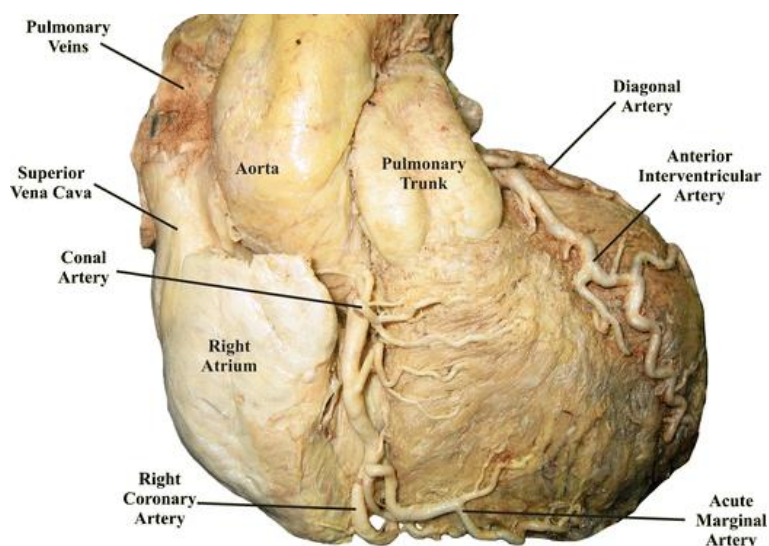


FIGURA 4. ARTERIAS CORONARIAS DEL LADO DERECHO DEL CORAZÓN. IMAGEN DE DISECCIÓN CADAVÉRICA.¹⁷

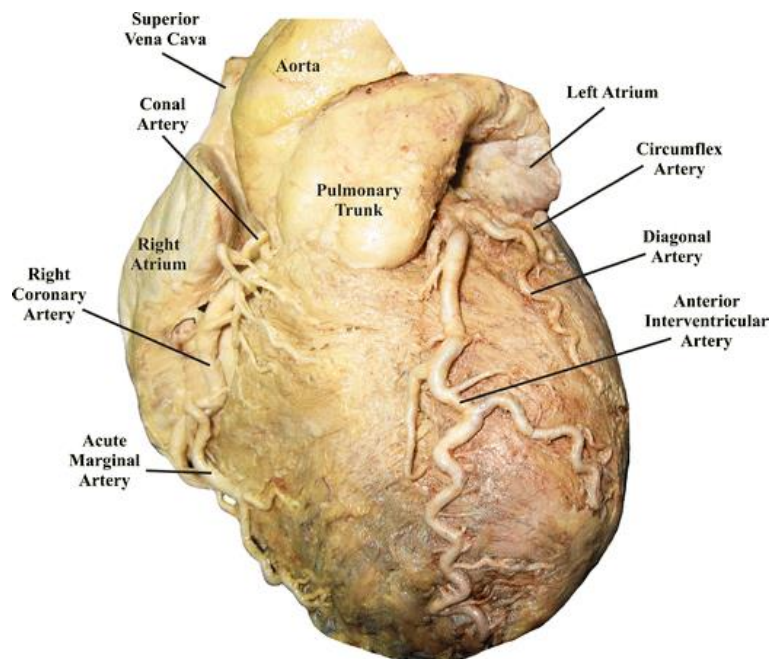


FIGURA 5. ARTERIAS CORONARIAS DEL LADO IZQUIERDO DEL CORAZÓN. IMAGEN DE DISECCIÓN CADAVÉRICA.¹⁷

9.3.2 Estructura de la pared de las arterias coronaria

Las arterias normales tienen una estructura trilaminar bien desarrollada¹⁸ compuestas por tres capas: túnica íntima, túnica media y túnica adventicia¹⁹ (Figura 6).

La túnica íntima es el revestimiento interno de los vasos, compuesto por el endotelio, el subendotelio y la lámina elástica interna. La capa más interna está formada por células escamosas simples (epitelio plano simple) que funcionan no solo como una barrera que permite el flujo sanguíneo suave, sino también para procesos como pinocitosis, diapédesis y secreciones hacia el lumen o hacia el músculo liso para producir óxido nítrico (ON). Una ruptura en cualquier parte del revestimiento endotelial expone la sangre a la capa subendotelial, lo que inicia el mecanismo de coagulación. La discontinuidad del

endotelio escamoso simple puede iniciar el proceso de aterosclerosis, donde la acumulación de grasa causa el desgarro del endotelio, lo que desencadena la formación de un coágulo y conduce a la formación de placa.²⁰ Debajo del subendotelio se encuentra una gruesa lámina elástica interna.¹⁹ Parece que esta estructura está bien adaptada al almacenamiento en las paredes de las grandes arterias de la energía cinética procedente de la sístole ventricular izquierda.¹⁸

La túnica media es la capa media de los vasos, compuesta por capas de células de músculo liso dispuestas en un patrón hexagonal que permite una mejor contractilidad. Típicamente hay alrededor de cinco capas de músculo liso, con pocas fibras elásticas, colágeno y proteoglicanos. Una gruesa lámina elástica externa generalmente solo se observa en arterias grandes.²¹

Por último, la túnica adventicia es una capa externa de tejido conectivo que sostiene al vaso en sí y está formada por tejido conectivo laxo (fibroblastos, colágeno), vasos y nervios.¹⁹

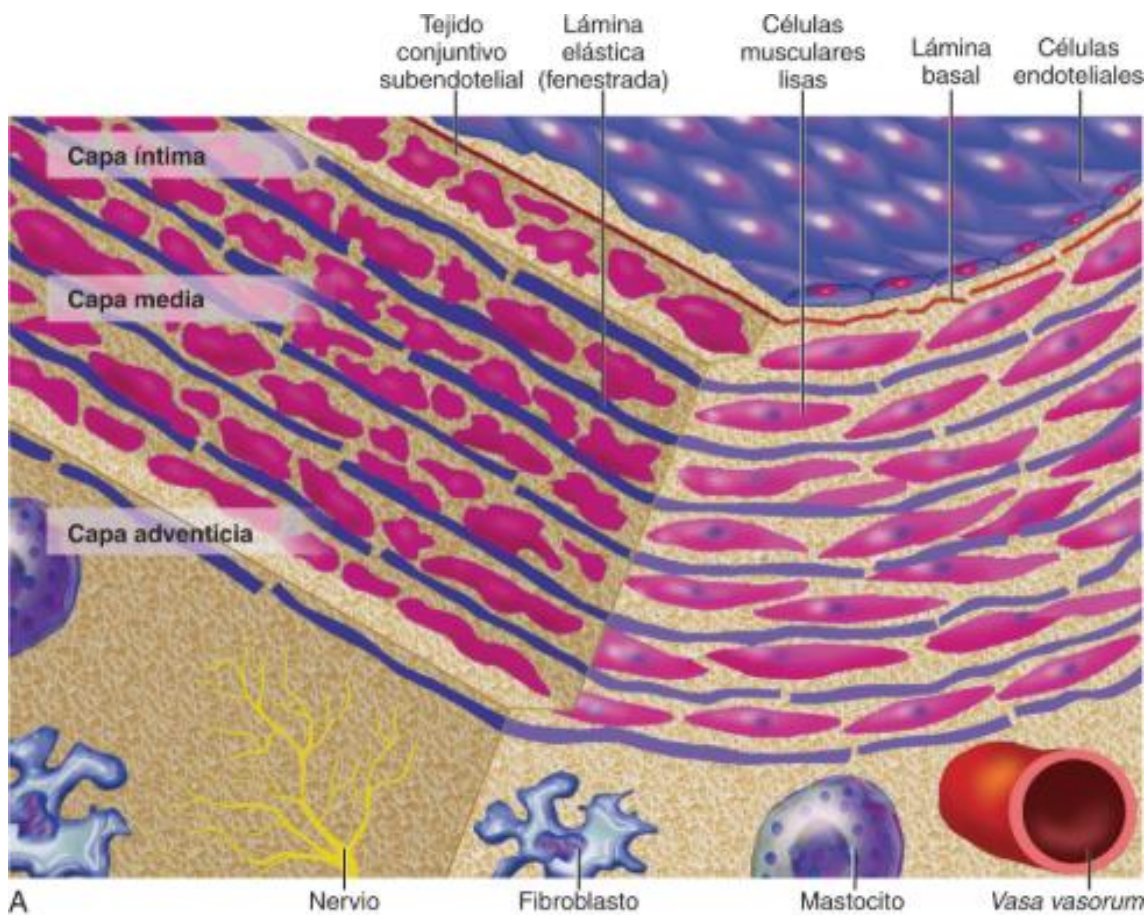


FIGURA 6. ESTRUCTURA NORMAL DE LAS ARTERIAS SANAS.¹⁸

9.3.3 Endotelio vascular

El endotelio vascular es un monocapa heterogénea formada por células endoteliales (CE) que recubren la cara luminal de todos los vasos sanguíneos y representan la primera barrera frente a moléculas, células o patógenos que circulan en el torrente sanguíneo.²² En los vasos de gran calibre, la pared vascular está revestida por una sola capa de CE denominada endotelio, que junto con fibras de colágeno y elásticas constituye la capa

luminal del vaso o íntima. Las CE están en contacto directo con la túnica media, compuesta por células musculares lisas vasculares (CMLV), tejido elástico y colágeno. Rodeando esta capa se encuentra la túnica adventicia, compuesta principalmente por una densa matriz de tejido conectivo. Por otro lado, las paredes de las arteriolas y vénulas están formadas por las mismas tres capas que los vasos de mayor calibre, aunque la media y la adventicia son mucho más delgadas y menos desarrolladas. Finalmente, las vénulas poscapilares carecen completamente de túnica media y adventicia, estando formadas únicamente por CE y una membrana basal.²³

El endotelio contribuye a la homeostasis cardiovascular no solo regulando la permeabilidad vascular, sino también ajustando el calibre de los vasos sanguíneos en respuesta a las demandas hemodinámicas y hormonales, y manteniendo la fluidez de la sangre. Las CE llevan a cabo estas funciones mediante la expresión, activación y liberación de potentes sustancias vasoactivas, así como de numerosas otras moléculas bioactivas. Estas sustancias incluyen factores vasoconstrictores y vasodilatadores, factores procoagulantes y anticoagulantes, factores protrombóticos y antitrombóticos, factores de crecimiento y anti proliferativos, así como moléculas que contribuyen a la angiogénesis, el remodelado tisular, las respuestas inmunológicas y los procesos de inflamación tisular.

24,25

De este modo, el endotelio establece un equilibrio complejo y finamente regulado de interacciones con su entorno inmediato. Estas interacciones son comunes a todas las CE, sin embargo, las diferencias regionales y entre especies en los puntos de equilibrio

de estas funciones pueden dar lugar a una importante diversidad fenotípica específica de órgano o lecho vascular en la función endotelial.²⁶⁻²⁸

9.3.3.1 *Endotelio cardíaco vs. endotelio vascular coronario*

En el corazón postnatal y adulto, las CE pueden influir en la función cardíaca de diversas maneras. Es fundamental distinguir entre el aporte de las CE cardíacas localizadas en los capilares miocárdicos y en el endocardio, y el del endotelio vascular coronario, presente en las arterias y venas coronarias epicárdicas mayores, así como en los vasos intramio-cárdicos más pequeños (Figura 7).²⁹

El endotelio vascular de los vasos de conducción y de resistencia en la circulación coronaria regula la función de las arterias coronarias de manera similar a otros lechos vasculares del cuerpo. No obstante, su influencia sobre la función cardíaca es indirecta, ya que se limita al control del aporte sanguíneo coronario al miocardio. En contraste, las CE cardíacas presentes en los capilares miocárdicos y en el endotelio endocárdico están en estrecha proximidad con los cardiomiocitos adyacentes, lo que permite una comunicación celular directa y una señalización activa entre ambos tipos celulares. Esta interacción íntima permite que el endotelio cardíaco tenga un rol directo en la regulación de la función contráctil, el metabolismo y el ambiente eléctrico del miocardio.²⁹

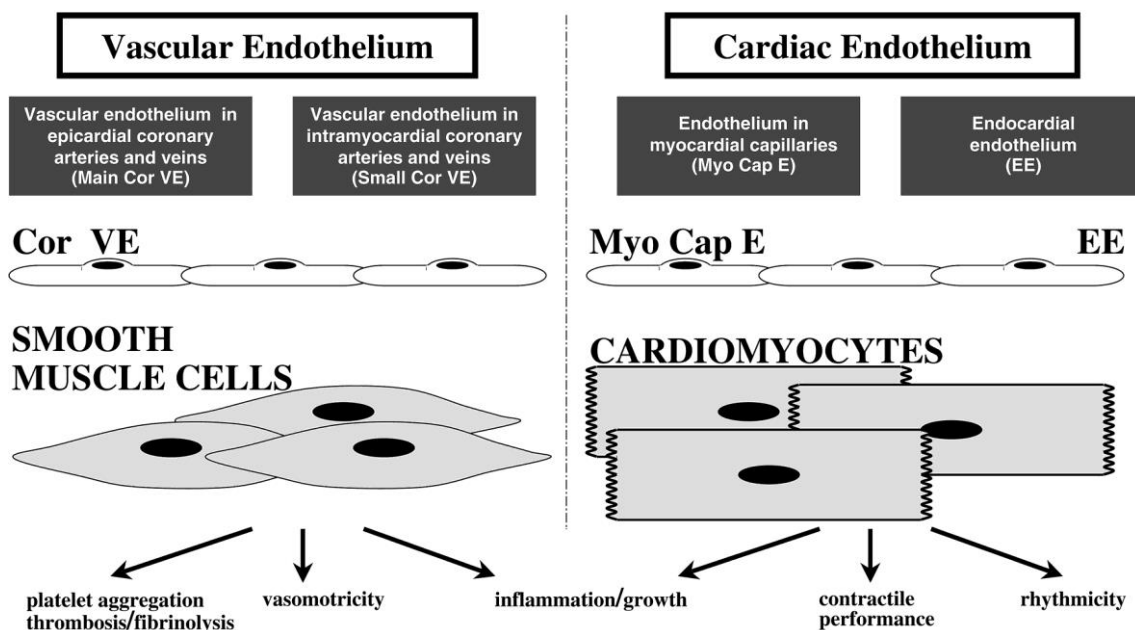


FIGURA 7. ORGANIZACIÓN DEL ENDOTELIO VASCULAR CORONARIO (CORVE) Y DEL ENDOTELIO CARDÍACO (MYOCAPE, EE) EN EL CORAZÓN.²⁹

DERECHA: EXISTE UNA SEÑALIZACIÓN DIRECTA ENTRE EL MYOCAPE O EL EE Y LOS CARDIOMIOCITOS SUBYACENTES INMEDIATOS, CON EFECTOS SOBRE EL CRECIMIENTO CARDÍACO, EL RENDIMIENTO CONTRÁCTIL Y LA RITMICIDAD. IZQUIERDA: EL CORVE EPICÁRDICO E INTRAMIOCÁRDICO AFECTA AL MIOCARDIO SOLO DE FORMA INDIRECTA A TRAVÉS DE CAMBIOS EN LA VASOMOTRICIDAD CORONARIA, Y POR LO TANTO, EN EL APORTE SANGUÍNEO AL MIOCARDIO.

9.3.3.2 Función endotelial

El término "función endotelial" se refiere a una variedad de funciones fisiológicas del endotelio vascular que mantienen la homeostasis saludable de la pared vascular, incluyendo la vasomotricidad normal, la inhibición de la agregación plaquetaria y la generación de trombos, así como el mantenimiento de una permeabilidad relativa.³⁰ La aterosclerosis coronaria se asocia con un deterioro progresivo de la función endotelial coronaria.³¹ Algunos de los factores que pueden afectar la función endotelial se enumeran en la Tabla 1.

TABLA 1. FACTORES QUE GENERAN DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.³²

Edad
Sexo
Hipercolesterolemia
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Tabaquismo (activo y pasivo)
Obesidad
Estrés mental
Falta de sueño
Ciclo hormonal
Estados inflamatorios
Variación diurna
Sobrecarga grasa o de carbohidratos
Cardiopatía isquémica
Antecedentes familiares de diabetes mellitus o cardiópata isquémica
Hiperhomocisteinemia

Se han identificado varios agonistas dependientes del endotelio, incluyendo acetilcolina, serotonina, bradicinina, trombina y sustancia P, cada uno de los cuales actúa a través de un receptor de membrana, con una transducción de señales mediada por proteínas G (proteínas de unión a nucleótidos de guanina que activan cascadas intracelulares en respuesta a estímulos extracelulares).³³ En este sentido, el aumento del flujo sanguíneo (estrés por cizallamiento) estimula mecánicamente al endotelio.³⁴

Para evaluar la función endotelial, se pueden determinar las características morfológicas y mecánicas de la pared endotelial mediante el análisis del grosor íntima-media o de los

índices de remodelado, medición de la concentración sérica de sustancias producidas o activadas por el endotelio cuantificando la concentración de las moléculas de adhesión, o midiendo el factor de *Von Willebrand*, por ejemplo, o la regulación del tono vascular dependiente del endotelio.³⁵

Por otro lado, hay otras técnicas más complejas e invasivas para medir la vasodilatación dependiente del endotelio. Las descripciones iniciales se realizaron inyectando agentes vasoactivos en las arterias coronarias. Se consideró como disfunción endotelial la ausencia de vasodilatación o la presencia de vasoconstricción paradójica.³⁶ Aunque esta técnica se considera el método de referencia con la que se comparan las otras técnicas, tiene el inconveniente de ser una técnica invasiva, cara y su uso no puede generalizarse.³⁷ Otra técnica invasiva utilizada ha sido la inyección intrabraquial de agentes vasoactivos.³²

9.3.4 Mecanismos de estrés de cizallamiento, inflamación y formación de placa

Los primeros pasos de la aterogenia humana siguen siendo en gran medida objeto de conjetura. Sin embargo, la integración de las observaciones realizadas en tejidos procedentes de personas jóvenes con los resultados de los estudios experimentales sobre aterogenia en animales proporciona información a este respecto. Tras el inicio de una dieta aterogénica, es decir, de una dieta rica en colesterol y grasas saturadas, se produce una acumulación de pequeñas partículas lipoproteicas en la íntima.³⁸ Parece que estas partículas lipoproteicas se adosan a los proteoglicanos de la íntima arterial y tienden a reunirse en agregados. Las partículas lipoproteicas unidas a los proteoglicanos son más

proclives a la oxidación y a otras modificaciones químicas que muchos autores consideran implicadas en la patogenia de la aterosclerosis inicial (Figura 8).²⁰

Por otro lado, otros estudios sugieren una permeabilidad aumentada de la capa única endotelial en los lugares de lesión con predilección por las lipoproteínas de baja densidad lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los factores que contribuyen al estrés oxidativo en el ateroma naciente son las oxidasas del dinucleótido de nicotinamida adenina/fosfato del dinucleótido de nicotinamida adenina (NADH/NADPH) expresadas por las células vasculares, lipooxigenasas expresadas por leucocitos infiltrantes o la enzima mieloperoxidasa.²⁰

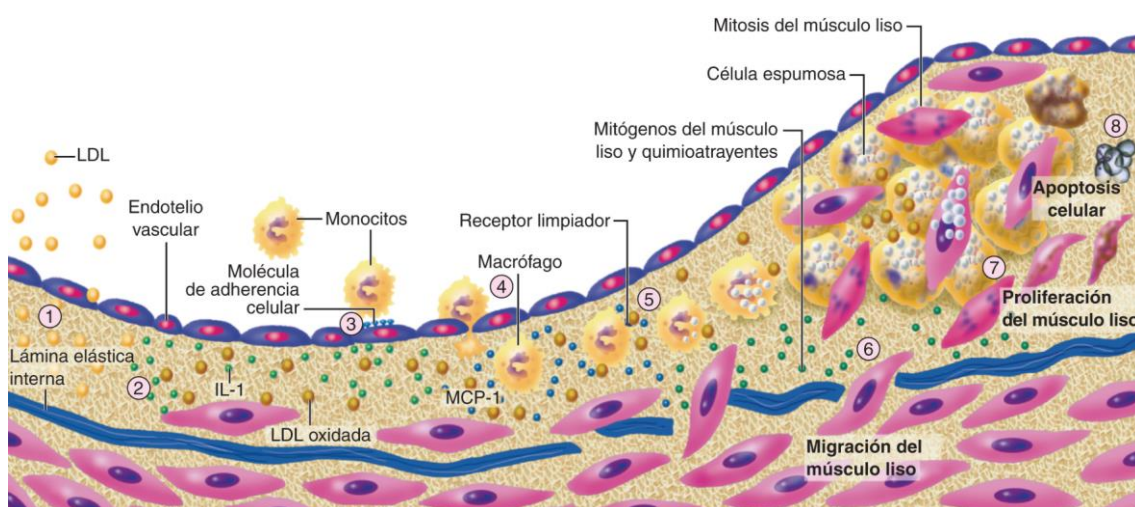


FIGURA 8. ESQUEMA DE LA EVOLUCIÓN DE LA PLACA ATEROESCLERÓTICA.²⁰

1 ACUMULACIÓN DE LIPOPROTEÍNAS MODIFICADAS (LDL OXIDADAS) EN LA ÍNTIMA; 2 ESTRÉS OXIDATIVO QUE INDUCE LA PRODUCCIÓN LOCAL DE CITOCINAS INFLAMATORIAS; 3 EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS DE ADHESIÓN Y QUIMIOTÁCTICAS QUE PERMITEN EL INGRESO DE MONOCITOS; 4 MIGRACIÓN DE MONOCITOS HACIA LA ÍNTIMA Y DIFERENCIACIÓN EN MACRÓFAGOS; 5 FORMACIÓN DE CÉLULAS ESPUMOSAS TRAS CAPTAR LIPOPROTEÍNAS MODIFICADAS Y LIBERACIÓN DE MEDIADORES INFLAMATORIOS; 6 MIGRACIÓN DE CÉLULAS MUSCULARES LISAS DESDE LA MEDIA HACIA LA ÍNTIMA; 7 PROLIFERACIÓN DE CML Y PRODUCCIÓN DE MATRIZ EXTRACELULAR, CONTRIBUYENDO AL CRECIMIENTO DE LA PLACA; 8 EVOLUCIÓN HACIA LESIÓN FIBROADIPOSA CON FIBROSIS, APOPTOSIS, NECROSIS Y FORMACIÓN DE CÁPSULA FIBROSA.

Otro aspecto clave de la aterogenia es la llegada y acumulación de leucocitos, que se produce también en las primeras fases de la producción de la lesión (Figura 8).³⁹ En general, las CE normales resisten las interacciones de adherencia con los leucocitos. Incluso en los tejidos inflamados, la mayor parte de la llegada y tráfico de leucocitos tiene lugar en las vénulas poscapilares y no en las arterias. Sin embargo, en una fase muy precoz tras el inicio de la hipercolesterolemia, los leucocitos se adhieren al endotelio y se mueven entre las uniones de las CE o incluso penetran a través de ellas (transcitosis) para entrar en la íntima, donde comienzan a acumular lípidos y a convertirse en células espumosas.⁴⁰

9.4 Fisiopatología de las ECV

El proceso de ECV involucra múltiples factores, como la dislipidemia, fenómenos inmunológicos, inflamación y disfunción endotelial. Se considera que estos factores desencadenan la formación de la estría grasa, considerada el evento inicial en el desarrollo de la placa aterosclerótica⁴¹, un proceso progresivo que puede comenzar tan temprano como en la infancia.⁴²

Este proceso incluye un engrosamiento de la íntima con acumulación subsecuente de macrófagos cargados de lípidos (células espumosas) y matriz extracelular, seguido por la agregación y proliferación de células musculares lisas, lo que lleva a la formación de la placa de ateroma.⁴³ A medida que estas lesiones continúan expandiéndose, puede ocurrir apoptosis en las capas más profundas, lo cual favorece un mayor reclutamiento

de macrófagos que pueden llegar a calcificarse y transformarse en placas ateroscleróticas consolidadas.⁴⁴

Las investigaciones experimentales han identificado la participación de la inmunidad innata y adaptativa en el desarrollo de la aterosclerosis (Figura 9 y Figura 10). Por otro lado, los estudios de biomarcadores en humanos han demostrado que los indicadores de inflamación predicen el riesgo de ECV en una amplia variedad de individuos, con o sin ECV manifiesta, e independientemente de los FRCV tradicionales.⁴⁵

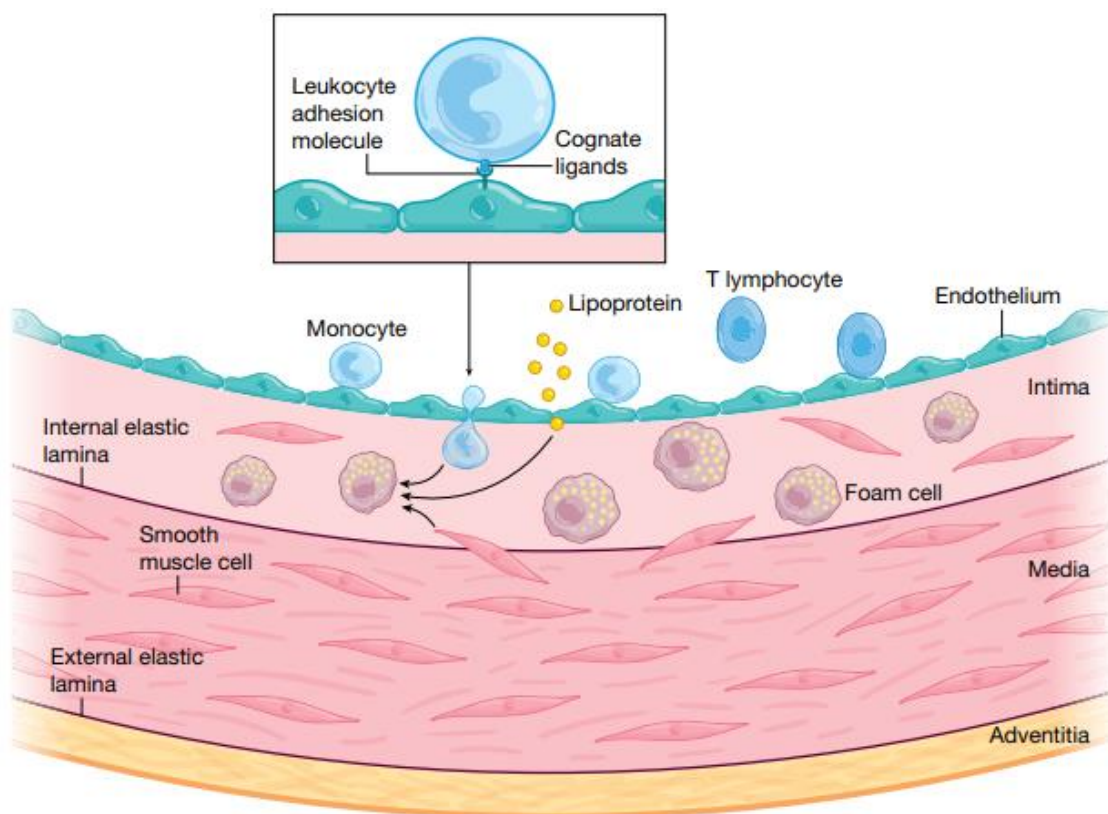


FIGURA 9. INICIACIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS.⁴⁵

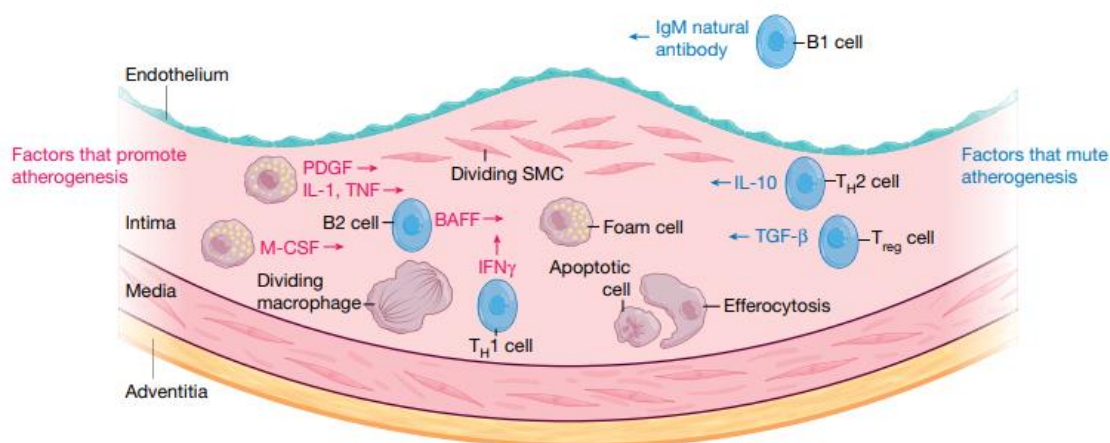


FIGURA 10. PROGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS.⁴⁵

LA PROGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS REFLEJA UNA INTERACCIÓN DINÁMICA ENTRE FACTORES QUE PROMUEVEN O MITIGAN LA ATEROGENÉISIS.

9.5 Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y progresión de la ECV

En los años cincuenta se consideraba que los individuos que presentaban una ECV eran personas con mala suerte. Al acuñar la expresión «factor de riesgo», el *Framingham Heart Study*⁴⁶ facilitó un cambio en el ejercicio de la medicina.⁴⁷

El origen de enfermedades es multifactorial, pero los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) representan algunas de las causas.⁴⁸ Los FRCV pueden clasificarse de diferentes formas. En la Figura 11 se describe la relación de la evolución natural de las ECV con el estilo de vida y determinadas características bioquímicas/fisiológicas que se consideran FRCV de esas enfermedades, incluyendo los marcadores subclínicos de la enfermedad.

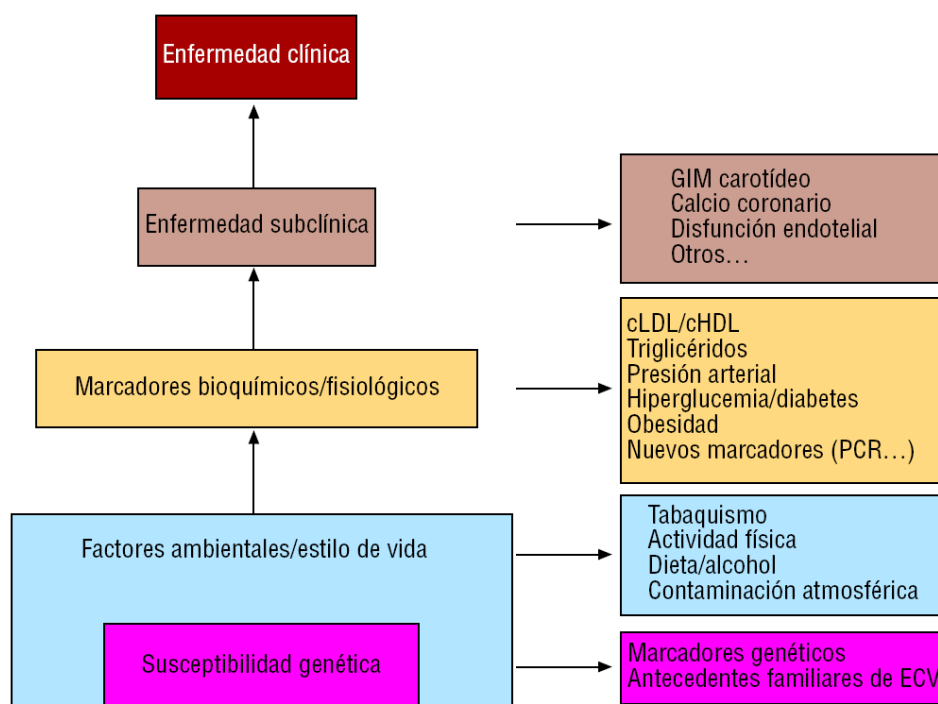


FIGURA 11. EVOLUCIÓN NATURAL DE LAS ECV CON EL ESTILO DE VIDA⁴⁷

Hasta hace aproximadamente 20 años, se reconocía un número reducido de factores que marcaban una predisposición a la EC. Estos son los denominados FRCV clásicos o convencionales.⁴⁹ De importancia entre los FRCV se encuentran la edad y el sexo, como factores no modificables, y el tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA), la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus (DM) como factores de riesgo modificables.⁴⁸ Además, existen factores adicionales como el consumo de alcohol, el sedentarismo y una dieta no saludable, entre otros.⁵⁰ Recientemente, otro FRCV, como la hipertrigliceridemia, también han sido considerados.⁵¹ En la Figura 12 se pueden observar algunos de los FRCV modificables que pueden llevar al desarrollo de ECV.

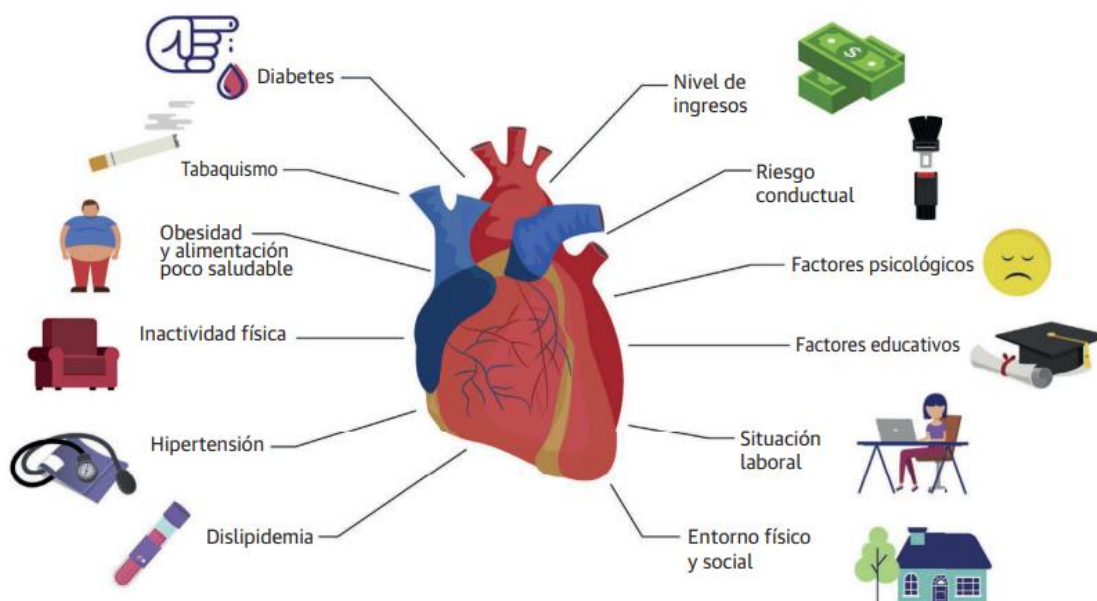


FIGURA 12. FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES Y PSICOSOCIALES PARA LA ECV.⁵²

Según el estudio INTERHEART, que incluyó participantes de 52 países —entre ellos países de ingresos altos, medios y bajos—, nueve FRCV modificables representaron el 90 % del riesgo de presentar un primer infarto de miocardio (IM): tabaquismo, dislipidemia, hipertensión, diabetes, obesidad abdominal, factores psicosociales, falta de consumo de frutas y verduras, consumo regular de alcohol y sedentarismo. Es importante mencionar que, en este estudio, el 36 % del riesgo atribuible poblacional de IM se atribuyó al tabaquismo.⁵³

Otros estudios de cohortes de gran envergadura, como el *Framingham Heart Study*⁵⁴ y la III Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III)⁵⁵, también han encontrado una

fuerte asociación y valor predictivo de la dislipidemia, la HTA, el tabaquismo y la intolerancia a la glucosa. Se observó que entre el 60 % y el 90 % de los eventos de EAC ocurrieron en sujetos con al menos un factor de riesgo.

9.6 FRCV no modificables

9.6.1 Edad

La ECV es un proceso progresivo y degenerativo que afecta a las arterias coronarias y se caracteriza por una acumulación lenta pero continua de placa aterosclerótica en estas arterias, proceso que inicia en la infancia y se desarrolla a lo largo de la vida. La probabilidad de un evento coronario agudo está relacionada con la carga total de placa coronaria.⁵⁶ La EAC suele manifestarse antes de los 60 años; para esta edad, uno de cada cinco hombres y una de cada 17 mujeres presentan alguna forma de esta enfermedad.⁴⁶

9.6.2 Sexo

Aunque mujeres y hombres comparten en gran medida los FRCV tradicionales para las ECV, el impacto relativo de estos factores varía, en parte, debido a diferencias biológicas entre los sexos y, también, debido a prácticas conductuales. El riesgo de eventos coronarios parece ser de 1 cada 2 para los hombres y de 1 cada 3 para las mujeres a los 40 años de edad, mientras que a los 70 años se estima en 1 cada 3 para los hombres y 1 cada 4 para las mujeres.⁵⁷

La encuesta EUROASPIRE IV⁵⁸, un estudio transversal realizado en pacientes hospitalizados con EAC (n = 7,998; edades entre 18 y 80 años) en centros de 24 países europeos, evidenció importantes diferencias por sexo en el perfil de riesgo cardiovascular. De Smedt et al. analizaron los datos de esta cohorte y demostraron que la prevalencia de múltiples FRCV —definida como la presencia de tres o más de los siguientes cinco factores: tabaquismo, obesidad, hipertensión, colesterol LDL elevado y diabetes— fue significativamente mayor en mujeres que en hombres.⁵⁹

El riesgo cardiovascular en hombres y mujeres se iguala después de la menopausia, lo que posiblemente se deba a la protección que ejercen los estrógenos en las mujeres más jóvenes, o bien al aumento de la obesidad de tipo androide (central) en mujeres posmenopáusicas.⁴⁹

9.6.3 Factores hereditarios

La genética puede influir en el riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas. Tener antecedentes familiares de ECV modifica el riesgo futuro de padecerlas, dependiendo tanto del número de familiares de primer grado afectados como de la edad a la que fueron diagnosticados.⁶⁰ Muchas enfermedades cardíacas pueden heredarse, incluyendo las arritmias, los defectos cardíacos congénitos, las miocardiopatías y el colesterol alto en sangre. La EAC, que puede conducir a IAM, ACV e IC, también puede presentarse de forma hereditaria.⁶¹

En el estudio de Framingham se analizaron 2302 participantes —hombres y mujeres— descendientes de personas con antecedentes parentales de ECV prematura (padres menores de 55 años y madres menores de 65 años) para evaluar su riesgo de ECV. Tras 8 años de seguimiento, se observó un aumento del 75% en el riesgo de ECV en aquellos con antecedentes paternos de ECV prematura y de aproximadamente un 60% con antecedentes maternos. Además, el estudio encontró que el riesgo de ECV aumentaba alrededor de un 40 % en personas cuyos hermanos o hermanas habían padecido ECV. Después de 16 años de seguimiento, se observó que tener antecedentes familiares de EAC prematura confería un aumento del 44 % en el riesgo de mortalidad por ECV.⁶²

9.7 FRCV modificables

9.7.1 Dislipemia

Numerosos estudios epidemiológicos muestran una relación intensa entre las cifras de colesterol total en suero y el riesgo cardiovascular⁶³⁻⁶⁵ e indican que los cambios de las concentraciones de colesterol debidos a la migración^{66,67} o a la aplicación de intervenciones⁶⁸ se asocian a cambios de la tasa de incidencia de ECV. Estos resultados se confirmaron cuando se comprobó que el colesterol de las LDL (cLDL), que son las principales lipoproteínas de transporte de colesterol en la sangre, presentaba también una asociación directa con la ECV.^{69,70}

Además, la concentración de cLDL en los adultos jóvenes predice la aparición de ECV en una fase posterior de la vida.^{71,72} Esto respalda la noción de que la relación entre el cLDL

y el desarrollo de ECV debe considerarse como un proceso continuo que se inicia desde etapas tempranas.⁴⁷

Las guías clínicas actuales identifican al cLDL como el objetivo principal en el tratamiento de la hipercolesterolemia, y múltiples ensayos clínicos han demostrado que su reducción se asocia con una disminución en la tasa de episodios coronarios y mortalidad.^{73,74}

Según los datos provenientes de estudios observacionales y experimentales, los beneficios de reducir el colesterol sérico están modulados por la edad. Se ha estimado que una disminución del 10% en el colesterol sérico reduce el riesgo de EAC en un 50% a los 40 años, 40% a los 50, 30% a los 60 y 20% a los 70 años.⁷⁵

Con relación a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el colesterol de éstas también es un factor importante relacionado con la aterosclerosis. Se calcula que un aumento de 1 mg/dl en la concentración de HDL se asocia a una disminución del riesgo coronario de un 2% en los varones y un 3% en las mujeres.⁷⁶

9.7.2 Hipertensión arterial

La presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) tienen una asociación continua, independiente, gradual y positiva con los parámetros de evolución cardiovascular^{77,78}

La HTA contribuye al desarrollo del síndrome coronario agudo (SCA) a través de distintos mecanismos fisiopatológicos. Uno de los más relevantes es su asociación con la disfun-

ción endotelial, condición que, como se mencionó anteriormente, favorece la progresión de la aterosclerosis.⁷⁹ La disfunción endotelial conlleva una disminución en la síntesis de ON y un aumento del estrés oxidativo. Este entorno oxidativo genera múltiples efectos adversos en la pared vascular, entre los cuales destacan la oxidación de lípidos y la activación plaquetaria, ambos factores clave en la promoción de un estado protrombótico.⁸⁰

Un estudio de seguimiento a 25 años realizado en seis poblaciones (Estados Unidos, Europa, Japón y la región mediterránea), demostró que el riesgo relativo de muerte por EAC fue de 1,17 por cada aumento de 10 mmHg en la PAS, y de 1,13 por cada aumento de 5 mmHg en la PAD.⁷⁸ Por otro lado, en los individuos de 40 a 70 años, cada 20 mmHg de incremento de la PAS o 10 mmHg de incremento de la PAD se duplica el riesgo de ECV en todo el intervalo de valores de PA que va de 115/75 a 185/115 mmHg.⁸¹

En los ensayos clínicos, el tratamiento antihipertensivo se ha asociado a una reducción de un 35-40% de la incidencia de ictus, una reducción de un 20-25% en la incidencia de IM y una reducción de más de un 50% en la de IC.⁸²

Además, como tratamiento, no sólo es necesario realizar una correcta medicación, sino que se recomienda realizar la estimación del riesgo cardiovascular total en cada paciente con HTA, debido a su importancia en la toma de decisiones clínicas para el manejo de la enfermedad. Esta evaluación permite estratificar el riesgo y definir la intensidad del tratamiento antihipertensivo y de otras intervenciones preventivas. Para ello, se han desa-

rollado métodos informatizados y calculadoras clínicas (Figura 13) que permiten estimar el riesgo cardiovascular total, entendido como la probabilidad de desarrollar un evento cardiovascular mayor, como IAM, ictus o muerte CV, habitualmente en un periodo de 10 años.⁸³

Hypertension disease staging	Other risk factors, HMOD, CVD or CKD	BP (mmHg) grading			
		High-normal SBP 130–139 DBP 85–89	Grade 1 SBP 140–159 DBP 90–99	Grade 2 SBP 160–179 DBP 100–109	Grade 3 SBP ≥ 180 DBP ≥ 110
Stage 1	No other risk factors ^a	Low risk	Low risk	Moderate risk	High risk
	1 or 2 risk factors	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
	≥3 risk factors	Low to moderate risk	Moderate to high risk	High risk	High risk
Stage 2	HMOD, CKD grade 3, or diabetes mellitus	Moderate to high risk	High risk	High risk	Very high risk
Stage 3	Established CVD or CKD grade ≥4	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

■ <50 years	■ 60–69 years	■ ≥70 years	
<2.5%	<5%	<7.5%	
2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%	Complementary risk estimation in Stage 1 with SCORE2/SCORE2-OP
≥7.5%	≥10%	≥15%	

FIGURA 13. RIESGO CARDIOVASCULAR SEGÚN EL GRADO Y ESTADIO DE LA HTA.⁸³

9.7.3 Diabetes Mellitus

La DM se asocia a un aumento de 2-3 veces en la probabilidad de aparición de una ECV y este aumento es mayor en las mujeres que en los varones.^{84,85} Por otro lado, la intolerancia a la glucosa se asocia también a un aumento de 1,5 veces en el riesgo de aparición

de ECV.⁸⁶ Además, la DM también se asocia a una mayor probabilidad de aparición de hipertrigliceridemia, cHDL bajo, presión arterial alta y obesidad, que generalmente preceden a la aparición de la DM.⁸⁷ Se ha señalado que la resistencia a la insulina es un mecanismo frecuente de estos FRCV, a cuya combinación se denomina síndrome metabólico.^{88,89}

Un estudio prospectivo de 18 años en Finlandia evaluó la mortalidad por EAC en sujetos con DM tipo 2 sin evidencia previa de EAC en comparación con individuos no diabéticos con evidencia previa de EAC. Los resultados mostraron que los sujetos diabéticos sin evidencia previa de EAC tenían un mayor riesgo de muerte por EAC en comparación con los no diabéticos con EAC previa, especialmente en mujeres.⁹⁰

9.7.4 Tabaquismo

El *“Framingham Study”* y el *“Albany Cardiovascular Health Center Study”* demostraron, al poco tiempo de realizarse, que los fumadores presentaban un aumento del riesgo de IM o muerte súbita. Además, el riesgo estaba relacionado con el número de cigarrillos consumidos al día, y los exfumadores tenían una morbimortalidad por EAC similar a la de los individuos que nunca habían fumado.⁹¹ El tabaquismo potencia de manera sinérgica otros FRCV, incrementando significativamente la probabilidad de desarrollar EC. Tanto en mujeres como en hombres de mediana edad, fumar se asocia con un aumento de dos a casi tres veces en el riesgo de mortalidad.⁹²

La nicotina y el monóxido de carbono son dos de las sustancias más nocivas presentes en el humo del cigarrillo. Su efecto sobre el sistema cardiovascular es casi inmediato,

incrementando la frecuencia cardíaca (FC), lo que puede tener un impacto agudo en el corazón y los vasos sanguíneos. Además, el tabaquismo está ampliamente reconocido como un factor desencadenante de estrés oxidativo, que daña el endotelio vascular, altera su función protectora y acelera la formación de placas de ateroma en las arterias. Este proceso promueve la aterosclerosis y, en consecuencia, incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, como el IM o el ACV.⁹³

El estudio de Mamun et al.⁹⁴ analizó datos del *Framingham Heart Study* para evaluar la relación entre el tabaquismo y la incidencia de ECV a lo largo de la vida. Los resultados indicaron que las mujeres no fumadoras vivieron aproximadamente 6.22 años más libres de ECV, y los hombres no fumadores vivieron 4.93 años más, en comparación con sus contrapartes fumadoras. Además, la incidencia de ECV antes de los 70 años fue consistentemente más alta en fumadores de ambos sexos. Específicamente, 6 de cada 10 hombres no fumadores y 7 de cada 10 mujeres no fumadoras alcanzaron los 70 años sin signos de enfermedad cardíaca, mientras que solo 4 de cada 10 hombres fumadores y 6 de cada 10 mujeres fumadoras lograron lo mismo.⁹⁴

Por otro lado, el tabaquismo es uno de los principales FRCV para el desarrollo de EAP. Específicamente, los fumadores presentan un riesgo significativamente mayor de EAP en comparación con los no fumadores. Además, se observa una relación dosis-respuesta, donde un mayor número de paquetes-año de consumo de cigarrillos se asocia con un incremento en la prevalencia de la enfermedad. En este sentido, el tabaquismo contribuye al desarrollo de la aterosclerosis y aumenta la probabilidad de trombosis a través de diversos mecanismos fisiológicos. Estos incluyen la modificación de los niveles

lipídicos, disminución de la fibrinólisis, aumento de los niveles de fibrinógeno y alteraciones en la función endotelial y plaquetaria.⁹⁵

9.7.5 Sedentarismo

El comportamiento sedentario se define como el tiempo que una persona pasa despierta, en posición sentada, reclinada o acostada, con un gasto energético bajo, generalmente igual o inferior a 1.5 equivalentes metabólicos (METs).⁹⁶ Varios estudios han demostrado que el comportamiento sedentario, es un factor de riesgo modificable importante para las ECV, y que estar sentado por más de 6 horas al día se asocia con un mayor riesgo de padecer 12 enfermedades crónicas comunes.⁹⁷⁻⁹⁹

Diversos estudios epidemiológicos han confirmado que hay relación entre el sedentarismo y la EC.^{100,101} El riesgo relativo de muerte por EAC en un individuo sedentario en comparación con un individuo activo es 1,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,6-2,2).¹⁰⁰ En un reciente estudio se ha llegado a la conclusión de que las diferencias en los FRCV conocidos explican una gran parte (59%) de la asociación inversa observada entre la actividad física y la EC.⁴⁷ Por lo tanto, se ha propuesto a la actividad física como una estrategia alternativa para mejorar la calidad de vida y reducir el riesgo de CVD.¹⁰²

9.7.6 Sobrepeso y obesidad

El impacto de la obesidad en términos de riesgo cardiovascular ha sido claramente demostrado en el estudio Framingham, ya que la obesidad interactúa con otros factores

de FRCV y aumenta de forma independiente el riesgo de cardiopatía coronaria y mortalidad.⁴⁷

Una forma de diagnosticar a la obesidad es usando el índice de masa corporal (IMC). A la obesidad se la define como un IMC igual o superior a $30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, mientras que el sobrepeso se define como un IMC igual o superior a $25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$.¹⁰³ La obesidad abdominal también incrementa el riesgo cardiovascular en hombres y mujeres.¹⁰⁴ Se dice que hay obesidad abdominal cuando la grasa intraabdominal es igual o superior a 130 cm^2 ; sin embargo, en la práctica clínica, la definición de la obesidad central se basa en el perímetro de la cintura ya que existe una buena correlación entre el perímetro de la cintura y la grasa intraabdominal. La obesidad abdominal se define como una circunferencia abdominal $> 80 \text{ cm}$ en la mujer y $> 94 \text{ cm}$ en el varón.¹⁰⁵

Aparte de las alteraciones del perfil metabólico, cuando se acumula un exceso de tejido adiposo, se producen diversas adaptaciones de la estructura y la función cardiacas.¹⁰⁶ De manera similar a lo observado con el cLDL, un estudio reciente ha indicado que tener un IMC más alto durante la infancia se asocia a un aumento del riesgo de EAC en la edad adulta, lo cual respalda el concepto de que se debe considerar la progresión de la aterosclerosis como un proceso continuo que se inicia en una fase temprana de la vida.¹⁰⁷ Esta asociación parece ser más intensa en los niños que en las niñas y aumenta con la edad en ambos sexos.¹⁰⁷

9.7.7 Alcohol

El consumo de alcohol ha sido ampliamente estudiado como un factor de riesgo modificable para las ECV.¹⁰⁸ El consumo excesivo de alcohol (> 60 g/día en hombres y > 40 g/día en mujeres) es un conocido contribuyente a la mortalidad y a la carga de las ECV.^{109,110} En contraste, numerosos estudios observacionales reportan asociaciones beneficiosas entre el consumo bajo a moderado de alcohol (hasta 60 g/día en hombres y hasta 40 g/día en mujeres) y las ECV.¹⁰⁸

Esto da lugar a un perfil de riesgo bifásico característico en forma de “J”, en el cual se observa un menor riesgo de ECV con un consumo bajo a moderado de alcohol, en comparación con la abstinencia y el consumo excesivo. Sin embargo, dado que la mayor parte de la evidencia sobre los efectos protectores del consumo bajo a moderado de alcohol en las ECV proviene de estudios observacionales, sigue existiendo la duda de si este efecto es verdaderamente causal o simplemente el resultado de diferentes formas de sesgo inherentes a los diseños de estudios observacionales.¹¹¹

En el metaanálisis de Wood et al.¹¹² se analizaron datos de 599,912 personas que consumían alcohol habitualmente sin ECV y encontraron asociaciones directas lineales entre el consumo de alcohol y el riesgo de accidente cerebrovascular, EAC, IC, enfermedad hipertensiva fatal y aneurisma aórtico fatal. También observaron asociaciones inversas con las ECV en general y IAM para consumos inferiores a 200 gramos por semana. Los autores sostienen que la suposición general de una asociación protectora entre el con-

sumo limitado de alcohol y las ECV es errónea, y concluyen que la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de ECV es compleja y no se manifiesta como una simple asociación en forma de “J”.

9.7.8 Factores psicológicos

El estrés es un fenómeno que se desencadena en respuesta a ciertos factores desencadenantes que pueden ser externos o internos. Para contrarrestarlo, el cuerpo humano responde mediante lo que se conoce como respuestas al estrés. Dependiendo de ciertas características de estos desencadenantes (como la duración, el tipo y la intensidad), los efectos que se ejercen sobre el organismo pueden ir desde cambios homeostáticos leves hasta desenlaces tan graves como resultados letales. Por lo tanto, en la mayoría de las enfermedades, el estrés es uno de los factores principales responsables tanto de los desenlaces desfavorables como de la fisiopatología de la enfermedad.¹¹³ Entre los desenlaces desfavorables los problemas matrimoniales, abuso infantil, aislamiento social, antecedentes de algún tipo de trauma y estrés laboral han sido observados principalmente en pacientes con ECV.¹¹⁴

La asociación de los defectos cardíacos congénitos con el estrés crónico, tanto en la infancia como en la adultez, es de aproximadamente un 40% a 60%.¹¹⁵ La mayoría de la evidencia discuten factores estresantes tempranos, como el consumo de sustancias por parte de los padres, abuso sexual, separación parental, enfermedades de los padres o su fallecimiento, así como factores de estrés crónico como una baja condición socioeconómica. No obstante, los estresores en la adultez (como la muerte de un hijo o cónyuge,

los problemas matrimoniales y el cuidado de un cónyuge enfermo en el hogar) también se han vinculado con un mayor riesgo de ECV, aunque los factores más estudiados siguen siendo el aislamiento social y el estrés laboral.¹¹⁴

9.8 Relación entre enfermedad arterial coronaria (EAC) e insuficiencia cardíaca (IC)

La IC en el contexto de la EAC es una condición heterogénea, en la que diversos factores pueden contribuir tanto a la disfunción del VI como a la manifestación de síntomas de IC. Asimismo, múltiples elementos pueden influir en la respuesta al tratamiento farmacológico. Entre estos factores, destacan principalmente las secuelas del IAM, que incluyen la pérdida de miocitos funcionales, el desarrollo de fibrosis miocárdica y el posterior remodelado ventricular izquierdo.¹¹⁶ Casi dos tercios de los casos de IC se atribuyen a una EAC subyacente.¹¹⁷

Aunque los datos del estudio Framingham¹¹⁸ han identificado históricamente la hipertensión como la causa principal de la IC, datos más recientes sugieren que la EAC y sus complicaciones son los FRCV predominantes, particularmente en los países desarrollados. Este cambio puede estar relacionado con la mejor supervivencia de los pacientes después de un IAM. En los últimos 40 años, en Estados Unidos, la probabilidad de que un IM previo sea la causa de IC aumentó en un 26% por cada década en hombres y un 48% por cada década en mujeres. En contraste, se ha observado una disminución del 13% por cada década en la hipertensión como causa de IC en hombres y una disminución del 25% en mujeres, así como una reducción de la enfermedad valvular en un 24% en hombres y un 17% en mujeres.¹¹⁷

En una revisión sistemática reciente sobre la epidemiología de la IC, la cardiopatía isquémica fue un factor en más del 50% de los casos incidentes en América del Norte y Europa; entre el 30% y el 40% en Asia, América Latina y el Caribe; y en menos del 10% en África subsahariana.¹¹⁹ Además, existen otros estudios de más de 43,000 pacientes que han identificado a la EAC como la causa subyacente de la IC en casi el 65% de los casos.¹¹⁷

En este sentido, es importante tener en cuenta que la incidencia de IC después de un IM depende de una variedad de factores, incluidos el tamaño y la localización del infarto, la gravedad de la EAC y el desarrollo de insuficiencia mitral isquémica (IMI).¹²⁰

9.8.1 Mecanismos a través de los cuales la EAC puede conducir a la IC

Como se ha mencionado anteriormente, la EAC constituye una de las principales causas de IC en todo el mundo. Diversos mecanismos fisiopatológicos conectan estos dos cuadros clínicos, desde eventos agudos como el IAM hasta procesos crónicos de isquemia y remodelado ventricular. A continuación, se describen los principales mecanismos a través de los cuales la EAC puede desencadenar o contribuir al desarrollo progresivo de IC.¹²¹

9.8.1.1 Infarto agudo de miocardio (IAM)

El IAM con frecuencia provoca la muerte permanente del músculo cardíaco posterior al sitio de la lesión coronaria (Figura 14). El segmento infartado se vuelve acinético o disquinético, lo que conlleva a una relajación inadecuada durante la diástole y a una contracción deficiente durante la sístole. Se ha demostrado que la disfunción diastólica

está presente en las primeras etapas del IAM y puede estar relacionada con el desarrollo de IC durante la hospitalización, así como con un mayor riesgo de mortalidad.¹²²

Las principales consecuencias de la necrosis de las células cardíacas son la reducción abrupta del gasto cardíaco (GCO) y el desarrollo de arritmias cardíacas graves, debido a la pérdida de masa muscular contráctil funcional y al desequilibrio electrolítico generado durante la lisis celular.^{123,124}

El IAM, en ciertos casos, suele ser fatal, sin embargo, un paciente que sobrevive a un evento isquémico experimenta adaptaciones cardiovasculares para compensar las alteraciones hemodinámicas y mantener una perfusión adecuada de los órganos vitales.^{125,126} La activación crónica de estas respuestas, sin embargo, resulta ser maladaptativa y suele evolucionar hacia IC. Las alteraciones cardiovasculares inducidas por el IAM antes del establecimiento de la IC pueden dividirse en dos etapas: 1) una fase aguda y compensatoria que inicialmente resulta beneficiosa, seguida de 2) una fase crónica maladaptativa, en la que los mecanismos compensatorios contribuyen progresivamente al empeoramiento de la enfermedad.¹²⁷

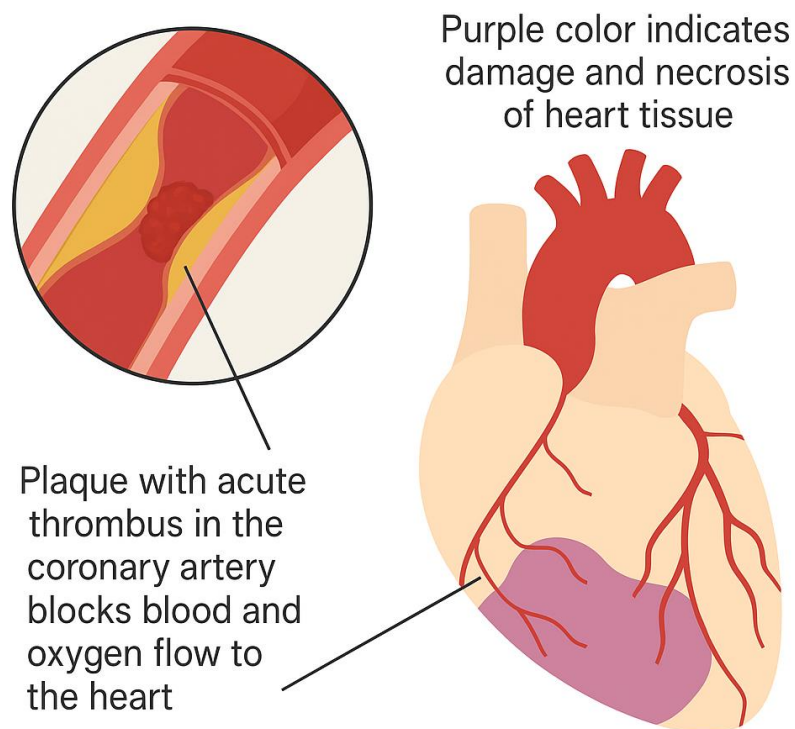


FIGURA 14. DAÑO MUSCULAR DEBIDO A UNA LESIÓN CORONARIA. ESQUEMA MODIFICADO A PARTIR DE UNA IMAGEN DE ADAM, INC.

9.8.1.2 Cambios ventriculares posteriores al IAM

Si bien la lesión inicial del miocardio y la formación de cicatriz generan disfunción regional en el área afectada, posteriormente puede producirse un remodelado ventricular en segmentos miocárdicos alejados del sitio del infarto. Este remodelado regional con frecuencia provoca una distorsión en la estructura y geometría del ventrículo, lo que puede contribuir aún más al deterioro de su función.¹²⁸ La dilatación ventricular puede favorecer la dilatación del anillo mitral, lo que conlleva a insuficiencia mitral y, en consecuencia, a una mayor predisposición a desarrollar IC.¹²¹

Aunque la restauración oportuna del flujo sanguíneo en la arteria relacionada con el IAM mediante trombólisis o intervención coronaria percutánea (ICP) ha producido reducciones notables en las tasas de mortalidad tras un IM, el remodelado ventricular aún puede ocurrir, particularmente en pacientes que se presentan tardíamente a la atención clínica después del inicio de los síntomas.¹²⁹

9.8.1.3 *Disfunción crónica del miocardio*

La disfunción crónica del miocardio, resultado de hipoperfusión y/o hibernación miocárdica, también puede aumentar el riesgo de desarrollar IC.^{130,131} La isquemia crónica puede dar lugar a fenómenos de hibernación o aturdimiento miocárdico, lo que conlleva a un deterioro progresivo de la función del VI.¹³² Los pacientes con EAC que afecta tanto a las arterias epicárdicas como endocárdicas pueden presentar hipoperfusión crónica, lo que conduce a un aumento en la rigidez miocárdica secundaria a inflamación crónica y fibrosis. Aquellos con descensos episódicos en la perfusión coronaria pueden experimentar una disfunción miocárdica transitoria que puede durar horas o días, fenómeno conocido como "*miocardio aturdido*".¹³³

9.9 EAC e isquemia miocárdica: Bases fisiopatológicas y clínicas

La isquemia miocárdica se considera la piedra angular en el tratamiento de los pacientes con EAC.¹³⁴ La causa más frecuente de la limitación del flujo sanguíneo coronario es la obstrucción, parcial o total, por aterosclerosis (Figura 14). Sin embargo, la naturaleza del flujo coronario va mucho más allá de los trastornos macrovasculares epicárdicos y responde a un mecanismo multifacético.¹³⁵ La circulación coronaria es anastomótica y no terminal, como ocurre en otros órganos como los pulmones o los riñones. Por lo tanto, los lechos vasculares miocárdicos pueden estar irrigados por más de un vaso coronario. Los distintos sistemas vasculares pueden contribuir de manera diferente al flujo sanguíneo hacia una región miocárdica específica.¹³⁴

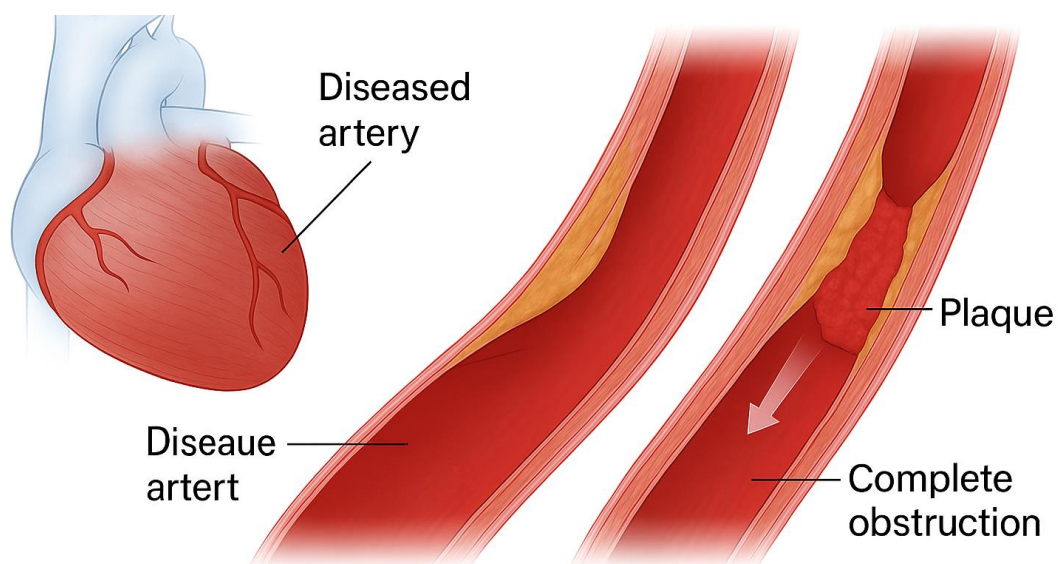


FIGURA 15. ISQUEMIA DE MIOCARDIO DEBIDO A OBSTRUCCIÓN COMPLETA O PARCIAL DE LA ARTERIA CORONARIA. ESQUEMA MODIFICADO A PARTIR DE UNA IMAGEN DE ILUSTRACIÓN DE MAYO CLINIC ©.

Además, es importante considerar la fisiología del flujo coronario en relación con el ciclo cardíaco. Durante la diástole, el miocardio se relaja, permitiendo una mayor perfusión de las capas subendocárdicas, que son las más vulnerables a la isquemia. En cambio, durante la sístole, la compresión del tejido miocárdico reduce significativamente el flujo coronario, especialmente en el plexo subendocárdico (Figura 16). Esta variabilidad en la perfusión coronaria según la fase del ciclo cardíaco resalta la susceptibilidad del miocardio interno a eventos isquémicos, incluso en ausencia de obstrucción significativa en las arterias epicárdicas. Por tanto, los mecanismos de isquemia pueden involucrar tanto alteraciones estructurales como funcionales, como ocurre en la disfunción microvascular o el vasoespasma coronario, que no siempre se identifican con técnicas angiográficas convencionales.¹³⁶

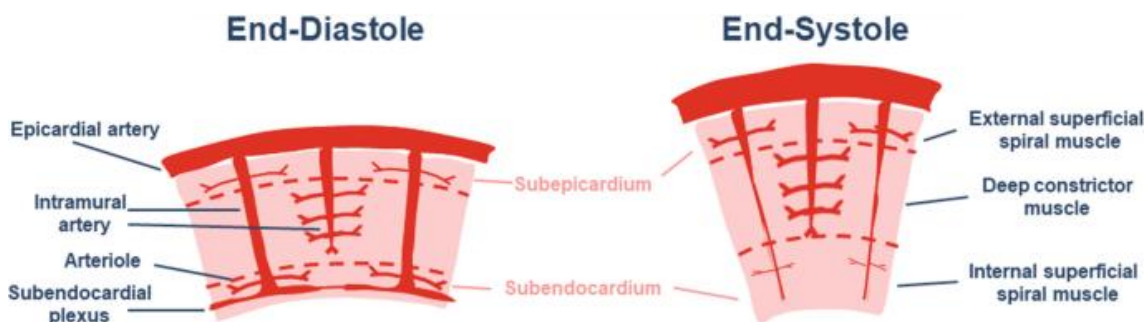


FIGURA 16. CORTE TRANSVERSAL ESQUEMÁTICO DE LA PARED MIOCÁRDICA EN TELE DIÁSTOLE Y TELE SÍSTOLE.¹³⁷

9.9.1 Prevalencia e incidencia de la EAC e isquemia miocárdica

Hasta la fecha, no existen datos sobre prevalencia e incidencia en pacientes con EAC e isquemia miocárdica específicamente. Los datos que existen provienen de pacientes con enfermedad isquémica cardíaca (EIC), definición general que cubre, en parte, a los pacientes con EAC e IM. En este sentido, los datos indican que las tasas de mortalidad por EIC han disminuido sustancialmente en los países de Europa occidental durante las últimas cinco décadas.¹³⁸ Sin embargo, la EIC sigue siendo una de las principales causas de muerte, morbilidad y carga económica en muchos países de altos ingresos en Europa.^{139,140} Las explicaciones para esta reducción en la mortalidad siguen siendo motivo de debate. La mayoría de los estudios sugieren que un mejor control de los principales FRCV, como el tabaquismo, la dislipidemia, la HTA y la inactividad física, podría explicar en mayor medida el descenso de la mortalidad que los tratamientos o la prevención secundaria. No obstante, algunos FRCV de la EIC (particularmente la obesidad, la diabetes y el envejecimiento poblacional) han aumentado significativamente en el mismo período.¹⁴¹

En relación a este punto, el estudio más recientemente publicado¹⁴², que es parte de un análisis sistemático del “*Global Burden of Disease Study*” del 2019, concluye que, aunque la mortalidad por EIC ha disminuido, este descenso no se debe completamente a una menor incidencia; lo que sugiere un aumento futuro en la prevalencia de la enfermedad, especialmente en adultos mayores. El incremento de FRCV como la obesidad y la diabetes, junto con el envejecimiento poblacional, está transformando la EIC en una condición crónica de alta carga para los sistemas de salud. Esto resalta la urgencia de

implementar estrategias de prevención primaria y secundaria más eficaces y sostenidas en el tiempo.¹⁴²

9.9.2 Definición de EAC e isquemia miocárdica

Para comprender adecuadamente la definición de la EAC, primero debemos hablar del término síndromes coronarios crónicos (SCC), introducido por la *Sociedad Europea de Cardiología* (ESC) en su guía de 2019¹⁴³ sobre el diagnóstico y manejo de los SCC. Este término, sirve para describir las presentaciones clínicas de la EAC durante períodos de estabilidad, especialmente aquellos que preceden o siguen a un SCA.

En este sentido, los SCC representan un espectro de presentaciones clínicas que surgen como resultado de alteraciones estructurales y/o funcionales asociadas a enfermedades crónicas de las arterias coronarias y/o de la microcirculación. Estas alteraciones pueden generar un desequilibrio transitorio y reversible entre la demanda miocárdica de oxígeno y el aporte sanguíneo, lo que conduce a hipoperfusión (isquemia), generalmente, aunque no siempre, desencadenada por esfuerzo, emociones u otras formas de estrés. Este desequilibrio puede manifestarse como angina, otras molestias torácicas, disnea o incluso de forma asintomática. Aunque pueden permanecer estables durante largos períodos, las enfermedades coronarias crónicas suelen ser progresivas y pueden desestabilizarse en cualquier momento, dando lugar al desarrollo de un SCA.¹⁴⁴

El término SCA se aplica a los pacientes en quienes existe sospecha o confirmación de isquemia o IAM. Los tres tipos tradicionales de SCA se definen en función del ecocardiograma y son: IM sin elevación del segmento ST (IAMSEST), IM con elevación del segmento ST (IAMCEST) y angina inestable.

9.9.3 Terminología y clasificación de los síndromes coronarios agudos (SCA) y crónicos (SCC)

En el ámbito clínico, la clasificación inicial de los SCA se realiza con base en el trazado electrocardiográfico al momento de la presentación. Posteriormente, y una vez disponibles los resultados bioquímicos, la estratificación se ajusta en función de la presencia o ausencia de elevación de troponina cardiaca (biomarcador específico de daño miocárdico liberado en sangre tras lesión celular). Estas dos variables (electrocardiograma - ECG- y biomarcadores) son esenciales para el triaje inicial, la estratificación pronóstica y la elección de la estrategia terapéutica aguda. No obstante, una vez superada la fase aguda y estabilizado el paciente, la mayoría de las recomendaciones terapéuticas y de seguimiento son comunes a todos los subtipos de SCA.¹⁴⁵

En contraposición, los SCC representan las distintas formas de presentación clínica de la EAC durante períodos de estabilidad clínica. Los SCC comprenden tanto a pacientes con angina estable como a aquellos con isquemia silente, antecedentes de SCA, revascularización, IC de origen isquémico, o bien individuos asintomáticos con hallazgos incidentales de EAC en estudios de imagen. Aunque los SCC pueden permanecer clínicamente

estables por períodos prolongados, su curso natural suele ser progresivo y, en determinados casos, pueden desestabilizarse y evolucionar hacia un SCA.¹⁴⁵

La Figura 17 muestra el espectro clínico de presentación de los SCA, correlacionado con hallazgos en el ECG, niveles de troponinas y el diagnóstico final. Por otro lado, la Figura 18, representa la fisiopatología subyacente de los SCA: desde una placa aterosclerótica estable (angina estable), pasando por la rotura de la placa con trombo parcial, hasta una oclusión completa del vaso.

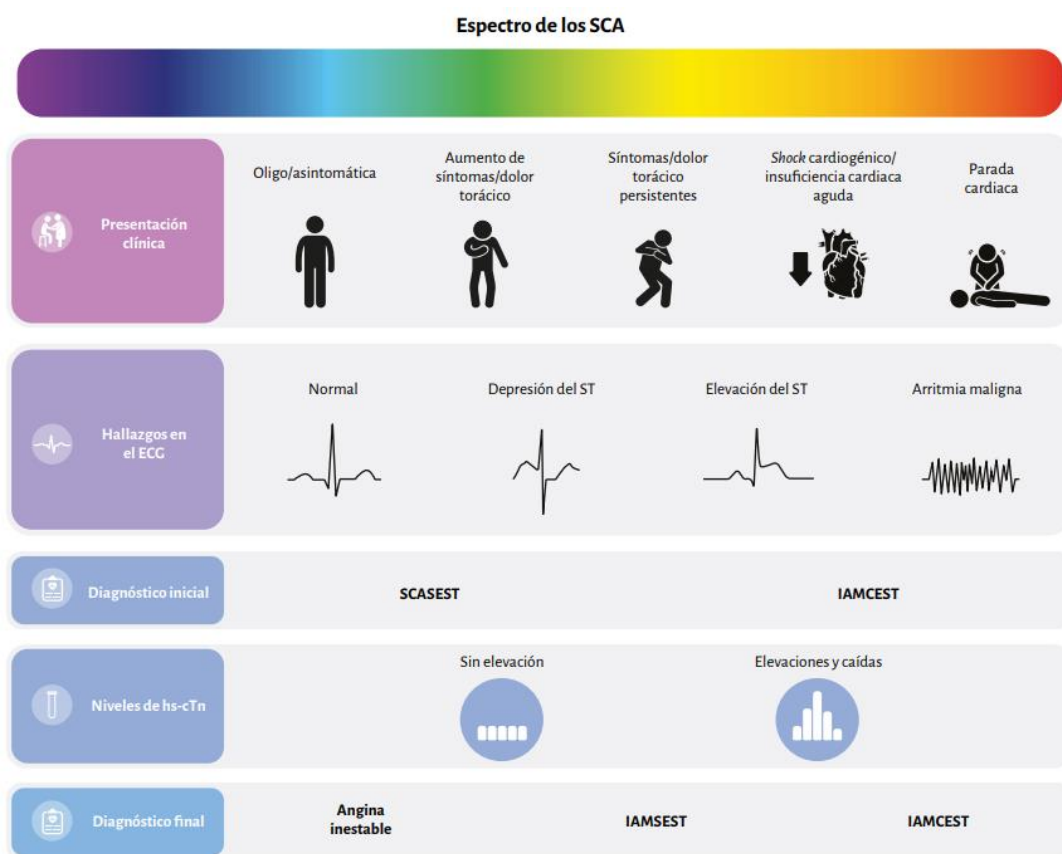


FIGURA 17. ESPECTRO DE PRESENTACIONES DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO.¹⁴⁵

ECG: ELECTROCARDIOGRAMA; HS-cTn: TROPONINA CARDIACA DE ALTA SENSIBILIDAD; IAMCEST: IAM CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST; IAMSEST: IAM SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST; SCA: SÍNDROME CORONARIO AGUDO; SCASEST: SCA-SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.

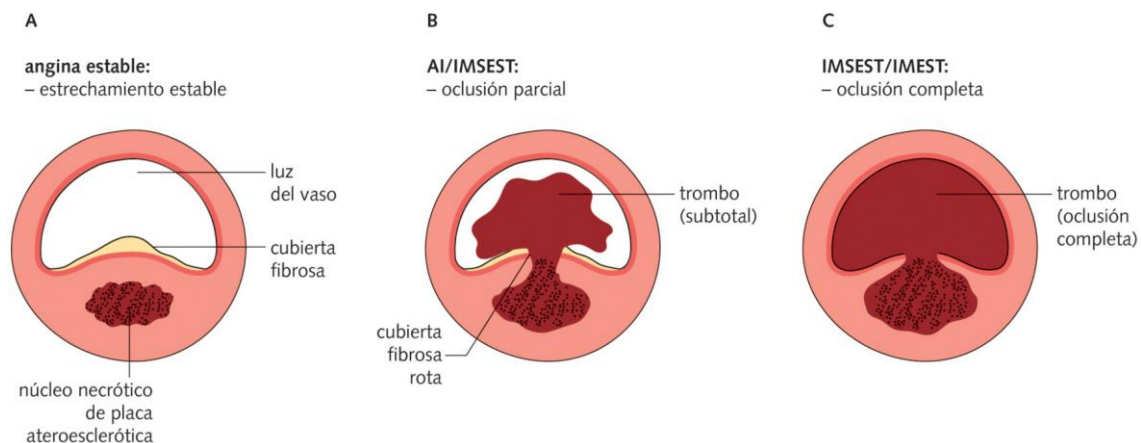


FIGURA 18. CAMBIOS EN LA PLACA ATEROESCLERÓTICA Y EL TROMBO ASOCIADO.¹⁴⁶

ANGINA ESTABLE: PLACA ATEROESCLERÓTICA CON CUBIERTA FIBROSA SÓLIDA QUE REDUCE EL TAMAÑO DE LA LUZ DEL VASO. **(B) AI/IMSEST:** EROSIÓN O ROTURA DE LA CUBIERTA FIBROSA CON FORMACIÓN DE TROMBO PARCIALMENTE OCLUSIVO. **(C) IMSEST/IMEST:** EROSIÓN O ROTURA DE LA CUBIERTA FIBROSA CON OCLUSIÓN COMPLETA DEL VASO POR EL TROMBO **(AI, ANGINA INESTABLE; IMSEST, INFARTO DE MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL ST; IMEST, INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL ST).**

9.9.4 Fisiopatología de los síndromes coronarios y su impacto en la función miocárdica

Los diferentes aspectos de la fisiopatogenia de la aterotrombosis han evolucionado sustancialmente. En la actualidad se acepta la inclusión de complejos procesos biológicos, como inflamación, apoptosis, la presencia del factor tisular, activadores del sistema inmunológico y otros factores ambientales que, en conjunto, constituyen una verdadera ecuación de variables con un sustrato esencial de isquemia la cual, según las circunstancias, determinará la aparición de un accidente coronario agudo.¹⁴⁷

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que comienza en la niñez, incluso en la vida prenatal. Puede describirse como un estado inflamatorio crónico de bajo grado que

afecta a la íntima (la capa interna) de las arterias de mediano calibre, y cuya progresión se ve acelerada por FRCV bien conocidos como la HTA, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la DM y la predisposición genética.¹⁴⁸ En estudios recientes se ha demostrado que fetos nonatos ya presentaban lesiones del tipo de las estrías grasas en diferentes territorios vasculares, y que estaban relacionados con el grado de hipercolesterolemia de la madre.¹⁴⁹ La primera manifestación funcional de alteración arterial es la disfunción endotelial y precede a la primera manifestación anatómica de alteración arterial, que es la estría grasa.¹⁴⁷

El depósito de grasas se hace fundamentalmente en forma de LDL. Estas estructuras macromoleculares, en condiciones anormales, pueden atravesar el endotelio vascular de las arterias en cuya pared se puede encontrar musculatura lisa, llegando hasta el subendotelio. Las alteraciones que permiten esto son las características propias de las LDL, que mientras más pequeñas y densas sean, favorecen el proceso, el daño endotelial y el desarrollo de la estría grasa ya formada.¹⁵⁰ Una vez dentro del subendotelio, las LDL se encuentran con moléculas de proteoglicanos y se oxidan, para ser reconocidas a modo de antígeno por macrófagos (Figura 19). Estos cuentan con la capacidad de fagocitar grandes cantidades de LDL oxidadas, convirtiéndose en las llamadas células espumosas que, al aumentar en concentración y cantidad, terminan desarrollando la placa ateromatosa, con la consecuencia de mayor daño endotelial y facilidad para depositar más material lipídico en este compartimiento, convirtiéndose en un ciclo. Los factores que llevan al aumento de LDL pequeñas y densas, daño endotelial y formación de estría

grasa que perpetúa el ciclo, son muy diversos, por lo que se puede relacionar una gran variedad de procesos fisiopatológicos con algunas de estas alteraciones mencionadas.¹⁵⁰

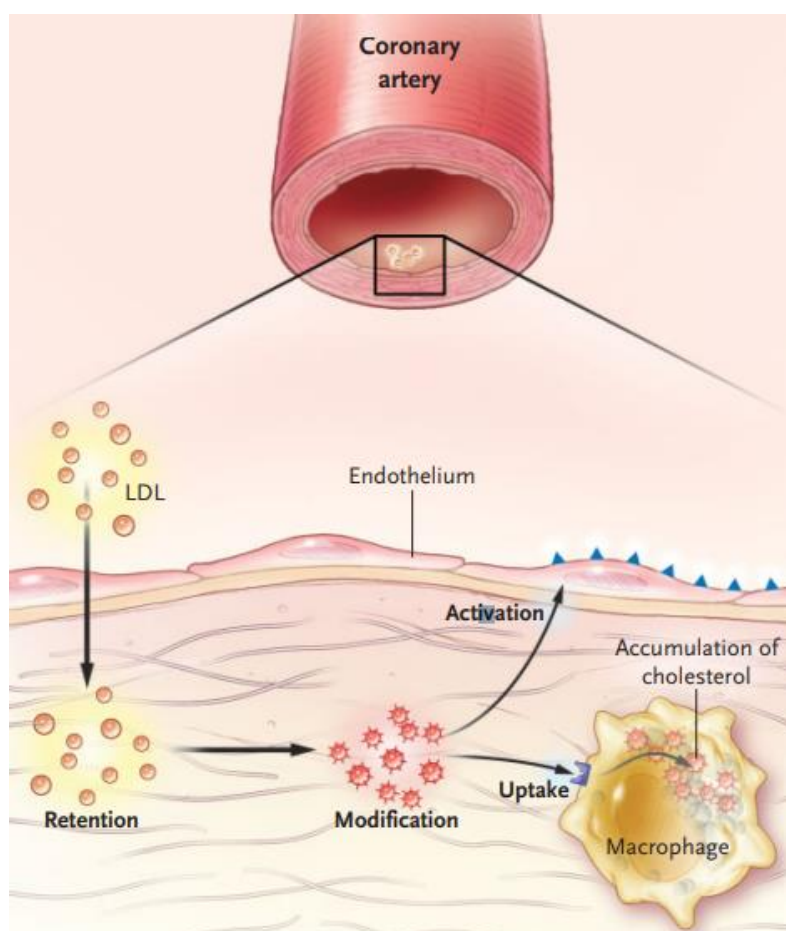


FIGURA 19. INFILTRADO DE MOLÉCULAS LDL EN LA PARED ARTERIAL.¹⁵¹

EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA, EL EXCESO DE LDL (LDL) INFILTRA LA PARED ARTERIAL Y QUEDA RETENIDO EN LA ÍNTIMA, ESPECIALMENTE EN ZONAS SOMETIDAS A ESTRÉS HEMODINÁMICO. LAS MODIFICACIONES OXIDATIVAS Y ENZIMÁTICAS DE ESTAS LDL PROVOCAN LA LIBERACIÓN DE LÍPIDOS INFLAMATORIOS, LOS CUALES INDUCEN A LAS CE A EXPRESAR MOLÉCULAS DE ADHESIÓN LEUCOCITARIA. LAS PARTÍCULAS DE LDL MODIFICADAS SON LUEGO CAPTADAS POR RECEPTORES DEPURADORES (SCAVENGER RECEPTORS) PRESENTES EN LOS MACRÓFAGOS, QUE SE TRANSFORMAN PROGRESIVAMENTE EN CÉLULAS ESPUMOSAS (FOAM CELLS).

En estudios efectuados con IVUS (ultrasonidos intracoronario) en corazones de donantes para trasplante cardíaco, con un umbral de 0,5 mm de engrosamiento intimal, se ha hallado una relación directa entre la edad del donante y la incidencia de la enfermedad arteriosclerótica en el corazón donado.¹⁴⁷

Esta aterosclerosis, que conduce a síndromes agudos como el IAM y la muerte súbita cardíaca muestra una predilección por los segmentos proximales de las arterias coronarias principales, especialmente en los puntos de bifurcación arterial donde se producen alteraciones del flujo sanguíneo.¹⁴⁸ La progresión de la placa, habitualmente lenta, puede verse interrumpida por uno o más episodios de progresión rápida, los cuales están asociados a uno de dos mecanismos: la disrupción asintomática de una placa con formación de un trombo intraluminal no oclusivo, o bien la hemorragia dentro de la placa (Figura 20).¹⁵²

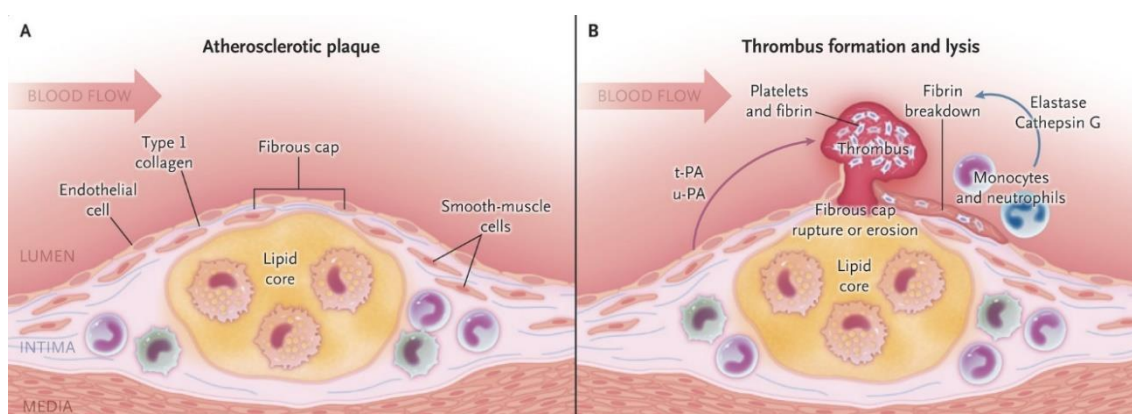


FIGURA 20. LESIÓN ATEROSCLERÓTICA EN ARTERIA CORONARIA HUMANA.¹⁵³

REPRESENTACIÓN DE UNA PLACA ATEROSCLERÓTICA ESTABLE, COMPUESTA POR UN NÚCLEO LIPÍDICO Y UNA CUBIERTA FIBROSA, RODEADA POR CE, MUSCULARES LISAS E INMUNITARIAS. (B) RUPTURA O EROSIÓN DE LA CUBIERTA FIBROSA QUE EXPONE EL CONTENIDO DEL NÚCLEO LIPÍDICO AL TORRENTE SANGUÍNEO, LO QUE DESENCADENA LA FORMACIÓN DE UN TROMBO

POR ACTIVACIÓN PLAQUETARIA Y DEPOSICIÓN DE FIBRINA. LA LISIS DEL TROMBO ES PROMOVIDA POR ENZIMAS COMO T-PA Y U-PA, MIENTRAS QUE NEUTRÓFILOS Y MONOCITOS CONTRIBUYEN CON PROTEASAS COMO ELASTASA Y CATEPSINA G.

9.9.5 Presentaciones clínicas de los pacientes con síndromes coronarios

En la práctica clínica, los siguientes tipos de pacientes con SCC, que no son mutuamente excluyentes, suelen presentarse en el ámbito asistencial ambulatorio (Figura 21):

1. Pacientes sintomáticos con angina o isquemia inducida por el esfuerzo, de forma reproducible, y con presencia de EAC obstructiva epicárdica.
2. Pacientes con angina o isquemia causadas por alteraciones vasomotoras epicárdicas o por disfunción/alteraciones estructurales de la microcirculación, en ausencia de EAC obstructiva epicárdica.
3. Pacientes no agudos que han tenido un SCA previo o han sido sometidos a una revascularización.
4. Pacientes no agudos con IC de origen isquémico o cardiometabólico.
5. Una categoría en crecimiento: individuos asintomáticos en quienes se detecta EAC epicárdica mediante pruebas por imágenes, realizadas con el fin de refinar la estratificación del riesgo cardiovascular, como parte de un examen de rutina (personal o laboral), o como hallazgo incidental durante un estudio por otra indicación.¹⁴⁴

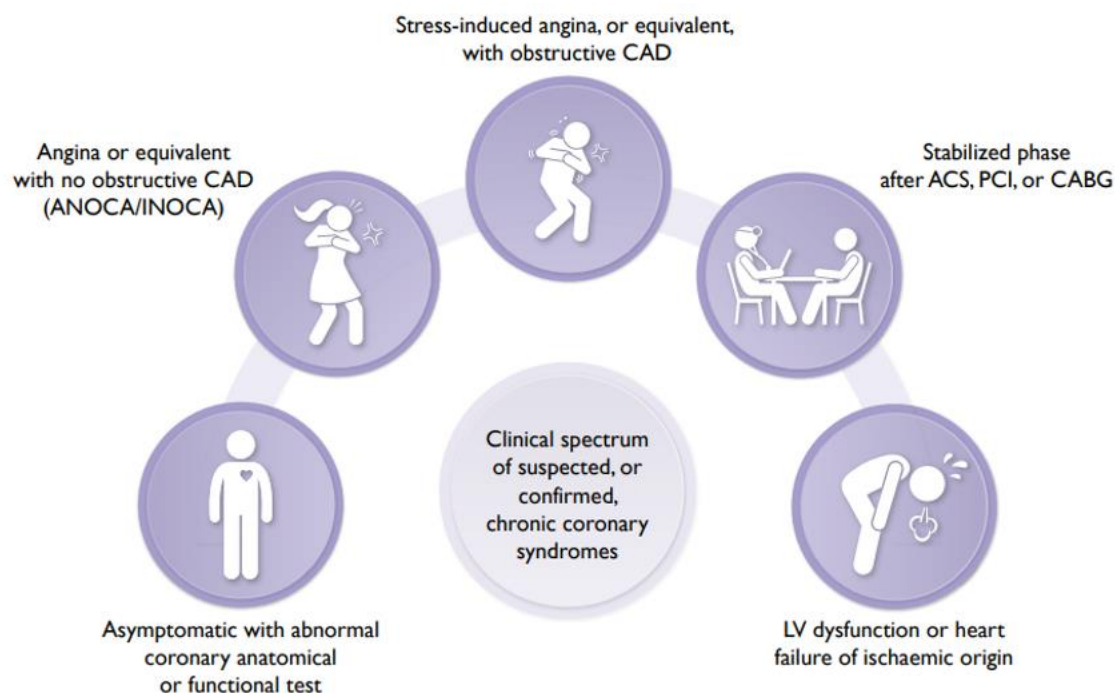


FIGURA 21. PRESENTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME CORONARIO CRÓNICO

SCA, SÍNDROME CORONARIO AGUDO; ANOCA, ANGINA CON ARTERIAS CORONARIAS NO OBSTRUCTIVAS; CABG, CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA (BYPASS CORONARIO); EAC, ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA; SCC, SÍNDROME CORONARIO CRÓNICO; INOCA, ISQUEMIA CON ARTERIAS CORONARIAS NO OBSTRUCTIVAS; VI, VENTRÍCULO IZQUIERDO; PTDVI, PRESIÓN TELEDIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO; ICP, INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA; CMLV, CÉLULA MUSCULAR LISA VASCULAR.

9.9.6 Isquemia miocárdica inducida por el ejercicio: mecanismos y diagnóstico

El manejo actual se basa predominantemente en un enfoque centrado en la obstrucción coronaria epicárdica como primera causa, bajo el supuesto de que la aterosclerosis obstructiva continúa siendo la causa principal e inmediata de la isquemia miocárdica. Esta perspectiva asume que, ante la presencia de EAC obstructiva, no es necesario investigar otros posibles mecanismos alternativos o coexistentes de isquemia. Como consecuencia, y a pesar de las recomendaciones incluidas en las guías clínicas, la práctica contemporánea sigue enfocada en el manejo de la EAC epicárdica obstructiva, con el objetivo

terapéutico principal de eliminar las estenosis coronarias que limitan el flujo sanguíneo.¹⁴³ Sin embargo, como podemos observar en la Figura 22, se pueden encontrar pacientes con angina e isquemia miocárdica sin lesiones coronarias obstructivas de arterias epicárdicas (ANOCA, angina con arterias coronarias no obstructivas o INOCA, isquemia con arterias coronarias no obstructivas).

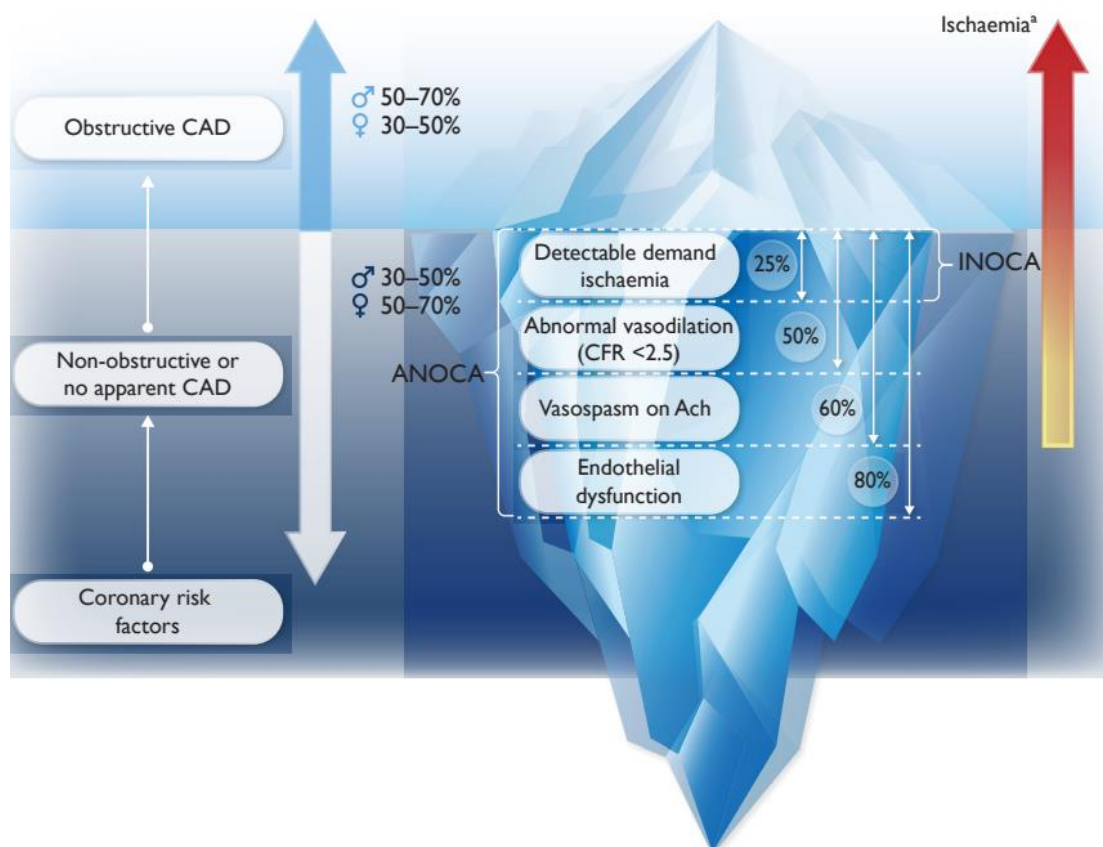


FIGURA 22. PREVALENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES SIN LESIONES CORONARIAS OBSTRUCTIVAS.¹⁴⁴

INOCA: ISQUEMIA CON ARTERIAS CORONARIAS NO OBSTRUCTIVAS / ANOCA: ANGINA CON ARTERIAS CORONARIAS NO OBSTRUCTIVAS

9.9.7 Pruebas diagnósticas en isquemia miocárdica inducida por el ejercicio

Dentro del amplio abanico de herramientas diagnósticas disponibles para evaluar la isquemia miocárdica, podemos identificar las siguientes pruebas diagnósticas:

9.9.7.1 *Electrocardiograma en reposo*

Durante casi un siglo, el paradigma para el diagnóstico de la isquemia miocárdica se ha basado en la detección de anomalías de la repolarización, principalmente en forma de descensos del segmento ST o alteraciones de la onda T. Por ello, el ECG de 12 derivaciones en reposo continúa siendo un componente indispensable en la evaluación inicial de un paciente con dolor torácico. Frecuentemente, tras un ataque de angina se registra un ECG normal en reposo.¹⁴⁴

En contextos crónicos, el ECG puede aportar indicios de anormalidades como desviación del eje, bloqueos de rama e hipertrofia ventricular. Además, el ECG es una prueba diagnóstica rentable, fácilmente disponible y poco dependiente del operador.¹⁵⁴ Sin embargo, incluso en ausencia de anomalías de repolarización, el ECG en reposo puede indicar indirectamente un SCC por la presencia de signos de un IM previo (ondas Q o W patológicas) o anomalías de la conducción (principalmente bloqueo de rama izquierda o conducción auriculoventricular alterada).¹⁴⁴

9.9.7.2 Monitorización electrocardiográfica ambulatoria

La monitorización electrocardiográfica ambulatoria (como el Holter o los registradores de eventos) es una herramienta no invasiva que permite registrar la actividad eléctrica del corazón durante períodos prolongados (24 horas hasta varios días), mientras el paciente realiza sus actividades cotidianas y puede ser útil para evaluar a pacientes con dolor torácico y palpitaciones. También puede ayudar a detectar y evaluar la isquemia miocárdica silente o en los casos de sospecha de angina vasoespástica.^{155,156}

9.9.7.3 Ecocardiografía transtorácica y resonancia magnética cardíaca en reposo

La ecocardiografía proporciona información importante sobre la función y la anatomía cardíacas.¹⁵⁷ La ecocardiografía puede ayudar a detectar causas alternativas del dolor torácico (p. ej., pericarditis) y a diagnosticar valvulopatías, IC isquémica y la mayoría de las miocardiopatías, aunque estas enfermedades pueden coexistir con la EAC obstructiva.¹⁵⁸ La resonancia magnética cardíaca (RMC) es una alternativa para pacientes con sospecha de EAC cuando el ecocardiograma no es concluyente.¹⁵⁹

9.9.7.4 Electrocardiograma de esfuerzo

El ECG de esfuerzo es una prueba de bajo coste en la que no se emplea radiación ionizante, está ampliamente disponible y sigue siendo una prueba diagnóstica alternativa, dependiendo de los recursos locales y las características individuales de los pacientes. El

ECG clásico de esfuerzo, que consiste en el aumento gradual del ejercicio hasta la aparición de fatiga, dolor torácico o malestar limitante, cambios isquémicos significativos en el ECG, arritmias, hipertensión excesiva, una caída de la PA o hasta alcanzar el 85% de la FC máxima esperada, ha sido el pilar fundamental de las técnicas de examen empleadas en cardiología clínica para evaluar a individuos con sospecha de SCC.¹⁴⁴ El ECG de esfuerzo tiene un rendimiento diagnóstico bajo para la EAC obstructiva comparado con pruebas modernas de imagen y angio-tomografía (angio-TAC)¹⁶⁰, las cuales deben ser las pruebas de primera línea en caso de sospecha de SCC.¹⁴⁴

El ECG de esfuerzo no tiene valor diagnóstico en pacientes con anomalías electrocardiográficas en reposo que no permiten interpretar los cambios del segmento ST durante el estrés (bloqueo de rama izquierda, ritmo de marcapasos, síndrome de *Wolff-Parkinson-White*, depresión del segmento ST $\geq 0,1$ mV en el ECG en reposo o tratamiento con digital). En algunos casos de pacientes con EAC establecida, se puede considerar el ECG de esfuerzo para complementar el examen clínico, con el fin de evaluar los síntomas, los cambios del segmento ST, la tolerancia al ejercicio, las arritmias, la respuesta de la PA y el riesgo de complicaciones.¹⁴⁴

9.9.7.5 Ecocardiografía de esfuerzo

Al igual que en el ECG de esfuerzo, esta modalidad se emplea ante la sospecha de angina de pecho o equivalentes anginosos, y resulta útil para identificar patología coronaria cuando se interpreta en el contexto clínico adecuado. Durante la prueba, el corazón se expone de forma controlada a un estado de estrés inducido y la prueba se interrumpe

si el paciente desarrolla síntomas anginosos o alteraciones electrocardiográficas, en particular cambios en el segmento ST, estableciendo así el diagnóstico de EAC. Se registra ECG antes, durante y después del procedimiento, y el paciente es monitoreado de forma continua ante la aparición de síntomas. En el laboratorio de ecocardiografía de estrés, se emplean diversos métodos para inducir el esfuerzo, como el ejercicio físico, la administración de dobutamina, vasodilatadores (como dipiridamol o adenosina) y el marcapasos externo en pacientes con marcapasos permanentes. Esta variedad de técnicas permite seleccionar la prueba más adecuada según las características clínicas del paciente.¹⁵⁴

9.9.7.6 Coronariografía mediante tomografía computarizada (TC) y score de calcio

La angio-TAC coronaria con inyección intravenosa de contraste permite la visualización anatómica directa de la luz y la pared de las arterias coronarias. Se trata de una prueba práctica y no invasiva, con un rendimiento diagnóstico comprobado para la detección de estenosis coronarias obstructivas, en comparación con la coronariografía invasiva.^{160,161} Típicamente, las estenosis coronarias obstructivas se han definido mediante umbrales visuales del 50% o del 70% de reducción del diámetro arterial.¹⁴⁴ Sin embargo, no todas las estenosis anatómicas que superan estos umbrales, especialmente las estenosis moderadas (50%-69%), son hemodinámica o funcionalmente significativas¹⁶², ni necesariamente inducen isquemia miocárdica.¹⁶³

9.9.7.7 *Imagen de perfusión mediante tomografía computarizada*

La imagen de perfusión mediante TC, realizada con estrés farmacológico, ha sido validada frente a varias técnicas de referencia, incluidas la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Aunque la prueba de imagen de perfusión mediante TC puede complementar a la angio-TAC coronaria durante el mismo procedimiento, la técnica requiere la administración de un estresante farmacológico, de un medio de contraste y la radiación del paciente.¹⁴⁴

9.9.7.8 *Cateterismo cardíaco*

El cateterismo cardíaco es considerado el estándar de oro y la modalidad más precisa para la evaluación de la EAC isquémica. La angiografía coronaria permite valorar el tipo y número de vasos afectados, así como la gravedad de las estenosis, lo cual es fundamental para determinar el abordaje más adecuado en la intervención coronaria. Sin embargo, al ser un procedimiento invasivo, conlleva complicaciones potencialmente graves, por lo que no todos los pacientes son candidatos para su realización.¹⁵⁴

Este procedimiento se realiza en un laboratorio de hemodinamia, requiere experiencia especializada y se lleva a cabo bajo sedación moderada. Involucra el uso de contraste yodado, lo cual puede provocar reacciones alérgicas severas y lesión renal aguda.¹⁶⁴

Como indicador de alteración del flujo coronario, el grado de estenosis de una lesión se evalúa comparando el diámetro máximo de la estenosis con el de los segmentos arteriales adyacentes, generalmente normales. La reducción significativa del flujo coronario

comienza con estenosis superiores al 50 %, y se acelera una vez que supera el 70 %. La medición del porcentaje de estenosis es clínicamente útil para evaluar el grado de obstrucción al flujo sanguíneo, especialmente cuando se trata de estenosis por debajo del 50 % o por encima del 70 %.¹⁶⁵

9.9.8 Métodos de evaluación de la capacidad funcional y perfusión miocárdica

9.9.8.1 Gammagrafía de perfusión miocárdica

La imagen de perfusión miocárdica (IPM) es una prueba de imagen no invasiva que utiliza SPECT o Tomografía con Emisión de Positrones (PET) del corazón del paciente antes y después de un estrés físico o farmacológico para determinar diferencias regionales en el flujo sanguíneo coronario.¹⁶⁶

Ambas pruebas requieren el uso de radiofármacos. Sin embargo, a diferencia del SPECT, los radionúclidos comúnmente utilizados en PET (como el ¹³N-amoniaco, el ¹⁵O-agua y el ⁸²Rubidio) tienen una vida media corta, en el rango de minutos, lo que exige su producción específica para cada estudio.¹⁴⁴

Los defectos de perfusión miocárdica inducidos por el estrés tienen un importante valor diagnóstico y pronóstico para identificar EAC epicárdica que limita el flujo. Los estudios de SPECT ofrecen una evaluación cualitativa o semicuantitativa de los defectos de perfusión regional, mientras que el PET puede proporcionar una cuantificación absoluta del flujo sanguíneo miocárdico (FSM) y de la reserva de flujo coronario (RFC).¹⁶⁶

El procedimiento de imagen más comúnmente realizado en cardiología nuclear es SPECT.¹⁶⁷ La base de la imagen SPECT es la reconstrucción digital de un conjunto de datos tridimensionales a partir de imágenes de proyección planar en 180°, que luego se reformatean en múltiples cortes del corazón que representan la distribución del radiofármaco en todo el órgano. Los radioisótopos más comúnmente utilizados son el talio-201 (Tl-201) y los agentes basados en tecnecio, como el Tc-99m sestamibi y el Tc-99m tetrofosmin. El Tc-99m se produce mediante generador, con una vida media física de 6 horas y una energía de fotón de 140 keV. La atenuación tisular con Tc-99m se reduce aproximadamente en un 15%. Además, el Tc-99m presenta menor atenuación y dispersión que el Tl-201. El Tc-99m también ofrece mayor densidad de cuentas en las imágenes de perfusión, permitiendo imágenes de alta calidad con mejor resolución, así como imágenes sincronizadas con el ECG (*gated images*).¹⁶⁶

Siempre que esté disponible, la evaluación de la perfusión miocárdica mediante SPECT está recomendada en pacientes obesos (debido a la alta energía de los fotones), en pacientes jóvenes (debido a la baja dosis de radiación) y en aquellos pacientes con evidencia o sospecha de alteraciones difusas del FSM, por ejemplo, en pacientes con EAC multivaso o con disfunción microvascular.¹⁴⁴

Las imágenes de perfusión se realizan con estrés inducido por ejercicio o estrés farmacológico. El ejercicio suele ser el método preferido, ya que permite observar directamente los efectos fisiológicos. La imagen con estrés farmacológico utiliza un vasodilatador (como regadenosón, adenosina o dipiridamol) o, en raras ocasiones, el isótopo do-

butamina, en casos de asma severa o enfermedad pulmonar obstructiva grave. El regadenosón ha ganado popularidad debido a su facilidad de uso (dosis fija que no requiere ajuste por peso, inyección rápida en bolo de 10 segundos en lugar de infusión de 4 minutos), así como a su seguridad en prácticamente todos los pacientes, incluso aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada. La perfusión en reposo se evalúa con una dosis baja del trazador en el protocolo de imagen en el mismo día, aunque en sujetos obesos puede utilizarse un protocolo de dos días, con dosis baja en reposo y en estrés.¹⁶⁶

Lo que se busca evaluar con este estudio es la distribución del flujo sanguíneo miocárdico bajo condiciones de estrés y reposo. En las zonas isquémicas, los miocitos reciben un aumento de flujo relativamente menor durante el estrés en comparación con el miocardio sano circundante, lo que provoca una captación disminuida del trazador en las regiones irrigadas por una arteria estenosada.¹³ Un defecto fijo, presente tanto en estrés como en reposo, indica un infarto, siempre que se excluyan artefactos por atenuación. El estudio también permite la sincronización de las imágenes ("*gating*"), lo que permite cuantificar la función regional, evaluar la FEVI y los volúmenes. Las imágenes se presentan convencionalmente en los ejes corto, largo vertical y largo horizontal (Figura 23).¹⁶⁶

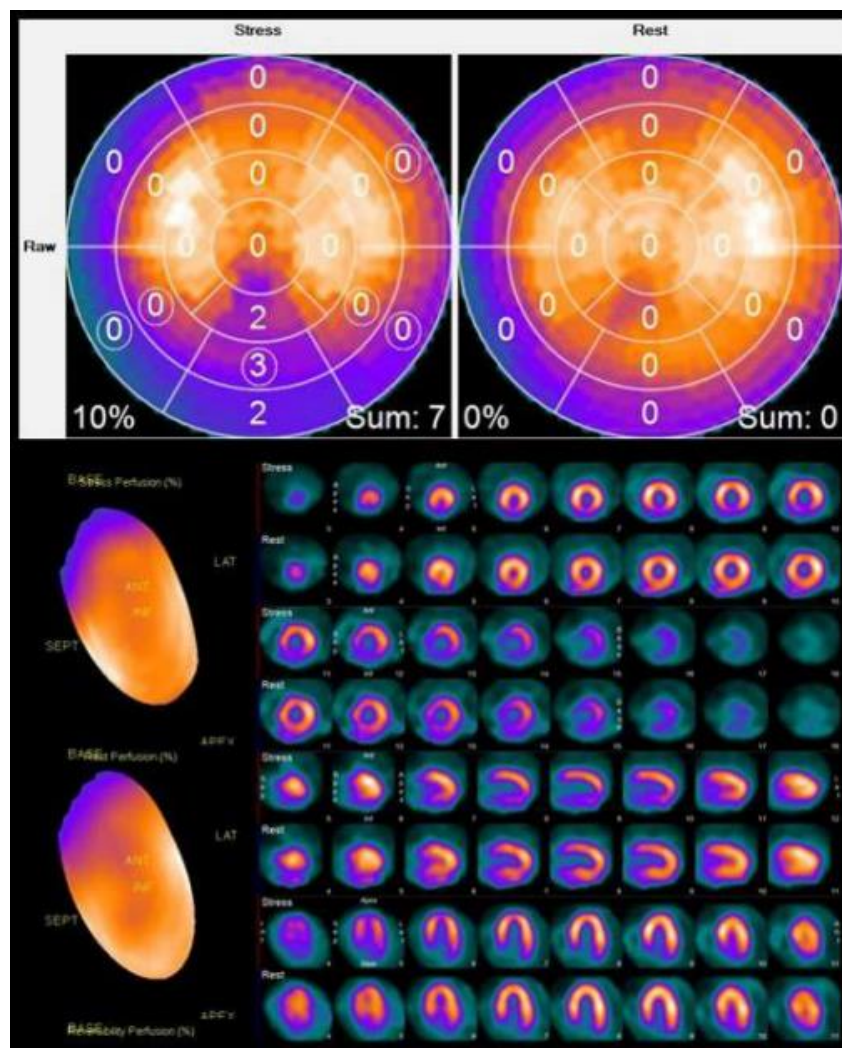


FIGURA 23. EJEMPLO DE GAMMAGRAFÍA DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA MEDIANTE SPECT EN ESTRÉS Y EN REPOSO.

SE OBSERVA LA DISTRIBUCIÓN DEL RADIOFÁRMACO EN DIFERENTES SEGMENTOS DEL MIOCARDIO, CON CORTES EN MÚLTIPLES PLANOS (EJES CORTO, LARGO VERTICAL Y HORIZONTAL). EL MAPA POLAR CUANTIFICA LOS DEFECTOS DE PERFUSIÓN DURANTE EL ESTRÉS Y EL REPOSO, CON UNA PUNTUACIÓN SUMADA QUE REFLEJA EL GRADO DE ISQUEMIA. EN ESTE CASO, LA SUMA DE PUNTUACIONES SUGIERE UN DEFECTO REVERSIBLE LEVE (ISQUEMIA INDUCIDA POR EL ESTRÉS). LAS IMÁGENES PERMITEN EVALUAR LA VIABILIDAD MIOCÁRDICA, LA PRESENCIA DE INFARTO (DEFECTOS FIJOS) Y LA FUNCIÓN VENTRICULAR MEDIANTE IMÁGENES SINCRONIZADAS AL ECG.

9.9.9 Tratamiento cardiovascular en los SCC e isquemia miocárdica

9.9.9.1 *Tratamiento no farmacológico: Educación del paciente, cambios en el estilo de vida para el control de los factores de riesgo y ejercicio físico*

En pacientes con SCC, la educación sobre los FRCV y los síntomas se asocia con mejoras en el conocimiento, el autocuidado y el empoderamiento del paciente, y puede contribuir a mejorar la calidad de vida relacionada con la salud.¹⁶⁸ La educación también puede facilitar la adherencia a largo plazo a las intervenciones en el estilo de vida.^{169,170} Los programas educativos, ya sea de forma individual o como parte de programas asistenciales multidisciplinares, aumentan la conciencia de los pacientes sobre su enfermedad y sobre los fundamentos de las intervenciones conductuales. No obstante, la concienciación acerca de los FRCV mediante la educación, por sí sola, puede resultar insuficiente para lograr la adopción sostenida de comportamientos saludables.¹⁷¹

Por otro lado, el abandono del tabaquismo en pacientes con SCC mejora significativamente el pronóstico, con una reducción del 36 % en el riesgo de muerte prematura en quienes dejaron de fumar, en comparación con aquellos que continuaron con el hábito tabáquico.¹⁷² Las medidas para fomentar el cese del tabaquismo incluyen consejos breves, asesoramiento, intervenciones conductuales y tratamiento farmacológico.^{173,174} Además, los pacientes deben evitar la exposición al tabaquismo pasivo, dado su efecto perjudicial sobre la salud cardiovascular.¹⁴⁵ Asimismo, varias sustancias, como cocaína, opioides y marihuana, pueden tener efectos adversos en el sistema cardiovascular e interacciones potenciales fármaco-fármaco con la medicación cardiovascular.¹⁷⁵

En un estudio poblacional, se observó que el riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular, así como la morbilidad y mortalidad a lo largo de la vida, es significativamente más alto en individuos con sobrepeso u obesidad en comparación con aquellos con un IMC normal (18,5–24,9 kg/m²).¹⁷⁶ Para el control del peso, se recomienda seguir una dieta saludable, con una ingesta calórica limitada a la cantidad necesaria para alcanzar y mantener un peso corporal adecuado (IMC de 18,5–25 kg/m²), combinada con un aumento de la actividad física.¹⁷⁷

En relación al ejercicio físico, ya sea de forma aislada o como parte de un programa de RC basado en el ejercicio, se ha asociado con una reducción de las hospitalizaciones, de los eventos cardiovasculares adversos, de las tasas de mortalidad y con una mejora del perfil de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica.^{178,179} Por tanto, el ejercicio físico debe considerarse una terapia esencial y ofrecerse a todos los pacientes con SCC en el contexto de la prevención secundaria de la enfermedad.¹⁷⁷

A nivel fisiológico, el ejercicio regular mejora la función endotelial coronaria, aumentando la biodisponibilidad de óxido nítrico y atenuando la disfunción endotelial, lo que reduce la vasoconstricción paradójica y favorece la vasodilatación dependiente del endotelio.^{31,180–182} El entrenamiento físico también promueve un fenotipo cardioprotector, aumentando la capacidad antioxidante miocárdica y la resistencia a la lesión por isquemia-reperusión, con reducción del tamaño del infarto y mejoría de la función ventricular.^{183,184}

9.9.9.2 Tratamiento farmacológico para el control de la angina de pecho

En pacientes SCC, el tratamiento farmacológico antianginoso tiene como objetivo principal el control de los síntomas, garantizando al mismo tiempo una buena tolerancia y adherencia al tratamiento. La selección del fármaco debe individualizarse, ya que no existe evidencia firme de que unos antianginosos sean superiores a otros en términos de eficacia sintomática.¹⁸⁵ En muchos casos, puede requerirse una combinación de fármacos antianginosos para lograr un control adecuado de los síntomas.¹⁸⁶ La elección debe considerar que la isquemia y la angina pueden tener múltiples mecanismos fisiopatológicos subyacentes (obstrucción epicárdica, vasoespasmo, disfunción microvascular), lo cual puede orientar el uso preferente de ciertas clases de fármacos.¹⁸⁷

Por otro lado, los betabloqueantes también se utilizan en pacientes con SCC para el alivio sintomático de la angina y, en ciertos casos, para mejorar el pronóstico. Cuando se prescriben con fines sintomáticos, el objetivo terapéutico es reducir la FC en reposo a 55–60 lpm.^{188,189}

El mayor respaldo para su uso se encuentra en pacientes con FEVI reducida (FEVlr) tras un SCA, donde la evidencia es sólida.¹⁹⁰ Sin embargo, no existen ensayos aleatorizados de gran escala que avalen su uso sistemático en pacientes post-SCA sin complicaciones y con FEVI > 40%.¹⁹¹ La evidencia observacional y los metanálisis disponibles son contradictorios, con algunos estudios que sugieren beneficio y otros que no encuentran asociación significativa.¹⁹²

9.9.9.3 Tratamiento farmacológico para la prevención de eventos

La prevención de eventos coronarios isquémicos se basa en la reducción del riesgo de oclusión coronaria y subsiguiente SCA. El tratamiento farmacológico preventivo incluye antitrombóticos, hipolipemiantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, antiinflamatorios y fármacos de acción metabólica.¹⁴⁴

9.9.10 Procedimientos de intervención quirúrgica para revascularización miocárdica

La revascularización coronaria es una intervención terapéutica plenamente consolidada y, por tanto, incluida en todas las estrategias de tratamiento de los pacientes con EAC.

9.9.10.1 Revascularización en los síndromes coronarios crónicos

El tratamiento invasivo de la EAC mediante cirugía de revascularización coronaria (CABG) o ICP se engloba, históricamente, bajo el término de revascularización. Aunque ambos procedimientos aumentan la capacidad de flujo coronario y previenen la isquemia miocárdica inducida por el ejercicio o el estrés emocional, no curan la aterosclerosis coronaria.¹⁴⁴

Tanto la CABG como la ICP han demostrado mejorar el estado de salud relacionado con la angina.^{193,194} Además, ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis respaldan el beneficio en términos de supervivencia de la CABG frente al tratamiento médico en pacientes

con enfermedad del tronco común izquierdo o con enfermedad de tres vasos, especialmente en aquellos con disfunción del VI.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷

9.10 Insuficiencia cardíaca

9.10.1 Definición de la IC

La IC es un síndrome clínico con diversas etiologías y mecanismos fisiopatológicos, más que una enfermedad específica. Esto hace que su definición sea más compleja en comparación con enfermedades que cuentan con un estándar patológico claro para su diagnóstico, como el cáncer. No es sorprendente, entonces, que las definiciones de IC varíen considerablemente en la literatura médica, en las guías clínicas actuales y en la práctica médica cotidiana.¹⁹⁸

Ante la heterogeneidad existente en la definición de IC, en 2021 se elaboró un documento de consenso internacional liderado por Biykem Bozkurt, en colaboración con diversas sociedades científicas, entre ellas la *Heart Failure Society of America* y la *Heart Failure Association* de la *European Society of Cardiology*. En dicho informe se propone la siguiente definición (Figura 24): “La IC es un síndrome clínico con síntomas y/o signos actuales o previos, causados por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional (determinada por una FEVI <50%, agrandamiento anormal de las cavidades cardíacas, E/E' >15, hipertrofia ventricular moderada/severa o una lesión valvular obstructiva o regurgitante moderada/severa), y corroborada por al menos uno de los siguientes criterios: niveles elevados de péptidos natriuréticos y evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica de origen cardiogénico, mediante modalidades diagnósticas como estudios por

imagen (por ejemplo, radiografía de tórax o presiones de llenado elevadas en ecocardiografía), o medición hemodinámica (por ejemplo, cateterismo cardíaco derecho o catéter en arteria pulmonar), ya sea en reposo o durante provocación (como ejercicio).¹⁹⁹

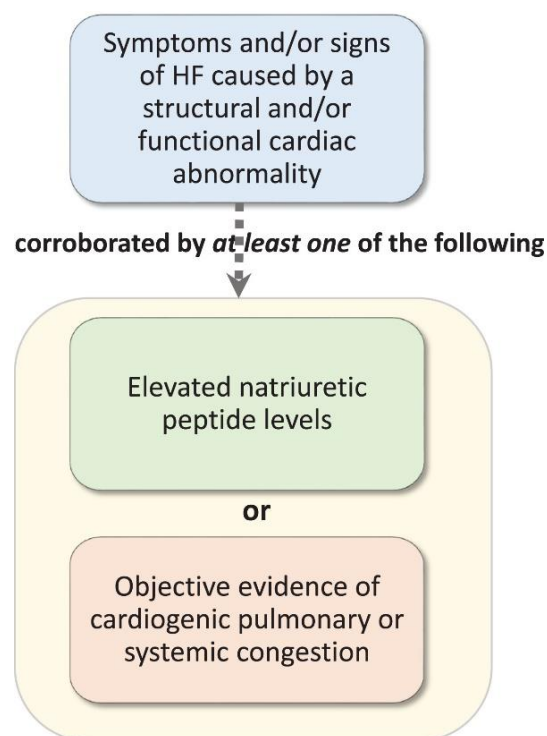


FIGURA 24. DEFINICIÓN UNIVERSAL DE LA IC PROPUESTA RECIENTEMENTE.¹⁹⁹

9.10.2 Clasificación de la IC

Debido a que los criterios de inclusión en los ensayos clínicos (y, por ende, la evidencia científica) han estado frecuentemente restringidos a pacientes con FEVI, la IC se ha subclasificado tradicionalmente según la FEVI para definir los tratamientos recomendados en las guías de práctica clínica.²⁰⁰ Todas las guías utilizan la terminología de IC con FEVI

reducida (IC-FEr) e IC con FEVI preservada (IC-FEp), pero difieren en la terminología empleada para los pacientes con FE entre el 40% y el 49%.

Las guías de la ACC/AHA de 2013 emplearon la denominación *HFpEF-borderline* (fracción de eyección en el límite) para los pacientes con FEVI entre 41–49%, y *HFpEF-improved* (fracción de eyección mejorada) para aquellos cuya FEVI mejoró desde un valor más bajo hasta >40%, considerándolos dentro del subgrupo de IC-FEp.²⁰⁰

Por su parte, las guías de la HFA/ESC y la JHFS han definido una tercera categoría: IC con FEVI en rango medio (HFmrEF) o ligeramente reducida, para aquellos con una FEVI entre el 41% y el 49% (Figura 25).^{201,202} Sin embargo, el concepto de HFmrEF no es necesariamente aceptado por todas las guías.²⁰³

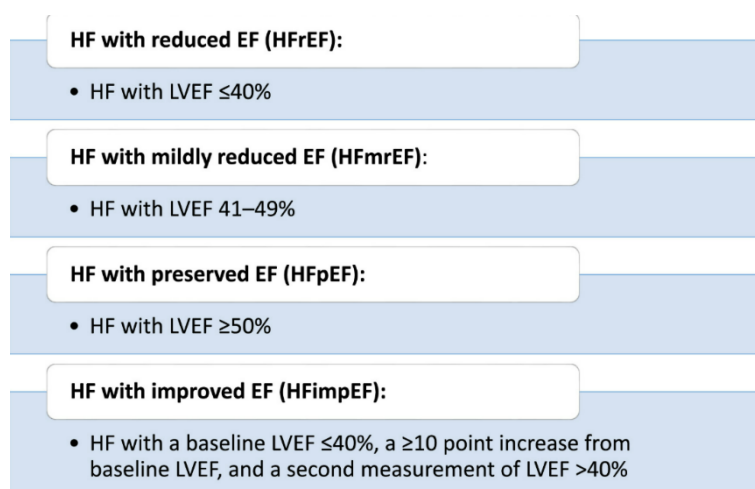


FIGURA 25. CLASIFICACIÓN DE LA IC SEGÚN LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.¹⁹⁹

ABREVIATURAS: HF, IC; EF, FRACCIÓN DE EYECCIÓN; LVEF, FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.

Por otro lado, las guías del ACC/AHA²⁰⁰ proponen una clasificación de la IC en función de estadios, que van de la letra “A” a la letra “D”, según el riesgo y la progresión de la enfermedad: el estadio A incluye a pacientes con alto riesgo pero sin enfermedad estructural ni síntomas; el estadio B, a aquellos con enfermedad estructural sin síntomas; el estadio C, a pacientes con enfermedad estructural y síntomas actuales o previos de IC; y el estadio D, a quienes presentan IC refractaria que requiere intervenciones especializadas. Aunque esta clasificación ha sido ampliamente adoptada en guías internacionales, su uso no está estandarizado entre médicos de atención primaria, pacientes ni en materiales educativos de grupos de defensa del paciente. Además, los ensayos clínicos recientes no han incluido ni randomizado pacientes en función de estos estadios, y la mayoría de las estrategias terapéuticas actuales no se guían por esta clasificación.¹⁹⁹ En este sentido, Bozkurt¹⁹⁹ y colaboradores proponen la siguiente clasificación por estadios (Figura 26).

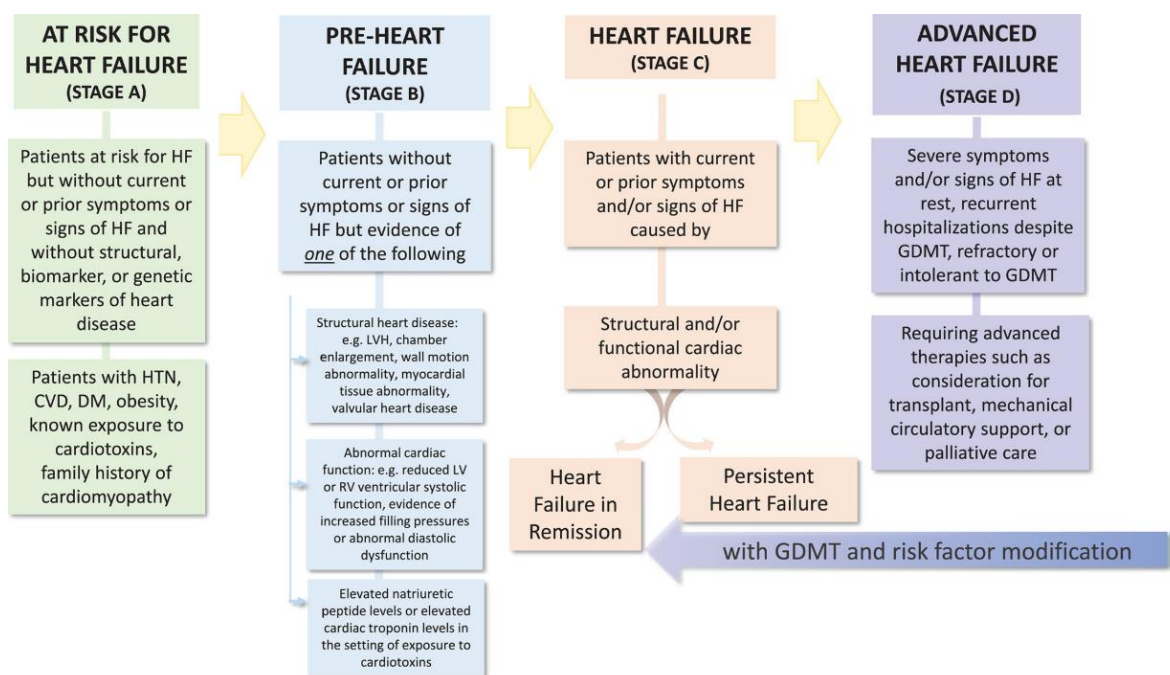


FIGURA 26. CLASIFICACIÓN SEGÚN ESTADIOS DE LA IC.¹⁹⁹

Otra clasificación ampliamente utilizada en pacientes con IC es la clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA). La NYHA es una herramienta clave para caracterizar los síntomas y la capacidad funcional de los pacientes con IC sintomática (Estadio C) o IC avanzada (Estadio D). Este sistema clasifica la IC en cuatro clases según la limitación para la actividad física: Clase I: Sin limitación de la actividad física habitual; Clase II: Ligera limitación de la actividad física; el paciente se encuentra cómodo en reposo; Clase III: Limitación marcada; el paciente se encuentra cómodo en reposo, pero una actividad mínima provoca síntomas; Clase IV: Los síntomas ocurren incluso en reposo; cualquier actividad física genera malestar.¹⁹⁹

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA	
Clase I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el discomfort aumenta.

FIGURA 27. CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA²⁰⁴

Por último, otra clasificación relevante en la práctica clínica es la que se basa en la etiología de la IC, comúnmente dividida en cardiopatía isquémica y no isquémica.¹⁹⁹ No obstante, esta distinción inicial debe ser solo el primer paso, ya que es fundamental profundizar en el estudio etiológico para identificar causas específicas, especialmente en casos de miocardiopatías dilatada, infiltrativa, hipertrófica o idiopática, donde el abordaje diagnóstico más detallado puede tener implicancias pronósticas y terapéuticas significativas.²⁰⁵

9.10.3 Causas de la IC

Cualquier enfermedad que conduzca a una alteración de la estructura o función del VI puede predisponer a un paciente a desarrollar IC. Aunque la etiología de la IC en pacientes con IC-FEr difiere de la de los pacientes con IC-FEp, existe una considerable superposición entre las etiologías de estas dos afecciones. En los países industrializados, la EAC es la causa predominante en la etiología en hombres y mujeres y es responsable del 60

al 75% de los casos de IC. La hipertensión contribuye al desarrollo de IC en un número importante de pacientes, entre los que se encuentran la mayoría de los pacientes con EAC. Tanto la EAC como la hipertensión interactúan para aumentar el riesgo de IC. La enfermedad cardíaca reumática sigue siendo una causa importante de IC en África y Asia, especialmente en la población joven. La hipertensión es una causa importante de IC en la población africana y afroamericana.²⁰ La enfermedad de Chagas sigue siendo una causa importante de IC en América del Sur.²⁰⁶ A medida que las naciones en vías de desarrollo experimentan el desarrollo socioeconómico, la epidemiología de la IC se está volviendo similar a la de Europa occidental y América del Norte, donde la EAC es la causa más frecuente de IC.²⁰

9.10.4 Fisiopatología de la IC y su impacto en la función cardiovascular

Como se ha mencionado previamente, IC puede presentarse con alteraciones en la FEVI, aunque también puede comprometer la función del ventrículo derecho. Además, no solo puede verse afectada la capacidad de contracción ventricular (sístole), sino también la capacidad de relajación (diástole). Es decir, la disfunción cardíaca en la IC puede involucrar tanto componentes sistólicos como diastólicos, y afectar uno o ambos ventrículos, lo que influye en la presentación clínica y en el enfoque terapéutico.¹⁹⁹

La IC se inicia después de que un acontecimiento índice dañe el músculo cardíaco, con la pérdida resultante de los miocitos cardíacos funcionantes, o, alternativamente, la pérdida de la capacidad del miocardio de generar fuerza, lo que impide que el corazón se

contraiga con normalidad (Figura 28).²⁰ Independientemente de la naturaleza del acontecimiento iniciador, lo que es común a todos estos acontecimientos iniciadores es que todos ellos producen de alguna manera una disminución de la capacidad de bomba del corazón. Los cambios circulatorios que surgen de la función de bomba miocárdica alterada son detectados por barorreceptores de arterias periféricas como “llenado insuficiente” de la circulación. Estos receptores sensitivos y otros periféricos (p. ej., metaborreceptores y ergorreceptores) activan una serie de mecanismos compensadores descritos más adelante que llevan a cambios en la frecuencia y la contractilidad cardíacas, retención de sal y agua, y constricción de los vasos sanguíneos periféricos.²⁰⁷

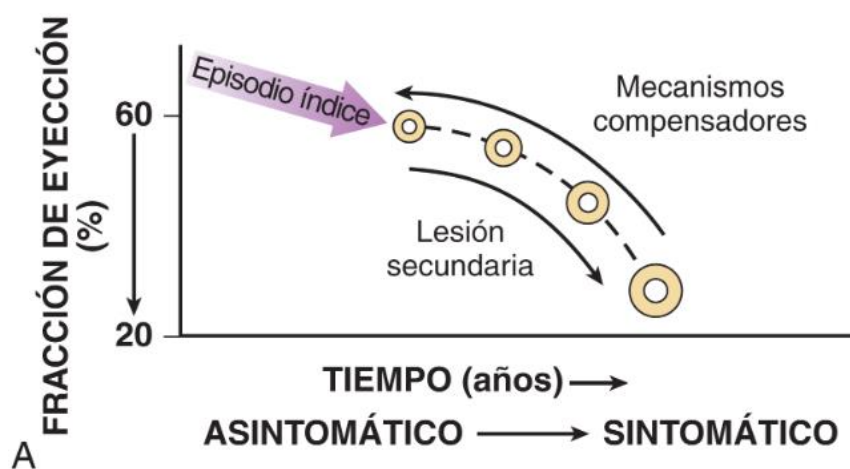


FIGURA 28. INICIACIÓN DE LA IC.²⁰

LA IC COMIENZA DESPUÉS DE QUE UN “EPISODIO ÍNDICE” PROVOQUE UNA REDUCCIÓN DE LA CAPACIDAD DE BOMBA DEL CORAZÓN.

Desde una visión mecánica, la fisiopatología de la IC está determinada por 3 fenómenos: 1) el mecanismo de *Frank-Starling* por el cual la eficacia de la contracción cardíaca aumenta al aumentar la longitud inicial de la fibra (volumen diastólico final, VDF), hasta un límite, a partir del cual, el aumento del VDF produce un aumento del consumo miocárdico de oxígeno y congestión venosa, originando la aparición de edemas y disnea; 2) la hipertrofia ventricular excéntrica (aumenta la cavidad sin aumentar el grosor de la pared por sobrecarga crónica de volumen) o concéntrica (aumenta el grosor sin aumentar la cavidad por sobrecarga crónica de presión) y 3) la hipertensión simpática central (provoca taquicardia y aumento de la contractilidad) y periférica (redistribución del flujo sanguíneo por medio de vasoconstricción arteriolar selectiva que aumenta la poscarga, vasoconstricción y retención de sal y agua que aumenta la precarga).²⁰⁸

Por otro lado, cada vez más datos experimentales y clínicos indican que la IC avanza como consecuencia de la sobreexpresión de moléculas biológicamente activas que pueden ejercer efectos perjudiciales sobre el corazón y la circulación.²⁰⁷ El conjunto de mecanismos compensadores que se han descrito hasta ahora son la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que son responsables del mantenimiento del GCO mediante una mayor retención de sal y agua, una vasoconstricción arterial periférica y un aumento de la contractilidad, y los mediadores inflamatorios responsables de mediar en la reparación y el remodelado cardíacos. Conviene reseñar que el término neurohormona es, en gran medida, un término histórico, reflejo de la observación inicial de que muchas de las moléculas elaboradas en la IC

se producían en el sistema neuroendocrino y actuaban sobre el corazón de forma endocrina. Sin embargo, se ha hecho evidente que muchas de las sustancias conocidas como neurohormonas clásicas, como la noradrenalina (NA) y la angiotensina II, son sintetizados directamente dentro del miocardio por los miocitos y así actúan de forma autocrina y paracrina. No obstante, el concepto unificador importante que surge del modelo neurohormonal es que la expresión aumentada de grupos de moléculas con actividad biológica contribuye a la progresión de la enfermedad en virtud de los efectos perjudiciales que estas moléculas ejercen sobre el corazón y la circulación.²⁰

9.10.4.1 Disfunción ventricular izquierda

En relación con la etapa eyectiva, la principal causa de disminución de la capacidad del ventrículo para expulsar la sangre es la pérdida de miocardio funcional debido a enfermedad isquémica e infarto.²⁰⁹ Otra causa importante es la HTA no controlada, que genera una sobrecarga de presión crónica. En este contexto, el VI responde con hipertrofia concéntrica, caracterizada por el aumento del espesor de la pared sin dilatación de la cavidad, debido a la adición de sarcómeros en paralelo. Asimismo, en situaciones de sobrecarga de volumen, como en la insuficiencia mitral o aórtica, se produce una hipertrofia excéntrica, donde el miocito aumenta su longitud por la adición de sarcómeros en serie, lo que genera una dilatación progresiva del ventrículo izquierdo. Este patrón se denomina “dilatado”. Los pacientes con IC suelen presentar un VI dilatado, con o sin adelgazamiento de la pared, y miocitos alargados, típicos de corazones expuestos a so-

brecarga crónica de volumen (ver Figura 29 y Figura 30). También contribuyen a la disfunción del VI la disminución de la contractilidad causada por cardiotoxinas y fármacos cardiotoxicos.²¹⁰

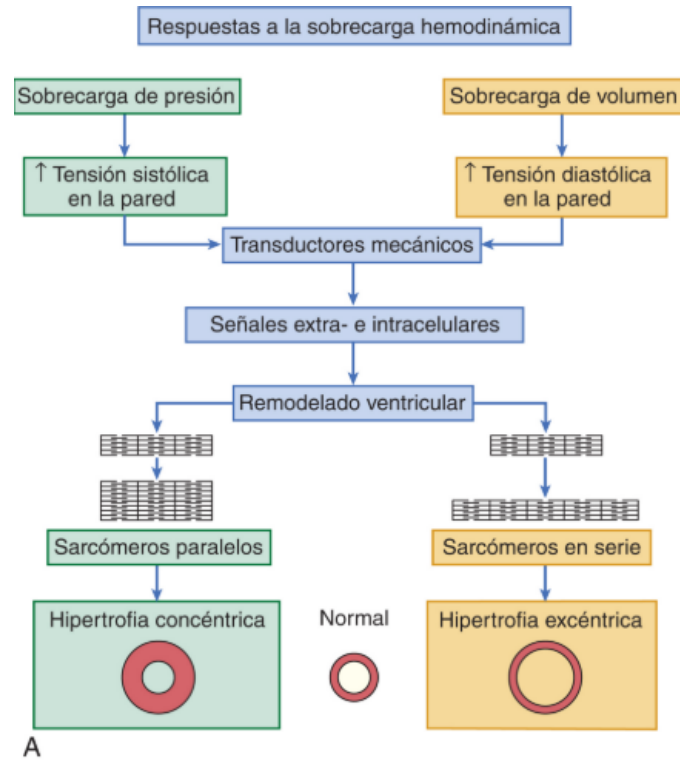


FIGURA 29. PATRÓN DE REMODELADO CARDÍACO I.²⁰

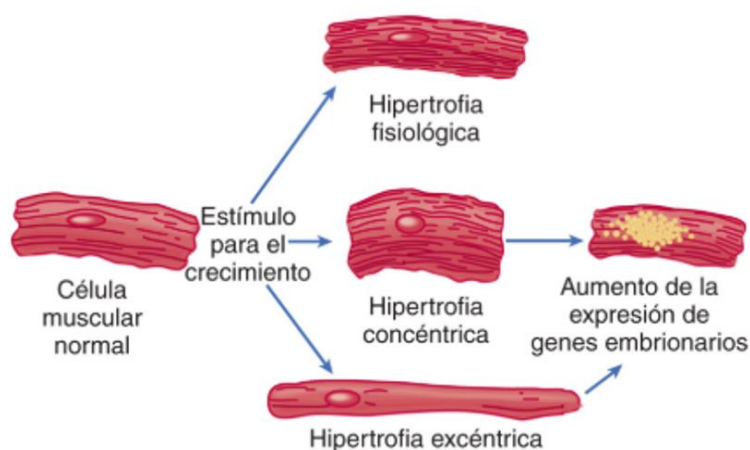


FIGURA 30. PATRÓN DE REMODELADO CARDÍACO II.²⁰

EN LA SOBRECARGA DE PRESIÓN, LOS MIOCITOS SE ENSANCHAN POR LA ADICIÓN PARALELA DE SARCÓMEROS. EN LA SOBRECARGA DE VOLUMEN, LOS MIOCITOS SE ALARGAN POR ADICIÓN EN SERIE DE SARCÓMEROS. TANTO LA HIPERTROFIA CONCÉNTRICA COMO LA EXCÉNTRICA ACTIVAN LA EXPRESIÓN DE GENES DE MALA ADAPTACIÓN, A DIFERENCIA DE LA HIPERTROFIA FISIOLÓGICA INDUCIDA POR EJERCICIO, QUE NO LO HACE.

Como consecuencia de la disfunción del VI, se produce una disminución del GCO, lo que lleva a una hipoperfusión global. Además, se acumula sangre en el ventrículo, lo que provoca un aumento tanto del volumen telesistólico como del telediastólico, generando así un incremento en la presión telediastólica del VI (LVEDP). Esta presión elevada se transmite hacia la aurícula izquierda y luego hacia los capilares pulmonares, aumentando su presión. El resultado es la extravasación de líquido desde los capilares pulmonares hacia el intersticio, lo que provoca congestión pulmonar, cuyo principal síntoma clínico es la disnea.²⁰

9.10.4.2 *Disfunción ventricular derecha*

Fisiológicamente, el VD está diseñado para enfrentar una circulación de baja resistencia y alta complianza, lo que explica su menor demanda de oxígeno y menor tensión parietal. Su contracción presenta un patrón trapezoidal, sin fases isovolumétricas claras, y su rendimiento depende en parte del acoplamiento con el VI y del estado del sistema vascular pulmonar. Así, la sobrecarga de presión o de volumen puede llevar a su disfunción. El VD también se ve afectado por interacciones ventriculares, ya que comparte fibras musculares con el VI y el septo interventricular. Así, disfunciones en uno de los ventrículos pueden modular negativamente la función del otro, especialmente en condiciones como la obesidad o la estimulación por marcapasos.²¹¹

En este sentido, la causa más común de insuficiencia del VD es la insuficiencia del VI. A medida que el VD comienza a fallar, se produce un aumento en la cantidad de sangre contenida en su interior, lo que genera una elevación de la presión en la aurícula derecha y en el sistema de las venas cavas, lo que dificulta el drenaje venoso del organismo. Esta situación conlleva un aumento de la presión en el hígado, el tracto gastrointestinal y las extremidades inferiores, manifestándose clínicamente con signos y síntomas como dolor abdominal, hepatomegalia y edema periférico.²⁰⁹

9.10.5 Métodos de evaluación de la capacidad funcional en IC

9.10.5.1 Test de Ejercicio Cardiopulmonar (TECP)

El método estándar de oro para evaluar la capacidad funcional cardiovascular es la medición del consumo de oxígeno (VO_2) durante una prueba de ejercicio máximo.²¹² Informes recientes de la ESC²¹³ proporcionan un enfoque de estratificación para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con IC.²¹⁴

El valor pronóstico del TECP en la IC-FEr, especialmente si se combina con otros parámetros clínicos clave, ha sido objeto de publicaciones recientes.^{215,216} En la actualidad, el TECP ayuda en el manejo de la IC-FEr, señala signos de advertencia en pacientes sintomáticos e, incluso en aquellos asintomáticos, contribuye a identificar puntos débiles funcionales aparentemente ocultos. Además, la capacidad de la CPET para estratificar el riesgo también puede respaldar los programas de RC.²¹³

En este sentido, a nivel fisiológico, en los pacientes con IC, la capacidad de reserva funcional del sistema metabólico integrado, necesario para realizar ejercicio, está deteriorada en múltiples niveles. Comenzando con la captación de O_2 en los pulmones, el aumento requerido en la ventilación se ve comprometido por alteraciones frecuentes en la mecánica pulmonar y en la capacidad de difusión. La necesidad de un mayor transporte convectivo de O_2 hacia el músculo esquelético se ve limitada por la anemia prevalente, así como por la incapacidad para aumentar el GCO, debido a incompetencia cronotrópica, incapacidad para aumentar la contractilidad ventricular y regurgitación mitral

funcional. El acortamiento de la diástole durante el aumento de la EAC y el incremento en el retorno venoso pueden llevar a aumentos bruscos de las presiones de llenado durante el ejercicio; la vasorreactividad deteriorada contribuye además al desacoplamiento dinámico entre el ventrículo y el sistema vascular.²¹⁷

Una vez que el O₂ llega a la periferia, la conductancia difusiva y la utilización del O₂ están limitadas por una menor densidad capilar, una simpatólisis deficiente, una reducción del volumen mitocondrial y una pérdida selectiva de fibras musculares tipo 1, que poseen propiedades oxidativas y resistentes a la fatiga.²¹⁸ Finalmente, en la IC también se observan respuestas ventilatorias exageradas al ejercicio, mediadas por aferencias intramusculares (es decir, señalización del ergorreflejo). Por lo tanto, no sorprende que la intolerancia al ejercicio sea la manifestación cardinal de la IC. La medición cuidadosa de los patrones ventilatorios y de captación de O₂ en la IC permite cuantificar la gravedad de la enfermedad y su pronóstico, al tiempo que arroja luz sobre las contribuciones relativas de los distintos sistemas orgánicos a la intolerancia al ejercicio.²¹⁷

Además de los cambios fisiopatológicos pulmonares intrínsecos a la IC, es fundamental reconocer que un porcentaje significativo de estos pacientes presenta comorbilidades respiratorias concomitantes que agravan el cuadro clínico y complican la interpretación de las respuestas al ejercicio. La coexistencia de insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es especialmente frecuente (hasta en un tercio de los casos) y se asocia con mayor morbimortalidad, peor capacidad funcional y mayor carga sintomática.^{219–222} La EPOC puede inducir hiperinsuflación pulmonar, aumentar la pos-

carga ventricular derecha y reducir el retorno venoso, mientras que la congestión cardíaca empeora el intercambio gaseoso y la función pulmonar.^{219,220} Otras comorbilidades respiratorias, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño y las enfermedades pulmonares restrictivas, también contribuyen a la disnea y al deterioro funcional en esta población.^{223,224}

Parámetros derivados tanto del ejercicio máximo (como el VO_2 pico) como del submáximo (como el OUES y el VO_2 en el umbral ventilatorio) ofrecen información pronóstica valiosa, incluso en pacientes que no alcanzan un esfuerzo máximo. La eficiencia ventilatoria (pendiente VE/VCO_2) y la presencia de ventilación oscilatoria durante el ejercicio se han consolidado como potentes predictores de mortalidad, y su interpretación conjunta con respuestas hemodinámicas aporta una visión más precisa del estado funcional. En este contexto, el TECP no solo es útil para guiar decisiones clínicas (como la indicación de trasplante cardíaco o dispositivos de asistencia ventricular), sino que también se proyecta como una herramienta clave en la evaluación precoz y seguimiento de la IC, así como en el diseño y evaluación de intervenciones terapéuticas en investigación.^{213,217}

En la Figura 31 se pueden observar las diferentes variables analizadas durante el TECP para la evaluación de la capacidad funcional y en análisis del riesgo del paciente con IC.

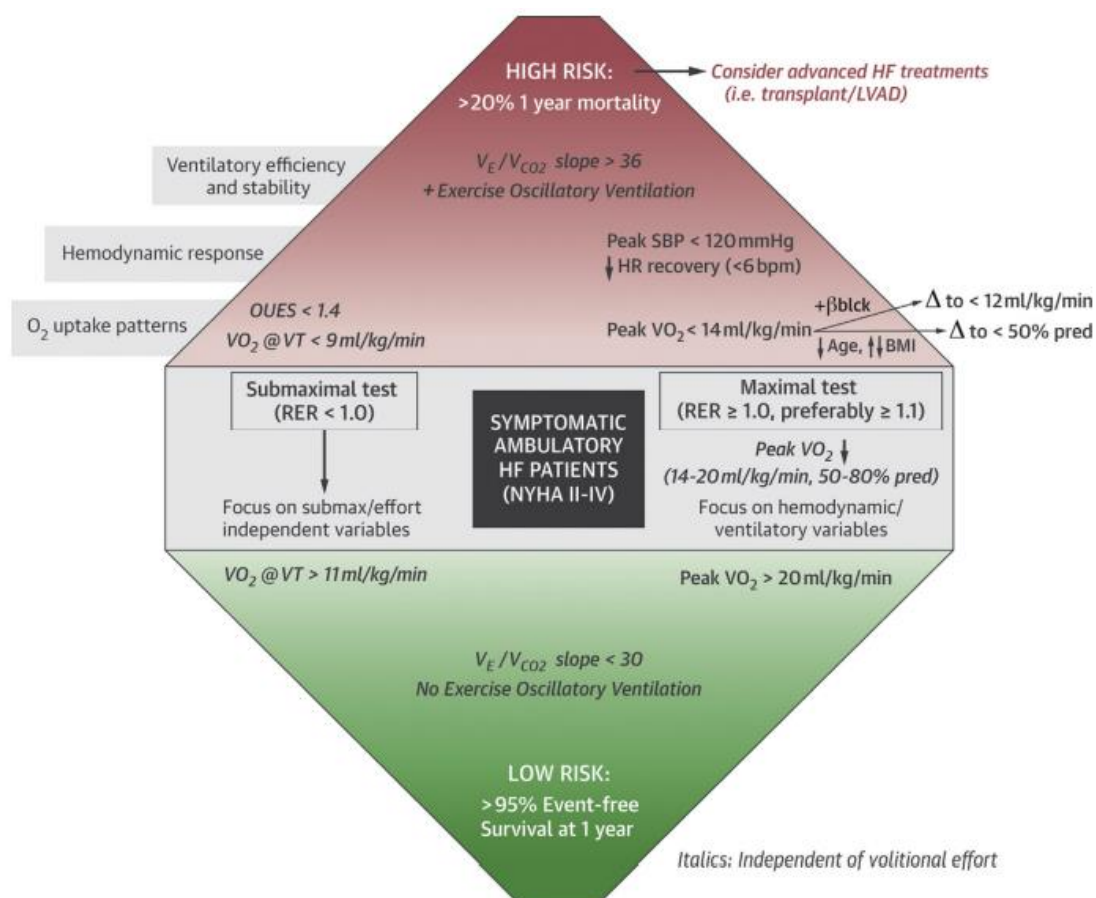


FIGURA 31. PARÁMETROS UTILIZADOS DURANTE EL TECP PARA LA EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL Y DE RIESGO.²¹⁷

ABREVIATURAS: VO_2 , CONSUMO DE OXÍGENO; VE/V_{CO_2} , RELACIÓN VENTILACIÓN/PRODUCCIÓN DE DIÓXIDO DE CARBONO; OUES, PENDIENTE DE EFICIENCIA DEL CONSUMO DE OXÍGENO; VT, UMBRAL VENTILATORIO; SBP, PAS (PAS); HR, FRECUENCIA CARDÍACA; βBLOCK, BETA BLOQUEADORES; BMI, ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC); RER, COCIENTE RESPIRATORIO (RELACIÓN INTERCAMBIO RESPIRATORIO); EO, VENTILACIÓN OSCILATORIA DURANTE EL EJERCICIO; LVAD, DISPOSITIVO DE ASISTENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA; NYHA, CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA NEW YORK HEART ASSOCIATION.

9.10.5.2 Test de Marcha de 6 Minutos (TM6M)

La prueba de marcha de 6 minutos (TM6M) se considera una prueba sencilla en cuanto a su ejecución y a las instrucciones dadas al paciente. Las guías de la *American Thoracic*

Society (ATS) ofrecen recomendaciones para estandarizar la comunicación con el paciente durante la realización del test.²²⁵

Esta prueba de marcha no requiere equipamiento especializado ni entrenamiento avanzado por parte del personal médico, y permite valorar el nivel submáximo de capacidad funcional del individuo mientras camina sobre una superficie plana y dura durante un período de seis minutos. Si bien evalúa las respuestas integradas de todos los sistemas involucrados durante el ejercicio, no proporciona información específica sobre la función de cada uno de ellos, como ocurre con el TECP.²²⁶ A pesar de que existe una correlación significativa entre la distancia recorrida y el VO_2 pico, los cambios en la distancia recorrida no predicen de manera confiable los cambios en el VO_2 pico en un mismo paciente, por lo que la TM6M no puede considerarse un sustituto del TECP en la evaluación de pacientes con IC.²²⁷

Algunos estudios han sugerido que no alcanzar cierta distancia, como 300 m o 450 m, tiene valor pronóstico. Además, se ha propuesto que otras mediciones distintas a la distancia total recorrida, como el trabajo total realizado o la EAC tras un minuto de recuperación, podrían ofrecer información útil. No obstante, no existen valores normativos ampliamente aceptados para interpretar los resultados del TM6M.²²⁸

En este contexto, resulta relevante considerar la diferencia mínima importante (DMI) del TM6M, que representa el cambio en la distancia recorrida percibido como clínicamente significativo por el paciente. En población con IC, la DMI se ha estimado en aproximadamente 36 metros, según múltiples estudios que aplicaron métodos basados

tanto en anclajes clínicos como en distribución estadística.^{229,230} En pacientes con enfermedad coronaria estable o tras un síndrome coronario agudo, la diferencia mínima clínicamente importante se sitúa en torno a 25 metros, validada mediante medidas de mejoría percibida por el paciente y análisis estadísticos.^{230,231}

9.10.5.3 Cuestionarios de evaluación de la capacidad funcional

Se han propuesto distintos cuestionarios para la evaluación de la capacidad funcional.^{232,233} Myers y colaboradores evaluaron el *Duke Activity Status Index*, el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* y el *Veterans Specific Activity Questionnaire*, comparando sus resultados con los obtenidos mediante el TECP y la TM6M. Los autores encontraron que estos métodos no se correlacionaban bien entre sí y concluyeron que no deben utilizarse como indicadores sustitutos del estado funcional en esta población.^{234,235}

9.10.6 Tratamiento farmacológico en la IC

El tratamiento de primera línea en pacientes con IC con FEVI reducida incluye la iniciación y optimización de la terapia farmacológica fundamental, la cual se compone de inhibidores del receptor de angiotensina–neprilisina (ARNIs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (o bloqueadores del receptor de angiotensina [ARA] en caso de intolerancia a IECA), β -bloqueadores, antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).

Al utilizar el esquema terapéutico estándar basado en cuatro fármacos (ARNIs, β -bloqueador, ARM e iSGLT2), se obtiene un efecto terapéutico agregado que se traduce en

un aumento en los años de supervivencia y en los años libres de muerte CV o de hospitalizaciones por IC.²³⁶

9.10.7 Procedimientos quirúrgicos en la IC

Existe un amplio espectro de cirugías cardíacas en el contexto de la IC, que abarca desde procedimientos tradicionales como la CABG hasta el trasplante cardíaco y la implantación de un corazón artificial. La indicación de cada procedimiento depende de la etiología de la IC, el perfil de riesgo individual del paciente y la gravedad de la enfermedad.²³⁷

9.10.7.1 Cirugía por insuficiencia mitral funcional secundaria

A diferencia de la insuficiencia mitral primaria, la insuficiencia mitral secundaria se debe predominantemente a una patología ventricular, más que a una alteración estructural de las valvas. Un VI distorsionado modifica la compleja geometría del aparato mitral: la dilatación y remodelado del VI provocan un desplazamiento de los músculos papilares, lo que resulta en un *tethering* (tracción) de las valvas, reduciendo su coaptación y generando una dilatación y aplanamiento del anillo mitral, el cual normalmente presenta una forma de silla de montar.²³⁸ Esta insuficiencia mitral funcional se asocia a un pronóstico desfavorable y no está claro si este mal pronóstico es independiente de la disfunción VI asociada. Hasta el momento, no existe evidencia concluyente de que la corrección quirúrgica de la insuficiencia mitral funcional mejore la supervivencia, ya sea como procedimiento aislado o en combinación con una CABG.^{239,240}

9.10.7.2 *Revascularización quirúrgica en la miocardiopatía isquémica*

Como se ha comentado en la sección de EAC, esta patología es una de las principales causas de IC con FEVI reducida. La CABG parece ofrecer beneficios clínicos relevantes, como mejoras en la calidad de vida, reducción de los reingresos y del riesgo de IAM, así como efectos favorables sobre la mortalidad a largo plazo. Sin embargo, cuando la función del VI está gravemente deteriorada, el procedimiento quirúrgico conlleva un riesgo significativo en el corto plazo, lo que representa un dilema clínico importante para muchos pacientes.²⁴¹

En primer lugar, este procedimiento, mejora la función metabólica a nivel celular. La disminución del flujo sanguíneo miocárdico produce disfunción mitocondrial y alteración del retículo sarcoplásmico, lo que conlleva una reducción en la producción de adenosín trifosfato (ATP) y una disfunción de las bombas iónicas, factores que pueden desencadenar isquemia. Sin embargo, en el miocardio hibernante, la contractilidad se reduce de forma proporcional a la disminución del flujo sanguíneo, lo que interrumpe la progresión hacia la necrosis final.²⁴² La restauración del flujo sanguíneo miocárdico normal permite una mejora de la función metabólica.^{243,244}

9.10.7.3 *Reconstrucción ventricular quirúrgica*

La reconstrucción ventricular quirúrgica (RVQ) es una intervención quirúrgica que se considera en determinados casos de IC en los que el VI se ha agrandado y debilitado, habitualmente como consecuencia de isquemia secundaria a un IAM extenso, que

puede generar un aneurisma de la pared ventricular.²⁴⁵ El procedimiento consiste en reseca una porción del tejido dañado o cicatrizado del VI y en remodelar el tejido restante.²⁴⁶ El objetivo principal es restaurar la forma y el tamaño anatómicos del VI eliminando las zonas discinéticas o acinéticas del miocardio afectado. Esto puede mejorar la función cardíaca al incrementar la FEVI y reducir los síntomas de la IC.²⁴⁷

La RVQ suele considerarse en pacientes con IC avanzada, disfunción ventricular izquierda significativa y síntomas no controlados adecuadamente con tratamiento farmacológico. Se trata de una cirugía compleja que requiere una cuidadosa selección de casos, a fin de asegurar que los beneficios superen los riesgos asociados. Frecuentemente, la RVQ se combina con reemplazo valvular y/o CABG, procedimiento mediante el cual se crea un nuevo trayecto para que la sangre circule alrededor de una sección obstruida de la arteria coronaria, utilizando un vaso sanguíneo sano de otra parte del cuerpo.^{245,246}

9.10.7.4 Soporte circulatorio mecánico

El soporte circulatorio mecánico (SCM) puede clasificarse en temporal y duradero, dependiendo de su duración y finalidad. Los dispositivos temporales se utilizan en contextos agudos, como el shock cardiogénico, la IC descompensada, o como puente hacia una terapia definitiva. Entre ellos se incluyen el balón de contrapulsación intraaórtico, que actúa sincronizado con el ciclo cardíaco para mejorar la perfusión coronaria y reducir la poscarga ventricular;²⁴⁸ los dispositivos *TandemLife*, que permiten soporte percutáneo uni o biventricular mediante acceso a aurícula izquierda o derecha; los sistemas *Impella*, que proporcionan asistencia microaxial al VD o VI a través de dispositivos percutáneos;

los dispositivos de asistencia VI temporales, como los de bomba *CentriMag*, utilizados en configuración mono o biventricular; y la oxigenación por membrana extracorpórea en configuración venoarterial (VA-ECMO), que ofrece soporte circulatorio y respiratorio simultáneo, con diversas opciones de acceso (central o periférico).²³⁷

El soporte mecánico duradero se emplea en pacientes con IC avanzada que requieren asistencia prolongada, ya sea como puente al trasplante, recuperación o para aguardar a un trasplante cardíaco.²⁴⁹ Las opciones disponibles incluyen los dispositivos de asistencia ventricular implantables en el VI, VD o ambos, así como el corazón artificial total. Estos dispositivos pueden clasificarse en bombas de flujo pulsátil o flujo continuo, siendo estas últimas las más utilizadas actualmente.²³⁷

9.10.7.5 *Trasplante cardíaco*

En el paciente con IC terminal, el trasplante cardíaco es la única opción terapéutica disponible en la actualidad que ha demostrado poseer un impacto positivo de gran magnitud sobre la supervivencia. Por ello, en los países que disponen de cierto nivel económico, se ha extendido y generalizado su uso, considerándose el tratamiento de elección ante cardiopatías evolucionadas en situación funcional avanzada, no mejorables de forma suficiente con otros procedimientos médicos y/o quirúrgicos.²⁵⁰

Las cuatro indicaciones generales para el trasplante cardíaco son: 1) IC avanzada a pesar del tratamiento médico óptimo, la terapia de resincronización cardíaca y la cirugía

cuando están indicadas; 2) Angina refractaria a tratamiento médico óptimo, sin opciones viables de revascularización quirúrgica ni mediante PCI; 3) Arritmias ventriculares recurrentes y potencialmente mortales, refractarias tanto al tratamiento médico como al uso de desfibriladores implantables; y, en raras ocasiones y 4) Tumor cardíaco no resecable con muy baja probabilidad de metástasis.²⁵¹

10. REHABILITACIÓN CARDIOVASCULAR (RC) EN LAS ECV

La RC es una intervención multifactorial e integral en el marco de la prevención secundaria, supervisada y llevada a cabo por profesionales de la salud debidamente capacitados, con el objetivo de lograr la estabilización clínica, limitar los efectos fisiológicos y psicológicos de la enfermedad cardiovascular, controlar los síntomas y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares futuros.²⁵²

Se ha demostrado que la RC reduce la mortalidad, los reingresos hospitalarios y los costos, además de mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida.^{178,253–257} Por ello, está recomendada en las guías internacionales para todos los pacientes con EAC e IC (clase I, nivel de evidencia A).²⁵⁸

De hecho, en relación a la RC en IC, un estudio reciente publicado por Taylor y colaboradores²⁵⁹, en la *European Heart Journal*, considera a la RC como una intervención terapéutica de valor equivalente a los pilares farmacológicos clásicos del tratamiento cardiovascular (como los betabloqueantes, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los antagonistas de mineralocorticoides y los inhibidores de SGLT2), por su impacto demostrado en la reducción de eventos clínicos adversos. En la Figura 32 se muestra esta representación gráfica, destacando el rol protagónico de la RC dentro de una estrategia terapéutica multidimensional.

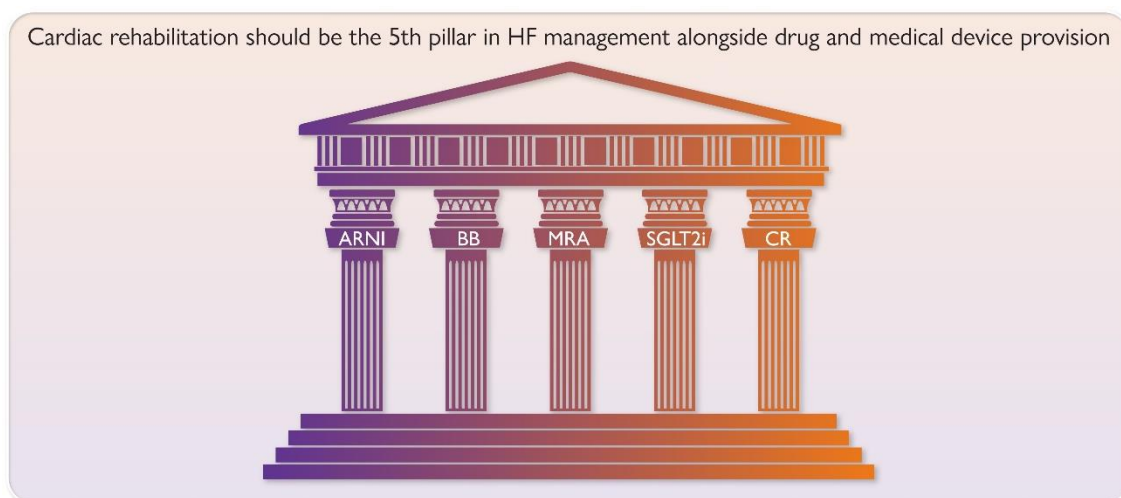


FIGURA 32. RC COMO UN QUINTO PILAR EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON IC.²⁵⁹

ARNI: INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA Y NEPRILISINA, **BB:** BETABLOQUEANTES, **MRA:** ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE MINERALOCORTICOIDES, **SGLT2i:** INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2, **CR:** REHABILITACIÓN CARDÍACA.

A pesar de estas recomendaciones, la derivación e implementación de programas de RC sigue siendo subóptima y poco variable en Europa^{252,260}, y aún persisten diferencias en la forma de implementación entre centros, a pesar de la existencia de documentos científicos que describen el contenido basado en la evidencia.²⁶¹

Tradicionalmente, la RC se divide en tres fases. La Fase I suele ser intrahospitalaria e incluye la movilización temprana, orientación breve sobre la enfermedad, el tratamiento, manejo de FRCV y planificación del seguimiento. La Fase II corresponde a un programa ambulatorio supervisado. La Fase III es una fase de mantenimiento a largo plazo, en la que el objetivo es continuar con el control de los FRCV, la modificación del estilo de vida y el entrenamiento físico.²⁵²

10.1 Componentes de un programa de RC

La base del proceso de RC es una evaluación inicial exhaustiva que incluye: 1) Historia clínica cardiovascular y comorbilidades relevantes, 2) Evaluación de la función cardiopulmonar, la capacidad funcional, la fragilidad y el riesgo de caídas, 3) Examen físico, síntomas, adherencia terapéutica, vacunación, hábitos de vida, patrones de sueño, apoyo social y entorno domiciliario y 4) Plan de tratamiento individualizado, que permite adaptar la intervención a las características clínicas, funcionales y psicosociales del paciente, y constituye el eje de la monitorización longitudinal y el informe de resultados.¹

En relación con las diferentes modalidades de implementación, podemos encontrar tres modalidades complementarias, la modalidad presencial en centros asistenciales, bajo supervisión directa; la modalidad virtual, mediante plataformas de video comunicación en tiempo real y la modalidad remota, con seguimiento asincrónico basado en tecnología digital. En este sentido, la expansión hacia modelos híbridos permite mejorar el acceso y la adherencia, particularmente en poblaciones vulnerables, zonas rurales o en pacientes con limitaciones de movilidad.¹

Por otro lado, la *American Heart Association* y la *American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation*, en su guía del 2024, definen los siguientes componentes terapéuticos claves dentro del programa de RC (Figura 33):

1. **Ejercicio físico supervisado**, donde se realiza un entrenamiento aeróbico de intensidad moderada a vigorosa, prescrito en función de pruebas de esfuerzo o test funcionales como, el TM6M.

2. **Entrenamiento de fuerza muscular**, especialmente útil en pacientes frágiles o con sarcopenia, con el fin de mejorar masa magra, independencia funcional y capacidad para realizar ejercicio aeróbico.
3. **Consejería nutricional y control de peso/composición corporal**, donde, a partir de herramientas validadas de evaluación dietética, se establecen objetivos individualizados orientados a mejorar la calidad de la dieta y, si es necesario, reducir la adiposidad visceral. La composición corporal es considerada un indicador más sensible que el peso corporal aislado para evaluar riesgo cardiovascular y efectividad terapéutica.
4. **Control de FRCV**, realizando un abordaje integral de:
 - HTA: objetivo <130/80 mmHg.
 - Dislipidemia: LDL-c <70 mg/dL o <55 mg/dL en pacientes de muy alto riesgo.
 - Diabetes mellitus: HbA1c <7% como objetivo general.
 - Tabaquismo: cesación activa con apoyo farmacológico y conductual.
5. **Apoyo psicosocial estructurado** cuando haya presencia de síntomas como depresión, ansiedad o aislamiento social, ya que se asocia a peor pronóstico cardiovascular y menor adherencia. Por tanto, su identificación y tratamiento son pilares fundamentales. La intervención puede incluir técnicas de manejo del estrés, terapia cognitivo-conductual, educación grupal o derivación a salud mental especializada.
6. **Promoción de la actividad física cotidiana**, empleando monitores de actividad y prescribiendo metas personalizadas para reducir el sedentarismo y aumentar el

volumen semanal de movimiento, con un objetivo mínimo de 150 minutos/semana de actividad moderada.¹

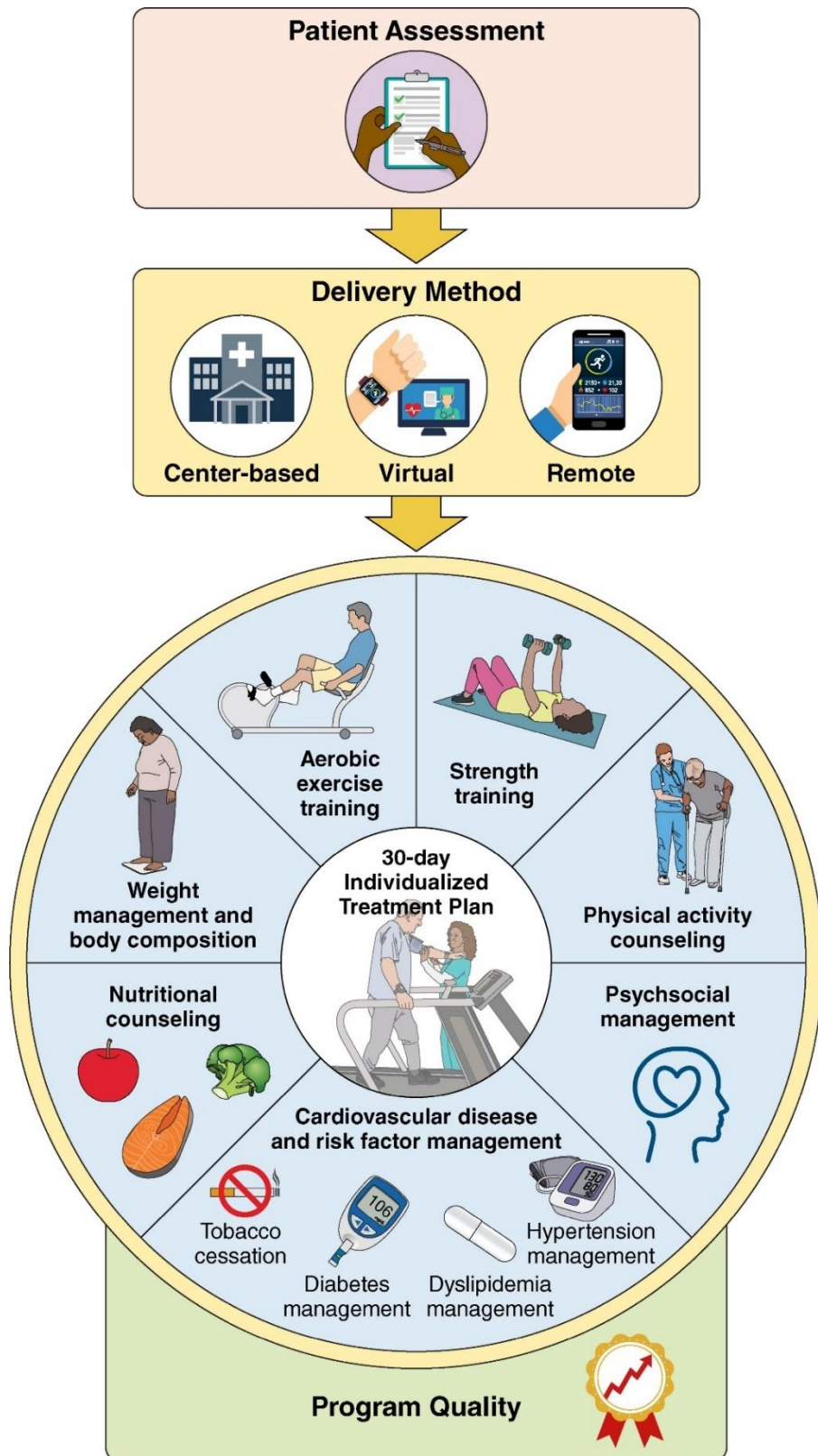


FIGURA 33. MARCO ESTRUCTURAL DE LOS PROGRAMAS CONTEMPORÁNEOS DE RC SEGÚN LA AHA Y AACVPR: EVALUACIÓN, COMPONENTES TERAPÉUTICOS Y MODELOS DE ENTREGA.¹

10.2 Indicaciones y contraindicaciones de la RC

Una comprensión más profunda de las respuestas fisiológicas y de los posibles riesgos asociados al entrenamiento físico ha permitido ampliar las indicaciones de la RC (Tabla 2), al tiempo que se ha reducido el número de contraindicaciones absolutas. Cuando se implementa de forma progresiva y bajo una adecuada supervisión clínica, la RC es, en general, segura y beneficiosa para la mayoría de los pacientes con enfermedad cardiovascular. Sin embargo, existen contraindicaciones absolutas bien establecidas para la RC basada en ejercicio (resumidas en la Tabla 3).²⁶²

Además de las contraindicaciones absolutas, deben considerarse varias contraindicaciones temporales. Entre ellas se incluyen la insuficiencia cardiaca descompensada, las arritmias supraventriculares con respuesta ventricular rápida, enfermedades febriles agudas o la presencia de patologías sistémicas graves. En estos casos, la RC debe posponerse hasta que se haya alcanzado la estabilidad clínica y se resuelva la condición subyacente.²⁶³

TABLA 2. INDICACIONES PARA LA RC.²⁶⁴

En cardiopatías

- **Isquémicas:**
 - Síndrome coronario agudo
 - Tras cirugía coronaria
 - Revascularización percutánea
 - Angina de esfuerzo estable
- **Trasplante cardíaco**

- **Valvulopatías operadas**
- **Congénitos operados**
- **Insuficiencia cardíaca**
- **Pacientes con implantes de dispositivos:** marcapasos, DAI, resincronización, asistencia ventricular
- **Enfermedad arterial periférica**

En sujetos sanos

- Con factores de riesgo: que inician actividades deportivas
- Astenia neuro circulatoria

DAI: desfibrilador automático implantable.

Tabla 3. Contraindicaciones para la RC.²⁶³

CONTRAINDICACIONES CARDÍACAS	OTRAS CONTRAINDICACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Angina inestable • IC avanzada • HTA • Obstrucción del tracto de salida del VI • Bloqueo AV de segundo o tercer grado • Miocarditis • Pericarditis activa • Enfermedad valvular grave • Arritmias ventriculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Disección aórtica • Tromboflebitis aguda • Embolismo pulmonar o sistémico • Trastornos psicológicos graves • Limitaciones severas de movilidad

10.3 Beneficios del entrenamiento en RC

El entrenamiento físico, parte fundamental, aunque no exclusiva de los programas de RC, eleva la capacidad física, reduce la isquemia miocárdica, ayuda a controlar la angina de esfuerzo, mejora la función endotelial por aumento local de ON secundario al efecto cizallamiento, tiene acción antiinflamatoria, intensifica la variabilidad de la EAC, etc. Estos y otros muchos efectos inciden de forma muy positiva a nivel de calidad de vida y en el pronóstico de los pacientes con cardiopatía aterosclerótica (Tabla 4).²⁶⁴

TABLA 4. BENEFICIOS DEL ENTRENAMIENTO EN LA RC.²⁶⁴

Beneficios en calidad de vida	
Aumento de la capacidad física por modificaciones:	
Centrales: incremento o menor deterioro de la función ventricular	
Periféricas:	
<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría en la función del endotelio arterial • Aumento de la capilaridad muscular • Incremento en: <ul style="list-style-type: none"> * El tamaño y número de mitocondrias * Las crestas mitocondriales * La capacidad oxidativa * La diferencia arteriovenosa de O₂ 	
Elevación del umbral de angina: descenso de la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica (en reposo y a niveles de esfuerzo submáximo)	
Nivel respiratorio: descenso de disnea, capacidad vital aumentada, mejoría en la cinética diafragmática	
Nivel psicológico: descenso en stress, depresión y ansiedad	
Beneficios en el pronóstico (Indirectos)	
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del colesterol-HDL 	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel trombogénico: descenso del fibrinógeno y agregabilidad plaquetaria, con aumento de la actividad fibrinolítica

- Descenso de triglicéridos, colesterol-LDL y homocisteína
- Mejor control de la HTA leve-moderada
- Menor porcentaje de fumadores
- Mejor control de la diabetes
- Disminución del porcentaje de obesidad
- Menor nivel del patrón de conducta tipo A
- Nivel miocárdico: aumento de capilaridad, mayor diámetro de coronarias extramurales, aumento de la circulación colateral, mejoría en aporte/demanda de O₂, menor sensibilidad de receptores beta
- Mejoría en la función ventricular
- Mejoría en la función endotelial
- Menor nivel de catecolaminas (reposo y ejercicio submáximo)
- Disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina
- Disminución de resistencias periféricas
- Mejor respuesta neurovegetativa al estrés
- Aumento en la variabilidad del R-R
- Elevación del umbral de fibrilación ventricular

HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; LDL: lipoproteínas de baja densidad; O₂: oxígeno.

10.3.1 Evidencia científica de la RC en la EAC

La actualización del 2021¹⁷⁹ de la revisión *Cochrane* sobre RC para la EAC (original de 2016¹⁷⁸) incluyó a 23.172 pacientes con IM (40 ECA) o angina estable (cinco ECA), tras revascularización (14 ECA) o en poblaciones mixtas. El metaanálisis de los estudios con hasta 12 meses de seguimiento no mostró un efecto significativo de la RC, en comparación con el grupo control (GC), sobre la mortalidad por cualquier causa ni sobre el riesgo de revascularización. Sin embargo, la participación en programas de RC sí se asoció a una reducción del riesgo de IM fatal o no fatal y de hospitalización por cualquier causa.

Aunque 29 ensayos recogieron datos sobre calidad de vida relacionada con la salud, la heterogeneidad en las herramientas utilizadas limitó el agrupamiento de los resultados. El análisis conjunto de tres estudios mostró que la RC mejoró la calidad de vida general (evaluada con el SF-36 o SF-12, componente mental), aunque la evidencia de mejora en el componente físico fue débil. 20 de los 29 estudios informaron una mayor calidad de vida en al menos una subescala en los grupos de rehabilitación basada en ejercicio, en comparación con los grupos control. Los análisis de metarregresión a nivel de estudio indicaron que los beneficios de la RC fueron consistentes en diferentes tipos y entornos del programa (domiciliaria versus centro, solo ejercicio versus programas integrales, ejercicio aeróbico solo versus aeróbico + fuerza, dosis de ejercicio aeróbico) y características del estudio (monocéntrico versus multicéntrico).²⁵⁷

10.3.1.1 Evidencia científica de la RC en la EAC e isquemia miocárdica

En este subapartado se aborda específicamente la evidencia en pacientes con EAC e isquemia miocárdica documentada o angina estable crónica. Las investigaciones que han demostrado mejoras en las características de la perfusión miocárdica en personas con angina estable crónica tras someterse a entrenamiento físico son muy escasas.^{265,266}

Se han propuesto varios mecanismos fisiológicos que explicarían los beneficios en esta población. En primer lugar, podría existir una mejor modulación autonómica cardíaca, lo cual se traduce en una disminución del doble producto (FC x PAS) durante cargas submáximas, reduciendo así la demanda de oxígeno del miocardio.²⁶⁷ En segundo lugar, el

ejercicio podría favorecer el reclutamiento de vasos colaterales, lo que optimiza la distribución del flujo sanguíneo coronario durante el esfuerzo.^{267–269} Finalmente, la actividad física regular también podría contribuir a una mejora de la función endotelial, potenciando la vasodilatación dependiente del endotelio y facilitando así un incremento espontáneo de la perfusión miocárdica en reposo y durante el ejercicio.²⁷⁰

10.3.2 Evidencia científica de la RC en la IC

El ejercicio físico en la IC produce adaptaciones fisiológicas a nivel cardiovascular, muscular y molecular que contribuyen a mejorar la capacidad funcional y el pronóstico. Los mecanismos incluyen la mejora de la función endotelial y la vasodilatación periférica, la reducción de la inflamación sistémica y el estrés oxidativo, la modulación neurohormonal con disminución de la hiperactividad simpática, y la optimización del control autonómico y barorreflejo.^{271–274}

Una revisión *Cochrane* de 2019²⁵⁴ sobre RC en IC incluyó 44 ECA con un total de 5.783 participantes, en su mayoría con IC con FEVI. Este metaanálisis mostró que la participación en programas de RC se asoció con una reducción en las tasas de hospitalización por cualquier causa y por IC, así como con una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud, en comparación con el GC. Sin embargo, no se detectó un efecto significativo sobre la mortalidad por cualquier causa. Al analizar los datos combinados de los 17 estudios que utilizaron el cuestionario *Minnesota Living with Heart Failure* (una medida específica de calidad de vida en pacientes con IC) se observó no solo una mejora significativa con la RC (diferencia media: $-7,1$; IC 95%: $-10,5$ a $-3,7$), sino también un efecto

de magnitud clínicamente relevante (definido como una mejoría ≥ 5 puntos en comparación con el GC). Los análisis de multiregresión indicaron que los beneficios de la RC en la IC fueron consistentes independientemente del tipo de intervención o del entorno en que se llevó a cabo.²⁵⁷

11. ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN DEL ENTRENAMIENTO AERÓBICO EN RC

Para mejorar la efectividad y el alcance de la RC en pacientes con ECV, se deben considerar diversas estrategias. El desarrollo continuo de la RC exige considerar diversas tendencias emergentes y direcciones futuras.²⁷⁵ La aparición de la medicina de precisión y la genómica tiene el potencial de transformar significativamente este campo, al facilitar estrategias de tratamiento individualizadas adaptadas al perfil genético y clínico de cada paciente.²⁷⁶

Entre todas las estrategias que podemos encontrar, destacan el desarrollo de programas personalizados de RC, la expansión de modalidades de atención a distancia, como la tele salud y la RC domiciliaria y la integración de nuevas tecnologías.²⁷⁵

Con relación a este último punto, la VNI ha emergido como un complemento prometededor al entrenamiento físico en pacientes con IC. Al mejorar la mecánica ventilatoria, reducir la disnea y disminuir la carga cardíaca, la VNI puede aumentar la entrega de oxígeno y la tolerancia al ejercicio.^{277,278}

Como se ha mencionado anteriormente, la gran mayoría de los pacientes con IC experimentan disnea y fatiga como dos de los síntomas más importantes y limitantes, los cuales están directamente relacionados con una disminución de la capacidad funcional y de la calidad de vida.²⁷⁹ Los orígenes multifactoriales de estos síntomas incluyen una mecánica respiratoria deteriorada, respuestas anómalas del metaboreflejo e incremento de la carga hemodinámica cardíaca.^{280,281}

Por lo tanto, en pacientes con IC, la aplicación de VNI durante el ejercicio ofrece varios beneficios fisiológicos, incluyendo una mejora en la mecánica respiratoria, una mejor oxigenación y una reducción de la sobrecarga cardíaca. Estos efectos se explican por una mayor oxigenación muscular durante la recuperación²⁷⁷, una respuesta metaborefleja más eficiente²⁷⁸ y una presión transmural ventricular izquierda disminuida²⁸², lo cual contribuye a retrasar la aparición de la fatiga y a optimizar el rendimiento.

11.1 Utilización de la VNI durante la RC

La VNI implica la administración de oxígeno a los pulmones mediante presión positiva sin necesidad de intubación endotraqueal. Se utiliza tanto en la insuficiencia respiratoria aguda como crónica, pero requiere una monitorización cuidadosa y un ajuste preciso para asegurar su eficacia y evitar complicaciones.²⁸³

La VNI puede administrarse mediante diversos modos y ajustarse para satisfacer las demandas respiratorias específicas del paciente. Evita los riesgos asociados con la intubación y la ventilación mecánica invasiva (VMI), al tiempo que mejora la comodidad y movilidad del paciente.²⁸⁴

Además, la VNI puede iniciarse de forma rápida y suspenderse con facilidad, lo que la convierte en una herramienta invaluable para el manejo de formas agudas o crónicas de insuficiencia respiratoria. Como resultado, la VNI se ha utilizado en una amplia variedad

de enfermedades respiratorias y escenarios clínicos, empleando diferentes tipos de interfaces y sistemas de administración para maximizar la comodidad del paciente y lograr una ventilación adecuada.²⁸⁴

En el contexto de la VNI, los modos de soporte ventilatorio han evolucionado para adaptarse a las necesidades específicas de los pacientes. Mientras que la CPAP se basa en la entrega de un flujo continuo de presión positiva, el modo BiPAP permite trabajar con dos niveles de presión —una durante la inspiración (IPAP) y otra durante la espiración (EPAP)— y puede configurarse en distintos modos. Uno de los más utilizados es el modo espontáneo/temporizado (S/T), que no solo brinda soporte a las respiraciones espontáneas del paciente, sino que también incorpora una frecuencia respiratoria de respaldo para garantizar una ventilación mínima en caso de apnea o hipoventilación. En años recientes, se han desarrollado dispositivos más avanzados como el AVAPS (*Average Volume-Assured Pressure Support*), los cuales ofrecen soporte de presión ajustado dinámicamente para mantener un volumen corriente objetivo. Este modo utiliza un algoritmo que adapta de forma automática la presión inspiratoria en función de los cambios en la mecánica pulmonar del paciente, asegurando así una ventilación más estable y personalizada. Asimismo, existe una variante conocida como AVAPS-AE, que combina esta estrategia de soporte de volumen con presión positiva espiratoria automática, lo que permite mantener la permeabilidad de la vía aérea superior, siendo particularmente útil en pacientes con colapso faríngeo o apnea obstructiva. La selección del modo ventilatorio más adecuado dependerá del perfil clínico del paciente, sus necesidades ventilatorias y los objetivos terapéuticos definidos.²⁸³

Por último, para la administración de VNI, existen diversos tipos de interfaces disponibles, incluyendo pieza bucal, mascarilla oral (pieza bucal con sello labial), almohadillas nasales, mascarilla nasal, mascarilla oronasal, mascarilla facial total y casco (Figura 34). Los problemas relacionados con la presión excesiva y las fugas de aire debidas a un mal ajuste de la mascarilla explican entre el 5% y el 60% de los casos de fracaso en la VNI, por lo que es una parte fundamental del proceso de ventilación del paciente.²⁸⁵

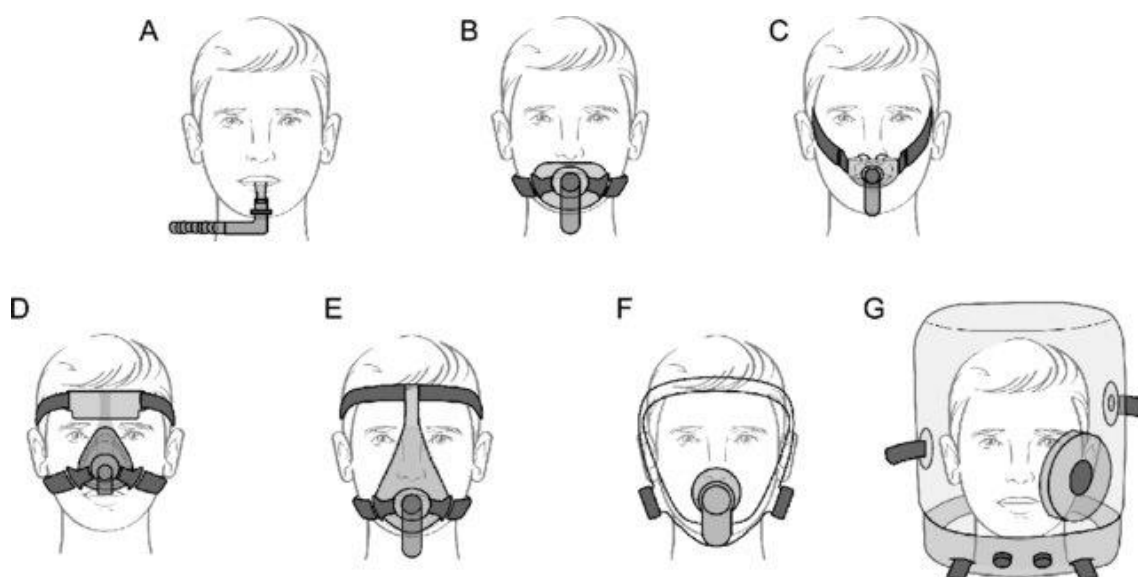


FIGURA 34. TIPOS DE INTERFACES PARA VENTILACIÓN NO INVASIVA.²⁸⁵

A: PIEZA BUCAL, B: MASCARILLA ORAL (PIEZA BUCAL CON SELLO LABIAL), C: ALMOHADILLAS NASALES, D: MASCARILLA NASAL, E: MASCARILLA ORONASAL, F: MASCARILLA FACIAL TOTAL Y G: CASCO (HELMET).

11.1.1 Efectos fisiológicos y clínicos de la VNI

Esta técnica ofrece múltiples beneficios fisiológicos y clínicos, no solo a nivel pulmonar, sino también en los sistemas cardiovascular y neurológico. En términos respiratorios, la

VNI mejora la función mediante varios mecanismos. Principalmente, disminuye el esfuerzo respiratorio al aumentar la presión transpulmonar, expandir los pulmones, incrementar el volumen corriente y reducir la carga sobre los músculos inspiratorios.²⁸⁴ La espiración ocurre de forma pasiva gracias al retroceso elástico pulmonar, lo que también reduce la actividad diafragmática.^{286,287} En pacientes con exacerbaciones graves de EPOC, la combinación de presión positiva al final de la espiración (PEEP) con soporte inspiratorio reduce aún más el esfuerzo respiratorio, al contrarrestar la auto-PEEP.²⁸⁴ Esta estrategia disminuye de forma más eficaz las oscilaciones de presión diafragmática que el uso de PEEP o soporte inspiratorio por separado, reduciendo así la frecuencia respiratoria, la actividad muscular, la disnea y la retención de dióxido de carbono.²⁸⁸ Además, la VNI incrementa la capacidad residual funcional, lo que favorece el reclutamiento alveolar, reduce el cortocircuito y mejora la relación ventilación/perfusión, contribuyendo a una mejor oxigenación y a una menor disnea, al desplazar el sistema respiratorio hacia una región más complaciente de la curva presión-volumen.²⁸⁴

Desde el punto de vista cardiovascular, la VNI puede mejorar la función ventricular izquierda al reducir la poscarga mediante el aumento de la presión intratorácica, lo que disminuye la presión transmiciárdica y mejora el gasto cardíaco.²⁸⁹

Uno de los motivos más relevantes para utilizar la VNI es la posibilidad de evitar complicaciones asociadas a la VMI. Estas complicaciones incluyen aquellas relacionadas con la colocación de una vía aérea artificial, la pérdida de los mecanismos de defensa de la vía aérea, así como los eventos adversos tras la retirada de la intubación.²⁹⁰ La VNI mantiene la integridad de la vía aérea superior, preserva los mecanismos de defensa, y permite

que el paciente pueda hablar, alimentarse, beber y eliminar secreciones de forma espontánea. También mejora la comodidad, la movilidad y suele implicar un menor coste en comparación con la intubación endotraqueal.^{291,292}

Un beneficio clínico importante asociado al uso de la VNI es la reducción significativa en las tasas de infecciones nosocomiales, incluyendo la neumonía intrahospitalaria. Diversos estudios han demostrado que, en comparación con pacientes con similares características fisiopatológicas tratados con intubación endotraqueal, aquellos que reciben VNI presentan una incidencia menor de neumonía, incluso tras ajustar por la gravedad de la enfermedad.²⁸⁹ Además, los pacientes tratados con VNI requieren menos procedimientos invasivos, como cateterismo urinario o líneas venosas centrales, lo que probablemente contribuye a una menor incidencia de infecciones asociadas a la atención sanitaria y sepsis.²⁹³ En la Figura 35 se pueden observar los beneficios anteriormente mencionados, entre otros.

En pacientes con IC, la coexistencia de trastornos respiratorios del sueño, especialmente el síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS), es una comorbilidad frecuente con implicaciones pronósticas importantes. El principal objetivo de la VNI en este contexto es mantener la vía aérea superior abierta durante el sueño, previniendo el colapso faríngeo y reduciendo los episodios de apnea e hipopnea. El tratamiento de primera línea es la CPAP, que ha demostrado disminuir de manera significativa el índice de apnea-hipopnea, mejorar la saturación de oxígeno y reducir la somnolencia diurna, además de contribuir a la mejoría de la calidad de vida y del control de la presión arterial.²⁹⁴⁻²⁹⁶

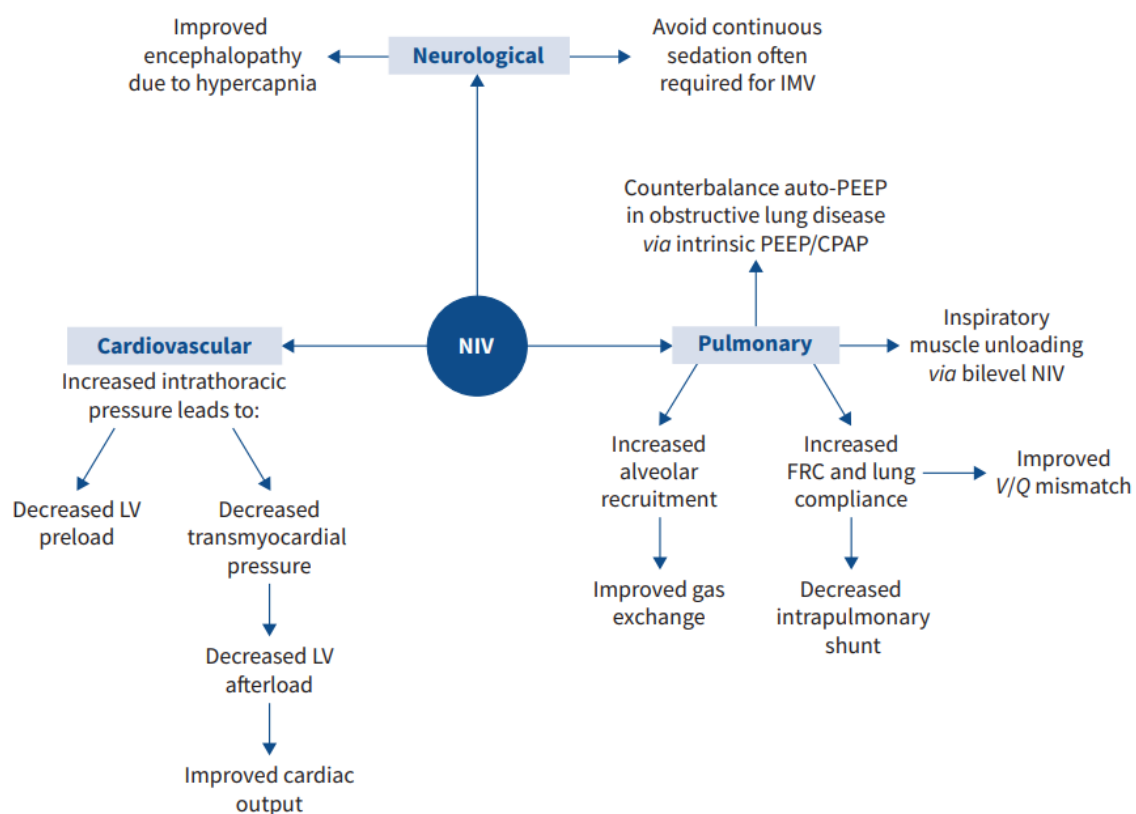


FIGURA 35. BENEFICIOS FISIOLÓGICOS DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA (VNI).²⁸⁴

ABREVIATURAS: CPAP: PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA; FRC: CAPACIDAD RESIDUAL FUNCIONAL; IMV: VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA; LV: VENTRÍCULO IZQUIERDO; PEEP: PRESIÓN POSITIVA AL FINAL DE LA ESPIRACIÓN; V/Q: VENTILACIÓN/PERFUSIÓN.

Dentro de los pacientes que se benefician de la utilización de la VNI, podemos encontrar a aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a IC, donde se produce una disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio y edema alveolar debido al aumento de la presión capilar.²⁸⁴ En estos pacientes, la VNI reduce la poscarga del ventrículo izquierdo, lo que a su vez disminuye las oscilaciones de presión negativa generadas por los músculos respiratorios y mejora la mecánica respiratoria.²⁹⁷ Las guías

conjuntas de la *ERS/ATS* sobre el uso de VNI en insuficiencia respiratoria aguda recomiendan el uso de BiPAP o CPAP en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda causada por edema pulmonar cardiogénico.²⁹⁸

El ensayo clínico aleatorizado de mayor tamaño demostró que la VNI reduce más rápidamente el distrés respiratorio y las alteraciones metabólicas en comparación con la oxigenoterapia estándar en pacientes con edema pulmonar cardiogénico agudo; sin embargo, no se observaron diferencias en la mortalidad a corto plazo.²⁹⁷ Estudios más pequeños han mostrado una reducción en la necesidad de VMI, así como mejoras en la disnea, la hipercapnia y la oxigenación, en comparación con el uso exclusivo de oxígeno.²⁹⁹⁻³⁰¹ Metaanálisis posteriores han evidenciado una reducción de la mortalidad con el uso de VNI en comparación con la terapia convencional en pacientes con edema pulmonar cardiogénico agudo.^{299,302}

A pesar de la sólida evidencia que respalda el uso de la VNI en el contexto de la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a IC, su aplicación en pacientes ambulatorios, como por ejemplo los pacientes con IC crónica durante programas de RC ha sido mucho menos explorada. En este sentido, la VNI podría ofrecer beneficios similares a los observados en pacientes con EPOC, al reducir la disnea, mejorar la capacidad funcional y optimizar el intercambio gaseoso durante el ejercicio.³⁰³⁻³⁰⁶ Sin embargo, hasta la fecha, la evidencia es limitada. El primer estudio sobre el uso de VNI durante la rehabilitación en pacientes con IC fue publicado en 1999³⁰⁷, y desde entonces se han realizado menos de ocho estudios en total. Esta escasa producción científica pone de manifiesto la necesi-

dad de continuar investigando el potencial terapéutico de la VNI en este grupo de pacientes, especialmente en el contexto ambulatorio, donde su implementación podría tener un impacto significativo en la calidad de vida, la tolerancia al ejercicio y el pronóstico funcional de quienes padecen IC.

11.1.2 Efectos fisiológicos y clínicos de la VNI ambulatoria en la IC

La VNI aplicada durante el ejercicio en pacientes con IC ha demostrado ofrecer beneficios fisiológicos significativos. Entre sus efectos más relevantes se encuentran la mejora de la mecánica respiratoria, una oxigenación más eficiente, y la reducción de la sobrecarga cardíaca. Estos efectos fisiológicos permiten un mejor rendimiento durante la actividad física y un retraso en la aparición de la fatiga, contribuyendo así a una mejor tolerancia al esfuerzo.^{278,282,308}

Los beneficios de esta técnica podrían estar relacionados con la disminución de la presión transmural del ventrículo izquierdo, lo que reduce la poscarga y, en consecuencia, mejora el gasto cardíaco. Desde el punto de vista ventilatorio, la presión positiva contribuye a disminuir el shunt intrapulmonar mediante la expansión de alvéolos colapsados y al aumento de la capacidad residual funcional, lo que genera una mejora en el intercambio gaseoso, una reducción del trabajo ventilatorio, una mayor oxigenación de los tejidos y una disminución de la sensación de disnea.³⁰⁹

Por otro lado, a nivel periférico, la VNI favorece una mejor oxigenación muscular durante la fase de recuperación del ejercicio²⁵⁹, lo cual se traduce en una mejora en el intercambio gaseoso y una mayor eficiencia metabólica. Además, se ha observado una respuesta

más eficiente del metaboreflejo²⁶³, lo que implica una menor activación del sistema nervioso simpático durante el ejercicio, y una reducción de la vasoconstricción periférica y una disminución de la presión transmural del ventrículo izquierdo, lo que contribuye a facilitar el vaciado ventricular y mejorar el rendimiento hemodinámico.²⁸⁷

En conjunto, estos efectos fisiológicos inducidos por la VNI no solo optimizan la respuesta al ejercicio en la IC, sino que también tienen implicancias clínicas importantes, como la mejora de la capacidad funcional, la reducción de síntomas y la potencial disminución del riesgo de hospitalización por descompensaciones.³¹⁰ Por ello, la integración de la VNI en programas de rehabilitación cardiaca podría representar una estrategia terapéutica eficaz en el manejo de pacientes con IC.

12. JUSTIFICACIÓN

La RC es una intervención multidisciplinaria ampliamente reconocida por su eficacia en la mejora de la capacidad funcional, la reducción de síntomas y la prevención secundaria en pacientes con ECV.¹ Sin embargo, a pesar de su consolidación en las guías clínicas internacionales, aún existen importantes desafíos en cuanto a su optimización, personalización e implementación basada en la evidencia más reciente. En este contexto, la necesidad de adaptar los programas de RC a las características clínicas, funcionales y fisiopatológicas específicas de los pacientes cobra una relevancia creciente, especialmente en subgrupos con alta prevalencia y carga de enfermedad, como aquellos con cardiopatía isquémica y elevado riesgo de desarrollar IC y los que ya presentan IC con FEVI reducida.

Los estudios que conforman esta tesis doctoral abordan dos líneas de investigación emergentes dentro del campo de la RC: 1) la mejoría de la perfusión miocárdica en pacientes con EAC estable e isquemia miocárdica y 2) el uso de la VNI como estrategia coadyuvante al entrenamiento físico en pacientes con IC y FEVIr. Ambas áreas representan oportunidades claras de mejora clínica y científica, no solo por la escasa evidencia disponible que respalda de forma sólida sus beneficios, sino también por la necesidad de avanzar hacia una integración de estas estrategias en los programas de RC, integración que, hasta el momento, no ha sido suficientemente validada ni estandarizada.

En el primer estudio, se evalúa el impacto de un programa estructurado de RC sobre la perfusión miocárdica y la capacidad funcional en pacientes con EAC e isquemia inducible, utilizando pruebas de esfuerzo con SPECTs de reposo y esfuerzo. Este enfoque es innovador ya que propone evaluar un desenlace fisiológico directo, la perfusión miocárdica, poco explorada en estudios previos de RC, lo cual puede aportar evidencia objetiva del remodelado funcional inducido por el ejercicio en esta población.

Los otros dos estudios profundizan en la utilidad de la VNI durante el ejercicio en pacientes con IC. La disnea y la fatiga, principales limitantes de la capacidad funcional en esta patología, tienen una fisiopatología compleja que involucra mecanismos ventilatorios, hemodinámicos y musculares.²⁸⁰ La aplicación de VNI, en modos como CPAP o PS, puede atenuar estas alteraciones y mejorar significativamente la tolerancia al esfuerzo. No obstante, la evidencia actual se basa en un número limitado de estudios, muchos de ellos con diseño heterogéneo, algunos de los cuales no aplican la VNI durante el ejercicio propiamente dicho y sin una comparación directa entre modalidades de la VNI.

Esta tesis contribuye a llenar ese vacío mediante una revisión sistemática y metaanálisis, así como un ensayo clínico cruzado, controlado y aleatorizado, que compara directamente los efectos de diferentes modos de VNI durante el ejercicio en relación con la capacidad funcional.

Desde una perspectiva global, esta tesis se justifica por la necesidad de fortalecer la base científica de intervenciones avanzadas en RC, promoviendo un modelo más personalizado, eficaz y basado en la fisiopatología del paciente.

En este sentido, la combinación de entrenamiento físico estructurado y correctamente prescrito junto a estrategias como el soporte ventilatorio durante el esfuerzo podría representar un cambio de paradigma en el tratamiento no farmacológico de las ECV, especialmente en poblaciones de alto riesgo funcional. Asimismo, los resultados obtenidos podrían tener una traslación directa a la práctica clínica.

13. HIPÓTESIS GENERAL

Se plantea que la aplicación de intervenciones no farmacológicas basadas en el ejercicio y en el soporte ventilatorio, diseñadas y ajustadas de manera individualizada, mejorará la capacidad funcional, la tolerancia al esfuerzo y la eficiencia cardiorrespiratoria en pacientes con enfermedades cardiovasculares, incluyendo tanto la enfermedad arterial coronaria estable con isquemia miocárdica como la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Asimismo, se postula que dichas intervenciones contribuirán a optimizar la perfusión miocárdica, reducir la disnea y favorecer la recuperación funcional, lo que sustenta su papel como estrategias terapéuticas complementarias dentro de los programas de rehabilitación cardíaca basados en la evidencia.

13.1.1 Hipótesis - Estudio 1

¿La implementación de un programa estructurado y supervisado de rehabilitación cardíaca, en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable e isquemia miocárdica inducida por el ejercicio, mejora la perfusión miocárdica y la capacidad funcional de ejercicio? La implementación de un programa estructurado supervisado de RC durante al menos 3 meses en pacientes con EAC e isquemia miocárdica inducida por el ejercicio se asociará con una mejoría en la perfusión miocárdica y un aumento de la capacidad funcional de ejercicio al comparar las evaluaciones pre y post intervención

13.1.2 Hipótesis - Estudio 2

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Una Revisión Sistemática y Metaanálisis

La aplicación de VNI, antes o durante el ejercicio, mejorará significativamente la capacidad funcional en pacientes con IC, reflejado por un aumento en la distancia en la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) y/o el tiempo límite (Tlim) tolerado en la prueba de resistencia a carga constante (PRCC), y reducirá la disnea en comparación con el ejercicio sin VNI.

13.1.3 Hipótesis - Estudio 3

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Un Ensayo Cruzado Aleatorizado

El uso de la modalidad de PS de VNI durante el ejercicio mejorará la capacidad de esfuerzo en pacientes con IC y fracción de eyección reducida (FEVI), en comparación con CPAP o sin soporte ventilatorio, manifestándose por aumento del tiempo límite (Tlim) tolerado en la prueba de resistencia a carga constante (PRCC), sin provocar efectos adversos clínicamente relevantes.

14. OBJETIVOS

14.1 Objetivo principal

Analizar el impacto de la RC supervisada en pacientes con EAC e isquemia miocárdica, y evaluar la utilidad de la VNI aplicada durante el ejercicio en pacientes con IC con FEVl_r, mediante un estudio experimental y una revisión sistemática, con el fin de determinar su eficacia clínica y su posible valor complementario en el abordaje terapéutico integral de ambas condiciones.

14.2 Objetivos principales de cada estudio

14.2.1 Estudio 1

Efectos de la RC sobre la Perfusión Miocárdica y la Capacidad Funcional de Ejercicio en Pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria Estable e Isquemia Miocárdica.

Evaluar el impacto de la RC sobre la perfusión miocárdica en pacientes con cardiopatía isquémica estable, mediante la comparación de los estudios de SPECT cardíaco realizados antes y después del programa de RC, en términos del número de segmentos miocárdicos afectados y la gravedad de los defectos de perfusión.

14.2.2 Estudio 2

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Una Revisión Sistemática y Metanálisis

Determinar la efectividad de la VNI en la mejoría de la capacidad funcional en pacientes con IC, evaluada principalmente mediante la distancia recorrida en la PM6M y/o el tiempo límite tolerado durante una PRCC.

14.2.3 Estudio 3

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Un Ensayo Cruzado Aleatorizado

Evaluar el efecto de la ventilación no invasiva (VNI) sobre la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca, mediante la comparación del tiempo hasta la extenuación durante pruebas de resistencia a carga constante (PRCC) realizadas bajo tres condiciones experimentales de VNI: modo presión de soporte (PS), presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y sin soporte ventilatorio.

14.3 Objetivos Secundarios de Cada Estudio

14.3.1 Estudio 1

Efectos de la RC sobre la Perfusión Miocárdica y la Capacidad Funcional de Ejercicio en Pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria Estable e Isquemia Miocárdica.

Evaluar los cambios en la aptitud cardiorrespiratoria tras un programa de RC, mediante la estimación indirecta del consumo máximo de oxígeno (VO_2 pico) y el cálculo del equivalente metabólico (METs). Asimismo, analizar las modificaciones en el ECG durante y después de la prueba de esfuerzo en tapiz rodante y registrar la ocurrencia de eventos adversos durante las sesiones de RC, incluyendo arritmias cardíacas, necesidad de hospitalización o atención médica de urgencia, paro cardíaco o muerte.

14.3.2 Estudio 2

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Una Revisión Sistemática y Metanálisis

Analizar el nivel de disnea percibida durante y al finalizar las distintas evaluaciones de la capacidad de ejercicio, así como las respuestas hemodinámicas asociadas, incluyendo la FC en el esfuerzo, la variabilidad de la FC (VFC), la recuperación de la FC post-esfuerzo, la TA y los niveles de lactato en sangre. Además, se consideró la evaluación de la fatiga en los miembros inferiores como un indicador adicional del impacto funcional del tratamiento con VNI.

14.3.3 Estudio 3

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Un Ensayo Cruzado Aleatorizado

Evaluar el nivel de disnea, SpO₂, FC, frecuencia respiratoria (FR), TA y fatiga de miembros inferiores en tres momentos clave: en reposo, a isotiempo y al finalizar las PRCC. Además, valorar el grado de confort percibido por los pacientes con el uso de los diferentes modos de VNI, tanto en reposo como al finalizar las PRCC y evaluar el motivo de detención al finalizar las PRCC.

15. MATERIAL Y MÉTODOS

15.1 Estudio 1

Efectos de la RC sobre la Perfusión Miocárdica y la Capacidad Funcional de Ejercicio en Pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria Estable e Isquemia Miocárdica.

15.1.1 Participantes y criterios de inclusión

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo identificando pacientes que participaron en el programa de RC del *Instituto Cardiovascular de Rosario* (ICR) entre julio de 2016 y noviembre de 2021, con diagnóstico de SCA o SCC, según las guías de 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología,¹⁴³ y evidencia de isquemia miocárdica inducida por ejercicio. Los criterios de inclusión fueron: a) tener más de 18 años, b) haber completado un mínimo de tres meses de RC supervisada y c) contar con una prueba SPECT que mostrara isquemia inducida en el año previo al inicio del programa de RC, y una segunda prueba realizada hasta un año después de finalizarlo. Se excluyeron pacientes hospitalizados por SCA o que hubieran recibido intervenciones de revascularización miocárdica entre ambos estudios SPECT.

Dos investigadores revisaron los registros electrónicos de pacientes en rehabilitación con diagnóstico de SCC, incluyendo además los reportes de cinecoronariografías (CCG) previos a la rehabilitación. Estos informes fueron esenciales para evaluar el estado car-

diovascular basal antes del programa de RC. El análisis permitió entender en profundidad el impacto de la intervención en términos de colateralización vascular coronaria y perfusión miocárdica.

Una vez obtenida toda la información de las pruebas SPECT, cardiólogos del servicio de medicina nuclear realizaron un nuevo análisis ciego, desconociendo tanto la identidad del paciente como el orden de las pruebas (pre y post-RC). Esta metodología buscó eliminar sesgos potenciales en la interpretación de los resultados y asegurar la precisión diagnóstica.

15.1.2 Variables clínicas y funcionales evaluadas

Antes de realizar la prueba de esfuerzo incremental, se consultó a los pacientes sobre el hábito tabáquico, antecedentes familiares de ECV, comorbilidades, ECV y clase funcional. Luego de un examen físico completo, todos los pacientes realizaron una prueba incremental de esfuerzo en cinta rodante utilizando el protocolo de Bruce hasta el agotamiento. Las pruebas fueron realizadas por cardiólogos del servicio de medicina nuclear, siguiendo las guías de la *Sociedad Española de Cardiología (SEC)*.³¹¹

15.1.3 Evaluación de la perfusión miocárdica

Los pacientes recibieron por vía intravenosa en reposo una dosis promedio de 8 mCi de Tc 99m Sestamibi, ajustada según el peso corporal. Las imágenes se adquirieron 60 minutos después de la inyección. Posteriormente se realizó una prueba de esfuerzo físico,

y al alcanzar la FC máxima o al menos el 85% de esta, se administraron 24 mCi adicionales del mismo trazador. Las imágenes post-esfuerzo fueron obtenidas 30 minutos después.

- *Adquisición de imágenes:* Se utilizó SPECT cardíaco con adquisición de 180 grados, 64 proyecciones a 20 segundos cada una, sin corrección por atenuación ni dispersión.
- *Interpretación de imágenes:* Dos cardiólogos nucleares expertos realizaron un análisis ciego, en una base de datos anonimizada, sin conocer el orden cronológico de las pruebas (pre y post-RC). Se aplicó un análisis visual semicuantitativo en 17 segmentos con una escala de puntuación de 5 puntos (0: normal; 1: mínima; 2: leve; 3: moderada; 4: severa reducción en la captación del trazador). No se consideraron segmentos con defectos fijos atribuibles a infarto. Se evaluó la extensión y severidad de la isquemia mediante puntajes sumados de estrés y reposo, así como el puntaje de diferencia sumada. También se realizó evaluación cuantitativa usando los softwares Guido Germano (QGS/QPS, *Cedars-Sinai*)^{312,313} y *Emory Toolbox* (SCORE, *Emory University*).³¹⁴ Ver Anexo 2, Tabla 1 y Figura 1 a 3 de la sección de material suplementario para detalles del análisis de la isquemia miocárdica.

15.1.4 Intervención aplicada durante la RC

El programa ofreció sesiones de entrenamiento supervisadas dos o tres veces por semana, permitiendo a los pacientes elegir la frecuencia según sus necesidades, además

de contar con apoyo psicológico y nutricional. Las sesiones fueron continuamente supervisadas por un fisioterapeuta y un cardiólogo, con una duración promedio de 60 minutos cada una. Inicialmente, el entrenamiento se realizó con monitoreo continuo del electrocardiograma mediante telemetría (*BealtBeat*[®], WF400).

El método de entrenamiento aeróbico escogido fue el interválico intercalado con fases activas de recuperación, en el cual la intensidad máxima se estableció individualmente según los resultados previos de la prueba de esfuerzo incremental y el riesgo de cada paciente. La intensidad de estas sesiones aeróbicas siguió las recomendaciones de la *Asociación Europea de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular*³¹⁵, que establece una intensidad entre el 50% y 80% de la FC máxima alcanzada en la prueba de esfuerzo. Sin embargo, por razones de seguridad, en aquellos pacientes con una prueba de esfuerzo positiva y presencia de un umbral isquémico (UI), la intensidad máxima se planificó entre 10 y 15 latidos por minuto por debajo de la FC registrada en dicho umbral o en base al doble producto alcanzado en ese momento.³¹⁶

El ejercicio aeróbico consistió en alternar periodos de alta intensidad con recuperación activa. Inicialmente, las sesiones incluían aproximadamente 2 minutos de ejercicio seguidos de 2 minutos de descanso activo. Progresivamente, tanto la duración como la intensidad del ejercicio se incrementaron hasta alcanzar 4 minutos, apuntando a la FC objetivo (10-15 latidos por minuto por debajo del UI).

Adicionalmente, los pacientes realizaron entrenamiento de fuerza muscular con distintos elementos de sobrecarga. La intensidad del entrenamiento de fuerza se ajustó según

la percepción subjetiva de fatiga muscular reportada por el paciente mediante la escala de Borg original. La carga o dificultad del ejercicio fue incrementada cuando la percepción del esfuerzo era inferior a 10 o 12 en dicha escala. El objetivo fue completar 4 series de 12 repeticiones para cada grupo muscular, trabajando entre 4 y 5 grupos musculares por sesión.

La variabilidad en la duración del programa se debió a dificultades en accesibilidad y diferencias en la cobertura sanitaria entre los pacientes. Independientemente de la frecuencia de asistencia, todas las sesiones siguieron estrictamente los principios fundamentales de entrenamiento, asegurando una rehabilitación individualizada y de calidad para cada participante.

15.1.5 Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media (\pm desviación estándar, DE) o como mediana y rango intercuartílico (q1-q3), según la distribución comprobada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se expresan en valores absolutos y porcentajes.

Para explorar las diferencias entre las pruebas antes y después del programa (pruebas de esfuerzo físico y estudios cardíacos SPECT), se utilizaron pruebas estadísticas pareadas (prueba t de Student para datos paramétricos o prueba de Wilcoxon para datos no paramétricos). El nivel de significación estadística se estableció en $P < 0,05$.

Además, se calculó el tamaño del efecto (r) mediante la correlación rango-biserial, interpretándose como pequeño ($r < 0,3$), moderado ($r \geq 0,3$) o grande ($r > 0,5$).³¹⁷

Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa SPSS versión 26.0 para Windows (IBM, Armonk, NY, EE. UU.).

15.2 Estudio 2

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Una Revisión Sistemática y Metanálisis

15.2.1 Protocolo y registro del estudio

La metodología utilizada para esta revisión sistemática y metaanálisis fue la estándar recomendada para revisiones sistemáticas, siguiendo las guías del manual del *Centro para Revisiones y Diseminación (CRD)*³¹⁸ y de la *Colaboración Cochrane*.³¹⁹ El protocolo de esta revisión (CRD42022350960) fue registrado previamente en el registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>). Ver anexo 3 de la sección de material suplementario para detalles del registro en PROSPERO.

15.2.2 Pregunta de investigación y criterios de inclusión

La estrategia de búsqueda se basó en el modelo **PICO**:

- *Participantes:* Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados con pacientes adultos diagnosticados con IC. Esta población fue seleccionada en función del diagnóstico médico confirmado, asegurando que los hallazgos sean aplicables específicamente a individuos con esta condición.
- *Intervención:* Se incluyeron estudios que hubieran aplicado VNI como intervención principal, ya sea de forma aislada o en combinación con entrenamiento físico. Se consideraron elegibles los ensayos en los que la VNI se utilizara antes del ejercicio, durante el ejercicio, o como parte combinada de un programa de entrenamiento que la incorporara antes o durante.
- *Comparador:* La revisión sistemática comparó los efectos de la VNI frente a ejercicio sin VNI o ejercicio combinado con una intervención placebo.
- *Resultados (Outcomes):* El resultado primario fue la capacidad funcional de ejercicio, evaluada principalmente mediante la distancia recorrida en la PM6M o mediante el Tlim tolerado durante una PRCC. Los resultados secundarios fueron la disnea durante y al final de las evaluaciones, respuestas hemodinámicas (FC, VFC, recuperación de FC, TA y lactato) y fatiga en miembros inferiores.

15.2.3 Variables de interés y estrategias de búsqueda

Se realizaron búsquedas en las bases de datos Embase, Pubmed/MEDLINE, Registro Cochrane de Ensayos Clínicos (CENTRAL), Scielo y Scopus. Las búsquedas abarcaron desde el inicio de cada base hasta el 1 de octubre de 2024.

La estrategia de búsqueda se basó en los siguientes términos en inglés, combinados mediante operadores booleanos (OR, AND, NOT): *((Heart failure) OR (heart diseases) OR (cardiac insufficiency)) AND ((Non-invasive ventilation) OR (bilevel) OR (BIPAP) OR (CPAP)) AND ((exercise capacity) OR (exercise tolerance) OR (oxygen uptake) OR (oxygen consumption) OR (cardiopulmonary exercise test) OR (six-minute walk test) OR (PM6M) OR (Shuttle walking test) OR (aerobic exercise) OR (exercise test) OR (Heart rate variability) OR (functional capacity) OR (endurance capacity) OR (heart rate recovery))*

No se aplicaron restricciones relacionadas con el idioma o la fecha de publicación. Además, se realizó una búsqueda manual en las referencias incluidas en los artículos seleccionados. Todas las referencias se organizaron mediante el software web Rayyan.³²⁰

Las referencias seleccionadas fueron revisadas de manera independiente por investigadores con experiencia y formación en revisiones de literatura. Primero, dos investigadores (GM, SL) revisaron los títulos y resúmenes de todos los estudios identificados. Las referencias que se consideraron irrelevantes en esta fase fueron excluidas, y se obtuvieron los textos completos para las referencias restantes. Posteriormente, dos revisores evaluaron los textos completos según los criterios de elegibilidad previamente definidos (GM, SL). Cualquier desacuerdo en cualquier fase fue resuelto por un tercer revisor (LVC).

Los estudios que no cumplieron los criterios fueron excluidos, especificando claramente el motivo de la exclusión. Los estudios incluidos debían cumplir los siguientes criterios: 1) ser ensayo clínico aleatorizado; 2) pacientes con diagnóstico de IC; 3) uso de VNI como

intervención; 4) evaluación de la capacidad de ejercicio mediante pruebas de laboratorio o de campo; 5) haber reportado resultados relacionados con la capacidad de ejercicio; y 6) disponibilidad de texto completo, sin restricción de idioma. Cuando los datos relevantes no se presentaron claramente, se contactó a los autores originales para obtener información adicional. Todas las etapas fueron realizadas utilizando el software Rayyan.³²⁰

Finalmente, cuando fue posible, se obtuvieron datos no publicados adicionales directamente de los autores de los estudios incluidos.

15.2.4 Evaluación metodológica de los estudios

Dos revisores (GM, SL) evaluaron independientemente la calidad metodológica de los estudios incluidos utilizando la herramienta *Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2)* para ensayos aleatorizados (Figura 36).

Esta herramienta evalúa cinco dominios clave:

- D1: Sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- D2: Sesgo por desviaciones respecto a las intervenciones previstas.
- D3: Sesgo debido a datos faltantes en los resultados.
- D4: Sesgo en la medición del resultado.

- D5: Sesgo en la selección de resultados informados.

Cada dominio fue calificado como riesgo bajo (verde +), algunas preocupaciones (amarillo -) o alto riesgo (rojo X). Para ensayos cruzados (*crossover*), se utilizó un dominio adicional que evalúa el riesgo por efectos de periodo o efectos residuales (*carryover*) (Figura 37). Cualquier discrepancia fue resuelta por consenso mediante un tercer revisor (LVC).

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Wittmer 2006						
Da Silva-Lima 2011						
Bittencourt 2017						
Gomes Neto 2017						

Domains	Rate	
D1: Bias arising from the randomization process	Low risk	
D2: Bias due to deviations from intended interventions	Some concerns	
D3: Bias due to missing outcome data	High risk	
D4: Bias in the measurement of the outcome		
D5: Bias in the selection of the reported result		

FIGURA 36. GRÁFICO DE RIESGO DE SESGO. EVALUACIÓN ROB-2 PARA ENSAYOS ALEATORIZADOS.

	Risk of bias domains						Overall
	D1	DS	D2	D3	D4	D5	
O'Donell 1999							
Chermont 2009							
Reis 2014							
Borghi-Silva 2021							

Domains

D1: Bias arising from the randomization process
DS: Risk of bias arising from period and carryover effects
D2: Bias due to deviations from intended interventions
D3: Bias due to missing outcome data
D4: Bias in the measurement of the outcome
D5: Bias in the selection of the reported result

Rate

Low risk
Some concerns
High risk

FIGURA 37. GRÁFICO DE RIESGO DE SESGO. EVALUACIÓN ROB-2 PARA ENSAYOS CRUZADOS.

15.2.5 Síntesis y análisis de datos

Los resultados de cada estudio fueron resumidos en términos de diferencias medias (MD) o diferencias medias estandarizadas (SMD) utilizando el programa *Review Manager 5* (*RevMan, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*).

Se compararon valores absolutos y se obtuvieron medidas combinadas del efecto mediante un metaanálisis utilizando un modelo de efectos aleatorios, dada la heterogeneidad esperada entre estudios.³¹⁹ La heterogeneidad estadística fue medida mediante el estadístico I^2 , clasificándose como baja ($I^2 < 25\%$), moderada ($I^2 = 25-50\%$) o alta ($I^2 > 50\%$).³¹⁹

15.3 Estudio 3

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Un Ensayo Cruzado Aleatorizado

15.3.1 Participantes y criterios de inclusión

El protocolo del estudio y su registro fueron realizados siguiendo la metodología estándar recomendada para ensayos clínicos aleatorizados cruzados, conforme a las guías CONSORT para ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo la extensión específica para estudios cruzados.³²¹ El protocolo fue registrado prospectivamente en *ClinicalTrials.gov* con el identificador NCT05433610.

En este estudio clínico aleatorizado cruzado se incluyeron pacientes diagnosticados con IC con FEVlr, reclutados entre el 29 de abril y el 18 de julio de 2022. Los criterios de inclusión fueron: 1) edad ≥ 18 años, 2) diagnóstico confirmado de IC con FEVI reducida, y 3) estabilidad clínica al momento del estudio, definida como la ausencia de descompensaciones durante al menos 30 días previos al inicio. Se excluyeron aquellos pacientes con: enfermedad respiratoria (EPOC, enfermedad pulmonar intersticial o hipertensión pulmonar), angina inestable o arritmias significativas recientes, fumadores actuales o exfumadores de menos de un año, deterioro cognitivo o condiciones neuromusculares u osteoarticulares que limitaran la realización de las pruebas.

Todos los participantes incluidos se encontraban estables clínicamente y bajo tratamiento farmacológico óptimo. El estudio fue aprobado por comité de ética, respetando

la Declaración de Helsinki, y todos los participantes dieron su consentimiento informado verbal y por escrito. Ver Anexo 5 de la sección de material suplementario.

15.3.2 Variables clínicas y funcionales evaluadas

Se realizó un estudio clínico aleatorizado cruzado, en el que los pacientes realizaron tres PRCC en días separados, asignados aleatoriamente a las siguientes condiciones experimentales:

- Ejercicio con CPAP: presión fija a 5 cmH₂O (*ResMed AirCurve 10*).
- Ejercicio con PS, aplicando IPAP de 10 cmH₂O y EPAP de 5 cmH₂O (*ResMed AirCurve 10*).
- Ejercicio sin VNI (PC, periodo de control).

La asignación a cada condición fue aleatoria y oculta hasta el momento del inicio de la sesión, para evitar sesgos en la selección. Las sesiones fueron administradas con supervisión directa de un fisioterapeuta y un cardiólogo.

15.3.3 Pruebas de esfuerzo y protocolo de VNI

15.3.3.1 Protocolo de prueba de esfuerzo incremental

Todos los pacientes realizaron, inicialmente, una prueba de esfuerzo incremental en cinta rodante según las directrices de la *American Heart Association*³²², comenzando a una velocidad de 3 km/h con incrementos de 0.5 km/h por minuto hasta el agotamiento del paciente o hasta la aparición de síntomas limitantes (angina, disnea grave, entre otros). Se registraron variables clínicas y funcionales como PA, SpO₂, FC, disnea y fatiga muscular en extremidades inferiores (escala modificada de Borg).

15.3.3.2 Protocolo de prueba de resistencia a carga constante (PRCC) y administración de VNI

Previo a cada PRCC, se estableció una fase de reposo inicial en la que se registraron signos vitales basales (FC, PA, SpO₂), disnea y fatiga muscular mediante la escala de Borg (0–10) (Ver Figura 6 del Anexo). Durante esta fase, los pacientes asignados a CPAP o PS recibieron VNI, mientras que el GC permaneció en reposo sin ventilación asistida.

Durante las PRCC, la FC, SatO₂, disnea y fatiga muscular fueron registradas continuamente. Además, se evaluaron estas variables en los primeros minutos tras finalizar el esfuerzo. Los participantes en las condiciones de VNI recibieron ventilación a través de equipos específicos, ajustados según la condición asignada (CPAP o PS). Ver hoja de registro 1 y 2 del anexo.

15.3.4 Análisis estadístico

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en el tiempo máximo alcanzado durante la PRCC, seleccionado como variable principal del estudio debido a su alta sensibilidad para detectar cambios tras intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, así como por su amplio uso en ensayos clínicos. Según la literatura previa³⁰⁷, se estableció una diferencia mínima detectable de 100 segundos. El tamaño muestral fue determinado utilizando una prueba t de Student pareada para medidas repetidas, considerando una diferencia de 1,4 minutos (84 segundos) entre las condiciones estudiadas (PS, CPAP y sin soporte ventilatorio). Mediante el análisis de potencia realizado con el software *G-Power* (versión 3.1.9.2) se determinó que sería necesario incluir una muestra de 12 participantes para alcanzar una potencia estadística de 0,80, con un nivel alfa establecido en 0,05.

Se realizó un análisis descriptivo para explorar y resumir las principales características de los datos. Las variables cuantitativas se informaron con medias y desviaciones estándar o, en caso de distribuciones asimétricas, con la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Las variables cualitativas o categóricas se presentaron como distribuciones de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Para estudiar las diferencias en la variable de resultado entre los distintos grupos de estudio, se utilizó ANOVA de medidas repetidas o la prueba de Friedman, dependiendo de si los datos cumplían con el supuesto de normalidad. Para las comparaciones por pares, se aplicó la prueba de Wilcoxon. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico de código abierto R³²³, versión 4.4.1, con un nivel de significancia del 95%. En concreto, se utilizaron los

paquetes `tidyverse`³²⁴ y `ggplot2`³²⁴ para el manejo y la visualización de los datos, el paquete `compareGroups`³²⁵ para el análisis estadístico descriptivo inicial y el paquete `rstatix`³²⁶ para las pruebas de hipótesis.

16. RESULTADOS

16.1 Estudio 1

Efectos de la RC sobre la Perfusión Miocárdica y la Capacidad Funcional de Ejercicio en Pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria Estable e Isquemia Miocárdica.

De un total de 394 pacientes con diversas patologías cardiopulmonares (IC, pacientes postquirúrgicos, EPOC, entre otras) registrados en la base de datos del servicio de rehabilitación cardiovascular y pulmonar del Instituto Cardiovascular de Rosario (ICR), 22 pacientes con EAC e isquemia miocárdica (96% varones; edad media $61,5 \pm 9,5$ años) cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de sesiones asistidas de RC fue de 51 (rango intercuartílico: 42-73). Se dispuso de datos previos de CCG en 21 de estos pacientes. De estos, 6 pacientes (27,3%) presentaron estenosis coronaria $\geq 50\%$ en un vaso, 7 pacientes (31,8%) presentaron estenosis $\geq 50\%$ en dos vasos, 3 pacientes (13,6%) mostraron estenosis $\geq 50\%$ en tres vasos, y 5 pacientes (22,7%) tenían arterias coronarias sin estenosis significativa ($\geq 50\%$). Las características completas de la muestra se presentan en la Tabla 5.

16.1.1 Resultados primarios del estudio

1.1.1.1 Perfusión miocárdica analizada

En relación con la perfusión miocárdica evaluada mediante las SPECT cardíacas, al comparar los estudios pre y post rehabilitación (SPECT I vs. SPECT II), se observó una reducción significativa de la isquemia inducida por estrés tras la RC. Esta mejora se evidenció tanto en el número de segmentos miocárdicos afectados (mediana 2 pre-RC vs. 0 post-RC; $p = 0,019$; tamaño del efecto [TE] = 0,75) como en el puntaje de severidad de la isquemia en dichos segmentos (mediana 1 pre-RC vs. 0 post-RC; $p = 0,03$; TE = 0,69). De forma similar, los puntajes obtenidos mediante los softwares SCORE y Guido Germano (GG) mostraron mejoras significativas después de la RC (SCORE: mediana 2 pre-RC vs. 0 post-RC, $p = 0,014$; TE = 0,80; GG: mediana 5 pre-RC vs. 0 post-RC, $p < 0,0001$; TE = 0,86) (Tabla 6)

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES (N = 22)

Hombres/mujeres	
Edad (años) media (DE) [mín, máx]	61,5 ± 9,5 [45 - 79]
IMC (kg/m ²) media (DE) [mín, máx]	28,5 ± 3,6 [23,3 – 38,6]
Hábito tabáquico (nunca/exfumador/fumador actual)	9 (40,9) / 10 (45,5) / 3 (13,6)
Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular	4 (18,2)
Comorbilidades	
Dislipidemia	14 (63,6)
Hipertensión	17 (77,3)
Obesidad	6 (27,3)
Diabetes	7 (31,8)

Conducta sedentaria ^a	9 (40,9)
ECV	
IAM	16 (72,7)
Angioplastia coronaria	20 (90,9)
Cirugía de revascularización miocárdica	3 (13,6)
Angina de pecho	17 (77,3)
Clase funcional ^b	
1	5 (22,7)
2	5 (22,7)
3	8 (36,4)
4	4 (18,2)
Anatomía coronaria ^c	
Sin estenosis \geq 50%	5 (22,7)
Estenosis \geq 50% en un vaso	6 (27,3)
Estenosis \geq 50% en dos vasos	7 (31,8)
Estenosis \geq 50% en tres vasos	3 (13,6)
Tiempo entre evento e inicio de RC (días)	394 [32 – 766]
Número de sesiones de RC. Mediana y rango intercuartílico (q1-q3) [mín, máx]	51 (42 - 73) [24 – 184]
Prueba de esfuerzo pre-RC	
Prueba de esfuerzo positiva/negativa ^d	9 (40,9) / 13 (59,1)
Prueba de esfuerzo post-RC	
Prueba de esfuerzo positiva/negativa ^d	6 (27,2) / 16 (72,7)

Los datos se expresan como n (%), salvo que se indique lo contrario.

IMC: índice de masa corporal; RC: rehabilitación cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio. DE: desviación estándar; mín: mínimo; máx: máximo.

a Menos de 90 minutos de actividad física por semana.

b Clasificación de la Canadian Cardiovascular Society.

c n = 21; un paciente sin información sobre anatomía coronaria.

d Prueba de esfuerzo positiva: alteraciones electrocardiográficas o angina durante o después de la prueba de esfuerzo.

16.1.2 Resultados secundarios del estudio

1.1.1.2 Capacidad de ejercicio

En la comparación pre-post RC de la capacidad funcional de ejercicio, se observaron mejoras estadísticamente significativas en el consumo indirecto de oxígeno (tanto en valores absolutos como relativos) y en los METs máximos alcanzados al finalizar cada prueba de esfuerzo ($p = 0,027$ y $p = 0,019$, respectivamente), resultados que concuerdan con los cambios observados en las imágenes de perfusión miocárdica. Asimismo, se constató un incremento significativo en la capacidad funcional evaluada mediante la duración de la prueba de esfuerzo en la comparación pre-post intervención ($p < 0,001$). Más información en la Tabla 6.

Además, tras analizar los datos de los estudios SPECT I y SPECT II, se identificaron 7 pacientes que, al finalizar la RC, no mostraron alteraciones de hipoperfusión ni segmentos afectados en el segundo estudio, indicando una clara mejoría en la perfusión miocárdica después del programa de RC. Por otra parte, se observó que dos pacientes que inicialmente presentaron depresión del segmento ST en el ECG durante la prueba de esfuerzo previo a la RC, y que no habían mostrado resolución inmediata en el primer SPECT, no presentaron cambios electrocardiográficos posteriores a la RC (ambos con descenso ascendente del segmento ST en la prueba inicial y con productos dobles pre-post rehabilitación que aumentaron de 15750 y 18600 a 18000 y 21600, respectivamente).

16.1.2.1 Seguridad de la RC

Durante el período del estudio no se reportaron eventos adversos relacionados con la patología ni con la ejecución de ejercicio en ninguna de las sesiones de RC.

TABLA 6. COMPARACIÓN PRE Y POST RC

Variables	Pre	Post	Valor de p
SPECT cardíaco			
Número de segmentos afectados	2 (0 - 2,3)	0 (0 - 1)	.019
Puntaje de severidad de isquemia	1 (0 - 3)	0 (0 - 2)	.030
SCORE	2 (0 - 4,7)	0 (0 - 1,75)	.014
GG	5 (3,2 - 8)	0 (0,5 - 2)	< 0.001
Prueba de esfuerzo			
Tiempo de prueba (min)	9,2 ± 2,2	10,6 ± 1,8	< 0.001
Producto doble (RPP) ^a	23176 ± 3874,2	21504,5 ± 4622,4	.111
METs máximos ^a	9,4 (6,9 - 12)	12 (9,4 - 12)	.019
Consumo de oxígeno (ml/min) ^{a,b}	3009 ± 800,6	3257,6 ± 795,7	.027
Consumo de oxígeno (ml/kg/min) ^b	36,3 ± 8,34	39,1 ± 7,74	.044
FC basal (lpm)	72,2 ± 11,2	70,8 ± 8,4	.572
FC máxima (lpm) ^a	140,2 ± 13,7	134,2 ± 23,7	.173

Los datos se expresan como mediana y rango intercuartílico (q1-q3) y media ± DE.

Abreviaciones: SPECT, tomografía computarizada por emisión monofotónica; SCORE, software Emory Toolbox; GG, software de Guido Germano; EAC, FC; RPP, doble producto (FC × PAS); METs, equivalentes metabólicos.

^a n = 20. Se excluyeron sujetos con prueba de esfuerzo farmacológica.

^b El consumo de oxígeno fue calculado indirectamente mediante las ecuaciones propuestas por el American College of Sports Medicine (ACSM).³²⁷

16.2 Estudio 2

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Una Revisión Sistemática y Metanálisis

16.2.1 Resultados primarios del estudio

Se identificaron 361 registros a través de bases de datos electrónicas y otras fuentes.

Tras la eliminación de duplicados y el proceso de cribado según los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron finalmente 8 ensayos clínicos aleatorizados en el metanálisis, 4 de ellos con diseño cruzado (crossover) y 4 con diseño paralelo.

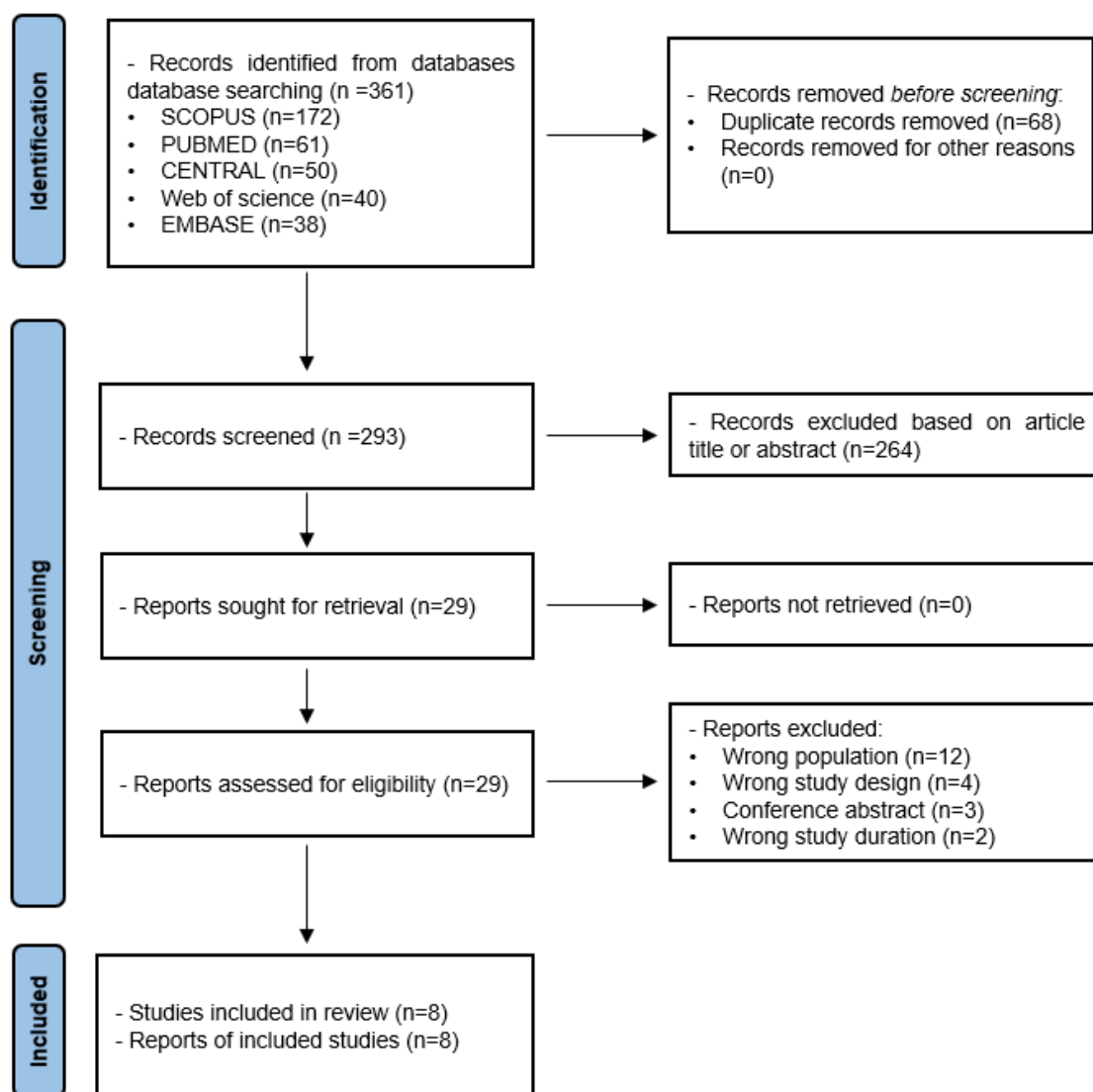


FIGURA 38. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.

16.2.1.1 Evaluación de la capacidad funcional de ejercicio

Ocho estudios informaron resultados sobre la capacidad funcional de ejercicio utilizando VNI. Los resultados informados incluyeron la distancia recorrida en la PM6M y el Tlim

tolerado en la PRCC. Las características específicas de los protocolos aplicados, así como los resultados principales, se detallan en la Tabla 2 del Anexo.

Cinco estudios³²⁸⁻³³² evaluaron la capacidad funcional utilizando la prueba PM6M, analizando en total 70 pacientes en el grupo intervención (GI) y 68 pacientes en el GC. El metaanálisis mostró una mejora significativa en el GI de 64,9 metros (IC del 95%: 49,95 a 79,84; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$).

Este incremento supera ampliamente la DMI reportada para pacientes con IC, estimada entre 30 y 36 m, lo que indica que la mejoría observada no solo es estadísticamente significativa sino también clínicamente relevante.^{229,230}

Al analizar según tipo de intervención, los estudios enfocados únicamente en evaluación mostraron una mejora significativa en el GI (Desviación media – Dme -: 61,51; IC del 95%: 37,67 a 85,35; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$). De igual forma, los estudios con entrenamiento también reportaron un incremento significativo en la distancia de la PM6M (Dme: 64,44; IC del 95%: 37,65 a 91,23; $p < 0,00001$; $I^2 = 18\%$) (Figura 39).

Tres estudios^{277,278,333} evaluaron la capacidad funcional mediante una PRCC, analizando un total de 41 pacientes en el GI y 41 pacientes en el GC. Ambos grupos presentaron valores similares (Desviación media estándar - DME-: 39,24; IC del 95%: -24,96 a 103,44; $p = 0,23$). Esta comparación mostró baja heterogeneidad ($I^2 = 9\%$) (Figura 40)

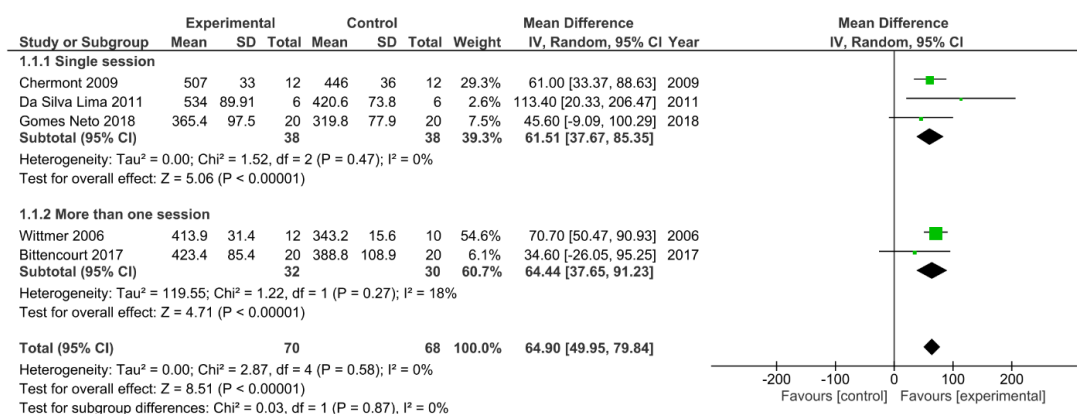


FIGURA 39. FOREST PLOT PARA LA DISTANCIA RECORRIDA DURANTE LA PM6M.

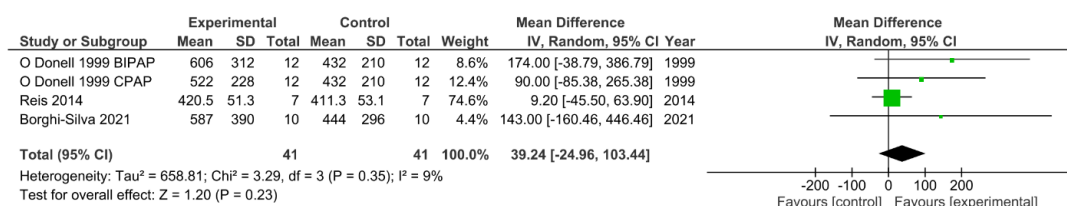


FIGURA 40. FOREST PLOT PARA EL TIEMPO DE TOLERANCIA EN LA PRCC.

16.2.2 Resultados secundarios del estudio

16.2.2.1 Disnea durante el ejercicio

Dos estudios^{329,330} evaluaron la disnea utilizando la escala de Borg al final de la PM6M, analizando 26 pacientes en el GI y 26 pacientes en el GC. El metaanálisis demostró que el GI redujo significativamente la disnea en -1,95 puntos (IC del 95%: -2,88 a -1,01; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$) (Figura 41)

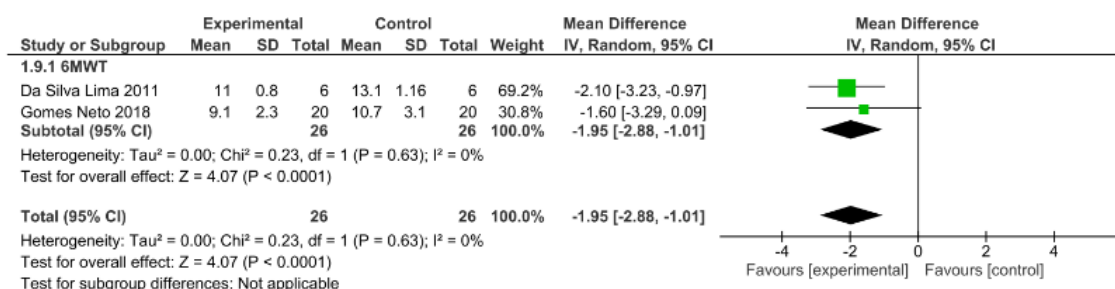


FIGURA 41. DISNEA AL FINAL DE LA PM6M

El análisis de la disnea al final de las PRCC mostró valores similares en ambos grupos (DME: -0,21; IC del 95%: -0,91 a 0,50; $p = 0,57$; $I^2 = 0\%$) (Figura 42).

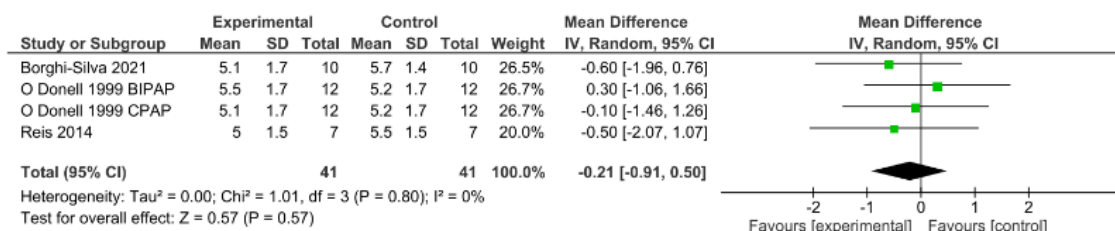


FIGURA 42. DISNEA AL FINAL DE LA PRCC

16.2.2.2 Frecuencia cardíaca al final del ejercicio

Tres estudios³²⁸⁻³³⁰ analizaron la FC al final de la PM6M, con 38 pacientes en el GI y 38 pacientes en el GC. El metaanálisis mostró valores similares entre ambos grupos (DME:

-2,24; IC del 95%: -15,92 a 11,43; $p = 0,32$), con una alta heterogeneidad ($I^2 = 82\%$) (Figura 43). Además, otros tres estudio^{277,278,333} evaluaron la FC al final de las PRCC analizando 41 pacientes en el GI y 41 en el GC, sin diferencias significativas entre ambos grupos (DME: 4,42; IC del 95%: -0,35 a 9,18; $p = 0,07$; $I^2 = 39\%$) (Figura 44).

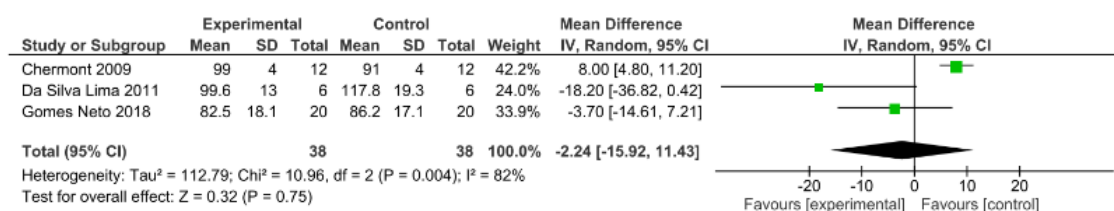


FIGURA 43. FC AL FINAL DE LA PM6M

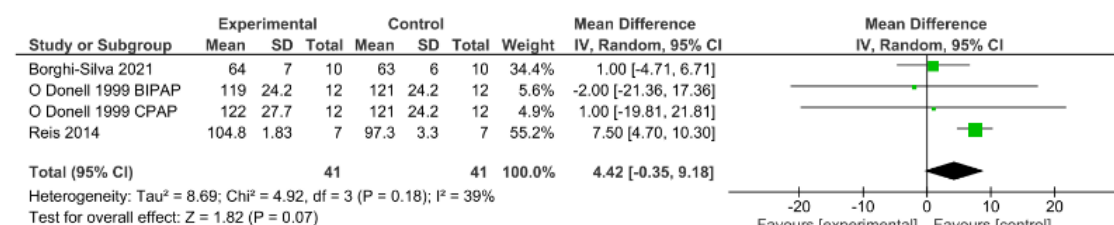


FIGURA 44. FC AL FINAL DEL PRCC

16.2.2.3 Presión arterial

Tres estudios^{328,328,329} analizaron la PAS y PAD al final de la PM6M en 38 pacientes del GI y 38 del GC. El metaanálisis demostró que el GI redujo significativamente la PAS en -6,32

mmHg (IC del 95%: -11,08 a -1,56; $p = 0,009$; $I^2 = 0\%$) (Figura 45). En cuanto al análisis de la PAD, ambos grupos mostraron valores similares (DME: 0,40; IC del 95%: -2,89 a 3,69; $p = 0,81$; $I^2 = 0\%$) (Figura 46).

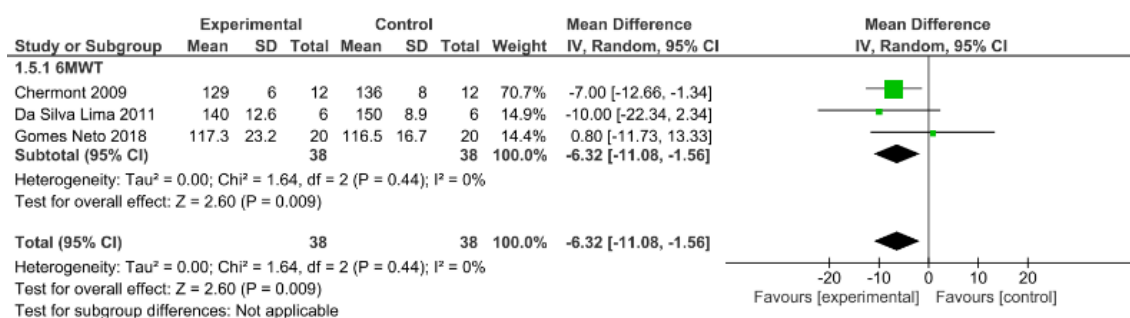


FIGURA 45. PAS AL FINAL DE LA PM6M

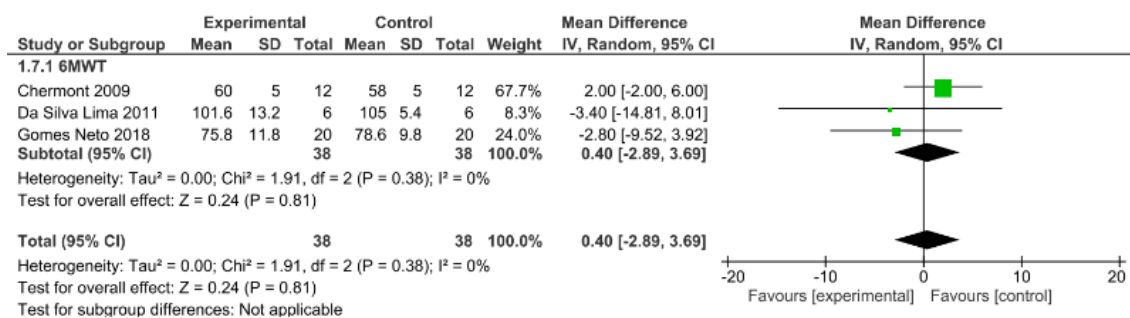


FIGURA 46. PAD AL FINAL DE LA PM6M.

16.2.2.4 Concentración de lactato

Dos estudios^{277,333} evaluaron la concentración de lactato al final de la PRCC, analizando 34 pacientes en el GI y 34 en el GC. El *forest plot* mostró valores similares en ambos grupos (DME 0.04; IC del 95%: -0.58 a 0.66; $p = 0.90$). La heterogeneidad de la comparación fue $I^2 = 0\%$ (Figura 47).

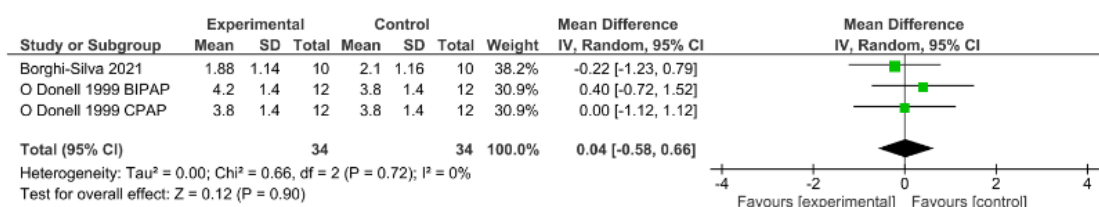


FIGURA 47. LACTATO AL FINAL DE LA PRCC

16.3 Estudio 3

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Un Ensayo Cruzado Aleatorizado

Un total de 11 pacientes fueron incluidos en el estudio después de excluir a un paciente que no pudo adaptarse a la VNI y experimentó intolerancia durante la evaluación aeróbica. El diagrama de flujo se puede observar en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y las características basales de la muestra se resumen en la Tabla 7.

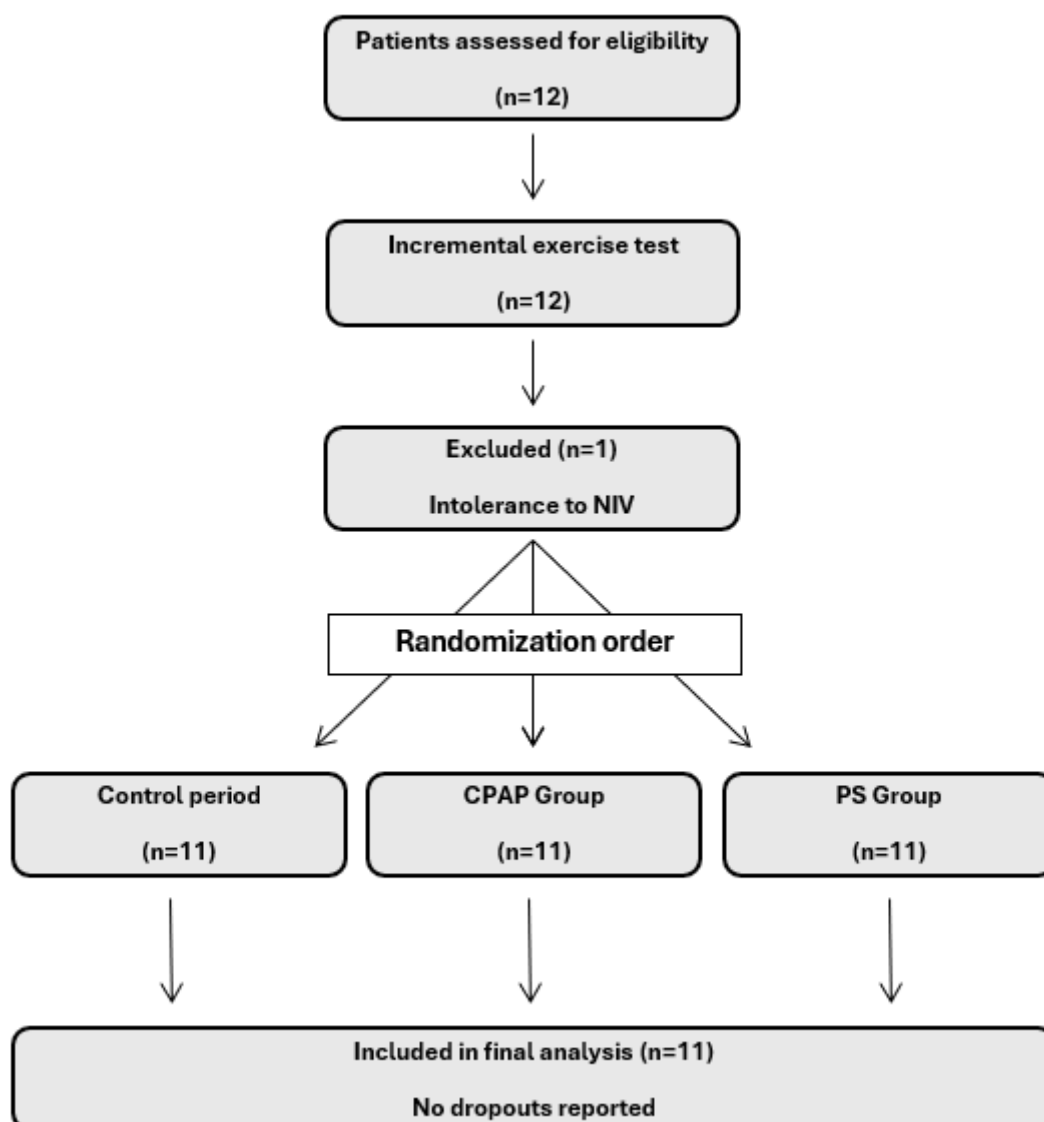


FIGURA 48. DIAGRAMA DE FLUJO DE LOS PARTICIPANTES A LO LARGO DEL ESTUDIO, INCLUYENDO EL RECLUTAMIENTO, LA ALEATORIZACIÓN, LA ASIGNACIÓN Y EL ANÁLISIS. PARTICIPANTS WERE RANDOMLY ASSIGNED TO ONE OF THREE SEQUENCES (A, B, C). A: PERIODO DE CONTROL, CPAP, PS (N=4); B: CPAP, PS, PERIODO DE CONTROL (N=4); C: PS, PERIODO DE CONTROL, CPAP (N=3).

ABREVIACIONES: NIV, VNI; CPAP, PRESIÓN CONTINUA POSITIVA DE LA VÍA AÉREA; PS, PRESIÓN SOPORTE.

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, ECOCARDIOGRÁFICAS Y DE LA PRUEBA DE ESFUERZO INCREMENTAL

Características antropométricas. media (DE)

Hombres/Mujeres	8 (73) / 3 (27)
Edad (años)	67 ± 9.6
Altura (cm)	173 ± 7.9
Masa corporal (kg)	81.5 ± 11.5
IMC (kg/m ²)	27.2 ± 2.5
FC (lpm)	65.7 ± 9.9
SpO ₂ (%)	98 ± 0.9
PAS (mmHg)	120 ± 12.8
PAD (mmHg)	60 ± 7.7
Ecocardiografía	
Fracción de eyección del VI (FEVI, %)	29.4 ± 7.2
Etiología de la IC	
Isquémica	9 (75%)
No isquémica	3 (25%)
Clase funcional (NYHA)	
I	2 (18%)
II	8 (73%)
III	1 (9%)
IV	0 (0%)
Medicación	
Diurético	9 (81.8%)
Digital	5 (41.7%)
Carvedilol	10 (83.3%)
Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	6 (45.5%)
Prueba de esfuerzo incremental máxima	
Velocidad (km/h)	7 ± 1.6
FC (lpm)	122 ± 25.4
SpO ₂ (%)	96.5 ± 1.3
Disnea (0-10)	8 ± 1.7
Esfuerzo en piernas (0-10)	5 ± 1.5

Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal; FC: frecuencia cardiaca; SpO₂: saturación periférica de oxígeno; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Los datos se expresan como n (%), salvo que se indique lo contrario

Dado el diseño cruzado del estudio, se analizó la posible presencia de efectos de arrastre entre las diferentes condiciones experimentales. Para minimizar su aparición, se estableció un periodo de lavado de 24 a 48 horas entre las sesiones. El análisis no mostró evidencia de efectos de arrastre significativos en ninguna de las variables analizadas, indicando que las comparaciones entre periodos fueron válidas e independientes.

16.3.1 Resultados primarios del estudio

16.3.1.1 Duración de las evaluaciones de la capacidad de ejercicio

El Tlim máximo difirió significativamente entre los periodos ($p = 0.002$, con un tamaño del efecto grande, Kendall's $W = 0.554$). En las evaluaciones con PS, se logró la mayor duración (9.45 ± 1.88 minutos), seguido del periodo de evaluaciones conCPAP (8.55 ± 1.89 minutos), mientras que las evaluaciones en el periodo de control presentaron el menor tiempo de ejercicio (7.27 ± 1.99 minutos). Más información en la Tabla 8.

TABLA 8. COMPARACIÓN DE LAS TRES EVALUACIÓN AL FINAL DEL PROTOCOLO.

Parámetro	Periodo PS	Periodo CPAP	Periodo de control	F/ χ^2	df	Valor p	$\eta p^2/W$
Tlim (min)	9.5 ± 1.9	8.6 ± 1.9	7.3 ± 2.0	12.2	2	0.002	0.554
FC (lpm)	115.2 ± 7.5	115 ± 7.1	112.2 ± 6.9	0.1	2,30	0.946	0.004
SpO ₂ (%)	96.4 ± 0.6	96.3 ± 0.9	94.3 ± 1.2	4.7	2	0.097	0.212

Disnea (Escala de Borg 0-10)	8.1 ± 0.4	8.6 ± 0.4	7.3 ± 0.5	2.5	2,30	0.103	0.141
Fatiga (Escala de Borg 0-10)	6.3 ± 1.0	7.3 ± 0.8	6.6 ± 0.6	3	2	0.223	0.136

Abreviaciones: Tlim, tiempo límite hasta la extenuación; FC, frecuencia cardíaca; SpO₂, saturación de oxígeno; PS, presión soporte; CPAP, presión positiva continua en la vía aérea. df, degrees of freedom.

Los valores se presentan como medias ± error estándar de la media, el estadístico de prueba F o χ^2 , valores p y el tamaño del efecto η^2 o Kendall's W, obtenidos a partir de ANOVA de medidas repetidas o prueba de Friedman.

16.3.2 Resultados secundarios del estudio

16.3.2.1 Comportamiento de los parámetros funcionales durante las pruebas de capacidad de ejercicio

No se observaron diferencias significativas en la FC ($p = 0.946$) ni en la SpO₂ ($p = 0.097$) al final de las pruebas. De manera similar, las medidas subjetivas, incluyendo los puntajes de la escala de Borg y la percepción de fatiga, no mostraron diferencias significativas entre los periodos al finalizar las pruebas ($p = 0.103$ y $p = 0.223$, respectivamente).

Los valores de FC máxima fueron consistentes entre los periodos ($p = 0.965$). Los pacientes del periodo PS reportaron una mediana de 98 latidos/min (rango: 77.5–117), los del periodo CPAP alcanzaron 100 latidos/min (rango: 80–112), y el periodo de control, registraron 100 latidos/min (rango: 74.5–113). En la Figura 49 se pueden observar los perfiles longitudinales de la FC de los pacientes en cada evaluación.

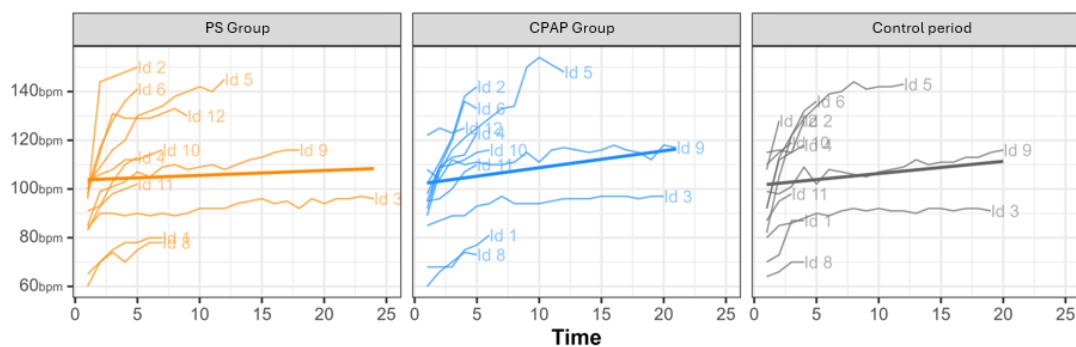


FIGURA 49. PERFILES LONGITUDINALES DE FC PARA CADA SUJETO EN CADA PERIODO.

PS, SOPORTE DE PRESIÓN; CPAP, PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA.

De manera similar, los valores de SpO₂ no mostraron diferencias significativas entre los periodos. Las medianas iniciales de SpO₂ oscilaron entre 96.5% y 97.1%, mientras que los valores finales variaron entre 95.91% y 97.18% ($p = 0.965$ y $p = 0.546$, respectivamente). Un resumen de estos resultados se presenta en la Tabla 8 mencionada anteriormente y en la Figura 50 a continuación.

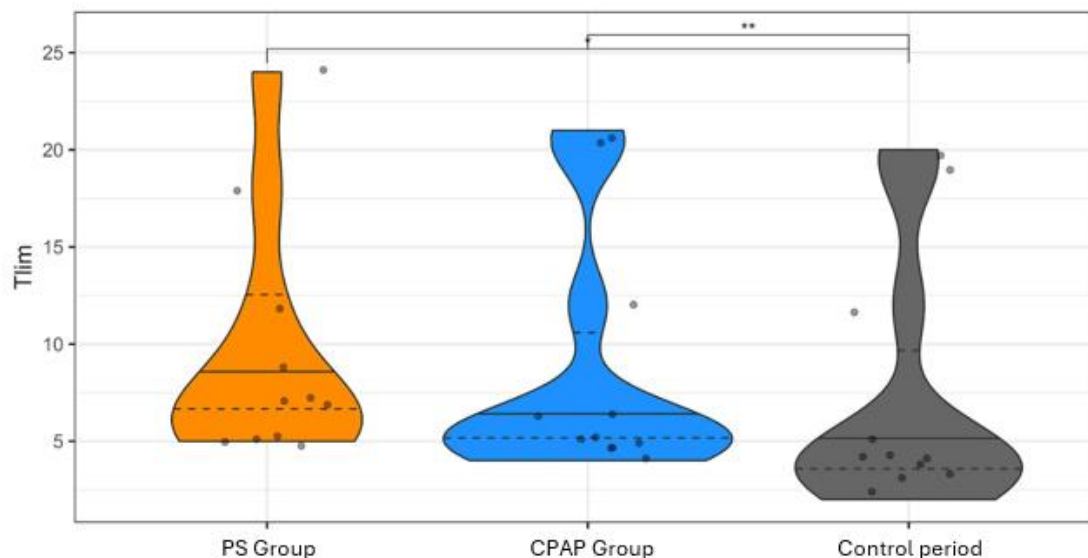


FIGURA 50. DIAGRAMA DE VIOLÍN QUE REPRESENTA EL Tlim DURANTE LA PRUEBA PARA CADA PERIODO.

LA MEDIANA ESTÁ INDICADA POR LA LÍNEA NEGRA HORIZONTAL DENTRO DE CADA GRÁFICO, Y EL PRIMER Y TERCER CUARTIL POR LAS LÍNEAS DISCONTINUAS. LA PRUEBA DE FRIEDMAN REVELÓ DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE LOS PERIODOS ($\chi^2(2) = 12.18$, $p = 0.0023$, $n = 11$). LAS COMPARACIONES POR PARES UTILIZANDO LA PRUEBA DE WILCOXON MOSTRARON UNA DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA ENTRE EL PERIODO 1 (PS) Y EL PERIODO CONTROL 3 ($p < 0.01$). PS, SOPORTE DE PRESIÓN; CPAP, PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA.

16.3.2.2 *Parámetros funcionales en puntos de tiempos específicos durante las evaluaciones*

El análisis a iso-tiempo en el minuto 2 no mostró diferencias significativas en la FC ($p = 0.983$) ni en la SpO_2 ($p = 0.850$) entre los periodos. Sin embargo, la percepción de fatiga fue significativamente mayor en el periodo sin soporte ventilatorio (3.45 ± 0.61) en comparación con ambos periodos con VNI (2 ± 0.27 ; $p = 0.013$, con un tamaño de efecto moderado, Kendall's $W = 0.481$). El análisis percentil en el 25%, 50% y 75% del tiempo

de ejercicio no reveló diferencias significativas entre los periodos para la FC, SpO₂, la escala de Borg o la fatiga (todos $p > 0.05$). Más información en la Tabla 9.

16.3.2.3 Motivo de finalización de la prueba y comodidad de la VNI

Los motivos principales para la finalización de la prueba fueron consistentes entre los periodos, con un 54.5% de los participantes deteniéndose debido a disnea y un 45.5% debido a fatiga. Las puntuaciones globales de comodidad de los dispositivos de soporte de VNI no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los periodos, tanto antes como después del ejercicio. No se reportaron eventos adversos relacionados con la intervención en ningún periodo. Además, ningún participante experimentó efectos secundarios significativos debido al uso de VNI durante el protocolo de ejercicio.

16.3.2.4 Análisis de potencia post hoc

Con base en los tamaños del efecto observados y la variabilidad de la muestra, se estimó una potencia estadística del 24 % para las comparaciones entre la condición CPAP y el periodo de control, del 74 % para CPAP frente a PS, y del 99 % para PS frente al periodo de control. Estos resultados sugieren que, si bien la comparación entre PS y el periodo de control tuvo una potencia adecuada, el estudio podría haber tenido una potencia insuficiente para detectar diferencias entre CPAP y las otras dos condiciones.

TABLA 9. COMPARACIÓN DE LAS MEDIDAS DE CARGA INTERNA EN EL MINUTO 2 (T=2) ENTRE LOS PERIODOS.

Parámetro	Periodo PS	Periodo CPAP	Periodo de control	F/ χ^2	df	p-valor	η^2 /W
FC (lpm)	100.5 \pm 6.4	99.2 \pm 5.6	100.5 \pm 5.8	0.017	2	0.983	0.001
SpO ₂ (%)	97.2 \pm 0.4	96.6 \pm 0.6	95.9 \pm 0.8	1.47	2,30	0.479	0.067
Escala de Borg (Disnea)	2.9 \pm 0.4	3.2 \pm 0.6	4.0 \pm 0.6	1.05	2	0.364	0.067
Escala de Borg (Fatiga)	2.0 \pm 0.3	2.0 \pm 0.3	3.4 \pm 0.6	8.67	2,30	0.013	0.481

Abreviaciones: FC, frecuencia cardíaca; SpO₂, saturación de oxígeno; PS, presión soporte; CPAP, presión positiva continua en la vía aérea. df, degrees of freedom. Los valores están reportados como medias \pm error estándar de la media, junto con el estadístico de prueba F o χ^2 , valores p y tamaño del efecto η^2 o Kendall's W, obtenidos a partir de ANOVA de medidas repetidas o prueba de Friedman.

17. DISCUSIÓN

17.1 Estudio 1

Efectos de la RC sobre la Perfusión Miocárdica y la Capacidad Funcional de Ejercicio en Pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria Estable e Isquemia Miocárdica.

En este estudio demostramos que la implementación de un programa de RC basado en el método de entrenamiento aeróbico y el entrenamiento de la fuerza en pacientes con EAC estable e isquemia miocárdica inducida por el ejercicio resultó en mejoras significativas tanto en la perfusión miocárdica como en la capacidad de ejercicio. Además, siete pacientes demostraron resolución de la isquemia miocárdica tras completar el programa de RC en la comparación pre y post-RC medida mediante SPECTs cardíacos.

17.1.1 Comparaciones con investigaciones previas

Las investigaciones previas han demostrado mejoras en las características de la perfusión miocárdica en personas con angina crónica estable después del entrenamiento físico.^{265,266,334} Nuestros resultados están en línea con lo reportado en la literatura en programas de duración más corta (8 a 12 semanas)³³⁴ y de largo plazo.²⁶⁶ En el estudio realizado por Schuller et al.²⁶⁵ se evaluó el impacto de la modificación de la alimentación y un programa de ejercicio durante un año en pacientes con EAC y angina estable. El grupo de ejercicio mostró una reducción del 54% en la isquemia reversible, evaluada mediante gammagrafía, mientras que no se observó ningún cambio significativo en el GC. Además, Todd et al.³³⁵ estudiaron a 40 pacientes con EAC y angina crónica estable y

observaron una reducción del 34% en la extensión de la isquemia en el grupo de ejercicio, mientras que en el GC no hubo cambios. Al igual que nuestro estudio, estos informes respaldan el valor del ejercicio físico en la mejora de la perfusión miocárdica en el contexto de la EAC e isquemia miocárdica.

17.1.2 Potenciales mecanismos de mejora en las diferentes variables evaluadas

Al considerar los posibles mecanismos, el análisis de estas intervenciones de RC basadas en ejercicio nos permite plantear la hipótesis de que los mecanismos implicados pueden ser: 1) mejora en la modulación autonómica cardíaca, asociada con la reducción del doble producto de FC x PAS (RPP) en cargas submáximas,²⁶⁷ 2) mayor reclutamiento de vasos colaterales durante el ejercicio,²⁶⁷⁻²⁶⁹ 3) aumento de la perfusión miocárdica debido a una mejor función endotelial²⁷⁰ y también cambios espontáneos en la perfusión miocárdica.

En nuestro estudio, uno de los hallazgos más significativos fue la mejora en la perfusión miocárdica en siete pacientes que inicialmente presentaban una SPECT patológico (interpretación visual semicuantitativa de 17 segmentos). Tras completar el programa de RC, estos pacientes no mostraron anomalías en la SPECT post-RC. De hecho, seis de los siete pacientes (un paciente sin información coronaria por CCG) compartían características similares, caracterizadas por la ausencia de afectación del tronco principal de la arteria coronaria izquierda y la presencia de lesiones en dos o más vasos $\geq 50\%$.

Además, con respecto a la prueba de esfuerzo incremental, cinco pacientes pasaron de tener una prueba de esfuerzo pre-RC positiva, definida por alteraciones en el ECG o angina, a tener una prueba de esfuerzo post-RC negativa. En este sentido, nuestros hallazgos son consistentes con estudios previos, como el realizado por Ehsani et al.,³³⁶ quien demostró que la magnitud del desplazamiento del segmento ST se redujo después del entrenamiento con el mismo RPP. Estos resultados sugieren que el entrenamiento intenso y prolongado puede reducir la isquemia miocárdica en los mismos, o incluso en niveles más altos, de RPP. Sin embargo, se necesita más investigación sobre este tema.

17.1.3 Implicaciones clínicas

En nuestro estudio, se observó una mejora en la capacidad cardiorrespiratoria (CCR), lo que influye en otros aspectos relevantes de la prevención y el tratamiento de FRCV relacionados con patologías cardíacas o metabólicas.³³⁷ Este resultado es altamente relevante, al igual que la mejora en la perfusión miocárdica, ya que la Revisión Cochrane sobre RC basada en ejercicio para enfermedades cardíacas³³⁸ respalda la hipótesis de que las reducciones en la mortalidad también pueden estar mediadas a través de los efectos indirectos del ejercicio mediante mejoras en los factores de riesgo ateroscleróticos.²⁶⁷ Además, se demostró que el protocolo de ejercicio supervisado de tres meses era seguro en pacientes con EAC estable e isquemia miocárdica inducida por el ejercicio. Estudios previos han demostrado la seguridad de este tipo de protocolo de entrenamiento con diferentes grados de supervisión o incluso realizados en contextos domici-

liarios.²⁶⁶ Sin embargo, en lo que respecta a los métodos de entrenamiento, hay evidencia limitada sobre qué tipo, duración o intensidad de ejercicio es mejor para mejorar la perfusión miocárdica. Nuestro estudio mostró que un programa de RC basado en el método de entrenamiento por intervalos con períodos de recuperación activa fue seguro y efectivo. No obstante, otros estudios³³⁻³⁵ no describieron adecuadamente los métodos de entrenamiento, por lo que se necesita más investigación para determinar qué modalidades de entrenamiento específicas pueden reflejar mejores mejoras en la perfusión miocárdica.

17.1.4 Limitaciones y direcciones futuras

Los hallazgos actuales deben interpretarse considerando las siguientes limitaciones. En primer lugar, la ausencia de un GC sin ejercicio es una limitación significativa, por lo que este grupo debería incluirse en estudios posteriores. Además, la generalización de nuestros datos es limitada, principalmente porque el 96% de nuestros pacientes eran hombres. No obstante, la distribución observada exhibe un leve aumento en comparación con los datos reportados en la literatura existente; específicamente, en la última revisión Cochrane, donde el 84% de los participantes fueron hombres.³³⁸ Por lo tanto, la inclusión de más mujeres en estudios futuros ayudará a determinar si la validez externa de los resultados observados hasta ahora aumenta.

Por otro lado, debe considerarse el tamaño de la muestra, especialmente en relación con la falta de detección de eventos adversos y la seguridad del protocolo de ejercicio aplicado. Otra limitación es que la prueba de esfuerzo cardiopulmonar no se realizó con

análisis de gases. En su lugar, utilizamos el VO₂ indirecto (ml/min y ml/kg/min) y METs para evaluar la capacidad de ejercicio. Aunque la medición directa del VO₂ y la relación de intercambio respiratorio mediante análisis de gases se considera el estándar de oro para evaluar la CCR,³³⁸ el uso de los METs como indicador de la capacidad de ejercicio e incluso como marcador pronóstico está ampliamente demostrado.³³⁹ Finalmente, la producción de cambios espontáneos en la perfusión miocárdica es una posibilidad que no podemos controlar dada la ausencia de un GC.

17.1.5 Fortalezas del estudio

A su vez, el presente estudio tiene varias fortalezas que contribuyen a la validez de sus hallazgos. En primer lugar, los pacientes fueron seleccionados en base a criterios de diagnóstico bien establecidos y ampliamente aceptados para el SCC según las guías ESC de 2019.³⁴⁰ En segundo lugar, el uso de imágenes de SPECT cardíacas en todos los pacientes antes y después de la RC es una fortaleza importante de este estudio. La SPECT es un método ampliamente aceptado y preciso para medir la perfusión miocárdica y detectar isquemia, y se considera el *Gold Standard* para el diagnóstico de la EAC.

Al emplear SPECTs para evaluar los cambios en la perfusión miocárdica, este estudio pudo proporcionar datos sólidos y confiables sobre la eficacia de la RC en la mejora de la salud cardiovascular. Además, el análisis e interpretación cegada de las imágenes de las SPECTs por dos cardiólogos nucleares del servicio de medicina nuclear ayudó a eliminar posibles sesgos en la interpretación de los resultados y garantizar la precisión del diagnóstico, agregando mayor solidez al estudio.

En tercer lugar, la población del estudio fue homogénea, compuesta por pacientes con SCC e isquemia miocárdica inducida por el ejercicio que se sometieron a RC supervisada, y ninguno de esos pacientes había sido sometido a una intervención de revascularización miocárdica ni hospitalizado por SCA durante el período analizado, lo que minimizó el posible efecto de confusión de cualquier procedimiento que pudiera haber mejorado la perfusión miocárdica.

Los principales hallazgos de este estudio tienen importantes implicaciones clínicas. La reducción significativa en el número y la gravedad de los segmentos miocárdicos afectados y las mejoras en la CCR indican que la RC supervisada puede conducir a mejoras que pueden traducirse en un menor riesgo de eventos cardiovasculares adversos para los pacientes con SCC. La resolución de la isquemia miocárdica en las SPECTs de siete pacientes y la resolución de las anomalías en el ECG durante el esfuerzo en dos pacientes tras el programa de RC supervisado es un hallazgo particularmente prometedor, ya que sugiere que este tipo de rehabilitación puede tener un efecto terapéutico sobre la fisiopatología cardíaca subyacente.

17.2 Estudio 2

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Una Revisión Sistemática y Metanálisis

Los resultados de esta revisión sistemática con metaanálisis demuestran que el uso de VNI antes o durante el ejercicio en pacientes con IC promueve una mejora significativa en la capacidad funcional de ejercicio, evidenciada por un aumento en la distancia recorrida en la PM6M, reducción de la disnea y disminución de la PAS al final de la prueba de esfuerzo. Estos resultados sugieren que la VNI podría ser una estrategia beneficiosa como complemento para mejorar la capacidad de ejercicio en pacientes con IC.

17.2.1 Efectos de la VNI sobre variables fisiológicas

La VNI produjo un alivio significativo de la disnea al final del ejercicio, evaluada mediante la escala de Borg. El GI redujo la disnea aproximadamente en 2 puntos, el doble del MCID reportado para pacientes con IC.³⁴¹ La disnea es un síntoma diario para muchos pacientes con IC.²⁸⁰ Su evaluación clínica es compleja debido a su naturaleza subjetiva y multifactorial. Esto resalta la relevancia clínica de nuestros hallazgos, mostrando que la VNI puede mejorar significativamente la percepción de disnea debido a una mayor eficiencia ventilatoria y reducción del trabajo respiratorio.

En relación con la PA, nuestros datos indican que la VNI produjo una reducción de 6 mmHg en la PAS sin afectar a la PAD. La hipertensión es un FRCV,³⁴² que siguen siendo la principal causa de muerte a nivel mundial. La asociación entre hipertensión y ECV está claramente establecida.³⁴² El control de la PA en pacientes con IC también es fundamental para el pronóstico.³⁴³ La reducción observada en la PAS durante el ejercicio ofrece una ventaja adicional al aliviar la carga hemodinámica sobre el corazón. Desde una perspectiva fisiológica, esta reducción puede atribuirse al aumento de presión intratorácica

generada por la VNI, que reduce la precarga y la presión transmural del ventrículo izquierdo, disminuyendo así la poscarga y mejorando el GCO. Al reducir la carga cardíaca, la VNI mejora la eficiencia hemodinámica, disminuyendo la presión sistólica y reduciendo la sobrecarga cardiovascular durante la actividad física.²⁸⁴ Este mecanismo resalta el potencial terapéutico de la VNI en optimizar la función cardiovascular en pacientes con IC.

17.2.2 Heterogeneidad en los modos de aplicación de la VNI

Respecto a los modos de VNI empleados en las evaluaciones, se observó una heterogeneidad significativa entre los estudios, dificultando identificar mejoras específicas en la capacidad funcional asociadas a un modo particular o al momento de aplicación de la VNI. Por ejemplo, algunos estudios como Borghi-Silva et al.²⁷⁷ utilizaron ventilación asistida proporcional (VAP) durante las PRCC, mientras que otros como Reis et al.²⁷⁸ emplearon CPAP en porcentajes distintos de carga máxima. Esta heterogeneidad subraya la necesidad de futuras investigaciones para determinar el modo óptimo de VNI.

Dos estudios^{278,333} evaluaron la eficacia del CPAP durante un protocolo de entrenamiento, aunque ninguno aplicó VNI durante las sesiones. Aun así, el análisis mostró una mejora significativa en la distancia recorrida en la PM6M (MD 64,44; $p < .00001$).

Varios resultados importantes no fueron completamente analizados en el metaanálisis debido a limitaciones en los datos disponibles. Por ejemplo, aunque se evaluaron ampliamente mejoras en la capacidad de ejercicio y en la disnea, variables como la saturación de oxígeno y otros parámetros cardiorrespiratorios, incluyendo la producción de

dióxido de carbono y la FC, no se informaron consistentemente en todos los estudios, lo que dificultó realizar un análisis combinado.

Estudios como los de Borghi-Silva et al.²⁷⁷ y Reis et al.²⁷⁸ reportaron cambios significativos en el volumen de dióxido de carbono (VCO_2) y en la FC durante el ejercicio, lo que indica posibles beneficios de la VNI sobre la eficiencia ventilatoria y la función cardíaca; sin embargo, estos resultados no se incluyeron en el análisis combinado. Por su parte, Souza Bittencourt et al.³¹⁰ demostraron también mejoras significativas en parámetros respiratorios como la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ($p < 0,05$), así como en la presión inspiratoria máxima (PI_{max}) y la presión espiratoria máxima (PE_{max}) ($p < 0,05$) en el GI en comparación con el GC. En relación con la capacidad de ejercicio y recuperación posterior al esfuerzo, Borghi-Silva et al.²⁷⁷ identificaron mejoras significativas en el VCO_2 durante el ejercicio ($p < 0,05$), así como tiempos más rápidos de recuperación para el VO_2 posterior al ejercicio ($p < 0,05$), la oxigenación muscular ($p < 0,05$) y en el GC ($p < 0,05$) en el GI en comparación con el GC.

Las mejoras observadas en la dinámica del GCO bajo intervención con VNI, particularmente con el modo PS, están relacionadas con una mayor eficiencia cardiovascular.²⁷⁸ Estos efectos disminuyen la carga cardíaca y promueven una recuperación más rápida tras el ejercicio.³⁴⁴ Esta cinética acelerada del GCO durante la recuperación se atribuye a una menor demanda de oxígeno, una recuperación más rápida de la FC^{277,345} y a un aumento del tono parasimpático,³⁴⁶ que en conjunto resultan en una mejora global del rendimiento cardíaco y en la eficiencia de recuperación tras el ejercicio.²⁷⁷

La falta de datos completos para algunos de estos resultados secundarios destaca la necesidad de reportes más exhaustivos en futuros estudios, con el fin de evaluar completamente el alcance de los beneficios de la VNI en esta población.

17.2.3 Comparaciones con investigaciones previas

Los hallazgos de nuestra revisión concuerdan con estudios previos, mostrando que la VNI mejora significativamente la capacidad funcional de ejercicio en pacientes con IC e ICFeR. La última revisión sistemática con metaanálisis realizada por Bittencourt et al.³¹⁰ también mostró una mejora en la distancia recorrida en la PM6M tras la aplicación de VNI en pacientes con IC. Sin embargo, han transcurrido más de 9 años desde la última investigación, lo cual resalta la necesidad de actualizar la evidencia sobre este tema.

17.2.4 Potenciales mecanismos de mejora en las diferentes variables evaluadas

Al considerar los posibles mecanismos, el análisis de estas intervenciones exitosas de RC basadas en ejercicio nos permite plantear la hipótesis de que los mecanismos implicados pueden ser: 1) mejora en la modulación autonómica cardíaca, asociada con la reducción del doble producto de FC x PAS (RPP) en cargas submáximas,²⁶⁷ 2) mayor reclutamiento de vasos colaterales durante el ejercicio,²⁶⁷⁻²⁶⁹ 3) aumento de la perfusión miocárdica debido a una mejor función endotelial²⁷⁰ y también cambios espontáneos en la perfusión miocárdica.

En nuestro estudio, uno de los hallazgos más significativos fue la mejora en la perfusión miocárdica en siete pacientes que inicialmente presentaban una SPECT patológico (interpretación visual semicuantitativa de 17 segmentos). Tras completar el programa de RC, estos pacientes no mostraron anomalías en la SPECT post-RC. De hecho, seis de los siete pacientes (un paciente sin información coronaria por CCG) compartían características similares, caracterizadas por la ausencia de afectación del tronco principal de la arteria coronaria izquierda y la presencia de lesiones en dos o más vasos $\geq 50\%$.

Además, con respecto a la prueba de esfuerzo incremental, cinco pacientes pasaron de tener una prueba de esfuerzo pre-RC positiva, definida por alteraciones en el ECG o angina, a tener una prueba de esfuerzo post-RC negativa. En este sentido, nuestros hallazgos son consistentes con estudios previos, como el realizado por Ehsani et al.,³³⁶ quien demostró que la magnitud del desplazamiento del segmento ST se redujo después del entrenamiento con el mismo RPP. Estos resultados sugieren que el entrenamiento intenso y prolongado puede reducir la isquemia miocárdica en los mismos, o incluso en niveles más altos, de RPP. Sin embargo, se necesita más investigación sobre este tema.

17.2.5 Implicaciones clínicas

En nuestra revisión, la diferencia en la distancia recorrida en el PM6M superó los 60 metros, excediendo notablemente la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) para pacientes con enfermedades cardíacas, que generalmente se sitúa en torno a 32 metros.³⁴⁷ Esto indica que la mejora observada no solo es estadísticamente significativa, sino clínicamente relevante. No obstante, aunque el Tlim en la PRCC no mostró

diferencias estadísticamente significativas, se observó una tendencia hacia la mejora en el GI. La ausencia de significancia estadística global para el Tlim en la PRCC, pese a resultados significativos en estudios individuales, podría atribuirse a la heterogeneidad en la metodología de los estudios analizados. Las diferencias en intensidad del ejercicio (75% con CPAP vs. 80% con PS) y la variabilidad en la FEVI (24% a 41%) probablemente generaron respuestas diversas a la VNI, diluyendo el efecto combinado en el metaanálisis.

La implicancia clínica de nuestros hallazgos radica en el hecho que la incorporación de VNI como apoyo al entrenamiento físico podría ser un complemento efectivo en programas de RC en esta población. De esta manera, los pacientes podrían alcanzar cargas más altas y prolongadas, mejorando su capacidad funcional y calidad de vida.

17.2.6 Limitaciones y direcciones futuras

Esta revisión sistemática con metaanálisis posee varias limitaciones importantes. Primero, los estudios incluidos presentaron considerable heterogeneidad respecto a la severidad clínica de los pacientes y la FEVI. Esta diversidad complica la comparación directa de los resultados, ya que no está claro si todos los pacientes se benefician igualmente de la VNI o si los efectos son más marcados en aquellos con síntomas más graves. La falta de análisis por subgrupos en los estudios incluidos dificulta determinar si la VNI es más efectiva en pacientes con IC más avanzada (por ejemplo, pacientes con síntomas más graves o peor FEVI).

Adicionalmente, aunque estudios utilizando modos ventilatorios con soporte inspiratorio (como PS o VAP) han mostrado resultados prometedores en términos de mejoras

funcionales, la evidencia actual sigue siendo limitada. De hecho, solo un estudio comparó directamente dos modos ventilatorios, encontrando mejores resultados con PS en comparación con CPAP.

Esto resalta la necesidad de futuras investigaciones que exploren el modo óptimo de ventilación, el tipo de interfaz y los criterios de selección de pacientes para personalizar mejor los tratamientos y determinar qué subgrupos podrían beneficiarse más de la VNI.

Otra limitación importante es que no pudimos realizar un análisis detallado sobre las interfaces utilizadas durante la aplicación de la VNI, aspecto relevante debido a que la tolerancia de los pacientes a la VNI depende significativamente del tipo de interfaz utilizada.³⁴⁸ Abordar estas limitaciones en futuros estudios podría llevar a una mejor comprensión sobre cómo maximizar los beneficios de la VNI en pacientes con IC.

17.2.7 Fortalezas de la revisión

Si analizamos la última revisión sistemática con metaanálisis³¹⁰, se incluyeron solo 4 estudios, de los cuales, sólo 1 evaluó la VNI durante el ejercicio. En este sentido, una fortaleza clave de nuestra revisión es la inclusión de un mayor número de estudios y una muestra considerablemente más grande (n=46 vs. n=70 para PM6M y n=0 vs. n=41 para PRCC), casi el doble de la revisión anterior. Además, nuestro análisis abarca una gama más amplia de variables e incluye estudios que utilizaron otros modos de soporte ventilatorio además de CPAP, ofreciendo una evaluación más integral sobre los efectos de la VNI en esta población.

17.3 Estudio 3

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Un Ensayo Cruzado Aleatorizado

Nuestro estudio demostró que la VNI, particularmente en el modo de PS, aumentó significativamente la duración del ejercicio en pacientes con IC y FEVI reducida en comparación con el GC. Tanto el grupo de PS como el grupo de CPAP lograron un Tlim significativamente mayor que el GC, lo que sugiere que ambas modalidades de VNI mejoran eficazmente la tolerancia al ejercicio en esta población.

17.3.1 Comparaciones con investigaciones previas

Nuestros hallazgos coinciden con investigaciones previas que destacan los beneficios de la VNI en la reducción de la carga de los músculos respiratorios y la mejora de la capacidad funcional en pacientes con IC. Por ejemplo, estudios de Borghi-Silva et al.²⁷⁷ y Chermont et al.³²⁸ demostraron que modalidades de VNI como la CPAP y la VAP mejoraron la tolerancia al ejercicio al disminuir la disnea y facilitar la entrega de oxígeno durante el ejercicio.

El mejor rendimiento del grupo PS podría explicarse por su capacidad para aliviar los músculos respiratorios, mejorar la eficiencia ventilatoria y redistribuir el flujo sanguíneo hacia los músculos periféricos durante el ejercicio.³⁴⁹⁻³⁵¹ Efectos similares han sido descritos en estudios de Lima et al.³²⁹ y O'Donnell et al.³³³, quienes reportaron que la reducción de la carga respiratoria mediante VNI mejora la oxigenación muscular periférica

y retrasa la aparición de la fatiga. En este sentido, la aplicación de la VNI durante el ejercicio podría atenuar el impacto del metaboreflejo inspiratorio en el rendimiento físico, aunque esta hipótesis requiere mayor investigación.³⁵²

Aunque nuestro estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en las tendencias de la FC entre los grupos (p-trend), el patrón observado en el grupo PS, con una disminución en la pendiente de la FC durante el ejercicio, es consistente con hallazgos previos de Reis et al.³⁵³ y O'Donnell et al.³³³. Estos estudios reportaron reducciones significativas en la FC con el uso de VNI durante las PRCC, lo que sugiere que la VNI podría ayudar a estabilizar las respuestas cardiovasculares durante el esfuerzo físico. Además, la reducción observada en la percepción de fatiga en el minuto 2 en nuestra cohorte resalta el potencial de la VNI para atenuar los síntomas de esfuerzo temprano, que pueden limitar la participación en el ejercicio en pacientes con IC.

17.3.2 Potenciales mecanismos de mejora en las diferentes variables evaluadas

Al considerar los posibles mecanismos, el análisis de estas intervenciones exitosas de RC basadas en ejercicio nos permite plantear la hipótesis de que los mecanismos implicados pueden ser: 1) mejora en la modulación autonómica cardíaca, asociada con la reducción del doble producto de FC x PAS (RPP) en cargas submáximas,²⁶⁷ 2) mayor reclutamiento de vasos colaterales durante el ejercicio,²⁶⁷⁻²⁶⁹ 3) aumento de la perfusión miocárdica debido a una mejor función endotelial²⁷⁰ y también cambios espontáneos en la perfusión miocárdica.

En nuestro estudio, uno de los hallazgos más significativos fue la mejora en la perfusión miocárdica en siete pacientes que inicialmente presentaban una SPECT patológico (interpretación visual semicuantitativa de 17 segmentos). Tras completar el programa de RC, estos pacientes no mostraron anomalías en la SPECT post-RC. De hecho, seis de los siete pacientes (un paciente sin información coronaria por CCG) compartían características similares, caracterizadas por la ausencia de afectación del tronco principal de la arteria coronaria izquierda y la presencia de lesiones en dos o más vasos $\geq 50\%$.

Además, con respecto a la prueba de esfuerzo incremental, cinco pacientes pasaron de tener una prueba de esfuerzo pre-RC positiva, definida por alteraciones en el ECG o angina, a tener una prueba de esfuerzo post-RC negativa. En este sentido, nuestros hallazgos son consistentes con estudios previos, como el realizado por Ehsani et al.,³³⁶ quien demostró que la magnitud del desplazamiento del segmento ST se redujo después del entrenamiento con el mismo RPP. Estos resultados sugieren que el entrenamiento intenso y prolongado puede reducir la isquemia miocárdica en los mismos, o incluso en niveles más altos, de RPP. Sin embargo, se necesita más investigación sobre este tema.

17.3.3 Implicaciones clínicas y factibilidad de la VNI en RC

Nuestros hallazgos respaldan la inclusión de la VNI, en particular el modo PS, durante el ejercicio en pacientes con IC y FEVlr para mejorar la tolerancia al ejercicio y, potencialmente, la adherencia a los programas de actividad física. El Tlim prolongado en el grupo de PS sugiere que este modo de ventilación podría ser especialmente beneficioso para

pacientes con enfermedad avanzada que experimentan disnea y fatiga significativas durante el ejercicio. Además, las puntuaciones similares de comodidad subjetiva en todas las condiciones indican que tanto la CPAP como el PS son modalidades bien toleradas, lo que las hace viables para su implementación en entornos clínicos más amplios.

17.3.4 Limitaciones y direcciones futuras

Una limitación clave de este estudio es que el VO_2 no fue evaluado directamente. Aunque el análisis de VO_2 es un parámetro valioso para evaluar la aptitud cardiorrespiratoria, no es compatible con el uso simultáneo de VNI debido a la interferencia con las mediciones del intercambio gaseoso y la integridad de la máscara durante la ventilación. Como resultado, priorizamos el uso de medidas confiables y prácticas como la PRCC y la percepción del esfuerzo, que son marcadores bien establecidos de la tolerancia al ejercicio en entornos clínicos.³⁵⁴

17.3.5 Fortalezas del estudio

Una fortaleza clave de este estudio es la comparación directa de dos modos de VNI durante el ejercicio, lo que lo diferencia de la mayoría de las investigaciones previas. Según la literatura revisada, numerosos estudios han empleado la VNI antes de las evaluaciones^{328,330,330,331,355}, lo que limita su aplicabilidad en la evaluación de las respuestas dinámicas durante el esfuerzo físico. Este enfoque innovador permitió un análisis más preciso de los efectos en tiempo real de la VNI, proporcionando datos directamente aplicables en entornos clínicos y de rehabilitación.

Además, el uso de las PRCC representa otra fortaleza significativa del diseño del estudio. Este protocolo es altamente sensible para evaluar la resistencia aeróbica y permite detectar pequeños cambios en el rendimiento después de las intervenciones, convirtiéndolo en una herramienta clave para evaluar el impacto de estrategias terapéuticas como la VNI.^{308,330,333} A diferencia de las pruebas incrementales, las PRCC proporcionan una evaluación estable y reproducible de la tolerancia al ejercicio al centrarse en la capacidad de resistencia en condiciones controladas.

Finalmente, otra fortaleza de nuestro estudio es su diseño, que permite que cada participante actúe como su propio control. Este enfoque minimiza la variabilidad interindividual y mejora la fiabilidad de las comparaciones entre las condiciones de PS, CPAP y sin soporte ventilatorio (GC). Al controlar las diferencias basales individuales, el diseño cruzado proporciona evidencia sólida de que las mejoras observadas en el Tlim máximo se deben directamente al uso de VNI y no a otros factores de confusión.

Las investigaciones futuras deberían explorar los efectos de combinar la VNI con otras intervenciones, como el entrenamiento de resistencia^{331,332} o el entrenamiento de los músculos inspiratorios, para desarrollar un enfoque más integral en la optimización de la capacidad de ejercicio en esta población de pacientes.

18. CONCLUSIONES

18.1 Estudio 1

Efectos de la RC sobre la Perfusión Miocárdica y la Capacidad Funcional de Ejercicio en Pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria Estable e Isquemia Miocárdica.

La implementación de un programa de RC basado en entrenamiento a intervalos y de fuerza en pacientes con EAC estable e isquemia miocárdica inducida por el ejercicio mejoró significativamente la perfusión miocárdica y la CCR, sin registrarse efectos adversos. Estos hallazgos confirman la eficacia y seguridad de la RC como terapia complementaria en el manejo de la EAC estable y respaldan su inclusión sistemática en la práctica clínica. Futuras investigaciones deberían evaluar sus efectos a largo plazo y su impacto sobre otros FRCV.

18.2 Estudio 2

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Una Revisión Sistemática y Metanálisis

El uso de VNI antes o durante el ejercicio en pacientes con IC y FEVlr puede mejorar la capacidad funcional de ejercicio, reducir la disnea y disminuir la PAS máxima post esfuerzo, lo que indica que la VNI puede ser un complemento valioso para mejorar la tolerancia al entrenamiento aeróbico durante la RC en pacientes con IC y FEVlr.

18.3 Estudio 3

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Un Ensayo Cruzado Aleatorizado

Este estudio demuestra que la VNI, particularmente el modo PS, aumentó significativamente el Tlim de ejercicio en comparación con CPAP y el GC. Además, el uso de VNI se asoció con una reducción en la percepción de fatiga en análisis a iso-tiempo, lo que resalta su potencial para mejorar la tolerancia al ejercicio en pacientes con IC y FEVlr. Estos hallazgos respaldan la integración de la VNI como una terapia complementaria para mejorar la capacidad funcional durante el ejercicio en esta población. Aun así, se necesitan más estudios para optimizar su aplicación y determinar los modos de VNI más efectivos.

18.4 Conclusion general

Los resultados de esta tesis confirman que las intervenciones no farmacológicas personalizadas basadas en el ejercicio y el soporte ventilatorio mejoran la capacidad funcional, la tolerancia al esfuerzo y la eficiencia cardiorrespiratoria en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

En la EAC estable con isquemia miocárdica, la RC con entrenamiento a intervalos y de fuerza mejoró significativamente la perfusión miocárdica y la CCR, sin efectos adversos.

En la IC con FEVlr, la VNI aplicada antes o durante el ejercicio, especialmente en modo PS, incrementó la capacidad de ejercicio y redujo la fatiga.

En conjunto, estos hallazgos respaldan la hipótesis general y refuerzan el papel de la RC y la VNI como estrategias complementarias, seguras y eficaces en el abordaje integral de las enfermedades cardiovasculares.

19. IMPLICACIONES CLÍNICAS

19.1 Estudio 1

Efectos de la RC sobre la Perfusión Miocárdica y la Capacidad Funcional de Ejercicio en Pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria Estable e Isquemia Miocárdica.

Los resultados de este estudio refuerzan la importancia de la RC basada en el entrenamiento por intervalos junto al entrenamiento de la fuerza, como una estrategia terapéutica efectiva en pacientes con EAC estable e isquemia miocárdica inducida por el ejercicio. La mejora en la perfusión miocárdica y la CCR observada tras la intervención respalda la incorporación de programas de RC en el manejo clínico de esta población. Además, la reducción de la carga isquémica podría traducirse en una menor incidencia de eventos cardiovasculares adversos y una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Dado que la RC no solo ha demostrado ser efectiva, sino también segura, su implementación debería considerarse un componente esencial dentro de la estrategia terapéutica global en pacientes con EAC estable e isquemia inducible por esfuerzo. Sin embargo, futuras investigaciones deberían explorar su impacto a largo plazo y en distintos subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos con diferentes grados de disfunción miocárdica y perfiles de riesgo cardiovascular.

19.2 Estudio 2

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Una Revisión Sistemática y Metanálisis

El uso de la VNI antes o durante el ejercicio en pacientes con IC muestra beneficios significativos en la mejora de la capacidad funcional, la reducción de la disnea y la disminución de la PAS máxima alcanzada al final de las PRCC. Estos hallazgos respaldan la utilización de la VNI como una estrategia complementaria para optimizar la tolerancia al entrenamiento aeróbico dentro de los programas de RC en esta población.

La disminución de la disnea y la mejora en la capacidad de ejercicio pueden facilitar una mayor adherencia a los programas de RC, lo que a su vez podría traducirse en mejores resultados clínicos a largo plazo. No obstante, debido a la heterogeneidad en los estudios incluidos en la revisión, se requieren más ensayos clínicos bien diseñados para establecer pautas claras sobre la modalidad óptima de VNI y su aplicabilidad en distintos escenarios clínicos.

19.3 Estudio 3

¿Es Efectiva la Ventilación No Invasiva para Mejorar la Capacidad de Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca?: Un Ensayo Cruzado Aleatorizado

Nuestros hallazgos sugieren que la VNI, particularmente en modo de PS, puede ser una intervención efectiva para mejorar la tolerancia al ejercicio en pacientes con IC y FEVlr. La prolongación del Tlim hasta la extenuación y la reducción de la percepción de fatiga en el grupo de modo PS refuerzan la utilidad de esta estrategia como un complemento a la RC convencional.

Desde una perspectiva clínica, la implementación de la VNI durante el ejercicio podría facilitar que los pacientes alcancen cargas de entrenamiento más altas y sostenidas, optimizando los beneficios cardiovasculares del ejercicio sin comprometer su seguridad ni tolerancia. Además, la ausencia de efectos adversos significativos sugiere que la VNI podría aplicarse con seguridad en entornos clínicos y de rehabilitación.

A pesar de estos resultados prometedores, es necesario realizar estudios adicionales para optimizar su aplicación en diferentes poblaciones y determinar qué subgrupos de pacientes podrían beneficiarse más de su uso. Además, futuras investigaciones deberían evaluar el impacto de la VNI en otros marcadores clínicos y funcionales, como la variabilidad de la FC, la oxigenación muscular y la función autonómica, para una mejor comprensión de sus mecanismos de acción y beneficios a largo plazo.

20. IMPACTO DE LA TESIS DOCTORAL Y FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN

La presente tesis doctoral, aporta evidencia original y relevante al campo de la RC dirigidas a dos de las poblaciones más prevalentes dentro de los programas de RC: los pacientes con EAC e isquemia miocárdica, y aquellos con IC y FEVlr. Desde una perspectiva integradora de la fisiología del ejercicio con estrategias terapéuticas basadas en la evidencia, se desarrollaron tres estudios que abordan problemáticas clínicas concretas y de alta aplicabilidad clínica.

El primer estudio demuestra que la implementación de un programa de entrenamiento combinado (entrenamiento aeróbico a intervalos y entrenamiento de fuerza) en pacientes con EAC estable e isquemia miocárdica inducida por el esfuerzo, produce mejoras significativas tanto en la perfusión miocárdica como en la capacidad de ejercicio. La ausencia de efectos adversos en esta cohorte y el impacto positivo sobre variables clínicas clave, avalan la seguridad y eficacia de este enfoque. Estos resultados refuerzan el rol de la RC como herramienta terapéutica en esta población y justifican su incorporación sistemática.

Los dos estudios restantes abordan el uso de la VNI como estrategia complementaria durante el ejercicio en pacientes con IC y FEVlr. La revisión sistemática y metaanálisis aportan una síntesis crítica de la literatura disponible, señalando mejoras en la capacidad funcional y la disnea, principalmente. El ensayo clínico aleatorizado cruzado confirma estos hallazgos y aporta datos originales que muestran un efecto favorable del

modo PS sobre el tiempo de ejercicio tolerado y la percepción de fatiga. Además, mediante el diseño cruzado del estudio se buscó profundizar en la comparación directa entre los modos PS y CPAP, así como en la evaluación específica del impacto de la aplicación de la VNI durante el esfuerzo físico, con el objetivo de generar evidencia más sólida sobre su utilidad clínica en este contexto.

El conjunto de estos trabajos representa una contribución sustantiva al conocimiento aplicado en RC, al proporcionar fundamentos para la incorporación de modalidades de entrenamiento físico estructurado y soporte ventilatorio en subgrupos clínicos en los que aún persisten vacíos de evidencia. Los hallazgos expuestos no solo permiten dimensionar el impacto funcional y clínico de estas estrategias, sino que también constituyen una base para la elaboración de futuras recomendaciones clínicas y el diseño de intervenciones más precisas y ajustadas a las características del paciente.

En este contexto, se identifican diversas líneas de investigación derivadas de esta tesis que merecen ser desarrolladas en el futuro:

- Evaluación de los efectos sostenidos de la RC basada en entrenamiento combinado en pacientes con EAC e isquemia miocárdica, con énfasis en la progresión de la enfermedad, los eventos adversos asociados a la RC y la calidad de vida a mediano y largo plazo de los pacientes. Asimismo, sería pertinente explorar si la inclusión de entrenamiento específico de la musculatura respiratoria podría añadir beneficios adicionales en esta población.

- Estudios sobre el uso de VNI durante el ejercicio en pacientes con IC y FEV1r, centrados en la identificación de los modos ventilatorios óptimos, la definición de criterios de selección de pacientes y la exploración de sus efectos sobre parámetros cardiovasculares y respiratorios complementarios, tales como la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la oxigenación periférica y la función autonómica, etc.

En resumen, esta tesis doctoral refuerza la necesidad de avanzar hacia una rehabilitación cardíaca fundamentada en la evidencia y orientada a la adaptación y personalización las características individuales del paciente. Los resultados obtenidos constituyen un punto de partida robusto para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos y líneas de investigación que, en su conjunto, contribuyan a consolidar una RC más efectiva, segura y personalizada.

Como cierre de esta tesis, y teniendo en cuenta la necesidad de adecuar y personalizar al máximo las terapias a las características de cada paciente, esta tesis enfatiza sobre el debate de si no resultaría pertinente replantear los modelos tradicionales de RC centrados en intervenciones grupales, protocolizadas y estandarizadas, en favor de una terapéutica más especializada, personalizada y ajustada a las necesidades clínicas, funcionales y fisiológicas de cada paciente.

21. BIBLIOGRAFÍA

1. Brown TM, Pack QR, Aberegg E, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation Programs: 2024 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2024;150(18). doi:10.1161/CIR.0000000000001289
2. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2529-2532. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.009
3. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2361-2371. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.005
4. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part II: Variations in Cardiovascular Disease by Specific Ethnic Groups and Geographic Regions and Prevention Strategies. *Circulation*. 2001;104(23):2855-2864. doi:10.1161/hc4701.099488
5. Levenson JW, Skerrett PJ, Gaziano JM. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease: The Role of Risk Factors. *Prev Cardiol*. 2002;5(4):188-199. doi:10.1111/j.1520-037X.2002.00564.x
6. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 1997;349(9063):1436-1442. doi:10.1016/S0140-6736(96)07495-8
7. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(2):133-143. doi:10.1038/s41569-021-00607-3
8. Kelly BB, Fuster V. *Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health*. 1st ed. Washington, D.C: National Academies Press; 2010. doi:10.17226/12815
9. Arellano-Buendía AS, Juárez-Rojas JG, García-Arroyo FE, et al. Mecanismos moleculares de los efectos benéficos de la alicina sobre la enfermedad cardiovascular. *Arch Cardiol México*. 2021;92(3):7429. doi:10.24875/ACM.21000196
10. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-325. doi:10.1038/nature10146
11. Olvera Lopez, E., Ballard, B. D., & Jan, A. *Cardiovascular Disease*. StatPearl; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/>

12. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12). doi:10.1161/CIR.0000000000000558
13. Eugene Braunwald, Robert O. Bonow. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Vol Vol. XXIV. 9ª edición (9th ed.). Saunders; 2012.
14. Pejković B, Krajnc I, Anderhuber F, Košutić D. Anatomical Aspects of the Arterial Blood Supply to the Sinoatrial and Atrioventricular Nodes of the Human Heart. *J Int Med Res*. 2008;36(4):691-698. doi:10.1177/147323000803600410
15. James TN, Burch GE. Blood Supply of the Human Interventricular Septum. *Circulation*. 1958;17(3):391-396. doi:10.1161/01.CIR.17.3.391
16. Ogobuiro I, Wehrle CJ, Tuma F. Anatomy, Thorax, Heart Coronary Arteries. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed April 1, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534790/>
17. Loukas M, Sharma A, Blaak C, Sorenson E, Mian A. The Clinical Anatomy of the Coronary Arteries. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(2):197-207. doi:10.1007/s12265-013-9452-5
18. Libby P. Biología vascular de la aterosclerosis. In: Libby P MD, Bonow RO MD, Mann DL MD, et al., eds. *Braunwald. Tratado de Cardiología*. 2024:425-441. doi:10.1016/B978-84-1382-416-1.00024-7
19. Saxton A, Chaudhry R, Manna B. Anatomy, Thorax, Heart Right Coronary Arteries. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed April 1, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537357/>
20. Libby P. *Braunwald. Tratado de Cardiología*. 12th ed. Barcelona : Elsevier; 2023.
21. Melnikova NB, Svitenkov AI, Hose DR, Hoekstra AG. A cell-based mechanical model of coronary artery tunica media. *J R Soc Interface*. 2017;14(132):20170028. doi:10.1098/rsif.2017.0028
22. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, Van Zandvoort MAMJ, Oude Egbrink MGA. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflug Arch - Eur J Physiol*. 2007;454(3):345-359. doi:10.1007/s00424-007-0212-8
23. Rhodin JAG. Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules, and small collecting veins. *J Ultrastruct Res*. 1968;25(5-6):452-500. doi:10.1016/S0022-5320(68)80098-X
24. Bassenge E. Endothelial function in different organs. *Prog Cardiovasc Dis*. 1996;39(3):209-228. doi:10.1016/S0033-0620(96)80002-8

25. Inagami T, Naruse M, Hoover R. Endothelium as an Endocrine Organ. *Annu Rev Physiol.* 1995;57(1):171-189. doi:10.1146/annurev.ph.57.030195.001131
26. Ley K, Gaehtgens P, Spanel-Borowski K. Differential adhesion of granulocytes to five distinct phenotypes of cultured microvascular endothelial cells. *Microvasc Res.* 1992;43(2):119-133. doi:10.1016/0026-2862(92)90011-D
27. Lelkes PI. Conference Report: Endothelial Cell Heterogeneity and Organ Specificity. *Endothelium.* 1993;1(1):69-70. doi:10.3109/10623329309100959
28. Kumar MS, Najih M, Bhat YR, et al. Prophylactic methylxanthines for preventing extubation failure in the preterm neonates with the gestational age of ≤ 30 weeks: a randomized controlled trial. *Iran J Neonatol.* 2017;8(3):11-18. doi:10.22038/ijn.2017.23031.1281
29. Brutsaert DL. Cardiac Endothelial-Myocardial Signaling: Its Role in Cardiac Growth, Contractile Performance, and Rhythmicity. *Physiol Rev.* 2003;83(1):59-115. doi:10.1152/physrev.00017.2002
30. Quyyumi AA. Women and Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):S66-S71. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.075
31. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of Exercise on Coronary Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000;342(7):454-460. doi:10.1056/NEJM200002173420702
32. Lahoz C, María Mostaza J. ¿Qué utilidad tiene en la práctica clínica medir la función endotelial? *Clínica E Investig En Arterioscler.* 2006;18(3):99-103. doi:10.1016/S0214-9168(06)73669-5
33. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Glutathione Peroxidase 1 Activity and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2003;349(17):1605-1613. doi:10.1056/NEJMoa030535
34. Quyyumi AA, Almuwaqqat Z, Islam SJ. Chapter 16 - Clinical investigations of vascular function. In: Galis ZS, ed. *The Vasculome.* Academic Press; 2022:181-196. doi:10.1016/B978-0-12-822546-2.00019-8
35. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-Mediated Vasodilation. *Chest.* 2005;127(6):2254-2263. doi:10.1378/chest.127.6.2254
36. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in Atherosclerotic Coronary Arteries. *N Engl J Med.* 1986;315(17):1046-1051. doi:10.1056/NEJM198610233151702
37. Tousoulis D. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart.* 2005;91(4):553-558. doi:10.1136/hrt.2003.032847

38. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primer.* 2019;5(1):56. doi:10.1038/s41572-019-0106-z
39. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-636. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
40. Cybulsky MI, Cheong C, Robbins CS. Macrophages and Dendritic Cells: Partners in Atherogenesis. *Circ Res.* 2016;118(4):637-652. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306542
41. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Heart.* 1988;60(6):459-464. doi:10.1136/hrt.60.6.459
42. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors With Microscopic Qualities of Coronary Atherosclerosis in Youth. *Circulation.* 2000;102(4):374-379. doi:10.1161/01.CIR.102.4.374
43. Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med.* 2002;8(4):403-409. doi:10.1038/nm0402-403
44. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92(5):1355-1374. doi:10.1161/01.CIR.92.5.1355
45. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592(7855):524-533. doi:10.1038/s41586-021-03392-8
46. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Med.* 1984;76(2):4-12. doi:10.1016/0002-9343(84)90952-5
47. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(3):299-310. doi:10.1157/13116658
48. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation.* 1991;83(1):356-362. doi:10.1161/01.CIR.83.1.356
49. Stanner S, Coe S, Frayn KN, eds. The Aetiology and Epidemiology of Cardiovascular Disease. In: *Cardiovascular Disease.* 1st ed. Wiley; 2019:1-28. doi:10.1002/9781118829875.ch1

50. May AL, Kuklina EV, Yoon PW. Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors Among US Adolescents, 1999–2008. *Pediatrics*. 2012;129(6):1035-1041. doi:10.1542/peds.2011-1082
51. Jeppesen JØ, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride Concentration and Ischemic Heart Disease: An Eight-Year Follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation*. 1998;97(11):1029-1036. doi:10.1161/01.CIR.97.11.1029
52. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3). doi:10.1161/CIR.0000000000001039
53. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937-952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
54. Fox CS, Pencina MJ, Wilson PWF, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB. Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Among Individuals With and Without Diabetes Stratified by Obesity Status in the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1582-1584. doi:10.2337/dc08-0025
55. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PWF, et al. Relative Importance of Borderline and Elevated Levels of Coronary Heart Disease Risk Factors. *Ann Intern Med*. 2005;142(6):393-402. doi:10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00005
56. Schisterman EF, Whitcomb BW. Use of the Social Security Administration Death Master File for ascertainment of mortality status. *Popul Health Metr*. 2004;2(1):2. doi:10.1186/1478-7954-2-2
57. Holven KB, Roeters Van Lennep J. Sex differences in lipids: A life course approach. *Atherosclerosis*. 2023;384:117270. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117270
58. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636-648. doi:10.1177/2047487315569401
59. De Smedt D, De Bacquer D, De Sutter J, et al. The gender gap in risk factor control: Effects of age and education on the control of cardiovascular risk factors in male and female coronary patients. The EUROASPIRE IV study by the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol*. 2016;209:284-290. doi:10.1016/j.ijcard.2016.02.015
60. Kolber MR, Scrimshaw C. Family history of cardiovascular disease. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2014;60(11):1016.

61. Hajar R. Genetics in cardiovascular disease. *Heart Views*. 2020;21(1):55. doi:10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_140_19
62. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino, Sr RB, et al. Parental Cardiovascular Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Middle-aged Adults: A Prospective Study of Parents and Offspring. *JAMA*. 2004;291(18):2204. doi:10.1001/jama.291.18.2204
63. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the pooling project. *J Chronic Dis*. 1978;31(4):201-306. doi:10.1016/0021-9681(78)90073-5
64. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986;256(20):2823-2828.
65. Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13(2):141-154. doi:10.1016/0091-7435(84)90047-1
66. Toor M, Katchalsky A, Agmon J, Allalouf D. Atherosclerosis and Related Factors in Immigrants to Israel. *Circulation*. 1960;22(2):265-279. doi:10.1161/01.CIR.22.2.265
67. Worth RM, Kato H, Rhoads GG, Kagan A, Syme SL. EPIDEMIOLOGIC STUDIES OF CORONARY HEART DISEASE AND STROKE IN JAPANESE MEN LIVING IN JAPAN, HAWAII AND CALIFORNIA: MORTALITY1. *Am J Epidemiol*. 1975;102(6):481-490. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112186
68. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251(3):365-374.
69. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic Heart Disease, Atherosclerosis, and Longevity. *Circulation*. 1966;34(4):679-697. doi:10.1161/01.CIR.34.4.679
70. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the Prediction of Atherosclerotic Disease: New Perspectives Based on the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1979;90(1):85-91. doi:10.7326/0003-4819-90-1-85
71. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, et al. Serum Cholesterol in Young Men and Subsequent Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 1993;328(5):313-318. doi:10.1056/NEJM199302043280504
72. Stamler J. Relationship of Baseline Serum Cholesterol Levels in 3 Large Cohorts of Younger Men to Long-term Coronary, Cardiovascular, and All-Cause Mortality and to Longevity. *JAMA*. 2000;284(3):311. doi:10.1001/jama.284.3.311

73. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-239. doi:10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E
74. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3143. doi:10.1161/circ.106.25.3143
75. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994;308(6925):367-372. doi:10.1136/bmj.308.6925.367
76. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79(1):8-15. doi:10.1161/01.CIR.79.1.8
77. Stamler J. Blood Pressure, Systolic and Diastolic, and Cardiovascular Risks: US Population Data. *Arch Intern Med*. 1993;153(5):598. doi:10.1001/archinte.1993.00410050036006
78. Van Den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The Relation between Blood Pressure and Mortality Due to Coronary Heart Disease among Men in Different Parts of the World. *N Engl J Med*. 2000;342(1):1-8. doi:10.1056/NEJM200001063420101
79. Landmesser U, Drexler H. Endothelial function and hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22(4):316-320. doi:10.1097/HCO.0b013e3281ca710d
80. Ferroni P, Basili S, Paoletti V, Davì G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(3):222-233. doi:10.1016/j.numecd.2005.11.012
81. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9349):1903-1913. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8
82. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *The Lancet*. 2000;356(9246):1955-1964. doi:10.1016/S0140-6736(00)03307-9
83. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480

84. Fox CS. Trends in Cardiovascular Complications of Diabetes. *JAMA*. 2004;292(20):2495. doi:10.1001/jama.292.20.2495
85. Goldschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Wingard DL, Cohn BA, Herman WH. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation*. 1994;89(3):991-997. doi:10.1161/01.CIR.89.3.991
86. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Glucose Tolerance as Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *Diabetes Care*. 1979;2(2):120-126. doi:10.2337/diacare.2.2.120
87. Wilson PW, McGEE DL, Kannel WB. OBESITY, VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINS, AND GLUCOSE INTOLERANCE OVER FOURTEEN YEARS. *Am J Epidemiol*. 1981;114(5):697-704. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a113240
88. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607. doi:10.2337/diab.37.12.1595
89. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
90. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 Diabetes as a “Coronary Heart Disease Equivalent.” *Diabetes Care*. 2005;28(12):2901-2907. doi:10.2337/diacare.28.12.2901
91. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Heslin AS, Kahn HA. Cigarette Smoking and Coronary Heart Disease: Combined Experience of the Albany and Framingham Studies. *N Engl J Med*. 1962;266(16):796-801. doi:10.1056/NEJM196204192661602
92. Ekberg-Aronsson M, Nilsson PM, Nilsson JÅ, Löfdahl CG, Löfdahl K. Mortality risks among heavy-smokers with special reference to women: a long-term follow-up of an urban population. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(5):301-309. doi:10.1007/s10654-007-9120-7
93. Parmar MP, Kaur M, Bhavanam S, et al. A Systematic Review of the Effects of Smoking on the Cardiovascular System and General Health. *Cureus*. Published online April 24, 2023. doi:10.7759/cureus.38073
94. Mamun A. Smoking decreases the duration of life lived with and without cardiovascular disease: a life course analysis of the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2004;25(5):409-415. doi:10.1016/j.ehj.2003.12.015
95. Stanner S, Coe S, eds. *Cardiovascular Disease: Diet, Nutrition and Emerging Risk Factors: The Report of a British Nutrition Foundation Task Force*. Second edition. Wiley Blackwell; 2019. doi:10.1002/9781118829875

96. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res.* 2019;124(5):799-815. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312669
97. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting Time and Mortality from All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(5):998-1005. doi:10.1249/MSS.0b013e3181930355
98. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, Troiano RP, Piercy K, Tennant B. Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1227-1241. doi:10.1249/MSS.0000000000001935
99. Fletcher GF, Landolfo C, Niebauer J, Ozemek C, Arena R, Lavie CJ. Promoting Physical Activity and Exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):1622-1639. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2141
100. Berlin JA, Colditz GA. A META-ANALYSIS OF PHYSICAL ACTIVITY IN THE PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE. *Am J Epidemiol.* 1990;132(4):612-628. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115704
101. Morris JN, Heady JA, Raffle PAB, Roberts CG, Parks JW. CORONARY HEART-DISEASE AND PHYSICAL ACTIVITY OF WORK. *The Lancet.* 1953;262(6795):1053-1057. doi:10.1016/S0140-6736(53)90665-5
102. Aune D, Schlesinger S, Leitzmann MF, et al. Physical activity and the risk of heart failure: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(4):367-381. doi:10.1007/s10654-020-00693-6
103. Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2012;23(2):124-128. doi:10.1016/S0716-8640(12)70288-2
104. Langenberg C. Central and total obesity in middle aged men and women in relation to lifetime socioeconomic status: evidence from a national birth cohort. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(10):816-822. doi:10.1136/jech.57.10.816
105. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet.* 2005;366(9491):1059-1062. doi:10.1016/S0140-6736(05)67402-8
106. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006;113(6):898-918. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016

107. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *N Engl J Med.* 2007;357(23):2329-2337. doi:10.1056/NEJMoa072515
108. Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(10):576-587. doi:10.1038/nrcardio.2015.91
109. Gunzerath L, Faden V, Zakhari S, Warren K. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Report on Moderate Drinking. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(6):829-847. doi:10.1097/01.ALC.0000128382.79375.B6
110. Di Castelnuovo A. Alcohol Dosing and Total Mortality in Men and Women: An Updated Meta-analysis of 34 Prospective Studies. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):2437. doi:10.1001/archinte.166.22.2437
111. Hoek AG, Van Oort S, Mukamal KJ, Beulens JWJ. Alcohol Consumption and Cardiovascular Disease Risk: Placing New Data in Context. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(1):51-59. doi:10.1007/s11883-022-00992-1
112. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *The Lancet.* 2018;391(10129):1513-1523. doi:10.1016/S0140-6736(18)30134-X
113. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: a review. *EXCLI J 16Doc1057 ISSN 1611-2156.* Published online 2017. doi:10.17179/EXCLI2017-480
114. Satyjeet F, Naz S, Kumar V, et al. Psychological Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease: A Case-Control Study. *Cureus.* Published online October 1, 2020. doi:10.7759/cureus.10757
115. Scott KM. Association of Childhood Adversities and Early-Onset Mental Disorders With Adult-Onset Chronic Physical Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(8):838. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.77
116. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic Heart Failure in the United States: A Manifestation of Coronary Artery Disease. *Circulation.* 1998;97(3):282-289. doi:10.1161/01.CIR.97.3.282
117. Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, et al. Navigating the Crossroads of Coronary Artery Disease and Heart Failure. *Circulation.* 2006;114(11):1202-1213. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.623199
118. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002;106(24):3068-3072. doi:10.1161/01.CIR.0000039105.49749.6F

119. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: A systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1186-1194. doi:10.1016/j.ijcard.2012.11.065
120. Lala A, Desai AS. The Role of Coronary Artery Disease in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2014;10(2):353-365. doi:10.1016/j.hfc.2013.10.002
121. Velagaleti RS, Vasan RS. Heart Failure in the Twenty-First Century: Is it a Coronary Artery Disease or Hypertension Problem? *Cardiol Clin.* 2007;25(4):487-495. doi:10.1016/j.ccl.2007.08.010
122. Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K. Longitudinal changes and prognostic implications of left ventricular diastolic function in first acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1999;137(5):910-918. doi:10.1016/S0002-8703(99)70416-3
123. Kolettis TM, Kontonika M, Valenti MC, et al. Arrhythmogenesis after acute myocardial necrosis with and without preceding ischemia in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2014;25(2):143-153. doi:10.1515/jbcpp-2013-0117
124. Mill JG, Stefanon I, Dos Santos L, Baldo MP. Remodeling in the ischemic heart: the stepwise progression for heart. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(9):890-898. doi:10.1590/S0100-879X2011007500096
125. Mackiewicz U, Maczewski M, Konior A, et al. Sarcolemmal Ca²⁺-ATPase ability to transport Ca²⁺ gradually diminishes after myocardial infarction in the rat. *Cardiovasc Res.* 2008;81(3):546-554. doi:10.1093/cvr/cvn285
126. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res.* 1979;44(4):503-512. doi:10.1161/01.RES.44.4.503
127. Gabriel-Costa D. The pathophysiology of myocardial infarction-induced heart failure. *Pathophysiology.* 2018;25(4):277-284. doi:10.1016/j.pathophys.2018.04.003
128. Sutton MGStJ, Sharpe N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction: Pathophysiology and Therapy. *Circulation.* 2000;101(25):2981-2988. doi:10.1161/01.CIR.101.25.2981
129. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, et al. Left Ventricular Remodeling After Primary Coronary Angioplasty: Patterns of Left Ventricular Dilatation and Long-Term Prognostic Implications. *Circulation.* 2002;106(18):2351-2357. doi:10.1161/01.CIR.0000036014.90197.FA
130. Kloner RA, Przyklenk K. Hibernation and Stunning of the Myocardium. *N Engl J Med.* 1991;325(26):1877-1879. doi:10.1056/NEJM199112263252610
131. Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating Myocardium. Epstein FH, ed. *N Engl J Med.* 1998;339(3):173-181. doi:10.1056/NEJM199807163390307

132. Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Araoz PA, Gibbons RJ. Revascularization in Severe Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):567-574. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.072
133. Bolli R. Myocardial “stunning” in man. *Circulation.* 1992;86(6):1671-1691. doi:10.1161/01.CIR.86.6.1671
134. Rezende PC, Ribas FF, Serrano Jr CV, Hueb W. Clinical significance of chronic myocardial ischemia in coronary artery disease patients. *J Thorac Dis.* 2019;11(3):1005-1015. doi:10.21037/jtd.2019.02.85
135. Marzilli M, Merz CNB, Boden WE, et al. Obstructive Coronary Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease: An Elusive Link! *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(11):951-956. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.082
136. Fernández-Tresguerres, Jesús A. *Fisiología Humana.* 4.^a. McGraw-Hill Education; 2020.
137. Trani C, Aurigemma C, Crea F. Normal Coronary Flow Physiology. In: Butera G, Frigiola A, eds. *Congenital Anomalies of Coronary Arteries.* Springer International Publishing; 2023:37-44. doi:10.1007/978-3-031-36966-7_3
138. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 2022;43(8):716-799. doi:10.1093/eurheartj/ehab892
139. Puri R, Nicholls SJ, St. John J, et al. Comparing Coronary Atheroma Progression Rates and Coronary Events in the United States, Canada, Latin America, and Europe. *Am J Cardiol.* 2016;118(11):1616-1623. doi:10.1016/j.amjcard.2016.08.036
140. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2020;396(10258):1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
141. Pérez-Rodrigo C, Hervás Bárbara G, Gianzo Citores M, Aranceta-Bartrina J. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo cardiovascular asociados en la población general española: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(3):232-241. doi:10.1016/j.recesp.2020.12.013
142. Vancheri F, Tate AR, Henein M, et al. Time trends in ischaemic heart disease incidence and mortality over three decades (1990–2019) in 20 Western European countries: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(2):396-403. doi:10.1093/eurjpc/zwab134

143. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
144. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-3537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177
145. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
146. Foster T MBChB, BMedSci (Hons), Shen J MBChB, Xiu P MA, MB BChir, MRCP, Datta S MD, MRCOG, LLM, BSc (Hons), MBBS, Newby D BA, BSc (Hons), PhD, BM, DM, DSc, MRCP, FRSE, FMedSci, FESC, FACC. Atherosclerosis. In: Foster T MBChB, BMedSci (Hons), Shen J MBChB, Xiu P MA, MB BChir, MRCP, Datta S MD, MRCOG, LLM, BSc (Hons), MBBS, Newby D BA, BSc (Hons), PhD, BM, DM, DSc, MRCP, FRSE, FMedSci, FESC, FACC, eds. *Lo Esencial En Cardiología*. 2020:99-103. doi:10.1016/B978-84-9113-649-1.00011-7
147. Jorge O. Vilariño, Ricardo Esper, Juan J. Badimón. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(Supl 4):13G-24G.
148. Wang JC, Normand SLT, Mauri L, Kuntz RE. Coronary Artery Spatial Distribution of Acute Myocardial Infarction Occlusions. *Circulation*. 2004;110(3):278-284. doi:10.1161/01.CIR.0000135468.67850.F4
149. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997;100(11):2680-2690. doi:10.1172/JCI119813
150. Sima P, Vannucci L, Vetvicka V. Atherosclerosis as autoimmune disease. *Ann Transl Med*. 2018;6(7):116-116. doi:10.21037/atm.2018.02.02
151. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-1695. doi:10.1056/NEJMra043430
152. Ambrose JA, Singh M. Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *F1000prime Rep*. 2015;7:08. doi:10.12703/P7-08
153. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. Jarcho JA, ed. *N Engl J Med*. 2020;383(9):846-857. doi:10.1056/NEJMra2000317

154. Shahjehan RD, Sharma S, Bhutta BS. Coronary Artery Disease. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed March 27, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564304/>
155. Mark DB, Shaw L, Harrell FE, et al. Prognostic Value of a Treadmill Exercise Score in Outpatients with Suspected Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 1991;325(12):849-853. doi:10.1056/NEJM199109193251204
156. Araki H, Koiwaya Y, Nakagaki O, Nakamura M. Diurnal distribution of ST-segment elevation and related arrhythmias in patients with variant angina: a study by ambulatory ECG monitoring. *Circulation*. 1983;67(5):995-1000. doi:10.1161/01.CIR.67.5.995
157. Daly CA, De Stavola B, Sendon JLL, et al. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006;332(7536):262-267. doi:10.1136/bmj.38695.605440.AE
158. Senior R, Becher H, Monaghan M, et al. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2017;18(11):1205-1205af. doi:10.1093/ehjci/jex182
159. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, et al. Effect of Care Guided by Cardiovascular Magnetic Resonance, Myocardial Perfusion Scintigraphy, or NICE Guidelines on Subsequent Unnecessary Angiography Rates: The CE-MARC 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(10):1051. doi:10.1001/jama.2016.12680
160. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322-3330. doi:10.1093/eurheartj/ehy267
161. Serruys PW, Kotoku N, Nørgaard BL, et al. Computed tomographic angiography in coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2023;18(16):e1307-e1327. doi:10.4244/EIJ-D-22-00776
162. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic Versus Functional Severity of Coronary Artery Stenoses in the FAME Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2816-2821. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.096
163. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW, et al. Relationship Between Noninvasive Coronary Angiography With Multi-Slice Computed Tomography and Myocardial Perfusion Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2508-2514. doi:10.1016/j.jacc.2006.05.080
164. Meda JR, Kusima HL, Magitta NF. Angiographic characteristics of coronary artery disease in patients undergoing diagnostic coronary angiography at a tertiary hospital

- in Tanzania. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):125. doi:10.1186/s12872-024-03773-7
165. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol.* 1974;34(1):48-55. doi:10.1016/0002-9149(74)90092-7
166. Mangla A, Oliveros E, Williams KA, Kalra DK. Cardiac Imaging in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol.* 2017;42(10):316-366. doi:10.1016/j.cpcardiol.2017.04.005
167. Georgoulas P, Valotassiou V, Tsougos I, Demakopoulos N. Myocardial Perfusion SPECT Imaging in Patients after Percutaneous Coronary Intervention. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(2):98-103. doi:10.2174/157340310791162677
168. Anderson L, Brown JP, Clark AM, et al. Patient education in the management of coronary heart disease. Cochrane Heart Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2021(6). doi:10.1002/14651858.CD008895.pub3
169. Köhler AK, Jaarsma T, Tingström P, Nilsson S. The effect of problem-based learning after coronary heart disease – a randomised study in primary health care (COR-PRIM). *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):370. doi:10.1186/s12872-020-01647-2
170. Collado-Mateo D, Lavín-Pérez AM, Peñacoba C, et al. Key Factors Associated with Adherence to Physical Exercise in Patients with Chronic Diseases and Older Adults: An Umbrella Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):2023. doi:10.3390/ijerph18042023
171. Alzaman N, Wartak SA, Friderici J, Rothberg MB. Effect of Patients' Awareness of CVD Risk Factors on Health-Related Behaviors: *South Med J.* 2013;106(11):606-609. doi:10.1097/SMJ.0000000000000013
172. Critchley JA, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2003:CD003041.pub2. doi:10.1002/14651858.CD003041.pub2
173. Barth J, Jacob T, Daha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. Cochrane Heart Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7). doi:10.1002/14651858.CD006886.pub2
174. Prochaska JJ, Benowitz NL. The Past, Present, and Future of Nicotine Addiction Therapy. *Annu Rev Med.* 2016;67(1):467-486. doi:10.1146/annurev-med-111314-033712
175. Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular Effects of Cocaine. *Circulation.* 2010;122(24):2558-2569. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940569

176. Sternheim D, Power DA, Samtani R, Kini A, Fuster V, Sharma S. Myocardial Bridging: Diagnosis, Functional Assessment, and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(22):2196-2212. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.859
177. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
178. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Heart Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online January 5, 2016. doi:10.1002/14651858.CD001800.pub3
179. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Heart Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(11). doi:10.1002/14651858.CD001800.pub4
180. Wienbergen H, Hambrecht R. Physical exercise and its effects on coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(2):218-225. doi:10.1016/j.coph.2012.12.003
181. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise Training in Coronary Artery Disease and Coronary Vasomotion. *Circulation*. 2001;103(1). doi:10.1161/01.CIR.103.1.e1
182. Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2012;302(1):H10-H23. doi:10.1152/ajpheart.00574.2011
183. Kavazis AN. Exercise Preconditioning of the Myocardium: *Sports Med*. 2009;39(11):923-935. doi:10.2165/11317870-000000000-00000
184. Song W, Tang Q, Teng L, et al. Exercise for myocardial ischemia-reperfusion injury: A systematic review and meta-analysis based on preclinical studies. *Microvasc Res*. 2023;147:104502. doi:10.1016/j.mvr.2023.104502
185. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(7):837-848. doi:10.1177/2047487314533217
186. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, et al. Prevalence of Anginal Symptoms and Myocardial Ischemia and Their Effect on Clinical Outcomes in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease: Data From the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1651. doi:10.1001/jamainternmed.2014.3773
187. Ford TJ, Berry C. Angina: contemporary diagnosis and management. *Heart*. 2020;106(5):387-398. doi:10.1136/heartjnl-2018-314661

188. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Death. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1951-1958. doi:10.1056/NEJMoa043012
189. Shu DF, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(3):330-341. doi:10.1177/1741826711409325
190. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318(7200):1730-1737. doi:10.1136/bmj.318.7200.1730
191. Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Latini R, et al. Rationale and design of the pragmatic clinical trial tREatment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion (REBOOT). *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(3):291-301. doi:10.1093/ehjcvp/pvab060
192. Munkhaugen J, Ruddox V, Halvorsen S, et al. BEtablocker Treatment After acute Myocardial Infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETAMI): Rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. *Am Heart J*. 2019;208:37-46. doi:10.1016/j.ahj.2018.10.005
193. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1408-1419. doi:10.1056/NEJMoa1916370
194. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, et al. A Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina. *N Engl J Med*. 2023;389(25):2319-2330. doi:10.1056/NEJMoa2310610
195. Yusuf S, Zucker D, Passamani E, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *The Lancet*. 1994;344(8922):563-570. doi:10.1016/S0140-6736(94)91963-1
196. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SLT. Bayesian Methods Affirm the Use of Percutaneous Coronary Intervention to Improve Survival in Patients With Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2013;127(22):2177-2185. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000646
197. LONG-TERM RESULTS OF PROSPECTIVE RANDOMISED STUDY OF CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY IN STABLE ANGINA PECTORIS. *The Lancet*. 1982;320(8309):1173-1180. doi:10.1016/S0140-6736(82)91200-4
198. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of

- the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-380. doi:10.1002/ejhf.2115
199. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* Published online March 1, 2021:S1071-9164(21)00050-6. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022
200. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-e239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019
201. Noda E, Matsushima S, Hashimoto T, et al. Prognostic impact of moderate to severe anemia associated with renal dysfunction in patients with heart failure. *Sci Rep.* 2025;15(1):3918. doi:10.1038/s41598-025-87650-z
202. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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. doi:10.1002/ejhf.592
203. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ.* 2018;27(10):1123-1208. doi:10.1016/j.hlc.2018.06.1042
204. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981;64(6):1227-1234. doi:10.1161/01.CIR.64.6.1227
205. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(23). doi:10.1161/CIR.0000000000000455
206. Bocchi EA. Heart Failure in South America. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(2):147-156. doi:10.2174/1573403X11309020007
207. McDermott B, Bell D. NPY and Cardiac Diseases. *Curr Top Med Chem.* 2007;7(17):1692-1703. doi:10.2174/156802607782340939

208. López Castro J. *Insuficiencia Cardíaca: Un Enfoque Multidisciplinar*. Alicante: ECU; 2013.
209. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(5):365-371. doi:10.1016/j.carpath.2011.11.007
210. Toischer K, Rokita AG, Unsöld B, et al. Differential Cardiac Remodeling in Preload Versus Afterload. *Circulation*. 2010;122(10):993-1003. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943431
211. Recio-Mayoral A. Disfunción ventricular derecha: ¿qué opciones tenemos? *Rev Esp Cardiol Supl*. 2019;18:46-54. doi:10.1016/S1131-3587(20)30009-1
212. Antunes-Correa LM. Maximal oxygen uptake: New and more accurate predictive equation. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(10):1075-1076. doi:10.1177/2047487318780442
213. 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(1):3-15. doi:10.1002/ejhf.979
214. Laukkanen JA, Araújo CGS, Kurl S, et al. Relative peak exercise oxygen pulse is related to sudden cardiac death, cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(7):772-782. doi:10.1177/2047487318761679
215. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: A Position Paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):929-941. doi:10.1002/ejhf.156
216. Alba AC, Adamson MW, Maclsaac J, et al. The Added Value of Exercise Variables in Heart Failure Prognosis. *J Card Fail*. 2016;22(7):492-497. doi:10.1016/j.cardfail.2016.01.012
217. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(8):607-616. doi:10.1016/j.jchf.2016.03.022
218. Haykowsky MJ, Tomczak CR, Scott JM, Paterson DI, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *J Appl Physiol*. 2015;119(6):739-744. doi:10.1152/jappphysiol.00049.2015
219. Magrì D, Fiori E, Agostoni P, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. A combination not to be underestimated. *Heart Fail Rev*. Published online October 7, 2025. doi:10.1007/s10741-025-10566-3

220. Corneanu LE, Sîngeap MS, Mutruc V, et al. The Complex Relationship Between Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2025;14(13):4774. doi:10.3390/jcm14134774
221. Ehteshami-Afshar S, Mooney L, Dewan P, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Insights From PARADIGM-HF. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(4):e019238. doi:10.1161/JAHA.120.019238
222. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients With Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(2):171-180. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.046
223. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023;329(10):827. doi:10.1001/jama.2023.2020
224. Huang WM, Feng JY, Cheng HM, et al. The role of pulmonary function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Looking beyond chronic obstructive pulmonary disease. Mordi I, ed. *PLOS ONE*. 2020;15(7):e0235152. doi:10.1371/journal.pone.0235152
225. Wolsk E, Kaye D, Borlaug BA, et al. Resting and exercise haemodynamics in relation to six-minute walk test in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(4):715-722. doi:10.1002/ejhf.976
226. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Michalis LK, Naka KK. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019;13:1753944719870084. doi:10.1177/1753944719870084
227. Cheetham C, Taylor R, Burke V, O'Driscoll G, Green DJ. The 6-Minute Walk Test Does Not Reliably Detect Changes in Functional Capacity of Patients Awaiting Cardiac Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(7):848-853. doi:10.1016/j.healun.2004.05.012
228. Mandini S, Grazi G, Mazzoni G, et al. A moderate 1-km treadmill walk predicts mortality in men with mid-range left ventricular dysfunction. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(15):1670-1672. doi:10.1177/2047487317722434
229. Täger T, Hanholz W, Cebola R, et al. Minimal important difference for 6-minute walk test distances among patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):94-98. doi:10.1016/j.ijcard.2014.06.035
230. Daynes E, Barker RE, Jones AV, et al. Determining the minimum important differences for field walking tests in adults with long-term conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2025;34(176):240198. doi:10.1183/16000617.0198-2024

231. Gremeaux V, Troisgros O, Benaïm S, et al. Determining the Minimal Clinically Important Difference for the Six-Minute Walk Test and the 200-Meter Fast-Walk Test During Cardiac Rehabilitation Program in Coronary Artery Disease Patients After Acute Coronary Syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(4):611-619. doi:10.1016/j.apmr.2010.11.023
232. Aaby A, Friis K, Christensen B, Rowlands G, Maindal HT. Health literacy is associated with health behaviour and self-reported health: A large population-based study in individuals with cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(17):1880-1888. doi:10.1177/2047487317729538
233. Schnohr P, O'Keefe JH, Lange P, Jensen GB, Marott JL. Impact of persistence and non-persistence in leisure time physical activity on coronary heart disease and all-cause mortality: The Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(15):1615-1623. doi:10.1177/2047487317721021
234. Vinther JL, Jacobsen RK, Jørgensen T. Current European guidelines for management of cardiovascular disease: Is medical treatment in nearly half a population realistic? *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(2):157-163. doi:10.1177/2047487317738826
235. Ejlersen H, Andersen ZJ, Von Euler-Chelpin MC, Johansen PP, Schnohr P, Prescott E. Prognostic impact of physical activity prior to myocardial infarction: Case fatality and subsequent risk of heart failure and death. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(10):1112-1119. doi:10.1177/2047487317702046
236. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet.* 2020;396(10244):121-128. doi:10.1016/S0140-6736(20)30748-0
237. Wayne SL, Zimmet AD. Surgical Management of Heart Failure. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(5):e160721192831. doi:10.2174/1573403X17666210414094452
238. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(12):1231-1248. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.009
239. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(4):616-664. doi:10.1093/ejcts/ezx324
240. Praz F, Grasso C, Taramasso M, et al. Mitral regurgitation in heart failure: time for a rethink. *Eur Heart J.* 2019;40(27):2189-2193. doi:10.1093/eurheartj/ehz222
241. Wa MELK, Assar SZ, Kirtane AJ, Perera D. Revascularisation for Ischaemic Cardiomyopathy. *Interv Cardiol Rev Res Resour.* 2023;18:e24. doi:10.15420/icr.2023.06

242. Sawyer DB, Loscalzo J. Myocardial Hibernation: Restorative or Preterminal Sleep? *Circulation*. 2002;105(13):1517-1519. doi:10.1161/01.CIR.0000014689.12415.89
243. Morishima M, Kiriya T, Miyagi Y, et al. Serial change in perfusion–metabolism mismatch after coronary artery bypass grafting. *Ann Nucl Med*. 2022;36(3):244-254. doi:10.1007/s12149-021-01696-3
244. Kuwabara Y, Watanabe S, Nakaya J, et al. Postrevascularization recovery of fatty acid utilization in ischemic myocardium: A randomized clinical trial of potassium channel opener. *J Nucl Cardiol*. 2000;7(4):320-327. doi:10.1067/mnc.2000.105382
245. Buckberg G, Athanasuleas C, Conte J. Surgical ventricular restoration for the treatment of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(12):703-716. doi:10.1038/nrcardio.2012.143
246. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AWH, et al. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1439-1445. doi:10.1016/j.jacc.2004.07.017
247. Rivinius R, Heil KM, Doesch AO. Surgical ventricular reconstruction for the treatment of advanced heart failure—return of the surgeons? *J Thorac Dis*. 2023;15(7):3538-3542. doi:10.21037/jtd-23-675
248. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(19):e7-e26. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.036
249. Schramm R, Morshuis M, Schoenbrodt M, et al. Current perspectives on mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;55(Supplement_1):i31-i37. doi:10.1093/ejcts/ezy444
250. Herrera-Garza EH, Molina-Gamboa JD, Herrera-Garza JL, Sánchez-Miranda G, Garrido-Garduño MH, Santos-Martínez LE. Trasplante cardiaco. *Arch Cardiol México*. 2011;81:82-89. <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-articulo-trasplante-cardiaco-X1405994011241887>
251. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. *Cardiac Surgery: Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results and Indications*. Elsevier Saunders; 2013.
252. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(5):460-495. doi:10.1177/2047487320913379

253. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2011:CD001800.pub2. doi:10.1002/14651858.CD001800.pub2
254. Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. Cochrane Heart Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(1). doi:10.1002/14651858.CD003331.pub5
255. Sandercock G, Hurtado V, Cardoso F. Changes in cardiorespiratory fitness in cardiac rehabilitation patients: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):894-902. doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.068
256. Shields GE, Wells A, Doherty P, Heagerty A, Buck D, Davies LM. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Heart*. 2018;104(17):1403-1410. doi:10.1136/heartjnl-2017-312809
257. Taylor RS, Dalal HM, McDonagh STJ. The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(3):180-194. doi:10.1038/s41569-021-00611-7
258. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2022;43(42):4468-4468. doi:10.1093/eurheartj/ehac458
259. Taylor RS, Dalal HM, Zwisler AD. Cardiac rehabilitation for heart failure: 'Cinderella' or evidence-based pillar of care? *Eur Heart J*. 2023;44(17):1511-1518. doi:10.1093/eurheartj/ehad118
260. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(4):410-418. doi:10.1097/HJR.0b013e328334f42d
261. Abreu A, Frederix I, Dendale P, et al. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(5):496-509. doi:10.1177/2047487320924912
262. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise Training and Cardiac Rehabilitation in Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(4):373-383. doi:10.1016/S0025-6196(11)60548-X

263. Maroto Montero JM, de Pablo Zarzosa C. [Cardiac rehabilitation in Spain. Preventive cardiology units]. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51 Suppl 6:45-53.
264. Montero JMM, Carmen De Pablo Zarzosa. *Rehabilitación Cardiovascular*. Editorial Medica Panamericana; 2011.
265. Schuler G, Schlierf G, Wirth A, et al. Low-fat diet and regular, supervised physical exercise in patients with symptomatic coronary artery disease: reduction of stress-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1988;77(1):172-181. doi:10.1161/01.cir.77.1.172
266. Kendziorra K, Walther C, Foerster M, et al. Changes in myocardial perfusion due to physical exercise in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(7):813-819. doi:10.1007/s00259-005-1768-1
267. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(10):682-692. doi:10.1016/j.amjmed.2004.01.009
268. Möbius-Winkler S, Uhlemann M, Adams V, et al. Coronary Collateral Growth Induced by Physical Exercise: Results of the Impact of Intensive Exercise Training on Coronary Collateral Circulation in Patients With Stable Coronary Artery Disease (EXCITE) Trial. *Circulation*. 2016;133(15):1438-1448; discussion 1448. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016442
269. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57(5):443-453. doi:10.1016/j.pcad.2014.10.006
270. Manresa-Rocamora A, Ribeiro F, Casanova-Lizón A, Flatt AA, Sarabia JM, Moya-Ramón M. Cardiac Rehabilitation Improves Endothelial Function in Coronary Artery Disease Patients. *Int J Sports Med*. 2022;43(11):905-920. doi:10.1055/a-1717-1798
271. Mounsey LA, Guo M, Lau ES, Ho JE. Exercise Training in Heart Failure: Clinical Benefits and Mechanisms. *Circ Res*. 2025;137(2):273-289. doi:10.1161/CIRCRESAHA.124.325533
272. Ichige MHA, Pereira MG, Brum PC, Michelini LC. Experimental Evidences Supporting the Benefits of Exercise Training in Heart Failure. In: Xiao J, ed. *Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment*. Vol 999. Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer Singapore; 2017:181-206. doi:10.1007/978-981-10-4307-9_11
273. Crimi E, Ignarro LJ, Cacciatore F, Napoli C. Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(4):292-300. doi:10.1038/nrcardio.2009.8

274. Bunsawat K, Skow RJ, Kaur J, Wray DW. Neural control of the circulation during exercise in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2023;325(5):H998-H1011. doi:10.1152/ajpheart.00214.2023
275. Epelde F. Optimizing Cardiac Rehabilitation in Heart Failure: Comprehensive Insights, Barriers, and Future Strategies. *Medicina (Mex)*. 2024;60(10):1583. doi:10.3390/medicina60101583
276. Sabbahi A, Canada JM, Babu AS, Severin R, Arena R, Ozemek C. Exercise training in cardiac rehabilitation: Setting the right intensity for optimal benefit. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022;70:58-65. doi:10.1016/j.pcad.2022.02.001
277. Borghi-Silva A, Goulart C da L, Carrascosa CR, et al. Proportional Assist Ventilation Improves Leg Muscle Reoxygenation After Exercise in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Front Physiol*. 2021;12. doi:10.3389/fphys.2021.685274
278. Reis HV, Borghi-Silva A, Catai AM, Reis MS. Impact of CPAP on physical exercise tolerance and sympathetic-vagal balance in patients with chronic heart failure. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(3):218-227. doi:10.1590/bjpt-rbf.2014.0037
279. Alpert CM, Smith MA, Hummel SL, Hummel EK. Symptom burden in heart failure: assessment, impact on outcomes, and management. *Heart Fail Rev*. 2017;22(1):25-39. doi:10.1007/s10741-016-9581-4
280. Kupper N, Bonhof C, Westerhuis B, Widdershoven J, Denollet J. Determinants of Dyspnea in Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2016;22(3):201-209. doi:10.1016/j.cardfail.2015.09.016
281. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49(5):366-384. doi:10.1016/j.pcad.2006.10.003
282. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular Effects of Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1233-1241. doi:10.1056/NEJMoa022479
283. Gong Y, Sankari A. Noninvasive Ventilation. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed April 8, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578188/>
284. Criner GJ, Gayen S, Zantah M, et al. Clinical review of non-invasive ventilation. *Eur Respir J*. 2024;64(5):2400396. doi:10.1183/13993003.00396-2024
285. Cui X, Jung H, Lee W, et al. Ergonomics and Personalization of Noninvasive Ventilation Masks. *Respir Care*. 2022;67(1):87-101. doi:10.4187/respcare.08959
286. Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD. Ventilatory Muscle Support in Respiratory Failure with Nasal Positive Pressure Ventilation. *Chest*. 1990;97(1):150-158. doi:10.1378/chest.97.1.150

287. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1995;333(13):817-822. doi:10.1056/NEJM199509283331301
288. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(5):1069-1076. doi:10.1164/ajrccm.149.5.8173743
289. Bradley TD. Hemodynamic and Sympathoinhibitory Effects of Nasal CPAP in Congestive Heart Failure. *Sleep*. 1996;19(suppl_10):S232-S235. doi:10.1093/sleep/19.suppl_10.S232
290. Pingleton SK. Complications of Acute Respiratory Failure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(6):1463-1493. doi:10.1164/ajrccm/137.6.1463
291. Nouridine K, Combes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med*. 1999;25(6):567-573. doi:10.1007/s001340050904
292. Girou E. Secular Trends in Nosocomial Infections and Mortality Associated With Noninvasive Ventilation in Patients With Exacerbation of COPD and Pulmonary Edema. *JAMA*. 2003;290(22):2985. doi:10.1001/jama.290.22.2985
293. Nava S, Evangelisti I, Rampulla C, Compagnoni ML, Fracchia C, Rubini F. Human and Financial Costs of Noninvasive Mechanical Ventilation in Patients Affected by COPD and Acute Respiratory Failure. *Chest*. 1997;111(6):1631-1638. doi:10.1378/chest.111.6.1631
294. Lastra AC, Neborak JM, Mokhlesi B. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Intern Med*. 2025;185(10):1280. doi:10.1001/jamainternmed.2025.2318
295. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. Solomon CG, ed. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1442-1449. doi:10.1056/NEJMcp1816152
296. Tingting X, Danming Y, Xin C. Non-surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(2):335-346. doi:10.1007/s00405-017-4818-y
297. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. *N Engl J Med*. 2008;359(2):142-151. doi:10.1056/NEJMoa0707992
298. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602426. doi:10.1183/13993003.02426-2016

299. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *The Lancet*. 2000;356(9248):2126-2132. doi:10.1016/S0140-6736(00)03492-9
300. Park M, Lorenzi-Filho G, Feltrim MI, et al. Oxygen therapy, continuous positive airway pressure, or noninvasive bilevel positive pressure ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(3):226-230. doi:10.1590/S0066-782X2001000300005
301. Nava S, Carbone G, DiBattista N, et al. Noninvasive Ventilation in Cardiogenic Pulmonary Edema: A Multicenter Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(12):1432-1437. doi:10.1164/rccm.200211-1270OC
302. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *The Lancet*. 2006;367(9517):1155-1163. doi:10.1016/S0140-6736(06)68506-1
303. Keilty SE, Ponte J, Fleming TA, Moxham J. Effect of inspiratory pressure support on exercise tolerance and breathlessness in patients with severe stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1994;49(10):990-994. doi:10.1136/thx.49.10.990
304. O'donnell DE, Sani R, Younes M. Improvement in Exercise Endurance in Patients with Chronic Airflow Limitation Using Continuous Positive Airway Pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(6):1510-1514. doi:10.1164/ajrccm/138.6.1510
305. Bianchi L, Foglio K, Porta R, Baiardi P, Vitacca M, Ambrosino N. Lack of additional effect of adjunct of assisted ventilation to pulmonary rehabilitation in mild COPD patients. *Respir Med*. 2002;96(5):359-367. doi:10.1053/rmed.2001.1287
306. Gloeckl R, Andrianopoulos V, Stegemann A, et al. High-pressure non-invasive ventilation during exercise in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomized, controlled, cross-over trial. *Respirol Carlton Vic*. 2019;24(3):254-261. doi:10.1111/resp.13399
307. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Raj S, Abdollah H, Webb KA. Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1804-1811. doi:10.1164/ajrccm.160.6.9808134
308. Borghi-Silva A, Goulart CDL, Carrascosa CR, et al. Proportional Assist Ventilation Improves Leg Muscle Reoxygenation After Exercise in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Front Physiol*. 2021;12:685274. doi:10.3389/fphys.2021.685274

309. Pengo MF, Bonafini S, Fava C, Steier J. Cardiorespiratory interaction with continuous positive airway pressure. *J Thorac Dis.* 2018;10(S1):S57-S70. doi:10.21037/jtd.2018.01.39
310. Bittencourt HS, Reis HFCD, Lima MS, Gomes Neto M. Non-Invasive Ventilation in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* Published online 2017. doi:10.5935/abc.20170001
311. Arós F, Boraita A, Alegría E, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en pruebas de esfuerzo. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53(8):1063-1094. <https://www.revespcardiol.org/es-guias-practica-clinica-sociedad-espanola-articulo-X0300893200108041>
312. Germano, G.; Kavanagh, P.B.; Waechter, P.; Areeda, J.; Van Kriekinge, S.; Sharir, T.; et al. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. I: technical principles and reproducibility. *J Nucl Med.* 2000;41(4):712-719.
313. Sharir T, Germano G, Waechter PB, Kavanagh PB, Areeda JS, Gerlach J, et al. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. II: validation and diagnostic yield. *J Nucl Med.* 2000;41(4):720-727.
314. Van Train KF, Areeda J, Garcia EV, Cooke CD, Maddahi J, Kiat H, Germano G, Silagan G, Folks R, Berman DS. Quantitative same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi SPECT: definition and validation of stress normal limits and criteria for abnormality. *J Nucl Med.* 1993;34(9):1494-1502.
315. Price KJ, Gordon BA, Bird SR, Benson AC. A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: Is there an international consensus? *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(16):1715-1733. doi:10.1177/2047487316657669
316. Juneau M, Roy N, Nigam A, Tardif JC, Larivée L. Exercise above the ischemic threshold and serum markers of myocardial injury. *Can J Cardiol.* 2009;25(10):e338-e341. doi:10.1016/S0828-282X(09)70718-4
317. Wendt HW. Dealing with a common problem in Social science: A simplified rank-biserial coefficient of correlation based on the U statistic. *Eur J Soc Psychol.* 1972;2(4):463-465. doi:10.1002/ejsp.2420020412
318. Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic Reviews: CRD's Guidance for Undertaking Reviews in Health Care.* University of York.; 2009. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/SysRev/!SSL!/WebHelp/SysRev3.htm>
319. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.4 (Updated August 2023).* Cochrane; 2023. www.training.cochrane.org/handbook.

320. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
321. Hopewell S, Chan AW, Collins GS, et al. CONSORT 2025 Statement: Updated Guideline for Reporting Randomized Trials. *JAMA*. 2025;333(22):1998. doi:10.1001/jama.2025.4347
322. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934. doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44
323. R Core Team. A language and environment for statistical computing. Published online 2021. <https://www.R-project.org/>
324. Wickham H. *Ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Second edition. Springer international publishing; 2016.
325. Subirana I, Sanz H, Vila J. Building Bivariate Tables: The **compareGroups** Package for R. *J Stat Softw*. 2014;57(12). doi:10.18637/jss.v057.i12
326. Alboukadel Kassambara. rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests. Published online 2023. <https://rpkgs.datanovia.com/rstatix/>
327. American College of Sports Medicine. *ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
328. Chermont S, Quintão MMP, Mesquita ET, et al. *Noninvasive Ventilation With Continuous Positive Airway Pressure Acutely Improves 6-Minute Walk Distance in Chronic Heart Failure*. Vol 29.; 2009:44-48. www.jcrpjournal.com
329. Lima EDS, Cruz CG, Santos FC, et al. Suporte ventilatório na capacidade funcional de pacientes com insuficiência cardíaca: estudo piloto. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):227-232. doi:10.1590/S0066-782X2011005000002
330. Gomes Neto M, Duarte LFG, Rodrigues E de S, et al. Effects of noninvasive ventilation with bilevel positive airway pressure on exercise tolerance and dyspnea in heart failure patients. *Hellenic J Cardiol*. 2018;59(6):317-320. doi:10.1016/j.hjc.2017.11.005
331. Wittmer VL, Simoes GMS, Sogame LCM, Vasquez EC. Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Chest*. 2006;130(1):157-163. doi:10.1378/chest.130.1.157
332. Bittencourt HS, Cruz CG, David BC, et al. Addition of non-invasive ventilatory support to combined aerobic and resistance training improves dyspnea and quality of

- life in heart failure patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2017;31(11):1508-1515. doi:10.1177/0269215517704269
333. O'donnell DE, D'arsigny C, Raj S, Abdollah H, Webb KA. *Ventilatory Assistance Improves Exercise Endurance in Stable Congestive Heart Failure.* Vol 160.; 1999:1804-1811. www.atsjournals.org
334. El Demerdash S, Khorshid H, Salah I, Abdel-Rahman MA, Salem AM. Cardiac rehabilitation improves the ischemic burden in patients with ischemic heart disease who are not suitable for revascularization. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* 2015;16(5):280-283. doi:10.1016/j.carrev.2015.05.001
335. Todd IC, Bradnam MS, Cooke MB, Ballantyne D. Effects of daily high-intensity exercise on myocardial perfusion in angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1991;68(17):1593-1599. doi:10.1016/0002-9149(91)90315-c
336. Ehsani AA, Heath GW, Hagberg JM, Sobel BE, Holloszy JO. Effects of 12 months of intense exercise training on ischemic ST-segment depression in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1981;64(6):1116-1124. doi:10.1161/01.cir.64.6.1116
337. Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(12):731-743. doi:10.1038/s41569-018-0065-1
338. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD001800. doi:10.1002/14651858.CD001800.pub4
339. Harb SC, Bhat P, Cremer PC, et al. Prognostic Value of Functional Capacity in Different Exercise Protocols. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):e015986-e015986. doi:10.1161/JAHA.119.015986
340. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
341. Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, Cleland JGF, Johnson MJ. Minimally clinically important difference in chronic breathlessness: Every little helps. *Am Heart J.* 2012;164(2):229-235. doi:10.1016/j.ahj.2012.05.003
342. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2020;75(2):285-292. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240
343. Oh GC, Cho HJ. Blood pressure and heart failure. *Clin Hypertens.* 2020;26(1):1. doi:10.1186/s40885-019-0132-x

344. Olson TP, Joyner MJ, Dietz NM, Eisenach JH, Curry TB, Johnson BD. Effects of respiratory muscle work on blood flow distribution during exercise in heart failure. *J Physiol*. 2010;588(13):2487-2501. doi:10.1113/jphysiol.2009.186056
345. Yoshida T, Abe D, Fukuoka Y. Phosphocreatine resynthesis during recovery in different muscles of the exercising leg by ³¹P - MRS. *Scand J Med Sci Sports*. 2013;23(5). doi:10.1111/sms.12081
346. Borghi-Silva A, Reis MS, Mendes RG, et al. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*. 2008;102(8):1117-1123. doi:10.1016/j.rmed.2008.03.016
347. Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2013;24(3):21-29.
348. Cammarota G, Simonte R, De Robertis E. Comfort During Non-invasive Ventilation. *Front Med*. 2022;9:874250. doi:10.3389/fmed.2022.874250
349. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Braz J Phys Ther*. 2012;16(4):261-267. doi:10.1590/S1413-35552012005000034
350. Arzt M, Schulz M, Wensel R, et al. Nocturnal Continuous Positive Airway Pressure Improves Ventilatory Efficiency During Exercise in Patients With Chronic Heart Failure. *Chest*. 2005;127(3):794-802. doi:10.1378/chest.127.3.794
351. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2008;294(6). doi:10.1152/ajpheart.91520.2007
352. da Silva V, Lima A, Cipriano G, et al. Noninvasive ventilation improves the cardiovascular response and fatigability during resistance exercise in patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2013;33(6):378-384. doi:10.1097/HCR.000000000000019
353. Reis HV, Borghi-Silva A, Catai AM, Reis MS. Impacto da CPAP sobre a tolerância ao exercício físico e a modulação simpátovagal de pacientes com insuficiência cardíaca crônica. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(3):218-227. doi:10.1590/bjpt-rbf.2014.0037
354. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(1):230-245. doi:10.1093/eurjpc/zwab007

355. Lima Eda S, Cruz CG, Santos FC, et al. Effect of ventilatory support on functional capacity in patients with heart failure: a pilot study. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(3):227-232. doi:10.1590/s0066-782x2011005000002

22. MATERIAL SUPLEMENTARIO

22.1 Estudio 1

ANEXO 1. ARTÍCULO PUBLICADO "EFFECTS OF CARDIOVASCULAR REHABILITATION ON MYOCARDIAL PERFUSION AND FUNCTIONAL EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE AND MYOCARDIAL ISCHEMIA" EN REVISTA INDEXADA.

Original Investigation

Effects of Cardiovascular Rehabilitation on Myocardial Perfusion and Functional Exercise Capacity in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia

Guillermo Mazzucco, PT, MSc; Leonardo Pilón, MD; Rodrigo Torres-Castro, PT, MSc; Ana Lista-Paz, PT, PhD; Silvana López, MD; Nicolás Chichizola, MD; Gerardo Zapata, MD; Jorge López, MD; Alejandro Berenguel-Senén, MD; Ane Arbillaga-Etxarri, PT, PhD

Purpose: Myocardial ischemia is prevalent in chronic heart diseases. Cardiac rehabilitation (CR) offers non-pharmacological benefits to reduce hospitalization and mortality, yet its impact on coronary vascular changes remains unclear. We assessed the effects of CR on myocardial perfusion and exercise capacity in patients with stable coronary artery disease and exercise-induced ischemia.

Methods: We conducted a retrospective observational study in individuals with stable coronary artery disease and myocardial ischemia enrolled in a CR program. Inclusion criteria required a minimum of 3 months of supervised CR and cardiac single-photon emission computed tomography (SPECT) imaging before and after the program. Blinded analysis and interpretation of the SPECT studies was carried out by nuclear cardiologists. The primary outcome was a change in myocardial perfusion via SPECT analysis. Secondary outcomes included changes in exercise capacity, electrocardiographic changes during treadmill stress tests, and evaluation of adverse effects during training. Cinecoronariographies reports were collected for further cardiac status assessment.

Results: Of 394 patients, 22 with myocardial ischemia were analyzed (96% males, 61.5 ± 9.5 yr). Number of CR sessions ranged from 42 to 73. Stress-induced ischemia significantly decreased ($P = .019$), with improvements in exercise capacity, including absolute peak oxygen uptake (mL/min, $P = .027$), relative oxygen uptake (mL/kg/min, $P = .044$), maximum metabolic equivalent of task ($P = .019$), and exercise duration ($P < .001$). No adverse events occurred.

Conclusion: After a structured CR program of at least 3 months in patients with stable coronary artery disease and exercise-induced ischemia, there was a notable reduction in stress-induced ischemia and enhancements in exercise capacity, highlighting the safety and efficacy of CR in improving myocardial perfusion and exercise tolerance.

Key Words: cardiac rehabilitation • exercise capacity • myocardial ischemia • myocardial perfusion

KEY PERSPECTIVES

What is novel?

- This study elucidates the relationship between structured cardiac rehabilitation (CR) intervention and myocardial perfusion among patients with stable coronary artery disease (CAD) and exercise-induced myocardial ischemia.
- Employing cardiac single-photon emission computed tomography (SPECT) imaging, we conducted a comprehensive evaluation of myocardial perfusion changes pre- and post-participation in a CR program.
- Findings demonstrate a significant reduction in stress-induced ischemia post-intervention, highlighting the therapeutic efficacy of CR in improving myocardial perfusion.
- Improvements in cardiorespiratory fitness metrics underscore the multifaceted benefits of CR beyond enhancing myocardial perfusion.

What are the clinical and/or research implications?

- The outcomes of this study have profound clinical implications for managing stable CAD and exercise-induced myocardial ischemia.
- The demonstrated safety and efficacy of CR emphasize the importance of integrating exercise-based rehabilitation into the standard care for patients with CAD.
- Health care providers can leverage these findings to advocate for the widespread adoption of CR programs, optimizing patient outcomes and reducing disease burden.
- The observed improvements in myocardial perfusion and exercise capacity highlight the therapeutic potential of CR in mitigating CAD progression and enhancing cardiovascular health.

Author Affiliations: Deusto Physical Therapist, Physical Therapy Department, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, Donostia-San Sebastián, Spain (Mr Mazzucco and Dr Arbillaga-Etxarri); Rosario Cardiovascular Institute, Rosario, Argentina (Mr Mazzucco, Drs Pilón, López, Chichizola, Zapata, and López); Cardiopulmonary and Metabolic Rehabilitation Unit, Ammma, Donostia-San Sebastián, Spain (Mr Mazzucco); Department of Physical Therapy, University of Chile, Santiago, Chile (Mr Torres-Castro); Faculty of Physiotherapy, The University of A Coruña, A Coruña, Spain (Dr Lista-Paz); and Unidad de Cardiología Preventiva. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Toledo, Toledo, Spain (Dr Berenguel-Senén); Unidad de Rehabilitación Cardiopulmonar y metabólica, Ammma, Donostia-San Sebastián, Spain (Mr Mazzucco and Dr Arbillaga-Etxarri).

No funding was received for this study.

Myocardial ischemia, a common condition in chronic heart diseases, is defined by decreased blood flow to the heart muscle cells.¹ Its development in heart failure

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citation appears in the printed text and is provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (www.jcrjournal.com).

The authors declare no conflicts of interest.

Correspondence: Mazzucco, G PT, MSc Mundaitz Kalea, 50, Donostia, Gipuzkoa 20012 Spain (Guillermo.mazzucco@deusto.es).

Copyright © 2025 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/HCR.0000000000000924

frequently includes changes in coronary circulation, like coronary artery disease, vascular endothelial dysfunction, or microvascular impairment.^{2,3} Given its substantial influence on the cardiovascular system, effective interventions are crucial for enhancing clinical outcomes.⁴ Although percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting is advised for acute coronary artery disease, systematic reviews have indicated nonsignificant reductions in cardiovascular mortality for stable ischemic heart disease.⁵⁻⁸

Cardiac rehabilitation (CR) programs, emphasizing therapeutic exercise, are key non-pharmacological interventions for heart diseases.⁹ They offer benefits including reduced hospitalization, health care costs, mortality risk, and improved quality of life.^{10,11} Exercise promotes various improvements in endothelial function and coronary collateral vessel development.¹²⁻¹⁴ Coronary collateral perfusion is enhanced through exercise-induced pressure gradients and cellular proliferation, positively impacting blood flow and perfusion.¹⁵⁻¹⁹ However, the specific effects of exercise on coronary collateral circulation require further investigation.¹⁶

Myocardial perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) accurately quantifies myocardial blood flow and helps identify abnormal perfusion areas.^{20,21} This emerging test provides insights into how exercise influences coronary vascular collateralization and myocardial perfusion. Despite literature suggesting the role of exercise-induced hemodynamic changes, the precise mechanisms remain unclear. Therefore, our primary objective was to assess whether a structured CR program of at least 3 months affects myocardial perfusion in stable coronary artery disease with ischemia. Additionally, we aimed to analyze changes in exercise capacity and in the electrocardiogram (ECG) during and after treadmill stress tests and adverse events during training as secondary objectives.

METHODS

A retrospective observational study was conducted identifying patients enrolled in the CR program of the Cardiovascular Institute of Rosario from July 2016 to November 2021 with a diagnosis of chronic coronary syndrome, according to the 2019 European Society of Cardiology guidelines⁴ and exercise-induced myocardial ischemia. As inclusion criteria, patients had to meet the following conditions: (1) be over 18 years of age, (2) complete a minimum of at least 3 months of supervised CR following the minimum time recommendation of the American College of Cardiology and American Heart Association to be effective at reducing cardiovascular risks,^{22,23} and (3) have an SPECT showing inducible ischemia within one year prior to initiating the CR program and a second test no more than one year after completing the CR program. Patients who were hospitalized for acute coronary syndrome or underwent any myocardial revascularization intervention between the first and second cardiac SPECT were excluded from the analysis.

To select the sample, 2 investigators analyzed the records of patients who underwent rehabilitation and were diagnosed with chronic coronary syndrome. This involved reviewing electronic medical records. In addition, during this process, reports of pre-rehabilitation cinecoronariographies were collected. These cinecoronariography reports served as essential documentation to assess the baseline cardiovascular conditions of the participants before engaging in the CR program. The examination of these studies facilitated a comprehensive understanding of the cardiac status, enabling a deeper analysis of the impact of the rehabilitation intervention on patient cardiovascular health in

terms of coronary vascular collateralization and myocardial perfusion.

Once all the SPECT information was acquired, doctors of the nuclear medicine service conducted a new blinded analysis and interpretation of the studies, where the cardiologists were unaware of the patient identity and the order of the studies (pre-CR or post-CR). This methodology was employed to eliminate any potential bias in the interpretation of the results and to ensure the accuracy of the diagnosis.

The primary outcome was the change in myocardial perfusion compared between the cardiac SPECT I (related to pre-CR) and SPECT II (related to post-CR). Secondary outcomes were: (1) changes in cardiorespiratory fitness (CRF) through the indirect peak oxygen uptake estimated²² and metabolic equivalent of task (MET) calculated by the ergometer software ERGOView (Eccosur) based on the speed and grade of each stage, (2) ECG changes during and after the stress test on a treadmill, and (3) adverse events (such as cardiac arrhythmias, the necessity for hospital admission or emergency medical care, cardiac arrest, or death) during the CR sessions. During CR, adverse effects were documented during all training sessions by a cardiologist who should include this information in the electronic medical record. Then, the review of the electronic medical record of each patient was carried out retrospectively. Approval for this study was granted by the center's research ethical committee (042021).

SOCIODEMOGRAPHIC DATA AND PHYSICAL STRESS TEST

Prior to the stress evaluation, patients were asked about smoking habits, family history of cardiovascular disease, comorbidities, cardiovascular diseases, and functional class.^{24,25} After a complete physical exam, all patients executed an incremental exercise test on treadmill using the Bruce protocol until exhaustion.²⁶ The tests were conducted by cardiologists from the nuclear medicine service of the Cardiovascular Institute of Rosario and were done according to the Spanish Society of Cardiology guidelines.²⁷

MYOCARDIAL PERFUSION TEST

Patients were injected intravenously at rest with Tc 99m Sestamibi (8 mCi average dose, dose variation based on patient weight). Images were acquired 60 minutes after injection. Thereafter, the exercise stress test was performed and, at maximal or at least 85% of maximal heart rate, patients were injected with 24 mCi of Tc 99m Sestamibi. Images were acquired 30 minutes later.

Image Acquisition

Cardiac SPECT imaging was performed using 180-degree acquisition for 64 projections at 20 seconds per projection using standard energy windows for Tc-99m Sestamibi. No attenuation or scatter correction was used.

Image Interpretation

For the interpretation of all the perfusion studies, 2 experienced nuclear cardiologists performed a blinded analysis, working on an anonymized database and without knowing the order of the studies (pre- or post-CR). A semiquantitative 17-segment visual interpretation was performed using a 5-point scoring system (0 normal; 1 minimum; 2 mild; 3 moderate; 4 severe reduction of tracer uptake) (Supplemental Digital Content Figure 1 and Table 1, available at: <http://links.lww.com/JCRP/A575>). The differences in the number of segments with abnormal uptake (at rest and stress)

represented the extension of myocardial ischemia (Supplemental Digital Content Figure 2, available at: <http://links.lww.com/JCRP/A575>). The summed stress and rest scores were obtained by adding the scores of the 17 segments of the respective images. The sum of the differences between each of the 17 segments from these images was defined as the summed difference score, representing the severity of ischemia. Segments with fixed defects, likely due to infarcted areas, were included in the summed stress and rest scores but did not contribute to the summed difference score, as they do not exhibit changes between stress and rest conditions. Myocardial ischemia was also evaluated using Guido Germano's software (quantitative Gated SPECT and Perfusion SPECT [QGS, QPS]),^{28,29} and the Emory Toolbox's software (SCORE) (ECTb)³⁰ (Supplemental Digital Content Figure 3, available at: <http://links.lww.com/JCRP/A575>).

CR INTERVENTION

The program offered supervised training sessions 2 or 3 times per week, with flexibility for patients to choose based on their needs, as well as psychological and nutritional support. The training sessions were continuously supervised by a physiotherapist and a cardiologist, with an average duration of 60 minutes. Patients were trained initially with continuous ECG monitoring using telemetry (BeaTBeat®, WF400). The training method used for aerobic training was the interval training method with active recovery phases, where the maximum training intensity was prescribed individually based on the stress test performed previously and the patient risk. The intensity of aerobic training sessions followed the recommendations of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.³¹ According to these guidelines,³¹ the intensity ranges between 50% and 80% of the maximum heart rate reached in the stress test. However, for safety reasons, in those patients with a positive stress test with appearance of an ischemic threshold, training was planned with a maximum intensity of 10 to 15 beats per minute below the heart rate at the moment of the ischemic threshold or the rate-pressure product reached in that moment.³² Aerobic exercise involved alternating periods of high intensity with active rest. Initially, training sessions consisted of approximately 2 minutes of exercise followed by 2 minutes of rest. The duration and intensity of exercise were progressively increased up to 4 minutes, aiming to reach the target heart rate (10-15 beats per minute below the ischemic threshold). Patients also performed resistance training with different elements of overload. Resistance training was tailored based on the patient perceived muscular fatigue, as measured by the original Borg Scale. The training load or exercise difficulty was adjusted if patients reported a perception of less than 10 to 12 on the scale. The goal was to complete 4 sets of 12 repetitions for each muscle group, targeting a total of 4 to 5 muscle groups per session. Variability in program duration was due to accessibility issues and differences in health care coverage among patients. Despite attendance frequency, all sessions were conducted following fundamental training principles, ensuring quality and tailored rehabilitation for all participants.

STATISTICAL ANALYSES

Continuous variables are presented as mean \pm SD or as median and interquartile range, according to the distribution of each variable, checked by using the Shapiro-Wilk test. Categorical values are shown as absolute values and percentages. Paired *t*-tests or Wilcoxon tests were used to

explore differences between pre- and post-exercise tests and cardiac SPECT tests. Significant level was set at $P < .05$. Effect size (*r*) was also estimated using rank-biserial correlation and interpreted as small ($r < .3$), moderate ($r \geq .3$ to $\leq .5$), or large ($r > .5$).³³ All statistical analyses were performed using SPSS software version 26.0 for Windows (IBM).

RESULTS

Twenty-two patients with myocardial ischemia (96% male, 61.5 ± 9.5 yr) met the inclusion criteria from a total of 394 patients with different cardiopulmonary pathologies (eg, heart failure, post-surgical patients, chronic obstructive pulmonary disease, etc) from our service database. The median number of CR sessions attended was 51 (42, 73). Cinecoronariographic data were available for 21 patients before rehabilitation. A total of 6 patients (27%) exhibited stenosis $\geq 50\%$ in 1 vessel; 7 patients (32%) had stenosis $\geq 50\%$ in 2 vessels; 3 patients (14%) displayed stenosis $\geq 50\%$ in 3 vessels; and 5 patients (23%) had coronary arteries without a stenosis $\geq 50\%$. Complete sample characteristics are shown in Table 1.

In myocardial perfusion, when SPECT I and SPECT II were compared, a significant reduction of stress-induced ischemia was shown after CR in the number of segments of myocardium affected (2 pre vs 0 post, $P = .019$; $r = .75$) and the severity score of ischemia in those segments (1 pre vs 0 post; $P = .03$; $r = .69$) (Table 2). Likewise, the scores for SCORE and Guido Germano's software showed significant improvement after CR (2 pre vs 0 post, $P = .014$; $r = .80$ and 5 pre vs 0 post, $P < .001$; $r = .86$, respectively) (Table 2; Supplemental Digital Content Figure 4, available at: <http://links.lww.com/JCRP/A575>).

In the pre-post CRF comparison, statistically significant improvements were reported in the indirect oxygen uptake (absolute and relative values) and the maximum MET reached at the end of each exercise test ($P = .027$ and $P = .019$, respectively), in concordance with image change in cardiac SPECT studies. Likewise, a significant improvement in exercise capacity was observed by increasing the duration of the exercise test in the pre-post intervention comparison ($P < .001$).

Additionally, by examining the data from the SPECT I and SPECT II studies, we identified 7 patients who did not show hypoperfusion alterations in the second study and, consequently, no affected segments. These patients exhibited no signs of myocardial ischemia during the second study, indicating an improvement in myocardial perfusion after CR. Furthermore, it was observed that 2 patients who had ST-segment depression during the pre-CR exercise test and no resolution in the post-SPECT did not develop ECG changes in the post-CR stress test (both with ascending ST-segment depression on stress test 1 and pre-post rate pressure product 15 750 and 18 600 to 18 000 and 21 600, respectively). Furthermore, no adverse events were reported concerning the pathology or exercise performance during the period of CR.

DISCUSSION

This study found that the implementation of a CR program based on interval training method with active recovery phases method in patients with stable coronary artery disease and exercise-induced myocardial ischemia resulted in significant improvements in both myocardial perfusion and exercise capacity. Indeed, 7 patients demonstrated the resolution of myocardial ischemia following the completion of

Table 1
Baseline Characteristics of Patients With Chronic Coronary Syndrome and Inducible Myocardial Ischemia Participating in Cardiac Rehabilitation, 2016-2021 (N = 22)^a

Males/females	21 (96)/1 (5)
Age, yr	61.5 ± 9.5
Age range, yr (min-max)	45-79
BMI, kg/m ²	28.5 ± 3.6
BMI range, kg/m ² (min-max)	23.3-38.6
Smoking status (never/former/current)	9 (41)/10 (46)/3 (14)
Family history of cardiovascular diseases	4 (18)
Comorbidities	
Dyslipidemia	14 (64)
Hypertension	17 (77)
Obesity	6 (27)
Diabetes	7 (32)
Sedentary behavior ^b	9 (41)
Cardiovascular diseases	
Acute myocardial infarction	16 (73)
Coronary angioplasty	20 (91)
Myocardial revascularization surgery	3 (14)
Angina pectoris	17 (77)
Functional class ^c	
1	5 (23)
2	5 (23)
3	8 (36)
4	4 (18)
Coronary anatomy	
Without stenosis ≥50%	5 (23)
Stenosis ≥50% in 1 vessel	6 (27)
Stenosis ≥50% in 2 vessels	7 (32)
Stenosis ≥50% in 3 vessels	3 (14)
Missing	1 (5)
Time between event and onset of CR, d (min-max)	394 (32-766)
Number of CR sessions	51 (42, 73)
Range of number of CR sessions (min-max)	(24-184)
Pre-CR stress test	
Positive/negative stress test ^d	9 (41)/13 (59)
Post-CR stress test	
Positive/negative stress test ^d	6 (27)/16 (73)

Abbreviations: BMI, body mass index; CR, cardiac rehabilitation; max, maximum; min, minimum.

^aData are expressed as mean ± SD, median (IQR), or n (%), unless otherwise stated.

^bLess than 90 minutes of physical activity per week.

^cCanadian Cardiovascular Society classification.²⁵

^dPositive stress test alterations in the ECG or angina during/post-exercise test.

the CR program in the pre-post CR comparison measured by cardiac SPECT.

Previous research has demonstrated enhanced myocardial perfusion characteristics in individuals with chronic stable angina following exercise training.³⁴⁻³⁶ Our results are in line with what has been shown in the literature in programs

with shorter (8 to 12 weeks)³⁶ and long-term duration.³⁴ In the study conducted by Schuler et al,³⁵ the impact of dietary modification and a consistent exercise program over a 1-year duration was evaluated in patients with stable angina. The exercise group exhibited a 54% reduction in reversible ischemia, assessed by thallium scintigraphy, while no significant change was observed in the control group. Furthermore, Todd et al³⁷ studied 40 patients with chronic stable angina and observed a reduction in the extent of ischemia of 34% in the exercise group but no change in the control group. Like our study, these reports all support the value of physical exercise in improving myocardial perfusion in the context of ischemic heart disease. When considering possible mechanisms, the examination of these previous successful CR exercise interventions allows us to hypothesize that the possible mechanisms involved may be: (1) improvement in cardiac autonomic modulation, associated with the reduction of the rate pressure product at submaximal loads,³⁸ (2) increased recruitment of collateral vessels during exercise,³⁸⁻⁴⁰ and (3) increased myocardial perfusion due to an improved endothelial function⁴¹ and spontaneous changes in myocardial perfusion.

In our study, one of the most significant findings was the improvement in myocardial perfusion for 7 patients who initially exhibited a pathological SPECT (semiquantitative 17-segment visual interpretation). After completing the CR program, these patients showed no abnormalities in the post-CR SPECT. Indeed, 6 out of the 7 patients (one patient without coronary information) shared similar characteristics, characterized by the absence of left main coronary artery stenosis and the presence of lesions in 2 or more vessels ≥50%.

Moreover, concerning the stress test, 5 patients transitioned from having a positive pre-CR exercise testing, defined as alterations in the ECG or angina, to a negative post-CR stress test. In this regard, our findings are consistent with previous studies, such as that conducted by Ehsani et al,⁴² who demonstrated that the extent of ST-segment displacement was reduced after training at the same rate pressure product. These results suggest that intensive and prolonged training can reduce myocardial ischemia at the same or even higher double-product levels. However, more research is needed on this topic.

On the other hand, an improvement in CRF was observed, which influences other relevant aspects of the prevention and treatment of risk factors related to cardiac or metabolic pathologies.⁴³ This result is highly relevant, as is the improvement in myocardial perfusion, since the Cochrane Review of exercise-based cardiac CR for cardiac heart disease⁴⁴ supported the hypothesis that reductions in mortality may also be mediated via the indirect effects of exercise through improvements in atherosclerotic risk factors.³⁸ Moreover, the supervised exercise protocol of 3 months was shown to be safe in patients with stable coronary artery disease and exercise-induced myocardial ischemia. Previous studies have shown the safety of this type of exercise training protocol with different degrees of supervision or even carried out in home contexts.³⁴ However, regarding training methods, there is limited evidence on which type, duration, or intensity of exercise is best for improving myocardial perfusion. This study showed that a CR program based on interval training method with active recovery periods was safe and effective. However, other studies³³⁻³⁵ did not describe the training methods properly, so more research is needed to determine which type of specific training modalities may reflect better improvements in myocardial perfusion.

Table 2
Comparison of Exercise Test and SPECT Results at Baseline and After Cardiac Rehabilitation Participation in Patients With Chronic Coronary Syndrome and Inducible Myocardial Ischemia, 2016-2021 (N = 22)^a

	Pre-CR	Post-CR	P Value
Cardiac SPECT			
Number of ischemic segments	2 (0, 2.3)	0 (0, 1)	.019
Severity score of ischemia	1 (0, 3)	0 (0, 2)	.030
SCORE	2 (0, 4.7)	0 (0, 1.8)	.014
GG	5 (3.2, 8)	0 (0.5, 2)	< .001
Exercise test			
Time of the test, min	9.2 ± 2.2	10.6 ± 1.8	<.001
PPP ^b	23 176 ± 3874.2	21 504.5 ± 4622.4	.111
MET ^b	9.4 (6.9, 12)	12 (9.4, 12)	.019
Oxygen uptake (mL/min) ^{b,c}	3009 ± 800.6	3257.6 ± 795.7	.027
Oxygen uptake (mL/kg/min) ^c	36.3 ± 8.34	39.1 ± 7.74	.044
Basal HR (beats/min)	72.2 ± 11.2	70.8 ± 8.4	.572
Maximum HR (beats/min) ^b	140.2 ± 13.7	134.2 ± 23.7	.173

Abbreviations: GG, Guido Germano's software; HR, heart rate; MET, metabolic equivalent of task; PPP, rate pressure product; SCORE, Emory Toolbox's software; SPECT, single photon emission computed tomography.

^aData are expressed as median (IQR) or mean ± SD.

^bn = 20; 2 patients with pharmacological stress were excluded.

^cOxygen uptake was indirectly calculated with equations proposed by American College of Sports Medicine.²⁸

The present findings should be interpreted with consideration of the following limitations. First, the absence of a non-exercise control group is a significant limitation. This group should therefore be included in subsequent studies. Furthermore, the generalizability of our data is limited, mainly because 96% of our patients were men. Nevertheless, the observed distribution exhibits a slight elevation compared to the data reported in the existing literature; specifically, the last Cochrane review documented that 84% of the participants were male.⁴⁴ Thus, the inclusion of more women in future studies will help to determine if the external validity of the results observed so far increases. On the other hand, the sample size should be considered, especially in relation to the lack of detection of adverse events and the safety of the exercise protocol applied. Another limitation is that the cardiopulmonary exercise testing was not performed with gas analysis. Instead, we used indirect oxygen uptake (mL/min and mL/kg/min) and MET to assess exercise capacity. Although direct measurement of oxygen uptake and respiratory exchange ratio using gas analysis is considered the gold standard for assessing CRF,²² the use of the MET as an indicator of exercise capacity and even as a prognostic marker is widely demonstrated.⁴⁵ Finally, the production of spontaneous changes in myocardial perfusion is a possibility that we cannot control given the absence of a control group.

In turn, the present study has several strengths that contribute to the validity of its findings. First, the patients

were selected based on well-established and widely accepted diagnostic criteria for chronic coronary syndrome according to the 2019 European Society of Cardiology guidelines.⁴ Second, the use of cardiac SPECT imaging in all patients before and after CR is a major strength of this study as SPECT is a widely accepted and accurate method for measuring myocardial perfusion and detecting ischemia and is considered the gold standard for diagnosing coronary artery disease. By employing SPECT to evaluate changes in myocardial perfusion, this study was able to provide robust and reliable data on the efficacy of CR in improving cardiovascular health. Furthermore, the blinded analysis and interpretation of SPECT images by 2 nuclear cardiologists of the nuclear medicine service helped to eliminate potential bias in the interpretation of the results and ensure the accuracy of the diagnosis, adding further strength to the study. Third, the study population was homogeneous, consisting of patients with chronic coronary syndrome and exercise-induced myocardial ischemia who underwent supervised CR, and none of those patients had undergone any myocardial revascularization intervention or hospitalization for acute coronary syndrome during the period analyzed, which minimized the potential confounding effect of any procedure that could have improved myocardial perfusion.

The main findings of this study have important clinical implications. The significant reduction in the number and severity of myocardial segments and the improvements in CRF indicate that supervised CR can lead to improvements that may translate into a reduced risk of adverse cardiovascular events for patients with chronic coronary syndrome. The resolution of myocardial ischemia analyzed with the SPECT test in 7 patients and the resolution of ECG abnormalities during exertion in 2 patients following the supervised CR program is a particularly promising finding, as it suggests that this type of rehabilitation may have a therapeutic effect on underlying cardiac pathophysiology.

CONCLUSIONS

The implementation of a CR program based on interval training method with active recovery phases in patients with stable coronary artery disease and exercise-induced myocardial ischemia resulted in significant improvements in both myocardial perfusion and exercise capacity. These findings demonstrate the effectiveness of CR in reducing ischemic burden and enhancing CRF in this population. Furthermore, the results of this study support the recommendation for the inclusion of CR as a complementary therapy in the management of patients with stable coronary artery disease and myocardial ischemia. Finally, our study found that the implementation of a training program in this cohort of patients did not result in any adverse effects. Future research should aim to further investigate the long-term effects of CR and potential additional benefits on other cardiovascular risk factors.

REFERENCES

- Pagliari BR, Cannata F, Stefanini GG, Bolognese L. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25(1):53-65. doi:10.1007/s10741-019-09831-z
- Gunata M, Parlakpinar H. A review of myocardial ischaemia/reperfusion injury: pathophysiology, experimental models, biomarkers, genetics and pharmacological treatment. *Cell Biochem Funct.* 2021;39(2):190-217. doi:10.1002/cbf.3587
- Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on

- 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):741–755. doi:10.1093/cvr/cvaa003
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
 5. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):964–976. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.053.
 6. Soares A, Boden WE, Hueb W, et al. Death and myocardial infarction following initial revascularization versus optimal medical therapy in chronic coronary syndromes with myocardial ischemia: a systematic review and meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(2):e019114. doi:10.1161/JAHA.120.019114
 7. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, Hochman JS. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 2020;142(9):841–857. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.120.048194
 8. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(45):4638–4651. doi:10.1093/eurheartj/ehab246
 9. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, et al. Cardiac rehabilitation for patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1454–1469. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.030
 10. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(5):460–495. doi: 10.1177/2047487320913379
 11. Chen YC, Tsai JC, Liou YM, Chan P. Effectiveness of endurance exercise training in patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017;16(5):397–408. doi: 10.1177/1474515116684407
 12. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342(7):454–460. doi:10.1056/NEJM200002173420702
 13. Wu G, Hu Y, Ding K, Li X, Li J, Shang Z. The effect of cardiac rehabilitation on lipid levels in patients with coronary heart disease. A systematic review and meta-analysis. *Glob Heart*. 2022;17(1):83. doi: 10.5334/gh.1170
 14. Santos FV, Chiappa GR, Ramalho SHR, et al. Resistance exercise enhances oxygen uptake without worsening cardiac function in patients with systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018;23(1):73–89. doi:10.1007/s10741-017-9658-8
 15. Zimarino M, D'Andreanmatteo M, Waksman R, Epstein SE, De Caterina R. The dynamics of the coronary collateral circulation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(4):191–197. doi:10.1038/ncardio.2013.207
 16. Ambrogetti R. The effects of exercise on coronary collateral circulation: a review. *Cureus*. 2022;14(12):e32732. doi:10.7759/cureus.32732
 17. Pohl T, Wustmann K, Zbinden S, et al. Exercise-induced human coronary collateral function: quantitative assessment during acute coronary occlusions. *Cardiology*. 2003;100(2):53–60. doi:10.1159/000073039
 18. Zbinden R, Zbinden S, Meier P, et al. Coronary collateral flow in response to endurance exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):250–257.
 19. Lin S, Lu X, Chen S, et al. Human coronary collateral recruitment is facilitated by isometric exercise during acute coronary occlusion. *J Rehabil Med*. 2012;44(8):691–695. doi:10.2340/16501977-0989
 20. Waller AH, Blankstein R, Kwong RY, Di Carli MF. Myocardial blood flow quantification for evaluation of coronary artery disease by positron emission tomography, cardiac magnetic resonance imaging, and computed tomography. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(5):483. doi: 10.1007/s11886-014-0483-6
 21. Russell RR, Zaret BL. Nuclear cardiology: present and future. *Curr Probl Cardiol*. 2006;31(9):557–629. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2006.05.002
 22. Swain DP, Brawner CA, Medicine AC of S. ACSM's *Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
 23. Riebe D, Franklin BA, Thompson PD, et al. Updating ACSM's recommendations for exercise preparticipation health screening. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(11):2473–2479. doi:10.1249/MSS.0000000000000664
 24. American Heart Association. Classes and Stages of Heart Failure. Published 2023. Accessed January 23, 2024. <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>
 25. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002;18(4):371–379.
 26. Bires AM, Lawson D, Wasser TE, Raber-Baer D. Comparison of Bruce treadmill exercise test protocols: is ramped Bruce equal or superior to standard Bruce in producing clinically valid studies for patients presenting for evaluation of cardiac ischemia or arrhythmia with body mass index equal to or GRE. *J Nucl Med Technol*. 2013;41(4):274–278. doi: 10.2967/jnmt.113.124727
 27. Arós (Coordinador) F, Boraita (Coordinadora) A, Alegria E, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en pruebas de esfuerzo. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(8):1063–1094. doi:10.1016/S0300-8932(00)75210-9
 28. Germano G, Kavanagh PB, Waechter P, et al. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. I: technical principles and reproducibility. *J Nucl Med*. 2000;41(4):712–719.
 29. Sharir T, Germano G, Waechter PB, et al. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. II: validation and diagnostic yield. *J Nucl Med*. 2000;41(4):720–727.
 30. Van Train KF, Areea J, Garcia EV, et al. Quantitative same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi SPECT: definition and validation of stress normal limits and criteria for abnormality. *J Nucl Med*. 1993;34(9):1494–1502.
 31. Price KJ, Gordon BA, Bird SR, Benson AC. A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: is there an international consensus? *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(16):1715–1733. doi: 10.1177/2047487316657669
 32. Juneau M, Roy N, Nigam A, Tardif JC, Larivée L. Exercise above the ischemic threshold and serum markers of myocardial injury. *Can J Cardiol*. 2009;25(10):e338–41. doi: 10.1016/S0828-282X(09)07018-4
 33. Wendt HW. Dealing with a common problem in social science: a simplified rank-biserial coefficient of correlation based on the U statistic. *Eur J Soc Psychol*. 1972;2(4):463–465. doi: 10.1002/ejsp.2420020412
 34. Kendziorra K, Walther C, Foerster M, et al. Changes in myocardial perfusion due to physical exercise in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(7):813–819. doi:10.1007/s00259-005-1768-1
 35. Schuler G, Schlierf G, Wirth A, et al. Low-fat diet and regular, supervised physical exercise in patients with symptomatic coronary artery disease: reduction of stress-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1988;77(1):172–181. doi:10.1161/01.CIR.77.1.172
 36. El Demerdash S, Khorshid H, Salah I, Abdel-Rahman MA, Salem AM. Cardiac rehabilitation improves the ischemic burden in patients with ischemic heart disease who are not suitable for revascularization. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv*. 2015;16(5):280–283. doi: 10.1016/j.carrev.2015.05.001
 37. Todd IC, Bradnam MS, Cooke MB, Ballantyne D. Effects of daily high-intensity exercise on myocardial perfusion in angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1991;68(17):1593–1599. doi: 10.1016/0002-9149(91)90315-C
 38. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(10):682–692. doi:10.1016/j.amjmed.2004.01.009
 39. Möbius-Winkler S, Uhlemann M, Adams V, et al. Coronary collateral growth induced by physical exercise: results of the impact of intensive exercise training on coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease (EXCITE) trial. *Circulation*. 2016. 133(15):1438–1448. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016442

40. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;57(5):443–453. doi: 10.1016/j.pcad.2014.10.006
41. Manresa-Rocamora A, Ribeiro F, Casanova-Lizón A, Flatt AA, Sarabia JM, Moya-Ramón M. Cardiac rehabilitation improves endothelial function in coronary artery disease patients. *Int J Sports Med.* 2022;43(11):905–920. doi: 10.1055/a-1717-1798
42. Ehsani AA, Heath GW, Hagberg JM, Sobel BE, Holloszy JO. Effects of 12 months of intense exercise training on ischemic ST-segment depression in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1981;64(6):1116–1124. doi: 10.1161/01.CIR.64.6.1116.
43. Fitza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(12):731–743. doi:10.1038/s41569-018-0065-1
44. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD001800. doi:10.1002/14651858.CD001800.pub4
45. Harb SC, Bhat P, Cremer PC, et al. Prognostic value of functional capacity in different exercise protocols. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(13):e015986–e015986. doi:10.1161/JAHA.119.015986

ANEXO 2. INFORMACIÓN SOBRE EL ANÁLISIS DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

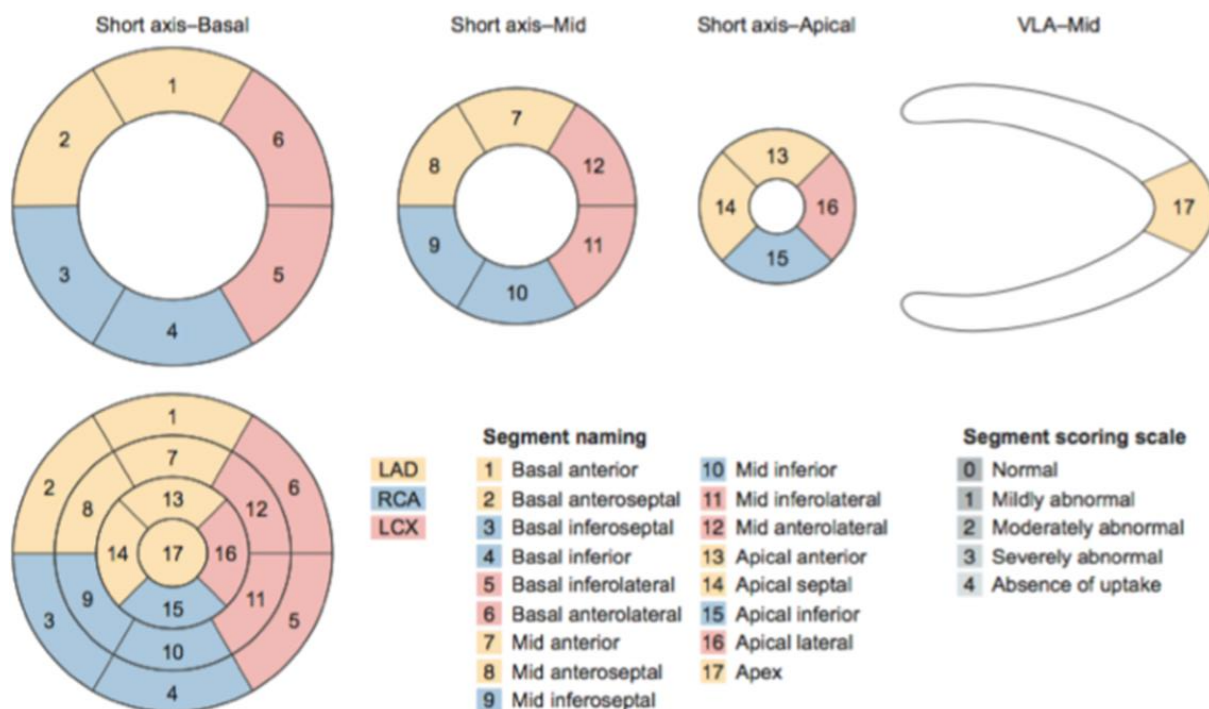
La severidad y extensión de la isquemia fueron evaluadas mediante el análisis de la perfusión miocárdica. La magnitud global de la anomalía en la perfusión miocárdica se expresó en términos de extensión (tamaño del defecto de perfusión), severidad de la isquemia o una combinación de ambas (puntajes segmentarios sumados de perfusión).

- **Severidad del defecto de perfusión:** Para determinar la severidad de la isquemia miocárdica, nuestros cardiólogos nucleares utilizaron una escala de cinco puntos (I). Anexo Tabla 1.
- **Extensión del defecto de perfusión:** Las diferencias en el número de segmentos miocárdicos afectados por la isquemia entre las imágenes en reposo y las imágenes bajo estrés fueron identificadas mediante el modelo de 17 segmentos (II). Anexo Figura 1.

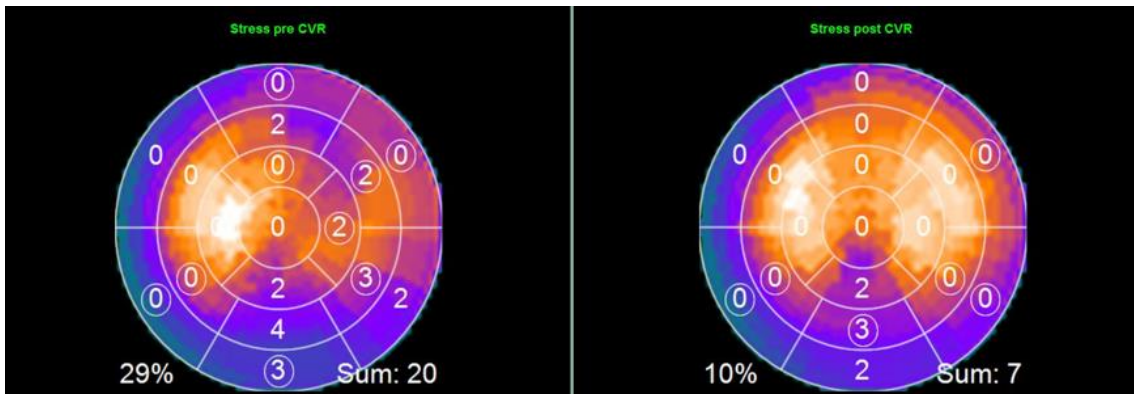
ANEXO - TABLA 1. LA ESCALA DE CINCO PUNTOS PARA LA PUNTUACIÓN I.

Categoría	Puntuación
Perfusión normal	0
Reducción leve en los recuentos (10%- <25%)	1
Reducción moderada en los recuentos (25%-50%)	2
Reducción severa en los recuentos ($\geq 50\%$)	3
Ausencia de captación del radiofármaco	4

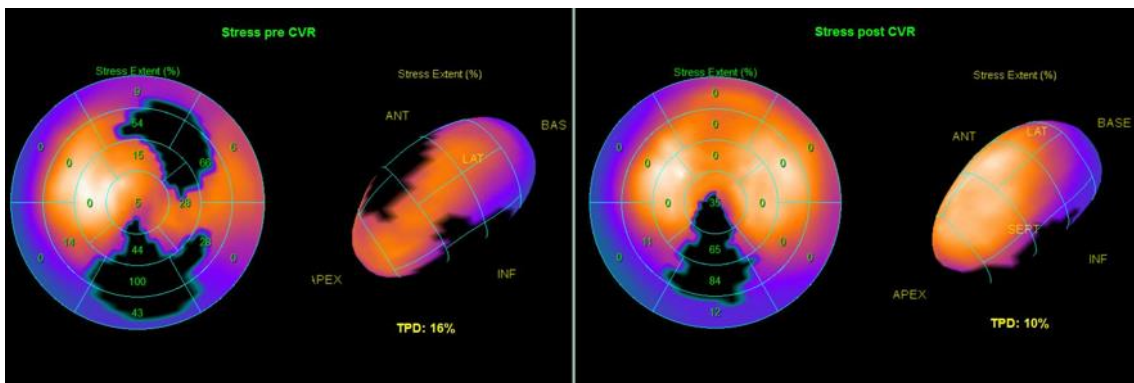
ANEXO - FIGURA 1. EL MODELO SEMICUANTITATIVO DE 17 SEGMENTOS SE REALIZÓ UTILIZANDO UN SISTEMA DE PUNTUACIÓN DE 5 PUNTOS (II).



ANEXO - FIGURA 2. MODELO SEMICUANTITATIVO DE 17 SEGMENTOS UTILIZANDO EL SOFTWARE EMORY TOOLBOX (SCORE) REALIZADO EN UN PACIENTE DE NUESTRA POBLACIÓN.



ANEXO - FIGURA 3. IMÁGENES DE UN PACIENTE DE NUESTRA POBLACIÓN UTILIZANDO EL SOFTWARE DE GUIDO GERMANO. SE DETERMINA EL DEFECTO TOTAL DE PERFUSIÓN (TPD) EN AMBOS ESTUDIOS DE ESTRÉS.



22.2 Estudio 2

1. *Is non-invasive ventilation effective in improving exercise capacity in patients with cardiac heart failure?: A systematic review and meta-analysis*

ANEXO 3. REGISTRO DEL PROTOCOLO EN PROSPERO

Is non-invasive ventilation (NIV) effective in improving the exercise capacity in patients with cardiac heart failure (CHF)?

Guillermo Andres Mazzucco, Santiago Larrateguy, Luis Vasconcello Castillo, Rodrigo Torres Castro, Elena Gimeno Santos, Jordi Vilaró Casamitjana, Isabel Blanco V, Ane Arbillaga Etxarri, Leire Mendiluce Ochandorena, Leonardo Intelangelo, Carlos Cagnone

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Guillermo Andres Mazzucco, Santiago Larrateguy, Luis Vasconcello Castillo, Rodrigo Torres Castro, Elena Gimeno Santos, Jordi Vilaró Casamitjana, Isabel Blanco V, Ane Arbillaga Etxarri, Leire Mendiluce Ochandorena, Leonardo Intelangelo, Carlos Cagnone. Is non-invasive ventilation (NIV) effective in improving the exercise capacity in patients with cardiac heart failure (CHF)?. PROSPERO 2024 Available from <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42022350960>

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title

Is non-invasive ventilation (NIV) effective in improving the exercise capacity in patients with cardiac heart failure (CHF)?

Original language title

¿Es efectiva la ventilación no invasiva (VNI) para mejorar la capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca (ICC)?

Review objectives

Is non-invasive ventilation (NIV) effective in improving the exercise capacity in patients with cardiac heart failure (CHF)?

Keywords

Cardiac, Exercise capacity, Heart Failure, Non invasive ventilation, Rehabilitation

Searches

We will conduct a systematic review of the literature to identify manuscripts that investigate the effect of NIV in patients with CHF. Only articles in English will be considered. The search strategy will be performed again before the final analysis.

We will review the Embase, PubMed/MEDLINE, CENTRAL, SciELO and Scopus databases with the followings terms:

For condition: (Heart failure) OR (heart diseases) OR (cardiac insufficiency)

For intervention: (Non-invasive ventilation) OR (bilevel) OR (Bipap)

For outcome: (exercise capacity) OR (exercise tolerance) OR (oxygen uptake) OR (oxygen consumption) OR (cardiopulmonary exercise test) OR (six-minute walk test) OR (6MWT) OR (Shuttle walking test) OR (aerobic exercise) OR (exercise test) or (Heart rate variability) OR (functional capacity) OR (endurance capacity) OR (heart rate recovery)

The terms selected will be combined using Boolean logical operators (OR, AND, NOT). Also, we will make a manual search of the references included in the selected articles.

All references will be analyzed in the Rayyan web software.

Eligibility criteria

We will find:

Original investigations

Patients with a diagnosis of CHF

Use of objective instruments of evaluation (i.e. cardiopulmonary exercise test)

We will include articles without language restriction.

Study design

We will include Clinical trials and articles in peer-reviewed journals, with a comparison with and without NIV

ELIGIBILITY CRITERIA

Condition or domain being studied

Cardiac Heart Failure (CHF)

Population

Adults with a diagnosis of CHF

CHF diagnosed according to international guidelines.

Intervention(s) or exposure(s)

We will include studies that included exercise test with and without NIV

Comparator(s) or control(s)

No NIV

Context

Eligibility criteria

We will find:

Original investigations

Patients with a diagnosis of CHF

Use of objective instruments of evaluation (i.e. cardiopulmonary exercise test)

We will include articles without language restriction.

OUTCOMES TO BE ANALYSED

Main outcomes

Oxygen consumption (VO₂): Peak or maximum
 Maximum workload (W_{max})
 Endurance time
 Dyspnea
 Fatigue
 6MWD
 Heart rate variability
 Reason for stopping the aerobic evaluation

Measures of effect

Mean difference (MD) or standard mean difference (SMD) will be extracted from continuous outcomes, risk ratio (RR) or odds ratio (OR) from dichotomous outcomes, if any.

Additional outcomes

Heart rate (HR): maximum, recovery and variability
 Pulse oxygen saturation (SpO₂)

Measures of effect

Mean difference (MD) or standard mean difference (SMD) will be extracted from continuous outcomes, risk ratio (RR) or odds ratio (OR) from dichotomous outcomes, if any.

DATA COLLECTION PROCESS

Data extraction (selection and coding)

To minimise the bias, we will follow the guidelines of the Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Intervention for the data extraction and analysis. Two authors (GM-SL) will independently search, obtain and extract data. Any disagreement between 2 reviewers will be subject to another author (RTC) for the final decision.

Risk of bias (quality) assessment

Two review authors (GM-SL) will work independently to extract data from included studies. All included studies will be assessed for internal validity using a checklist. We will use the Cochrane bias tool. The scoring will be compared and discrepancies will be sorted by a third reviewer (LV).

PLANNED DATA SYNTHESIS

Strategy for data synthesis

The data will be synthesised and presented as a narrative. We will provide summaries of intervention effects for each study by calculating risk ratios or standardised mean differences.

We will pool the results using a random-effects meta-analysis, with standardised mean differences for continuous outcomes and risk ratios for binary outcomes, and calculate 95% confidence intervals and two sided P values for each outcome. Heterogeneity between the studies in effect measures will be assessed using both the I² test and the I² statistic. We will consider an I² value greater than 50% indicative of substantial heterogeneity. If no significant heterogeneity is observed (P > 0.1 and I² < 50%), the meta-analysis will be performed using the generic inverse variance method and a fixed-effect model, but if significant heterogeneity is detected (P < 0.1 and I² ≥ 50%), we will either provide a narrative overview, or a random-effects model will be used, but the results interpreted cautiously"

Analysis of subgroups or subsets

Not planned

Autor, año	Protocolo	Duración del ejercicio	Distancia (mts)	Resultados		Otros resultados
				Disnea	Fatiga	
Da Silva Lima, E et al. (2011)	Estudio de evaluación	NO	Intergrupo - GI vs GC: p < 0.05	Intergrupo - GI vs GC: p < 0.05	NR	SpO2%: Intergrupo - GI vs GC (p < 0.05) CL: Intergrupo - GI vs GC (p < 0.05) DP: Intergrupo - GI vs GC (p < 0.05) Durante ejercicio: VCO2: Intergrupo - GI vs GC p < 0.05 Final del ejercicio: VO2 recuperación τ: p < 0.05 MRT [desoxi-Hb + Mb]τ: p < 0.05 GCO τ: p < 0.05
Borghi-Silva, A et al. (2021)	Estudio de evaluación	Intergrupo - GI vs GC: p < 0.05	NO	Intergrupo - GI vs GC: p > 0.05	Intergrupo - GI vs GC: p > 0.05	PRCC 75% FC: p < 0.05
Reis, H et al. (2014)	Estudio de evaluación	PRCC 50%: p > 0.05 / PRCC 75%: p < 0.05	NO	p > 0.05	p > 0.05	Reposo: FC, PAS, PAD: GI vs GC p < 0.05 Ejercicio: FC pico: GI vs GC p < 0.05
Chermont, S et al. (2009)	Estudio de evaluación	NO	Intragupo GI: p < 0.05 Intragupo GC: p > 0.05 Intergrupo: p < 0.05	NR	NR	Fin del ejercicio constante: f, Pes inspiratorio pico, Pes/Plmax, Pes tidal (PS): p < 0.05 Durante isotiempo: VO2, Pes tidal, Pes inspiratorio pico, Pes/Plmax, TTIdyn, WOB: p < 0.05
O'donnell, D et al. (1999)	Estudio de evaluación	PS y CPAP: p < 0.05	NO	p > 0.05	PS: p < 0.05	NO
Gomes Neto, M et al. (2018)	Estudio de evaluación	NO	Intragupo GI: p < 0.05 Intragupo GC: p > 0.05 Intergrupo: p < 0.05	p < 0.05	NR	FVC: ↑16% p < 0.05 FEV1: ↑14% p < 0.05
Wittmer, V et al. (2006)	Estudio de entrenamiento 14 sesiones, caminata y ejercicios respiratorios	NO	Intragupo GI: ↑ 28% p < 0.05 Intragupo GC: p > 0.05 Intergrupo: p < 0.05	NR	NR	Calidad de vida, CVF, FEV1, Plmax, PEmax: Intergrupo p < 0.05
Souza Bittencourt, H et al. (2017)	Estudio de entrenamiento 30 sesiones, aeróbico y resistencia	NO	GI y GC: p < 0.05 Intergrupo: p < 0.05	p < 0.05	NR	

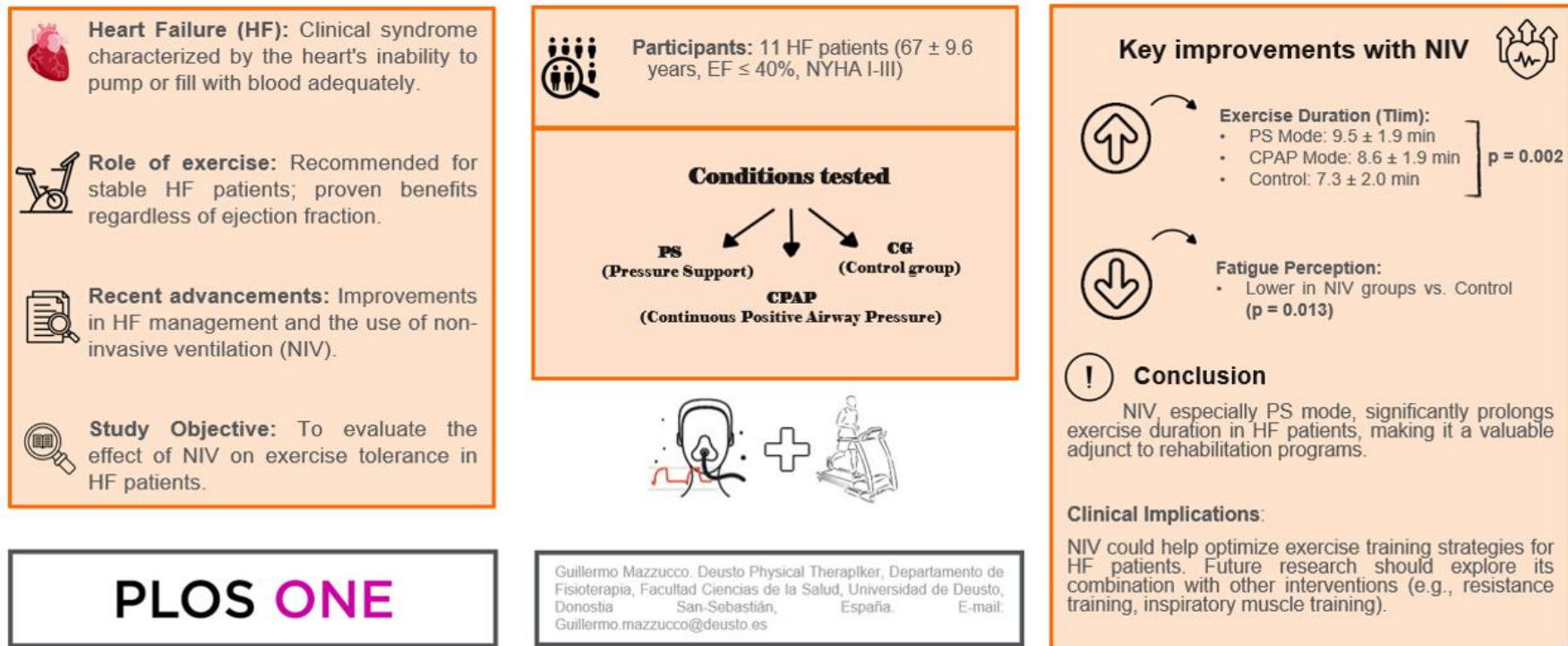
GI: Grupo de Intervención; GC: Grupo Control; HR: Frecuencia Cardíaca; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; VO2: Consumo de Oxígeno; VCO2: Producción de Dióxido de Carbono; τ: Constante de Tiempo; MRT: Tiempo de Repetición Máxima; f: Frecuencia Respiratoria; Pes: Presión Esofágica; Plmax: Presión Inspiratoria Máxima; PEmax: Presión Espiratoria Máxima; PRCC: Prueba de Resistencia a Carga Constante; SpO2: Saturación de Oxígeno; CL: Concentración de Lactato; DP: Doble Producto; TTIdyn: Tiempo de Volumen Corriente Dinámico; WOB: Trabajo Respiratorio; NR: No Reportado; PS: Presión Soporte; CPAP: Presión Positiva Continua en la Vía Aérea.
Los datos se muestran como media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico), n (%). p < 0.05 indica una diferencia significativa intragrupo o intergrupo.

ANEXO - TABLA 2. INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

ANEXO - FIGURA 4. ABSTRACT GRÁFICO DEL ESTUDIO

Is non-invasive ventilation effective in improving the exercise capacity in patients with cardiac heart failure?: A Randomised Crossover Trial

Non-invasive ventilation (NIV), particularly in pressure support (PS) mode, significantly improves exercise tolerance in heart failure (HF) patients by increasing exercise duration and reducing fatigue perception.



22.3 Estudio 3

ANEXO 4. ARTICULO PUBLICADO "IS NON-INVASIVE VENTILATION EFFECTIVE IN IMPROVING THE EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH CARDIAC HEART FAILURE?: A RANDOMISED CROSSOVER TRIAL" EN REVISTA INDEXADA.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Results

A total of 11 patients (mean age: 67 ± 9.6 years) completed the study. Exercise duration was significantly longer in the pressure support group (9.8 ± 6.2 minutes) compared to the CPAP group (8.9 ± 6.0 minutes) and the control group (7.3 ± 6.2 minutes) ($p = 0.043$). No significant differences were found in average heart rate (HR), final HR, or oxygen saturation (SpO_2) between the groups ($p > 0.05$). Similarly, dyspnea and leg fatigue (modified Borg scale) showed no statistically significant differences between conditions ($p > 0.05$).

Conclusion

The use of NIV, particularly the PS mode, during exercise significantly improved exercise duration in patients with HF compared to CPAP or no ventilatory support.

Clinical Trial Registration

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05433610

Introduction

Heart failure (HF) is a clinical syndrome characterized by the heart's inability to pump or fill with blood effectively, leading to inadequate cardiac output and compensatory neuro-hormonal activation and increased left ventricular filling pressure [1]. This condition represents a major global health burden, with an estimated 64.3 million individuals affected worldwide in 2017 [2]. In the United States alone, approximately 6.7 million people over the age of 20 have HF, a number projected to rise to 11.4 million by 2050 [3].

The management of HF includes pharmacological treatments (ACE inhibitors, beta-blockers, diuretics) [4], lifestyle modifications (low-sodium diet, regular exercise, weight management) [5], and medical interventions such as implantable cardioverter defibrillators (ICDs), cardiac resynchronization therapy (CRT), left ventricular assist devices (LVADs), and heart transplantation [6]. Additionally, exercise training is strongly recommended as a key non-pharmacological therapy [7].

Clinical guidelines endorse exercise rehabilitation for clinically stable HF patients, regardless of their ejection fraction, emphasizing its safety and effectiveness in improving quality of life, functional capacity, and reducing HF-related hospitalizations [8,9]. An Expert Panel emphasize that exercise training and other components of cardiac rehabilitation (CR) are both safe and beneficial for patients with HF and these interventions lead to significant improvements in quality of life, functional capacity, exercise performance, and a reduction in HF-related hospitalizations [10].

Non-invasive ventilation (NIV) has emerged as a promising adjunct to exercise training in patients with HF. By improving ventilatory mechanics, reducing respiratory discomfort, and decreasing cardiac workload, NIV may enhance oxygen delivery and exercise tolerance [11–13]. Although several studies have explored its benefits, direct comparisons between different NIV modalities during exercise remain limited [14,15]. Further research could help refine personalized rehabilitation strategies, allowing patients to achieve higher exercise intensities and improved functional exercise capacity.

Therefore, the aim of this study was to evaluate and compare the effects of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) and Pressure Support (PS) on exercise performance in patients with HF with reduced ejection fraction (HFrEF). Unlike previous studies, we used a randomized crossover design to directly assess both NIV modalities under controlled conditions during exercise. This approach provides novel insights that may inform more personalized and effective rehabilitation strategies for this population.

Materials and methods

Subjects and design

Study preregistration, including original hypothesis, description of primary and secondary outcomes, and sample size consideration, is available at ClinicalTrials.gov (identifier: NCT05433610). For this crossover randomised controlled trial patients diagnosed with HFrEF were recruited between April 29, 2022, and July 18, 2022. All participants completed their testing procedures within this same period, typically over four separate visits. Eligible participants were required to meet the following inclusion criteria: (1) age \geq 18 years, (2) ejection fraction \leq 40% as demonstrated by echocardiography (within the last six months), (3) New York Heart Association (NYHA) functional class I – III and (4) clinical stability, defined as no hospitalizations in the four weeks prior to study initiation. Patients were excluded if they had at least one of the following conditions: (1) respiratory disease (Chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease or pulmonary hypertension) (2) unstable angina or significant arrhythmias (hemodynamic instability or recent medical intervention, such as sustained ventricular tachycardia, high-degree AV block, or uncontrolled atrial fibrillation (>100 bpm at rest)) (3) myocardial infarction within the last three months, (4) primary valve disease, or anemia (hemoglobin < 13 g/dl for men or < 12 g/dl for women), (5) current smokers or ex-smokers of less than one year, (6) cognitive impairment preventing accurate understanding of evaluations and/or (7) any neuromuscular or osteoarticular condition limiting test performance.

During the initial assessment, all patients were confirmed to be clinically stable and appropriately managed with medical therapy at least two months. An independent physician conducted the evaluations. All volunteers received both written and verbal descriptions of the procedures and provided signed written informed consent before participation. No exemptions from informed consent were granted by the ethics committee. The study was approved by the Bioethics Committee of Hospital Italiano (approval no. 30/21), and the Declaration of Helsinki was respected.

This randomized crossover trial is reported following the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines for randomized trials, including its extension for crossover trials, to ensure methodological transparency and reproducibility [16].

Experimental procedure

Exercise testing and non-invasive ventilation protocol. During subsequent visits, participants underwent a ramp-incremental exercise test followed by three high-intensity constant work rate tests (CWRT) at 85% of the maximal aerobic speed reached during the incremental test. The order of the three CWRT conditions was randomized using a table of random numbers and included: 1) CWRT with Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), 2) CWRT with Pressure Support (PS), and 3) CWRT without non-invasive ventilation (Control group). To minimize selection bias, the allocation sequence was concealed from the investigators enrolling participants until the moment of assignment. Randomization was managed by an independent third-party researcher, and participants were blinded to the NIV mode applied, while assessors were aware of the intervention during testing.

Incremental exercise test protocol. Participants completed a ramp-incremental treadmill test to determine their maximal aerobic speed and maximum slope achieved. All evaluations were conducted by cardiologists from the cardiovascular rehabilitation unit, following American Heart Association guidelines [17].

After a standardized warm-up phase, the incremental protocol began at 3 km/h, with speed increasing by 0.5 km/h every minute until volitional exhaustion. The test was terminated if participants exhibited any of the following clinical signs or symptoms: angina pectoris (subjective chest pain consistent with myocardial ischemia), severe dyspnea (Borg scale ≥ 9), nausea or presyncope, cyanosis (noted by clinician), a drop in oxygen saturation below 90%, or arrhythmias identified by real-time ECG monitoring.

Maximal aerobic speed was defined as the highest speed and slope tolerated for a full 1-minute stage. Data were collected every minute during exercise and at 1, 2, 3, and 6 minutes post-exercise recovery. Monitored variables included blood pressure (BP), oxygen saturation (SpO₂), heart rate (HR), dyspnea, and lower limb fatigue, assessed using the modified Borg scale.

CWRT protocol and NIV administration. Following maximal exercise testing, participants were randomly assigned to perform three CWRT sessions on separate days, with a minimum 48-hour rest period between sessions. Exercise intensity was set at 85% of the maximal aerobic speed and slope achieved during the incremental test. The primary outcome was time to exhaustion (T_{lim}).

Each CWRT session was performed under one of three conditions: (1) CPAP condition, where Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) was set at 5 cmH₂O (ResMed AirCurve 10); (2) PS condition, where Pressure Support (PS) was applied with an inspiratory positive airway pressure (IPAP) of 10 cmH₂O and an expiratory positive airway pressure (EPAP) of 5 cmH₂O (ResMed AirCurve 10) and (3) Control group, in which participants exercised without NIV. In all sessions, NIV was administered via an oronasal mask.

Before each CWRT, participants rested for 5 minutes to establish baseline values, including HR, BP, SpO₂, dyspnea, and lower limb fatigue (Borg scale, 0–10). During this period, NIV was applied in the CPAP and PS conditions, while in the control condition, participants rested without NIV.

During the CWRT, HR, SpO₂, dyspnea, and lower limb fatigue were recorded every minute. These variables were also assessed for 3 minutes post-exercise. Additionally, participants reported their overall comfort with NIV and provided reasons for stopping the exercise (e.g., dyspnea or fatigue). Further details on randomization are presented in [Fig 1](#).

Statistical analysis

The sample size calculation was based on the maximum time achieved in the CWRT, selected as the primary outcome due to its high sensitivity in detecting changes following both pharmacological and non-pharmacological interventions, as well as its widespread use in clinical trials. Based on previous literature, a minimum detectable difference of 100 seconds was established [15]. The sample size was determined using a paired t-test for repeated measures, considering a difference of 1.4 minutes (84 seconds) among conditions (PS, CPAP, and no ventilatory support). A power analysis performed using G-Power (3.1.9.2 software) indicated that a sample of 12 participants would be required to achieve a statistical power of 0.80, with an alpha level of 0.05.

A descriptive analysis was conducted to explore and summarize the main characteristics of the data. Quantitative variables were reported with means and standard deviations or, in the case of asymmetric distributions, with median and interquartile range (IQR). Qualitative or categorical variables were presented as absolute and relative frequency distributions (percentages). To study differences in the outcome variable across different study groups, repeated measures ANOVA or the Friedman test was used, depending on whether the data met the normality assumption. For pairwise comparisons, the Wilcoxon test was applied. All statistical analyses were performed using the open-source statistical software R [18] version 4.4.1 with a significance level of 95%. Specifically, the tidyverse [19] and ggplot2 [20] packages were used for data handling and data visualization, the compareGroups [21] package was used for the initial descriptive statistical analysis and rstatix [22] package for hypothesis testing.

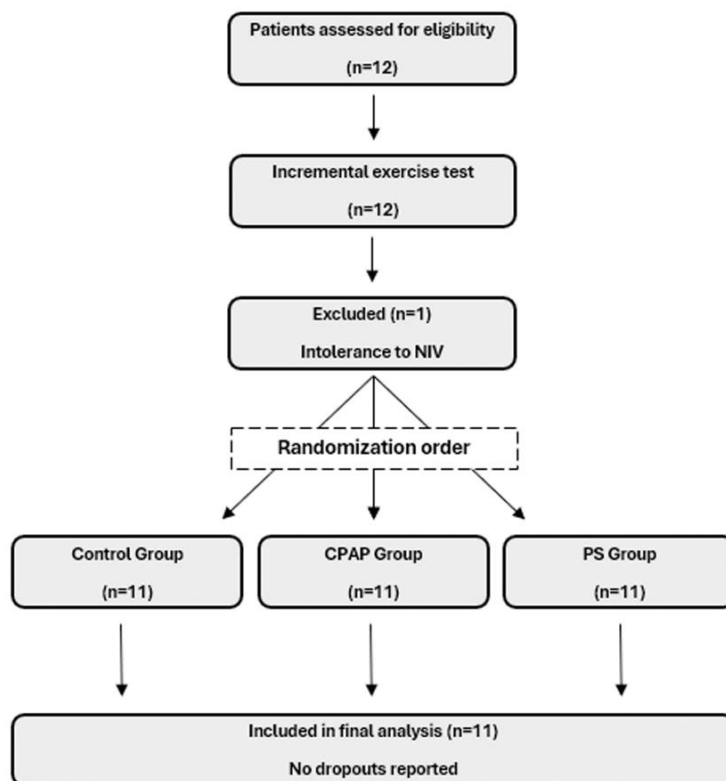


Fig 1. Flowchart of participants through the study, including enrolment, randomization, allocation, and analysis. Abbreviations: NIV, non-invasive ventilation; CPAP, continuous positive airway pressure; PS, pressure support.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0327399.g001>

Results

A total of 11 patients were included in the study after excluding one patient who was unable to adapt to NIV and experienced intolerance during the aerobic evaluation. The baseline characteristics of the sample are summarized in [Table 1](#).

Exercise duration and functional parameters

The maximum Tlim differed significantly between groups ($p=0.002$ and a large effect size, Kendall's $W=0.554$). The PS group achieved the longest duration (9.45 ± 1.88 minutes), followed by the CPAP group (8.55 ± 1.89 minutes), while the control group exhibited the shortest exercise time (7.27 ± 1.99 minutes). More information in [Fig 2](#).

Table 1. Clinical characteristics of the study patients, mean (sd) are shown for continuous variables and frequencies (%) for categorical variables.

Anthropometric characteristics mean (SD)	
Males/females	8 (73)/ 3 (27)
Age (years)	67 ± 9.6
Height (cm)	173 ± 7.9
Body mass (kg)	81.5 ± 11.5
Body mass index (kg/m ²)	27.2 ± 2.5
HR (bpm)	65.7 ± 9.9
SpO ₂ (%)	98 ± 0.9
SBP (mmHg)	120 ± 12.8
DBP (mmHg)	60 ± 7.7
Echocardiography mean (SD) [min, max]	
LVEF (%)	29.4 ± 7.2
Etiology of heart failure	
Ischemic	9 (75%)
Non-ischemic	3 (25%)
Functional class (NYHA)	
I	2 (18%)
II	8 (73%)
III	1 (9%)
IV	0 (0%)
Medications	
Diuretic	9 (81.8%)
Digitalis	5 (41.7%)
Carvedilol	10 (83.3%)
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	6 (45.5%)
Maximal exercise incremental test mean (SD) [min, max]	
Velocity (Km/h)	7 ± 1.6
HR (bpm)	122 ± 25.4
SpO ₂ (%)	96.5 ± 1.3
Dyspnea (0–10)	8 ± 1.7
Leg effort (0–10)	5 ± 1.5

Abbreviations: HR: heart rate; SpO₂: oxygen saturation; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; LVEF: left ventricular ejection fraction
Data are expressed as n (%) unless otherwise stated

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0327399.t001>

No significant differences were observed in final heart rate (HR) ($p=0.946$) or oxygen saturation (SpO₂) ($p=0.097$) at the end of the tests. Similarly, subjective measures—including Borg scale scores and perceived fatigue—showed no significant differences between groups at test completion ($p=0.103$ and $p=0.223$, respectively). More information in [Fig 3](#).

Peak HR values were consistent across groups ($p=0.965$). The PS group reported a median peak HR of 98 beats/min (range: 77.5–117), the CPAP group reached 100 beats/min (range: 80–112), and the control group recorded 100 beats/min (range: 74.5–113).

Similarly, SpO₂ values showed no significant differences between groups. Initial SpO₂ medians ranged from 96.5% to 97.1%, while final values varied between 95.91% and 97.18% ($p=0.965$ and $p=0.546$, respectively). A summary of these results is presented in [Table 2](#).

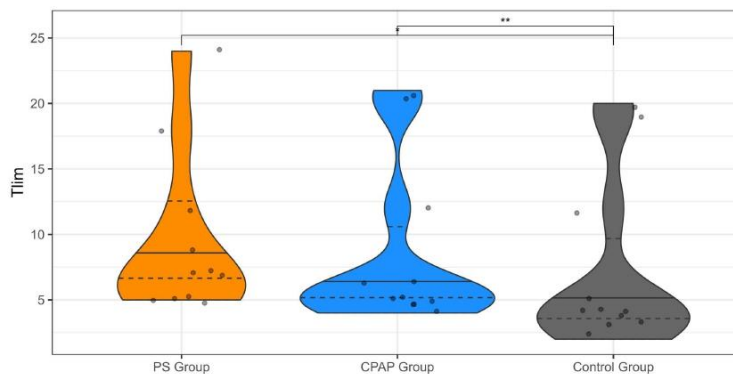


Fig 2. Violin plot representing the maximum time achieved (Tlim) during the test for each group. The median is indicated by the horizontal black line within each plot and the first and third quartiles by the dashed lines. The Friedman test revealed significant differences among groups ($\chi^2(2) = 12.18$, $p = 0.0023$, $n = 11$). Pairwise comparisons using the Wilcoxon test showed a statistically significant difference between Group 1 (PS) and Control Group 3 ($p < 0.01$). PS, pressure support; CPAP, continuous positive airway pressure.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0327399.g002>

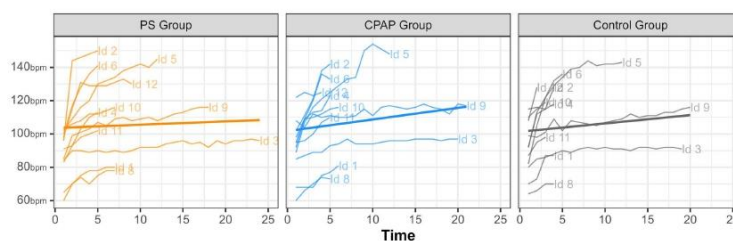


Fig 3. Longitudinal profiles of heart rate for each subject in each group.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0327399.g003>

Parameters at specific time points

Iso-time analysis at minute 2 showed no significant differences in HR ($p = 0.983$) or SpO_2 ($p = 0.850$) among the groups. However, fatigue perception was significantly higher in the no-support group (3.45 ± 0.61) compared to both NIV support groups (2 ± 0.27 ; $p = 0.013$ and a moderate effect size, Kendall's $W = 0.481$). More information in Table 3. Percentile analysis at 25%, 50%, and 75% of exercise time revealed no significant differences between groups for HR, SpO_2 , Borg scale, or fatigue (all $p > 0.05$).

Reason for test termination and comfort

The primary reasons for test termination were consistent across groups, with 54.5% of participants stopping due to dyspnea and 45.5% due to fatigue.

Table 2. Comparison of the three tests at the end of the protocol.

	PS group	CPAP group	Control group	F/ χ^2	df	p-value	η_p^2 /W
Tlim (min)	9.5 ± 1.9	8.6 ± 1.9	7.3 ± 2.0	12.2	2	0.002	0.554
HR (bpm)	115.2 ± 7.5	115 ± 7.1	112.2 ± 6.9	0.1	2,30	0.946	0.004
SpO ₂ (%)	96.4 ± 0.6	96.3 ± 0.9	94.3 ± 1.2	4.7	2	0.097	0.212
Dyspnea (Borg scale 0–10)	8.1 ± 0.4	8.6 ± 0.4	7.3 ± 0.5	2.5	2,30	0.103	0.141
Fatigue (Borg scale 0–10)	6.3 ± 1.0	7.3 ± 0.8	6.6 ± 0.6	3	2	0.223	0.136

Tlim, time limit to exhaustion; HR, heart rate; SpO₂, oxygen saturation; PS, pressure support; CPAP, continuous positive airway pressure; df, degrees of freedom

Values are reported as means, standard error of the mean, the test statistic F or χ^2 p-values and the effect size η_p^2 or Kendall's W from repeated measures ANOVA or Friedman test

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0327399.t002>

Table 3. Comparison of internal load measures at minute 2 (t=2) across groups.

	PS group	CPAP group	Control group	F/ χ^2	Df	p-value	η_p^2 /W
HR (bpm)	100.5 ± 6.44	99.2 ± 5.6	100.5 ± 5.8	0.017	2,30	0.983	0.001
SpO ₂ (%)	97.2 ± 0.4	96.6 ± 0.6	95.9 ± 0.8	1.47	2	0.479	0.067
Borg scale (Dyspnea)	2.9 ± 0.4	3.2 ± 0.6	4.0 ± 0.6	1.05	2,30	0.364	0.067
Borg scale (Fatigue)	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.3	3.4 ± 0.6	8.67	2	0.013	0.481

HR, heart rate; SpO₂, oxygen saturation; PS, pressure support; CPAP, continuous positive airway pressure; df, degrees of freedom

Values are reported as means, standard error of the mean, the test statistic F or χ^2 p-values and the effect size η_p^2 or Kendall's W from repeated measures ANOVA or Friedman test

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0327399.t003>

Global comfort scores for the NIV support devices showed no statistically significant differences between groups, both pre- and post-exercise.

No adverse events related to the intervention were reported in any group. Additionally, no participants experienced significant side effects due to NIV use during the exercise protocol.

Post hoc power analysis

Based on the observed effect sizes and sample variability, the statistical power was estimated at 24% for comparisons between the CPAP and control conditions, 74% for CPAP versus pressure support, and 99% for pressure support versus control. These findings suggest that while the comparison between pressure support and control was adequately powered, the study may have been underpowered to detect differences between CPAP and the other two conditions.

Discussion

This study demonstrated that NIV, particularly in pressure support mode, significantly increased exercise duration in patients with HFrEF compared to no ventilatory support. Both the PS and CPAP groups achieved significantly longer Tlim than the control group, suggesting that both NIV modalities effectively improve exercise tolerance in this population.

Mechanisms underlying the benefits of NIV during exercise

Most patients with HF experience dyspnoea and fatigue as two of the most significant and limiting symptoms, both of which are associated with a decline in functional capacity and quality of life [23]. The multifactorial origins of these symptoms include impaired respiratory mechanics, altered metaboreflex responses, and increased cardiac workload [24,25]. NIV during exercise offers several physiological benefits, including enhanced respiratory mechanics, improved oxygenation, and reduced cardiac load. These effects are mediated by improved muscle oxygenation during recovery [11] a more

efficient metaboreflex response [12], and lower left ventricular transmural pressure [13], all of which contribute to delaying fatigue and optimizing performance.

To date, only two studies have evaluated the effectiveness of CPAP and PS during exercise in patients with HF. The studies by O'Donnell et al. [15], and Reis et al. [12], used a CWRT protocol at 75% of the maximal workload and reported significant results in favour of the NIV group regarding Tlim to exhaustion. Our findings demonstrated significant improvements in Tlim with both CPAP and PS modes compared to no NIV support, further supporting the efficacy of NIV during exercise in enhancing aerobic endurance.

Comparisons with prior research

Our findings align with prior research highlighting the benefits of NIV in reducing respiratory muscle workload and improving functional capacity in patients with HF. For instance, studies by Borghi-Silva et al. [11] and Chermont et al. [26] demonstrated that NIV modalities like CPAP and proportional assist ventilation improved exercise tolerance by decreasing dyspnea and facilitating oxygen delivery during exercise.

The superior performance of the PS group could be explained by its ability to relieve the respiratory muscles, improve ventilatory efficiency, and redistribute blood flow to peripheral muscles during exercise [27–29]. Similar effects have been described in studies by Lima et al. [30] and O'Donnell et al. [15], who reported that reducing the respiratory workload through NIV improves peripheral muscle oxygenation and delays the onset of fatigue. In this regards, the application of NIV during exercise could possibly attenuate the inspiratory metaboreflex impact on physical performance, but this hypothesis requires further investigation [31].

Although our study found no statistically significant differences in HR trends between the groups (p-trend), the pattern observed in the PS group, with a flattening of HR during exercise, is consistent with findings from previous studies by Reis et al. [12] and O'Donnell et al. [15]. These studies reported significant reductions in HR with the use of NIV during constant work rate exercise, suggesting that NIV may help stabilize cardiovascular responses during physical exertion. Moreover, the observed reduction in fatigue perception at minute two in our cohort underscores the potential of NIV to attenuate early exertional symptoms, which can limit exercise participation in HF patients.

Clinical implications and feasibility of NIV in rehabilitation

The findings support the addition of NIV, particularly the PS mode, during exercise for HFrEF patients to enhance exercise tolerance and potentially improve adherence to physical activity regimens. The prolonged Tlim in the PS group suggests that this mode of ventilation might be particularly beneficial for patients with advanced disease who experience significant dyspnea and fatigue during exercise. Additionally, the similar subjective comfort scores across all conditions indicate that both CPAP and PS are well-tolerated modalities, making them feasible options for broader implementation in clinical settings.

Limitations and future directions

A key limitation of this study is that oxygen consumption (VO_2) was not directly evaluated in this study. Although VO_2 analysis is a valuable parameter for assessing cardiorespiratory fitness, it is not compatible with the simultaneous use of NIV due to interference with gas exchange measurements and mask integrity during ventilation. As a result, we prioritized the use of reliable and practical measures such as CWRT and perceived exertion, which are well-established markers of exercise tolerance in clinical settings [32].

Additionally, our study focused exclusively on patients with HFrEF. Therefore, the findings cannot be generalized to individuals with preserved or mildly reduced ejection fraction, who may have different pathophysiological responses to exercise and non-invasive ventilation. Future studies should investigate whether similar effects are observed in these subpopulations.

Another limitation is the small sample size. Although the original sample size calculation estimated that 12 participants were needed, one subject was excluded due to intolerance to NIV, resulting in a final sample of 11. Despite this, the crossover design helped to maintain statistical power by allowing each participant to serve as their own control. Nevertheless, the reduced number of participants may limit the generalizability of the results. The post hoc power analysis provides additional context for interpreting the results. While the improvement in exercise time with pressure support was statistically significant and associated with a high power (99% vs. control), the lower power (24%) for the CPAP vs. control comparison suggests that this study may not have been sufficiently powered to detect smaller differences between these conditions. This limitation should be considered when interpreting the non-significant findings, particularly those between CPAP and control, and highlights the need for further research with larger sample sizes to fully characterize the comparative effects of different NIV modalities.

Finally, the sample showed imbalance in certain clinical characteristics, such as sex distribution (73% male) and heart failure etiology (75% ischemic). While the crossover design minimizes the impact of inter-individual variability, these imbalances may limit the applicability of findings to more diverse heart failure populations.

Strengths of the study

A key strength of this study is the direct comparison of two modes of NIV during exercise, which differentiates it from most previous research. According to the literature reviewed, numerous studies have employed NIV prior to assessments [26,30,33–35], limiting its applicability in the assessment of dynamic responses during physical exertion. This innovative approach allowed for a more accurate analysis of the real-time effects of NIV, providing data directly applicable to clinical and rehabilitation settings. Additionally, the use of CWRT represents another significant strength of the study design. This protocol is highly sensitive for evaluating aerobic endurance and enables the detection of small performance changes following interventions, making it a key tool for assessing the impact of therapeutic strategies such as NIV [11,15,33]. Unlike incremental tests, CWRT provides a stable and reproducible assessment of exercise tolerance by focusing on endurance capacity under controlled conditions. Finally, an additional strength of this study is its design, which allows each participant to serve as their own control. This approach minimizes inter-individual variability and enhances the reliability of the comparisons between the PS, CPAP, and no-support conditions. By controlling for individual baseline differences, the crossover design provides robust evidence that the observed improvements in T_{lim} are directly attributable to the use of NIV, rather than being influenced by other confounding factors.

Future research should explore the effects of combining NIV with other interventions, such as resistance training [34,35] or inspiratory muscle training, to provide a more comprehensive approach to optimizing exercise capacity in this patient population.

Conclusion

This study demonstrates that NIV, particularly with PS mode, significantly increased maximum exercise time compared to CPAP and no support mode. Additionally, NIV support was associated with a reduction in perceived fatigue at iso-time points, highlighting its potential role in improving exercise tolerance in patients with heart failure. These findings support the integration of NIV as an adjunctive therapy to enhance functional capacity during exercise in this population. Further studies are needed to optimize its application and determine the most effective modes of NIV.

Supporting information

S1 Data. Minimal dataset used to generate the tables and figures in the study.
(XLSX)

S1 CONSORT Checklist. Completed CONSORT checklist detailing adherence to reporting standards for randomized crossover trials.
(DOCX)

Author contributions

Conceptualization: Guillermo Mazzucco, Rodrigo Torres-Castro, Ana Lista-Paz, Juan Pablo Escalante.

Data curation: Guillermo Mazzucco, Juan Pablo Escalante, Gonzalo Veiga.

Formal analysis: Leonardo Intelangelo, Ana Lista-Paz, Lore Zumeta-Olaskoaga, Ane Arbillaga Etxarri.

Investigation: Guillermo Mazzucco, Juan Pablo Escalante, Gonzalo Veiga, Ane Arbillaga Etxarri.

Methodology: Guillermo Mazzucco, Rodrigo Torres-Castro, Leonardo Intelangelo, Ana Lista-Paz, Ane Arbillaga Etxarri.

Project administration: Guillermo Mazzucco.

Resources: Guillermo Mazzucco, Juan Pablo Escalante, Gonzalo Veiga.

Supervision: Guillermo Mazzucco, Rodrigo Torres-Castro.

Validation: Lore Zumeta-Olaskoaga.

Visualization: Lore Zumeta-Olaskoaga.

Writing – original draft: Guillermo Mazzucco.

Writing – review & editing: Rodrigo Torres-Castro, Leonardo Intelangelo, Ana Lista-Paz, Lore Zumeta-Olaskoaga, Ane Arbillaga Etxarri.

References

1. Anand IS. High-output heart failure revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(5):483–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.036> PMID: 27470456
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7) PMID: 30496104
3. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander K, Baker WL, Bosak K, Breathett K, et al. HF STATS 2024: heart failure epidemiology and outcomes statistics an updated 2024 report from the heart failure society of America. *J Card Fail*. 2025;31(1):66–116. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2024.07.001> PMID: 39322534
4. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet*. 2019;393(10175):1034–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31808-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31808-7) PMID: 30860029
5. Aggarwal M, Bozkurt B, Panjra G, Aggarwal B, Ostfeld RJ, Barnard ND, et al. Lifestyle modifications for preventing and treating heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72: 2391–405. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2160>
6. Abraham WT, Smith SA. Devices in the management of advanced, chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(2):98–110. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.178> PMID: 23229137
7. McIlvennan CK, Allen LA. Palliative care in patients with heart failure. *BMJ*. 2016;353:i1010. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1010> PMID: 27079896
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063> PMID: 35363499
9. Molloy CD, Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure - 2023 Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(12):2263–73. <https://doi.org/10.1002/ehf.3046> PMID: 37850321
10. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, Guglin M, Josephson RA, Forman DE, et al. THE PRESENT AND FUTURE Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure JACC Expert Panel Perspective From the ACC Heart Failure and Transplant Section and Leadership Council, Reviewed by the Prevention Section Cardiac Rehabilitation Work Group. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77: 1454–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.030>
11. Borghi-Silva A, Goulart C da L, Carrascosa CR, Oliveira CC, Berton DC, de Almeida DR, et al. Proportional assist ventilation improves leg muscle reoxygenation after exercise in heart failure with reduced ejection fraction. *Front Physiol*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.685274>

12. Reis HV, Borghi-Silva A, Catai AM, Reis MS. Impact of CPAP on physical exercise tolerance and sympathetic-vagal balance in patients with chronic heart failure. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(3):218–27. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0037> PMID: 25003274
13. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003;348(13):1233–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022479> PMID: 12660387
14. Borghi-Silva A, Di Thommazo L, Pantoni CBF, Mendes RG, De Fátima Salvini T, Costa D. Non-invasive ventilation improves peripheral oxygen saturation and reduces fatigability of quadriceps in patients with COPD. *Respirology.* 2009;14(4):537–44. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01515.x>
15. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Raj S, Abdollah H, Webb KA. Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):1804–11. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9808134> PMID: 10588589
16. Dwan K, Li T, Altman DG, Elbourne D. CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials. *BMJ.* 2019;366:14378. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4378> PMID: 31366597
17. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(8):873–934. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829b5b44> PMID: 23877260
18. R Core Team. A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. Available: <https://www.R-project.org/>.
19. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan L, François R, et al. Welcome to the Tidyverse. *JOSS.* 2019;4(43):1686. <https://doi.org/10.21105/joss.01686>
20. Wickham H. *ggplot2: elegant graphics for data analysis.* Second ed. Cham: Springer international publishing; 2016.
21. Subirana I, Sanz H, Vila J. Building Bivariate Tables: ThecompareGroupsPackage for R. *J Stat Soft.* 2014;57(12). <https://doi.org/10.18637/jss.v057.i12>
22. Alboukadel Kassambara. *rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests.* 2023. Available from: <https://rpkgs.datanovia.com/rstatix/>.
23. Alpert CM, Smith MA, Hummel SL, Hummel EK. Symptom burden in heart failure: assessment, impact on outcomes, and management. *Heart Fail Rev.* 2017;22(1):25–39. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9581-4> PMID: 27592330
24. Kupper N, Bonhof C, Westerhuis B, Widdershoven J, Denollet J. Determinants of Dyspnea in Chronic Heart Failure. *J Card Fail.* 2016;22(3):201–9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.09.016> PMID: 26435096
25. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue?. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;49(5):366–84. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2006.10.003> PMID: 17329182
26. Chermont S, Quintão MMP, Mesquita ET, Rocha NN, Claudio A, Nóbrega L. Noninvasive ventilation with continuous positive airway pressure acutely improves 6-minute walk distance in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2009;44–8.
27. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16(4):261–7. <https://doi.org/10.1590/s1413-35552012005000034> PMID: 22801449
28. Arzt M, Schulz M, Wensel R, Montalván S, Blumberg FC, Riegger GAJ, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2005;127(3):794–802. <https://doi.org/10.1378/chest.127.3.794> PMID: 15764759
29. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, Barroco AC, Berton DC, Vilaça D, et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(6):H2465–72. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.91520.2007> PMID: 18375714
30. Lima E da S, Cruz CG, Santos FC, Gomes-Neto M, Bittencourt HS, Reis FJFB dos, et al. Effect of ventilatory support on functional capacity in patients with heart failure: a pilot study. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(3):227–32. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2011005000002> PMID: 21487640
31. da Silva VZM, Lima A, Cipriano GB, da Silva ML, Campos FV, Arena R, et al. Noninvasive ventilation improves the cardiovascular response and fatigability during resistance exercise in patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2013;33(6):378–84. <https://doi.org/10.1097/HCR.000000000000019> PMID: 24189212
32. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;29(1):230–45. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab007>
33. Gomes Neto M, Duarte LFG, Rodrigues E de S Jr, Bittencourt HS, dos Santos NG, David BC, et al. Effects of noninvasive ventilation with bilevel positive airway pressure on exercise tolerance and dyspnea in heart failure patients. *Hellenic J Cardiol.* 2018;59(6):317–20. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.11.005>
34. Wittmer VL, Simoes GMS, Sogame LCM, Vasquez EC. Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Chest.* 2006;130(1):157–63. <https://doi.org/10.1378/chest.130.1.157> PMID: 16840396
35. Bittencourt HS, Cruz CG, David BC, Rodrigues E Jr, Abade CM, Junior RA, et al. Addition of non-invasive ventilatory support to combined aerobic and resistance training improves dyspnea and quality of life in heart failure patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2017;31(11):1508–15. <https://doi.org/10.1177/0269215517704269> PMID: 28378600

ANEXO - HOJA DE REGISTRO 1. PRUEBAS DE RESISTENCIA A CARGA CONSTANTE (PRCC)

Reposo	Sat O2	FC	FR	TA
Sin O2		Con O2	L/min	
% carga:		Velocidad	Inclinación:	
TIEMPO	Sat O2	FC	Disnea	FMI
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
RECUPERACIÓN PASIVA				
Tiempo	Sat O2	FC	FR	TA
1'				
3'				
6'				

DISTANCIA LIBRE DE SINTOMAS:


DISTANCIA MÁXIMA RECORRIDA:

TIEMPO MÁXIMO:


ANEXO - FIGURA 5. ABSTRACT GRÁFICO DEL ESTUDIO

Is non-invasive ventilation effective in improving the exercise capacity in patients with cardiac heart failure?: A Randomised Crossover Trial


Non-invasive ventilation (NIV), particularly in pressure support (PS) mode, significantly improves exercise tolerance in heart failure (HF) patients by increasing exercise duration and reducing fatigue perception.




Heart Failure (HF): Clinical syndrome characterized by the heart's inability to pump or fill with blood adequately.




Role of exercise: Recommended for stable HF patients; proven benefits regardless of ejection fraction.



Recent advancements: Improvements in HF management and the use of non-invasive ventilation (NIV).



Study Objective: To evaluate the effect of NIV on exercise tolerance in HF patients.




Participants: 11 HF patients (67 ± 9.6 years, $EF \leq 40\%$, NYHA I-III)


Conditions tested


PS
(Pressure Support)

CG
(Control group)

CPAP
(Continuous Positive Airway Pressure)



Key improvements with NIV 




Exercise Duration (Tlim):

- PS Mode: 9.5 ± 1.9 min
- CPAP Mode: 8.6 ± 1.9 min
- Control: 7.3 ± 2.0 min

}

p = 0.002



Fatigue Perception:


- Lower in NIV groups vs. Control (**p = 0.013**)

! Conclusion

NIV, especially PS mode, significantly prolongs exercise duration in HF patients, making it a valuable adjunct to rehabilitation programs.

Clinical Implications:

NIV could help optimize exercise training strategies for HF patients. Future research should explore its combination with other interventions (e.g., resistance training, inspiratory muscle training).



Revista Española de Cardiología

Guillermo Mazzucco. Deusto Physical Therapist, Departamento de Fisioterapia, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Deusto, Donostia San-Sebastián, España. E-mail: Guillermo.mazzucco@deusto.es

ANEXO - FIGURA 6. ESCALA DE BORG MODIFICADA



ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO UTILIZADO EN EL ESTUDIO.

"Evaluación del uso de Ventilación No Invasiva (VNI) en la capacidad de ejercicio de pacientes con Insuficiencia Cardíaca"

Lo invitamos a participar de este estudio de investigación denominado "Evaluación del uso de Ventilación No Invasiva (VNI) en la capacidad de ejercicio de pacientes con Insuficiencia Cardíaca" que se está realizando en el Instituto Cardiovascular de Rosario sobre valoración de la capacidad aeróbica debido a que usted presenta una Insuficiencia Cardíaca y se encuentra dentro del grupo de pacientes que necesitamos para el estudio de investigación.

Le pedimos lea atentamente este escrito para comprender de qué se trata el presente estudio de investigación y en qué consiste su participación.

Al firmar este documento, usted estará confirmando que se le ha explicado y acepta participar en el mismo. Es fundamental que conozca los detalles, antes de tomar la decisión de participar o no.

Introducción

La Insuficiencia Cardíaca (IC), provoca entre otras cosas a los pacientes falta de aire y desacondicionamiento físico. La debilidad muscular lleva a los pacientes a un círculo vicioso en el que la falta de aire lleva al sedentarismo, el sedentarismo más debilidad, más sedentarismo y así sucesivamente. La Rehabilitación Cardíaca rompe con este círculo vicioso de inmovilidad y falta de aire, y consiste en un plan personalizado de entrenamiento físico.

Para poder programar adecuadamente un plan de rehabilitación y que se ajuste a las necesidades particulares de cada paciente se deben realizar evaluaciones iniciales y periódicas de la capacidad de ejercicio. La programación de un plan de entrenamiento se basará en los resultados de las evaluaciones. De la misma manera que una medicación tiene una dosis recomendada, el entrenamiento tiene también su "dosis recomendada" basada en el resultado de la evaluación. Hay múltiples evaluaciones diferentes de acuerdo a qué capacidad de ejercicio se desee evaluar.

Por lo que, lo invitamos a participar del presente estudio donde realizaremos una serie de 4 (cuatro) evaluaciones de la capacidad aeróbica, caminando sobre una cinta deslizante. Nuestro objetivo con el estudio es corroborar si el sistema que vamos a utilizar durante dos de las pruebas lo ayuda para la realización del ejercicio.

El sistema que usaremos y compararemos se llama Ventilación no invasiva (VNI). Dos de las cuatro pruebas que realizará durante el estudio serán utilizando dicho sistema. La ventilación no invasiva le va a entregar un flujo de aire tanto en inspiración como en espiración.

Objetivo del estudio

Comparar y corroborar si hay diferencia en los resultados de las evaluaciones de la capacidad aeróbica, es decir, del tiempo que usted es capaz de caminar a una velocidad constante en los tres tests (dos test con una máscara y el test restante sin nada). Secundariamente relevar confort y/o comodidad de su parte en relación al sistema de VNI que posea durante 2 de los 3 test.

Detalles de la participación en el estudio

La participación en el estudio le demandará 4 días, que no serán consecutivos, sino que habrá por lo menos 24-48 hs de descanso entre cada jornada de estudio. Estimamos que el tiempo de cada día de evaluación no debería superar los 30 minutos. A continuación, un breve detalle de cómo será la programación del estudio. Primer día: haremos el primer y único test de carga incremental. En esta evaluación le pediremos que camine sobre una cinta deslizante en la que se irá aumentando muy gradualmente la velocidad hasta lo máximo que pueda. Segundo día: Aquí vamos a cambiar de test y le propondremos realizar un test de carga constante, esto significa que usted deberá caminar a una velocidad fija durante todo el tiempo que dure la prueba. Tercer día: haremos un segundo test, será una evaluación de carga constante, igual que la del día dos, pero con la VNI. Cuarto día: haremos un tercer y último test, será una evaluación de carga constante, igual que la del día dos y tres, también con la VNI.

La cronología de las pruebas que acabamos de describir es simplemente a modo de ejemplo, puede que el orden de los tests cambie debido al azar.

No esperamos que surjan grandes complicaciones durante las pruebas, tanto sean por el uso de una cinta deslizante para caminar, como por el uso de la máscara de ventilación no invasiva. Las molestias que podrían aparecer son similares a las que quizás percibe en el día a día, como cansancio de piernas, falta de aire, incomodidad por la presencia de la máscara o de la cánula entre otras.

Los datos necesarios para la investigación serán obtenidos de la entrevista a los voluntarios, de la Historia Clínica Electrónica y serán tratados sólo por los investigadores y de manera confidencial para proteger la identidad y privacidad de los pacientes.

La incorporación en el estudio es voluntaria, gratuita y no existen beneficios económicos por la participación. La colaboración en el presente protocolo tampoco generará gastos extras a su sistema de salud prepago u obra social.

Los resultados de este estudio podrían no otorgarle ningún beneficio directo, sin embargo, sí podrían generar beneficios a futuros pacientes.

De acuerdo a la ley 25.326 usted tiene derecho a acceder a sus datos como así también solicitar la rectificación de los mismos. Usted puede decidir en cualquier momento retirarse del estudio con sólo comunicarlo a los teléfonos de contacto indicados a continuación o personalmente. En caso de decidir retirarse del estudio no serán tratados datos suyos a futuro salvo los almacenados hasta el momento que decida retirarse.

Tratamiento por daños o complicaciones

No se esperan daños o complicaciones por la participación en este estudio, ya que la intervención que se realizará, será mínima y no invasiva.

Contacto y Preguntas

El presente protocolo ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y por la dirección del ICR, autorizando la realización del mismo.

Ante cualquier duda con respecto al estudio puede contactarse personalmente, con el director del proyecto, Lic. Intelangelo Leonardo o bien con los Lic. Guillermo Andres Mazzucco, llamando al Servicio de Kinesiología del ICR o a la Unidad de Investigación Cardiorrespiratoria (UDIKAR) de la Universidad del Gran Rosario (UGR)

Declaración de consentimiento

Me han explicado el propósito de este estudio, los procedimientos que se seguirán, los riesgos y beneficios. He tenido la oportunidad de preguntar todas las dudas que tenía, y han sido contestadas satisfactoriamente. Me informaron a quién debo contactar en el caso que tenga otras preguntas. He leído este documento de consentimiento informado y entiendo que me puedo retirar del mismo en cualquier momento.

Nombre y apellido del voluntario	Número y tipo de documento	Firma	____/____/____ Fecha
Nombre y apellido del Investigador.	Número y tipo de documento	Firma	____/____/____ Fecha

ANEXO 5. INFORME Y RESOLUCIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y BIOÉTICA

RESOLUCIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y BIOÉTICA NRO. 57/21INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA Y BIOÉTICA DEL INSTITUTO UNIVERSITARIO ITALIANO DE ROSARIO (IUNIR)

SE CERTIFICA QUE:

El Comité de Ética y Bioética del Instituto Universitario Italiano de Rosario (IUNIR) ha revisado y evaluado nuevamente el siguiente Proyecto de Investigación de la Universidad del Gran Rosario, de acuerdo a los requisitos éticos y legales vigentes en nuestro país:

TÍTULO: *"Evaluación del uso de Ventilación No Invasiva (VNI) en la capacidad de ejercicio de pacientes con Insuficiencia Cardíaca"*

DIRECTOR: *Leonardo Intelangelo*

NUEVA FECHA DE PRESENTACIÓN: *5 de agosto de 2021*

Y CONSIDERANDO QUE:

Que se ha revisado este Proyecto nuevamente siguiendo las pautas normativas éticas nacionales e internacionales.

Que en fecha 18 de mayo de este año, en la Resolución 30/21 este Comité ha solicitado una serie de requerimientos para la aprobación de esta investigación.

Que el equipo investigador ha respondido en forma satisfactoria a los ítems requeridos, cumplimentando con los requisitos de aprobación ética del trabajo en cuestión.

www.iunir.edu.ar



Sede Gobierno - Facultades de Medicina y Enfermería - Crispo 843 - Tel. +54 341 6797799
Facultades de Odontología y Psicología - Riobamba 750 - Tel. +54 341 4448031 - Rosario - Argentina
Autorización Definitiva Decreto PEN 2582/15, Art. 65 Ley de Educación Superior 24321 y Resolución ME 2305/2016

Por todo ello,

SE RESUELVE QUE: "En la ciudad de Rosario, a los dieciocho días del mes de agosto del año dos mil veintiuno, se reúnen los miembros del Consejo Directivo del CEB del Instituto Universitario Italiano de Rosario a fin de emitir esta resolución:

Este Comité APRUEBA este Proyecto de Investigación de la Universidad del Gran Rosario, ya que el trabajo presentado cumplimenta con los criterios de evaluación del Comité de Ética y Bioética del IUNIR.

La aprobación emitida por este Comité sólo será válida si se respetan los puntos de este informe y no se altera en forma alguna los objetivos del trabajo de investigación. Ante cualquier cambio sustancial que se produzca, este Comité deberá evaluar nuevamente la investigación completa

Con la anuencia de las autoridades del Comité de ética y bioética del IUNIR, es firmado ante mí, Dra. Karina M. Elmir, como Secretaria- Coordinadora del mismo, avalando, así como es de norma cuanto fuera expuesto y decidido por quienes firman a continuación. –

Rosario, 18 de agosto de 2021.