



**UNIVERSIDAD NACIONAL**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**POSGRADO EN SALUD INTEGRAL Y MOVIMIENTO HUMANO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA DE CIENCIAS DEL MOVIMIENTO HUMANO Y CALIDAD DE VIDA**

**EFECTO CRÓNICO DEL EJERCICIO AERÓBICO  
INTERVÁLICO DE ALTA INTENSIDAD SOBRE EL  
CONSUMO MÁXIMO DE OXÍGENO EN INDIVIDUOS CON  
INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE  
EYECCIÓN PRESERVADA: UN METAANÁLISIS**

**Lucas Armando Naranjo Díaz**

Tesis sometida a la consideración del Tribunal Examinador del Posgrado en Salud Integral y Movimiento Humano con énfasis en salud, para optar al grado de Magister Scientiae

Campus Presbítero Benjamín Núñez, Heredia, Costa Rica

2022

EFFECTO CRÓNICO DEL EJERCICIO AERÓBICO INTERVÁLICO DE ALTA  
INTENSIDAD SOBRE EL CONSUMO MÁXIMO DE OXÍGENO EN INDIVIDUOS  
CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA:  
UN METAANÁLISIS

LUCAS ARMANDO NARANJO DÍAZ

Tesis sometida a la consideración del Tribunal Examinador de Tesis del Posgrado en Salud Integral y Movimiento Humano con énfasis en salud, para optar al grado de Magister Scientiae. Cumple con los requisitos establecidos por el Sistema de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional.

Heredia, Costa Rica.

## **MIEMBROS DEL TRIBUNAL EXAMINADOR**

[Dr. Luis A. Miranda Calderón/Dr. José Vega Baudrit /Dr. Jorge Herrera Murillo/Dra. Damaris Castro García/Máster Randall Gutiérrez Vargas/Dra. Vivian Carvajal Jiménez]

Representante del Consejo Central de Posgrado

M.Sc. Luis Alberto Blanco Romero  
Coordinador del posgrado o su representante

Dr. Gerardo Araya Vargas  
Tutor de tesis

Dr. Felipe Araya Ramírez  
Miembro del Comité Asesor

Dr. Jorge Salas Cabrera  
Miembro del Comité Asesor

Lucas Armando Naranjo Díaz  
Sustentante

Tesis sometida a la consideración del Tribunal Examinador de Tesis de Posgrado en Salud Integral y Movimiento Humano con énfasis en Salud, para optar al grado de Magister Scientiae. Cumple con los requisitos establecidos por el Sistema de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional. Heredia, Costa Rica.

## Resumen

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEVIp) es un síndrome clínico complejo y prevalente caracterizado por disnea y limitación significativa para realizar ejercicio. El entrenamiento físico aparece como estrategia potencial para ser incluido en el arsenal terapéutico ante la falta de tratamiento farmacológico que mejore las tasas de mortalidad. El Colegio Americano de Medicina del Deporte en el 2016 hace mención sobre el HIIT en pacientes con ICFEVIp, e indicaron la necesidad de más estudios de seguridad y cumplimiento antes de poder ser recomendado, de ahí surge la necesidad de investigar y reunir información confiable que permita analizar estadísticamente los efectos del HIIT sobre el  $VO_2$  en ICFEVIp y poder emitir un resultado que sea de ayuda valiosa a estas personas. **Metodología:** se realizó búsqueda extensa en las bases de datos: Pubmed, Scielo, Google Académico, EBSCOhost, Biblioteca Cochrane y Dialnet, revistas científicas; New England Journal of Medicine (NEJM), American Journal of Medicine, The Lancet. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados. Se encontraron 49 estudios, de ellos solo 6 cumplieron los criterios de selección (intervenciones con un mínimo de 4 semanas, diagnóstico de ICFEVIp (FE >40%), estudios que involucraran la variable  $VO_{2\text{máx}}$ , personas sedentarias sin limitación física para realizar actividad física y con tratamiento farmacológico optimizado, entre otros). Se aplicó el modelo de heterogeneidad de varianza inversa o el modelo de efectos fijos y modelo de efectos aleatorios, la prueba de heterogeneidad ( $Q$ ) y el porcentaje de heterogeneidad ( $I^2$ ). Se utilizó el programa estadístico The Jamovi Project (2021) versión 1.6.23. **Resultados:** se evidencia que hubo un TE<sub>glp</sub> grande (1,11) con IC >95%, se observó una heterogeneidad alta ( $I^2= 92,98\%$ ), dio como resultado un efecto estadísticamente significativo del HIIT sobre el  $VO_{2\text{máx}}$  en los pacientes con ICFEVIp de los grupos experimentales, lo que significa que el tipo de modalidad de ejercicio aplicada si tuvo efectos beneficiosos sobre la variable dependiente  $VO_{2\text{máx}}$ . Se analizaron las variables moderadoras y no se tuvo efecto estadísticamente significativo sobre los resultados del metaanálisis con base a esta evidencia. Los TE promedio de cada categoría fueron relativamente homogéneos, muy pequeños entre los grupos, además con IC de las categorías iguales a cero. Se concluyó que hay evidencia débil que de 4 o 12 semanas produzca un TE significativo, igualmente no se pudo descartar que un tiempo mayor de duración en semanas fuera mejor. Igual en el caso del tipo de evaluación, fue indistinto si se usa cicloergómetro o banda rodante, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos, y tampoco se pudo descartar que otro tipo de evaluación sea mejor que los utilizados en este metaanálisis. **Conclusiones:** se logró evidenciar un TE<sub>glp</sub> grande estadísticamente significativo comparado solo intra-grupos experimentales que evidencia un efecto positivo en cuanto a un mayor  $VO_2$  para aquellos pacientes con ICFEVIp que se sometieron a HIIT.

## Abstract

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a complex and prevalent clinical syndrome characterized by dyspnea and significant exercise limitation. Physical training appears as a potential strategy should be included in the therapeutic arsenal in the absence of pharmacological treatment that improves mortality rates. The American College of Sports Medicine in 2016 mentions HIIT in patients with HFpEF and indicated the need for more safety and compliance studies before it can be recommended, so there is a need to investigate and gather reliable information that allows statistical analysis of the effects of HIIT on oxygen consumption in HFpEF and to be able to issue a result that is of valuable help to these people. Methods: an extensive search was conducted in the databases: Pubmed, Scielo, Google Scholar, EBSCOhost, Cochrane Library and Dialnet, scientific journals; New England Journal of Medicine (NEJM), American Journal of Medicine, The Lancet. Randomized and non-randomized clinical trials (RCTs) were included. It was found forty-nine studies, of which only six met the selection criteria (studies with interventions lasting a minimum of 4 weeks, diagnosis of HFpEF (EF >40%), studies involving the variable VO<sub>2</sub>max, sedentary people with no physical limitation to perform physical activity and with optimized pharmacological treatment, among others). Type of model: “The inverse-variance heterogeneity (IVhet) model or the “random-effects” model, or fixed effects model, the test for heterogeneity ( $Q$ ) and the percentage of heterogeneity ( $I^2$ ). We used the statistical program The Jamovi Project (2021) version 1.6.23. Results: it is evident that there was a large weighted global average effect size (1.11) with confidence interval greater than 95%, a high heterogeneity was observed ( $I^2= 92.98\%$ ), it resulted in a statistically significant effect of HIIT on VO<sub>2</sub>max in the patients with HFpEF from the experimental groups, which means that the type of exercise modality applied did have beneficial effects on the dependent variable VO<sub>2</sub>max. Moderating variables were analyzed and there was no statistically significant effect on the results of the meta-analysis based on this evidence. The average effect size of each category was homogeneous, exceedingly small between the groups, in addition with confidence interval of the categories equal to zero. It was concluded that there is weak evidence that 4 or 12 weeks produces a significant effect size, likewise it could not be ruled out that a longer duration in weeks would be better. The same in the case of the type of evaluation, it was indistinct if a cycle ergometer or treadmill were used, there were no statistically significant differences between the two, and it could not be ruled out that another type of evaluation is better than those used in this meta-analysis. Conclusions: It was possible to show a statistically significant large weighted global average effect size compared only to the experimental groups, which shows a positive effect in terms of higher oxygen consumption for those patients with HFpEF who underwent HIIT.

## **AGRADECIMIENTO**

A todo el personal docente y administrativo de la Maestría en Salud Integral y Movimiento Humano de la Universidad Nacional que formó parte de mi formación. A mis compañeros (as) también su agradecimiento por enriquecerme con sus conocimientos en áreas totalmente desconocidas para mí.

A mi tutor, el profesor Dr. Gerardo Araya Vargas, por demostrar ser más que un excelente profesional en su área, demostrarme que es un verdadero ser humano por su ayuda y comprensión durante el desarrollo de la investigación.

A mis dos asesores el Dr. Felipe Araya Ramírez y al Dr. Jorge Salas Cabrera por su buena disposición y colaboración incondicional en el desarrollo del presente documento.

## **DEDICATORIA**

A Dios por darme la oportunidad de cumplir una meta más en mi vida.

A mi familia por toda su comprensión y motivación para llevar a cabo este objetivo.

A mis compañeros (as) de trabajo, amigos (as), compañeros (as) de la maestría que siempre estuvieron presentes apoyándome.

## Índice

<b>Capítulo I. Introducción</b>	
1. Planteamiento y delimitación del problema	1
2. Justificación	2
3. Objetivos	5
3.1 Objetivo general	5
3.2 Objetivos específicos	5
4. Conceptos claves	6
<b>Capítulo II. Marco conceptual</b>	7
1. Aspectos generales	7
2. Entrenamiento a intervalos de alta intensidad en rehabilitación cardiaca	22
<b>Capítulo III. Metodología</b>	25
1. Tipo de estudio	25
2. Fuentes de información	25
3. Criterios de inclusión de estudios	26
4. Criterios de exclusión de estudios	26
5. Proceso de búsqueda de estudios	26
6. Proceso de colecta de datos	28
7. Evaluación de la calidad de los estudios	28
8. Variables por estudiar	29
9. Análisis estadísticos	32
<b>Capítulo IV. Resultados</b>	36
<b>Capítulo V. Discusión</b>	55
<b>Capítulo VI. Conclusiones</b>	61
<b>Capítulo VII. Recomendaciones</b>	63
<b>Referencias</b>	65

## Índice de tablas

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
Tabla 1. Criterios utilizados para evaluar la calidad de los estudios según escala TESTEX.	29
Tabla 2. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis de efectos crónicos de HIIT sobre VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp.	38
Tabla 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en el metaanálisis según la escala TESTEX.	41
Tabla 4. Resumen del metaanálisis de efectos crónicos de HIIT sobre el VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales HIIT.	43
Tabla 5. Resumen del metaanálisis de efectos crónicos de MICT sobre el VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales MICT.	46
Tabla 6. Resumen del metaanálisis de efectos crónicos de HIIT sobre el VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) entre grupos. Datos de grupos experimentales HIIT vs MICT del mismo estudio.	47
Tabla 7. Resumen del metaanálisis de efectos crónicos de HIIT sobre el VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos control.	49
Tabla 8. Resumen del metaanálisis de efectos crónicos de HIIT sobre el VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) entre grupos. Datos de grupos experimentales HIIT vs grupo control.	50

Tabla 9. Resumen del análisis de seguimiento a variables moderadoras de los efectos crónicos de HIIT sobre  $VO_2$ máx en pacientes con ICFEVIp. Datos de grupos experimentales. 53

## Índice de figuras

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
Figura 1. Gráfico de bosque modelo no corregido de los efectos crónicos de HIIT sobre VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales HIIT.	44
Figura 2. Gráfico de embudo modelo no corregido de los efectos crónicos de HIIT sobre VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales HIIT.	44
Figura 3. Gráfico de bosque modelo corregido de los efectos crónicos de HIIT sobre VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales HIIT.	45
Figura 4. Gráfico de embudo modelo corregido de los efectos crónicos de HIIT sobre VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales HIIT.	45
Figura 5. Gráfico de bosque de los efectos crónicos de MICT sobre VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales MICT.	46
Figura 6. Gráfico de embudo de los efectos crónicos de MICT sobre el VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos Datos de grupos experimentales MICT.	47
Figura 7. Gráfico de bosque de los efectos crónicos de HIIT sobre el VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) entre grupos. Datos de grupos experimentales HIIT vs MICT del mismo estudio.	48

Figura 8. Gráfico de embudo de los efectos crónicos de HIIT sobre el VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) entre grupos. Datos de grupos experimentales HIIT vs MICT del mismo estudio.	48
Figura 9. Gráfico de bosque de los efectos crónicos de HIIT sobre el VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos control.	49
Figura 10. Gráfico de embudo de efectos crónicos de HIIT sobre el VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos control	50
Figura 11. Gráfico de bosque de los efectos crónicos de HIIT sobre el VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) entre grupos. Datos de grupos experimentales HIIT vs grupo control del mismo estudio.	51
Figura 12. Gráfico de embudo de los efectos crónicos de HIIT sobre el VO <sub>2</sub> máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) entre grupos. Datos de grupos experimentales HIIT vs grupo control del mismo estudio.	51

### Lista de abreviaturas

Nombre	Abreviatura
Milímetros de mercurio	mmHg
Minutos	min
Asociación Americana del Corazón	AHA
Péptido Natriurético de tipo B	BNP
Ensayos Clínicos Aleatorizados	ECA
Ejercicio físico	EF
Sociedad Europea de Cardiología	ESC
Frecuencia cardiaca	FC
Frecuencia cardiaca reserva	FCr
Frecuencia cardiaca máxima	FCmáx
Fracción de eyección	FE
Fracción de eyección ventricular izquierda	FEVI
Fracción de eyección ventricular izquierda preservada	FEVIp
Fracción de eyección ventricular izquierda reducida	FEVIr
Ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad	HIIT
Hipertensión arterial	HTA
Insuficiencia cardiaca	IC
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada	ICFEVIp
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida	ICFEVIr
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mejorada	ICFEVIm
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección rango medio	ICFEVI <sub>mr</sub>
Kilocaloría	Kcal
Ejercicio aeróbico continuo de intensidad moderada	MICT
Presión arterial	PA
Rehabilitación cardiaca	RHC
Ventrículo derecho/Ventrículo izquierdo	VD/VI
Consumo de oxígeno/Consumo de oxígeno máximo	VO <sub>2</sub> /VO <sub>2</sub> máx

## **Descriptores**

Ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, consumo de oxígeno, rehabilitación cardiaca, ejercicio aeróbico de intensidad moderada, entrenamiento aeróbico interválico, disfunción ventricular diastólica, fracción de eyección normal, fracción de eyección conservada.

## Capítulo I

### INTRODUCCIÓN

#### 1. Planteamiento y delimitación del problema

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEVIp) es un síndrome clínico complejo y prevalente caracterizado por disnea y una limitación significativa para realizar ejercicio, el tratamiento farmacológico aún no ha evidenciado ninguna mejora en las tasas de mortalidad (Herdy y Benetti, 2018; Owan, 2006; Redfield, 2016). El entrenamiento físico aparece como una estrategia potencial para ser incluido en el arsenal terapéutico de la ICFEVIp (Dieberg et al., 2015; Herdy y Benetti, 2018; Pandey et al., 2015).

El entrenamiento en intervalos de alta intensidad (HIIT) por sus siglas en inglés de “High-Intensity Interval Training” es actualmente uno de los métodos más efectivos para mejorar la función cardiorrespiratoria y metabólica. HIIT implica actividades repetidas, desde cortas hasta largas, de ejercicios de alta intensidad combinados con períodos de recuperación activa o pasiva (Tschakert y Hofmann, 2013).

El Colegio Americano de Medicina del Deporte sobre el manejo del ejercicio en personas con enfermedades crónicas y discapacidades publicado en el 2016, hace mención sobre el HIIT en pacientes con ICFEVIp, y sugieren la necesidad de más estudios de seguridad y cumplimiento antes de poder ser recomendado (Moore et al., 2016).

Con base a las revisiones sistemáticas consultadas surge la necesidad de investigar y reunir información confiable que permita analizar estadísticamente los efectos del HIIT sobre el consumo de oxígeno en ICFEVIp y poder emitir un resultado que sea de ayuda valiosa a estas personas.

Partiendo de lo anterior surge la interrogante: ¿cuál es el efecto crónico del ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad sobre el consumo máximo de oxígeno en individuos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada?

## 2. Justificación

El objetivo de la rehabilitación cardíaca consiste en proporcionar a los pacientes ejercicio (aeróbico y de fuerza) y apoyo social, para educar a los pacientes sobre la modificación de la conducta (Hannan et al., 2018). Entre los beneficios del entrenamiento aeróbico en estos pacientes, podemos destacar la mejora en la función endotelial y la rigidez arterial, contribuyendo a la mejora de la dinámica cardiovascular y sus síntomas (Herdy y Benetti, 2018; Kitzman et al., 2013).

Tradicionalmente, las pautas de entrenamiento con ejercicios para pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) han recomendado los ejercicios continuos aeróbicos de intensidad moderada como la caminata o bicicleta, pero puede que no sea el modo más efectivo de entrenamiento para aumentar el consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2máx}$ ), esto lo respalda los autores Esposito et al. (2011) quienes demostraron que 8 semanas de ejercicio extensor de rodilla de una pierna en 6 pacientes con IC resultó en un aumento significativo en el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) de la pierna y en el cuerpo total. En consecuencia, el entrenamiento muscular localizado puede ser un tipo importante de entrenamiento para mejorar el transporte de oxígeno y podría ser particularmente útil en pacientes con una capacidad de reserva disminuida como la IC.

Como una intervención no farmacológica, el entrenamiento físico aparece como una estrategia potencial para ser incluido en el arsenal terapéutico de la IC FEVIp, siendo importante en la disminución de la morbi-mortalidad de estos pacientes (Dieberg et al., 2015; Pandey et al., 2015). Los programas de entrenamiento físico que se ofrecen a los pacientes con IC en los servicios de rehabilitación cardíaca incluyen principalmente ejercicios aeróbicos complementados con ejercicios de resistencia, estiramientos y, en algunos casos, ejercicios respiratorios. Los ejercicios aeróbicos pueden ser continuos, de intensidad moderada o intercalando esfuerzos de alta y baja intensidad. (Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda, 2018).

El ejercicio continuo de intensidad moderada (MICT) por sus siglas en inglés de “moderate-intensity continuous training” es la modalidad de entrenamiento mejor establecida en pacientes con IC. Haykowsky et al. (2007) en su metaanálisis sobre los efectos del

entrenamiento sobre la remodelación ventricular izquierda en pacientes con IC con FEVIp reportaron que, a pesar de los beneficios favorables contra la remodelación y la calidad de vida, el entrenamiento de intensidad moderada se asocia solo con mejoras modestas en el  $VO_2$ máx.

Sin embargo, durante aproximadamente una década, otra modalidad de entrenamiento ha ido tomando fuerza, como es el HIIT, que ha despertado un interés considerable en la rehabilitación cardíaca (Meyer et al., 2013). El HIIT ha surgido como una modalidad de ejercicio con un impacto positivo en algunos resultados cardiovasculares, y es al menos tan eficaz como el entrenamiento continuo de intensidad moderada en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda reducida (ICFEV<sub>l</sub>r) (Arena et al., 2013; Ellingsen et al., 2017; Haykowsky et al., 2013; Mezzani et al., 2012; Wisloff et al., 2007), pero la seguridad del paciente, la adherencia y los puntos finales clínicos aún no se han examinado en ensayos clínicos a largo plazo (Angadi et al., 2015).

El HIIT fue introducido primero en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (EAC) y pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en la década de 1990 por Katharina Meyer en Alemania (Meyer et al., 1990; Meyer et al., 1998). Por su parte, Cornelis y Myres (2018) y Price et al. (2016) aclaran que históricamente las recomendaciones se han centrado en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, y las recomendaciones para pacientes con IC se han hecho mucho más recientemente, por lo que es un área importante para investigar.

Fleg et al. (2015) en su metaanálisis de 7 ensayos pequeños en pacientes con ICFEVI<sub>l</sub>r mostró que HIIT era más efectivo que el ejercicio tradicional continuo de intensidad moderada para aumentar el  $VO_2$ máx. Pero hasta la fecha, no se ha estudiado la seguridad y eficacia de HIIT en pacientes con ICFEVI<sub>l</sub>p. Otro estudio, diseñado para la evaluación de los efectos agudos de una sola sesión de HIIT, Lima et al. (2018) estudiaron los cambios posteriores al entrenamiento en la presión arterial (PA) y la función endotelial en 16 pacientes con ICFEVI<sub>l</sub>p, como resultado principal, fue posible demostrar un aumento significativo en el diámetro de la arteria braquial con una reducción correspondiente en la presión arterial sistólica. Este hallazgo indica el beneficio potencial de este tipo de entrenamiento para

pacientes con ICFEVIp, con una mejora en los niveles de PA y, posiblemente, un efecto beneficioso sobre la función ventricular.

También algunos metaanálisis han demostrado que HIIT, a largo plazo, es más eficaz para promover la mejora de la función endotelial y la reducción de la PA en individuos con factores de riesgo cardiovascular (Batacan et al., 2017; Ramos et al., 2015). Angadi et al. (2015) en su estudio piloto con 9 pacientes concluyó que hay mejoras significativas en  $VO_2$ máx y la función diastólica después de solo 4 semanas de HIIT en ICFEVIp. Estas mejoras son consistentes con los hallazgos previos sobre los efectos de los programas de entrenamiento con ejercicios de intensidad moderada de mayor duración en estos mismos pacientes. Otra evidencia actual del impacto positivo que posee este tipo de entrenamiento sobre la salud es que tiene como principal ventaja el corto periodo de tiempo que se necesita para completar el entrenamiento, requiriendo un mínimo de equipamiento y adaptaciones físicas (Cofré et al., 2016).

Por su parte el Colegio Americano de Medicina del Deporte no se quedó sin hablar de este tipo de ejercicio y publicó en el 2016 que existe un gran interés en el papel potencial del HIIT como estrategia para estimular el músculo esquelético sin estrés adicional en IC. Los protocolos de entrenamiento de HIIT pueden producir mejoras dramáticas en el  $VO_2$ máx y otras medidas fisiológicas, pero existen preocupaciones sobre la seguridad y el cumplimiento a largo plazo de dichos regímenes; por lo que es necesario evaluar estos problemas antes de que se pueda recomendar HIIT a personas con IC (Moore et al, 2016).

Respecto al  $VO_2$ máx que es la variable por medir se menciona que es un parámetro valioso de la prueba de ejercicio cardiopulmonar para evaluar la gravedad y pronóstico de la IC. Entre los más utilizados está el  $VO_2$ máx (Arena et al., 2004; Arena et al., 2007; Ponikowski et al., 2001). El  $VO_2$  es la medida objetiva y cuantitativa de la aptitud cardiorrespiratoria, y representa las funciones cardiacas, circulatorias, respiratorias y el uso de oxígeno muscular. El  $VO_2$  pico en el ejercicio es un factor pronóstico bien establecido en la IC (Francis et al., 2000; Robbins et al., 1999). El  $VO_2$ máx se expresa en mililitros de oxígeno por kilogramo corporal por minuto (ml/kg/min). Actualmente se considera un parámetro importante para medir el efecto de los diferentes métodos de entrenamiento físico incluyendo HIIT (Astorino et al., 2017).

Como se ha mencionado anteriormente hay controversias en cuanto a si el HIIT es beneficioso en individuos con IC FEV<sub>1</sub>p para aumentar el VO<sub>2</sub>máx, además hay discusiones en cuanto a la seguridad y cumplimiento a largo plazo de su prescripción, incluso el Colegio Americano de Medicina del Deporte no emite con solidez recomendar HIIT en esta población (Moore et al., 2016).

Previamente se ha demostrado la presencia de estudios en este campo, aunque con poblaciones pequeñas que podrían ser metaanalizados y así aportar mayor información, por tal motivo es necesario realizar una investigación minuciosa de estudios experimentales y elaborar un metaanálisis con relación a los efectos del HIIT en personas con IC FEV<sub>1</sub>p con el objetivo de demostrar estadísticamente sus efectos a través de la variable dependiente cardiopulmonar VO<sub>2</sub>máx y concluir si hay efectos beneficiosos o no en esta población, cuya finalidad es ayudar a los pacientes con IC a preservar su calidad de vida mediante la prescripción correcta de ejercicios y su derivación a programas de ejercicios.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo general**

Metaanalizar los estudios científicos disponibles relacionados al efecto del ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad sobre el consumo máximo de oxígeno en individuos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- a) Examinar los tamaños de efecto (TE) globales de las intervenciones con ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad sobre el consumo máximo de oxígeno en individuos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.
- b) Valorar la homogeneidad de los TE individuales de los estudios metaanalizados.
- c) Identificar la presencia de sesgo de publicación en los metaanálisis realizados.

#### 4. Conceptos claves

- a) *Ejercicio físico*: según la Organización Mundial de la Salud (2019) se refiere al conjunto de acciones motoras musculares y esqueléticas, con el que se busca mejorar y mantener la aptitud física, la salud y el bienestar de la persona, con el fin de crear fortalecimiento muscular y mejora del sistema cardiovascular.
- b) *Consumo máximo de oxígeno*: Warren (2003) lo define como el límite máximo de habilidad que tiene una persona para generar energía aeróbica. En palabras sencillas el  $VO_2$ máx. mide que tan apto está su sistema cardiovascular.
- c) *Ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad*: implica actividades repetidas, desde cortas a largas, de ejercicios de alta intensidad combinados con periodos de recuperación activa o pasiva (Herdy y Benetti, 2018).
- d) *Insuficiencia cardíaca*: Moore et. al (2016) la definen en términos generales como la incapacidad del corazón para suministrar oxígeno al cuerpo de manera adecuada, no es una enfermedad sino un síndrome clínico complejo que afecta prácticamente a todos los sistemas.
- e) *Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada*: Gevaert et. al (2019) definen que son pacientes con insuficiencia cardíaca donde la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) es normal, aunque existe disfunción endotelial.

## Capítulo II

### MARCO CONCEPTUAL

#### 1. Aspectos generales.

La Asociación Americana del Corazón en el 2022 (AHA) por sus siglas en inglés de “American Heart Association” define a la insuficiencia cardiaca como un síndrome clínico complejo con signos y síntomas que resultan de cualquier alteración ya sea estructural o funcional del llenado ventricular o en la eyección de la sangre (Writing Committee Members y ACC/AHA Joint Committee Members, 2022).

Por su parte la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) por sus siglas en inglés de “European Society of Cardiology” en sus guías para el 2021 definen que la insuficiencia cardiaca no es un diagnóstico patológico único, sino un síndrome clínico que consiste en síntomas cardinales (por ejemplo, dificultad para respirar, hinchazón de tobillos y fatiga) que pueden ir acompañadas de signos (por ejemplo, aumento de la presión venosa yugular, crépitos pulmonares y edema). Se debe a una anomalía estructural y/o funcional del corazón que da como resultado presiones intracardiacas elevadas y/o gasto cardiaco inadecuado en reposo y/o durante el ejercicio (McDonagh et al., 2021).

La prevalencia de ICFEVIp está aumentando y su pronóstico está empeorando. Sin embargo, a pesar de su importancia, nuestra comprensión de la fisiopatología de la ICFEVIp es incompleta y el desarrollo de fármacos ha demostrado ser inmensamente desafiante. Actualmente, no existen terapias universalmente aceptadas que alteren el curso clínico de este síndrome. Originalmente visto como un trastorno debido únicamente a anomalías en la función diastólica del VI, la comprensión ha evolucionado de tal manera que la ICFEVIp ahora se entiende como un síndrome sistémico, que involucra múltiples sistemas de órganos, probablemente desencadenado por la inflamación y con una importante contribución del envejecimiento, factores de estilo de vida, predisposición genética y comorbilidades múltiples, características que son típico de un síndrome geriátrico (Upadhyia y Kitzman, 2020).

## **Clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA)**

La clasificación NYHA se utiliza para caracterizar los síntomas y la capacidad funcional de los pacientes con IC sintomática. Es una evaluación subjetiva por parte de un médico y puede ser que su validez sea limitada (Caraballo et al., 2019; Goldman et al., 1981), esta clasificación funcional es un predictor independiente de mortalidad (Ahmed et al., 2006; Madsen et al., 1994) y es ampliamente utilizada en la práctica clínica para determinar las estrategias de tratamiento sirviendo como parámetro para evaluar la respuesta al tratamiento, siendo aplicada al inicio y posteriormente a través del tiempo en la atención del paciente.

## **Clasificación de la IC por fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)**

La FEVI se considera importante en la clasificación de los pacientes con IC debido a sus diferentes pronósticos y respuestas a los tratamientos y porque la mayoría de los ensayos clínicos seleccionan pacientes en función de la fracción de eyección (FE). Estudios controlados aleatorizados (ECA) con evidencia de beneficio de supervivencia en pacientes con insuficiencia cardiaca han inscrito principalmente a pacientes con IC con una FEVI  $\leq 35\%$  o  $\leq 40\%$ , a menudo etiquetado como IC con fracción de eyección reducida (ICFEV<sub>Ir</sub>) (Yancy et al., 2013). En esta guía (AHA, 2013), define ICFEVI<sub>Ir</sub> como FEVI  $\leq 40\%$ .

La ICFEVI<sub>p</sub> representa al menos el 50% de la población con insuficiencia cardiaca, y su prevalencia está aumentando (Dunlay et al., 2017). La ICFEVI<sub>p</sub> ha sido variablemente clasificada como insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor a 40%, 45% o mayor o igual a 50%. Algunos ensayos clínicos han utilizado valores  $\geq 40\%$  como definición de FE preservada (Owan et al., 2006; Smiseth et al., 2019). En esta nueva directriz el umbral para ICFEVI<sub>p</sub> es una FE mayor o igual a 50% (Writing Committee Members y ACC/AHA Joint Committee Members, 2022). Para el 2022 la Asociación Americana del Corazón, en conjunto con el Colegio Americano del Corazón han redefinido la clasificación de IC según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, han denominado insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFEV<sub>Ir</sub>) con FE  $\leq 40\%$ , insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida mejorada (ICFEV<sub>Im</sub>) con FE  $\leq 40\%$  previa y una medición de seguimiento  $\geq 40\%$ , insuficiencia cardiaca con fracción de eyección de rango medio (ICFEV<sub>Imr</sub>) con FE 41-49% e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEV<sub>Ip</sub>) con una FE  $\geq 50\%$ .

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ventricular izquierda preservada (ICFEVIp) también conocida como disfunción diastólica ventricular izquierda se caracteriza por tener una relajación alterada y un aumento de la rigidez diastólica, que está presente tanto en reposo como en situaciones de estrés, por ejemplo ejercicio, taquicardia o hipertensión (Borlaug, 2014; Dieberg et al., 2015; Gladden et al., 2014; Herdy y Benetti, 2018). La disnea de esfuerzo, la intolerancia al ejercicio secundaria a un aporte deficiente de oxígeno y la reducción de la calidad de vida se conocen como los síntomas crónicos primarios en pacientes con ICFEVIp (Pandey et al., 2015; Tucker et al., 2018; Upadhya y Kitzman, 2020). La mayoría de los pacientes de edad avanzada que desarrollan IC, en particular las mujeres, tienen una FEVIp (Upadhya y Kitzman, 2020).

Aunque la FE es normal en reposo, la misma no aumenta adecuadamente con el estrés, y otras medidas de la función sistólica son anormales, por ejemplo un pobre rendimiento al ejercicio debido a una alteración de las funciones cronotrópicas de reserva diastólica y sistólica, función vasodilatadora y ventricular, así como a una disminución de la absorción de oxígeno y a la utilización en los músculos periféricos (Borlaug, 2014; Dhakal et al., 2015; Haykowsky et al., 2015).

Pacientes con ICFEVIp tienen signos y síntomas de IC pero una FE conservada, la evidencia de una estructura cardiaca anormal y/o disfunción debe confirmarse mediante ecocardiografía, electrocardiografía, radiografía de tórax y medición de los niveles de péptidos natriuréticos. Los niveles de péptido natriurético pueden ser normales en pacientes con ICFEVIp, particularmente en pacientes obesos o aquellos con síntomas solo al esfuerzo. En ocasiones es posible que se requiera un cateterismo cardiaco derecho en pacientes en los que existe una presencia indeterminada o sospecha de hipertensión pulmonar (Redfield, 2016).

La calidad de vida en estos pacientes es más pobre o peor que la población con FEVIr y está asociado con niveles tan suprimidos de actividad física como los observados en pacientes con neumopatía crónica como por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Shah et al., 2016).

## **Epidemiología**

La IC es un síndrome clínico asociado con una mala calidad de vida, con una utilización sustancial de los recursos sanitarios y una mortalidad prematura. La prevalencia en los países occidentales es del 1-2% en adultos y aumenta a alrededor del 10% en personas mayores de 70 años (Ponikowski et al., 2016; Upadhy y Kitzman, 2020). En la comunidad, aproximadamente el 50% de los pacientes con IC tienen FEVIp (Dunlay et al., 2017; Ponikowski et al., 2016; Tucker et al., 2018; Upadhy y Kitzman, 2020). Después de la hospitalización por IC, la supervivencia a 5 años de la ICFEVIp es de aproximadamente un 35%, peor que muchos cánceres (Upadhy y Kitzman, 2020). En los pacientes hospitalizados con ICFEVIp, el 20% reingresan dentro de los 30 días del alta hospitalaria y un 50% dentro de 1 año (Cheng et al., 2014).

Generalmente se considera que la ICFEVIp confiere una mejor supervivencia que la ICFEVIr, pero algunos de los estudios observacionales muestran que esta diferencia es insignificante (Gerber et al., 2015; Tsao et al., 2018). Pero por el contrario, el gran metaanálisis MAGGIC concluyó que el riesgo de mortalidad ajustado para pacientes con ICFEVIp fue considerablemente menor que en pacientes con ICFEVIr (Pocock et al., 2013).

Se han observado tendencias divergentes en la incidencia de IC, hay una incidencia decreciente para aquellas personas con ICFEVIr y una incidencia creciente para las personas con ICFEVIp (Dunlay et al., 2017; Tsao et al., 2018). Por otra parte las muertes atribuibles a las miocardiopatías han ido en aumento a nivel mundial en parte debido a un mayor reconocimiento, diagnóstico y documentación de cardiomiopatías específicas y cardiotoxicidad (Virani et al., 2021).

El riesgo de ICFEVIp aumenta bruscamente con la edad, pero la HTA, la obesidad y la enfermedad arterial coronaria (EAC) son factores de riesgo adicionales. La mayoría de las muertes en pacientes con ICFEVIp son cardiovasculares, pero la proporción de muertes no cardiovasculares es mayor en ICFEVIp que en ICFEVIr (Dunlay et al., 2017). Aproximadamente el 85% de los pacientes de edad avanzada con ICFEVIp tienen sobrepeso u obesidad, y la epidemia de ICFEVIp ha sido paralela en gran medida a la epidemia de obesidad (Kitzman y Shah, 2016).

La IC se ha atribuido tradicionalmente a la disfunción sistólica con una potencia de bombeo reducida en el VI medida como FE reducida. Sin embargo, estudios muestran que casi la mitad de todas las personas con IC tienen una FE normal o preservada, y la IC se atribuye a rigidez del músculo cardíaco, donde la causa más común es la hipertensión con hipertrofia ventricular (Smiseth et al., 2019) y estos pacientes tienen aproximadamente el mismo mal pronóstico que aquellos con una FEVIr (Owan et al., 2006; Smiseth et al., 2019). La afección se atribuye a la disfunción diastólica y, por lo tanto, anteriormente se la denominaba insuficiencia cardíaca diastólica. Este término ahora se usa menos, porque los pacientes a menudo también tienen una función sistólica levemente alterada a pesar de que la FE es normal (Owan et al., 2006; Smiseth et al., 2019).

## **Causas**

Algunos de los factores de riesgo que contribuyen a esta prevalencia, están la edad avanzada, sexo femenino, obesidad, hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, (Herdy y Benetti, 2018; Zhang et al., 2020). Otras causas incluyen cardiomiopatías familiares o genéticas; amilosis; cardiotoxicidad con cáncer u otros tratamientos o abuso de sustancias como alcohol, cocaína o metanfetamina, cardiomiopatías del ventrículo derecho inducidas por estimulación o estrés; miocardiopatía del periparto, miocarditis por causas autoinmunes, sarcoidosis; sobrecarga de hierro, incluida la hemocromatosis; y enfermedad de la tiroides y otras causas endocrinas, metabólicas y nutricionales (Writing Committee Members y ACC/AHA Joint Committee Members, 2022).

En el estudio de Framingham (Ho et al., 1993), el 74% de todas las personas que desarrollaron IC tenían hipertensión sola o hipertensión combinada con enfermedad coronaria. En la hipertensión, existe una incidencia relativamente similar de IC FEVIp e IC FEVIr (Owan et al., 2006). La enfermedad coronaria y la insuficiencia valvular son otras causas importantes de IC. En los pacientes con cáncer, la quimioterapia y la radioterapia pueden provocar IC durante el tratamiento o más adelante en el curso.

La hipertensión puede, además de tener un efecto directo sobre el miocardio y las arterias coronarias, causar insuficiencia renal que puede agravar la IC en la retención de líquidos y empeorar el pronóstico (Ponikowski et al., 2016). La hipertensión también predispone a la fibrilación auricular (FA) que puede desencadenar o empeorar la IC. En

algunos casos, la ICFEVI<sub>p</sub> se debe a miocardiopatías específicas, la más común es la miocardiopatía hipertrófica con o sin tabique engrosado. Las enfermedades por depósito como la amiloidosis y la enfermedad de Fabry son causas poco frecuentes, pero ambas tienen una terapia específica, por tanto, son importantes de diagnosticar. La pericarditis constrictiva puede causar insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal (Smiseth et al., 2019).

### **Signos y Síntomas**

Los síntomas más comunes incluyen fatiga, debilidad, disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, mientras que la intolerancia al ejercicio es la dominante (Kitzman et al., 2002). La disnea de esfuerzo puede ser causada por trastornos cardíacos y no cardíacos. Entre las causas cardiovasculares, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada es una etiología cada vez más común caracterizada por aumentos patológicos en las presiones de llenado cardíaco en reposo o con esfuerzo (Owan et al., 2006; Yancy et al., 2013).

### **Diagnóstico**

Los pacientes descompensados con ICFEVI<sub>p</sub> generalmente muestran una congestión evidente en el examen físico, una radiografía de tórax con signos de congestión pulmonar, y en este contexto el diagnóstico es sencillo. Sin embargo, los pacientes normovolémicos compensados que presentan disnea de esfuerzo en ausencia de evidencia clínica, radiográfica o biomarcadores elevados, representan un mayor desafío diagnóstico (Reddy et al., 2018).

El diagnóstico de IC se basa en una evaluación general de los hallazgos clínicos y exámenes especiales. Los síntomas principales son la reducción de la tolerancia al ejercicio y la disnea funcional. También se producen palpitaciones y mareos. Los signos importantes son la congestión en los pulmones, que se debe a la insuficiencia del VI, y el edema periférico, la congestión del hígado y la vena yugular como signos de insuficiencia del ventrículo derecho (VD), la mayoría de las veces secundaria a la insuficiencia del VI. La presentación clínica es esencialmente similar a la ICFEVI<sub>r</sub>. Es importante considerar si los síntomas pueden deberse a una enfermedad coronaria. Una radiografía de tórax con detección de congestión pulmonar y posiblemente líquido pleural respalda el diagnóstico de IC (Smiseth

et al., 2019). Pero la evidencia radiográfica de insuficiencia cardiaca no está necesariamente presente en pacientes que están en condición estable (Redfield, 2016).

El Colegio Americano de Cardiología en conjunto con la Asociación Americana del Corazón emiten que el diagnóstico de ICFEVIp se basa en síntomas y signos típicos de IC en un paciente con FEVI en rango normal y sin anomalías valvulares por ecocardiografía y ningún otro factor desencadenante evidente de la IC (Yancy et al., 2017).

En el caso de que el paciente tenga antecedentes de enfermedad consistente con IC, incluida enfermedad coronaria, HTA y tratamiento contra el cáncer, la derivación a la ecocardiografía será el siguiente paso para aclarar si el paciente tiene IC. Se debe tomar un electrocardiograma, Holter entre otras cosas, para detectar la presencia de FA, signos de hipertrofia ventricular y hallazgos de infarto.

En pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiaca y sin signos clínicos típicos, será útil la determinación del Péptido Natriurético de tipo B (BNP) por sus siglas en inglés de “B-type Natriuretic Peptide” (Ponikowski et al., 2016). Para valores elevados, el paciente es derivado a ecocardiografía. Los niveles de BNP pueden ser normales hasta en un 30% los pacientes con ICFEVIp, particularmente en aquellos que son obesos o que tienen síntomas puramente de esfuerzo (Redfield, 2016). Si BNP es normal, se debe considerar si los síntomas se deben a afecciones no cardíacas como enfermedad pulmonar, anemia, hipotiroidismo, además de obesidad. En caso de duda, se debe remitir al paciente a ecocardiografía. La medición de BNP es útil principalmente porque los valores normales hacen que sea menos probable que el paciente tenga IC (Ponikowski et al., 2016).

La Sociedad Europea de Cardiología en sus últimas guías publicadas en el 2021, reconoce los cambios históricos en la nomenclatura y la falta de consenso sobre el punto de corte óptimo de la FEVI para definir el grupo de pacientes con ICFEVIp. El término “preservado” fue propuesto originalmente en el estudio CHARM (Pfeffer et al., 2003), para derivar a pacientes con una FE > 40% que no fue claramente “reducida” o completamente “normal”. Si bien las pautas actuales han designado nuevos parámetros para efectos de este metaanálisis se tomó como parámetro  $FE \geq 40\%$  como FEVIp. Pero es de mucha importancia aclarar que para nuevos análisis se deberán tomar en cuenta las pautas recientemente publicadas en la ESC 2021 y AHA 2022.

Sin embargo, dada la variabilidad conocida de las mediciones ecocardiográficas de FEVI, la dificultades en la interpretación de la FEVI medida con diferentes técnicas de imagen, modalidades y controversias restantes con respecto a la FEVI precisa, por lo que los médicos deben ser conscientes de que la FEVI es una variable continua con una distribución normal en la población general y los puntos de corte de FE utilizados en las definiciones son, por lo tanto, arbitrarios (Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration, 2015).

Además, mientras que la FEVI el límite para definir "normal" probablemente sea superior al 50%, la presencia de una FE muy alta (por ejemplo, por encima de 65-70%) también debe provocar una búsqueda para patología, como amiloidosis cardiaca o miocardiopatía hipertrófica, donde una FE "supra-normal" puede resultar de contracción del volumen telediastólico del VI (Stewart et al., 2021; Wehner et al., 2020).

El diagnóstico de ICFEVIp supone que se cumplen los siguientes tres criterios: el paciente debe tener síntomas o signos de IC, la FE debe ser  $\geq 50\%$  y debe haber evidencia objetiva de disfunción diastólica. Los signos objetivos más importantes son el aumento de la presión de llenado en el VI, que en la mayoría de los casos se puede detectar mediante ecocardiografía (Andersen et al., 2017; Smiseth et al., 2019). Las estimaciones ecocardiográficas de la presión de llenado tienen una precisión del 85 al 90% (Andersen et al., 2017). La hipertrofia ventricular y el aumento de péptidos natriuréticos apoyan el diagnóstico (Smiseth et al., 2019). Su diagnóstico es todo un desafío para los clínicos, más recientemente, dos algoritmos basados en puntajes (H2FPEF y HFA-PEFF) han sido propuestos para ayudar al diagnóstico (Pieske et al., 2019; Reddy et al., 2018). Ambos puntajes asignan una proporción adicional sustancial de sospecha de ICFEVIp.

El H2FPEF score integra variables predictoras: obesidad, fibrilación atrial, edad mayor 60 años, tratamiento farmacológico con  $\geq 2$  medicamentos antihipertensivos, relación E/e0 ecocardiográfica  $> 9$  e hipertensión pulmonar con presión sistólica ecocardiográfica  $> 35$  mmHg de la arteria pulmonar. Una puntuación ponderada basada en estas 6 variables se utiliza para crear la puntuación compuesta que va de 0 a 9. Una puntuación entre 2 y 5 pueden requerir una evaluación adicional de hemodinamia, ya sea con ecocardiograma estrés o

cateterismo cardiaco para confirmar o descartar este diagnóstico. A mayor puntaje mayor probabilidad de IC FEVIp (Reddy et al., 2018; Selvaraj et al., 2020; Sepehrvand et al., 2019).

Por su parte la Sociedad Europea de Cardiología ha desarrollado también un algoritmo diagnóstico para IC FEVIp, la puntuación HFA-PEFF, esta se mide en una escala de 0 a 6 puntos, incorpora tres dominios: funcional, morfológico y biomarcadores (Barandiaran et al., 2020; Pieske et al., 2019). Esto implica una prueba previa que evalúa los signos y síntomas de IC, la demografía clínica típica (obesidad, hipertensión, diabetes, ancianos, FA), y pruebas diagnósticas de laboratorio, electrocardiograma y ecocardiografía. En ausencia de causas no cardiacas manifiestas de falta de aire, se puede sospechar IC FEVIp si hay una FEVI normal, sin enfermedad valvular cardiaca significativa o isquemia y al menos 1 factor de riesgo típico. La asignación de puntos da 2 puntos para un criterio principal o 1 punto para un criterio menor dentro de cada dominio, con un máximo de 2 puntos por cada dominio. Se considera una puntuación alta ( $\geq 5$  puntos) que confirma el diagnóstico de IC FEVIp, y una puntuación baja (0-1 puntos) que descarta dicho diagnóstico. Una puntuación de 2 a 4 es intermedia y requiere una evaluación adicional (Barandiaran et al., 2020).

El cateterismo cardiaco derecho seguido de una prueba de esfuerzo invasiva si las presiones intracardiacas en reposo son normales sigue siendo el estándar de oro en el diagnóstico y debe considerarse cuando un examen normal no es concluyente (Givertz et al., 2017; Obokata et al., 2017). Con el cateterismo cardiaco derecho, también se puede detectar enfermedad vascular pulmonar (embolia pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial y vasculopatías asociadas), que puede causar síntomas de IC, pero donde se encuentra una presión de llenado normal en el VI al mismo tiempo que una presión sistólica alta en los pulmones. Siempre es importante pensar en causas menos comunes como la pericarditis constrictiva y la enfermedad renal (Smiseth et al., 2019).

Dado que la presión de llenado puede ser normal en reposo y elevada solo durante el esfuerzo, la ecocardiografía de esfuerzo puede ser útil. Esta es una prueba relativamente exigente que se usa poco, pero debería usarse más. Se debe considerar el cateterismo cardiaco del lado derecho bajo carga cuando otros exámenes no son exitosos (Smiseth et al., 2019).

## **Diagnóstico diferencial**

Se deben tener presentes las miocardiopatías tanto infiltrativas (amiloidosis) como las miocardiopatías inflamatorias (sarcoidosis), enfermedad pericárdica, la aterosclerosis coronaria epicárdica, valvulopatías primarias no corregidas, estenosis de la arteria renal, entre otros (Redfield, 2016).

## **Fisiopatología**

Un VI normal se llena en parte por la sangre que se succiona desde la aurícula debido a la presión negativa en el ventrículo al principio de la diástole. Este mecanismo puede eliminarse en caso de IC y luego contribuye a aumentar la presión de llenado (Smiseth, 2018). La hipertrofia ventricular izquierda juega un papel importante en el desarrollo de disfunción diastólica e IC, la hipertrofia ventricular se detecta mediante ecocardiografía (Díez et al., 2002).

El principal mecanismo de IC FEVIp es una mayor rigidez en el VI, lo que significa que se necesita una presión más alta de lo normal para llenar el ventrículo. El aumento de la presión de llenado se propaga hacia atrás a la circulación pulmonar y produce disnea y reducción de la tolerancia al esfuerzo. El aumento de la rigidez en el VI se debe en parte al retraso en la relajación del miocardio debido a la reducción de la tasa de recaptación de calcio. La hipertrofia patológica también aumenta la rigidez del ventrículo debido al aumento del grosor de la pared y porque el elemento muscular individual es más rígido debido a la fibrosis intersticial y los cambios en la proteína intracelular titina. Esto contrasta con la hipertrofia fisiológica en los atletas, donde la elasticidad miocárdica se conserva y la función diastólica es normal (Smiseth et al., 2016). La hipertrofia ventricular puede reducir la reserva de flujo coronario, y esto puede contribuir al desarrollo de IC FEVIp (Mohammed et al., 2016).

Se sabe que el envejecimiento cardiaco afecta a todos los componentes fisiopatológicos presentes en la IC FEVIp, alteraciones específicas en el envejecimiento, como la rigidez vascular ventricular, disfunción vascular, alteración de la regulación de calcio, disminución de la reserva  $\beta$ -adrenérgica y el desacondicionamiento físico, se han identificado como causas importantes que contribuyen a la IC FEVIp (Upadhyya y Kitzman, 2020).

Además, el envejecimiento y la obesidad son también factores de riesgo bien establecidos para ICFEVIp. Junto con las comorbilidades, el envejecimiento puede iniciar y/o agravar la inflamación sistémica crónica que puede afectar la remodelación y disfunción miocárdica en la ICFEVIp a través de una cascada de señalización, que comienza con disfunción del endotelio microvascular coronario (Franssen et al., 2016).

La mayoría de los pacientes con ICFEVIp tienen antecedentes de HTA. En el modelo fisiopatológico tradicional, la sobrecarga de presión conduce a una remodelación concéntrica hipertrófica y fibrótica del VI y a una disfunción diastólica. En última instancia, la disfunción diastólica del VI conduce a hipertensión y remodelación de la aurícula izquierda, hipertensión venosa pulmonar con remodelado y disfunción tanto del ventrículo como aurícula derecha. La fibrilación auricular (FA) es común debido a la hipertensión auricular izquierda crónica y posterior remodelación estructural y eléctrica (Dhakal et al., 2015; Haykowsky et al., 2015; Mohammed et al., 2016; Shah et al., 2016).

En el modelo emergente, las condiciones proinflamatorias cardiovasculares y no cardiovasculares coexistentes (HTA, obesidad, diabetes, síndrome metabólico, enfermedad pulmonar, tabaquismo y deficiencia de hierro) conducen a inflamación endotelial microvascular sistémica, inflamación global cardíaca y del músculo esquelético, y la consiguiente fibrosis. Estas condiciones también conducen a aumentos en el estrés oxidativo, que promueve la hipertrofia global de los cardiomiocitos y la rigidez intrínseca de las miofibras (Dhakal et al., 2015; Haykowsky et al., 2015; Mohammed et al., 2016; Shah et al., 2016).

Finalmente, la inflamación microvascular coronaria produce disfunción microvascular y rarefacción con densidad microvascular reducida y reserva de flujo coronario. Se producen cambios similares en la vasculatura del músculo esquelético con reducción del suministro y la utilización de oxígeno (Dhakal et al., 2015; Haykowsky et al., 2015; Mohammed et al., 2016; Shah et al., 2016).

### **Medición de la función sistólica y diastólica**

La función sistólica se mide mediante la FE, que es el vaciado del VI como porcentaje del volumen telediastólico. Una debilidad de la FE es que refleja principalmente la función

del eje corto del ventrículo, mientras que con mayor frecuencia es el acortamiento del eje longitudinal el que se reduce en las primeras etapas de la disfunción sistólica (Kraigher-Krainer et al., 2014; Stokke et al., 2017). Esto se debe a que las fibras miocárdicas longitudinales dominan el subendocardio del VI, que es la parte más vulnerable de la pared ventricular. Esto se debe a que la parte interna de la pared es más propensa a la hipoperfusión en casos de hipertrofia o enfermedad coronaria. Otra razón por la que la FE puede ser normal en la disfunción sistólica es que la hipertrofia concéntrica produce una reducción del volumen telediastólico. Entonces, incluso un pequeño volumen sistólico dará una alta FE (Smiseth et al., 2016).

### **Frecuencia cardiaca reserva y reserva de oxígeno**

Los conceptos de frecuencia cardiaca reserva (FCr) y reserva de oxígeno ( $VO_{2r}$ ) se utilizan actualmente con fines de prescripción de entrenamiento. Se ha indicado que el porcentaje de FCr igual al 60% equivale al primer umbral ventilatorio, y que el porcentaje de FCr equivale a porcentajes iguales de  $VO_{2r}$  en individuos cardiacos sometidos a mismos ciclos de entrenamiento. El concepto de  $VO_{2r}$  se ajusta a la necesidad de una definición precisa de la intensidad del ejercicio, ya que describe la cantidad real de energía que se puede utilizar para lograr el esfuerzo máximo, teniendo en cuenta el nivel de referencia. Por consiguiente al Colegio Americano de Medicina del Deporte adoptó el porcentaje de la FCr como estándar de oro para la evaluación indirecta de la intensidad del ejercicio (Mezzani et al., 2013).

Una revisión sistemática ha confirmado la validez de la FCr tanto para la evaluación indirecta como para la prescripción de la intensidad del entrenamiento aeróbico (da Cunha et al., 2011). Se debe destacar que valores de porcentajes de la FCr utilizados en pacientes sanos pueden ser válidos tanto para pacientes con insuficiencia cardiaca tanto con uso de beta bloqueadores como sin beta bloqueadores (Carvalho et al., 2008).

### **Consumo máximo de oxígeno en Insuficiencia Cardiaca**

El  $VO_2$  pico se define como el valor probable de  $VO_2$ , promediado durante un periodo de 20 a 30 segundos, alcanzado en el esfuerzo máximo durante una prueba de esfuerzo, mientras se realiza un trabajo dinámico que involucra grandes grupos musculares. El  $VO_2$

pico puede o no ser igual al  $VO_2$ máx (considerado como el límite superior insuperable “verdadero” para la potencia aeróbica), incluso la evidencia disponible sugiere que estos dos conceptos son sustancialmente equivalentes (Mezzani et al., 2013).

Es conocido que los factores de riesgo cardiovascular tienen impacto negativo en la salud y en la calidad de vida. Se ha observado que altos niveles de consumo de oxígeno máximo ( $VO_2$ máx) disminuyen el impacto negativo de otros conocidos factores de riesgo coronario como la hipertensión, tabaquismo, sobrepeso e incluso la presencia de cardiopatías (Araujo et. al, 2013; Cofré-Bolados et. al, 2016). Poseer un  $VO_2$ máx o una condición aeróbica reducida en términos absolutos o relativos a edad, sexo y peso, disminuye la capacidad funcional afectando el desempeño físico, lo que provoca un impacto negativo, aumentando la tasa de mortalidad en los años siguientes (Cofré-Bolados et. al, 2016).

### **Tratamiento farmacológico**

Schindler, Adams y Halle (2019) reportaron que el tratamiento farmacológico para pacientes con IC FEV Ir ya está bien establecido, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina o espironolactona pero que no se ha podido demostrar de una manera convincente que sean igual de efectivos en la IC FEV Ip.

No se ha demostrado que las intervenciones terapéuticas utilizadas en la IC FEV Ir sean eficaces y beneficiosas en la IC FEV Ip, sin embargo la Sociedad Europea de Cardiología recomienda el uso de diuréticos, como la espironolactona, para aliviar la sobrecarga de líquidos (Zhang et al., 2020). Pero si está claro que el tratamiento farmacológico de la IC FEV Ip debe incluir diuréticos para la sobrecarga de volumen, tratamiento de las enfermedades coexistentes tanto cardiovasculares como las no cardiovasculares, práctica de ejercicio aeróbico, capacitación para aumentar la tolerancia al ejercicio, educación sobre cuidado personal y cambios saludables en el estilo de vida (Redfield, 2016).

A excepción de algunas enfermedades por depósito, no existe un tratamiento específico para la IC FEV Ip. Se tratan las causas y afecciones subyacentes, que son esencialmente las mismas que en la IC FEV Ir, es decir, HTA y EAC. Por lo tanto, se usa esencialmente la misma medicación que para la IC FEV Ir (Ponikowski et al., 2016; Yancy et

al., 2017). Los IECA o los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los bloqueadores beta se recomiendan en pacientes con HTA. Los antagonistas de la aldosterona también son apropiados para su uso. Los diuréticos se recomiendan como parte del tratamiento antihipertensivo (tiazidas) y para aliviar los síntomas en caso de exceso de líquido (Ponikowski et al., 2016; Yancy et al., 2017). Por su parte el uso de beta bloqueadores en el tratamiento de pacientes que tienen ICFEVIp debe limitarse a indicaciones específicas por parte del profesional especializado (Redfield, 2016).

Hasta la fecha, la terapia farmacológica estándar no ha logrado mejorar el pronóstico en ICFEVIp de manera convincente (McDonagh et al., 2021), pero el ejercicio aeróbico ha demostrado un beneficio constante en la capacidad aeróbica y la calidad de vida de esta población de pacientes (Beckers y Gevaert, 2020; Tanaka et al., 2018).

### **Tratamiento no farmacológico**

No se esperaba que en la década de 1950 se realizara ejercicio; en la década de 1970, la comunidad médica comenzó a reconocer los beneficios del ejercicio para la salud (Guiraud et al., 2012). Hoy, los efectos beneficiosos del ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria están bien respaldados por una serie de estudios, como un estudio de cohorte basado en la comunidad, estudio longitudinal y revisión sistemática y metaanálisis (Belardinelli et al., 1999; Taylor et al., 2004; Witt et al., 2004).

Los ejercicios se encuentran entre las principales estrategias terapéuticas para el tratamiento de la ICFEVIr e ICFEVIp siendo agentes importantes en la disminución de la morbimortalidad de estos pacientes (Edelmann et al., 2011). El entrenamiento físico como terapia novedosa ha demostrado que mejora la capacidad aeróbica y calidad de vida con ICFEVIp (Fukuta et al., 2019). Se citan algunos de los numerosos beneficios de la RHC en pacientes con IC como por ejemplo un aumento de la capacidad para realizar ejercicio, una mejor función diastólica, un tono vagal mejorado y un tono simpático más bajo, además de una función endotelial mejorada (Malfatto et al., 2009; Ponikowski et al., 2016; Tanaka et al., 2018).

Upadhyya y Kitzman, (2019) en su publicación sobre “Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada: nuevos enfoques de diagnóstico y tratamiento”

recomiendan que todo paciente debe realizarse una prueba supervisada de ejercicio máximo con monitoreo de isquemia antes de que comiencen un programa de entrenamiento. El programa de entrenamiento para pacientes estables con ICFEVIp debe ser un programa estructurado, supervisado y puede ser en el hospital o en una instalación especializada, siempre que haya una supervisión cercana disponible. Consiste en ejercicio de resistencia continuo de masa muscular de intensidad moderada durante 20 a 60 minutos por sesión, de 3 a 5 días por semana. El ejercicio generalmente se realiza en una bicicleta o banda de correr. La duración y la frecuencia del esfuerzo deben aumentarse antes de incrementar la intensidad. Una vez que los pacientes demuestran tolerancia a los niveles de entrenamiento aeróbico, se deben considerar las actividades de entrenamiento de resistencia. Después del ajuste supervisado, dependiendo del progreso individual, los pacientes generalmente deberían poder ser transferidos a un programa de entrenamiento de mantenimiento de ejercicios en el hogar.

Las pautas del Colegio Americano del Corazón y de la Asociación Americana del Corazón recomiendan un programa de ejercicio físico moderado y regular para todos los pacientes con IC, que parece razonable. Los programas de entrenamiento físico que se ofrecen a los pacientes con IC en los servicios de rehabilitación cardíaca incluyen principalmente ejercicios aeróbicos complementados con ejercicios de resistencia, estiramiento y, en algunos casos, ejercicios respiratorios (Herdy y Benetti, 2018).

Para Lima et al. (2018) la ICFEVIp es un síndrome multifactorial caracterizado por una capacidad al ejercicio limitada, reporta que en pacientes con ICFEVIp los efectos subagudos de HIIT sobre la función endotelial y la PA aún se desconocen, por lo que el HIIT es una estrategia emergente para la rehabilitación del ejercicio en diferentes entornos.

La prescripción de la intensidad del ejercicio aeróbico es también un tema clave en la rehabilitación cardíaca, ya que está directamente relacionado tanto con la cantidad de mejora en la capacidad de ejercicio como con el riesgo de eventos adversos durante el ejercicio. El objetivo es proporcionar a los profesionales información actualizada sobre la identificación de diferentes dominios de intensidad del ejercicio, los métodos de determinación directa e indirecta de la intensidad del ejercicio tanto para el entrenamiento aeróbico continuo como a intervalos, los efectos del uso de diferentes ejercicios, protocolos de prescripción de la

intensidad del ejercicio y las indicaciones de prescripción recomendada del entrenamiento físico en grupos específicos de pacientes cardíacos (Mezzani et al., 2013).

## **2. Entrenamiento a intervalos de alta intensidad en rehabilitación cardíaca**

Kiviniemi et al. (2014) informaron que HIIT era superior al entrenamiento aeróbico continuo tradicional en personas sanas para mejorar la función autónoma cardíaca y sugirieron que el efecto verificado sobre la función autónoma posterior a HIIT se relacionó con una mejor modulación de los baroreceptores y control vagal, y un mayor consumo de oxígeno ( $VO_2$ máx) comparado con el ejercicio de resistencia aeróbica.

Cuando se implementa HIIT en los programas de entrenamiento físico, puede permitir una adaptación gradual de los músculos esqueléticos a mayores intensidades de ejercicio (Araújo et al., 2019). La intensidad del entrenamiento con ejercicios aeróbicos es un tema clave en la rehabilitación cardíaca. La intensidad del ejercicio está directamente relacionada con la cantidad de mejora en la capacidad de ejercicio y el riesgo de eventos adversos durante el ejercicio, y los rangos de intensidad para la prescripción del entrenamiento aeróbico se incluyen en varias guías y publicaciones relacionadas con la prevención secundaria y la rehabilitación cardíaca (Camm et al., 2009; Mezzani et al., 2013).

Cabe destacar que, además de la intensidad, hay otros dos componentes principales del volumen semanal de entrenamiento aeróbico como son la duración de la sesión que va a depender de la intensidad del ejercicio elegido, cuanto mayor sea la intensidad del ejercicio, menor será la duración. El otro componente es la frecuencia de las sesiones de ejercicio, una frecuencia de 3 a 4 sesiones por semana; se reconoce que una frecuencia mayor o menor puede requerir modificaciones en la prescripción de la intensidad del ejercicio (Hansen et al., 2005; Mezzani et al., 2013).

En lo que respecta a la modalidad de entrenamiento, el término entrenamiento "continuo" se refiere a una modalidad de entrenamiento en la que se puede realizar una sesión de ejercicio durante al menos 20 minutos con una sensación de fatiga leve o moderada; mientras que el término entrenamiento de "intervalos" se refiere a sesiones de ejercicio más cortas que no pueden mantenerse por más tiempo debido a una excesiva sensación de fatiga (Mezzani et al., 2013). El entrenamiento por intervalos se puede definir

como sesiones repetidas de ejercicio de corta duración, de intensidad alta a severa o de severa a extrema (es decir, de 10 segundos a 3-5 minutos), separadas por breves periodos de ejercicio de menor intensidad que permiten una recuperación activa. El término entrenamiento aeróbico en intervalos o HIIT se usa a menudo para describir el entrenamiento en intervalos en el dominio de intensidad alta a severa (Mezzani et al., 2013).

Los intervalos en alta intensidad suelen ser de duración muy corta, con un rango de aproximado de 10 a 15 segundos a 4 a 5 minutos (Roy, 2013). La intensidad de cada intervalo se puede describir de varias formas: Roy (2013) lo define como 80-95% de la frecuencia cardiaca máxima, Laursen y Jenkins (2002) por encima del umbral anaeróbico, y Gayda et al. (2016) como superior al 85% del VO<sub>2</sub> pico. La serie de ejercicios de entrenamiento puede variar desde 10 a 40 min según la duración del trabajo y los periodos de recuperación (Roy, 2013).

Aunque en este dominio es inevitable una contribución significativa de las fuentes energéticas anaeróbicas al rendimiento total de energía, la mayor parte de la energía necesaria aún se produce de forma aeróbica. Actualmente, el modelo HIIT más utilizado consiste en una entrada en calor de 10 minutos seguida de intervalos de 4 por 4 minutos al 85-95 % de la FCr, con fases de recuperación activa de 3 minutos al 70 % de la FCr (Helgerud et al., 2007; Moholdt et al., 2009; Wisloff et al., 2007).

En el HIIT se ha encontrado que tiene efectos positivos agudos y crónicos en la salud (Guiraud et al., 2012; Shepherd et al., 2015). El HIIT se ha estudiado bastante bien en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias y enfermedades cardiacas, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, pero menos estudiada en pacientes con otras afecciones o procedimientos (Kramps y Lane-Cordova, 2021). Algunos estudios han encontrado que el HIIT mejora el VO<sub>2</sub>máx más que el ejercicio continuo de intensidad moderada (Daussin et al., 2008; Helgerud et al., 2007).

Un típico programa de HIIT en rehabilitación cardiaca tiene una duración de 12 semanas, con 4 minutos y 4 intervalos de trabajo al 85-95% de la frecuencia cardiaca máxima, y una recuperación alterna que dura 3 minutos por intervalo (Quindry et al., 2019). Actividades que se pueden realizar utilizando el entrenamiento a intervalos de alta intensidad incluye caminar, correr, ciclismo, remo, natación y otros (Gayda et al., 2016).

Aunque algunos pueden cuestionar la seguridad del HIIT en pacientes con enfermedades cardiacas, una revisión encontró que el riesgo de eventos adversos es bajo, si se siguen los protocolos ya establecidos (Guiraud et al., 2012). Hannan et al. (2018) reportaron que existe evidencia contradictoria con respecto a la adherencia, y el HIIT no parece ser superior al MICT en algunas variables, tales como factores de riesgo cardiovascular y algunas medidas de rendimiento cardiaco.

El HIIT parece ser seguro para los pacientes estables de rehabilitación cardiaca, siempre que se realicen evaluaciones de riesgo adecuadamente y que se sigan debidamente los protocolos ya establecidos. El entrenamiento es seguro para poblaciones de bajo riesgo y puede ser más prometedor que el MICT a largo plazo, pero se necesitan más investigaciones para determinar el efecto a lo largo del tiempo (Guiraud et al., 2012; Kramps y Lane-Cordova, 2021). El HIIT puede ser preferible al MICT debido a tres razones: la variación constante en el protocolo; los beneficios más rápidos y/o mayores, mayor motivación; y el menor compromiso de tiempo (Reljic et al., 2019).

## Capítulo III

### METODOLOGÍA

#### 1. Tipo de estudio

El presente estudio consistió en un metaanálisis, este se define como “la tarea de describir de forma comprensiva, integrar y analizar, con procedimientos cuantitativos, los resultados obtenidos en las investigaciones científicas realizadas sobre un problema concreto” (Botella y Gambara, 2002, p.28).

Se dice que las características del metaanálisis son la precisión, la objetividad y la replicabilidad (Botella y Sánchez-Meca, 2015). La precisión se obtiene dando respuestas numéricas en términos de estadísticos con propiedades conocidas. La objetividad se refiere a una operacionalización explícita y clara de los conceptos involucrados. La replicabilidad se traduce en que las decisiones adoptadas tengan la suficiente transparencia como para que una repetición independiente con los mismos criterios de decisión conduzca a los mismos resultados.

El metaanálisis emplea la información de estudios primarios para calcular una estimación combinada denominada como tamaño de efecto (TE), la cual se estima por medio de cálculos estadísticos determinados (Botella y Zamora, 2017).

#### 2. Fuentes de información

Las fuentes de información de una revisión sistemática con o sin metaanálisis sirven para establecer una serie de criterios de inclusión y exclusión que permitan completar una base de datos homogéneos para poder realizar una generalización de todos los estudios (según Botella y Zamora, 2017).

Una vez planteada la pregunta se puede localizar y reunir las fuentes de evidencia. Esta suele ser la fase más tediosa, sobre todo si hay abundante investigación sobre la cuestión planteada. Se suelen especificar unos criterios de inclusión y exclusión de los estudios en el metaanálisis, cuyo objetivo no es otro que conseguir una base de datos suficientemente homogénea como para permitir una generalización razonable. La búsqueda se debe hacer por todos los canales posibles, incluyendo tanto estudios publicados como no publicados. No hay que olvidar que muchas veces los estudios aportan evidencia relevante, aunque sus objetivos fueran muy diferentes de los del propio metaanálisis. A veces es incluso mejor que sea así.

### **3. Criterios de selección**

Para este metaanálisis la inclusión de estudios tuvo en consideración los siguientes criterios:

1. Estudios publicados en cualquier país, sin importar el idioma.
2. Estudios sin restricción de fecha de publicación, es decir desde el más antiguo hasta el más reciente.
3. Estudios con intervenciones con un mínimo de 4 semanas.
4. Personas con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada ( $FE > 40\%$ ).
5. Estudios que involucren la variable consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2m\acute{a}x}$ ).
6. Personas sedentarias sin limitación física para realizar actividad física o que practique regularmente actividad física.
7. Tener control farmacológico adecuado de sus patologías cardiacas.

### **4. Criterios de exclusión**

Respecto a los criterios de exclusión, se postularon los siguientes:

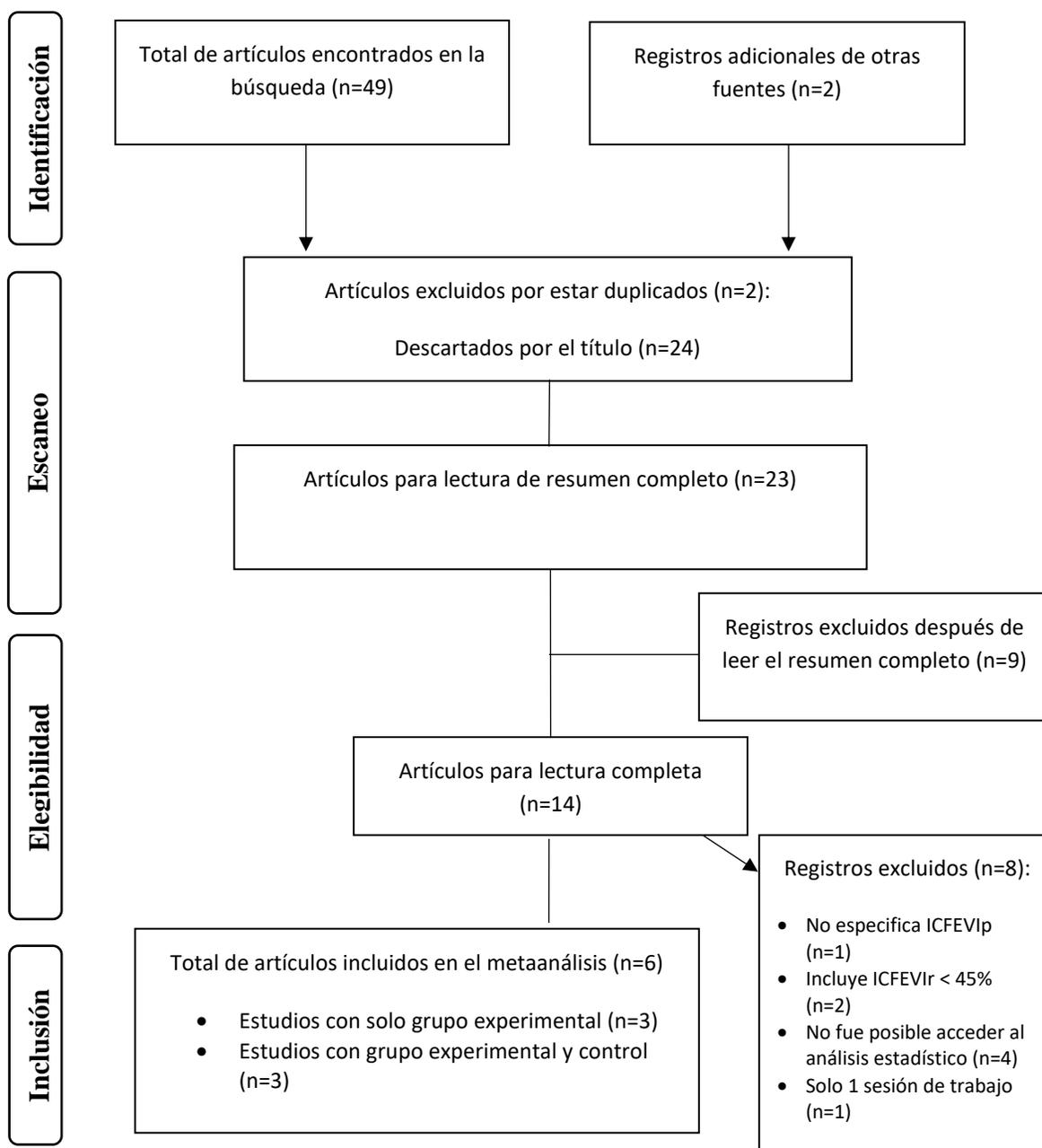
1. Estudios incompletos que no reflejaran la totalidad de los resultados.
2. Estudios que no permitieran calcular el tamaño del efecto (sin datos de promedios y desviaciones estándar del pre y post).
3. Personas sin control médico y farmacológico adecuado.
4. Personas con limitación para la práctica de actividad física.
5. Individuos físicamente activos.

### **5. Proceso de búsqueda de estudios**

Se realizó una búsqueda extensa en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scielo, Google Académico, EBSCOhost, Biblioteca Cochrane y Dialnet, revistas científicas como New England Journal of Medicine (NEJM), American Journal of Medicine, The Lancet, se utilizó para buscar ensayos clínicos que investigaron los efectos del HIIT en la ICFEVIp.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados, que incorporaran las palabras clave en inglés y español, relacionadas con las características específicas que involucraron a las variables de la investigación (ejercicio aeróbico interválico

de alta intensidad, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y consumo de oxígeno,) así como otras palabras clave (insuficiencia cardiaca, rehabilitación cardiaca, ejercicio aeróbico de intensidad moderada, entrenamiento aeróbico interválico, disfunción ventricular diastólica, fracción de eyección normal, fracción de eyección conservada, metaanálisis, revisión sistemática). El flujograma del proceso de búsqueda, revisión, filtro y selección de los estudios se presenta a continuación:



## **6. Proceso de colecta de datos**

Se buscaron estudios con características de reportes completos de ensayos clínicos aleatorios. Esto permitió un paralelismo entre cada uno de los grupos de tratamiento. Partiendo del planteamiento del problema de investigación, se seleccionaron bases de datos que facilitaron la búsqueda de artículos científicos a partir de palabras clave tanto en inglés como en español relacionadas con las características específicas que involucraron a la variable de investigación, y que facilitaron el sustento teórico para el desarrollo de esta.

De los estudios seleccionados se obtuvo promedio y desviación estándar de la variable  $VO_2\text{máx}$ , del grupo control y grupo experimental. Se propuso obtener los datos ya sea por revisión de estadísticos descriptivos y/o contacto vía correo electrónico con los autores de aquellos estudios donde no se publicó dicha información.

## **7. Evaluación de la calidad de los estudios**

Se utilizó la escala TESTEX (Smart et al., 2015). Dicha escala incluye 15 ítems que deben ser cumplidos por las investigaciones (ver tabla 1). En este instrumento se asigna un punto (1) si el estudio cumplió con el criterio establecido y un cero (0), si no lo cumplió, la máxima puntuación posible es de 15 puntos, mientras que la mínima es de 0. Este instrumento ya ha sido utilizado en metaanálisis previos para medir la calidad metodológica de estudios experimentales y cuasi experimentales (Loría-Calderón y Rodríguez-Hernández 2019).

**Tabla 1.**

*Criterios utilizados para evaluar la calidad de los estudios según escala TESTEX*

Criterio
1. Criterios de elegibilidad claros y se cumplen
2. Métodos de aleatorización descritos y definidos
3. Ocultamiento de la asignación de los participantes
4. Grupos sin diferencia estadística en pretest
5. Cegamiento del evaluador
6. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio
7. Se reportan los eventos adversos para cada grupo
8. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio
9. Análisis de intención de tratar
10. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal
11. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s)
12. Se reportan los resultados de variabilidad de la (s) variable(s) secundaria(s)
13. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control
14. La intensidad de ejercicio se mantuvo constante durante la intervención
15. Se puede calcular el volumen y el gasto energético

## **8. Variables por estudiar**

Variable independiente nominal: ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad (HIIT).

Variable dependiente continua: consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2máx}$ ).

Constante: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEV<sub>Ip</sub>).

Variables moderadoras: tipo de evaluación, semanas de duración.

Cálculos de tamaño de efecto: se propuso para este metaanálisis utilizar el tamaño de efecto entre grupos y el modelo de efectos fijos, ya que se asumió que la muestra de tamaños de efecto metaanalizados no fuera representativa por la heterogeneidad de la población y, por

tanto, sus resultados se aplicaron solo a los estudios incluidos en el metaanálisis o a otros con características similares.

Las fórmulas que se utilizaron para realizar el metaanálisis entre-intra-grupos, es decir con tamaños de efecto (TE) que comparan dos grupos y dos mediciones aplicadas en los mismos, son:

**Paso 1: Tamaño de efecto sin corregir (TE):**

Se aplicaron las fórmulas propuestas por Morris (2008).

$$TE_i = [(M_{postG1} - M_{preG1}) - (M_{postG2} - M_{preG2})] / DS_{pre}$$

$$DS_{pre} = \sqrt{[(n_{G1} - 1) * DE^2_{preG1} + (n_{G2} - 1) * DE^2_{preG2}] / (n_{G1} + n_{G2} - 2)}$$

donde:

$n_{G1}$  y  $n_{G2}$  son los tamaños de muestra de los grupos 1 y 2 respectivamente (si se tratase de un estudio experimental, el grupo homónimo sería el 1, y el control el 2).

$M_{preG1}$ ,  $M_{postG1}$ ,  $M_{preG2}$  y  $M_{postG2}$  son los promedios de las mediciones pre y post (o mediciones 1 y 2) de los grupos 1 y 2, respectivamente

$DE_{preG1}^2$  y  $DE_{preG2}^2$  son los cuadrados de las DE (desviación estándar) del pretest (o medición 1) de los grupos 1 y 2 respectivamente.

**Paso 2: Cálculo del factor de corrección (c):**

$$c = 1 - [3 / (4 * m - 1)] \text{ siendo } m = n_{G1} + n_{G2} - 2$$

**Paso 3: Tamaño de efecto corregido (TEc):**

Se multiplica el TE por el factor de corrección c:

$$TE_c = TE * c$$

**Paso 4: Varianza del tamaño de efecto corregido:**

Fórmula propuesta en Thomas et al (2015), entre otros autores:

$$Var = [(n_{G1} + n_{G2}) / (n_{G1} * n_{G2})] + [TE_c^2 / (2 * (n_{G1} + n_{G2}))]$$

**Paso 5: Cálculo de intervalos de confianza:**

Se estiman intervalos al 95% de confianza.

Si se aplica el modelo de efectos fijos:

$$-IC_{95\%} = TE_c - 1.96 * \sqrt{Var}$$

$$+IC_{95\%} = TE_c + 1.96 * \sqrt{Var}$$

**Paso 6: Inverso de varianza (w):**

Si se aplica el modelo de efectos fijos:  $w = 1 / \text{Var}$

**Paso 7: Prueba de heterogeneidad (Q):**

Para este estadístico se requirieron los datos de w y TEc obtenidos previamente para cada grupo. Q se obtiene con la siguiente fórmula:

$$Q = \sum(w * TEc^2) - ((\sum(w * TEc))^2 / \sum w)$$

Donde:

$\sum(w * TEc^2)$  es la suma de la multiplicación de w por su respectivo TEc elevado al cuadrado.

$\sum(w * TEc)$  es la suma de la multiplicación de w por su respectivo TEc.

$\sum w$  es la suma del estadístico w de cada grupo.

**Paso 8: Cálculo del tamaño de efecto promedio ponderado (TEpp):**

Este es el estadístico más relevante en un metaanálisis.

Si se aplica el modelo de efectos fijos:

$$TEpp = \sum(w * TEc) / \sum w$$

**Paso 9: Cálculo de la varianza del tamaño de efecto promedio ponderado (VarTEpp):**

Si se aplica el modelo de efectos fijos:

$$\text{VarTEpp} = 1 / \sum w$$

**Paso 10: Cálculo de intervalos de confianza del TEpp:**

Según se explicó en el paso 6, se estiman intervalos al 95% de confianza.

$$-IC95\% = TEpp - 1.96 * \sqrt{\text{VarTEpp}}$$

$$+IC95\% = TEpp + 1.96 * \sqrt{\text{VarTEpp}}$$

Nota: se utiliza la VarTEpp adecuada para el modelo (efectos aleatorios o fijos) que se esté aplicando.

**Paso 11: Cálculo del índice I<sup>2</sup>:**

Se aplica la misma fórmula e interpretación ya descritas en el tutorial previo (entre grupos)

$$I^2 = [Q - (n-1)] / Q$$

**Paso 12: Prueba de sesgo (cálculo de estadístico K0):**

$$K0 = (K * (d1 - d2)) / d2$$

Se empleó la fórmula  $K_0$  de Orwin (1983). Esta prueba permite conocer la cantidad de TE no significativos o pequeños, los cuales son necesarios para reducir el  $TE_{glp}$  estadísticamente significativo a un TE pequeño ( $TE = 0.20$ ), siendo no significativo.  $K_0$ , por tanto, es el número de estudios necesarios para reducir el  $TE_{glp}$  obtenido a un  $TE_{glp}$  pequeño.  $K$  es la cantidad de estudios que se incluyeron en el metaanálisis,  $d_1$  es el promedio ponderado de los TE del metaanálisis (o sea,  $TE_{glp}$ ), y  $d_2$  es el valor de un TE seleccionado el cual será  $TE = 0.20$  o  $TE = -0.20$ , según determine el signo del  $TE_{glp}$  analizado.

### 9. Análisis estadísticos:

De los estudios seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión, se extrajeron los datos necesarios para realizar los análisis estadísticos metaanalíticos. Estos análisis fueron realizados por medio del programa estadístico The Jamovi Project (2021) versión 1.6.23.

El proceso estadístico general de los metaanálisis siguió varias etapas que se describen a continuación:

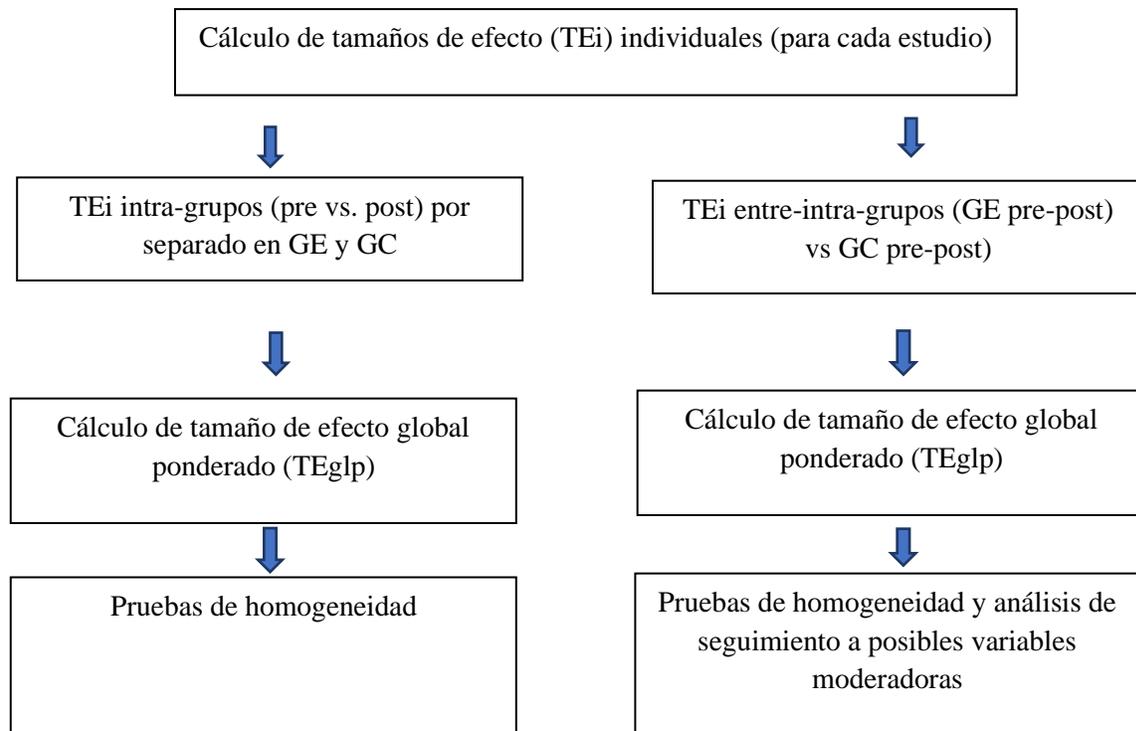


Diagrama de flujo del proceso de análisis estadístico para el metaanálisis.

Además, utilizando las fórmulas antes citadas se realizaron pruebas para calcular la varianza, desviación estándar, intervalos de confianza, promedio ponderado, pruebas de homogeneidad y heterogeneidad de estos resultados. Se midió el riesgo de sesgo de publicación y se llevaron a cabo pruebas adicionales para examinar el efecto de las variables moderadoras.

La justificación de la elección de estas fórmulas se apoyó en la necesidad de evidenciar efectos asociados al cambio del  $VO_2$  máx. pre-post que pudieran ser atribuibles al tratamiento o estímulo mediante HIIT. Para ello, el mejor estimador es el tamaño de efecto (TE) entre grupos y mediciones (grupo experimental pre-post vs. grupo control pre-post) según Grissom y Kim (2012), y Morris (2008).

En general, se siguió los procedimientos descritos por Cooper et al. (2009) y Thomas y French (1986). Se calcularon tamaños de efecto (TE) que compararan grupos experimentales (que recibieran algún tipo de ejercicio HIIT o MICT) y controles (pacientes que no recibieran estímulo alguno como ejercicio físico). Es decir que se trabajó con TE intra y entre grupos. Vale mencionar que una limitante para estos cálculos subyació en la disponibilidad de información en los estudios revisados (estadísticos descriptivos: media, desviación estándar, cantidad de muestra por grupo; mediana y rango intercuartil, cuando no se reportaban medias y desviaciones estándar). Los datos para los cálculos de los TE debían proceder de la medición posterior a la intervención, más inmediata a ese momento. Así mismo, cuando se tuvo información de mediciones antes (pretest) y posterior (post test) a la intervención, se calculó TE intra-grupos para efectuar metaanálisis comparando entre mediciones de grupos experimentales por aparte de los controles.

Luego de agrupar los TE según las variables de interés, se determinó el peso promedio del TE del grupo, el error estándar e intervalos de 95% de confianza (esto como complemento de la prueba Z tradicional) para cada grupo según las fórmulas propuestas por Cooper et al. (2009) y Thomas y French (1986). Finalmente, el proceso general de metaanálisis requirió del cálculo de estadísticos de homogeneidad ( $Q$  e  $I^2$ ) y de sesgo de publicación (prueba de Egger y gráfico de embudo), siguiendo criterios de literatura especializada (Cohen, 1988; Cooper et al., 2009; Egger et al., 1997; Ellis, 2009).

Cabe mencionar que se elaboró una base de datos en una hoja de cálculo con el programa Excel de Windows, además de emplearse el módulo MAJOR del paquete estadístico The Jamovi Project versión 1.6.23 (Jamovi, 2021; R Core Team, 2020).

Para realizar los análisis de combinación de TE de los estudios y generar el resultado global de metaanálisis se detalla a continuación el proceso estadístico aplicado:

**Metaanálisis intra-grupos:** este modelo se utiliza para metaanálisis mediante los tamaños de efecto (TE) que comparan dos mediciones (datos de las mediciones previa y post intervención) de un mismo grupo. Según la disponibilidad de información en los estudios, se realizó metaanálisis intra-grupos para los datos de los grupos experimentales y de los controles por separado. Al igual que en los metaanálisis entre grupos, se empleó el modelo de metaanálisis de efectos aleatorios con el método específico de máxima verosimilitud restringida.

**Metaanálisis entre grupos:** este modelo se utiliza para metaanálisis entre grupos, por medio de los tamaños de efecto (TE) que comparan dos grupos (datos de una medición que para el presente estudio correspondió a la post intervención). Se empleó el modelo de metaanálisis de efectos aleatorios con el método específico de máxima verosimilitud restringida.

#### **Cálculos para combinar los resultados de los estudios a revisar:**

Tras calcular los TE de cada estudio y otros estadísticos mencionados previamente, se calculó los TE globales de la variable dependiente (por tanto, se realizó un metaanálisis específico de la variable dependiente para la cual se haya calculado TE individuales). El TE global también requirió el cálculo de intervalos de confianza al 95%. Además, se calculó los estadísticos indicadores de homogeneidad / heterogeneidad ( $Q$  e  $I^2$ ) y la prueba de sesgo de publicación (test de Egger). Como se ha adelantado, estos cálculos se efectuaron con el programa Jamovi (módulo MAJOR, específico para metaanálisis), versión 1.6.23.

#### **Análisis de variables moderadoras:**

Al obtenerse evidencias de heterogeneidad en los TE individuales, a partir de los resultados de los estadísticos  $Q$  (con  $p < 0.05$ ) e  $I^2$  ( $\geq 75\%$ ), se aplicó el análisis de seguimiento de variables moderadoras categóricas y métricas (continuas). Para este análisis de variables

moderadoras continuas, se aplicó la regresión de mínimos cuadrados ponderados, incluyendo al inverso de la varianza como factor de ponderación, según Cooper et al. (2009).

## Capítulo IV

### RESULTADOS

Como resultado de la búsqueda sistemática y detallada de artículos que incluyeran todas las palabras claves y variables a metaanalizar en las bases de datos ya previamente citadas, se logró encontrar un total de 49 estudios de los cuales 14 cumplieron criterios para lectura completa, de esos; 8 estudios se excluyeron por las siguientes razones: 1 estudio no especificaba si era ICFEVIp, 2 estudios incluían la definición de ICFEVIR menor a 45%, de 4 estudios no fue posible acceder a los análisis estadísticos pece a solicitar dicha información vía ResearchGate a los autores, y 1 estudio fue hecho con una sola sesión de trabajo.

Por lo que solamente se incluyeron un total de 6 estudios para el presente metaanálisis, importante aclarar que 3 estudios tienen solo grupo experimental y los otros 3 estudios cuentan con grupo experimental y control.

Los estudios se seleccionaron según su intervención, en donde se buscaba comprobar la planificación de entrenamiento, (frecuencia, intensidad, volumen, densidad y tipo de ejercicio), según las fases, niveles o escalones incrementales, y aquellos que no incluían metodología del entrenamiento pero que si realizaban actividades con relación a grupos de control que solo recibían consejería.

En el estudio Fu et al. (2013) participaron 15 individuos tanto en grupo experimental como grupo control, distribuidos de forma igual por sexo en 10 hombres y 5 mujeres para cada grupo, con edad promedio para el grupo experimental de  $67,5 \pm 1,8$  años y para el grupo control la edad promedio fue de  $67,8 \pm 2,5$  años.

En el caso de Turri-Silva et al. (2021) se incluyeron un total de 16 individuos, distribuidos equitativamente en 8 participantes para grupo experimental y 8 para grupo control, en cuanto a la distribución por sexo si hay una pequeña diferencia entre grupos ya que para el grupo experimental 5 son hombres y 3 mujeres; para el grupo control 7 son hombres y solo 1 mujer. En relación con la edad promedio también hay diferencia entre grupos, para grupo experimental fue de  $60,9 \pm 9,7$  años y para el grupo control de  $56,0 \pm 9,7$  años.

Para el estudio de Mueller et al. (2021) el total de participantes fue de 118, distribuidos para el grupo experimental 58 individuos y para el grupo control 60. La distribución por sexo fue prácticamente equitativa para ambos grupos; 17 hombres y 41 mujeres para el grupo experimental, para el grupo control la distribución por genero fue de 19 hombres y 41 mujeres. En cuanto a la edad promedio de los dos grupos fue muy similar, para el grupo experimental fue  $70 \pm 7$  años y para el grupo control fue  $69 \pm 10$  años.

Angadi et al. (2015) incluyó un total de 15 pacientes, distribuidos en grupo experimental con 9 individuos sometidos a HIIT y un segundo grupo experimental con 6 individuos que fueron asignados a MICT. Con relación a la distribución por sexo en el grupo HIIT fue de 8 hombres y 1 mujer, en el grupo MICT fue de 4 hombres y 2 mujeres. La edad promedio para el grupo HIIT fue  $69 \pm 6,1$  años y para el grupo MICT fue  $71,5 \pm 11,7$  años. En este estudio no se definió grupo control.

Para el estudio Donelli da Silveira et al. (2020) se incluyeron 19 participantes, igual que el estudio anterior solo se definieron dos grupos; grupo experimental HIIT con 10 personas y segundo grupo experimental MICT con 9 personas. La distribución por sexo fue de 3 hombres y 7 mujeres para el grupo HIIT y de 4 hombres y 5 mujeres para el grupo MICT. Respecto a la edad promedio por grupo fue muy similar, para el grupo HIIT fue de  $60 \pm 10$  años y para el grupo MICT fue  $60 \pm 9$  años. En este estudio no se definió grupo control.

En el caso de Hsu et al. (2019) el estudio se realizó entre individuos con ICFEV<sub>Ir</sub> entre ICFEV<sub>Ip</sub>, se incluyeron 101 pacientes en total, se distribuyeron en 29 individuos con FEV<sub>Ip</sub> y 72 individuos con FEV<sub>Ir</sub>. Respecto a la distribución por sexo no se especifica para cada grupo, solo se reportó que del total de 101 pacientes, 31 fueron mujeres y 70 fueron hombres. En cuanto a la edad promedio tampoco se especificó por grupos, se indicó la edad promedio de 61,5 años. En este estudio no se definió grupo control.

En la tabla 2 se muestra una síntesis descriptiva de las características principales de cada estudio, metodología y resultados de los estudios incluidos en el presente metaanálisis.

**Tabla 2.**

*Características de los estudios incluidos en el metaanálisis de efectos crónicos de HIIT sobre VO<sub>2</sub>máx en pacientes con ICFEVIp*

Autor/año	Características del estudio	Metodología	Resultados
Angadi et al. (2015)	G1: n=9, edad: 69 ± 6,1 años. G2: n=6, edad: 71,5 ± 11,7 años. Sexo: hombres y mujeres. Población: ICFEVIp.	G1: HIIT, G2: MICT. Frecuencia: 3 veces/sem x 4 sem. G1 y G2: c/sesión inició con 10 min calentamiento 50% FCr y finalizó con 5 min enfriamiento 50% FCr. G1: 8 intervalos de 2 min 80-95%, con 2 min recup al 50% FCr, segunda sem 4 intervalos de 4 min 85-90% FCr con 3 min recup al 50% FCr. Dispositivo: Cicloergómetro. G2: 30 min 70% FCr. Dispositivo: Cicloergómetro.	VO <sub>2</sub> máx aumentó en un 9% después de HIIT de 19,2 a 21 ml/kg/min ( $p=0.04$ ), pero el VO <sub>2</sub> máx no cambió después de MICT.
Fu et al. (2013)	G1: n= 15, edad: 67,5 ± 1,8 años. G2: n= 15, edad: 67,8 ± 2,5 años, G3: n= 15, edad: 63,0 ± 2,1 años. Sexo: hombres y mujeres. Población: ICFEVIp.	G1: HIIT, G2: CONTROL, G3: MICT. Frecuencia: G1 y G3: 3 veces/sem x 12 sem. G2: consejería. G1: calentamiento: 3 min 30% FCr, seguido: 5 intervalos de 3 min 80% FCr con 3 min 40% FCr recuperación. Dispositivo: Cicloergómetro. G3: 30 min 60% FCr. Dispositivo: Cicloergómetro.	Después de la intervención de 12 semanas, el grupo HIIT exhibió una mayor pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno que los grupos MICT y grupo control. el grupo HIIT reveló aumento del gasto cardiaco ( $p\leq 0.05$ ) y disminuyó la resistencia periférica ( $P\leq 0.05$ ) en 25% a 75% o 100% del VO <sub>2</sub> pico.
Hsu et al. (2019)	G1: n= 29, edad: 61,5 años. Sexo: hombres y mujeres. Población: ICFEVIp. G2: n= 72, edad: 61,6 años. Sexo: hombres y mujeres. Población: ICFEVIp.	G1: HIIT, G2: HIIT. Frecuencia: 3 veces/sem x 12 sem. G1: 5 intervalos de 3 min 80% VO <sub>2</sub> máx, con 3 min recup al 40% VO <sub>2</sub> máx. Dispositivo: Cicloergómetro. G2: 5 intervalos de 3 min 80% VO <sub>2</sub> máx, con 3 min recup al 40% VO <sub>2</sub> máx. Dispositivo: Cicloergómetro.	En los participantes HIIT hubo aumentos significativos ( $p < 0,001$ ) del VO <sub>2</sub> máx en ICFEVIp (post-HIIT vs pre-HIIT= 20,5 ml/kg/min frente a 17,2 ml/kg/min) y en ICFEVIp (post-HIIT vs a pre-HIIT= 18,5 ml/kg/min vs 16,2 ml/kg/min).

Continuación de tabla 2 (viene de página 38)

Autor/año	Características del estudio	Metodología	Resultados
Turri-Silva et al. (2021)	G1: n= 8, edad: 60,9 ± 9,7 años. G2: n= 8, edad: 56 ± 9,7 años G3: n=6, edad: 55 ± 10,9 años. Sexo: hombres y mujeres. Población: ICFEVIp.	G1: HIIT, G2: CONTROL, G3: CRT. Frecuencia: 3 días/sem x 12 sem. G1: 4 min alta intensidad (80% FC <sub>máx</sub> ), 3 min intensidad moderada, total 4 ciclos de 7 min (28 min HIIT). Dispositivo: Banda sin fin o Cicloergómetro. G3: 10 min calentamiento, la carga inicio 50% de 1RM, 3 circuitos, serie de 12 repet, después de la familiarización, las cargas se establecieron en 60% 1RM para el mes 1, 70% 1RM para el mes 2 y 80% 1RM para el mes 3. Repeticiones: 6-12 en las dos primeras sem de c/mes y de 15-20 en las dos últimas sem. Series: 3 de circuitos de c/ejercicio con 1 min de descanso entre ejercicios. Relación de cadencia del ejercicio fue de 1: 2. G2: Consejería.	Aunque no tiene efectos sobre la función endotelial; las modalidades HIIT y CRT fueron capaces de producir un efecto positivo en el pico de VO <sub>2</sub> (p<0,05).
Donelli da Silveira et al. (2020)	G1: n=10, edad: 60 ± 10 años. G2: n=9, edad: 60 ± 9 años. Sexo: hombres y mujeres. Población: ICFEVIp.	G1: HIIT, G2: MICT. Frecuencia: 3 días/sem x 12 sem. G1: 38 min x sesión, 10 min 50-60% VO <sub>2</sub> máx, seguido de 4x4 min 80-90% VO <sub>2</sub> máx, altern con 3x3 min de enfriamiento a 50-60% VO <sub>2</sub> máx. Dispositivo: Banda sin fin. G2 : 47 min 50-60% VO <sub>2</sub> máx. Dispositivo: Banda sin fin.	Ambos grupos (HIIT y MICT) mostraron VO <sub>2</sub> pico mejorado, pero los pacientes de HIIT tuvieron un aumento significativamente mayor, del 22%, en comparación con el 11% en los individuos de MICT (p<0,001). No hubo eventos adversos relacionados con el ejercicio.

Continúa en la página 40

Continuación de tabla 2 (viene de página 39)

Autor/año	Características del estudio	Metodología	Resultados
Mueller et al. (2021)	G1: n=58, edad: 70,0 ± 7 años. G2: n=58, edad: 70,0 ± 8 años. G3: n=60, edad: 69,0 ± 10 años, Sexo: hombres y mujeres. Población: ICFEVIp.	G1: HIIT, G2: MICT, G3: CONTROL. Frecuencia: G1: 3 días/sem x 12 sem. G2: 5 días/sem x 12 sem. G3: Asesoramiento sobre act. física. G1: 38 min x sesión (10 min 35-50% FCr, intervalos 4x4 min 80-90% FCr, intercalado 3 min de recup. activa). G2: 40 min x sesión, 35-50% FCr. Dispositivo: Cicloergómetro.	Entre los pacientes con ICFEVIp, no hubo resultados estadísticamente significativos en el cambio en el VO <sub>2</sub> pico a los 3 meses entre los asignados a HIIT frente a MICT (p= 0,41), las comparaciones mostraron significativamente mayores cambios en el HIIT vs control (p= 0,01) y MICT frente al control (p=0,001). Estos hallazgos no apoyan ni HIIT o MICT comparado con actividad física basada en pautas para pacientes con ICFEVIp.

En la tabla 3 se muestra la evaluación de la calidad metodológica de cada estudio según la escala de TESTEX (Smart et al., 2015).

**Tabla 3.**

*Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en el metaanálisis según la escala TESTEX*

Estudio	Criterios de la escala TESTEX	Puntos
Angadi et al. (2015)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si) ; 3. Ocultamiento de asignación de los participantes (no) ; 4. Grupos sin diferencia estadística en pretest (si); 5. Cegamiento del evaluador (no); 6. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 7.Se reportan los eventos adversos para cada grupo (si); 8. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 9. Análisis de intención de tratar (no); 10. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 11. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 12. Se reportan los resultados de variabilidad de los resultados (si); 13. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (N.A); 14. La intensidad de ejercicio se ajustó durante la intervención (si); 15. Se puede calcular el volumen y el gasto energético (no)	10/14
Fu et al. (2013)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si); 3. Ocultamiento de asignación de los participantes (si); 4. Grupos sin diferencia estadística en pretest (si); 5. Cegamiento del evaluador (no); 6. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 7.Se reportan los eventos adversos para cada grupo (no); 8. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 9. Análisis de intención de tratar (no); 10. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 11. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 12. Se reportan los resultados de variabilidad de los resultados (si); 13. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (si); 14. La intensidad de ejercicio se ajustó durante la intervención (si); 15. Se puede calcular el volumen y el gasto energético (si)	11/15
Hsu et al. (2019)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (no); 3. Ocultamiento de asignación de los participantes (no); 4. Grupos sin diferencia estadística en pretest (si); 5. Cegamiento del evaluador (no); 6. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 7.Se reportan los eventos adversos para cada grupo (si); 8. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 9. Análisis de intención de tratar (no); 10. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 11. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 12. Se reportan los resultados de variabilidad de los resultados (si); 13. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (N.A); 14. La intensidad de ejercicio se ajustó durante la intervención (si); 15. Se puede calcular el volumen y el gasto energético (no)	9/14

Continuación de tabla 3 (viene de página 41)

Estudio	Criterios de la escala TESTEX	Puntos
Turri-Silva et al. (2021)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si); 3. Ocultamiento de asignación de los participantes (si) ; 4. Grupos sin diferencia estadística en pretest (si); 5. Cegamiento del evaluador (no); 6. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 7.Se reportan los eventos adversos para cada grupo (si); 8. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 9. Análisis de intención de tratar (no); 10. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 11. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 12. Se reportan los resultados de variabilidad de los resultados (si); 13. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (si); 14. La intensidad de ejercicio se ajustó durante la intervención (si); 15. Se puede calcular el volumen y el gasto energético (no)	11/15
Donelli da Silveira et al. (2020)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si) ; 3. Ocultamiento de asignación de los participantes (si) ; 4. Grupos sin diferencia estadística en pretest (si); 5. Cegamiento del evaluador (no); 6. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 7.Se reportan los eventos adversos para cada grupo (si); 8. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 9. Análisis de intención de tratar (no); 10. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 11. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 12. Se reportan los resultados de variabilidad de los resultados (si); 13. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (N.A); 14. La intensidad de ejercicio se ajustó durante la intervención (si); 15. Se puede calcular el volumen y el gasto energético (si)	11/14
Mueller et al. (2021)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si) ; 3. Ocultamiento de asignación de los participantes (si) ; 4. Grupos sin diferencia estadística en pretest (si); 5. Cegamiento del evaluador (no); 6. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 7.Se reportan los eventos adversos para cada grupo (si); 8. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 9. Análisis de intención de tratar (no); 10. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 11. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 12. Se reportan los resultados de variabilidad de los resultados (si); 13. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (si); 14. La intensidad de ejercicio se ajustó durante la intervención (si); 15. Se puede calcular el volumen y el gasto energético (si)	12/15

*Nota:* Estudios, los criterios y el puntaje de la escala TESTEX. Se puntúa solo cuando el criterio es claro. Si después de una lectura exhaustiva del estudio no se cumple algún criterio, no se debería otorgar la puntuación para ese criterio. La cantidad de puntos varían de acuerdo con el diseño metodológico de los estudios. N.A: no aplica.

En la tabla 3, se observan las fortalezas metodológicas de los estudios como por ejemplo que todos cumplieron con los criterios de elegibilidad para realizar el metaanálisis (criterio 1). Una de las fortalezas encontradas en todas las investigaciones es que todos los estudios reportaron el análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (criterio 10).

Se encontró deficiencias metodológicas en la estructura metodológica de los 6 estudios como lo fue el cegamiento del evaluador (criterio 5), también se evidenció deficiencias en 3 estudios ya que no contaban con grupo control por lo que no aplica asignar puntaje con relación al criterio 13 en correspondencia con el nivel de actividad física del grupo control. Otra de las deficiencias encontradas en los 6 estudios fue que no se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes (criterio 8) solo se reporta que más del 85% de los participantes completaron satisfactoriamente el estudio (criterio 6).

### Resultados del metaanálisis

A continuación se presentan los principales resultados estadísticos del metaanálisis realizado con el modelo de efectos aleatorios de máxima similitud. Estos corresponden al efecto crónico del HIIT sobre el consumo máximo de oxígeno en individuos con ICFEVIp. En la tabla 4 se resumen los resultados del metaanálisis intragrupo (pre y post) de los grupos experimentales.

**Tabla 4.**

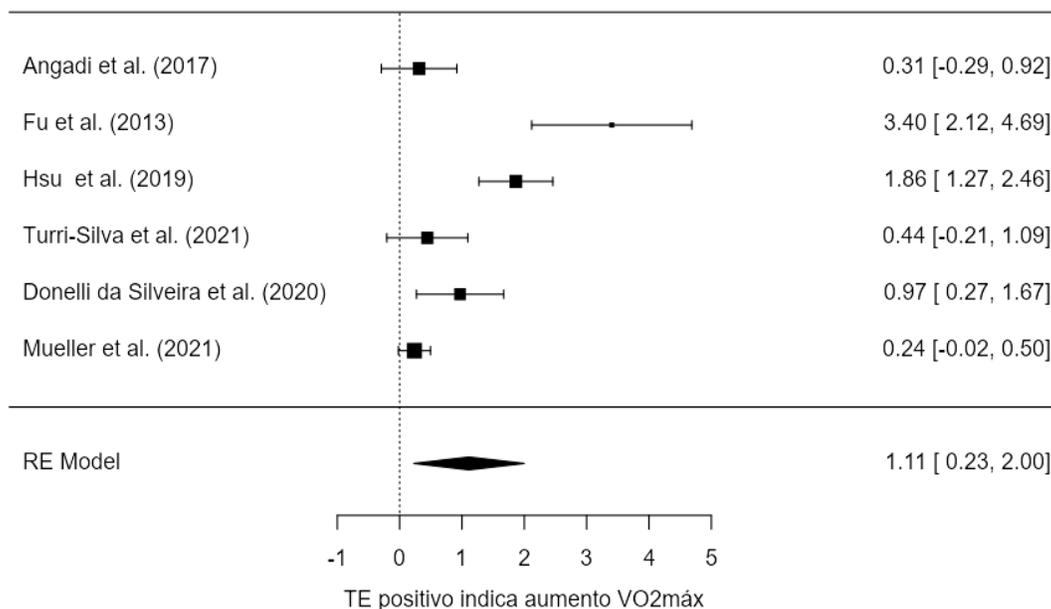
*Resumen del metaanálisis de efectos crónicos de HIIT sobre el VO<sub>2</sub>máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales HIIT.*

Modelo	Cantidad de estudios	Cantidad de TE	TE <sub>glp</sub>	Error estándar	Intervalos de confianza (95%)		Q	I <sup>2</sup>	Prueba de Egger (valor p)
					IC-	IC+			
No corregido	6	6	1,11	0,452	0,229	1,999	45,52	93%	0,007
Corregido	5	5	0,747	0,306	0,146	1,348	26,48	85%	0,46

Notas: HIIT: Ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad, VO<sub>2</sub>máx: consumo máximo de oxígeno ICFEVEIp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, TE: tamaño de efecto, TE<sub>glp</sub>: Tamaño de efecto global ponderado, IC: Intervalos de confianza, Q: Prueba de heterogeneidad, I<sup>2</sup>: Porcentaje de heterogeneidad. p: Significancia de prueba de sesgo Egger.

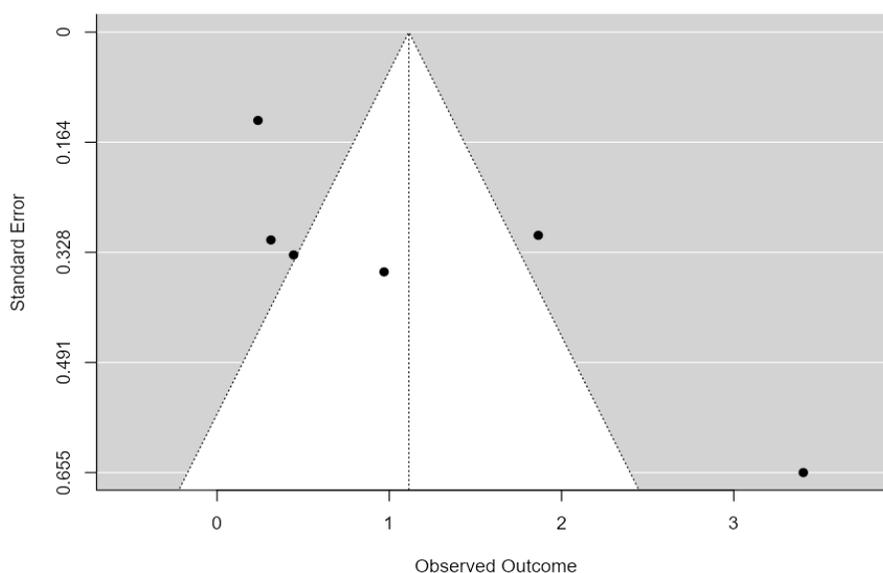
**Figura 1.**

Gráfico de bosque modelo no corregido de los efectos crónicos de HIIT sobre VO<sub>2</sub>máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales HIIT.



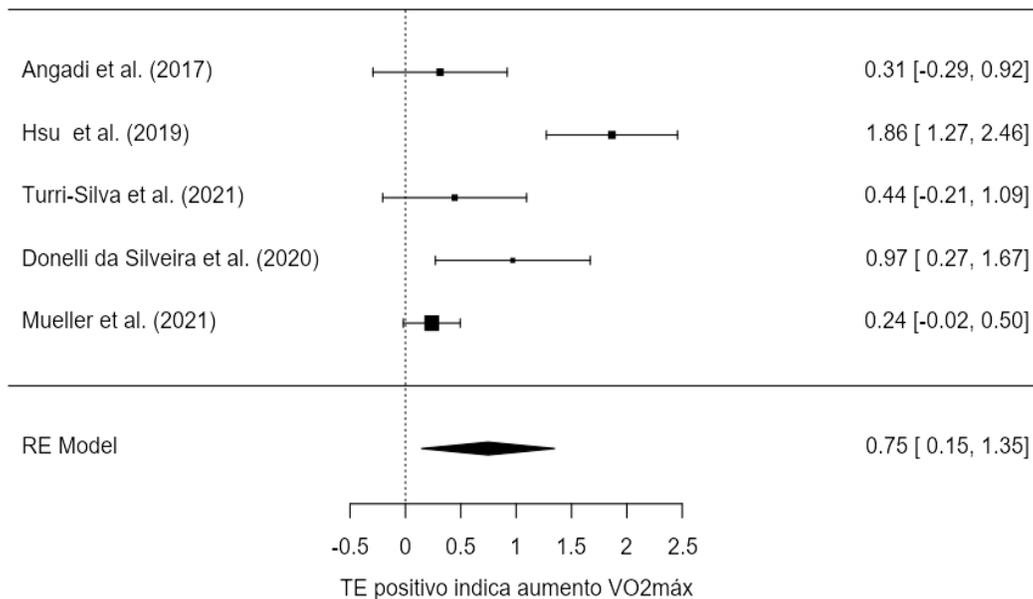
**Figura 2.**

Gráfico de embudo modelo no corregido de los efectos crónicos de HIIT sobre VO<sub>2</sub>máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales HIIT.



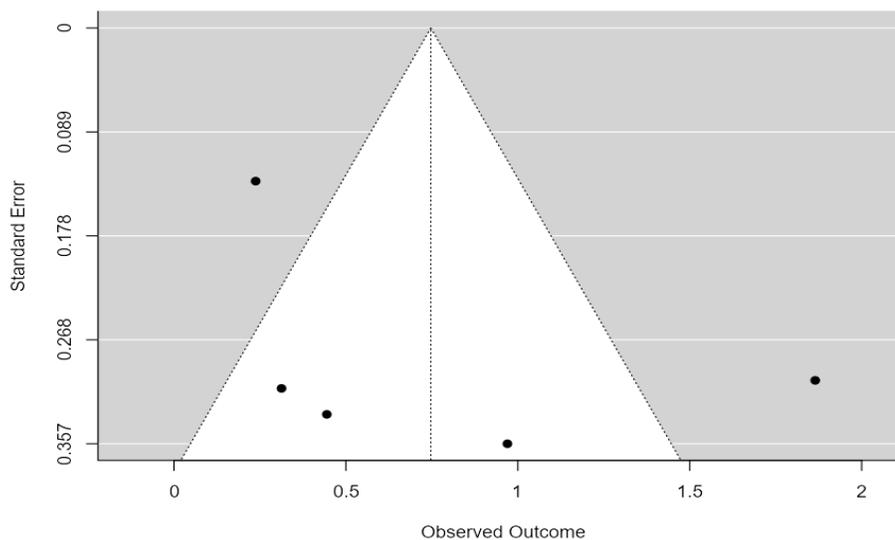
**Figura 3.**

Gráfico de bosque modelo corregido de los efectos crónicos de HIIT sobre  $VO_{2m\acute{a}x}$  en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales HIIT.



**Figura 4.**

Gráfico de embudo modelo corregido de los efectos crónicos de HIIT sobre  $VO_{2m\acute{a}x}$  en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales HIIT.



**Tabla 5.**

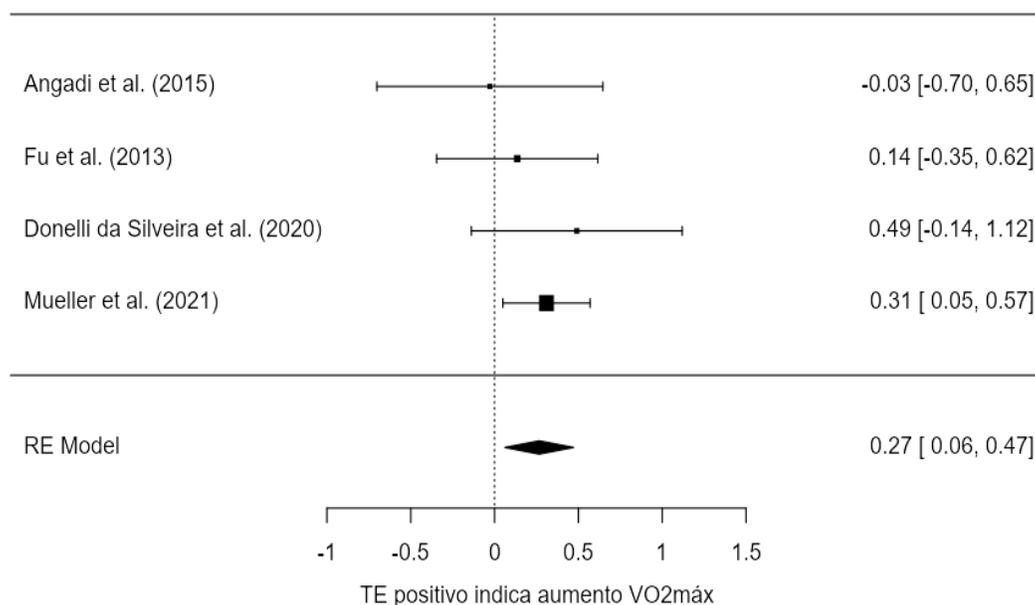
*Resumen del metaanálisis de efectos crónicos de MICT sobre el VO<sub>2</sub>máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales MICT.*

Cantidad de estudios	Cantidad de TE	TE <sub>glp</sub>	Error estándar	Intervalos de confianza (95%)		Q	I <sup>2</sup>	Prueba de Egger (valor p)
				IC-	IC+			
4	4	0,266	0,104	0,061	0,47	1,614	0%	0,643

Notas: MICT: entrenamiento continuo aeróbico de intensidad moderada, VO<sub>2</sub>máx: consumo máximo de oxígeno ICFEVIp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, TE: tamaño de efecto, TE<sub>glp</sub>: Tamaño de efecto global ponderado, IC: Intervalos de confianza, Q: Prueba de heterogeneidad, I<sup>2</sup>: Porcentaje de heterogeneidad. p: Significancia de prueba de sesgo Egger.

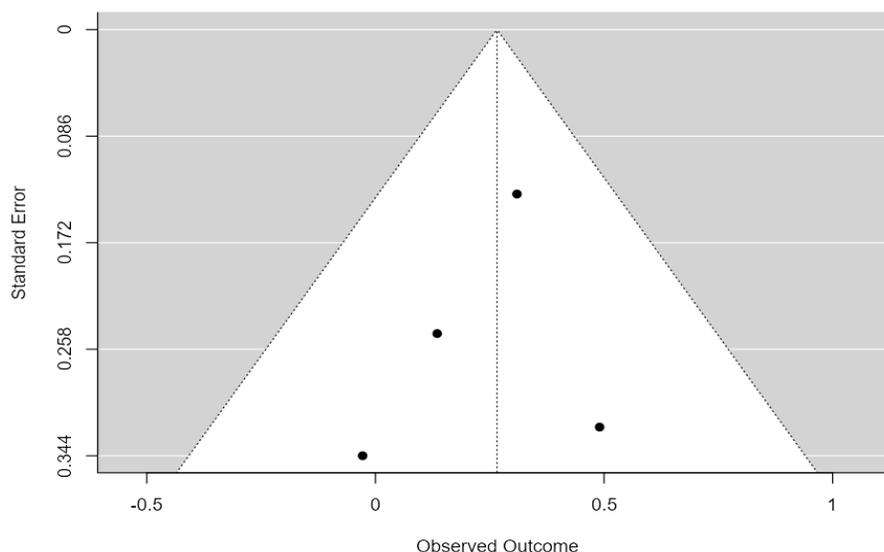
**Figura 5.**

*Gráfico de bosque de los efectos crónicos de MICT sobre VO<sub>2</sub>máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos experimentales MICT.*



**Figura 6.**

Gráfico de embudo de los efectos crónicos de MICT sobre el VO<sub>2</sub>máx en pacientes con IC FEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos Datos de grupos experimentales MICT.



**Tabla 6.**

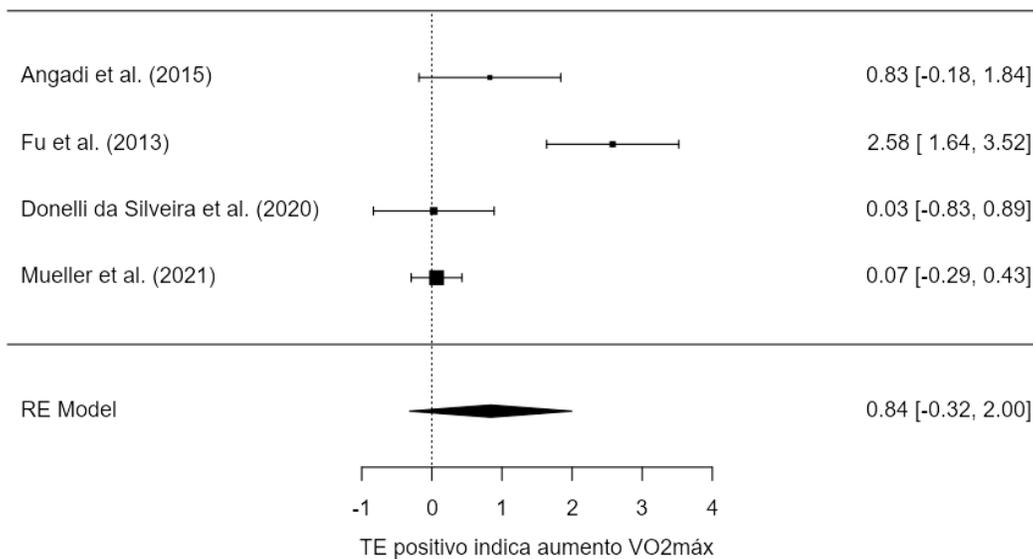
Resumen del metaanálisis de efectos crónicos de HIIT sobre el VO<sub>2</sub>máx en pacientes con IC FEVIp. Tamaños de efecto (TE) entre grupos. Datos de grupos experimentales HIIT vs MICT del mismo estudio.

Cantidad de estudios	Cantidad de TE	TE <sub>glp</sub>	Error estándar	Intervalos de confianza (95%)		Q	I <sup>2</sup>	Prueba de Egger (valor p)
				IC-	IC+			
4	4	0,84	0,591	-0,318	1,997	25,2	90%	0,39

Notas: HIIT: Ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad, MICT: entrenamiento continuo aeróbico de intensidad moderada, VO<sub>2</sub>máx: consumo máximo de oxígeno IC FEVIp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, TE: tamaño de efecto, TE<sub>glp</sub>: Tamaño de efecto global ponderado, IC: Intervalos de confianza, Q: Prueba de heterogeneidad, I<sup>2</sup>: Porcentaje de heterogeneidad. p: Significancia de prueba de sesgo Egger.

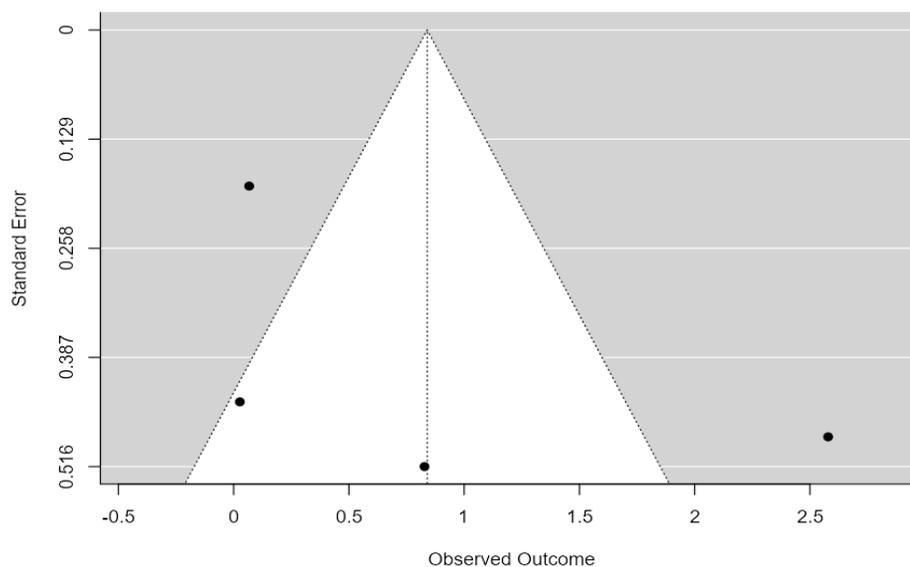
**Figura 7.**

Gráfico de bosque de los efectos crónicos de HIIT sobre el VO<sub>2</sub>máx en pacientes con IC FEV1p. Tamaños de efecto (TE) entre grupos. Datos de grupos experimentales HIIT vs MICT del mismo estudio.



**Figura 8.**

Gráfico de embudo de los efectos crónicos de HIIT sobre el VO<sub>2</sub>máx en pacientes con IC FEV1p. Tamaños de efecto (TE) entre grupos. Datos de grupos experimentales HIIT vs MICT del mismo estudio.



**Tabla 7.**

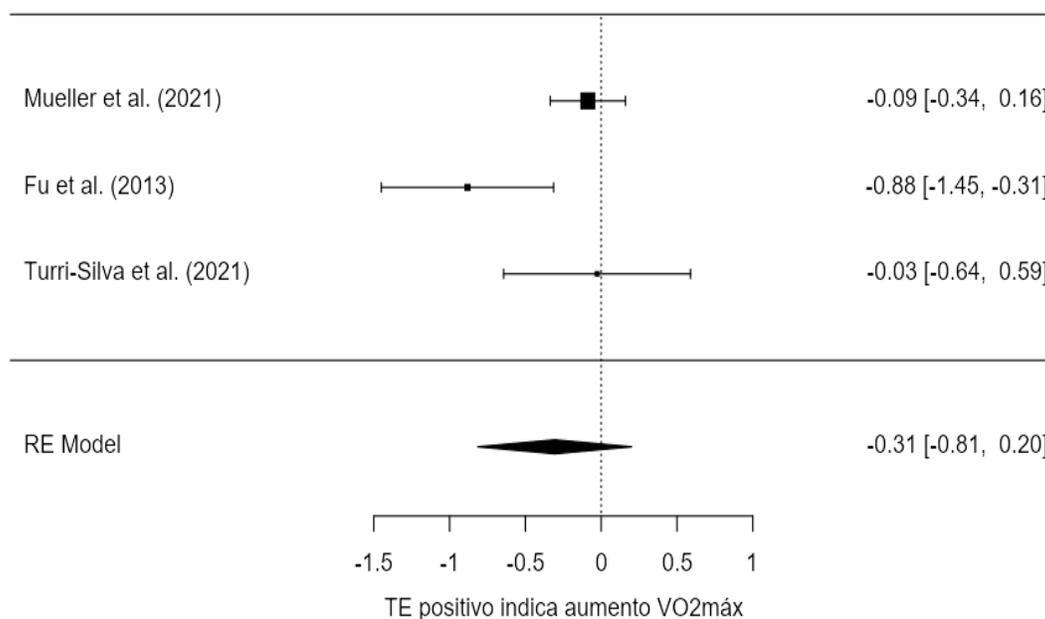
*Resumen del metaanálisis de efectos crónicos de HIIT sobre el VO<sub>2</sub>máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos control.*

Cantidad de estudios	Cantidad de TE	TE <sub>glp</sub>	Error estándar	Intervalos de confianza (95%)		Q	I <sup>2</sup>	Prueba de Egger (valor p)
				IC-	IC+			
3	3	-0,31	0,259	-0,814	0,201	6,619	72%	0,688

Notas: HIIT: Ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad, VO<sub>2</sub>máx: consumo máximo de oxígeno ICFEVEIp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, TE: tamaño de efecto, TE<sub>glp</sub>: Tamaño de efecto global ponderado, IC: Intervalos de confianza, Q: Prueba de heterogeneidad, I<sup>2</sup>: Porcentaje de heterogeneidad. p: Significancia de prueba de sesgo Egger.

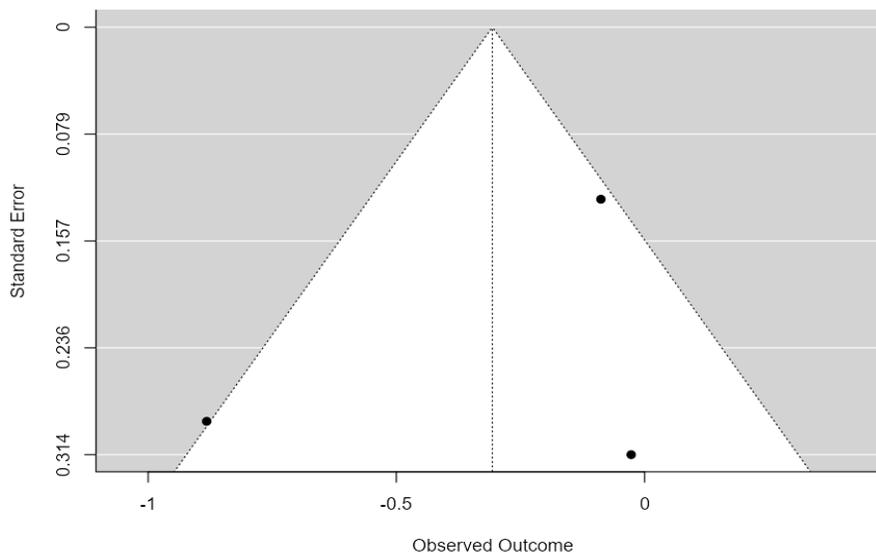
**Figura 9.**

*Gráfico de bosque de los efectos crónicos de HIIT sobre el VO<sub>2</sub>máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos control.*



**Figura 10.**

Gráfico de embudo de efectos crónicos de HIIT sobre el VO<sub>2</sub>máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) pre vs post test intra-grupos. Datos de grupos control.



**Tabla 8.**

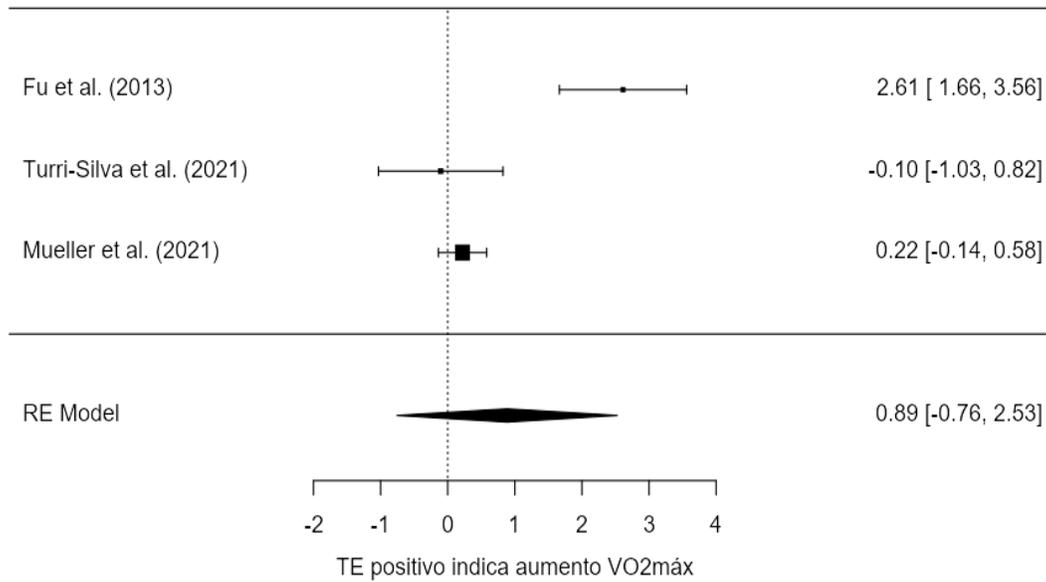
Resumen del metaanálisis de efectos crónicos de HIIT sobre el VO<sub>2</sub>máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) entre grupos. Datos de grupos experimentales HIIT vs grupo control.

Cantidad de estudios	Cantidad de TE	TE <sub>glp</sub>	Error estándar	Intervalos de confianza (95%)		Q	I <sup>2</sup>	Prueba de Egger (valor p)
				IC-	IC+			
3	3	0,886	0,837	-0,756	2,527	22,9	93,3%	0,629

Notas: HIIT: Ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad, VO<sub>2</sub>máx: consumo máximo de oxígeno ICFEVIp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, TE: tamaño de efecto, TE<sub>glp</sub>: Tamaño de efecto global ponderado, IC: Intervalos de confianza, Q: Prueba de heterogeneidad, I<sup>2</sup>: Porcentaje de heterogeneidad. p: Significancia de prueba de sesgo Egger.

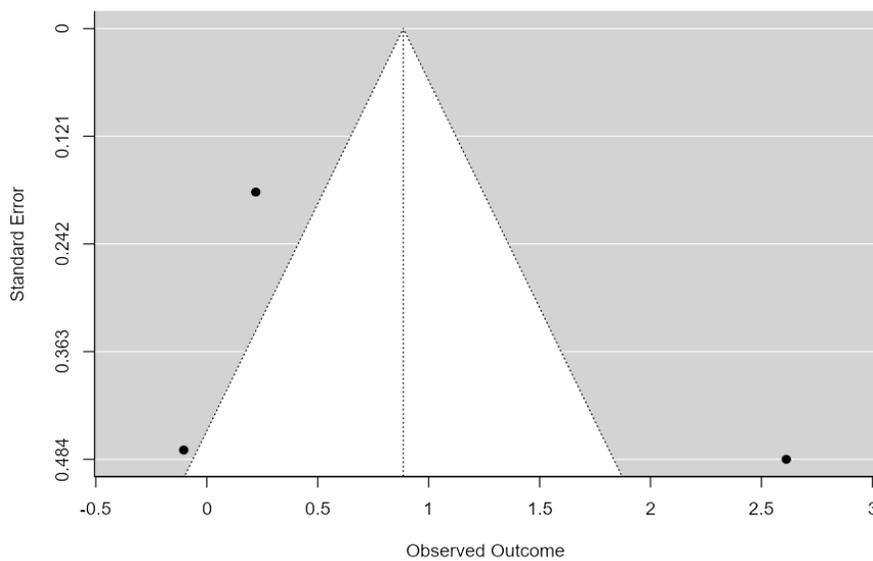
**Figura 11.**

Gráfico de bosque de los efectos crónicos de HIIT sobre el VO<sub>2</sub>máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) entre grupos. Datos de grupos experimentales HIIT vs grupo control del mismo estudio.



**Figura 12.**

Gráfico de embudo de los efectos crónicos de HIIT sobre el VO<sub>2</sub>máx en pacientes con ICFEVIp. Tamaños de efecto (TE) entre grupos. Datos de grupos experimentales HIIT vs grupo control del mismo estudio.



En la tabla 4, se resumen los (TE) pre vs post test intra-grupos de los grupos experimentales HIIT, se evidencia que hubo un tamaño de efecto promedio global ponderado grande (1,11) con un intervalo de confianza superior al 95%, además se observa una heterogeneidad alta ( $I^2= 92,98\%$ ), lo que da como resultado un efecto estadísticamente significativo del HIIT sobre el  $VO_2$ máx en los pacientes con ICFEVIp de los grupos experimentales, lo que significa que el tipo de modalidad de ejercicio aplicada si tuvo efectos beneficiosos sobre la variable dependiente consumo máximo de oxígeno.

En la figura 1, se presentan los tamaños de efecto individual de los grupos experimentales de los 6 estudios incluidos en el metaanálisis y el tamaño promedio global ponderado con efecto estadísticamente distinto de cero. Se puede observar en la figura 1 que el estudio Fu et al. (2013) como estudio con valores extremos que eventualmente puede ser el responsable del sesgo de observancia, por lo que se decidió correr nuevamente el metaanálisis eliminando el mencionado estudio, obteniendo un modelo corregido.

Se observa en la figura 2 como los resultados del metaanálisis no cambian pues se mantiene un tamaño de efecto global estadísticamente distinto de cero y que tiende a ser grande (0,75). Por lo que se concluye que de forma global si hay un efecto estadísticamente significativo del HIIT sobre el  $VO_2$ máx en los pacientes con ICFEVIp. Sin embargo es necesario examinar las variables moderadoras, con el fin de justificar si hay efecto moderador sobre los resultados del metaanálisis. Por lo anterior se analizaron las siguientes variables moderadoras en los grupos experimentales:

#### **Variables moderadoras categóricas**

- Tipo de evaluación: 1= Cicloergómetro y 2= Banda rodante

#### **Variables moderadoras continuas**

- Duración de la sesión (semanas): 1= 4 semanas, 2= 12 semanas

**Tabla 9.**

*Resumen del análisis de seguimiento a variables moderadoras de los efectos crónicos de HIIT sobre VO<sub>2</sub>máx en pacientes con ICFEVIp. Datos de grupos experimentales.*

Variables moderadoras	Niveles	TE	n	95% de confianza		<i>Qb</i>	gl
				IC-	IC+		
Semanas de duración	4 semanas	0,135	1	-0,536	0,8061	0,004	1
	12 semanas	0,113	5	-0,1027	0,3287		
Tipo de evaluación	Cicloergómetro	0,087	5	-0,1265	0,2999	0,945	1
	Banda rodante	0,48	1	-0,2844	1,2451		

Notas: HIIT: Ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad, VO<sub>2</sub>máx: consumo máximo de oxígeno ICFEVIp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, tamaño de efecto, n: cantidad de tamaños de efecto, IC: intervalo confianza, *Qb*: heterogeneidad entre grupos, gl: grados de libertad (valor crítico de chi cuadrado para gl=1: 3,84).

Como se resume en la tabla 9, la duración de las semanas tiene un *Qb* menor a 3,84 por lo que no es estadísticamente significativo y no tiene un efecto moderador sobre los resultados del metaanálisis con base a esta evidencia. En el caso del tipo de evaluación sucede lo mismo, también tiene un *Qb* menor al valor crítico de chi cuadrado para 1 grado de libertad por lo que tampoco hay un efecto moderador estadísticamente significativo sobre los resultados.

Los tamaños de efecto promedio (tabla 9, figuras 1 a 4) de cada categoría son relativamente homogéneos, muy pequeños entre los grupos, además con intervalos de confianza de las categorías iguales a cero. Por lo que se concluye que hay evidencia débil que de 4 semanas o 12 semanas produzca un TE significativo, igualmente no se puede descartar que un tiempo mayor de duración en semanas sea mejor.

También aplica en el caso del tipo de evaluación, se concluye que es indistinto si se usa cicloergómetro o banda rodante, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos, y tampoco se puede descartar que otro tipo de evaluación sea mejor que los utilizados en este metaanálisis.

Referente a los TE obtenidos en el grupo experimental MICT (tabla 5, figuras 5 y 6) no requiere de análisis de variables moderadoras ya que si hay mejora de consumo de oxígeno en los 4 estudios que se metaanalizaron.

Con respecto a los TE entre HIIT vs MICT (tabla 6, figuras 7 y 8) que es un análisis complementario no hay diferencias estadísticamente significativas entre sí, hay heterogeneidad, se buscaron variables moderadoras entre los 4 estudios (Angadi et al. 2015; Donelli da Silveira et al. 2020; Fu et al. 2013; Mueller et al. 2021) entre los dos grupos (HIIT vs MICT) se documenta que Mueller et al. (2021) utilizaron una frecuencia de 5 veces por semana para MICT contra 3 veces por semana para HIIT, y por otra parte hay que mencionar que en el estudio Angadi et al. (2015) la duración fue solamente por 4 semanas. En cuanto a la intensidad de ambos grupos (HIIT y MICT) fue prácticamente la misma. Por tratarse de una característica que esta solo en un estudio y los otros son similares, y al tener este estudio un comportamiento extremo en relación con los demás podría causar un efecto moderador sobre los resultados entre ambos grupos.

En cuanto a los grupos control (tabla 7, figuras 9 y 10) no hay efecto de cambio, es igual a cero con un 95% de intervalo de confianza. No hay evidencia de que existiera variable extraña que alterara los resultados, dichos resultados dan mayor validez a lo que se encontró en los grupos experimentales. Esto es un hallazgo importante ya que no siempre se examinan los grupos control en los metaanálisis.

El TE de los grupos experimentales (tabla 8, figuras 11 y 12) si es atribuible a los ejercicios que hicieron. Se evidencia que en este caso no hubo efecto diferente entre grupo experimental y control en el post test. Pero la información de Fu et al. (2013) que se habría eliminado en el modelo corregido en este caso fue el único que tuvo diferencias de los controles.

Por falta de grupo control de Angadi et al. (2015), Hsu et al. (2019) y Donelli da Silveira et al. (2020) se considera que el resultado expuesto en el metaanálisis no aporta evidencia relevante y más bien muestra que queda como tarea pendiente, verificar que exista esta diferencia entre grupo experimental y grupo control en futuros estudios que incluyan este diseño aleatorizado y controlado. Todo esto debido a la poca evidencia que se pudo encontrar para metaanalizar.

## Capítulo V

### DISCUSIÓN

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) se asocia con la fisiopatología de la IC FEVI<sub>p</sub> y contribuye de manera importante a la intolerancia al ejercicio que resulta en una reducción de la calidad de vida en estos pacientes. Aunque los efectos del entrenamiento con ejercicios sobre la función diastólica del VI, la capacidad de ejercicio o la calidad de vida en pacientes con IC FEVI<sub>p</sub> se han examinado en ECA, los resultados son inconsistentes debido en parte a lo limitado de tener tamaños de muestras (n) pequeños (Fukuta et al., 2019).

El VO<sub>2</sub>máx es 35% menor en pacientes con IC en comparación con controles sanos con similares reducciones en ambos fenotipos de IC (Abudiab et al., 2013; Haykowsky et al., 2011). De acuerdo con el principio de Fick, el VO<sub>2</sub>máx reducido puede deberse a un deterioro en la función del músculo cardíaco, vascular y esquelético que da como resultado una disminución del suministro de oxígeno y/o utilización por el músculo esquelético activo (Haykowsky et al., 2011; Sarma y Levine, 2015).

La ciencia ha demostrado que el desarrollo de actividad física regular se correlaciona directamente con un aumento en el VO<sub>2</sub>máx y la capacidad funcional (Machado-Vidotti et al., 2014). Respaldando estos hallazgos Moore et. al (2012) realizaron un estudio en diversos cohortes poblacionales, con un total de 650 mil individuos con edad entre 21 y 90 años, encontrando una relación positiva entre la actividad física regular y la expectativa de vida. Es así como el VO<sub>2</sub>máx constituye un valioso indicador de salud y rendimiento físico, viniendo a consolidar más la importancia del ejercicio aeróbico regular durante todas las etapas de la vida.

Sin embargo, la evidencia hasta la fecha sugiere que el mecanismo de esta mejora parece estar relacionado con el fenotipo de IC subyacente (Tucker et al., 2018). Se conoce ampliamente que la RHC mejora la condición física y por ende la calidad de vida de las personas con IC FEVI<sub>r</sub> que se traduce en un menor número de hospitalizaciones (Braunschweig et al., 2009; Kachur et al., 2017; Kondamudi et al., 2017; Pandey et al., 2015).

Por ejemplo Tanaka et al. (2018) reportaron que hasta ese momento no existía una terapia comprobada para la ICFEVIp, que las investigaciones revisadas hasta esa fecha mostraron respuestas beneficiosas a la RHC en paciente con IC, ya que no existían informes que comparan esas respuestas entre pacientes con ICFEVIp y aquellos con ICFEVIr. El propósito de su estudio fue comparar las respuestas a RHC en pacientes con ICFEVIp (n=40) versus ICFEVIr (n=38), se usó de corte FE del 50%. Después de  $155 \pm 11$  días y  $44 \pm 8$  sesiones, el  $VO_2$ máx y las concentraciones plasmáticas de BNP mejoraron significativamente en ambos grupos. El resultado fue un cambio porcentual significativamente mayor en los pacientes con ICFEVIr en comparación con los pacientes con ICFEVIp ( $p < 0.01$ ).

Por otro lado Fukuta et al. (2019) realizaron un metaanálisis de ECA que examinaron los efectos del entrenamiento con ejercicios sobre la función diastólica del VI y la capacidad de ejercicio, así como la calidad de vida en pacientes con ICFEVIp, se identificó 8 ECA con 436 pacientes. La duración del entrenamiento físico osciló entre 12 y 24 semanas. En el análisis agrupado, el entrenamiento físico mejoró el  $VO_2$ máx durante el ejercicio en comparación con el control. Concluyeron que el entrenamiento físico mejora la capacidad de ejercicio y la calidad de vida sin cambios significativos en la función sistólica o diastólica del VI en pacientes con ICFEVIp.

Aunque ya está aprobado el ejercicio como parte complementaria en la rehabilitación cardíaca de esta población, la intensidad del ejercicio no ha logrado conseguir un consenso (Angadi et al., 2015). Hace varias décadas, el HIIT fue introducido por primera vez en pacientes con EAC e IC crónica (Meyer et al., 1990; Meyer et al., 1998). Entre los beneficios del entrenamiento aeróbico ya sea MICT o HIIT en pacientes con ICFEVIp, podemos destacar la mejora en la función endotelial y la rigidez arterial, contribuyendo a la mejora de la dinámica cardiovascular y los síntomas (Kitzman et al., 2013).

En cuanto a la incorporación de HIIT en pacientes con IC, Wisloff et al. (2007) en su estudio en pacientes con IC con FEVIr sometidos a HIIT encontraron una remodelación inversa del ventrículo izquierdo, mientras que el entrenamiento continuo no produjo cambios significativos en los volúmenes del ventrículo izquierdo y la hemodinámica en reposo; además, se demostró que la función contráctil del ventrículo izquierdo mejora

notablemente solo en pacientes con HIIT. Además se encontró que las propiedades diastólicas del ventrículo izquierdo mejoraron significativamente.

Para el 2014 ya se hacía mención sobre los beneficios del HIIT, como por ejemplo Kiviniemi et al. (2014) informaron que HIIT era superior al entrenamiento aeróbico continuo tradicional para mejorar la función autónoma cardiaca y sugirieron que el efecto verificado en la función autónoma post-HIIT estaba relacionado con una modulación barorrefleja mejorada y control vagal.

Además, Angadi et al. (2015) en su estudio sobre el HIIT en ICFEVIp, con una muestra de 15 pacientes con edad promedio de  $70 \pm 8,3$  años, los cuales fueron aleatorizados a 12 sesiones concluyeron que cuatro semanas de HIIT mejoraron el  $VO_2$  pico en adultos mayores con ICFEVIp. Determinaron que el  $VO_2$  pico es un fuerte predictor de mortalidad en esta población y que estos datos pueden tener implicaciones para la reducción del riesgo cardiovascular de esta población.

Posteriormente Cofré-Bolados et al. (2016) en su revisión sistemática sobre HIIT consideraron al HIIT como una propuesta de entrenamiento con aplicabilidad clínica, pero se debe ser cuidadoso al pensar en su aplicación masiva o al presentarla como la solución a los problemas que enfrenta el ejercicio en salud, pues no existe evidencia del HIIT como estrategia de salud pública y los estudios que existen hasta esa fecha son fundamentalmente de eficacia y limitados por el diseño, con evidencia limitada basada en ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con poco tiempo de intervención impidiendo definir su efecto a largo plazo.

Hay varias adaptaciones potenciales que explican los cambios positivos inducidos por HIIT en la función cardiaca autónoma. Uno de los posibles mecanismos relacionados con ese cambio inducido por el HIIT en el tono vagal cardiaco puede ser la angiotensina II, que inhibe la actividad vagal cardiaca. Las personas sedentarias o físicamente inactivas tienen una mayor actividad de la renina plasmática en comparación con las que son físicamente activas. El ejercicio causa supresión de angiotensina II, que puede, hasta cierto punto, mediar en la mejora del tono vagal cardiaco (Buch et al., 2002; Heydari et al., 2013). Estos estudios

también han sugerido que HIIT induce una mayor sensibilidad barorrefleja y reduce la rigidez arterial (Herdy y Benetti, 2018).

Por su parte Lima et al. (2018) en su estudio diseñado para la evaluación de los efectos agudos de una sola sesión de entrenamiento en intervalos de alta intensidad estudiaron los cambios posteriores al entrenamiento en la PA y la función endotelial en 16 pacientes con ICFEVIp. Como resultados principales, fue posible demostrar un aumento significativo en el diámetro de la arteria braquial con una reducción correspondiente en la presión arterial sistólica. Estos hallazgos indican el beneficio potencial de este tipo de entrenamiento para pacientes con ICFEVIp, con una mejora en los niveles de PA y, posiblemente, un efecto beneficioso sobre la función ventricular.

En cuanto a la intensidad del ejercicio Mezzani et al. (2013) publicaron una declaración de posición conjunta entre Europa, EE. UU. y Canadá que proporciona indicaciones basadas en evidencia para un cambio de una prescripción de intensidad de ejercicio aeróbico “basada en rango” a “basada en umbral”, que se combinará con una evaluación clínica exhaustiva y una evaluación de riesgos relacionada con el ejercicio.

La intensidad del ejercicio aeróbico está relacionada con el gasto de energía durante el esfuerzo. En un sistema biológico dependiente de oxígeno, este último se describe principalmente por el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) a través del equivalente energético de oxígeno ( $O_2$ ), igual en promedio a 5 kcal por litro de  $O_2$  consumido. Como consecuencia, el  $VO_2$  pico y el primer y segundo umbral ventilatorio son las referencias estándar de oro para la evaluación de la función del metabolismo aeróbico y, en consecuencia, para la evaluación y prescripción de la intensidad del ejercicio aeróbico. En la práctica de RHC, la elección de la intensidad del estímulo de entrenamiento aeróbico en pacientes individuales sigue siendo en gran medida una cuestión de juicio clínico (Mezzani et al. 2013).

El entrenamiento interválico de alta intensidad y el entrenamiento continuo brindan beneficios para los pacientes, sin embargo, la calidad de la evidencia aún no permite indicar si existe una superioridad del HIIT sobre el entrenamiento continuo convencional utilizando las variables analizadas (Araújo et al., 2019). También se ha demostrado que HIIT ejerce efectos favorables sobre la función sistólica del ventrículo izquierdo. En hombres sanos, se

ha demostrado que el volumen sistólico aumenta significativamente más después de una sesión de HIIT en comparación con un entrenamiento de menor intensidad con el mismo gasto de energía (Helgerud et al., 2007). Los beneficios del HIIT son bien conocidos, pero no hay evidencia suficiente sobre los efectos del HIIT en la ICFEVIp hasta el momento (Zhang et al., 2020).

Con base en lo encontrado en esa mejoría de la función endotelial de los pacientes con IC se pueden hallar las posibles explicaciones que conducen a mayores mejoras en la capacidad aeróbica, la función ventricular izquierda, la función endotelial y la calidad de vida lo que conlleva a mejorar la capacidad funcional.

Aunque ciertos estudios han indicado mejores resultados de HIIT que MICT en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca en general (Li et al., 2021; Yu et al. 2022), otros estudios contradicen esto, razón por la cual HIIT todavía se recomienda con cautela entre pacientes con IC. Por lo tanto, no existe una prescripción universal de ejercicio (Ellingsen et al., 2017; Mueller et al., 2021; Xie et al., 2017).

Li et al. (2021) concluyeron que la evidencia muestra que HIIT es mejor que MICT para mejorar la aptitud cardiorrespiratoria y la tolerancia al ejercicio de los pacientes con IC tanto con FEVIr como FEVIp. Además, una intensidad del 60% al 80% de la frecuencia cardiaca máxima de HIIT es la elección óptima para los pacientes. Además propone que el mecanismo por el cual HIIT mejora el VO<sub>2</sub>pico puede reflejarse en los siguientes aspectos: (1) la intensidad de HIIT es relativamente más alta que la de MICT, lo que puede resultar en un aumento en el volumen plasmático y el volumen de eritrocitos (Montero et al., 2015; Ross et al., 2016). (2) HIIT mejora el drenaje venoso y aumenta el volumen sistólico, así como también disminuye la resistencia del flujo sanguíneo (Tomczak et al., 2011). (3) Puede aumentar la activación del coactivador del receptor  $\gamma$  activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 $\alpha$ ), que acelera el proceso de biosíntesis mitocondrial, que es esencial para mejorar la capacidad de metabolismo del músculo esquelético. La función mitocondrial está asociada con la aptitud física aeróbica y juega un papel fisiopatológico importante en pacientes cardíacos (Pattyn et al., 2014; Xie et al., 2017). Li et al. (2021) concluye también que la mejora del estado cardiorrespiratorio puede estar influenciado por la duración de la

intervención, la intensidad del ejercicio y la capacidad física individual. Pero el mecanismo fisiológico de HIIT para mejorar la aptitud cardiorrespiratoria necesita más exploración.

Mueller et al. (2021) dedujeron que entre los pacientes con IC FEVIp no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio de  $VO_{2m\acute{a}x}$  a los 3 meses entre los dos grupos (HIIT vs MICT) y que ninguno de los grupos cumplió con la diferencia mínima clínica previamente preespecificada en comparación con el control de la guía. Además indica que no ha habido revisiones sistemáticas de los efectos de HIIT para ambas poblaciones hasta la fecha de su revisión sistemática.

Por su parte Yu et al. (2022) en su estudio reciente también concluyen que la evidencia muestra que el HIIT es mejor que el entrenamiento continuo para mejorar la capacidad cardiorrespiratoria y la tolerancia al ejercicio de los pacientes con insuficiencia cardíaca en general, y reportaron en su metaanálisis que la intensidad del 60-80% de la frecuencia cardíaca máxima del entrenamiento interválico es la opción óptima para los pacientes con IC.

Quizás este metaanálisis no pueda evidenciar estadísticamente que HIIT sea más efectivo que otros tipos de entrenamiento, pero si demuestra que HIIT se utiliza cada vez más en la rehabilitación cardíaca para pacientes con IC, sin embargo sigue extendiendo desacuerdos sobre que intensidad (MICT o HIIT) puede mejorar significativamente la función cardíaca y la capacidad funcional de los pacientes. Además las diferencias en los programas de intervención, diferencias entre los sujetos, tamaños de muestra pequeños, poca cantidad de estudios encontrados; pueden influir también en que no haya consenso por parte de los especialistas sobre este tema. El propósito de este tipo de análisis es proporcionar a los profesionales en salud una reevaluación de todos los aspectos relacionados con la evaluación y prescripción de la intensidad del ejercicio en especial en pacientes con IC FEVIp pese a las limitaciones antes expuestas.

Pero si queda demostrado que tanto MICT como HIIT producen cambios estructurales y funcionales muy beneficiosos para la salud que se traducen en mejor calidad de vida, mejorando el pronóstico de las personas con insuficiencia cardíaca.

## Capítulo VI

### CONCLUSIONES

En este apartado se mostrarán conclusiones obtenidas durante el proceso de revisión sistemática y metaanálisis de evidencias del efecto crónico del ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad sobre el consumo máximo de oxígeno en individuos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

Respecto al primer objetivo específico, solamente se logró examinar los tamaños de efecto (TE) globales de 6 de un total de 14 estudios de la etapa preliminar, donde 4 tuvieron que ser descartados porque no fue posible acceder a los análisis estadísticos pese a ser solicitados vía ResearchGate y los otros 4 por no cumplir con los criterios de inclusión para este metaanálisis. De los 6 estudios que cumplieron con los criterios de selección, se logró evidenciar un TE promedio global ponderado grande estadísticamente significativo comparado solo intra-grupos experimentales que evidencia un efecto positivo en cuanto a un mayor consumo de oxígeno para aquellos pacientes con IC FEVIp que se sometieron a HIIT.

En relación con el segundo objetivo específico, se encontró evidencia de heterogeneidad en los TE individuales de 2 de los metaanálisis, lo cual indicó la necesidad de estudiar la influencia de posibles variables moderadoras en el resultado, logrando determinar dos variables (tipo de evaluación y las semanas de duración) una por cada estudio, por lo que fue necesario examinar las variables moderadoras con el fin de justificar si había efecto moderador sobre los resultados del metaanálisis. Los tamaños de efecto promedio de cada categoría fueron relativamente homogéneos, muy pequeños entre los grupos, además con intervalos de confianza de las categorías iguales a cero. Por lo que se concluye que hay evidencia débil que de 4 semanas o 12 semanas produzca un TE significativo, igualmente no se puede descartar que un tiempo mayor de duración en semanas sea mejor. También aplica en el caso del tipo de evaluación, donde se concluye que es indistinto si se usa cicloergómetro o banda rodante, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos, y tampoco se puede descartar que otro tipo de evaluación sea mejor que los utilizados en este metaanálisis.

Finalmente en cuanto al tercer objetivo específico se logró probar la publicación Fu et al. (2013) como un estudio con valores extremos que eventualmente podría ser el responsable de causar un sesgo de observancia pudiendo afectar la validez de los resultados por lo que se decidió correr nuevamente el metaanálisis eliminando mencionado estudio, obteniendo un modelo corregido con 5 estudios experimentales que estuvieron libres de sesgo, reforzando la validez de sus resultados.

Se concluye de forma general con base a los estudios metaanalizados que si hay un efecto beneficioso con este tipo de entrenamiento en pacientes con ICFEVIp, pero no se puede demostrar con este metaanálisis que HIIT brinde mayores beneficios que el entrenamiento de intensidad moderada, tampoco se pudo demostrar si el tipo de evaluación y la duración en semanas sean variables que puedan hacer diferencia en el resultado de los estudios. Por lo que se necesitan más estudios aleatorizados controlados para lograr obtener resultados estadísticamente significativos.

## Capítulo VII

### RECOMENDACIONES

Debido a la dificultad para encontrar estudios experimentales en este tipo de población que cumplieran con los requisitos de inclusión principalmente con una FE > 40% ya que hasta la fecha la mayoría de estudios han sido con pacientes con FE reducida (< 40%), aunado a que los pocos estudios encontrados presentan un tamaño pequeño de las muestras de los grupos (experimental y control), otros estudios realizados solamente comparándose con otras intensidades y modalidades de ejercicio, como por ejemplo intensidad moderada, ejercicios de resistencia, así como lo heterogéneo de las comorbilidades de los pacientes es que surge la necesidad de emitir varias recomendaciones para futuros estudios y metaanálisis.

Dentro de las principales recomendaciones que se pueden brindar se sugiere la inclusión de grupo control en futuros estudios que incluyan este diseño aleatorizado y controlado ante la poca evidencia encontrada en el presente metaanálisis. Así como la incorporación de un mayor número de participantes para que la muestra sea significativa.

Para efectos de este metaanálisis se tomó como parámetro FE  $\geq$  40% como FEVIp, pero es de mucha importancia aclarar que para nuevos análisis se deberán tomar en cuenta las pautas recientemente publicadas en la ESC 2021 y AHA 2022 donde se actualiza la definición tomando como nuevo parámetro FE  $\geq$  50% como FEVIp.

Suscitar el desarrollo de más investigación sobre la insuficiencia cardiaca como tal, ya que actualmente se está considerando como un síndrome geriátrico más que como una sola patología, que afecta la mayor parte de la población adulta mayor, con un enfoque amplio que facilite brindar información adecuada de la prescripción del ejercicio y estilos de vida saludable para mejorar la calidad de vida.

La necesidad de investigar sobre un tratamiento farmacológico específico para lograr un control óptimo de los síntomas de esta población y así poder implementar un programa de ejercicio bien planificado acorde a las capacidades de cada individuo que sea coadyuvante en el abordaje integral de los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.

Establecer un plan estratégico consensuado para recomendar con seguridad un programa de rehabilitación física preciso para los pacientes con ICFEVIp que permita ser confiable acorde a las necesidades de cada una de las personas.

## REFERENCIAS

- Abudiab, M. M., Redfield, M. M., Melenovsky, V., Olson, T. P., Kass, D. A., Johnson, B. D., & Borlaug, B. A. (2013). Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*, 15(7), 776–785. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft026>
- Ahmed, A., Aronow, W. S., & Fleg, J. L. (2006). Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *American heart journal*, 151(2), 444–450. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.066>
- Andersen, O. S., Smiseth, O. A., Dokainish, H., Abudiab, M. M., Schutt, R. C., Kumar, A., Sato, K., Harb, S., Gude, E., Remme, E. W., Andreassen, A. K., Ha, J. W., Xu, J., Klein, A. L., & Nagueh, S. F. (2017). Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(15), 1937– 1948. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.058>
- Angadi, S. S., Mookadam, F., Lee, C. D., Tucker, W. J., Haykowsky, M. J., & Gaesser, G. A. (2015). High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 119(6), 753–758. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00518.2014>
- Araújo, B., Leite, J. C., Fuzari, H., Pereira de Souza, R. J., Remígio, M. I., Dornelas de Andrade, A., Lima Campos, S., & Cunha Brandão, D. (2019). Influence of High-Intensity Interval Training Versus Continuous Training on Functional Capacity in Individuals With Heart Failure: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 39(5), 293–298. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000424>
- Araújo, C. G. S. D., Herdy, A. H., & Stein, R. (2013). Maximum oxygen consumption measurement: valuable biological marker in health and in sickness. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 100, e51-e53. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20130085>

- Arena R., Myers J., Abella J., Peberdy M., Bensimhom D., Chase P., & Guazzi M. (2007). Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 115:2410–2417.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.686576>
- Arena, R., Myers, J., Aslam, S., Varughese, E., & Peberdy, M. (2004). Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *American Heart Journal*, 147(2), 354–360. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.07.014>
- Arena, R., Myers, J., Forman, D. E., Lavie, C. J., & Guazzi, M. (2013). Should high-intensity-aerobic interval training become the clinical standard in heart failure?. *Heart failure reviews*, 18(1), 95–105. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9333-z>
- Astorino, T., Edmunds, R., Clark, A., King, L., Gallant, R., Namm, S., ... & Wood, K. (2017). High-Intensity Interval Training Increases Cardiac Output and VO<sub>2</sub>max. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 49(2), 265–273.  
<https://doi.org/10.1249/mss.0000000000001099>
- Barandiarán Aizpurua, A., Sanders-van Wijk, S., Brunner-La Rocca, H. P., Henkens, M., Heymans, S., Beussink-Nelson, L., Shah, S. J., & van Empel, V. (2020). Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*, 22(3), 413–421.  
<https://doi.org/10.1002/ejhf.1614>
- Batacan, R. B., Jr, Duncan, M. J., Dalbo, V. J., Tucker, P. S., & Fenning, A. S. (2017). Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *British journal of sports medicine*, 51(6), 494–503. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095841>
- Beckers, P. J., & Gevaert, A. B. (2020). High intensity interval training for heart failure with preserved ejection fraction: High hopes for intense exercise. *European journal of preventive cardiology*, 27(16), 1730–1732.  
<https://doi.org/10.1177/2047487320910294>
- Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., & Purcaro, A. (1999). Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on

- functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*, 99(9), 1173–1182. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.9.1173>
- Borlaug B. A. (2014). Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*, 78(1), 20–32. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-1103>
- Botella, J., & Gambara, H. (2002). *Que es el Meta-análisis*. España: Editorial Biblioteca Nueva.
- Botella, J., & Sánchez-Meca, J. (2015). *Meta-análisis en Ciencias Sociales y de la Salud*. Madrid: Editorial Síntesis.
- Botella, J., & Zamora, Á. (2017). El meta-análisis: una metodología para la investigación en educación. *Educación XXI*, 20(2), 17-38. <https://doi.org/10.5944/educxx1.18241>
- Braunschweig, F., Linde, C., Adamson, P. B., Magalski, A., Erdmann, E., Kjellstrom, B., & Bennett, T. (2009). Continuous central haemodynamic measurements during the six-minute walk test and daily life in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*, 11(6), 594–601. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp045>
- Buch, A. N., Coote, J. H., & Townend, J. N. (2002). Mortality, cardiac vagal control and physical training--what's the link?. *Experimental physiology*, 87(4), 423–435. <https://doi.org/10.1111/j.1469-445x.2002.tb00055.x>
- Camm, A. J., Lüscher, T. F., & Serruys, P. W. (Eds.). (2009). *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. OXFORD university press.
- Carballo, C., Desai, N. R., Mulder, H., Alhanti, B., Wilson, F. P., Fiuzat, M., Felker, G. M., Piña, I. L., O'Connor, C. M., Lindenfeld, J., Januzzi, J. L., Cohen, L. S., & Ahmad, T. (2019). Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *Journal of the American Heart Association*, 8(23), e014240. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014240>
- Carvalho, V. O., Guimarães, G. V., & Bocchi, E. A. (2008). The relationship between heart rate reserve and oxygen uptake reserve in heart failure patients on optimized and non-

- optimized beta-blocker therapy. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 63(6), 725–730.  
<https://doi.org/10.1590/s1807-59322008000600003>
- Cheng, R. K., Cox, M., Neely, M. L., Heidenreich, P. A., Bhatt, D. L., Eapen, Z. J., Hernandez, A. F., Butler, J., Yancy, C. W., & Fonarow, G. C. (2014). Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *American heart journal*, 168(5), 721–730.  
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.008>
- Cofré, C., Sánchez, P., Zafra, E., & Espinoza, A. (2016). Entrenamiento aeróbico de alta intensidad: Historia y fisiología clínica del ejercicio. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 48(3): 275-284. DOI: <http://doi.org/10.18273/revsal.v48n3-2016001>
- Cofré-Bolados, Cristian; Sánchez-Aguilera, Pablo; Zafra-Santos, Edson; Espinoza-Salinas, Alexis (2016). *Entrenamiento aeróbico de alta intensidad: Historia y fisiología clínica del ejercicio. Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 48(3), 275–284. <http://doi.org/10.18273/revsal.v48n3-2016001>
- Cooper, H., Hedges, L., & Valentine, J. (2009). *The handbook of research synthesis and meta-analysis* (2 ed.) [El manual de síntesis de investigación y metaanálisis]. Russell Sage Foundation.
- Cornelis, J., & Myers, J. (2018). Exercise Training in Heart Failure Patients With Persistent Atrial Fibrillation: a Practical Approach. *Cardiac Failure Review*, 4(2), 107.  
<http://doi.org/10.15420/cfr.2018.19.2>
- da Cunha, F. A., Farinatti, P., & Midgley, A. W. (2011). Methodological and practical application issues in exercise prescription using the heart rate reserve and oxygen uptake reserve methods. *Journal of science and medicine in sport*, 14(1), 46–57.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsams.2010.07.008>
- Daussin, F. N., Zoll, J., Dufour, S. P., Ponsot, E., Lonsdorfer-Wolf, E., Doutreleau, S., Mettauer, B., Piquard, F., Geny, B., & Richard, R. (2008). Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. *American journal*

of *physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 295(1), R264–R272. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00875.2007>

Dhakal, B. P., Malhotra, R., Murphy, R. M., Pappagianopoulos, P. P., Baggish, A. L., Weiner, R. B., Houstis, N. E., Eisman, A. S., Hough, S. S., & Lewis, G. D. (2015). Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circulation. Heart failure*, 8(2), 286–294. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001825>

Dieberg, G., Ismail, H., Giallauria, F., & Smart, N. A. (2015). Clinical outcomes and cardiovascular responses to exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md.: 1985), 119(6), 726–733. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00904.2014>

Díez, J., Querejeta, R., López, B., González, A., Larman, M., & Martínez Ubago, J. L. (2002). Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*, 105(21), 2512–2517. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000017264.66561.3d>

Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. (2018). *Arq Bras Cardiol*. 111(3):436-539. Epub 23 de Julio 2007. <https://doi: 10.1177/1094428106291059>

Donelli da Silveira, A., Beust de Lima, J., da Silva Piardi, D., Dos Santos Macedo, D., Zanini, M., Nery, R., Laukkanen, J. A., & Stein, R. (2020). High-intensity interval training is effective and superior to moderate continuous training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *European journal of preventive cardiology*, 27(16), 1733–1743. <https://doi.org/10.1177/2047487319901206>

Dunlay, S. M., Roger, V. L., & Redfield, M. M. (2017). Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*, 14(10), 591–602. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.65>

Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration (2015). Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV

- Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. *JACC. Cardiovascular imaging*, 8(6), 656–665. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.02.014>
- Edelmann, F., Gelbrich, G., Düngen, H. D., Fröhling, S., Wachter, R., Stahrenberg, R., Binder, L., Töpper, A., Lashki, D. J., Schwarz, S., Herrmann-Lingen, C., Löffler, M., Hasenfuss, G., Halle, M., & Pieske, B. (2011). Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(17), 1780–1791. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.054>
- Ellingsen, O., Halle, M., Conraads, V., Støylen, A., Dalen, H., Delagardelle, C., Larsen, A. I., Hole, T., Mezzani, A., Van Craenenbroeck, E. M., Videm, V., Beckers, P., Christle, J. W., Winzer, E., Mangner, N., Woitek, F., Höllriegel, R., Pressler, A., Monk-Hansen, T., Snoer, M., ... SMARTEX Heart Failure Study (Study of Myocardial Recovery After Exercise Training in Heart Failure) Group (2017). High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation*, 135(9), 839–849. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022924>
- Esposito, F., Reese, V., Shabetai, R., Wagner, P. D., & Richardson, R. S. (2011). Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure: the role of skeletal muscle convective and diffusive oxygen transport. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(13), 1353–1362. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.025>
- Fleg, J. L., Cooper, L. S., Borlaug, B. A., Haykowsky, M. J., Kraus, W. E., Levine, B. D., Pfeffer, M. A., Piña, I. L., Poole, D. C., Reeves, G. R., Whellan, D. J., Kitzman, D. W., & National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group (2015). Exercise training as therapy for heart failure: current status and future directions. *Circulation. Heart failure*, 8(1), 209–220. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001420>

- Francis, D. P., Shamim, W., Davies, L. C., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Anker, S. D., & Coats, A. J. (2000). Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO<sub>2</sub> slope and peak VO<sub>2</sub>. *European heart journal*, 21(2), 154–161. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.1863>
- Franssen, C., Chen, S., Unger, A., Korkmaz, H. I., De Keulenaer, G. W., Tschöpe, C., Leite-Moreira, A. F., Musters, R., Niessen, H. W., Linke, W. A., Paulus, W. J., & Hamdani, N. (2016). Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC. Heart failure*, 4(4), 312–324. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.007>
- Fu, T. C., Wang, C. H., Lin, P. S., Hsu, C. C., Cherng, W. J., Huang, S. C., Liu, M. H., Chiang, C. L., & Wang, J. S. (2013). Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *International journal of cardiology*, 167(1), 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.11.086>
- Fu, T. C., Yang, N. I., Wang, C. H., Cherng, W. J., Chou, S. L., Pan, T. L., & Wang, J. S. (2016). Aerobic Interval Training Elicits Different Hemodynamic Adaptations Between Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 95(1), 15–27. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000312>
- Fukuta, H., Goto, T., Wakami, K., Kamiya, T., & Ohte, N. (2019). Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart failure reviews*, 24(4), 535–547. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09774-5>
- Gayda, M., Ribeiro, P. A., Juneau, M., & Nigam, A. (2016). Comparison of Different Forms of Exercise Training in Patients With Cardiac Disease: Where Does High-Intensity Interval Training Fit?. *The Canadian journal of cardiology*, 32(4), 485–494. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.017>

- Gerber, Y., Weston, S. A., Redfield, M. M., Chamberlain, A. M., Manemann, S. M., Jiang, R., Killian, J. M., & Roger, V. L. (2015). A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA internal medicine*, 175(6), 996–1004. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0924>
- Gevaert, A. B., Boen, J., Segers, V. F., & Van Craenenbroeck, E. M. (2019). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review of Cardiac and Noncardiac Pathophysiology. *Frontiers in physiology*, 10, 638. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00638>
- Givertz, M. M., Fang, J. C., Sorajja, P., Dimas, V., Forfia, P. R., Kapur, N. K., Kern, M. J., Naidu, S. S., & Borlaug, B. A. (2017). Executive Summary of the SCAI/HFSA Clinical Expert Consensus Document on the Use of Invasive Hemodynamics for the Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease. *Journal of cardiac failure*, 23(6), 487–491. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.04.013>
- Gladden, J. D., Linke, W. A., & Redfield, M. M. (2014). Heart failure with preserved ejection fraction. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*, 466(6), 1037–1053. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1480-8>
- Goldman, L., Hashimoto, B., Cook, E. F., & Loscalzo, A. (1981). Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*, 64(6), 1227–1234. <https://doi.org/10.1161/01.cir.64.6.1227>
- Grissom, R.J., & Kim, J.J. (2012). Effect sizes for research. Univariate and multivariate applications [Tamaños del efecto para la investigación. Aplicaciones univariadas y multivariantes] (2 ed.). Nueva York / Londres: Routledge / Taylor & Francis Group.
- Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L (2012) High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med* 42:587–605. <https://doi.org/10.2165/11631910-000000000-00000>
- Hannan, A. L., Hing, W., Simas, V., Climstein, M., Coombes, J. S., Jayasinghe, R., Byrnes, J., & Furness, J. (2018). High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training within cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-

- analysis. *Open access journal of sports medicine*, 9, 1–17.  
<https://doi.org/10.2147/OAJSM.S150596>
- Hansen, D., Dendale, P., Berger, J., & Meeusen, R. (2005). Rehabilitation in cardiac patients: what do we know about training modalities?. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 35(12), 1063–1084. <https://doi.org/10.2165/00007256-200535120-00005>
- Haykowsky, M. J., Brubaker, P. H., John, J. M., Stewart, K. P., Morgan, T. M., & Kitzman, D. W. (2011). Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(3), 265–274. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.055>
- Haykowsky, M. J., Liang, Y., Pechter, D., Jones, L. W., McAlister, F. A., & Clark, A. M. (2007). A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(24), 2329–2336. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.055>
- Haykowsky, M. J., Timmons, M. P., Kruger, C., McNeely, M., Taylor, D. A., & Clark, A. M. (2013). Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *The American journal of cardiology*, 111(10), 1466–1469. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.303>
- Haykowsky, M. J., Tomczak, C. R., Scott, J. M., Paterson, D. I., & Kitzman, D. W. (2015). Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 119(6), 739–744. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00049.2015>
- Helgerud, J., Høydal, K., Wang, E., Karlsen, T., Berg, P., Bjerkaas, M., Simonsen, T., Helgesen, C., Hjorth, N., Bach, R., & Hoff, J. (2007). Aerobic high-intensity intervals improve VO<sub>2</sub>max more than moderate training. *Medicine and science in sports and exercise*, 39(4), 665–671. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180304570>

- Herdy, A. H., & Benetti, M. (2018). High Intensity Exercises in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 111(5), 708–709. <https://doi.org/10.5935/abc.20180225>
- Heydari, M., Boutcher, Y. N., & Boutcher, S. H. (2013). High-intensity intermittent exercise and cardiovascular and autonomic function. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 23(1), 57–65. <https://doi.org/10.1007/s10286-012-0179-1>
- Ho, K. K., Pinsky, J. L., Kannel, W. B., & Levy, D. (1993). The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(4 Suppl A), 6A–13A. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90455-a](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90455-a)
- Hsu, C. C., Fu, T. C., Yuan, S. S., Wang, C. H., Liu, M. H., Shyu, Y. C., Cherng, W. J., & Wang, J. S. (2019). High-Intensity Interval Training is Associated with Improved Long-Term Survival in Heart Failure Patients. *Journal of clinical medicine*, 8(3), 409. <https://doi.org/10.3390/jcm8030409>
- Kachur, S., Chongthammakun, V., Lavie, C. J., De Schutter, A., Arena, R., Milani, R. V., & Franklin, B. A. (2017). Impact of cardiac rehabilitation and exercise training programs in coronary heart disease. *Progress in cardiovascular diseases*, 60(1), 103–114. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.07.002>
- Kato, T., Nakane, E., Funasako, M., Miyamoto, S., Izumi, T., Haruna, T., Nohara, R., & Inoko, M. (2015). A potential linkage between mitochondrial function of the heart and leg muscles in patients with heart failure. *International journal of cardiology*, 188, 67–69. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.049>
- Kitzman, D. W., & Shah, S. J. (2016). The HFpEF Obesity Phenotype: The Elephant in the Room. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(2), 200–203. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.019>
- Kitzman, D. W., Brubaker, P. H., Herrington, D. M., Morgan, T. M., Stewart, K. P., Hundley, W. G., Abdelhamed, A., & Haykowsky, M. J. (2013). Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized,

- controlled, single-blind trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(7), 584–592. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.033>
- Kitzman, D. W., Gardin, J. M., Gottdiener, J. S., Arnold, A., Boineau, R., Aurigemma, G., Marino, E. K., Lyles, M., Cushman, M., Enright, P. L., & Cardiovascular Health Study Research Group (2001). Importance of heart failure with preserved systolic function in patients  $\geq$  65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study. The American journal of cardiology*, 87(4), 413–419. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01393-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01393-x)
- Kitzman, D. W., Little, W. C., Brubaker, P. H., Anderson, R. T., Hundley, W. G., Marburger, C. T., Brosnihan, B., Morgan, T. M., & Stewart, K. P. (2002). Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*, 288(17), 2144–2150. <https://doi.org/10.1001/jama.288.17.2144>
- Kiviniemi, A. M., Tulppo, M. P., Eskelinen, J. J., Savolainen, A. M., Kapanen, J., Heinonen, I. H., Huikuri, H. V., Hannukainen, J. C., & Kalliokoski, K. K. (2014). Cardiac autonomic function and high-intensity interval training in middle-aged men. *Medicine and science in sports and exercise*, 46(10), 1960–1967. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000307>
- Kondamudi, N., Haykowsky, M., Forman, D. E., Berry, J. D., & Pandey, A. (2017). Exercise Training for Prevention and Treatment of Heart Failure. *Progress in cardiovascular diseases*, 60(1), 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.07.001>
- Kraigher-Krainer, E., Shah, A. M., Gupta, D. K., Santos, A., Claggett, B., Pieske, B., Zile, M. R., Voors, A. A., Lefkowitz, M. P., Packer, M., McMurray, J. J., Solomon, S. D., & PARAMOUNT Investigators (2014). Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(5), 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.052>

- Li, D., Chen, P., & Zhu, J. (2021). The Effects of Interval Training and Continuous Training on Cardiopulmonary Fitness and Exercise Tolerance of Patients with Heart Failure- A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*, 18(13), 6761. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136761>
- Lima, J. B., Silveira, A., Saffi, M., Menezes, M. G., Piardi, D. S., Ramm, L., Zanini, M., & Stein, R. (2018). Vasodilation and Reduction of Systolic Blood Pressure after One Session of High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 111(5), 699–707. <https://doi.org/10.5935/abc.20180202>
- Lindenfeld, J., Zile, M. R., Desai, A. S., Bhatt, K., Ducharme, A., Horstmanshof, D., Krim, S. R., Maisel, A., Mehra, M. R., Paul, S., Sears, S. F., Sauer, A. J., Smart, F., Zughuib, M., Castaneda, P., Kelly, J., Johnson, N., Sood, P., Ginn, G., Henderson, J., ... Costanzo, M. R. (2021). Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 398(10304), 991–1001. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01754-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01754-2)
- Loria, T. & Rodriguez, M. (2019). Efecto del ejercicio aeróbico sobre el equilibrio en personas adultas mayores de 50 años: un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios. *Revista Pensamiento Actual*. 19(32), 78-91. Recuperado de <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/pensamiento-actual/article/view/37877>
- Loría-Calderón, T., y Rodríguez-Hernández, M. (2018). Efecto del ejercicio aeróbico sobre Machado-Vidotti, H. G., Mendes, R. G., Simões, R. P., Simões, V. C., Catai, A. M., & Borghi-Silva, A. (2014). Cardiac autonomic responses during upper versus lower limb resistance exercise in healthy elderly men. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 18, 9-18. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000140>
- Madsen, B. K., Hansen, J. F., Stokholm, K. H., Brøns, J., Husum, D., & Mortensen, L. S. (1994). Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *European heart journal*, 15(3), 303–310. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060495>

- Malfatto, G., Branzi, G., Osculati, G., Valli, P., Cuoccio, P., Ciambellotti, F., Parati, G., & Facchini, M. (2009). Improvement in left ventricular diastolic stiffness induced by physical training in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of cardiac failure*, 15(4), 327–333. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.10.032>
- Martinson, M., Bharmi, R., Dalal, N., Abraham, W. T., & Adamson, P. B. (2017). Pulmonary artery pressure-guided heart failure management: US cost-effectiveness analyses using the results of the CHAMPION clinical trial. *European journal of heart failure*, 19(5), 652–660. <https://doi.org/10.1002/ejhf.642>
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J., Coats, A., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Meyer, K., Foster, C., Georgakopoulos, N., Hajric, R., Westbrook, S., Ellestad, A., Tilman, K., Fitzgerald, D., Young, H., Weinstein, H., & Roskamm, H. (1998). Comparison of left ventricular function during interval versus steady-state exercise training in patients with chronic congestive heart failure. *The American journal of cardiology*, 82(11), 1382–1387. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00646-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00646-8)
- Meyer, K., Lehmann, M., Sünder, G., Keul, J., & Weidemann, H. (1990). Interval versus continuous exercise training after coronary bypass surgery: a comparison of training-induced acute reactions with respect to the effectiveness of the exercise methods. *Clinical cardiology*, 13(12), 851–861. <https://doi.org/10.1002/clc.4960131208>
- Meyer, P., Gayda, M., Juneau, M., & Nigam, A. (2013). High-Intensity Aerobic Interval Exercise in Chronic Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*, 10(2), 130–138. <https://doi.org/10.1007/s11897-013-0130-3>
- Mezzani, A., Hamm, L. F., Jones, A. M., McBride, P. E., Moholdt, T., Stone, J. A., Urhausen, A., Williams, M. A., European Association for Cardiovascular Prevention and

- Rehabilitation, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, & Canadian Association of Cardiac Rehabilitation (2012). Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 32(6), 327–350. <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3182757050>
- Mezzani, A., Hamm, L. F., Jones, A. M., McBride, P. E., Moholdt, T., Stone, J. A., Urhausen, A., Williams, M. A., European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, & Canadian Association of Cardiac Rehabilitation (2013). Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *European journal of preventive cardiology*, 20(3), 442–467. <https://doi.org/10.1177/2047487312460484>
- Mohammed, S. F., Majure, D. T., & Redfield, M. M. (2016). Zooming in on the Microvasculature in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation. Heart failure*, 9(7), e003272. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003272>
- Moholdt, T. T., Amundsen, B. H., Rustad, L. A., Wahba, A., Løvø, K. T., Gullikstad, L. R., Bye, A., Skogvoll, E., Wisløff, U., & Slørdahl, S. A. (2009). Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *American heart journal*, 158(6), 1031–1037. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.10.003>
- Montero, D., Diaz-Cañestro, C., & Lundby, C. (2015). Endurance Training and V̇O<sub>2</sub>max: Role of Maximal Cardiac Output and Oxygen Extraction. *Medicine and science in sports and exercise*, 47(10), 2024–2033.

<https://doi.org/10.1249/MSS.000000000000064>

- Moore, G., Durstine, J., & Painter, P. (2016). *Acsm's Exercise Management for Persons With Chronic Diseases and Disabilities. American College of Sports Medicine. Human Kinetics. Edición de Kindle. 4E.*
- Moore, S. C., Patel, A. V., Matthews, C. E., Berrington de Gonzalez, A., Park, Y., Katki, H. A., Linet, M. S., Weiderpass, E., Visvanathan, K., Helzlsouer, K. J., Thun, M., Gapstur, S. M., Hartge, P., & Lee, I. M. (2012). Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large, pooled cohort analysis. *PLoS medicine*, 9(11), e1001335. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001335>
- Morris, S. B. (2008). Estimating Effect Sizes From Pretest-Posttest-Control Group Designs. *Organizational Research Methods*, 11(2), 364–386. <https://doi.org/10.1177/1094428106291059>
- Mueller, S., Winzer, E. B., Duvinage, A., Gevaert, A. B., Edelmann, F., Haller, B., Pieske-Kraigher, E., Beckers, P., Bobenko, A., Hommel, J., Van de Heyning, C. M., Esefeld, K., von Korn, P., Christle, J. W., Haykowsky, M. J., Linke, A., Wisløff, U., Adams, V., Pieske, B., van Craenenbroeck, E. M., ... OptimEx-Clin Study Group (2021). Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity Advice on Peak Oxygen Consumption in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(6), 542–551. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26812>
- Obokata, M., Kane, G. C., Reddy, Y. N., Olson, T. P., Melenovsky, V., & Borlaug, B. A. (2017). Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation*, 135(9), 825–838. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822>
- Organización Mundial de la Salud. (2019) Directrices de la OMS sobre la actividad física, el comportamiento sedentario y el sueño para menores de 5 años. *Ginebra: Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud*. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51805>

- Orwin, R.G. (1983). A fail-safe N for effect size in meta-analysis [Un N a prueba de fallas para el tamaño del efecto en el metanálisis]. *Journal of educational statistics*, 8(2), 157-159.
- Owan, T. E., Hodge, D. O., Herges, R. M., Jacobsen, S. J., Roger, V. L., & Redfield, M. M. (2006). Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*, 355(3), 251–259. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052256>
- Pandey, A., Parashar, A., Kumbhani, D., Agarwal, S., Garg, J., Kitzman, D., Levine, B., Drazner, M., & Berry, J. (2015). Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circulation. Heart failure*, 8(1), 33–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615>
- Pandey, A., Patel, M., Gao, A., Willis, B. L., Das, S. R., Leonard, D., Drazner, M. H., de Lemos, J. A., DeFina, L., & Berry, J. D. (2015). Changes in mid-life fitness predicts heart failure risk at a later age independent of interval development of cardiac and noncardiac risk factors: the Cooper Center Longitudinal Study. *American heart journal*, 169(2), 290–297.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.10.017>
- Pattyn, N., Coeckelberghs, E., Buys, R., Cornelissen, V. A., & Vanhees, L. (2014). Aerobic interval training vs. moderate continuous training in coronary artery disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 44(5), 687–700. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0158-x>
- Pfeffer, M. A., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., McMurray, J. J., Michelson, E. L., Olofsson, B., Ostergren, J., Yusuf, S., Pocock, S., & CHARM Investigators and Committees (2003). Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet (London, England)*, 362(9386), 759–766. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14282-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14282-1)
- Pieske, B., Tschöpe, C., de Boer, R. A., Fraser, A. G., Anker, S. D., Donal, E., Edelmann, F., Fu, M., Guazzi, M., Lam, C., Lancellotti, P., Melenovsky, V., Morris, D. A., Nagel, E., Pieske-Kraigher, E., Ponikowski, P., Solomon, S. D., Vasan, R. S.,

- Rutten, F. H., Voors, A. A., ... Filippatos, G. (2019). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 40(40), 3297–3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- Pocock, S. J., Ariti, C. A., McMurray, J. J., Maggioni, A., Køber, L., Squire, I. B., Swedberg, K., Dobson, J., Poppe, K. K., Whalley, G. A., Doughty, R. N., & Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (2013). Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European heart journal*, 34(19), 1404–1413. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs337>
- Ponikowski, P., Francis, D. P., Piepoli, M. F., Davies, L. C., Chua, T. P., Davos, C. H., Florea, V., Banasiak, W., Poole-Wilson, P. A., Coats, A. J., & Anker, S. D. (2001). Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation*, 103(7), 967–972. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.7.967>
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... ESC Scientific Document Group (2016). 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. *European heart journal*, 37(27), 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Price, K. J., Gordon, B. A., Bird, S. R., & Benson, A. C. (2016). A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: Is there an international consensus?. *European journal of preventive cardiology*, 23(16), 1715–1733. <https://doi.org/10.1177/2047487316657669>

- Quindry, J. C., Franklin, B. A., Chapman, M., Humphrey, R., & Mathis, S. (2019). Benefits and Risks of High-Intensity Interval Training in Patients With Coronary Artery Disease. *The American journal of cardiology*, *123*(8), 1370–1377. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.008>
- R Core Team (2020). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.0) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2020-08-24).
- Ramos, J. S., Dalleck, L. C., Tjonna, A. E., Beetham, K. S., & Coombes, J. S. (2015). The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, *45*(5), 679–692. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0321-z>
- Reddy, Y., Carter, R. E., Obokata, M., Redfield, M. M., & Borlaug, B. A. (2018). A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, *138*(9), 861–870. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646>
- Redfield M. M. (2016). Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, *375*(19), 1868–1877. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1511175>
- Reljic, D., Lampe, D., Wolf, F., Zopf, Y., Herrmann, H. J., & Fischer, J. (2019). Prevalence and predictors of dropout from high-intensity interval training in sedentary individuals: A meta-analysis. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, *29*(9), 1288–1304. <https://doi.org/10.1111/sms.13452>
- Robbins, M., Francis, G., Pashkow, F. J., Snader, C. E., Hoercher, K., Young, J. B., & Lauer, M. S. (1999). Ventilatory and heart rate responses to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation*, *100*(24), 2411–2417. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.24.2411>
- Rognmo, O., Hetland, E., Helgerud, J., Hoff, J., & Slørdahl, S. A. (2004). High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European*

*Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 11(3), 216–222.  
<https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000131677.96762.0c>

Ross, R., Blair, S. N., Arena, R., Church, T. S., Després, J. P., Franklin, B. A., Haskell, W. L., Kaminsky, L. A., Levine, B. D., Lavie, C. J., Myers, J., Niebauer, J., Sallis, R., Sawada, S. S., Sui, X., Wisløff, U., American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, ... Stroke Council (2016). Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 134(24), e653–e699. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461>

Roy, B. A. Ph.D., FACSM, FACHE High-Intensity Interval Training. *ACSM's Health & Fitness Journal*: May/June 2013 - Volume 17 - Issue 3 - p 3

Sarma, S., & Levine, B. D. (2015). Soothing the sleeping giant: improving skeletal muscle oxygen kinetics and exercise intolerance in HFpEF. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md.: 1985), 119(6), 734–738.  
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01127.2014>

Schindler, M. J., Adams, V., & Halle, M. (2019). Exercise in Heart Failure-What Is the Optimal Dose to Improve Pathophysiology and Exercise Capacity?. *Current heart failure reports*, 16(4), 98–107. <https://doi.org/10.1007/s11897-019-00428-z>

Selvaraj, S., Myhre, P. L., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Matsushita, K., Kitzman, D. W., Borlaug, B. A., Shah, A. M., & Solomon, S. D. (2020). Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. *JACC. Heart failure*, 8(8), 640–653.  
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.013>

Sepehrvand, N., Alemayehu, W., Dyck, G., Dyck, J., Anderson, T., Howlett, J., Paterson, I., McAlister, F. A., & Ezekowitz, J. A. (2019). External Validation of the H<sub>2</sub>F-PEF Model in Diagnosing Patients With Heart Failure and Preserved Ejection

- Fraction. *Circulation*, 139(20), 2377–2379.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038594>
- Shah, S. J., Kitzman, D. W., Borlaug, B. A., van Heerebeek, L., Zile, M. R., Kass, D. A., & Paulus, W. J. (2016). Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*, 134(1), 73–90.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884>
- Shepherd, S. O., Wilson, O. J., Taylor, A. S., Thøgersen-Ntoumani, C., Adlan, A. M., Wagenmakers, A. J., & Shaw, C. S. (2015). Low-Volume High-Intensity Interval Training in a Gym Setting Improves Cardio-Metabolic and Psychological Health. *PloS one*, 10(9), e0139056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139056>
- Smiseth O. A. (2018). Evaluation of left ventricular diastolic function: state of the art after 35 years with Doppler assessment. *Journal of echocardiography*, 16(2), 55–64.  
<https://doi.org/10.1007/s12574-017-0364-2>
- Smiseth, O. A., Kjeldsen, S. E., Andersen, Ø. S., Mistry, N., Westheim, A. S., Skulstad, H., & Gude, E. (2019). Hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon [Heart failure with preserved ejection fraction]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny række*, 139(6), 10.4045/tidsskr.18.0523.  
<https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0523>
- Smiseth, O. A., Torp, H., Opdahl, A., Haugaa, K. H., & Urheim, S. (2016). Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making?. *European heart journal*, 37(15), 1196–1207. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv529>
- Stewart, S., Playford, D., Scalia, G. M., Currie, P., Celermajer, D. S., Prior, D., Codde, J., Strange, G., & NEDA Investigators (2021). Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. *European journal of heart failure*, 23(3), 406–416. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2047>
- Stokke, T. M., Hasselberg, N. E., Smedsrud, M. K., Sarvari, S. I., Haugaa, K. H., Smiseth, O. A., Edvardsen, T., & Remme, E. W. (2017). Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function: Comparison Between Ejection Fraction

- and Strain. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(8), 942–954.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.046>
- Suchy, C., Massen, L., Rognmo, O., Van Craenenbroeck, E. M., Beckers, P., Kraigher-Krainer, E., Linke, A., Adams, V., Wisløff, U., Pieske, B., & Halle, M. (2014). Optimising exercise training in prevention and treatment of diastolic heart failure (OptimEx-CLIN): rationale and design of a prospective, randomised, controlled trial. *European journal of preventive cardiology*, 21(2 Suppl), 18–25.  
<https://doi.org/10.1177/2047487314552764>
- Tanaka, S., Sanuki, Y., Ozumi, K., Harada, T., & Tasaki, H. (2018). Heart failure with preserved vs reduced ejection fraction following cardiac rehabilitation: impact of endothelial function. *Heart and vessels*, 33(8), 886–892.  
<https://doi.org/10.1007/s00380-018-1128-2>
- Taylor, C. F., Field, D., Sansone, S. A., Aerts, J., Apweiler, R., Ashburner, M., Ball, C. A., Binz, P. A., Bogue, M., Booth, T., Brazma, A., Brinkman, R. R., Michael Clark, A., Deutsch, E. W., Fiehn, O., Fostel, J., Ghazal, P., Gibson, F., Gray, T., Grimes, G., ... Wiemann, S. (2008). Promoting coherent minimum reporting guidelines for biological and biomedical investigations: the MIBBI project. *Nature biotechnology*, 26(8), 889–896. <https://doi.org/10.1038/nbt.1411>
- Taylor, R. S., Brown, A., Ebrahim, S., Jolliffe, J., Noorani, H., Rees, K., Skidmore, B., Stone, J. A., Thompson, D. R., & Oldridge, N. (2004). Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of medicine*, 116(10), 682–692.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.01.009>
- The jamovi project (2021). jamovi. (Version 1.6) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
- Thomas, J.R., Nelson, J.K., & Silverman, S.J. (2015). *Research methods in physical activity* [Métodos de investigación en actividad física] (7 ed.). Champaign, IL:
- Tomczak, C. R., Thompson, R. B., Paterson, I., Schulte, F., Cheng-Baron, J., Haennel, R. G., & Haykowsky, M. J. (2011). Effect of acute high-intensity interval exercise on

- postexercise biventricular function in mild heart failure. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md.: 1985), 110(2), 398–406. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01114.2010>
- Tsao, C. W., Lyass, A., Enserro, D., Larson, M. G., Ho, J. E., Kizer, J. R., Gottdiener, J. S., Psaty, B. M., & Vasani, R. S. (2018). Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC. Heart failure*, 6(8), 678–685. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.006>
- Tschakert, G., & Hofmann, P. (2013). High-intensity intermittent exercise: methodological and physiological aspects. *International journal of sports physiology and performance*, 8(6), 600–610. <https://doi.org/10.1123/ijsp.8.6.600>
- Tucker, W. J., Lijauco, C. C., Hearon, C. M., Jr, Angadi, S. S., Nelson, M. D., Sarma, S., Nanayakkara, S., La Gerche, A., & Haykowsky, M. J. (2018). Mechanisms of the Improvement in Peak VO<sub>2</sub> With Exercise Training in Heart Failure With Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Heart, lung & circulation*, 27(1), 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.07.002>
- Tucker, W. J., Nelson, M. D., Beaudry, R. I., Halle, M., Sarma, S., Kitzman, D. W., Gerche, A., & Haykowsky, M. J. (2016). Impact of Exercise Training on Peak Oxygen Uptake and its Determinants in Heart Failure with Preserved Ejection. *Cardiac failure review*, 2(2), 95–101. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:16:2>
- Turri-Silva, N., Vale-Lira, A., Verboven, K., Quaglioti Durigan, J. L., Hansen, D., & Cipriano, G., Jr (2021). High-intensity interval training versus progressive high-intensity circuit resistance training on endothelial function and cardiorespiratory fitness in heart failure: A preliminary randomized controlled trial. *PloS one*, 16(10), e0257607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257607>
- Upadhyaya, B., & Kitzman, D. W. (2020). Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management. *Clinical cardiology*, 43(2), 145–155. <https://doi.org/10.1002/clc.23321>

- Upadhyaya, B., Haykowsky, M. J., Eggebeen, J., & Kitzman, D. W. (2015). Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. *Journal of geriatric cardiology: JGC*, 12(3), 294–304. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.013>
- Verhagen, A., de Vet, H., de Bie, R., Kessels, A., Boers, M., Bouter, L., & Knipschild, P. (1998). The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51(12), 1235-1241. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00131-0](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00131-0)
- Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Cheng, S., Delling, F. N., Elkind, M., Evenson, K. R., Ferguson, J. F., Gupta, D. K., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Lee, C. D., Lewis, T. T., Liu, J., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2021). Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 143(8), e254–e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000095>
- Warren, J. E. (2003). Consumo Máximo de Oxígeno:¿ Qué es?¿ Cómo se desarrolla?. *PubliCE Standard*. 2003 Nov; *Pid*: 212.
- Wehner, G. J., Jing, L., Haggerty, C. M., Suever, J. D., Leader, J. B., Hartzel, D. N., Kirchner, H. L., Manus, J., James, N., Ayar, Z., Gladding, P., Good, C. W., Cleland, J., & Fornwalt, B. K. (2020). Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie?. *European heart journal*, 41(12), 1249–1257. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz550>
- Wisloff, U., Stoylen, A., Loennechen, J. P., Bruvold, M., Rognum, O., Haram, P. M., Tjonna, A. E., Helgerud, J., Slordahl, S. A., Lee, S. J., Videm, V., Bye, A., Smith, G. L., Najjar, S. M., Ellingsen, O., & Skjaerpe, T. (2007). Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients:

a randomized study. *Circulation*, 115(24), 3086–3094.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041>

Witt, B. J., Jacobsen, S. J., Weston, S. A., Killian, J. M., Meverden, R. A., Allison, T. G., Reeder, G. S., & Roger, V. L. (2004). Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(5), 988–996. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.062>

Writing Committee Members, & ACC/AHA Joint Committee Members (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of cardiac failure*, S1071-9164(22)00076-8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.02.010>

Xie, B., Yan, X., Cai, X., & Li, J. (2017). Effects of High-Intensity Interval Training on Aerobic Capacity in Cardiac Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. *BioMed research international*, 2017, 5420840. <https://doi.org/10.1155/2017/5420840>

Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr, Colvin, M. M., Drazner, M. H., Filippatos, G. S., Fonarow, G. C., Givertz, M. M., Hollenberg, S. M., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., McBride, P. E., Peterson, P. N., Stevenson, L. W., & Westlake, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 136(6), e137–e161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>

Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr, Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., Sam, F., ... American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American*

*College of Cardiology*, 62(16), e147–e239.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>

Yu, A., Kilic, F., Dhawan, R., Sidhu, R., Elazrag, S. E., Bijoora, M., Sekhar, S., Makaram Ravinarayan, S., & Mohammed, L. (2022). High-Intensity Interval Training Among Heart Failure Patients and Heart Transplant Recipients: A Systematic Review. *Cureus*, 14(1), e21333. <https://doi.org/10.7759/cureus.21333>