

VNIVERSITAT Đ VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL:

UTILIDAD DE LA ELECTROESTIMULACIÓN MUSCULAR FUNCIONAL Y EL ENTRENAMIENTO DE LA MUSCULATURA INSPIRATORIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FUNCIÓN SISTÓLICA PRESERVADA

ENSAYO CLÍNICO TRAINING-HF

Presentada por: Eloy Domínguez Mafé

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

Profesor Dr. D. Julio Núñez Villota

Doña Patrícia Palau Sampio, Profesora Asociada de Medicina de la Universitat Jaume I y Don Julio Núñez Villota, Profesor Asociado de Medicina de la Universitat de València.

CERTIFICAN: Que la presente tesis doctoral, titulada "utilidad de la electroestimulación muscular funcional y el entrenamiento de la musculatura inspiratoria en pacientes con insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada", que presenta Don Eloy Domínguez Mafé para optar al Grado de Doctor por la Universitat de València, ha sido realizada bajo su dirección en el servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y que se encuentra finalizada y lista para su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente en Valencia, a 2 de junio de 2018.

Fdo: Dra. Dña. Patrícia Palau Sampio

Fdo: Dr. D. Julio Núñez Villota

To all the lovers

Mis agradecimientos :

La realización de esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin la participación activa y dedicación de la Dra. Patrícia Palau, sin duda el cerebro y alma de esta investigación y con la que me unen tanto lazos personales como profesionales. Debo pedirle disculpas tanto a ella como a su familia por robarle tanto tiempo personal y espero poder devolverle algún día tanta generosidad. Agradecer al Dr. Julio Núñez su interés en la investigación y su apoyo para la materialización de la tesis doctoral, sin duda su experiencia investigadora ha sido clave.

Agradecer a José María los momentos difíciles superados y su comprensión. Soy consciente que el tiempo pasa y que hemos perdido muchas oportunidades de compartir la vida. Espero aprender también de esta experiencia y modificar mis prioridades.

Todos aquellos que directa o indirectamente han participado en el ensayo clínico, merecen mi más sincera gratitud, entre ellos Jéssika, Raquel y Laura. Una vez más, le agradezco al Dr. Fco. Javier Chorro su disponibilidad para poner a nuestra disposición las instalaciones del Hospital Clínico Universitario de Valencia. El aprecio que ha demostrado y su generosidad son evidentes.

Finalmente, me gustaría dedicar esta tesis doctoral a mi familia y en especial a mi madre María Mafé. Sin duda los principales damnificados de la falta de tiempo. Pedirles disculpas por los fines de semanas de excusas laborales, mi egoísmo y perderme el crecimiento de mis sobrinos, tiempo que no se recupera.

ÍNDICE

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA	1
TESIS DOCTORAL	1
ABREVIATURAS	13
LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS	15
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1 La insuficiencia cardiaca: un problema de salud creciente.....	21
1.2 Insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada	23
1.2.1 Definición.....	23
1.2.2 Epidemiología	25
1.2.3 Fisiopatología.....	25
1.2.4 Pronóstico.....	39
1.3 Estrategias farmacológicas en la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada	40
1.4 Estrategias no farmacológicas en la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada	46
1.4.1 Terapias físicas convencionales	48
1.4.2 Terapias físicas no convencionales	51
2. HIPÓTESIS	59
3. OBJETIVOS.....	63

4. MATERIAL Y MÉTODOS	67
4.1 Diseño del estudio	69
4.2 Grupo de estudio	70
4.3 Protocolo de actuación	72
4.3.1 Valoración clínica inicial	77
4.3.2 Variables a estudio	78
4.4 Seguimiento del paciente y registro de episodios adversos	82
4.5 Análisis estadístico.....	82
4.5.1 Cálculo del tamaño de la muestra	82
4.5.2 Análisis descriptivo.....	84
4.5.3 Análisis inferencial.	84
5. RESULTADOS	87
5.1 Características basales de la población estudiada	89
5.2 Objetivo primario	101
5.3 Objetivos secundarios	105
5.3.1 Distancia recorrida en el test de 6 minutos	105
5.3.2 Puntuación en el MLWHFQ	109
5.3.3 Parámetros analíticos	112
5.3.4 Parámetros ecocardiográficos	117
5.3.5 Seguridad	121

6. DISCUSIÓN	123
7. CONCLUSIONES	137
8. ANEXO 1	141
9. ANEXO 2	151
10. ANEXO 3	155
11. BIBLIOGRAFÍA	159

ABREVIATURAS

ARA II	Antagonista de los receptores de angiotensina II
BNP	Péptido natriurético tipo B
CA 125	Antígeno carbohidrato 125
CI	Intervalo de confianza
DE	Desviación estándar
Dif AV O₂	Diferencia arterio-venosa de oxígeno
DM	Diabetes Mellitus
EMF	Entrenamiento muscular funcional miembros inferiores
EMI	Entrenamiento de la musculatura inspiratoria
FC	Frecuencia cardiaca
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GC	Gasto cardiaco
GMPc	3,5-monofosfato cíclico de guanosina
HTA	Hipertensión arterial
HR	“Hazard Ratio”
IC	Insuficiencia cardiaca
ICFSp	Insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada
ICFSr	Insuficiencia cardiaca con función sistólica reducida

Abreviaturas

IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
NO	Óxido Nítrico
NT-proBNP	Fragmento aminoterminal péptido natriurético tipo B
NYHA	New York Heart Association
PA	Presión arterial
PKG	Proteincinasa G
PIM	Presión inspiratoria máxima
pp-VO₂ máx	Porcentaje predicho del VO ₂ máx.
RER	Cociente máximo entre CO ₂ espirado / O ₂ consumido
RIC	Rango intercuartílico
TMH	Tratamiento médico habitual
VAsc	Volumen aurícula izquierda ajustada superficie corporal
VI	Ventrículo izquierdo
VO₂	Consumo de oxígeno
VO₂ máx	Consumo máximo de oxígeno
VE/VCO₂	Eficiencia ventilatoria
VS	Volumen sistólico

LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1. Heterogeneidad de la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada.

Figura 2. Determinantes de la intolerancia al ejercicio en la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada.

Figura 3. Resistómetro inspiratorio para el entrenamiento de la musculatura inspiratoria.

Figura 4. Manómetro para la medición de la presión inspiratoria máxima.

Figura 5. Estimulador para el entrenamiento muscular funcional de miembros inferiores.

Figura 6. Diagrama de flujo de inclusión y seguimiento de los pacientes.

Figura 7 A-B. Cambios en el consumo máximo de oxígeno entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.

Figura 8 A-B. Cambios en la distancia recorrida en el test de 6 minutos entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.

Tablas y figuras

Figura 9 A-B. Cambios en la puntuación del cuestionario de Minnesota entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.

Figura 10 A-B. Cambios en los valores del fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.

Figura 11 A-B. Cambios en los valores del antígeno carbohidrato 125 entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.

Figura 12 A-B. Cambios en los valores del E/e' entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.

Figura 13 A-B. Cambios en los valores del volumen de la aurícula izquierda ajustados por superficie corporal entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.

TABLAS

Tabla 1. Características basales de la población y comparaciones de los grupos de tratamiento.

Tabla 2. Objetivos primarios y secundarios del grupo de tratamiento médico habitual con los valores observados estratificados por visitas planeadas. Análisis univariado.

Tabla 3. Objetivos primarios y secundarios del grupo de entrenamiento de la musculatura inspiratoria con los valores observados estratificados por visitas planeadas. Análisis univariado.

Tabla 4. Objetivos primarios y secundarios del grupo de entrenamiento muscular funcional de miembros inferiores con los valores observados estratificados por visitas planeadas. Análisis univariado.

Tabla 5. Objetivos primarios y secundarios del grupo de tratamiento combinado (entrenamiento de la musculatura inspiratoria + entrenamiento muscular funcional de miembros inferiores) con los valores observados estratificados por visitas planeadas. Análisis univariado.

1. INTRODUCCIÓN

Introducción

1.1 La insuficiencia cardiaca: un problema de salud creciente.

La insuficiencia cardiaca (IC) es una entidad clínica asociada a una elevada y creciente morbilidad^{1,2,3}. El aumento de la esperanza de vida de la población general junto con los avances técnicos médico-quirúrgicos supone que cada vez más pacientes sobrevivan a eventos cardiovasculares agudos, generando un elevado y creciente número de pacientes con IC que originan una importante carga asistencial.

La IC afecta aproximadamente al 2% de la población de los países desarrollados y su prevalencia se incrementa de forma considerable con la edad siendo <1% en menores de 45 años y >8% en mayores de 75 años⁴.

En España se estima que se producen cada año cerca de 100.000 ingresos hospitalarios por IC aguda, representando el 3-5% de todos los ingresos y la primera causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años, así como el 2,5% del coste de la asistencia sanitaria⁵. Además, según datos del Instituto Nacional de Estadística de 2015⁶, la IC representa la tercera causa de mortalidad cardiovascular después del infarto agudo de miocardio y la enfermedad cerebrovascular.

Introducción

A pesar de los avances terapéuticos obtenidos en los últimos años continúa observándose una elevada morbimortalidad especialmente tras un episodio de descompensación aguda. Datos recientes que proceden del registro europeo ESC-HF-TL⁷ (*European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry*) constatan en pacientes ambulatorios con IC una mortalidad >8% y una tasa de reingresos al año >28%, cifras relativamente bajas comparadas con los hallazgos de un estudio poblacional realizado en Cataluña⁸ donde la mortalidad a un año de la cohorte fue del 14,3% y se documentaron un total de 30% de ingresos hospitalarios en un año. En cambio, el pronóstico de los pacientes tras un episodio de descompensación de insuficiencia cardiaca es mucho más sombrío como queda reflejado en una serie clásica de Owan et al.⁹ donde la mortalidad a los 5 años excede el 50%. Por otra parte, destacar los resultados del metaanálisis MAGGIC¹⁰ que incluyó datos de 39.372 pacientes de 30 estudios (tanto ensayos clínicos como estudios observacionales) donde la mortalidad en una mediana de seguimiento de 2,5 años fue del 40,2% y el estudio observacional publicado por Santos et al¹¹ realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valencia que analizó prospectivamente una cohorte de 2.013 pacientes consecutivos y dados de alta tras una hospitalización por IC aguda. En este estudio, tras una

mediana de seguimiento de 2,36 años la mortalidad total fue del 50,6% y se registraron 3.804 ingresos de 1.046 pacientes (69,8%).

1.2 Insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada

1.2.1 Definición

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico que se caracteriza por la presencia de síntomas y signos característicos que se originan por una anormalidad cardiaca estructural o funcional que da lugar a la reducción del gasto cardiaco (GC) y/o elevación de las presiones intracardiacas en reposo o durante el ejercicio. Las actuales guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología¹² publicadas en 2016 clasifican la IC en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): a) **IC con función sistólica reducida (ICFSr)** si la FEVI es $< 40\%$, b) la **IC con función sistólica moderadamente reducida** si la FEVI es entre 40-49% y finalmente, c) la **IC con función sistólica preservada (ICFSp)** si la FEVI es $\geq 50\%$.

La diferenciación de los pacientes en base al criterio de la FEVI es relevante dado que puede ser el reflejo de distintas etiologías subyacentes, características demográficas, comorbilidad y repuesta a las terapias^{7,13}.

Introducción

El diagnóstico de ICFSp continúa siendo un reto dado que la FEVI es normal y los síntomas y signos de IC en ocasiones no son específicos y no discriminan correctamente entre IC y otras condiciones clínicas. El diagnóstico de ICFSp, especialmente en pacientes de edad avanzada con comorbilidades y sin signos evidentes de sobrecarga de volumen es fundamental, por lo que las guías actuales recomiendan basar nuestro diagnóstico clínico en mediciones objetivas de disfunción cardíaca en reposo o con el ejercicio. El diagnóstico de ICFSp se basa en el cumplimiento de las siguientes condiciones:

- a) La presencia de síntomas y/o signos de IC.
- b) FEVI preservada definida como $\geq 50\%$.
- c) Elevación de péptidos natriuréticos (NT-proBNP > 125 pg/mL y/o BNP > 35 pg/mL).
- d) Evidencia objetiva de otras alteraciones cardíacas estructurales (volumen de la aurícula izquierda ajustada por superficie corporal > 34 mL/m² o aumento de la masa del ventrículo izquierdo -VI- ajustada ≥ 115 g/m² en varones y ≥ 95 g/m² en mujeres) o funcionales ($E/e' \geq 13$ o la media e' septal + e' lateral < 9 cm/s).
- e) Si incertidumbre, puede necesitarse la realización de un test de esfuerzo o medición invasiva de presiones de llenado del VI.

1.2.2 Epidemiología

La ICFSp es actualmente un síndrome reconocido que se estima que puede representar aproximadamente el 50% de la población de pacientes con IC siendo la tendencia actual hacia un incremento de su prevalencia debido a cambios demográficos como es el envejecimiento de la población^{9,14}. Múltiples estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que los pacientes con ICFSp presentan un perfil epidemiológico y etiológico distinto al de la ICFSr^{7,15-17}. En general, los pacientes con ICFSp muestran una edad más avanzada, con más probabilidad son mujeres y presentan unas tasas superiores de comorbilidades como son la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), anemia, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrilación auricular.

1.2.3 Fisiopatología

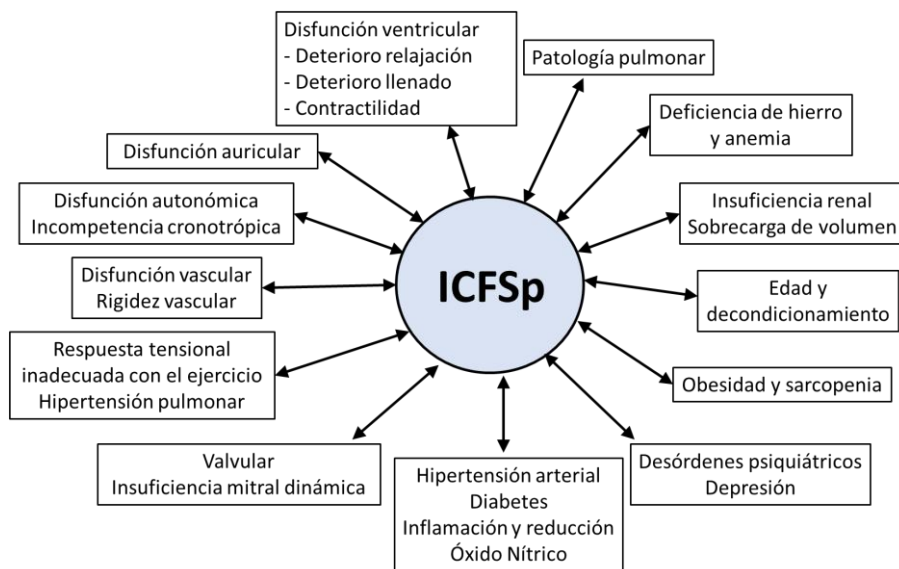
1.2.3.1 Generalidades fisiopatológicas y ecuación de Fick

Los principales síntomas en los pacientes con ICFSp, son la disnea y la intolerancia al ejercicio. La mejora de la capacidad funcional constituye uno de los principales factores determinantes de la calidad de vida de estos pacientes¹⁸.

Introducción

Los mecanismos fisiopatológicos que explican la intolerancia al ejercicio y la disnea en la ICFSp son complejos, heterogéneos y multifactoriales y no han sido completamente esclarecidos (Figura 1).

Figura 1. Heterogeneidad de la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada. Adaptado de Senni et al²².



Aunque inicialmente la fisiopatología de esta entidad se había centrado casi exclusivamente en la diástole ventricular (de ahí el término de “*IC diastólica*”, actualmente no recomendado), los resultados negativos obtenidos en la ICFSp aplicando el tratamiento farmacológico clásico empleado para el tratamiento de la ICFSr han obligado a replantear la fisiopatología de la ICFSp^{19,20}. En el momento actual,

distintos autores entre los que debemos mencionar a Paulus et al.^{21,22}, plantean la hipótesis patogénica de un estado proinflamatorio sistémico que deriva en una disfunción arterial y endotelial. Según este autor, la edad y las comorbilidades asociadas (sobrepeso, HTA, DM2, insuficiencia renal) tan prevalentes en los pacientes con ICFSp, podrían iniciar un estado crónico inflamatorio de forma sistémica. Este estado inflamatorio afectaría no sólo al miocardio, sino también a nivel pulmonar, muscular esquelético y renal que a su vez originarían una diversidad de fenotipos de ICFSp con participación variable de distintos grados de hipertensión pulmonar, remodelado cardiaco, extracción deficiente de oxígeno a nivel de la musculatura esquelética durante el ejercicio y retención renal de Na^+ . A nivel cardiaco, la inflamación sistémica podría ser la responsable del remodelado cardiaco y su disfunción a través de una cascada de señales que se inicia con la afectación de la microcirculación coronaria a nivel endotelial^{23,24}. Esta última generaría la disfunción ventricular diastólica a través de la infiltración de macrófagos activados, dando lugar a fibrosis intersticial reactiva²⁵, y alterando señales paracrinas desde el endotelio a los miocardiocitos (reducción de óxido nítrico -NO- y GMP cíclico -GMPc-) dando lugar a la hipertrofia y aumento de rigidez²⁶.

Introducción

Aunque la causa de la intolerancia al ejercicio en pacientes con ICFSp puede deberse a un rápido incremento en las presiones de llenado del VI^{27,28} debemos tener en consideración que en un grupo significativo de pacientes, la incapacidad funcional podría deberse a una inapropiada vasoconstricción pulmonar dando lugar a hipertensión pulmonar o una vasodilatación periférica inadecuada de la musculatura esquelética y extracción deficiente de O₂ a dicho nivel^{29,30}. Además, la afectación de la microcirculación renal sería la responsable de la reducción de su habilidad para excretar el exceso de Na⁺ y de la progresiva expansión de volumen que sufren estos pacientes³¹.

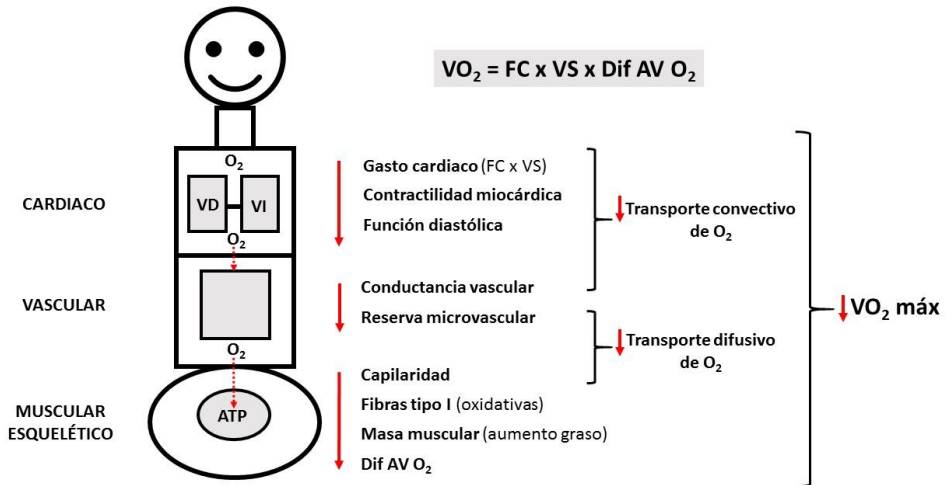
La distribución de O₂ a la musculatura que se está ejercitando es fundamental para la realización de ejercicio físico aeróbico. El reparto óptimo de O₂ precisa de la oxigenación de la sangre a nivel pulmonar, la capacidad normal de transporte de la sangre, un adecuado gasto cardiaco (GC) apropiadamente distribuido acorde a las demandas regionales y una adecuada extracción del O₂ de la sangre por parte de los tejidos. En condiciones normales los adultos pueden incrementar su consumo de oxígeno (VO₂) más de 6 veces durante el ejercicio físico a través de: a) incrementado el gasto cardiaco mediante el aumento de la frecuencia cardiaca (FC) incluso más del doble o mejorando el volumen sistólico

(VS) un 20-50% y b) aumentando la extracción de O₂ y dando lugar a una caída de la diferencia del contenido de O₂ entre la sangre arterial y venosa (Dif AV O₂) entre 2 y 3 veces. El aumento del VS se consigue en parte por el mecanismo de Frank-Starling relacionado con un aumento de la contractilidad y vasodilatación periférica³².

Como ya se ha comentado anteriormente, el síntoma principal de estos pacientes es la intolerancia al ejercicio y ésta puede ser medida de forma objetiva a través de la determinación del VO₂ obtenido durante la ergoespirometría con determinación de gases³³. De acuerdo con la **ecuación de Fick: $VO_2 = GC \times Dif\ AV\ O_2 = (VS \times FC) \times Dif\ AV\ O_2$** , la cantidad de O₂ consumido por minuto es igual al producto del GC y la Dif AV O₂. A su vez, el GC resulta del producto del VS y FC. Por lo tanto, la reducción del consumo máximo de O₂ (VO₂ máx) en pacientes con ICFSp puede ser debida a un descenso en la entrega de O₂ (cardiaca o vascular) y/o a un deterioro en la extracción de O₂ por parte de la musculatura esquelética que está ejercitándose³⁴ (Figura 2).

Introducción

Figura 2. Determinantes de la intolerancia al ejercicio en la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada.



ATP, adenosín trifosfato; Dif AV O₂, diferencia arterial-venosa de oxígeno; FC, frecuencia cardiaca; O₂, oxígeno; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; VO₂ máx, consumo máximo de oxígeno; VS, volumen sistólico. Modificado de Haykowsky y Kitzman³⁴.

1.2.3.2 Factores fisiopatológicos cardiacos o centrales

Dentro de los “**factores cardiacos**” o “**centrales**” el GC, como se ha mencionado anteriormente, se expresa por el producto del VS y la FC y, por lo tanto, el aumento de cualquiera de ellos se acompañaría de un incremento del consumo de oxígeno máximo (VO₂ máx). Estudios desarrollados por Kitzman et al.^{30,35} y Dhakal et al.²⁹ muestran que la

reducción del VO_2 máx en pacientes con ICFSp, comparado con sujetos sanos, se debía tanto a la reducción del GC como también a una menor Dif AV O_2 . Debemos destacar que en estos estudios la reducción del GC era causada en una mayor proporción por una menor FC pico durante el esfuerzo más que a una reducción en el VS. De hecho, Dhakal et al. demostraron que hasta un 73% de los pacientes cumplían criterios de incompetencia cronotropa. En cambio, estudios realizados por el grupo de Borlaug et al.^{27,28}, Santos et al.³⁶ y Abudiab et al.³⁷ muestran que la reducción del VO_2 máx en pacientes con ICFSp respecto a controles sanos y emparejados por comorbilidades sin IC se debía de forma casi exclusiva a una reducción del GC secundaria a un deterioro de la reserva inotrópica y cronotrópica sin aparente contribución de “factores periféricos” dado que no existían diferencias en la Dif AV O_2 . Todo ello indicando una causa predominantemente cardiaca como mayor limitante de la capacidad funcional de estos pacientes de forma similar a lo observado en pacientes con ICFSr³⁸.

1.2.3.3 Factores fisiopatológicos periféricos

En contraposición a los hallazgos de Borlaug et al., Santos et al. y Abudiab et al., distintos estudios han demostrado la importancia de los “**factores periféricos**” en el seno de la ICFSp. Haykowsky et al.³⁰ en un

Introducción

estudio realizado en pacientes con ICFSp y controles, observó que el predictor independiente más relevante de VO_2 máx fue el cambio en la Dif AV O_2 (reposo frente a ejercicio). Estos hallazgos fueron confirmados en el estudio de Bhella et al.³⁹ donde no se apreciaron diferencias entre los grupos (ICFSp vs controles sanos) ni el VS ni en el GC y, en cambio, la Dif AV O_2 estaba anormalmente elevada en pacientes con ICFSp indicando la participación de factores periféricos.

Los 2 principales factores “**no cardiacos**” o “**periféricos**” que componen la Dif AV O_2 y que pueden limitar el VO_2 máx son por una parte la función arterial (arterias centrales, periféricas y la microcirculación) y por otra la función de la musculatura esquelética.

Función arterial:

El deterioro de la función arterial (aumento de rigidez, reducción de la respuesta a estímulos vasodilatadores y perfusión microvascular entre otros) puede ser la responsable de la reducción del flujo sanguíneo a la musculatura esquelética de trabajo facilitando la fatiga temprana²⁰.

Estudios previos que han incluido junto a la evaluación de la función arterial también la determinación de VO_2 máx mediante ergoespirometría, han permitido establecer la relación entre la capacidad

funcional y los 3 aspectos de la función arterial (rigidez arterial, vasodilatación y función microvascular)^{28,40-43}. Autores como Kitzman et al. y Haykowsky et al. consideran de las 3 anormalidades identificadas en la función vascular, a la función microvascular como la que probablemente presenta una mayor importancia clínica en los pacientes con ICFSp⁴⁴ basándose en que: a) la perfusión es crítica para la función muscular esquelética y, por lo tanto, relevante durante el ejercicio físico²⁰; b) histológicamente se ha demostrado la reducción de la densidad de capilares en la ICFSp⁴³; c) la disfunción microvascular se ha asociado a aumento de mortalidad en la ICFSp⁴⁵. Además, desde el punto de vista fisiopatológico y dentro de la hipótesis sistémica de la ICFSp, la disfunción microvascular y la reducción de capilares pueden ser el resultado de la inflamación sistémica y activación neurohumoral.

Función de la musculatura esquelética locomotora y respiratoria:

Dado que gran parte de la demanda de O₂ durante el ejercicio se realiza por parte de la musculatura esquelética y respiratoria, es posible que alteraciones histológicas, bioquímicas y funcionales en dichos niveles se acompañen de una reducción de la capacidad funcional. Haykowsky et al.⁴⁶ comparó la masa magra corporal y el VO₂ máx en pacientes ancianos

Introducción

con ICFSp y controles sanos emparejados por edad. Los principales hallazgos fueron: a) que el % total de masa magra corporal total y masa magra en miembros inferiores era inferior en pacientes con ICFSp; b) que el VO_2 máx ajustado a la masa magra era significativamente inferior en pacientes con ICFSp y c) que el cambio en el VO_2 máx al incrementar el % de masa magra en miembros inferiores estaba severamente reducida en los pacientes con ICFSp. De todo ello podemos extraer la conclusión que no sólo el % de masa magra es inferior en los pacientes con ICFSp, sino que además que la utilización de O_2 (calidad del músculo) estaba reducida. En otro estudio en el que se empleó RMN⁴⁷ para analizar la composición muscular, se observó que el muslo de pacientes ancianos con ICFSp, comparado con individuos emparejados por edad, se objetivó un aumento del área adiposa intermuscular y un aumento de la ratio del área adiposa intermuscular respecto al área muscular. Además, en el análisis multivariado, ambos se comportaron como predictores independientes del VO_2 máx. De ambos estudios se desprende que las alteraciones en la composición del músculo esquelético en pacientes de edad avanzada e ICFSp contribuyen de forma significativa a su reducción de capacidad funcional.

Por otra parte, en un estudio llevado a cabo por Kitzman et al.⁴³ se efectuó biopsia del vasto lateral y se demostró que los pacientes ancianos con ICFSp exhibían un cambio en la distribución de fibras musculares con una reducción del porcentaje de fibras tipo I (oxidativas), reducción de la relación de fibras tipo I (oxidativas) / tipo II (glicolíticas) y reducción de la ratio de capilares / fibras musculares y que dichas alteraciones se asociaban con la reducción del VO₂ máx. La importancia del cambio de fibras de oxidativas a glicolíticas, acompañado de una función mitocondrial anormal⁴⁸ podría ser la responsable del deterioro del metabolismo oxidativo durante el ejercicio.

En resumen, los pacientes con ICFSp exhiben múltiples alteraciones a nivel muscular esquelético que incluyen el aumento de la adiposidad, reducción del porcentaje de fibras tipo I (oxidativas), enzimas y capilares comparado con sujetos sanos emparejados por edad. En general, estas modificaciones a nivel estructural y metabólico del músculo esquelético conllevan una serie de cambios negativos en la función muscular como son la reducción de la fuerza y resistencia pudiendo ser determinantes en la reducción de la capacidad funcional.

Por otra parte, es bien conocido el papel de los reflejos periféricos originados en los músculos esqueléticos en el control de la respuesta

Introducción

hemodinámica y ventilatoria durante el ejercicio físico. Fibras aferentes presentes en la musculatura esquelética son sensibles a los cambios metabólicos relacionados con el trabajo muscular. Estos reflejos neurales periféricos originados en los músculos esqueléticos (*metaboreflejos*) se encargan de regular minuciosamente la respuesta motora ventilatoria y el control autonómico cardiovascular (control de la FC, presión arterial, contractilidad cardíaca y respuesta vasomotora periférica) durante el ejercicio físico, ajustándose a las demandas metabólicas. No obstante, en pacientes con IC se produce una activación exagerada de estos reflejos, con una respuesta simpática desmesurada incluso tras la actividad física ligera⁴⁹. Asimismo, el grupo de Piepoli et al.⁵⁰ ya en el año 2006, demostraron una relación lineal y directa entre la atrofia de la musculatura periférica en la IC y la hiperactividad de los reflejos musculares que controlan la mecánica ventilatoria en condiciones fisiológicas. En respuesta a la activación simpática exagerada se produce vasoconstricción e hipoperfusión del músculo activo. Además de la vasoconstricción periférica, la hiperventilación es otra de las consecuencias de la activación de estos reflejos y ambas pueden contribuir en la limitación progresiva al ejercicio físico en estos pacientes.

Otro aspecto que está cobrando importancia es el papel de la sarcopenia en las enfermedades crónicas que, aunque forma parte de la fisiopatología propia de la edad, debemos destacar que en el estudio multicéntrico SICA-HF⁵¹ (*Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure*) que incluyó pacientes ambulatorios con ICFSp se objetivó que hasta casi un 20% presentaban sarcopenia (miembros superiores e inferiores) y que estos pacientes presentaban de forma significativa una menor capacidad funcional determinada mediante ergoespirometría y test de 6 minutos, así como una peor calidad de vida.

Investigaciones recientes están centrando su atención en la afectación de la musculatura respiratoria como parte del mecanismo subyacente de la intolerancia al ejercicio en la ICFSp. Por ejemplo, en un estudio publicado por nuestro grupo⁵², el 42% de los pacientes cumplían criterios de debilidad de la musculatura inspiratoria (< 70% de los valores normales de presión inspiratoria máxima -PIM- predichos por edad y sexo). En la misma línea, el grupo de Yamada et al.⁵³ documentó en su serie de 40 pacientes con ICFSp la existencia de hasta un 27,5% de debilidad de la musculatura inspiratoria y su asociación con una menor distancia recorrida en el test de 6 minutos, fuerza de miembros inferiores y menor engrosamiento diafragmático al final de la inspiración. Además,

Introducción

la asociación entre la existencia de debilidad de la musculatura inspiratoria y de miembros inferiores sugiere que ambas podrían formar parte de un deterioro generalizado de la musculatura esquelética en pacientes con ICFSp. Por otra parte, respecto a la relación entre la musculatura inspiratoria y locomotora, la propia función muscular inspiratoria podría determinar la función de otros músculos esqueléticos, incluyendo la musculatura de los miembros inferiores, a través del llamado “*metaboreflejo de la musculatura inspiratoria*”. La fatiga de la musculatura diafragmática y la acumulación de metabolitos en los músculos respiratorios podría activar fibras frénicas aferentes de tipo IV que a su vez conducirían a un aumento de la actividad simpática y vasoconstricción periférica, exacerbando la fatiga de la musculatura esquelética y reduciendo por lo tanto la capacidad de ejercicio⁵⁴. Basándonos en esta teoría, el entrenamiento de la musculatura inspiratoria podría minimizar los efectos de la activación del metaboreflejo de la musculatura inspiratoria. Por este motivo, podría tratarse de una terapia prometedora aunque en la actualidad escasamente extendida, en el tratamiento de pacientes con ICFSp.

En conclusión, los mecanismos fisiopatológicos implicados en la ICFSp son todavía controvertidos y probablemente multifactoriales y de

naturaleza heterogénea. Se ha sugerido que la ICFSp podría representar “un bosque con distinta variedad de árboles” dada la heterogeneidad de los mecanismos fisiopatológicos y la expresión fenotípica de la enfermedad⁵⁵. La participación tanto de factores centrales como periféricos podrían limitar el VO_2 máx, aunque distintos estudios, sugieren que el deterioro de diversos factores periféricos podría jugar de forma relativa un mayor papel en la limitación de la capacidad funcional de estos pacientes^{29,30,34}.

1.2.4 Pronóstico

A pesar de estas diferencias epidemiológicas y etiológicas, el pronóstico, los costes sociosanitarios, la intolerancia al ejercicio y la repercusión sobre la calidad de vida son tan desfavorables en la ICFSp como en la ICFSr^{11,56}. No obstante, y pese a la probada eficacia en la reducción de morbimortalidad de diferentes grupos farmacológicos (β -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina - IECA- o antagonistas del receptor de angiotensina II -ARA II-, antagonistas de la aldosterona...etc.) en la ICFSr, en el ámbito de la ICFSp el pronóstico de estos pacientes se ha mantenido inalterado en los últimos años^{2,15,57}.

Introducción

Numerosos estudios muestran que el impacto de la mortalidad en pacientes con ICFSp es significativa, oscilando entre el 10 y el 30% al año, siendo la mortalidad superior en estudios epidemiológicos que en los ensayos clínicos⁵⁸. En un metaanálisis reciente⁵⁹ de 31 estudios, la tasa de mortalidad acumulada en la ICFSp fue de 121 muertes por 1000 pacientes-año (CI 95%;117-126) que subraya la necesidad de terapias efectivas en este síndrome tan prevalente. La mayoría de las muertes en la ICFSp son de causa cardiovascular (51-60% en estudios epidemiológicos⁶⁰ y hasta el 70% en ensayos clínicos). En cambio, comparado con la ICFSr, las proporciones de muertes cardiovasculares, muerte súbita y por IC son inferiores en pacientes con ICFSp y, por lo tanto, las causas de muerte no cardiovascular son superiores en la ICFSp⁵⁹.

1.3 Estrategias farmacológicas en la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada

Las actuales guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología ponen de manifiesto la falta de evidencia de tratamientos farmacológicos en los pacientes con ICFSp y sólo existen recomendaciones acerca del uso

de diuréticos para mejorar los signos y síntomas congestivos¹². Esto no implica que no debamos tratar intensamente las comorbilidades asociadas tan prevalentes en la ICFSp (HTA, isquemia miocárdica, DM, control de FC en taquiarritmias).

En los últimos 30 años, la ICFSr ha evolucionado hacia una entidad terapéutica distinta en parte debido a que grandes ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la inhibición neurohumoral. En cambio, esta evolución no se ha obtenido en el caso de la ICFSp donde ensayos clínicos que evaluaban la inhibición neurohumoral de forma consistente fallaron en alcanzar sus objetivos primarios tanto individualmente⁶¹ como en metaanálisis⁶². En los ensayos clínicos que evaluaron IECA, ARAII o antagonistas de la aldosterona en ocasiones se obtuvo una tendencia positiva pero sólo en objetivos secundarios⁶³ o en subgrupos definidos de forma retrospectiva⁶⁴⁻⁶⁶ o en poblaciones muy seleccionadas⁶⁷.

De los 3 grandes ensayos clínicos realizados con IECA o ARA II, sólo el estudio CHARM-Preserved⁶³ mostró el beneficio de candesartán en la reducción de hospitalizaciones por IC [HR 0,86 (CI 95% 0,74-1,0), p=0,051] durante un periodo de seguimiento de 3 años, no siendo éste el objetivo primario del estudio y teniendo en cuenta que parte de los pacientes reclutados no cumplirían el punto de corte de FEVI del 50%

Introducción

actualmente recomendado. El estudio PEP-CHF⁶⁸ evaluó perindopril en pacientes ancianos (≥ 70 años) con FEVI $>40\%$ no obteniendo diferencias en la mortalidad o necesidad de hospitalización por IC. En el ensayo clínico I-PRESERVE⁶⁴ que reclutó más de 4.100 pacientes aleatorizados a irbesartán o placebo no consiguió demostrar reducción de mortalidad u hospitalización por causas cardiovasculares. A diferencia de los anteriores ensayos clínicos, que no evaluaron la capacidad funcional, Kitzman et al. en otro ensayo realizado con enalapril⁶⁹ en pacientes con ICFSp y edad avanzada no obtuvo mejoría de la capacidad de ejercicio ni calidad de vida.

Por otra parte, los ensayos clínicos realizados con antagonistas de la aldosterona tampoco han demostrado de forma consistente un claro beneficio clínico. Por ejemplo, en el ensayo clínico Aldo-DHF⁷⁰ el tratamiento con espironolactona durante 12 meses mejoró respecto a placebo parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica, pero no se tradujo en mejoría de la capacidad funcional ni calidad de vida. El ensayo clínico TOPCAT⁷¹ aleatorizó 3445 pacientes a recibir espironolactona o placebo y tras una media de seguimiento de 3,3 años no se cumplió el objetivo primario combinado (muerte por causas cardiovasculares, muerte súbita recuperada o ingreso para manejo de la IC) obteniendo sólo una

reducción marginal de la hospitalización por IC (12% vs 14,2%, HR 0,83; IC 95% 0,69-0,99, $p=0,04$). Un análisis posterior de la cohorte americana del TOPCAT⁶⁶ mostró beneficio en la mortalidad, hallazgos que hay que tomar con cautela al tratarse de un análisis posterior y no preestablecido. Por otra parte, el ensayo clínico unicéntrico STRUCTURE⁶⁷ que evaluó los efectos sobre la capacidad funcional de espirolactona en 131 pacientes con ICFSp muy seleccionados y con elevación de las presiones de llenado inducidas por el ejercicio, mostró respecto a placebo, una mejoría de 2,9 mL/min/Kg del VO_2 máx, así como de parámetros ecocardiográficos.

Tratamientos destinados a reducir la FC podrían mejorar el tiempo de llenado diastólico en pacientes con ventrículos anormalmente rígidos y relajación prolongada. En cambio, debemos destacar que existe una elevada prevalencia de incompetencia cronotrópica en pacientes con ICFSp y la limitación de la reserva cronotrópica podría ser un factor fundamental en la reducción del GC y finalmente, de la capacidad de ejercicio. Todo ello, asociado a la escasa evidencia clínica obtenida con el tratamiento con β -bloqueantes y posteriormente con ivabradina, mantiene la controversia acerca del papel de estos fármacos en la ICFSp. Tanto el estudio J-DHF⁷² con carvedilol como el estudio ELLAND⁷³ con nebivolol

Introducción

mostraron efectos neutros en sus objetivos primarios. Además, en el registro OPTIMIZE-HF⁷⁴ el tratamiento al alta con β -bloqueantes no redujo la mortalidad u hospitalización al año.

El tratamiento con digoxina en el ensayo clínico DIG respecto a placebo tampoco obtuvo diferencias en las hospitalizaciones o mortalidad secundaria a IC⁷⁵.

El tratamiento con ivabradina también ha presentado resultados desalentadores. Aunque inicialmente Kosmala et al.⁷⁶ reportó mejoría de la capacidad funcional (VO_2 máx) en pacientes aleatorizados al grupo de ivabradina, estudios posteriores de Pal et al.⁷⁷ objetivaron incluso una reducción del VO_2 máx en el grupo asignado a ivabradina comparado con placebo y finalmente el reciente ensayo clínico EDIFY⁷⁸ que reclutó 179 pacientes que fueron aleatorizados a ivabradina vs placebo, no mejoró parámetros ecocardiográficos (relación E/e') ni mejoró la capacidad funcional en el test de los 6 minutos ni redujo los niveles de NT-proBNP. Estos hallazgos no apoyan el uso de ivabradina en pacientes con ICFSp.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 incrementan los niveles de GMPc reduciendo su catabolismo y podrían presentar efectos como la mejoría de la relajación cardíaca y remodelado inverso. El efecto beneficioso de sildenafil no pudo ser demostrado en el ensayo clínico

RELAX⁷⁹ que incluyó 216 pacientes con ICFSp. Tras 24 semanas de tratamiento, no se obtuvo mejoría en el objetivo primario de capacidad funcional (test de los 6 minutos), función diastólica, remodelado cardiaco ni calidad de vida y, en cambio, se produjo un empeoramiento de la función renal.

La neprilisina es la enzima responsable de la degradación de los péptidos natriuréticos biológicamente activos. El estudio PARAMOUNT⁸⁰ aleatorizó 301 pacientes a valsartán frente a LCZ696 (combinación de valsartán + un inhibidor de la neprilisina). Comparado con valsartán, la combinación mostró una reducción del NT-proBNP (a las 12 semanas, pero no a las 36 semanas), redujo el tamaño de la aurícula izquierda sin cambios en otros parámetros ecocardiográficos, incluida la función diastólica. Los resultados de este estudio llevaron a diseñar el estudio PARAGON-HF⁸¹, actualmente en desarrollo, con el objetivo de evaluar objetivos de morbilidad y mortalidad en pacientes con ICFSp.

El resultado prácticamente neutro de los fármacos destinados a bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona ha dado lugar a toda una nueva teoría patogénica basada en un estado proinflamatorio sistémico derivado de las comorbilidades de estos pacientes. Estas comorbilidades originarían una disfunción endotelial extensa que a su vez

Introducción

conducirían a una disminución de la biodisponibilidad de NO en los miocardiocitos, una disminución de la concentración miocárdica de GMPc y una actividad baja de proteincinasa G (PKG). La alteración de todo este sistema podría ser el responsable del desarrollo de remodelado concéntrico del VI, aumento de la rigidez de los miocardiocitos por hipofosforilación de proteínas citoesqueléticas y el aumento del depósito de colágeno en pacientes con ICFSp⁵⁷. Se trata de un campo actualmente en investigación y prometedor como son los estimuladores de la guanilatocilasa soluble (estudio DILATE-1⁸² con el fármaco riociguat y estudio SOCRATES con vericiguat⁸³). Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento no han podido demostrar un claro beneficio clínico en el abordaje de la vía del NO-GMPc-PKG.

1.4 Estrategias no farmacológicas en la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada

Hasta la fecha ningún tratamiento farmacológico ha conseguido demostrar de forma consistente reducir la morbilidad y mortalidad en pacientes con ICFSp. Dado que frecuentemente se trata de pacientes de

edad avanzada intensamente sintomáticos con reducción de su calidad de vida y limitación importante de las actividades cotidianas, un aspecto fundamental en su tratamiento podría ser el alivio de los síntomas y la mejora de la capacidad funcional⁸⁴. A pesar de las limitaciones de la capacidad funcional y de la importancia de este objetivo clínico, no ha recibido la suficiente atención en la búsqueda de terapias efectivas en ICFSp. Por lo tanto, la investigación de terapias que favorezcan la mejora de la tolerancia al ejercicio en estos pacientes se postula como un objetivo terapéutico esencial en el abordaje de este síndrome.

Dentro del arsenal terapéutico en la ICFSp también disponemos de lo que se conoce como **terapias físicas** que pueden clasificarse por una parte en “*convencionales*” en sus distintas modalidades (ejercicio aeróbico, de resistencia...etc.) y, por otra parte, las terapias físicas “*no convencionales*” cuyos principales representantes son el **entrenamiento de la musculatura inspiratoria (EMI)** y la **electroestimulación muscular funcional de miembros inferiores (EMF)**.

Introducción

1.4.1 Terapias físicas convencionales

Estudios previos han demostrado que en pacientes con ICFSr el entrenamiento físico activo es una terapia segura y efectiva que mejora el VO_2 máx, la función cardiovascular y muscular esquelética, calidad de vida e ingresos por IC⁸⁵. Además, y basado en el ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado HF-ACTION⁸⁶ que incluyó 2331 pacientes con ICFSr, el entrenamiento físico (tras un análisis ajustado adicional) reduce de forma modesta la mortalidad por todas las causas u hospitalización [HR 0,89 (CI 95%, 0,81-0,99; p=0,03)] y la mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC [HR 0,85 (CI 95%, 0,74-0,99; p=0,03)].

Por otra parte, existe evidencia que en pacientes con ICFSp el entrenamiento físico presenta múltiples beneficios incluyendo la mejoría en la capacidad de ejercicio (VO_2 máx), calidad de vida y función diastólica por ecocardiografía⁸⁷⁻⁹¹ aunque aún no se ha demostrado mejoría pronóstica (mortalidad y hospitalizaciones) en estos pacientes. Por todo ello, con la evidencia acumulada basada en los resultados obtenidos en pacientes con ICFSr y posteriormente en ICFSp, las actuales guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología¹² recomiendan la realización de entrenamiento físico diseñado de forma

apropiada a todos los pacientes con IC independientemente de la FEVI con una indicación clase I, nivel de evidencia A:

- Realización de ejercicio físico regular aeróbico en pacientes con IC para la mejoría de la capacidad funcional y los síntomas.

- Realización de ejercicio físico aeróbico en pacientes estables con ICFSr para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC.

- Se recomienda que los pacientes con IC sean incluidos en un programa multidisciplinar para reducir el riesgo de hospitalización por IC y mortalidad.

Las modalidades de entrenamiento físico más frecuentemente empleadas son: a) entrenamiento aeróbico continuo de moderada intensidad, b) entrenamiento aeróbico interválico, caracterizado por periodos intermitentes de actividad física aeróbica vigorosa acompañados por periodos de recuperación activa de baja intensidad y c) entrenamiento de resistencia/fuerza en el que se consigue la contracción muscular contra resistencia. Habitualmente, los programas de rehabilitación cardiaca pueden combinar estas tres modalidades con variaciones en su intensidad. Existe controversia acerca de la modalidad de entrenamiento óptima en pacientes con ICFSp siendo éste el objetivo del ensayo clínico OptimEx-CLIN⁹² actualmente en desarrollo.

Introducción

En una revisión reciente de Tucker et al.⁹¹ acerca del impacto del entrenamiento físico en el VO_2 máx, específicamente en pacientes con ICFSp, se incluyó un total de 8 estudios controlados y aleatorizados^{87,90,93-98}. El incremento en el VO_2 tras el entrenamiento fue de 2,2 mL/min/Kg (aproximadamente el 15%) que se encuentra por encima del límite de significación clínica establecido de 1 mL/min/Kg o 10% del VO_2 máx en pacientes con IC. En la mayoría de los estudios el aumento del VO_2 máx pareció estar relacionado con adaptaciones periféricas no propiamente cardíacas cuyo resultado se especula que puede ser debido a una mejoría de la extracción de O_2 por parte de la musculatura activa.

Por otra parte, el metaanálisis reciente de Fukuta et al.⁸⁴, analizó el efecto del tratamiento farmacológico convencional y el entrenamiento físico aeróbico en pacientes con ICFSp. El hallazgo principal fue que el entrenamiento físico, comparado con el tratamiento habitual, se asoció a un incremento medio de 2,3 mL/min/Kg en el VO_2 máx, mejoró la distancia recorrida en el test de 6 minutos (30,3 m) y mejoró la puntuación del cuestionario de calidad de vida de Minnesota (9 puntos), no obteniéndose mejoría con el tratamiento farmacológico.

A pesar de la convincente mejoría de la capacidad funcional y calidad de vida de pacientes con ICFSp sometidos a un programa de

entrenamiento físico, queda por demostrar mejoría pronóstica (hospitalizaciones y mortalidad). Esta es precisamente la motivación del ensayo clínico multicéntrico Ex-DHF⁹⁹ actualmente en desarrollo y que valorará distintas variables pronósticas tras un programa de entrenamiento supervisado de 12 meses.

1.4.2 Terapias físicas no convencionales

Los programas de rehabilitación cardíaca basados en terapias convencionales de entrenamiento presentan algunos inconvenientes y limitaciones. Por ejemplo, la reducida cumplimentación terapéutica con baja adherencia incluso en ensayos clínicos como el HF-ACTION¹⁰⁰ donde tras 3 meses sólo el 29-42% de pacientes estaban realizando el entrenamiento como se había prescrito. Además, los pacientes con clases funcionales más deterioradas (NHYA III-IV) o aquellos con numerosas comorbilidades pueden, al menos inicialmente, ser incapaces de realizar incluso niveles ligeros de ejercicio físico. Por otra parte, la realidad actual en nuestro entorno es que los programas de rehabilitación cardíaca convencionales se restringen a pocos centros y estas unidades requieren de equipos y personal cualificado para un entrenamiento seguro y eficaz. Todo ello convierte a estos programas demostrados tan eficaces en

Introducción

complejos y costosos. En este sentido, las terapias físicas pasivas y, en particular los **programas de EMF y EMI**, ofrecerían una serie de potenciales ventajas sobre otras estrategias terapéuticas:

1. Menor consumo de recursos sanitarios al ser unas técnicas relativamente simples que tras un periodo de entrenamiento, el paciente puede realizarlas incluso en su domicilio.

2. No precisa de aparataje específico costoso. Para el EMI, el dispositivo requerido es conocido como *Threshold Inspiratory Muscle Trainer* y su coste es aproximadamente de 30 euros. En el caso de la EMF, el dispositivo requerido es conocido como *electroestimulador* y su coste varía de 50 a 300 euros.

3. Aplicación universal incluso en pacientes con IC avanzada o comorbilidades severas como alteraciones a nivel musculoesquelético que impiden la participación en protocolos de ejercicio tradicionales.

4. Mayor posibilidad de tratamiento a largo plazo. Aprendizaje sencillo y una vez adiestrado, el paciente puede de forma segura mantener el entrenamiento domiciliario a largo plazo sin costes adicionales.

5. Se trata de una terapia de fácil implementación, buena tolerancia y que puede utilizarse como una medida complementaria al

tratamiento clásico para mejorar la calidad de vida y aliviar los síntomas y signos. Además, puede tratarse de una “terapia puente” que permitiría en el futuro la realización de entrenamiento físico aeróbico.

6. Plausibilidad biológica con eficacia demostrada en ICFSr.

7. Técnica segura sin contraindicaciones, incluso en pacientes portadores de dispositivos, y sin complicaciones derivadas.

1.4.2.1 Electroestimulación muscular funcional (EMF)

La EMF de miembros inferiores ofrece una alternativa de entrenamiento en pacientes con IC y representa, como se ha comentado anteriormente, una opción atractiva de tratamiento. Consiste en la aplicación de electrodos autoadhesivos en la superficie del cuádriceps (5 cm por debajo del ligamento inguinal y 3 cm por encima de la rótula) y gastrocnemios (2 cm por debajo de la rodilla y justo por encima del tendón de Aquiles). La electroestimulación se realiza a través de los electrodos de superficie y las contracciones del músculo esquelético se consiguen mediante la estimulación percutánea de los nervios periféricos con el objetivo de mantener la fuerza y masa muscular y así prevenir la atrofia. El estimulador permite la entrega de una corriente bifásica de baja frecuencia (10-50 Hz) con la intención de aumentar progresivamente la

Introducción

intensidad de la corriente (40-80 mA) hasta conseguir contracción muscular no dolorosa^{101,102}.

La mayor parte de la evidencia de esta terapia deriva de pequeños estudios clínicos efectuados en pacientes con ICFSr que comparaban el EMF respecto a entrenamiento físico convencional o placebo (estimulación de baja intensidad, no efectiva). Estos estudios han demostrado que el EMF presenta beneficios sobre la fuerza muscular, capacidad de ejercicio (test de 6 minutos y VO₂ máx), calidad de vida, estrés emocional y biomarcadores neurohumorales e inflamatorios, así como niveles de enzimas oxidativas musculares y función endotelial¹⁰³⁻¹¹⁰. Además, Parissis et al. y Karavidas et al. reportaron que esta terapia es efectiva en pacientes de edad avanzada (>70 años) con ICFSr y que la mejoría y adherencia al tratamiento era superior incluso en pacientes con clases funcionales más deterioradas^{108,110}. Por otra parte, se ha publicado su utilidad en pacientes con ICFSr hospitalizados por descompensación de su patología de base¹¹¹ y recientemente el grupo de Parissis et al.¹¹² demostró que la EMF no sólo mejoraba la capacidad funcional y calidad de vida, sino que esto se traducía en resultados pronósticos a medio plazo. Este último estudio incluyó 120 pacientes con ICFSr que fueron aleatorizados a 6 semanas de EMF o placebo. Tras un periodo de

seguimiento de 19 meses el grupo asignado a EMF presentó una reducción significativa del riesgo de hospitalización por IC (HR 0,22, CI 95% 0,1-0,46; $p < 0,001$) sin cambios en la mortalidad.

En lo que respecta a la comparación de eficacia del EMF respecto al entrenamiento físico convencional, el metaanálisis de Smart et al.¹¹³ que incluyó ensayos clínicos controlados y aleatorizados hasta finales de 2011 y que fue publicado en 2013, muestra que el EMF se asociaba a una mejoría, aunque inferior del VO_2 máx respecto a entrenamiento aeróbico con bicicleta y que no existían diferencias en el test de 6 minutos ni calidad de vida. Además, pone de manifiesto que el número de horas de EMF se correlacionaba de forma muy significativa con la mejoría del VO_2 máx ($r=0,80$, $p=0,02$).

Debemos destacar que prácticamente la totalidad de evidencia de EMF en cuanto a mejoría de capacidad funcional y pronóstico se ha obtenido de estudios que han incluido pacientes exclusivamente con ICFSr. En lo que respecta a ICFSp, sólo disponemos de un único ensayo clínico de Karavidas et al.¹¹⁴ publicado en 2013. En este estudio se incluyeron 30 pacientes que fueron aleatorizados a EMF (6 semanas) vs placebo y se obtuvo una mejoría significativa en a) la distancia recorrida en el test de 6 minutos, b) puntuación en el cuestionario de calidad de

Introducción

vida de Minnesota, c) puntuación de Beck de síntomas depresivos y d) función endotelial estimada por ultrasonidos. En cambio, el EMF no mejoró el NT-proBNP ni parámetros de función diastólica como la relación E/e'. Como limitación del estudio, debemos señalar que no se determinó la capacidad funcional de forma objetiva mediante ergoespiometría (VO₂ máx).

En resumen, la evidencia actual acerca de la utilidad del EMI en pacientes con ICFSp sólo se fundamenta en los resultados de un ensayo clínico¹¹⁴. Hasta la fecha no existe ningún estudio que haya demostrado mejoría del VO₂ máx en pacientes con ICFSp sometidos a EMF, así como tampoco estudios con objetivos de mejoría pronóstica en ICFSp, siendo éste un campo que precisa de evidencia e investigación activa.

1.4.2.2 Entrenamiento de la musculatura inspiratoria (EMI)

El documento de consenso de la “*Heart Failure Association*” y la “*European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*”¹¹⁵ reconoce la utilidad del EMI en la rehabilitación cardíaca basándose en la evidencia acumulada en ensayos clínicos realizados en pacientes con ICFSr¹¹⁶⁻¹¹⁸. Este documento de consenso recomienda el EMI en pacientes con IC y VO₂ máx <18 mL/min/Kg y en

todos aquellos pacientes que presenten debilidad de la musculatura inspiratoria.

Aunque existen distintos protocolos y dispositivos, el más empleado es el resistómetro de presión (*“Threshold Inspiratory Muscle Trainer”*) a través del cual el paciente es instruido a respirar con una resistencia del 25-30% de su presión inspiratoria máxima (PIM). El reajuste de la intensidad del resistómetro se realiza de forma semanal adaptándose al incremento de la PIM y el entrenamiento recomendado sería de 2 sesiones al día con una duración de 20 minutos.

El metaanálisis de Smart et al.¹¹⁹ que incluyó 11 ensayos clínicos de pacientes con ICFSr sometidos a EMI vs placebo o controles. Mostró un incremento con EMI del VO_2 máx de 1,83 mL/min/Kg, que representaba una mejoría del 9,2% respecto a los valores basales, así como mejoría de indicadores de calidad de vida. Posteriormente, el metaanálisis de Montemezzo et al.¹²⁰ confirma la mejoría de la capacidad funcional tras EMI, siendo el incremento del VO_2 máx sustancialmente más importante en aquellos que presentaban criterios basales de debilidad de la musculatura inspiratoria y enfatiza la importancia de la determinación de la PIM en pacientes con IC.

Introducción

De forma paralela a la evidencia con EMF en la ICFSp, hasta la fecha sólo disponemos de un ensayo clínico que ha evaluado el efecto del EMI en pacientes con ICFSp y realizado por nuestro grupo¹²¹. En este estudio piloto, Palau et al. incluyó 26 pacientes que fueron aleatorizados a un programa de EMI de 12 semanas + tratamiento habitual vs tratamiento habitual. El EMI se asoció a un aumento del VO₂ máx de 2,9 mL/min/Kg, así como a un incremento del 90% de la PIM, mejoría de la distancia recorrida en el test de 6 minutos y calidad de vida sin modificación de parámetros ecocardiográficos ni analíticos. Aunque el estudio no fue diseñado para analizar el mecanismo fisiopatológico, la hipótesis patogénica de estos resultados fue el incremento de la fuerza y resistencia de la musculatura inspiratoria por posible atenuación del metaboreflejo respiratorio y mejoría de la eficiencia respiratoria.

Por lo tanto, existe escasa evidencia acerca del efecto del EMI en pacientes con ICFSp y nula evidencia acerca de la combinación de EMI+EMF, así como de sus efectos a medio-largo plazo.

2. HIPÓTESIS

Hipótesis

Hipótesis

En congruencia con una limitada evidencia de pequeños ensayos clínicos en pacientes con ICFSp y basada en aspectos fisiopatológicos plausibles, hipotetizamos que el EMI o EMF empleados de forma aislada o conjunta (EMI+EMF) pueden mejorar en estos pacientes parámetros de capacidad funcional y calidad de vida a corto y medio plazo.

Hipótesis

3. OBJETIVOS

Objetivos

Objetivos

El objetivo del estudio es evaluar el efecto del EMI y la EMF de miembros inferiores como coadyuvante al tratamiento estándar en pacientes con IC avanzada (NYHA basal II-III/IV) y función sistólica preservada en relación con la capacidad funcional y otros marcadores de severidad de la enfermedad tras finalizar el entrenamiento (3 meses) y a los 6 meses tras la inclusión.

El **objetivo primario** del estudio es la valoración del cambio en los parámetros objetivos de capacidad funcional. La capacidad funcional se determinará en la ergoespirometría a través de las modificaciones del VO_2 máx respecto a los valores basales (Δ - VO_2 máx) a los 3 y 6 meses.

Los **objetivos secundarios** son:

- Cambio en la distancia recorrida en el test de 6 minutos a los 3 y 6 meses.
- El cambio en la puntuación de calidad de vida a los 3 y 6 meses determinado mediante el cuestionario de Minnesota (*Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* -MLWHFQ-).

Objetivos

- El cambio absoluto de biomarcadores pronósticos de IC (NT-proBNP y CA 125) a los 3 y 6 meses.
- La modificación de parámetros ecocardiográficos a los 3 y 6 meses (relación E/e' y el volumen de la aurícula izquierda ajustada por superficie corporal -VAIsc-).

Los **objetivos de seguridad** incluyen el número de episodios de hospitalización por IC aguda, el número de episodios de descompensación de IC que no precise de hospitalización y la mortalidad a los 6 meses.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Material y métodos

4.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio independiente, abierto y aleatorizado a 4 brazos (1:1:1:1), realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valencia desde septiembre de 2015 a diciembre de 2016. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia en conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki (1996) y la Conferencia Internacional sobre la Armonización de Buena Práctica Clínica. El diseño del estudio fue publicado con anterioridad a la finalización del mismo (**Anexo 1**) y el proyecto recibió financiación a través de una beca de investigación de la Sociedad Española de Cardiología (**Anexo 2**). El estudio incluyó pacientes con el diagnóstico de ICFSp y clase funcional II-III de la NYHA. El diagnóstico de ICFSp se realizó de acuerdo con los criterios diagnósticos vigentes de la Sociedad Europea de Cardiología¹²². Todos los análisis fueron realizados por una compañía independiente (*MedStat Consulting, Reading, Pennsylvania*).

Los pacientes elegibles fueron aleatorizados a una de las siguientes 4 estrategias: a) terapia con EMI; b) terapia con EMF; c)

Material y métodos

terapia combinada EMI + EMIF; o d) tratamiento médico habitual (TMH).

4.2 Grupo de estudio

Se seleccionaron como potenciales candidatos todos aquellos pacientes con diagnóstico de ICFSp en situación de estabilidad clínica tras la terapia farmacológica estándar que eran seguidos en la Unidad de IC del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Criterios de inclusión:

Pacientes con ICFSp que cumplan los criterios diagnósticos de acuerdo con las actuales guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología¹²²:

- Signos y síntomas típicos de IC.
- Función sistólica del VI $\geq 50\%$.
- Clase funcional basal de la NYHA \geq II/IV el mes previo a la inclusión.
- NT-proBNP >125 pg/ml en el último mes.
- Alteración ecocardiográfica con cardiopatía estructural relevante (hipertrofia del VI o dilatación de la aurícula izquierda) y/o disfunción parámetros de disfunción diastólica.

- Al menos un episodio previo documentado de IC aguda.
- Estabilidad clínica sin ingresos hospitalarios en los últimos 3 meses.

- Mayoría de edad (>18 años).
- Capacidad para firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

■ Otras causas cardiacas que justifiquen los signos y síntomas de IC (valvulopatía de grado moderado/severo, enfermedad coronaria no revascularizada, miocardiopatías primarias, HTA o arritmias incontroladas).

■ Pacientes sometidos a trasplante cardiaco, sustitución de válvula cardiaca o intervención de revascularización coronaria (quirúrgica o percutánea) en los últimos tres meses.

- Patología pulmonar con limitación funcional moderada o severa.
- Infarto de miocardio en los últimos tres meses.
- Comorbilidad extracardiaca acompañante con esperanza de vida estimada < 1 año.

- Angina de esfuerzo.
- Participación en otro ensayo clínico.

Material y métodos

- Incapacidad para la realización de test de esfuerzo (pruebas de valoración funcional).

4.3 Protocolo de actuación

Una vez corroborados los criterios de inclusión/exclusión y firmado el consentimiento informado, los pacientes fueron aleatorizados a una de las cuatro estrategias terapéuticas empleando una secuencia de aleatorización informática.

Todos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico óptimo con diuréticos, IECA/ARAII y/o β -bloqueantes durante la duración del estudio de acuerdo con su comorbilidad e indicación clínica. La administración de otros fármacos o realización de otras técnicas diagnóstico-terapéuticas se efectuó de manera individualizada a criterio del cardiólogo responsable del manejo del paciente.

En el momento de la inclusión, se realizó en todos los pacientes una valoración clínica completa y una primera determinación de las variables a estudio, que se repitió tras la finalización de la intervención (3 meses) y a los 6 meses. Además, de forma individualizada, cada uno de los pacientes de las diferentes estrategias terapéuticas se les instruyó a seguir adecuadamente con su tratamiento médico de base y fueron citados

por un fisioterapeuta para explicarles de forma detenida en qué consistía la estrategia terapéutica a la que habían sido aleatorizados:

■ A todos aquellos pacientes que recibieron EMI se les citó con un fisioterapeuta para explicarles la importancia del EMI, cuyo objetivo principal es el de aumentar la capacidad de movimiento de los músculos ventilatorios, disminuir la disnea y mejorar la calidad de vida. En las visitas sucesivas se les entrenó en la ventilación dirigida¹²³. Se trata de una serie de ejercicios sencillos de coordinación y EMI con la finalidad de hacer más eficaz y rentable la ventilación, obteniendo una mejora del intercambio gaseoso. El paciente mediante la ventilación dirigida aprende a modificar el patrón respiratorio espontáneo consiguiéndose una disminución de la frecuencia respiratoria, aumento del volumen minuto y adecuada coordinación de los músculos torácicos y abdominales tanto en la ventilación espontánea de reposo como durante las actividades de vida diaria o durante el esfuerzo. Una vez adiestrados, se les explicó cómo realizar los ejercicios con el resistómetro inspiratorio (*Threshold Inspiratory Muscle Trainer, Respiration Inc., Parsippany, NJ.*) mientras realizaba los ejercicios de ventilación dirigida (Figura 3). Se instruyó a los pacientes para que entrenaran en su domicilio 2 veces al día durante unos 20 minutos cada sesión; la carga a la que debían entrenar se ajustó cada

Material y métodos

semana (25-30% de la PIM medida semanalmente, Figura 4). A los pacientes se les entregó una hoja de auto-seguimiento con la finalidad de conseguir su máxima colaboración y cumplimentación. La cumplimentación se evaluó semanalmente, en las visitas periódicas durante 3 meses.

Figura 3. Resistómetro inspiratorio para el entrenamiento de la musculatura inspiratoria.



Figura 4. Manómetro para la medición de la presión inspiratoria máxima-



■ Todos aquellos pacientes aleatorizados a recibir EMF fueron citados con un fisioterapeuta para explicarles la importancia del entrenamiento de la musculatura de los miembros inferiores en la prevención y el tratamiento de la atrofia muscular, así como la potenciación y el aumento de la fuerza de estos músculos de carga para mejorar la estabilidad, disminuir la disnea y mejorar la calidad de vida. Los pacientes recibieron dos sesiones semanales supervisadas de EMF en cuádriceps y músculos gastrocnemios de 45 minutos durante 3 meses. Los electrodos fueron aplicados sobre la piel de ambas piernas con cuatro canales de estimulación: 2 para cuádriceps (5 cm por debajo del pliegue inguinal y 3 cm por encima del borde superior de la rótula) y 2 para músculos gastrocnemios (2 cm por debajo de la articulación de la rodilla y justo por encima del extremo proximal del tendón de Aquiles). El estimulador (*Rehab 400; CefarCompex Barcelona, Spain*), fue configurado para suministrar una corriente bifásica de baja frecuencia (10-50 Hz) durante 5 segundos seguido de 5 segundos de reposo (Figura 5). La intensidad de la estimulación se ajustó para conseguir una contracción muscular visible sin molestias.

Material y métodos

Figura 5. Estimulador para el entrenamiento muscular funcional de miembros inferiores.



■ Aquellos pacientes aleatorizados a recibir la estrategia combinada EMI+EMF fueron citados con un fisioterapeuta que les explicó ambas estrategias. Una vez adiestrados, se instruyó a los pacientes para que entrenaran la musculatura inspiratoria en su domicilio 2 veces al día durante unos 20 minutos cada sesión; la carga a la que debían entrenar se ajustó cada semana (25-30% de la PIM medida semanalmente) durante un total de 3 meses. Además, durante este periodo de tiempo, los pacientes recibieron dos sesiones semanales supervisadas de EMF en cuádriceps y músculos gastrocnemios de 45 minutos.

■ Aquellos pacientes aleatorizados a recibir TMH exclusivamente, se les instruyó a seguir adecuadamente con su tratamiento médico habitual y fueron citados con un fisioterapeuta en la semana 1 y a los 3 y 6 meses tras la inclusión para la medición de la PIM.

4.3.1 Valoración clínica inicial

En el momento de la inclusión, se realizó a todos los pacientes una valoración clínica basal que incluyó:

■ **Datos epidemiológicos:** edad, sexo, antecedentes de HTA, antecedentes de tabaquismo (se consideraron dos categorías: a) fumadores si en el momento de la inclusión eran fumadores activos, o b) exfumadores, si habían abandonado el hábito tabáquico durante al menos 6 meses), antecedentes de dislipemia (se consideró paciente dislipémico si el paciente estaba bajo tratamiento hipolipemiante o si presentaba cifras de colesterol total, LDL o triglicéridos elevados en analíticas previas), antecedentes de DM (se consideraron dos subgrupos: a) DM no insulino dependiente: cuando el paciente estaba en tratamiento con medidas higiénico-dietéticas, antidiabéticos orales, presentaba cifras de hemoglobina glicada elevadas en controles previos o glucemias en ayunas > a 110 mg/dL, y b) DM insulino dependiente, si el paciente asociaba al

Material y métodos

tratamiento estándar algún tipo de insulina para control de glucemias), antecedentes de cardiopatía isquémica, antecedentes de ingreso por IC (criterio de inclusión), antecedentes de fibrilación auricular (tanto permanente, como persistente o paroxística), antecedentes de insuficiencia renal y tratamiento farmacológico previo (diuréticos, betabloqueantes, IECA, ARA-II, antagonistas de la aldosterona, antiagregantes, anticoagulantes, digoxina, hipolipemiantes, calcioantagonistas y antiarrítmicos).

■ **Datos clínicos:** peso, talla, clase funcional basal estimada mediante la clasificación de la NYHA, datos auscultatorios, tensión arterial, FC, frecuencia respiratoria, presencia de edemas tibio-maleolares, ingurgitación yugular y/o ascitis. Además, se realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones para valoración de ritmo, frecuencia, presencia de trastornos de la conducción ventricular, duración del QRS e intervalo QT.

4.3.2 Variables a estudio

Todas las exploraciones fueron realizadas el mismo día por dos cardiólogos expertos y se efectuaron tras la aleatorización, a los 3 meses y a los 6 meses:

■ **Prueba de esfuerzo cardiopulmonar:** la capacidad funcional máxima se evaluó con una prueba de esfuerzo cardiopulmonar incremental y limitada por síntomas en un cicloergómetro (Metamax 3B; CORTEX), comenzando con una carga de trabajo de 10 W y aumentando gradualmente a incrementos de 10 W cada 1 min. Durante el ejercicio, los pacientes fueron continuamente monitorizados con electrocardiograma de doce derivaciones y con medidas de presión arterial cada 2 minutos. Los datos de intercambio gaseoso y las variables cardiopulmonares se promediaron cada 10 segundos. El VO_2 máx se consideró el valor más alto de VO_2 durante los últimos 20 segundos de ejercicio. La eficiencia ventilatoria (VE/VCO_2) se determinó midiendo la pendiente a lo largo de todo el curso de ejercicio¹²³. El máximo esfuerzo físico se evaluó también mediante la relación del cociente respiratorio (RER, *respiratory exchange ratio*) evaluado como cociente máximo entre CO_2 espirado / O_2 consumido durante la prueba o tras los dos minutos de finalización de la misma.

■ **Test de la marcha de los 6 minutos:** Los pacientes recibieron instrucciones de cubrir la distancia máxima posible en seis minutos, a una velocidad de marcha auto-graduada, pausando para descansar cuando era necesario. El lugar de realización fue un pasillo llano, amplio, sin

Material y métodos

obstáculos y con una distancia de 15 metros entre ambos extremos. Se evaluó la distancia máxima recorrida en 6 minutos.

■ **Ecocardiografía-Doppler:** Los exámenes ecocardiográficos se realizaron en condiciones de reposo mediante ecocardiografía 2D (iE33, Philips). Todos los parámetros, incluidos los parámetros del Doppler tisular se midieron de acuerdo con las directrices actuales de la Sociedad Europea de Ecocardiografía^{125,126}. Se valoraron los siguientes parámetros: a) diámetros, volúmenes y función sistólica del VI y derecho, b) parámetros de función diastólica (relación E/e'), c) presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) y d) Volumen ajustado por superficie corporal de la aurícula izquierda (VAIsc).

■ **Determinación de la PIM:** La PIM se obtuvo usando un medidor de presión respiratoria manual de boca (manómetro electrónico-ELKA, PM15). Para ello se solicitó al paciente que se colocara una boquilla conectada a un transductor de presiones y efectuara el esfuerzo inspiratorio máximo en contra de una válvula cerrada durante dos segundos. Los valores de PIM se obtuvieron en posición de pie solicitando una inspiración desde el volumen residual (tras una respiración máxima). En cada visita, se repitió la PIM al menos en un intervalo de un minuto hasta que se obtuvieron tres medidas técnicamente

satisfactorias y reproducibles (variación <10%). La PIM se consideró la media de las tres determinaciones reproducibles.

■ ***Realización del cuestionario de calidad de vida de Minnesota para pacientes con insuficiencia cardiaca (MLWHFQ):*** los pacientes recibieron instrucciones para su cumplimentación, que se realizó de forma individualizada y siempre refiriéndose al último mes. Se trata de un cuestionario con un total de 21 ítems con una puntuación de 0 a 5 cada ítem en función de la dificultad o limitación que supone para el paciente la realización o el alcance de un determinado objetivo. Por tanto, a mayor puntuación en el cuestionario, peor es la calidad de vida percibida por el paciente.

■ ***Extracción de muestra de sangre para análisis clínicos:*** se extrajeron las muestras de sangre en ayunas mediante punción venosa para determinación de hemograma (leucocitos, neutrófilos, linfocitos, recuento linfocitario, hemoglobina y hematocrito), bioquímica (con iones, perfil férrico, colesterol, función renal y hepática), y determinación de biomarcadores pronósticos en IC. Los biomarcadores analizados fueron dos: 1) NT-proBNP y 2) el antígeno carbohidrato 125 (CA125).

4.4 Seguimiento del paciente y registro de episodios adversos

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados clínicamente por el cardiólogo encargado en la Unidad de IC a los 3 meses de inicio y a los 6 meses tras la inclusión.

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

■ ***Mortalidad:*** la información referente a este episodio adverso se obtuvo de la información proporcionada por los familiares o a partir de la revisión de la historia clínica electrónica.

■ ***Ingresos:*** se tuvieron en cuenta los ingresos por IC aguda no programados, llevados a cabo desde el área de urgencias o desde la Unidad de IC, así como también los episodios de descompensación de IC que no precisaron de ingreso hospitalario. La información referente a este episodio adverso se obtuvo a través de la historia clínica electrónica o en el seguimiento en la Unidad de IC.

4.5 Análisis estadístico

4.5.1 Cálculo del tamaño de la muestra

Debido a que se trata de un ensayo clínico aleatorizado, no asumimos diferencias en el VO_2 máx basal entre los 4 grupos. La

hipótesis nula del estudio fue que, entre las cuatro estrategias, las diferencias absolutas de VO_2 máx respecto al valor basal son similares a los 3 y 6 meses. Para la determinación del tamaño de la muestra en este estudio asumimos pruebas bilaterales con un nivel de significación α de 0,05. El tamaño del efecto en el VO_2 máx asociado con EMI se basó en un estudio piloto previo realizado por nuestro grupo¹²¹. En este estudio, el EMI se asoció con un aumento significativo de la media de VO_2 máx de 3 mL/min/Kg (de $9 \pm 2,5$ mL/min/Kg a $12 \pm 2,5$ mL/min/Kg) a los 3 meses y el coeficiente de correlación entre las medidas pre y post fue 0,80 ($p < 0,001$). Teniendo en cuenta estos datos, presumimos un cambio medio de 3,0 mL/min/Kg y una desviación estándar (DE) de 3,0. Ante la ausencia de evidencia acerca del efecto del EMF en pacientes con ICFSp, especulamos que el tamaño del efecto del EMF basándonos en un estudio en pacientes con ICFSr¹⁰⁴. En este estudio, el EMF se asoció con un aumento significativo de la media del VO_2 máx de 2 mL/min/Kg (de $9,6 \pm 3,5$ mL/min/Kg a $11,6 \pm 2,8$ mL/min/Kg) a las 10 semanas. Por lo tanto, asumimos un cambio medio de 2,0 mL/min/Kg y una DE de 3,0. Para los pacientes asignados a ambas intervenciones (IMT + FES), y suponiendo un efecto sinérgico de ambas terapias, se postuló un tamaño de efecto para ambas intervenciones de aproximadamente 4,0 mL/min/Kg (DE \pm

Material y métodos

3,0). Suponiendo una relación de asignación de 1: 1: 1: 1, un total de 48 pacientes (12 pacientes por grupo) proporcionaría un 80% de potencia estadística con un nivel de significación $\alpha < 0,05$. Suponiendo un 20% de retiradas o pérdidas, el tamaño del cálculo muestral fue de un total de 15 pacientes por brazo (60 pacientes). El software utilizado para el cálculo del tamaño de la muestra fue GLIMMPSE (<http://samplesizeshop.org>).

4.5.2 Análisis descriptivo

Las variables continuas se expresaron como media \pm DE en caso de distribución normal, o como mediana (rango intercuartílico [RIC]) en ausencia de la misma. Las variables categóricas se presentaron en porcentajes. Las variables continuas se compararon entre los grupos utilizando ANOVA unidireccional en caso de distribución normal o mediante el test de Kruskal-Wallis para aquellas con distribuciones asimétricas no normales. Las variables discretas se compararon mediante la prueba del χ^2 .

4.5.3 Análisis inferencial.

Todas las comparaciones estadísticas se analizaron siguiendo el principio de intención de tratar. Para la comparación de los delta $-\Delta$ (diferencia absoluta respecto a valores basales) de los objetivos primarios

y secundarios entre los diferentes grupos y antes-después dentro de cada grupo, se utilizó un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM). El modelo incluyó como efectos fijos, la estrategia de tratamiento, el mes y la interacción tratamiento x mes, así como el valor basal del objetivo analizado como covariable. Todas las comparaciones fueron preespecificadas en el protocolo y todos los análisis se basaron en casos observados sin imputación de valores faltantes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral $< 0,05$. Todos los análisis se realizaron con Stata 14.2.

Material y métodos

5. RESULTADOS

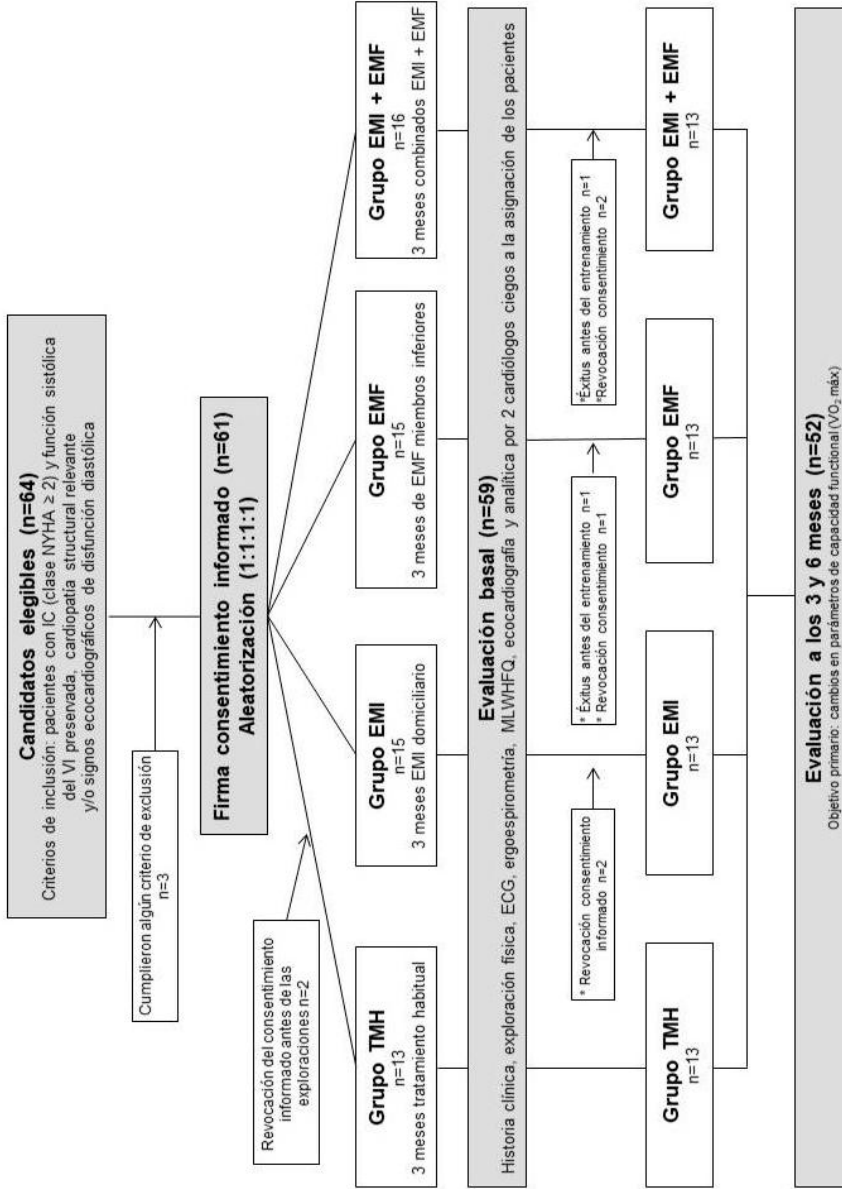
Resultados

5.1 Características basales de la población estudiada

De un total de 64 candidatos elegibles para participar en el estudio, 3 de ellos presentaban al menos un criterio de exclusión, por lo que 61 pacientes fueron finalmente aleatorizados con la siguiente distribución: TMH (15 pacientes), EMI (15 pacientes), EMF (15 pacientes) y EMI+EMF (16 pacientes). Dos de estos pacientes revocaron el consentimiento informado antes de la valoración inicial (primera visita), por lo que finalmente fueron un total de 59 pacientes los que formaron parte de los distintos grupos de tratamiento y fueron considerados en el análisis estadístico. Durante el ensayo clínico, dos pacientes fallecieron y cinco revocaron el consentimiento informado por distintas razones, principalmente por dificultades para acudir a los entrenamientos y uno fue éxitus. Como consecuencia, un total de 52 pacientes completaron el estudio. El flujo de pacientes y las distintas intervenciones terapéuticas se detallan en la Figura 6.

Los resultados han sido presentados como comunicación oral en el Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares SEC 2017 (**Anexo 3**).

Figura 6. Diagrama de flujo de la inclusión y seguimiento de los pacientes.



EMF, electroestimulación muscular funcional; EMI, entrenamiento musculatura inspiratoria; IC, insuficiencia cardiaca; MLWHFQ, cuestionario de calidad de vida de Minnesota; VI, ventrículo izquierdo.

En la Tabla 1 se resumen las características basales de los 59 pacientes que constituyeron la población de estudio y que se han clasificado según variables demográficas y de la historia clínica, calidad de vida (puntuación MLWHFQ), de signos vitales, analíticas, ecocardiográficas, de capacidad funcional y finalmente, de tratamiento farmacológico.

Tabla 1. Características basales de la población y comparaciones de los grupos de tratamiento.

VARIABLES	TMH	EMI	EMF	EMI+EMF	Total	p
n (%)	13 (22,0)	15 (25,4)	15 (25,4)	16 (27,1)	59	
DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS						
Edad, años	75 (± 9)	75 (± 10)	72 (± 9)	73 (± 10)	74 (± 9)	0,7437
Peso, kg	89 (± 18)	78 (± 15)	79 (± 14)	82 (± 18)	82 (± 16)	0,2677
Altura, cm	160 (± 8)	160 (± 9)	159 (± 6)	160 (± 11)	160 (± 9)	0,9438
IMC, kg/m ²	34,8 ($\pm 5,4$)	30,5 ($\pm 4,3$)	31,5 ($\pm 4,4$)	31,6 ($\pm 5,9$)	32,0 ($\pm 5,2$)	0,1523
SC, m ²	1,98 ($\pm 0,22$)	1,85 ($\pm 0,21$)	1,86 ($\pm 0,18$)	1,90 ($\pm 0,25$)	1,90 ($\pm 0,22$)	0,3929
Varones, n (%)	4 (30,8)	7 (46,7)	6 (40,0)	8 (50,0)	25 (42)	0,7420
Ingreso previo por IC, n (%)	13 (100)	15 (100)	15 (100)	16 (100)	59 (100)	1
Clase NYHA III, n (%)	5 (38,5)	3 (20,0)	5 (33,3)	5 (31,3)	18 (30,5)	0,7459
HTA, n (%)	13 (100,0)	14 (93,3)	12 (80,0)	14 (87,5)	53 (89,8)	0,3400
DM, n (%)	5 (38,5)	5 (33,3)	8 (53,3)	8 (50,0)	26 (44)	0,6553
Dislipemia, n (%)	8 (61,5)	13 (86,7)	14 (93,3)	13 (81,3)	48 (81,4)	0,1672
Fumador activo, n (%)	1 (7,7)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (12,5)	4 (6,8)	0,5856
Exfumador, n (%)	1 (7,7)	4 (26,7)	5 (33,3)	5 (31,3)	15 (25,4)	0,3995
Cardiopatía isquémica, n (%)	3 (23,1)	5 (33,3)	6 (40,0)	5 (31,3)	19 (32,2)	0,8184
Portador marcapasos, n (%)	1 (7,7)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (6,3)	3 (5,1)	0,7686

Resultados

Fibrilación auricular, n (%)	9 (69,2)	6 (40,0)	8 (53,3)	13 (81,3)	36 (61)	0,0987
BCRIHH, n (%)	3 (23,1)	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (12,5)	7 (11,9)	0,3067
BCRDHH, n (%)	2 (15,4)	5 (35,7)	2 (14,3)	3 (18,8)	12 (20,3)	0,4755

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA DE MINNESOTA (MLWHFQ)

Resultado MLWHFQ basal	42,8 (±21,3)	42,3 (±16,5)	39,7 (±21,2)	34,9 (±21,6)	39,8 (±20,0)	0,6884
------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------

SIGNOS VITALES

FC basal, lpm	78 (±17)	66 (±7)	70 (±12)	67 (±18)	70 (±15)	0,1083
PA sistólica, mmHg	134 (±15)	123 (±9)	131 (±17)	125 (±16)	128 (±15)	0,1277
PA diastólica, mmHg	76 (±10)	68 (±7)	70 (±10)	71 (±8)	71 (±9)	0,0933

PARÁMETROS ANALÍTICOS

Hemoglobina, g/dL	13,1 (±1,4)	12,5 (±1,5)	12,9 (±1,4)	13,0 (±1,7)	12,9 (±1,5)	0,7148
Hematocrito, %	40 (±4)	38 (±4)	39 (±4)	40 (±5)	39 (±4)	0,6660
IST, %	19 (16-31)	26 (15-30)	26 (23-31)	18 (15-27)	23 (16-30)	0,4852
Ferritina, ng/mL	91 (58-187)	81 (42-258)	116 (48-130)	81 (39-248)	91 (50-181)	0,9822
Recuento leucocitario, por mL	6994 (±1438)	7354 (±1447)	6341 (±1542)	7104 (±1635)	6949 (±1531)	0,3142
Creatinina, mg/dL,	1,03 (0,86-1,28)	1,25 (0,80-1,80)	0,94 (0,76-1,39)	1,21 (0,98-1,58)	1,07 (0,87-1,53)	0,4331
FG-MDRD, mL/min/1,73 m ²	57 (±26)	57 (±24)	71 (±30)	55 (±19)	60 (±25)	0,3258
Sodio sérico, mEq/L	140 (139-142)	140 (139-141)	140 (139-141)	140 (139-142)	140 (139-141)	0,8889
Colesterol total, mg/dL	180 (±31)	160 (±29)	166 (±29)	159 (±29)	166 (±30)	0,2518
Colesterol LDL, mg/dL	109 (±24)	97 (±24)	99 (±22)	97 (±24)	100 (±23)	0,4446
Colesterol HDL, mg/dL	45 (39-52)	46 (43-57)	43 (41-60)	42 (38-63)	45 (40-56)	0,6713
Triglicéridos, mg/dL	119 (89-183)	104 (90-197)	130 (107-162)	102 (83-157)	118 (92-183)	0,6313
NT-proBNP, pg/mL	755 (383-999)	1316 (282-3546)	567 (302-1583)	767 (369-1974)	912 (302-1826)	0,4610
CA125, UI/mL	11,0 (9,0-18,0)	15,0 (9,0-49,0)	15,0 (8,0-19,0)	17,5 (9,5-22,5)	15,0 (9,0-21,0)	0,7809

PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

Diámetro diastólico del VI, mm	51 (±6)	49 (±7)	51 (±5)	50 (±9)	50 (±7)	0,6911
Diámetro sistólico del VI, mm	33 (±6)	29 (±6)	33 (±5)	31 (±8)	31 (±7)	0,2765
FEVI - Simpson, %	66 (±8)	70 (±9)	68 (±11)	63 (±11)	67 (±10)	0,2132
VAIsc, ml/m ²	42 (±12)	39 (±11)	44 (±15)	44 (±17)	41 (±14)	0,8269
TAPSE, mm	21,2 (±2,9)	22,2 (±3,4)	21,2 (±3,8)	23,1 (±5,3)	22,0 (±4,0)	0,4902
PAPS, mmHg*	45 (40-49)	43 (40-48)	50 (38-55)	46 (35-52)	46 (39-51)	0,7332
E/e' ratio	14,5 (12,1-17,0)	18,4 (14,4-28,0)	20,5 (12,0-26,4)	15,7 (13,4-21,2)	16,8 (12,5-23,6)	0,3701

PARÁMETROS FUNCIONALES EJERCICIO FÍSICO

Test 6 minutos basal, m	245 (±80)	282 (±97)	278 (±70)	262 (±102)	267 (±88)	0,6907
FC pico ejercicio, beats/min	103 (±23)	89 (±12)	87 (±15)	91 (±17)	92 (±18)	0,0708

Resultados

PA sistólica pico, mmHg	150 (±14)	138 (±10)	145 (±18)	143 (±10)	144 (±13)	0,1664
PA diastólica pico, mmHg	80 (±10)	71 (±11)	73 (±11)	68 (±10)	73 (±11)	0,0207
VO₂ máx, mL/min/Kg	9,3 (±2,5)	9,9 (±2,3)	9,6 (±2,0)	10,7 (±2,9)	9,9 (±2,5)	0,4478
VE/VCO₂	36 (35-41)	38 (35-44)	35 (31-39)	38 (34-42)	37 (34-42)	0,2068
RER	1 (1-1,05)	1 (0,98-1,1)	1,04 (1,01-1,10)	1,01 (1-1,1)	1,02 (1-1,1)	0,560
TRATAMIENTO						
Furosemida, n (%)	8 (61,5)	10 (66,7)	10 (66,7)	10 (62,5)	38 (64,4)	0,9868
Otros diuréticos, n (%)	8 (61,5)	13 (86,7)	7 (46,7)	13 (81,3)	41 (69,5)	0,2435
B-bloqueantes, n (%)	10 (76,9)	14 (93,3)	12 (80,0)	14 (87,5)	50 (84,7)	0,6092
IECAs, n (%)	3 (23,1)	1 (6,7)	2 (13,3)	3 (18,8)	9 (15,3)	0,6447
ARAII, n (%)	7 (53,8)	8 (53,3)	8 (53,3)	5 (31,3)	28 (47,5)	0,5099
Estatinas, n (%)	8 (61,5)	10 (66,7)	13 (86,7)	12 (75,0)	43 (72,9)	0,4543
Diltiazem, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (1,7)	0,4345

Las variables continuas se presentan como media \pm DE o mediana (rango intercuartílico), según proceda. ARA II, antagonista de los receptores de angiotensina II; BCRDHH, bloqueo completo rama derecha del haz de His; BCRIHH, bloqueo completo rama izquierda del haz de His; CA125, antígeno carbohidrato 125; DM, diabetes mellitus; EMI entrenamiento de la musculatura inspiratoria; EMF, electroestimulación muscular funcional; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FC, frecuencia cardiaca; FG-MDRD, filtrado glomerular empleando la fórmula Modification of Diet in Renal Disease; HTA, hipertensión arterial; IMC, índice de masa corporal; IC, insuficiencia cardiaca; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IST, índice de saturación de transferrina (IST); MLWHFQ, puntuación Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NT-proBNP, fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B; NYHA, New York Heart Association; PA, presión arterial; PAPS, presión de la arteria pulmonar sistólica; RER, respiratory exchange ratio; SC, superficie corporal; TAPSE, tricúspid annular plane systolic excursion; TMH, tratamiento médico habitual; VAIsC, volumen de aurícula izquierda ajustada por superficie corporal; VE/VCO₂, pendiente de la relación entre la ventilación minuto y la eliminación de CO₂; VI, ventrículo izquierdo;; VO₂ máx, consumo máximo de oxígeno.

Resultados

** Datos disponibles en 50 pacientes.*

La media de edad de la población que inició la intervención fue de 74 ± 9 años con un predominio de sexo femenino (34 pacientes, 58%) y 18 pacientes presentaban una NYHA III/IV (30,5%). Todos ellos con antecedentes de ingreso por IC aguda.

Destaca que los pacientes exhibían una importante comorbilidad y riesgo cardiovascular, dado que el 89,8% de la población estaba diagnosticada de HTA, el 44% de DM, 81,4% de dislipemia y hasta el 25.4% eran exfumadores, así como un IMC (índice de masa corporal) de $32 \pm 5,2$ Kg/m². Además, en lo referente a trastornos de la conducción intraventricular, predominaba el bloqueo completo de rama derecha (20,3%) respecto al bloqueo completo de rama izquierda (11,9%) y el 61% de los pacientes presentaba antecedentes personales de trastornos del ritmo del tipo fibrilación auricular (paroxística, persistente o permanente).

Dentro de los valores analíticos, la mediana de los valores de NT-proBNP y CA125 fue de 912 pg/mL (302-1826) y 15 UI/mL (9-21), respectivamente, así como un 23% de IST (16-30) y una mediana de ferritina de 50 ng/mL (50-181). Además, el filtrado glomerular (FG-MDRD) medio estimado resultó de 60 mL/min/1,73 m² (± 25).

Los parámetros ecocardiográficos muestran una FEVI conservada ($67\% \pm 10$), dilatación de la aurícula izquierda con un VAIsc medio de $41\text{mL}/\text{m}^2 \pm 14$ y aumento del cociente E/e' [$16,8$ ($12,5-23,6$)], acorde con los criterios de inclusión del estudio.

Los valores basales medios de la puntuación del MLWHFQ y distancia recorrida en el test de 6 minutos fueron de $39,8 \pm 20$ puntos y 267 ± 88 m, respectivamente.

Respecto a los parámetros basales de la ergoespirometría, destacan: un VO_2 máx medio de $9,9 \pm 2,5$ mL/min/Kg y una pendiente VE/ CO_2 con una mediana de 37 (34-42). Estos 2 índices fueron obtenidos tras un esfuerzo físico satisfactorio como indica el resultado del RER, que presenta unos valores medios de $1,05 \pm 0,09$.

Los tratamientos predominantes fueron los β -bloqueantes (84,7%) y los diuréticos (de asa en el 64,4% de los pacientes y otro tipo de diuréticos en el 69,5%). La mayor parte de los pacientes estaban bajo tratamiento con IECA o ARA II (15,3% + 47,5%) y estatinas (72,9%).

No se apreciaron diferencias significativas en las características basales de la población en relación con los cuatro brazos de tratamiento como queda reflejado por el resultado de las p de las comparaciones (Tabla 1); sólo el valor de presión arterial diastólica obtenido en el

Resultados

máximo esfuerzo durante la ergoespirometría mostró una tendencia, sin significación estadística ($p=0,093$).

En las Tablas 2-5 se muestran los resultados de los valores absolutos de todos los objetivos (primarios y secundarios) que han sido estratificados en función del brazo de tratamiento y de las visitas preespecificadas (basal, 3 meses y 6 meses).

Tabla 2. Objetivos primarios y secundarios del grupo de tratamiento médico habitual con los valores observados estratificados por visitas planeadas. Análisis univariado.

OBJETIVOS	TMH			
	Basal	3 meses	6 meses	p* 3 meses 6 meses
n	13	13	13	
VO₂ máx mL/min/Kg	9,3±2,5	8,8±2,6	8,9±2,5	0,112 0,158
Test de 6 minutos m	245±80	239±95	229±99	0,589 0,159
MLWHFQ	42,8±21,3	42,6±21,8	40,4±22,4	0,941 0,802
NT-proBNP pg/mL	755 (383-999)	983 (246-1193)	721 (311-866)	0,186 0,661
CA125 UI/mL	11,0 (9,0-18,0)	16,0 (8-21)	17,0 (8,0-22,0)	0,353 0,089
E/e'	14,5 (12,1-17)	14,3 (13,4-19,0)	15,8 (12,7-21,5)	0,575 0,929
VAI_{SC} mL/m²	42±12	44±20	44±19	0,517 0,385

Las variables continuas se presentan como media \pm DE o mediana (rango intercuartílico), según proceda.

CA125, antígeno carbohidrato 125; MLWHFQ, puntuación Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NT-proBNP, fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B; TMH, tratamiento médico habitual; VAI_{SC}, volumen de la aurícula izquierda ajustada por superficie corporal; VO₂ máx, consumo máximo de oxígeno.

* Valores de p de las comparaciones dentro de cada grupo respecto a sus valores basales (3 meses y 6 meses vs basal).

Resultados

Tabla 3. Objetivos primarios y secundarios del grupo de entrenamiento de la musculatura inspiratoria con los valores observados estratificados por visitas planeadas. Análisis univariado.

OBJETIVOS	EMI				
	Basal	3 meses	6 meses	p* 3 meses 6 meses	p† 3 meses 6 meses
n	15	15	15		
VO ₂ máx mL/min/Kg	9,9±2,3	12,6±3,4	11,7±3,1	<0,001 <0,001	<0,001 0,012
Test de 6 minutos m	282±97	330±121	303±108	0,001 0,303	<0,001 <0,001
MLWHFQ	42,3±16,5	27,8±14,8	27,2±14,5	<0,001 <0,001	0,045 0,047
NT-proBNP pg/mL	1316 (282-3546)	910 (183-2301)	909 (199-1941)	0,050 0,022	0,902 0,709
CA125 UI/mL	15,0 (9,0-49,0)	13,0 (8,0-19,0)	15,0 (9,0-19,0)	0,807 0,726	0,064 0,106
E/e'	18,4 (14,4-28,0)	17,2 (12,4-23,1)	17,6 (12,8-23,3)	0,002 0,076	0,563 0,419
VAISC mL/m ²	39±11	36±9	31±11	0,272 0,001	0,216 0,027

Las variables continuas se presentan como media ± DE o mediana (rango intercuartílico), según proceda.

CA125, antígeno carbohidrato 125; EMI entrenamiento de la musculatura inspiratoria; MLWHFQ, puntuación Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NT-proBNP, fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B; VAISC, volumen de la aurícula izquierda ajustada por superficie corporal; VO₂ máx, consumo máximo de oxígeno.

* Valores de p de las comparaciones dentro de cada grupo respecto a sus valores basales (3 meses y 6 meses vs basal).

† Valores de p de las comparaciones de los distintos grupos de tratamiento respecto a los valores del grupo de TMH a los 3 y 6 meses.

Tabla 4. Objetivos primarios y secundarios del grupo de entrenamiento muscular funcional de miembros inferiores con los valores observados estratificados por visitas planeadas. Análisis univariado.

OBJETIVOS	EMF				
	Basal	3 meses	6 meses	p* 3 meses 6 meses	p† 3 meses 6 meses
n	15	15	15		
VO₂ máx mL/min/Kg	9,6±2,0	11,8±2,6	11,0±3,3	<0,001 <0,001	0,003 0,027
Test de 6 minutos m	278±70	310 ±51	305±81	<0,001 0,001	<0,001 <0,001
MLWHFQ	39,7±21,2	27,1±16,7	31,1±20,5	0,001 0,054	0,070 0,246
NT-proBNP pg/mL	567 (302-1583)	667 (247-1310)	672 (210-1918)	0,949 0,766	0,428 0,769
CA125 UI/mL	15,0 (8,0-19,0)	14,0 (10-16)	14,0 (10-17)	0,247 0,947	0,662 0,931
E/e'	20,5 (12-26,4)	15,7 (11,8-21,8)	17,2 (12,6-23,5)	<0,001 0,010	0,970 0,890
VAISC mL/m²	44±15	41±14	43±16	0,034 0,233	0,395 0,570

Las variables continuas se presentan como media ± DE o mediana (rango intercuartílico), según proceda.

CA125, antígeno carbohidrato 125; EMF, electroestimulación muscular funcional; MLWHFQ, puntuación Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NT-proBNP, fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B; VAISC, volumen de la aurícula izquierda ajustada por superficie corporal; VO₂ máx, consumo máximo de oxígeno.

* Valores de p de las comparaciones dentro de cada grupo respecto a sus valores basales (3 meses y 6 meses vs basal).

† Valores de p de las comparaciones de los distintos grupos de tratamiento respecto a los valores del grupo de TMH a los 3 y 6 meses.

Resultados

Tabla 5. Objetivos primarios y secundarios del grupo de tratamiento combinado (entrenamiento de la musculatura inspiratoria + entrenamiento muscular funcional de miembros inferiores) con los valores observados estratificados por visitas planeadas. Análisis univariado.

OBJETIVOS	EMI + EMF				
	Basal	3 meses	6 meses	p* 3 meses 6 meses	p† 3 meses 6 meses
n	16	16	16		
VO₂ máx mL/min/Kg	10,7±2,9	12,9±3,7	12,1±3,7	<0,001 <0,001	<0,001 0,003
Test de 6 minutos m	262±102	326±99	323±108	<0,001 0,001	<0,001 <0,001
MLWHFQ	34,9±21,6	19,8±14,6	25,3±14,1	<0,001 0,005	0,002 0,024
NT-proBNP pg/mL	767 (369-1974)	615 (344-1242)	1007 (306-2106)	0,444 0,129	0,496 0,461
CA125 UI/mL	17,5 (9,5-22,5)	17,0 (10,0-21,0)	21,0 (15,0-27,0)	0,278 0,067	0,547 0,552
E/e'	15,7 (13,4-21)	14,5 (11,4-19,9)	14,5 (10,1-16,6)	0,357 0,021	0,632 0,214
VAISC mL/m²	40±17	33±12	35±12	0,321 0,814	0,304 0,416

Las variables continuas se presentan como media ± DE o mediana (rango intercuartílico), según proceda.

CA125, antígeno carbohidrato 125; EMI entrenamiento de la musculatura inspiratoria; EMF, electroestimulación muscular funcional; MLWHFQ, puntuación Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NT-proBNP, fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B; VAISC, volumen de la aurícula izquierda ajustada por superficie corporal; VO₂ máx, consumo máximo de oxígeno.

** Valores de p de las comparaciones dentro de cada grupo respecto a sus valores basales (3 meses y 6 meses vs basal).*

† Valores de p de las comparaciones de los distintos grupos de tratamiento respecto a los valores del grupo de TMH a los 3 y 6 meses.

5.2 Objetivo primario

El objetivo primario de nuestro estudio fue evaluar los cambios en el VO₂ máx respecto a los valores basales (Δ -VO₂ máx) tanto a los 3 meses como a 6 meses en los cuatro brazos de tratamiento.

■ Análisis univariado

La Tablas 2-5 muestra las trayectorias de la media de VO₂ máx según los distintos grupos de tratamiento y los seguimientos (basal, 3 meses y 6 meses).

- Comparaciones intra grupos de tratamiento

En el análisis univariado de los cambios absolutos medios del VO₂ máx en las distintas estrategias, podemos apreciar que en el caso de TMH no se obtuvieron diferencias significativas en la media VO₂ máx a los 3 meses ni a los 6 meses ($p=0,012$ y $p=0,158$, respectivamente). En cambio, todos los brazos de entrenamiento (EMI, EMF y EMI+EMF) experimentaron un incremento significativo de la media de VO₂ máx tanto a los 3 meses como a los 6 meses respecto a sus valores basales.

En este análisis las variaciones medias del VO₂ máx a los 3 y 6 meses, respecto a sus valores basales fueron las siguientes: TMH (- 0,5 y -

Resultados

0,4 mL/min/Kg), EMI (+ 2,7 y + 1,8 mL/min/Kg), EMF (+ 2,2 y +1,4 mL/min/Kg) y EMI+EMF (+2,2 y + 1,4 mL/min/Kg).

- Comparaciones entre grupos de tratamiento

Todos los brazos de entrenamiento presentaron mejoría de la media de VO₂ máx en comparación con los respectivos valores del grupo asignado a TMH, tanto en el seguimiento de 3 meses como en el de 6 meses ($p < 0,03$ en todas las comparaciones).

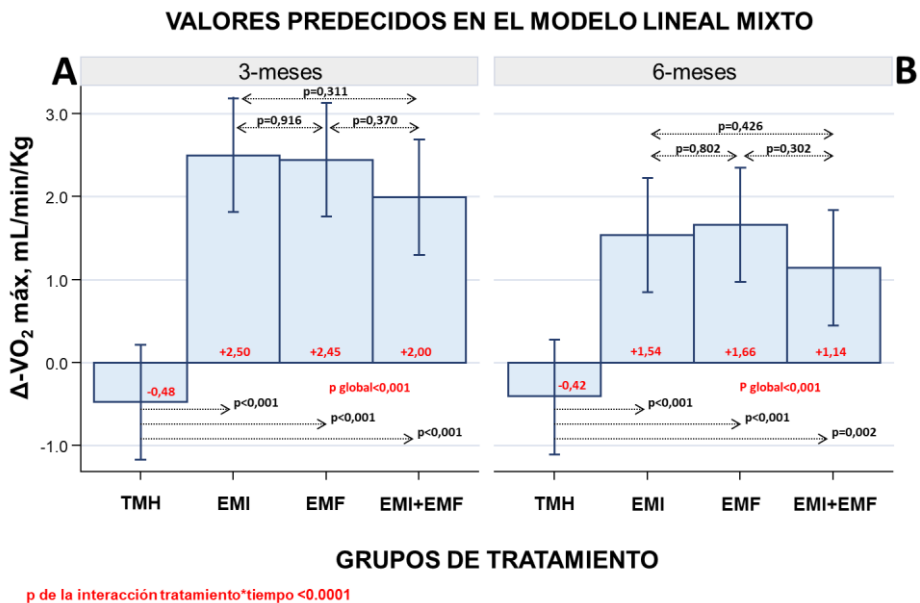
■ Modelo lineal mixto

- Comparación del Δ -VO₂ máx entre grupos de tratamiento

Empleando el cambio del VO₂ máx respecto a los valores basales (Δ -VO₂ máx) como variable dependiente, el modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM) mostró un incremento significativo del Δ -VO₂ máx en las 3 estrategias activas de tratamiento (EMI, EMF y EMI+EMF) tanto a los 3 meses como a los 6 meses (p global $< 0,0001$). Si tomamos como categoría de referencia el brazo que no realizó ninguno de los entrenamientos (TMH), la media de incremento del Δ -VO₂ máx a los 3 meses fue de 2,98, 2,93 y 2,47 mL/min/Kg en las tres estrategias de entrenamiento (EMI, EMF y EMI+EMF, respectivamente) con un valor de p global $< 0,001$; En la Figura 7A se representan gráficamente los

valores netos de la diferencia en el Δ -VO₂ máx de las tres estrategias activas respecto a los valores de TMH (-0,48 mL/min/Kg) y, por lo tanto, la diferencia neta de las 3 estrategias de entrenamiento es de: +2,50, +2,45 y +2,00 mL/min/Kg para EMI, EMF y EMI+EMF, respectivamente. Además, como también queda reflejado en la Figura 7A el Δ -VO₂ máx entre cada grupo de tratamiento activo de forma individual respecto a TMH y también como grupo respecto a TMH fue marcadamente significativa a los 3 meses (p individuales y global <0,001).

Figura 7 A-B. Cambios en el consumo máximo de oxígeno entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.



EMI, entrenamiento de la musculatura inspiratoria; EMF, electroestimulación muscular funcional; TMH, tratamiento médico habitual; Δ -VO₂ máx, cambio consumo máximo de oxígeno.

Resultados

Esta mejoría del Δ -VO₂ máx persistió, aunque de forma menos intensa, a los 6 meses (Figura 7B) con una diferencia del Δ -VO₂ máx (tomando como referencia el brazo de TMH) de 1,95, 2,08 y 1,56 mL/min/Kg en relación con EMI, EMF y EMI+EMF, respectivamente (p global < 0,001). Estos datos quedan representados gráficamente en forma de los valores netos de la diferencia en el Δ -VO₂ máx de las tres estrategias activas a los 6 meses respecto a los valores de TMH (-0,42 mL/min/Kg) y, por lo tanto, esta diferencia neta es de: +1,54, +1,66 y +1,14 mL/min/Kg para EMI, EMF y EMI+EMF, respectivamente.

Al comparar los tres brazos de entrenamiento entre sí, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el Δ -VO₂ máx a los 3 meses ni a los 6 meses (Figura 7A-B).

- Comparación del Δ -VO₂ máx intragrupos de tratamiento

En las comparaciones individuales de cada grupo respecto a sí mismo a los 3 meses vs 6 meses, se observó una disminución en los valores del Δ -VO₂ máx de -0,96 (p=0,002), -0,78 (p=0,011) y -0,85 (p=0,006) mL/min/Kg en las estrategias de EMI, EMF y EMI+EMF, respectivamente (valor de p global < 0,001); no se documentaron cambios significativos en el grupo de TMH [+ 0,06 (p=0,84)] entre los valores a los 3 meses y 6 meses.

Globalmente, el Δ -VO₂ máx de los brazos de entrenamiento a los 3 meses mostró ser diferente de forma significativa respecto al Δ -VO₂ máx a los 6 meses como se desprende por el valor de la interacción entre el tiempo y las visitas con una p global <0,0001. Por lo tanto, a los 6 meses existe una disminución significativa del Δ -VO₂ máx respecto a la evaluación a los 3 meses tras finalizar los entrenamientos.

5.3 Objetivos secundarios

5.3.1 Distancia recorrida en el test de 6 minutos

■ Análisis univariado

Las Tablas 2-5 muestran las trayectorias de la distancia recorrida en el test de 6 minutos según los grupos de tratamiento y los distintos seguimientos (basal, 3 meses y 6 meses)

- Comparaciones intra grupos de tratamiento

En las comparaciones de cada grupo respecto a sus valores basales, la distancia recorrida no se modificó en el grupo de TMH. En cambio, a los 3 meses apreciamos una mejoría significativa de la distancia recorrida en el test de 6 minutos en los 3 brazos activos de tratamiento. Por otra parte, a los 6 meses esta mejoría sólo se mantuvo en los grupos

Resultados

de EMF y EMI+EMF ($p < 0,05$ intra grupo) no siendo significativa en el caso del brazo asignado a EMI ($p = 0,303$).

- Comparaciones entre grupos de tratamiento

En relación con las comparaciones entre grupos respecto al grupo de TMH, todos los brazos de entrenamiento activo mostraron una mejoría significativa en la distancia recorrida en el test de 6 minutos tanto a los 3 meses como a los 6 meses ($p < 0,001$ intra grupos).

■ Modelo lineal mixto

- Comparaciones entre grupos de tratamiento

Tras realizar un modelo lineal mixto, empleando las diferencias crudas respecto a los valores basales a los 3 y 6 meses del Δ -test de 6 minutos, se documentó un aumento significativo a los 3 meses en la distancia recorrida en los tres brazos de tratamiento activo (+45,22 metros en EMI, +51,17 metros en EMF y +48,21 en EMI+EMF, $p < 0,001$ en todas las comparaciones). En la Figura 8A se representan los valores netos de la diferencia de las tres estrategias activas respecto a los valores de TMH (-6,05 metros) y, por lo tanto, la diferencia neta de las 3 estrategias de entrenamiento es de: +39,17, +45,12 y +42,26 metros para EMI, EMF y EMI+EMF, respectivamente.

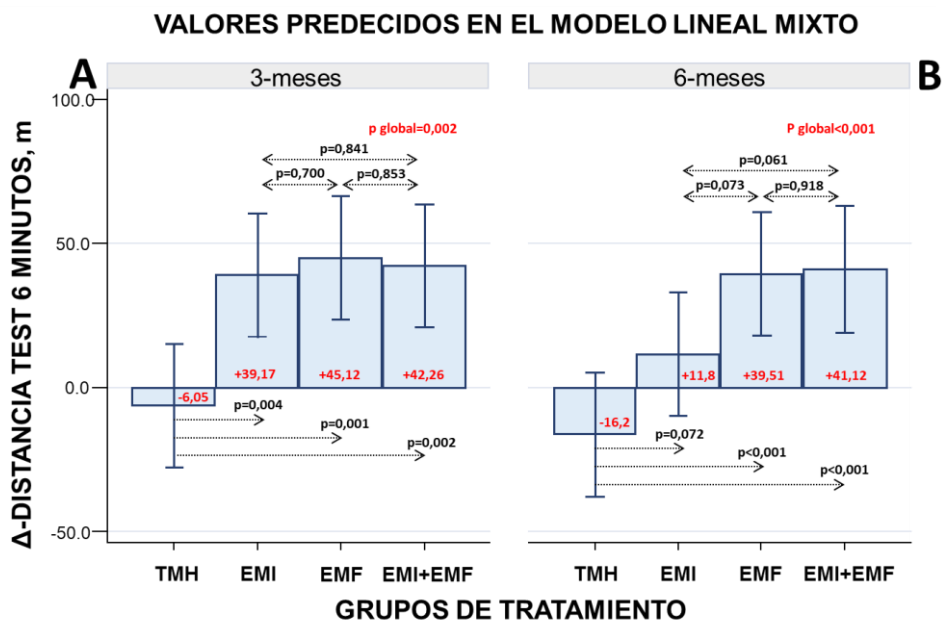
El incremento en la distancia recorrida a los 6 meses en el caso del grupo de EMI respecto a TMH quedó en el límite de la significación estadística ($p=0,07$) y permaneció claramente significativa en los pacientes aleatorizados al grupo de EMF y EMI+EMF (Figura 8B)

No se apreciaron diferencias en la comparación de las tres estrategias de entrenamiento entre sí a los 3 meses; en todas ellas, el incremento en la distancia recorrida se mantuvo aproximadamente en unos 40 metros excepto en el caso del TMH. (Figura 8A).

La comparación entre los grupos de entrenamiento a los 6 meses mostró una reducción del Δ -test de 6 minutos en el límite de la significación estadística exclusivamente en el grupo de EMI ($p=0,072$ respecto a EMF y $p= 0,061$ respecto a EMI+EMF); en cambio, el Δ -test de 6 minutos no se modificó en los grupos de EMF y EMI+EMF.

Resultados

Figura 8 A-B. Cambios en la distancia recorrida en el test de 6 minutos entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.



EMI, entrenamiento de la musculatura inspiratoria; EMF, electroestimulación muscular funcional; TMH, tratamiento médico habitual; Δ-distancia test de 6 minutos, cambio en la distancia recorrida en el test de 6 minutos.

- Comparaciones intra grupos de tratamiento

En cambio, sí se apreciaron diferencias en el Δ -test de 6 minutos entre los distintos grupos con una reducción del Δ -test de 6 minutos en la visita de los 6 meses respecto a la de 3 meses como se desprende del valor de p global de la interacción tratamiento y tiempo ($p=0,0002$).

5.3.2 Puntuación en el MLWHFQ

■ Análisis univariado

Las Tablas 2-5 muestra las trayectorias de la puntuación del MLWHFQ según los distintos grupos de tratamiento.

- Comparaciones intra grupos de tratamiento

En las comparaciones de cada grupo respecto a sus valores basales, la puntuación no se modificó en el grupo de TMH. En cambio, a los 3 meses apreciamos una mejoría significativa de la calidad de vida, evaluada por el MLWHFQ, en los 3 brazos activos de tratamiento ($p < 0,05$ en todas las comparaciones respecto a valores basales de cada grupo). Por otra parte, a los 6 meses esta mejoría sólo se mantuvo en los grupos de EMI y EMI+EMF ($p < 0,05$ intra-grupo) quedando en el límite de la significación en el caso de EMF ($p = 0,054$).

- Comparaciones entre grupos de tratamiento

En relación con las comparaciones entre grupos respecto al grupo de TMH, tanto EMI como EMI+EMF mostraron una mejoría en la calidad de vida a los 3 meses y a los 6 meses ($p < 0,05$ intra-grupos); la estrategia de EMF aislada no mostró modificaciones significativas en la

Resultados

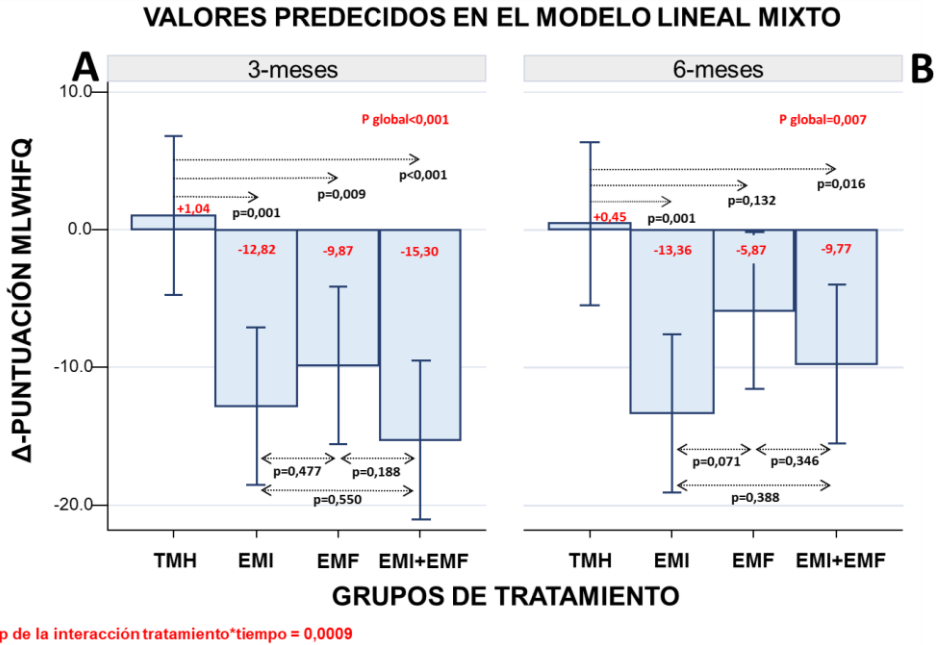
puntuación comparado con TMH, aunque quedó en el límite de la significación estadística a los 3 meses ($p=0,070$) (Tablas 2-5).

■ Modelo lineal mixto

- Comparaciones entre grupos de tratamiento

Tras realizar un modelo lineal mixto, empleando las diferencias crudas respecto a los valores basales a los 3 y 6 meses del Δ -MLWHFQ. Se documentó un descenso significativo a los 3 meses en la puntuación del Δ -MLWHFQ en los tres brazos de tratamiento activo, especialmente en el grupo de EMI+EMF (-13,85 puntos en EMI, -10,91 en EMF y -16,34 en EMI+EMF, $p<0,001$ en todas las comparaciones). En la Figura 9A-B se representan los valores netos de las tres estrategias activas respecto a los valores de TMH y, por lo tanto, la diferencia neta de las 3 estrategias de entrenamiento a los 3 meses es de: -12,82, -9,87 y -15,30 puntos para EMI, EMF y EMI+EMF, respectivamente.

Figura 9 A-B. Cambios en la puntuación del cuestionario de Minnesota entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.



EMI, entrenamiento de la musculatura inspiratoria; EMF, electroestimulación muscular funcional; TMH, tratamiento médico habitual; Δ-MLWHFQ, cambio en la puntuación en el cuestionario de Minnesota.

En el seguimiento de 6 meses, la mejoría respecto a TMH permaneció significativa en el caso de EMI y EMI+EMF, aunque con una menor magnitud (-13,36 y -9,77 puntos netos, respectivamente y $p < 0,05$ en ambos). En cambio, a los 6 meses la comparación del Δ-MLWHFQ en

Resultados

el caso de EMF respecto a TMH no consiguió significación estadística ($p=0,132$) de forma individual (Figura 9B).

Además, de forma global, las comparaciones de los tres brazos obtuvieron una reducción significativa en la puntuación del Δ -MLWHFQ respecto a la estrategia de TMH tanto a los 3 como 6 meses ($p_{\text{global}} < 0,001$ y $p_{\text{global}} = 0,007$, respectivamente).

- Comparaciones intra grupos de tratamiento

Por otra parte, las estrategias de forma global a los 3 y 6 meses mostraron ser diferentes de forma significativa como queda reflejado por el valor de p_{global} ($p=0,0009$) obtenido de la interacción entre el tratamiento y las visitas; existe, por lo tanto, un empeoramiento de la puntuación de calidad de vida a los 6 meses respecto a los 3 meses.

5.3.3 Parámetros analíticos

■ Análisis univariado

Las Tablas 2-5 muestran las variaciones de las medianas del NT-proBNP y CA125 basales, a los 3 meses y 6 meses, así como estratificadas en función de la estrategia de tratamiento empleada.

- Comparaciones intra grupos de tratamiento

En el caso del NT-proBNP, no se apreciaron reducciones de su mediana en el seguimiento de 3 y 6 meses respecto a sus valores basales con la excepción del grupo asignado a EMI; en el grupo de EMI a los 3 meses la reducción de la mediana de NT-proBNP se estimó en el límite de la significación estadística ($p=0,05$) y a los 6 meses sí que presentó una reducción significativa ($p=0,022$) respecto sus valores basales de NT-proBNP.

En el caso del CA 125 no se apreciaron modificaciones significativas en ninguno de los 4 grupos de tratamiento a los 3 meses ni a los 6 meses.

- Comparaciones entre grupos de tratamiento

La comparación de los 3 brazos de entrenamiento respecto a TMH a los 3 y 6 meses no mostró variaciones significativas en los niveles de NT-proBNP ni CA125.

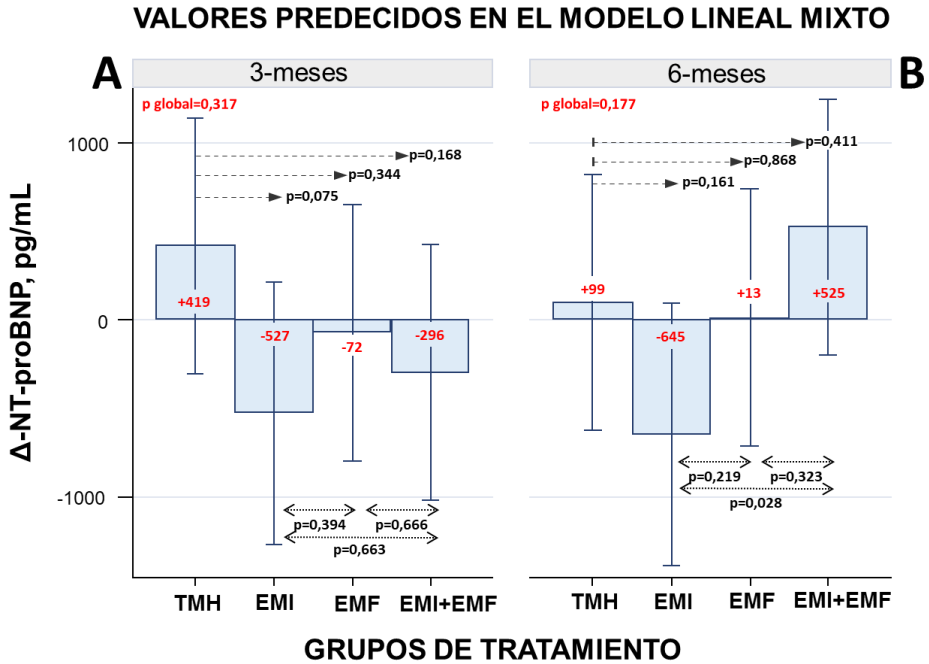
Resultados

■ Modelo lineal mixto

- Comparaciones entre grupos de tratamiento

El análisis inferencial (Figura 10A-B) mostró una reducción del Δ -NT-proBNP en el límite de la significación estadística de forma exclusiva al comparar a la estrategia de EMI vs TMH ($p=0,075$) en la visita de los 3 meses; en cambio, el descenso del Δ -NT-proBNP en el caso de EMF y EMI+EMF respecto a TMH no objetivó diferencias significativas ($p=0,344$ y $p=0,168$, de forma respectiva). A los 6 meses, ninguna de las estrategias de entrenamiento mostró una reducción significativa del Δ -NT-proBNP respecto a TMH. La comparación intragrupos de tratamiento activo, sólo mostró de forma aislada, diferencias de las cifras de Δ -NT-proBNP entre el grupo de EMI y EMI+EMF ($p=0,028$) exclusivamente en la visita de los 6 meses.

Figura 10 A-B. Cambios en los valores del fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.



*p de la interacción tratamiento*tiempo = 0,1272*

EMI, entrenamiento de la musculatura inspiratoria; EMF, electroestimulación muscular funcional; TMH, tratamiento médico habitual; Δ-NT-proBNP, cambio en los valores del fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B.

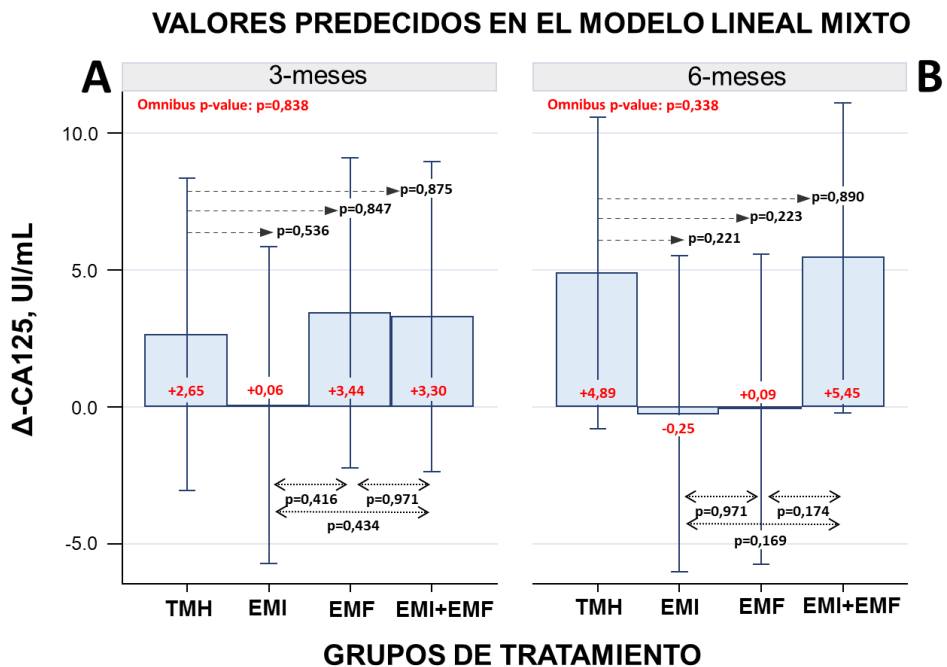
En el caso del Δ -CA125 no se apreciaron diferencias significativas en ninguno de los brazos de tratamiento activo respecto a TMH ni en los distintos grupos de tratamiento entre sí, en ningún momento del seguimiento (Figura 11A-B).

Resultados

- Comparaciones intra grupos de tratamiento

No se apreciaron diferencias en el efecto global de las estrategias entre los dos periodos evaluados (3 y 6 meses) tanto en el caso del Δ -NT-proBNP (p global=0,1272) como en el caso del Δ -CA125 (p global=0,7069).

Figura 11 A-B. Cambios en los valores del antígeno carbohidrato 125 entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.



p de la interacción tratamiento*tiempo = 0,7069

EMI, entrenamiento de la musculatura inspiratoria; EMF, electroestimulación muscular funcional; TMH, tratamiento médico habitual; Δ -CA125, cambio en los valores del antígeno carbohidrato 125.

5.3.4 Parámetros ecocardiográficos

■ Análisis univariado

Las Tablas 2-5 muestran las variaciones de las medianas del E/e' y medias de VAIsC basales, a los 3 meses y 6 meses, así como estratificadas en función de la estrategia de tratamiento empleada.

- Comparaciones intra grupos de tratamiento

El grupo de EMI presentó una ligera mejoría de los valores del E/e' a los 3 meses ($p=0,002$) respecto a sus valores basales que no se mantuvieron a los 6 meses ($p=0,076$). El grupo de EMF mejoró los valores de E/e' tanto a los 3 meses ($p<0,001$) como a los 6 meses ($p=0,010$) y el grupo de EMI+EMF sólo mostró una discreta mejoría en la comparación de los 6 meses. El grupo de TMH no mejoró el cociente E/e' a los 3 meses ni a los 6 meses respecto a sus valores basales.

En el caso del VAIsC, no se obtuvieron modificaciones en el grupo de TMH; el grupo de EMI de forma aislada a los 6 meses presentó una reducción significativa del VAIsC; el grupo de EMF redujo de forma discreta el VAIsC a los 3 meses ($p=0,034$) pero no se mantuvo en el seguimiento de 6 meses. Finalmente, el grupo de EMI+EMF no presentó diferencias significativas en el VAIsC a los 3 meses ni a los 6 meses.

Resultados

- Comparaciones entre grupos de tratamiento

Comparado con la estrategia de TMH, ninguno de los 3 brazos de tratamiento activo mostró una mejoría de la mediana de E/e' ni en los valores medios del VAIsC a los 3 meses ni a los 6 meses. La única excepción es el VAIsC a los 6 meses en el grupo de EMI que mostró una discreta reducción de forma aislada respecto a TMH.

■ Modelo lineal mixto

- Comparaciones entre grupos de tratamiento

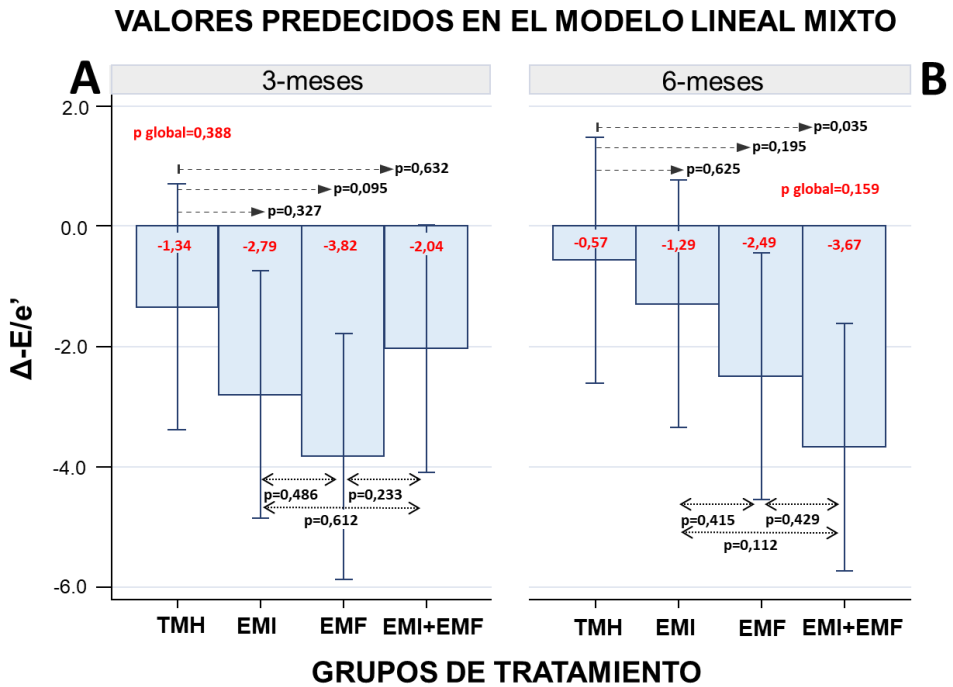
En comparación con el TMH, el análisis empleando el modelo lineal mixto no mostró ningún efecto discernible en el Δ -E/e' de los grupos activos de entrenamiento respecto a TMH en la visita de los 3 meses ni en la de 6 meses; sólo se obtuvo una reducción de forma aislada en el caso de EMI+EMF a los 6 meses respecto a TMH (Figura 12).

Además, el Δ -E/e' en las comparaciones entre las 3 estrategias de entrenamiento no mostraron diferencias significativas en ningún momento del seguimiento (Figura 12A-B).

En lo que respecta al VAIsC (Figura 13A), el Δ -VAIsC a los 3 meses no mostró cambios significativos en ninguno de los brazos de tratamiento activo en comparación con TMH. En la Figura 13B, a los 6

meses y comparado con TMH, de forma aislada sólo se apreciaron diferencias significativas en el grupo asignado a EMI (-9,2; p=0,005).

Figura 12 A-B. Cambios en los valores del E/e' entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.



p de la interacción tratamiento*tiempo = 0,1004

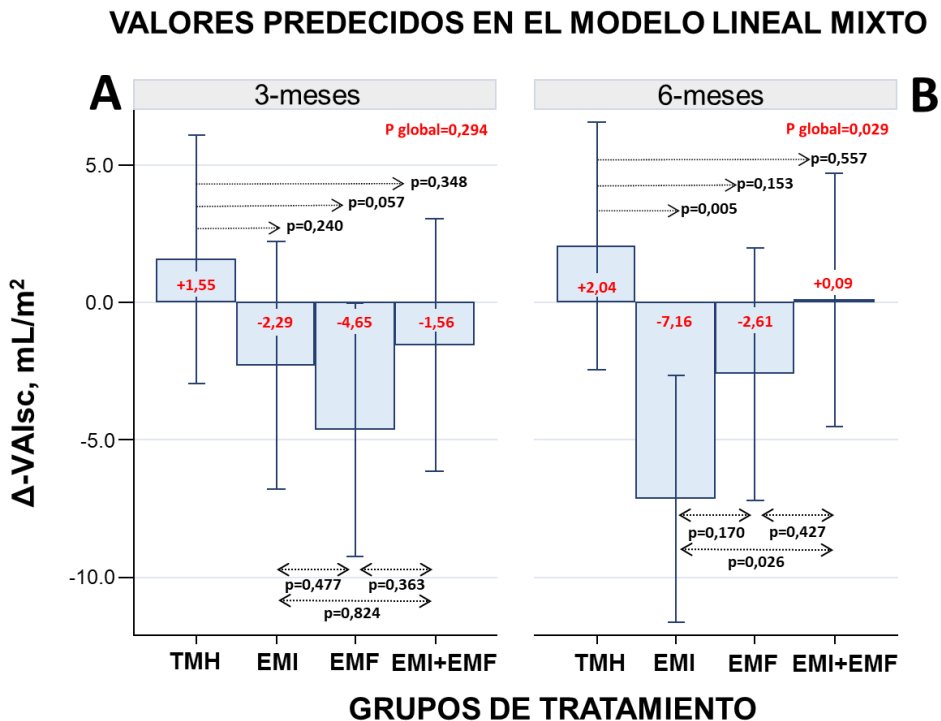
EMI, entrenamiento de la musculatura inspiratoria; EMF, electroestimulación muscular funcional; TMH, tratamiento médico habitual; Δ-E/e', cambio en los valores del cociente E/e'.

Resultados

- Comparaciones intra grupos de tratamiento

No se apreciaron diferencias en el efecto global de las estrategias entre los dos periodos evaluados (3 y 6 meses) en el caso del Δ -E/e' (p global=0,388). En el caso del Δ -VAIsc presentó una significación estadística límite (p global=0,0496).

Figura 13 A-B. Cambios en los valores del volumen de la aurícula izquierda ajustados por superficie corporal entre los grupos de tratamiento y visitas a 3 y 6 meses.



p de la interacción tratamiento*tiempo = 0,0496

EMI, entrenamiento de la musculatura inspiratoria; EMF, electroestimulación muscular funcional; TMH, tratamiento médico habitual; Δ -VAIsc, cambio en los valores del volumen de la aurícula izquierda ajustados por superficie corporal.

5.3.5 Seguridad

En el seguimiento de 6 meses, acontecieron tres éxitus y ocho episodios de IC (dos de ellos no precisando de ingreso hospitalario). La comparación entre grupos del objetivo combinado muerte u hospitalización, no presentó diferencias significativas ($p=0,44$).

Resultados

6. DISCUSIÓN

Discusión

En este ensayo clínico aleatorizado, los tres brazos de tratamiento activo (EMI, EMF y EMI+EMF) experimentaron una mejoría significativa a los 3 meses en parámetros de capacidad funcional como son el VO₂ máx y la distancia recorrida en el test de 6 minutos, así como en parámetros de calidad de vida (MLWHFQ). El valor del VO₂ máx se redujo a los 6 meses, pero persistió significativo. En el caso de la distancia recorrida en el test de 6 minutos, todas las estrategias activas excepto el EMI, que quedó en el límite de la significación estadística, mostraron mejoría respecto a los valores basales a los 6 meses. Los efectos beneficiosos sobre la calidad de vida persistieron a los 6 meses sólo en los grupos de EMI y EMI+EMF. En cambio, no se apreciaron modificaciones significativas de forma consistente en las determinaciones de parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica ni en biomarcadores a los 3 meses ni a los 6 meses.

El ensayo clínico TRAINING-HF representa hasta la fecha, el primer ensayo clínico en pacientes con ICFSp que específicamente ha evaluado el efecto del EMI, EMF y su combinación en relación con la mejoría de capacidad funcional tras un periodo corto y medio de seguimiento. Globalmente, nuestros resultados resaltan la eficacia del

Discusión

EMI, EMF y su combinación en la mejoría de la capacidad funcional en pacientes con ICFSp.

Terapias físicas en la ICFSp

■ Ejercicio físico: Los pacientes con ICFSp habitualmente presentan una mayor edad con un predominio del sexo femenino y una elevada prevalencia de comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares como son la obesidad, alteraciones del equilibrio y/o limitaciones ortopédicas^{12,15,19}. Esta constelación de comorbilidades presenta un importante papel promoviendo la inactividad física con el consiguiente decondicionamiento y pérdida de masa muscular^{51,127} que finalmente se traduce en un severo deterioro de la capacidad funcional de estos pacientes. El entrenamiento físico aeróbico en un estudio reciente de Kitzman et al.⁹⁸ ha demostrado mejoría de la capacidad funcional en pacientes sexagenarios y obesos con ICFSp. En cambio, la factibilidad de programas convencionales de rehabilitación cardíaca en pacientes de mayor edad y con ICFSp más avanzada es cuestionable. En este sentido, los datos de registros actuales muestran que estos pacientes presentan una menor probabilidad de ser remitidos a programas convencionales de rehabilitación cardíaca tras un ingreso por IC¹²⁸.

■ EMI: En un estudio piloto previo de 26 pacientes con ICFSp sintomática¹²¹, nuestro grupo demostró que un protocolo de baja intensidad de EMI se asociaba a una mejoría significativa de la capacidad funcional y calidad de vida. Los resultados del estudio TRAINING-HF no sólo confirman los hallazgos del estudio piloto (magnitud de mejoría del Δ -VO₂ máx a los 3 meses similar entre ambos estudios [+2,7 y + 2,9 mL/min/Kg, respectivamente]) sino que además estos beneficios se mantienen, aunque en menor cuantía, en el seguimiento a los 6 meses (+1.8 mL/min/Kg). Además, debemos destacar que el efecto beneficioso obtenido con el EMI sobre el VO₂ máx es equiparable con los hallazgos publicados en pacientes con ICFSr¹¹⁶⁻¹¹⁸.

■ EMF: Hasta la fecha, sólo existe en la literatura un ensayo clínico que ha analizado los efectos del EMF en pacientes con ICFSp¹¹⁴. Karavidas et al. incluyeron un total de 30 pacientes con una media de edad de 69 ± 8 años; estos autores reportaron, tras un periodo de entrenamiento de EMF de 6 semanas, mejoría en la capacidad funcional (evaluada mediante el test de 6 minutos), calidad de vida y función endotelial sin modificaciones en los niveles de biomarcadores ni parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica. Nuestros resultados se sitúan en la misma línea que el estudio de Karavidas et al. y

Discusión

además permiten ampliar los beneficios de la EMF en relación con la mejoría de la capacidad funcional a un subgrupo de pacientes con mayor edad y severidad de ICFSp. Adicionalmente, debemos destacar que nuestro estudio es el único que ha valorado la capacidad funcional de forma objetiva mediante la determinación del VO₂ máx. Por otra parte, los resultados obtenidos en ambos ensayos clínicos en cuanto a mejoría de la capacidad funcional son superponibles a los publicados en pacientes con ICFSr y que reciben un entrenamiento mediante la misma modalidad de EMF (programa de corta duración con un tiempo de estimulación total < 30 horas)¹²⁹.

■ Terapia combinada EMI+EMF: El entrenamiento combinado mejoró el VO₂ máx durante el seguimiento, pero no demostró superioridad respecto a EMI o EMF de forma aislada. Esta ausencia de efecto sinérgico con la terapia combinada sugiere que, en pacientes con ICFSp avanzada, podría existir un margen limitado de mejoría con estos protocolos de entrenamiento. Por lo tanto, postulamos que una vez que se alcanza este umbral de mejoría con el EMI o EMF, no se obtendrían beneficios adicionales con su combinación. En otro contexto clínico distinto, un ensayo clínico aleatorizado¹³⁰ estudió recientemente la combinación de entrenamiento físico aeróbico convencional (20 sesiones)

y EMF (20 sesiones) en pacientes con ICFSr (n = 91); los resultados de este ensayo clínico no demostraron beneficio adicional en el Δ -VO₂ máx y calidad de vida en el grupo de EMI + entrenamiento físico aeróbico respecto al grupo entrenamiento físico aeróbico aislado.

Plausibilidad biológica

El objetivo de nuestro estudio no fue evaluar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes responsables de la mejoría de la capacidad funcional en pacientes con ICFSr sometidos a entrenamiento con EMI o EMF. En cambio, estudios previos nos permiten postular posibles mecanismos que expliquen los potenciales efectos beneficiosos sobre la capacidad funcional del EMI y EMF. Entre ellos, se incluyen: a) el retraso en el desarrollo de fatiga de la musculatura diafragmática que conduce a una reducción en el reclutamiento de la musculatura respiratoria accesoria y, finalmente, a una mejoría en la eficiencia ventilatoria^{116,131}; b) atenuación del metaboreflejo tanto de la musculatura esquelética de miembros inferiores como de la musculatura respiratoria⁴⁹; c) aumento de la fuerza y masa muscular, así como mejoría en su capacidad oxidativa aeróbica^{113,132}; y d) mejoría en la función endotelial¹¹⁴.

Por otra parte, no se han documentado cambios estructurales y/o funcionales a nivel cardiaco a los que se puedan atribuir los efectos

Discusión

beneficiosos de estas estrategias terapéuticas^{114,121}. En nuestro estudio, a pesar de la mejoría de la capacidad funcional y calidad de vida, no se pudieron documentar cambios sustanciales en parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica (relación E/e' y VAIs) ni biomarcadores (NT-proBNP y CA125). Por este motivo, postulamos que la mejoría de factores extracardiacos/periféricos, no directamente relacionados con la mejoría de la función cardiaca, podrían desempeñar un importante papel en el efecto beneficioso del EMI y EMF en estos pacientes.

Importancia de la capacidad funcional

El tratamiento farmacológico convencional (IECAS/ARA II, β -bloqueantes, antagonistas de la aldosterona) empleado en pacientes con ICFSr ha demostrado una clara mejoría pronóstica en cuanto a ingresos por IC y mortalidad. En cambio, el tratamiento con estos mismos grupos farmacológicos en pacientes con ICFSp hasta la fecha no se ha traducido de forma consistente en una mejoría pronóstica⁶¹⁻⁶⁷. Por lo tanto, un aspecto fundamental en su tratamiento podría ser el alivio de los síntomas y la mejora de la capacidad funcional que es la que limita las actividades de la vida diaria. Por todo ello, la investigación de terapias que puedan

favorecer la mejoría de la tolerancia al ejercicio es clave siendo ésta un objetivo terapéutico esencial en el abordaje del síndrome de la ICFSp.

El principal síntoma de los pacientes con ICFSp es la severa limitación de la capacidad funcional y tolerancia al ejercicio que conlleva a un deterioro de su calidad de vida incluso en pacientes estables y euvolémicos. La determinación de la capacidad funcional de forma objetiva mediante ergoespirometría cada vez está cobrando mayor relevancia en el seno de las enfermedades cardiovasculares e insuficiencia cardiaca con especial interés en su estratificación de riesgo e impacto pronóstico¹³³⁻¹³⁸. De hecho, Shafiq et al.¹³⁶ realizaron un estudio retrospectivo de 173 pacientes con ICFSp y analizaron el valor de la capacidad funcional determinada mediante ergoespirometría en la predicción del evento combinado de mortalidad y/o trasplante cardiaco. En este estudio, el porcentaje predicho de VO₂ máx ajustado por edad, sexo y superficie corporal (pp-VO₂ máx) se mostró como el mayor predictor de eventos siendo el segundo mejor predictor el VO₂ máx. Además, recientemente nuestro grupo¹³⁷ estudió el valor pronóstico de la capacidad funcional en un total de 74 pacientes con ICFSp tras una mediana de seguimiento de 276 días (RIC 153-1231) y durante el que se registraron 84 hospitalizaciones por cualquier causa de 31 pacientes

Discusión

(41,9%) y 15 éxitos (20,3%). En dicho estudio se observó que el pp-VO2 máx se asociaba de forma independiente y lineal con el riesgo de ingresos recurrentes por todas las causas y se estimó que una reducción del 10% del pp-VO2 máx incrementaba el riesgo de ingresos recurrentes en un 32% (IRR = 1,32; IC 95%, 1,03-1,68; p = 0,028).

La importancia de la actividad física y capacidad funcional también se ha puesto de manifiesto en la cohorte americana del estudio TOPCAT¹³⁹ que incluyó un total de 1751 pacientes con ICFSp. En este estudio se determinó la actividad física basal informada por los pacientes y se estratificó en pobre (75%), intermedia (14%) e ideal (11%) según los criterios de la *American Heart Association*; tras una mediada de seguimiento de 2,4 años el análisis multivariado mostró que los grupos de actividad física pobre e intermedia respecto al ideal se asociaban con un mayor riesgo de hospitalizaciones por IC (HR 1,93; CI 95%, 1,16-3,22; HR 1,84; CI 95%, 1,02-3,31) mortalidad cardiovascular (HR 4,36; CI 95%, 1,37-13,83; HR 4,05; CI 95%, 1,17-14,04) y mortalidad por todas las causas (HR 2,95; CI 95%, 1,44-6,02; HR 2,05; CI 95%, 0,90-4,67).

El test de 6 minutos es una alternativa simple y de bajo coste para la evaluación de la capacidad aeróbica submáxima y que probablemente se aproxima más a la capacidad para la realización de actividades de la

vía diaria y reducción de calidad de vida. En cambio, en pacientes con ICFSp avanzada podría representar incluso un esfuerzo máximo. Escasos estudios han analizado específicamente la correlación de la distancia recorrida en el test de 6 minutos con las variables obtenidas en la ergoespirometría; entre ellos debemos destacar el realizado por Guazzi et al.¹⁴⁰ que estudió 42 pacientes con ICFSp con buena clase funcional y edad no avanzada ($61,1 \pm 11,7$ años) donde el test de 6 minutos se correlacionó de forma moderada con el VO₂ máx ($r = 0,788$; $p < 0,001$). De forma más reciente, Palau et al.¹⁴¹ ampliaron los resultados a una población con mayor comorbilidad, edad avanzada e ICFSp moderada/severa donde la distancia recorrida en el test de 6 minutos fue la que se correlacionó más intensamente con el VO₂ máx ($r = 0,85$; $p < 0,01$); estos hallazgos son compatibles con el concepto de que los pacientes con ICFSp más evolucionada se ejercitan principalmente en un metabolismo anaerobio y se aproximan o alcanzan el VO₂ máx durante el test de 6 minutos.

Por lo tanto, y desde un punto de vista teórico, aquellas estrategias terapéuticas que fueran capaces de mejorar la capacidad funcional podrían presentar beneficios a nivel pronóstico en pacientes con ICFSp.

Discusión

Implicaciones clínicas y pronósticas

Hasta la fecha no existe evidencia acerca del valor pronóstico de la mejora de la capacidad funcional tras entrenamiento con EMI o EMF en pacientes con ICFSp. En cambio, sólo disponemos de un único estudio en pacientes con ICFSr desarrollado por el grupo de Parissis et al.¹¹² en el que se demostró que la EMF no sólo mejoraba la capacidad funcional y calidad de vida, sino que adicionalmente esto se traducía en resultados pronósticos a medio plazo. Este último estudio incluyó 120 pacientes con ICFSr que fueron aleatorizados a 6 semanas de EMF o placebo; tras un periodo de seguimiento de 19 meses el grupo asignado a EMF presentó una reducción significativa del riesgo de hospitalización por IC (HR 0,22, CI 95% 0,1-0,46; $p < 0,001$) sin cambios en la mortalidad.

Tanto el EMI como la EMF se caracterizan por ser intervenciones terapéuticas simples, de bajo coste y seguras que tras un periodo corto de entrenamiento pueden implementarse de forma domiciliaria. En relación con nuestros hallazgos, el EMI domiciliario y el programa de EMF son alternativas apropiadas, factibles y efectivas con el objetivo de mejorar la capacidad funcional y calidad de vida en pacientes con ICFSp. De forma adicional, estas estrategias pueden emplearse como “terapias puente” a los programas de rehabilitación cardíaca convencionales.

Limitaciones del estudio

Se pueden señalar varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio unicéntrico con un número reducido de pacientes y donde la generalización de los resultados a otras poblaciones puede verse limitada. En segundo lugar, es posible que una baja potencia estadística pueda explicar los resultados negativos en los objetivos de las variables ecocardiográficas y analíticas. En tercer lugar, la aplicabilidad de los resultados puede no ser extrapolable de forma directa a pacientes con formas más incipientes de ICFSp. En cuarto lugar, el brazo control de TMH no recibió entrenamiento con niveles subterapéuticos de EMI o EMF. Finalmente, no se han explorado los efectos a largo plazo (> 6 meses) en relación con la capacidad funcional y pronóstico.

Discusión

7. CONCLUSIONES

Conclusiones

En este ensayo clínico aleatorizado (TRAINING-HF) que incluyó pacientes con ICFSp y reducción de la capacidad aeróbica podemos extraer las siguientes conclusiones:

1- Un programa de 3 meses de EMI, EMF o la combinación de ambos se ha asociado a una mejoría significativa en la capacidad funcional y calidad de vida a corto y medio plazo.

2- Los efectos beneficiosos sobre la capacidad funcional y calidad de las distintas modalidades de entrenamiento se reducen parcialmente tras el cese de las intervenciones, aunque persisten significativas respecto a los valores basales y respecto al grupo de TMH.

3- La terapia combinada no demostró superioridad respecto a EMI o EMF de forma aislada en nuestra muestra de pacientes.

4- Se precisan estudios adicionales para la confirmación de los resultados y elucidar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes responsables de estos beneficios.

5- Por otra parte, tanto el EMI como el EMF podrían generalizarse como terapias no farmacológicas efectivas y prometedoras dentro de los programas de rehabilitación cardiaca en la ICFSp.

Conclusiones

8. ANEXO 1

Anexo 1

Trial Designs

Inspiratory Muscle Training and Functional Electrical Stimulation for Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Study Design of a Prospective Randomized Controlled Trial

Patricia Palau, MD; Eloy Domínguez, MD; Laura López, MD; Raquel Heredia, MD; Jessika González, MD; Jose María Ramón, BSN; Pilar Serra, MD; Enrique Santas, MD; Vicente Bodí, MD; Juan Sanchis, MD; Francisco J. Chorro, MD; Julio Núñez, MD
 Cardiology Department (Palau), Hospital de La Plana, Universitat Jaume I, Castellón, Spain; Cardiology Department (Domínguez), Hospital General de Castellón, Universitat Jaume I, Castellón, Spain; Department of Physiotherapy (López, Serra), Universitat de València, Valencia, Spain; Cardiology Department (Heredia, González, Ramón, Santas, Bodí, Sanchis, Chorro, Núñez) Hospital Clínico Universitario-INCLIVA, Universitat de València, Valencia, Spain

Address for correspondence:
 Patricia Palau, MD
 Cardiology Department
 Hospital de La Plana
 Carretera de Vila-real a Burriana, km.
 0.5
 12540 Vila-real (Castellón), Spain
 patri.palau@gmail.com

ABSTRACT

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) has become the most prevalent form of heart failure in developed countries. Regrettably, there is no evidence-based effective therapy for HFpEF. We seek to evaluate whether inspiratory muscle training, functional electrical stimulation, or a combination of both can improve exercise capacity as well as left ventricular diastolic function, biomarker profile, quality of life (QoL), and prognosis in patients with HFpEF. A total of 60 stable symptomatic patients with HFpEF (New York Heart Association class II–III/IV) will be randomized (1:1:1) to receive a 12-week program of inspiratory muscle training, functional electrical stimulation, a combination of both, or standard care alone. The primary endpoint of the study is change in peak exercise oxygen uptake; secondary endpoints are changes in QoL, echocardiogram parameters, and prognostic biomarkers. As of March 21, 2016, thirty patients have been enrolled. Searching for novel therapies that improve QoL and autonomy in the elderly with HFpEF has become a health care priority. We believe that this study will add important knowledge about the potential utility of 2 simple and feasible physical interventions for the treatment of advanced HFpEF.

This work was supported in part by grants from Sociedad Española de Cardiología, Investigación Clínica en Cardiología, Grant SEC 2015; and Red de Investigación Cardiovascular, Programa 7 (RD12/0042/0010) and PIE15/00013.

Study investigators, IMT-FES 01: Patricia Palau, MD; Eloy Domínguez, MD; Laura López, MD; Raquel Heredia, MD; Jessika González, MD; Jose María Ramón, BSN; Pilar Serra, MD; Enrique Santas, MD; Vicente Bodí, MD; Juan Sanchis, MD; Francisco J. Chorro, MD; Julio Núñez, MD. Ethics Committee: Antonio Peláez, MD; Manuel Labiós, MD. Data Monitoring Committee: Vicente Bertomeu-González, MD; Alberto Cordero, MD. Clinical Events Committee: Maria José Bosch, MD; Lorenzo Fácila, MD.

Trial registration: <http://www.ClinicalTrials.gov> NCT02638961.

The authors have no other funding, financial relationships, or conflicts of interest to disclose.

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Introduction

Heart failure (HF) constitutes a major cause of morbidity and mortality worldwide.¹ More than 50% of patients with HF have preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF), which is especially common in the elderly, women, and highly comorbid patients.^{2,3} Although the associated morbidity and mortality seems to be equal to or even greater than that associated with HF with reduced ejection fraction (HFrEF),^{4–6} contemporary evidence-based therapy has failed to demonstrate a substantial improvement in prognosis and symptoms in HFpEF.^{7–13}

Along this line, current evidence in HFrEF supports the beneficial effect of physical therapies on soft endpoints, such as exercise capacity and quality of life (QoL), as well as major clinical outcomes, including HF-related readmissions and the composite of cardiovascular death and HF hospitalization.^{14–16} Regrettably, the evidence endorsing the feasibility and clinical utility of physical therapies in HFpEF is small or even absent, particularly in patients with advanced disease.¹⁷ The purpose of this randomized controlled trial is to evaluate the effect of inspiratory muscle

Received: February 4, 2016
 Accepted with revision: April 15, 2016

Clin. Cardiol. 39, 8, 433–439 (2016) 433
 Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)
 DOI:10.1002/clc.22555 © 2016 Wiley Periodicals, Inc.

Table 1. Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Previous history of symptomatic HF of NYHA functional class \geq II	Could not perform a valid baseline exercise test
Normal LVEF: (1) LVEF >0.50 by Simpson method; (2) end-diastolic diameter <60 mm or end-diastolic volume <97 mL/m ²	Significant primary moderate to severe valvular disease
Structural heart disease according to ESC criteria ¹⁸ : (1) LVH/LA enlargement and/or (2) diastolic dysfunction estimated by 2D echocardiography	ACS or cardiac surgery within the previous 3 months; signs or symptoms of ischemia, ventricular or uncontrolled arrhythmias, or uncontrolled BP during cardiopulmonary exercise testing
Previous admission for acute HF	Significant primary pulmonary disease, including PAH, chronic thromboembolic pulmonary disease, or COPD
Clinical stability, without hospital admissions in past 3 months	Any other comorbidity with life expectancy <1 year

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; BP, blood pressure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ESC, European Society of Cardiology; HF, heart failure; LA, left atrial; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVH, left ventricular hypertrophy; NYHA, New York Heart Association; PAH, pulmonary arterial hypertension.

training (IMT) and functional muscular electrical stimulation (FES) on functional capacity and other surrogates of severity in patients with moderate to severe HFpEF.

The primary endpoint of the study is 3-month and 6-month absolute change in peak oxygen uptake (peak VO₂). The secondary endpoints are (1) 3-month and 6-month absolute changes in echocardiographic parameters (E/E' ratio and left atrial volume index); (2) 3-month and 6-month absolute change in QoL, assessed by the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHF); and (3) 3-month and 6-month absolute changes in prognostic biomarkers (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide [NT-proBNP] and serum carbohydrate antigen 125 [CA125]).

Safety endpoints include number of episodes of hospitalization for acute HF, number of episodes of worsening HF not requiring hospitalization, and mortality rate at 6 months.

Methods

Study Design

This study is designed as a prospective, randomized, controlled, 4-arm efficacy trial. The population includes patients with the diagnosis of HFpEF according to criteria of the European Society of Cardiology (ESC)¹⁸ and New York Heart Association (NYHA) functional class II–III/IV. A computer-generated randomization sequence previously designed will be used to allocate participants (in a 1:1:1:1 ratio) to receive either (1) a home-based 12-week program of IMT; (2) a 12-week program of FES of the lower-limb muscles; (3) a combination of IMT and FES (IMT + FES); or (4) standard treatment (ST) alone. The study will be conducted in a single center in Spain. Discounting the time due to staggered entry, the total duration of a patient's follow-up will be 6 months from first to last visit. All patients will provide signed informed consent before randomization. The protocol already has been approved by the research ethics committee of our center, in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and national regulations. No specific substudies are planned.

Population Sampling

Candidate patients will be selected from the HF outpatient clinics of the Hospital Clínico Universitario de Valencia. All

patients will be given standard medical treatment, advice on the general recommendation of regular aerobic exercise according to current guidelines,¹⁸ and a HF educational program. All patients will be instructed to self-report regular physical activity on a diary card. Inclusion and exclusion criteria are summarized in Table 1.

Patient enrollment began in September 2015. As of March 21, 2016, thirty patients had been enrolled in the study. Baseline characteristics of enrolled patients are summarized in Table 2.

Interventions

After reviewing the inclusion/exclusion criteria and signing the informed-consent form, participants will undergo a comprehensive medical history, physical examination, anthropometry, and examination tests performed by 2 cardiologists blinded to the patients' allocation groups. The examination tests will include electrocardiography (ECG), echocardiography, cardiopulmonary exercise testing, 6-minute walking distance (6MWD), inspiratory muscle function testing, QoL assessment by the MLHF, and blood samples for a panel of baseline biomarkers. Finally, patients will be randomized in a 1:1:1:1 ratio to one of the study interventions for a period of 12 weeks: the home-based IMT program, the FES program, the IMT + FES combination, or ST alone.

Inspiratory Muscle Training Arm: Patients allocated to the IMT arm will be instructed to train at home twice daily, for 20 minutes each session, using a Threshold inspiratory muscle trainer (Respironics Inc., Parsippany, NJ). They will be instructed by a physiotherapist responsible for training intervention and educated to maintain diaphragmatic breathing during the training period. The subjects will start breathing at a resistance equal to 25% to 30% of their maximal inspiratory mouth pressure (MIP) for 1 week. The respiratory therapist will examine the patients at weekly intervals by checking the diary card and measuring the MIP each time. The resistance will be modified each session according to the 25% to 30% of their MIP measured.

Functional Muscular Electrical Stimulation Arm: Patients allocated to the FES arm will be trained in a FES program of both legs by a physiotherapist responsible for the training

Table 2. Baseline Characteristics of Enrolled Patients

Characteristic	Enrolled Patients, N = 30
Demographic and medical history	
Age, y	77 (68 ± 80)
Female sex	18 (60)
Body weight, kg	81 (70 ± 87)
Body surface area, m ²	1.87 (1.71 ± 2.0)
HTN	26 (87)
Dyslipidemia	22 (73.3)
DM	9 (30)
Insulin-dependent DM	5 (16.5)
Ischemic heart disease	12 (40)
Baseline NYHA class III/IV	15 (50)
Past smoker	7 (23.3)
AF	11 (39.3)
Pacemaker	2 (7.4)
Vital signs	
HR, bpm	71 (60 ± 80)
SBP, mm Hg	131 (122 ± 142)
DBP, mm Hg	71 (65 ± 76)
Laboratory	
Hgb, g/dL	13 (11.8 ± 14)
eGFR, mL/min/m ²	56.9 (41.7 ± 77.6)
NT-proBNP, pg/mL	697 (282 ± 1712)
CA125, U/mL	13 (8 ± 19)
Echocardiography	
Sodium, mEq/L	141 (140 ± 141)
LVEF, %	67 (63 ± 76)
LAVI, mm ³	46 (38 ± 59)
LVEDD, mm	50 (46 ± 55)
LVMi, g/m ²	128 (114 ± 157)
e', septal, cm/s	5.4 (4.5 ± 6.5)
E/e' ratio	15.5 (12 ± 23.6)
PASP, mm Hg ^a	43 (35 ± 49)
Medication	
β-Blockers	24 (80)
Furosemide	23 (77)
Thiazide	4 (13)
Spironolactone	5 (17)

Table 2. Continued

Characteristic	Enrolled Patients, N = 30
ACEI	4 (13)
ARB	13 (43)
Statins	20 (67)
OAC	14 (46)
Nitrates	6 (20)
Digoxin	2 (7)
Exercise performance, MIP, and QoL	
Peak VO ₂ , mL/min/kg	9.5 (8 ± 12)
VE/VCO ₂ slope	36 (33 ± 42)
6MWD, m	262 (220 ± 358)
MIP, cm H ₂ O	55 (41 ± 67)
MLHF score	34 (23 ± 52)

Abbreviations: 6MWD, 6-minute walking distance; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AF, atrial fibrillation; ARB, angiotensin II receptor blocker; CA125, carbohydrate antigen 125; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; e', early diastolic velocity of mitral annulus; E, mitral inflow velocity; eGFR, estimated glomerular filtration rate using MDRD formula; Hgb, hemoglobin; HR, heart rate; HTN, hypertension; IQR, interquartile range; LAVI, left atrial volume index; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVMi, left ventricular mass index; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; mEq, metabolic equivalents; MIP, maximal inspiratory mouth pressure; MLHF, Minnesota Living With Heart Failure questionnaire; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; OAC, oral anticoagulants; PASP, pulmonary artery systolic pressure; peak VO₂, peak exercise pulmonary oxygen uptake; QoL, quality of life; SBP, systolic blood pressure; VE/VCO₂ slope, relationship between minute ventilation and the rate of CO₂ elimination.

Data are presented as n (%) or median ± IQR.

^aData available in 25 patients.

intervention for 45 minutes a day, 2 days per week, for the total of 12 weeks. Eight adhesive electrodes will be positioned on the skin over the quadriceps muscles (5 cm below the inguinal fold and 3 cm above the upper patella border) and gastrocnemius muscles (2 cm below the knee joint and just over the proximal end of the Achilles tendon) of both legs. The stimulator (Rehab 400; CefarCompex, Barcelona, Spain) will be configured to deliver a biphasic current of low frequency (10–50 Hz) for 5 seconds, followed by a 5-second rest. The intensity of the stimulation will be adjusted to achieve a visible muscle contraction without discomfort.

Inspiratory Muscle Training + Functional Electrical Stimulation Arm: Patients allocated to the IMT + FES arm will receive concurrent IMT and FES training provided by a physiotherapist responsible for the training intervention during the 12 weeks.

Standard Treatment Arm: Patients allocated to the ST arm will not receive IMT or FES. They will be checked each week by a physiotherapist responsible for training intervention who will measure their MIP.

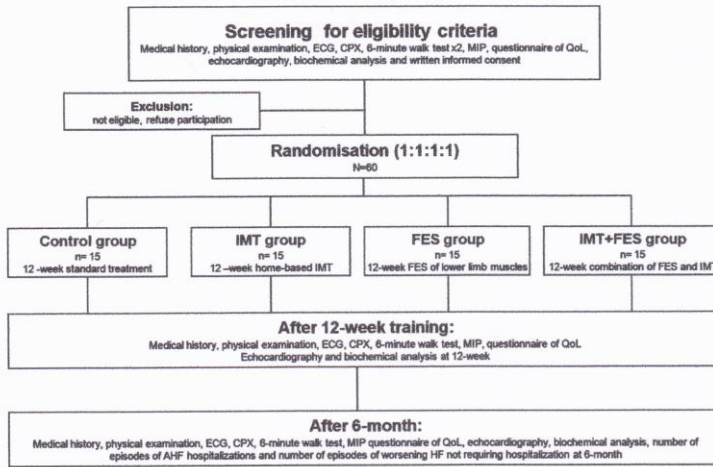


Figure 1. Flowchart for patient inclusion and follow-up. Abbreviations: AHF, acute heart failure; CPX, cardiopulmonary exercise testing; ECG, electrocardiogram; FES, functional electrical stimulation; HF, heart failure; IMT, inspiratory muscle training; IMT + FES, combination of inspiratory muscle training and functional electrical stimulation; MIP, maximal inspiratory pressure; QoL, quality of life.

All patients will be clinically evaluated by 2 cardiologists blinded to the patients' allocation groups in an HF unit at 12 weeks and 6 months after randomization. Additional visits will be permitted according to patient clinical status. Each visit's evaluation includes medical history, physical examination, anthropometry, and functional and QoL assessment tests (ECG, cardiopulmonary exercise testing, 6MWD, inspiratory muscle function test, MLHF questionnaire, and blood tests). The study flowchart is summarized in the Figure 1.

Procedures

Cardiopulmonary Exercise Testing: Maximal functional capacity will be evaluated with incremental and symptom-limited cardiopulmonary exercise testing (MetaMax 3B; Cortex, Leipzig, Germany) on a bicycle ergometer, beginning with a workload of 10 W and increasing stepwise at 10-W increments every 1 minute. During exercise, patients will be continuously monitored with 12-lead ECG and blood pressure measurements every 2 minutes. Gas-exchange data and cardiopulmonary variables will be averaged every 10 seconds. Peak VO_2 will be considered the highest value of VO_2 during the last 20 seconds of exercise. The VE/VCO_2 slope will be determined by measuring the slope across the entire course of exercise.¹⁹ Each subject will undergo 3 tests, at baseline, 12 weeks, and 6 months (Figure 1).

Six-Minute Walking Distance: Patients will be instructed to cover the maximum distance possible in 6 minutes, at a self-graded walking speed, pausing to rest when needed.²⁰ Each subject will undergo 4 tests (2 at baseline, 1 at 12 weeks, and 1 at 6 months; Figure 1). The goal of the first will be to allow the patient to become familiar with the test.

Inspiratory Muscle Training: Inspiratory muscle training will be obtained using a handheld respiratory mouth

pressure meter (PM-15 electronic manometer; ELKA-Elektronik GmbH, Lüdenschied, Germany). With a nose clip on, patients will be instructed to breathe through the mouthpiece during inspiration.²¹ The MIP values will be obtained in standing position by inspiration from residual volume. At each visit (Figure 1), the MIP will be repeated within 1-minute intervals until 3 technically satisfactory and reproducible measurements are obtained (variation of -10%). The MIP will be calculated as the median of the 3 reproducible measurements.

Quadriceps and Gastrocnemius Muscle Strength Test: Maximum voluntary force of the quadriceps and gastrocnemius muscles will be measured using the Lafayette MMT dynamometer (Lafayette Instrument Co., Lafayette, IN). Each subject will undergo 3 tests (at baseline, 12 weeks, and 6 months; Figure 1).

Echocardiography: Doppler echocardiogram examinations will be performed under resting conditions using 2D echocardiography (iE33 ultrasound system; Philips, Amsterdam, Netherlands). Each subject will undergo 3 examinations (at baseline, 12 weeks, and 6 months; Figure 1). All parameters, including tissue Doppler parameters, will be measured according to current guidelines of the European Society of Echocardiography.²²

Health-Related Quality of Life: The MLHF questionnaire²³ will be used to assess the impact of the intervention on QoL. Each subject will undergo 3 examinations (at baseline, 12 weeks, and 6 months; Figure 1). Overall scores will be analyzed.

Serum Biomarkers: Three blood samples will be collected under standardized conditions (at baseline, 12 weeks, and 6 months) for biomarker profiling. Prognostic biomarkers in HF (NT-proBNP and CA125) will be analyzed.²⁴ The NT-proBNP will be measured by electrochemiluminescence

immunoassay; CA125 will be measured by the Elecsys CA 125 II assay (Roche Diagnostics, Pleasanton, CA).

Sample-Size Calculation

The null hypothesis of the study is that, among the 4 intervention arms, the mean peak VO_2 absolute differences from baseline are similar at 3 and 6 months. Sample-size determination for this study assumes 2-sided testing at the 0.05 significance α level. Because this is a randomized clinical trial, we assume no differences in peak VO_2 at baseline among the 4 groups. The effect size in peak VO_2 associated with IMT was based on a pilot study conducted by our group; in this study, IMT was associated with a significant increase of mean of peak VO_2 of 3 mL/kg/min (from 9 ± 2.5 mL/kg/min to 12 ± 2.5 mL/kg/min) at 12 weeks.²¹ In addition, the correlation coefficient between pre and post measures was 0.80 ($P < 0.001$). With these data in mind, we assume a mean change of 3.0 mL/kg/min and a common SD of 3.0. The effect size in FES was based on a recent study of HFpEF where FES was associated with a significant increase of mean of peak VO_2 of 2 mL/kg/min (from 9.6 ± 3.5 mL/kg/min to 11.6 ± 2.8 mL/kg/min) at 10 weeks.²⁵ Due to lack of any source on the effect of FES in HFpEF, we speculate a similar increase in peak VO_2 for patients with HFpEF. Therefore, we assume a mean change of 2.0 mL/kg/min and a common SD of 3.0. For patients allocated to both interventions (IMT + FES), and assuming a synergistic effect of both therapies, we postulate an effect size for both interventions of about 4.0 mL/kg/min (± 3.0). Assuming an allocation ratio of 1:1:1:1, a total of 48 patients (12 patients per group) would provide 80% power at an α significance level < 0.05 . Assuming 20% in withdrawals and/or losses to follow-up, a total of 15 patients per arm (60 patients) will be enrolled. The software used for the sample-size calculation was GLIMPSE (<http://samplesizeshop.org>).

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as mean \pm SD or median (interquartile range) as appropriate; categorical variables are given as numbers and percentages. All statistical comparisons will be made under the intention-to-treat principle. A repeated-measures analysis of variance (ANOVA) will be used for the comparisons of continuous outcomes among the 4 intervention arms. The interaction group \times time points will be tested to unveil any effect of time (3 and 6 months) on the magnitude of the intervention. Only in the event of imbalance in baseline characteristics will repeated-measures ANCOVA be used. A 2-sided P value < 0.05 will be considered statistically significant for all analyses. All analyses will be performed with Stata version 14.1 (StataCorp LP, College Station, TX).

Discussion

Background and Rationale

Heart failure with preserved ejection fraction is a complex clinical syndrome characterized by exercise intolerance, markedly reduced functional capacity,²⁰ normal left ventricular ejection fraction ($> 50\%$) and, in most

cases, some evidence of diastolic dysfunction.¹⁸ Despite being a contemporary challenge, the pathophysiological mechanisms of impaired exercise capacity in these patients are not yet entirely clarified.²⁷

From a theoretical point of view, the mechanisms underlying exercise intolerance are divided into cardiac and noncardiac conditions. Among cardiac mechanisms, recent studies have mainly focused on diastolic dysfunction, right ventricular failure, and chronotropic incompetence, among others.²⁸ Regarding peripheral conditions in advanced HF, some studies have reported abnormalities in endothelial function²⁹ and changes in skeletal muscle structure and function,³⁰ such as abnormal skeletal muscle oxidative capacity and mitochondrial content.^{31,32} These peripheral muscle abnormalities would lead to a dysregulation of the cardiovascular and respiratory function during exercise due to an exaggerated exercise pressor reflex originated in skeletal muscle.³³ Along this same line, contemporary evidence has shown that weakness and fatigue of the diaphragm muscle may impact the ability of HF patients to sustain increased ventilation seen at rest or during exercise, affecting the sensation of dyspnea.³⁴

From an epidemiological perspective, patients with HFpEF are usually older, predominantly female, and have a high prevalence of comorbid conditions such as atrial fibrillation, obesity, hypertension, and renal failure,^{2,3} which in the end contribute to reduced exercise tolerance and promote inactivity deconditioning and poor self-sufficiency. In this regard, patients with advanced HFpEF do not adapt easily to conventional exercise training programs because they are unable to perform low to moderate levels of physical exertion. Moreover, data from current HF registries revealed that this profile of patient is less likely to receive referral to cardiac rehabilitation programs after HF admission.³⁵

Physical therapies such as IMT and FES appear to be suitable alternatives to conventional exercise training programs^{35,36} in patients with advanced HFpEF for several reasons: (1) they could be easily administered by the patients themselves as a home-based treatment,³⁶ (2) they could enhance patient adherence to treatment recommendations,³⁷ and (3) they could improve functional capacity and QoL in HFpEF patients. In fact, previous small studies have reported a positive effect of IMT and FES in improving functional capacity and QoL in patients with advanced HFpEF.^{21,38}

Biological Plausibility

Among the potential physiological mechanisms underlying the effects of IMT and FES on HF, the following particularly stand out: (1) delay in the development of diaphragmatic fatigue, which leads to a reduction in the recruitment of accessory respiratory muscles and, ultimately, to an improvement in ventilatory efficiency^{21,39}; (2) attenuation of the exercise pressor reflex originating in skeletal muscle³³; (3) augmentation in muscle strength and endurance^{36,40}; (4) improvement in the oxidative capacity²⁵; and (5) amelioration of endothelial function.³⁸ Likewise, similar mechanisms have been proposed on improvement of exercise performance after IMT or FES training in healthy people.³⁹

Feasibility and Future Implications

Both IMT and FES seem to be safe and feasible approaches that could be implemented as a nonpharmacological therapy for management of HFpEF patients.^{21,38} Both are simple, low-cost, and harmless interventions that do not require special logistics or infrastructure to be implemented. Worth noting is the fact that patients could follow home-based exercise training after short and simple instruction. Thus, IMT and FES could represent an alternative form of exercise for advanced HFpEF patients who are unable or unwilling to participate in conventional exercise sessions or cardiac rehabilitation programs.

Conclusion

To date, evidence about the benefit of different exercise training modalities in HFpEF is scarce. In this 4-arm randomized controlled trial, we aim to evaluate the role of 2 simple physical therapies, IMT and FES, for the treatment of advanced HFpEF.

References

- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137–1146.
- Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:18–28.
- Abbate A, Arena R, Aboukazi N, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: refocusing on diastole. *Int J Cardiol*. 2015;179:430–440.
- Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288:2144–2150.
- Liao L, Jollis JG, Anstrom KJ, et al. Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Intern Med*. 2006;166:112–118.
- Liao L, Anstrom KJ, Gottdiener JS, et al. Long-term costs and resource use in elderly participants with congestive heart failure in the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J*. 2007;153:245–252.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al; PEP-CHF Investigators. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338–2345.
- Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al; PARAMOUNT Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387–1395.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777–781.
- Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, et al; I-Preserve Investigators. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation*. 2010;121:1393–1405.
- Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al; ALDO-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:781–791.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–1392.
- Pal N, Sivaswamy N, Mahmood M, et al. Effect of selective heart rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;132:1719–1725.
- Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD003331.
- Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167:1502–1507.
- Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Functional electrical stimulation for chronic heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167:80–86.
- Palau P, Nuñez E, Dominguez E, et al. Physical therapy in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:4–13.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J*. 2013;34:158]. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–1847.
- Arena R, Myers J, Aslam SS, et al. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest*. 2003;124:720–727.
- Ingle L, Shelton KJ, Rigby AS. The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk test in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:1742–1751.
- Palau P, Dominguez E, Nuñez E, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:1465–1473.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539–2550.
- Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J*. 1992;124:1017–1025.
- Núñez J, Núñez E, Sanchis J, et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;159:21–28.
- Nuhr MJ, Pette D, Berger R, et al. Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25:136–143.
- Haykowsky M, Brubaker P, Kitzman D. Role of physical training in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9:101–106.
- Borlaug BA. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*. 2014;78:20–32.
- Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014;35:2797–2815.
- Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:845–854.
- Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, et al. Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:968–975.
- Molina AJA, Bharadwaj MS, Van Horn C, et al. Skeletal muscle mitochondrial content, oxidative capacity, and Mfn2 expression are reduced in older patients with heart failure and preserved ejection fraction are related to exercise intolerance. *JACC Heart Fail*. doi:10.1016/j.jchf.2016.03.011.
- Enpinado HM, Deevska GM, Nikolova-Karakashian M, et al. Diaphragm dysfunction in heart failure is accompanied by increases in neutral sphingomyelinase activity and ceramide content. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:519–525.
- Wang HJ, Zucker IH, Wang W. Muscle reflex in heart failure: the role of exercise training. *Front Physiol*. 2012;3:398.
- Olson TP, Joyner MJ, Eisenach JH, et al. Influence of locomotor muscle afferent inhibition on the ventilatory response to exercise in heart failure. *Exp Physiol*. 2014;99:414–426.
- Golwala H, Pandey A, Ju C, et al. Temporal trends and factors associated with cardiac rehabilitation referral among

patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines–Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:917–926.

Parissis J, Farmakis D, Karavidas A, et al. Functional electrical stimulation of lower limb muscles as an alternative mode of exercise training in chronic heart failure: practical considerations and proposed algorithm. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1228–1230.

Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:347–357.

38. Karavidas A, Driva M, Parissis JT, et al. Functional electrical stimulation of peripheral muscles improves endothelial function and clinical and emotional status in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am Heart J*. 2013;166:760–767.

39. Illi SK, Held U, Frank I, et al. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2012;42:707–724.

40. Harris S, LeMaitre JP, Mackenzie G, et al. A randomised study of home-based electrical stimulation of the legs and conventional bicycle exercise training for patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24:871–878.

Anexo 1

9. ANEXO 2

Anexo 2

Sociedad Española de Cardiología

Ha concedido el
**Proyecto de la Fundación Española del Corazón
para Investigación Clínica en Cardiología 2015**

al trabajo
“Utilidad de la electroestimulación muscular funcional y el entrenamiento de la musculatura inspiratoria en pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada. Efecto sobre la capacidad funcional, calidad de vida y morbimortalidad a medio plazo”

de los autores
**Patricia Palau, Laura López, Pilar Serra, Enrique Santas, Eloy Dominguez,
Gema Miñana, Juan Sanchis, Javier Chorro y Julio Núñez**

Bilbao, a 22 de Octubre de 2015

Por la Sociedad Española de Cardiología



Dr. José Ramón González-Juanatey
Presidente

Por la Fundación Española del Corazón,



Dr. Leandro Plaza Celemín
Presidente



Dr. Miguel Ángel García Fernández
Secretario General

Anexo 2

10. ANEXO 3

Anexo 3

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

4015-4 - EFECTOS DEL ENTRENAMIENTO DE LA MUSCULATURA INSPIRATORIA Y LA ELECTROESTIMULACIÓN MUSCULAR FUNCIONAL EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FUNCIÓN SISTÓLICA CONSERVADA

Eloy Domínguez Mafé¹, Patricia Palau Sampio¹, José María Ramón Ferrandis², Laura López Bueno³, Jessika González D'Gregorio², Raquel Heredia Cambra², Fco. Javier Chorro Gascó⁴ y Julio Núñez Villota¹ del ¹Hospital General de Castellón, Castellón de la Plana, Universitat Jaume I, ²Hospital Clínico Universitario de Valencia, ³Universidad de Valencia, Facultad de Fisioterapia y ⁴Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia.

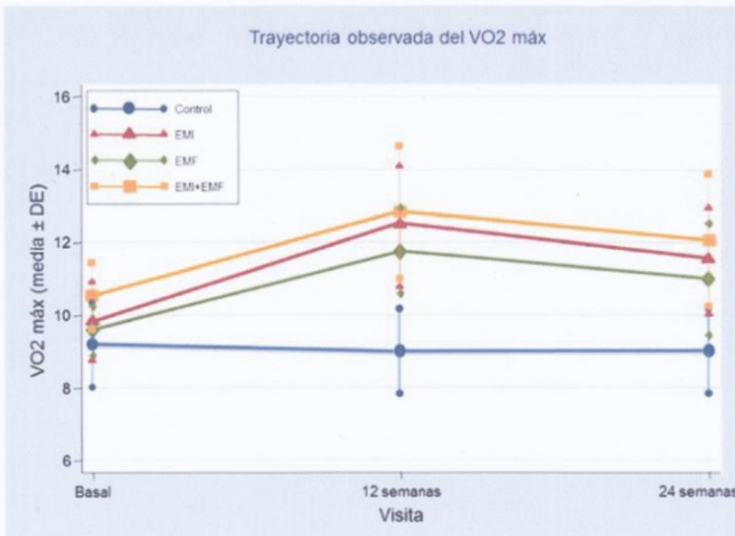
Resumen

Introducción y objetivos: No disponemos de tratamientos farmacológicos que hayan demostrado consistentemente reducir la morbimortalidad asociada en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada (ICFSc). El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si en pacientes con ICFSp, el entrenamiento de la musculatura inspiratoria (EMI), la electroestimulación muscular funcional (EMF) o la combinación de ambas (EMI+EMF) pueden mejorar la capacidad funcional, calidad de vida (QoL), parámetros de disfunción diastólica o biomarcadores a las 12 y 24 semanas.

Métodos: Un total de 61 pacientes estables con ICFSc (NYHA II-III) fueron aleatorizados (1:1:1:1) a recibir un programa de 12 semanas de EMI, EMF, o EMI+EMF frente a tratamiento médico habitual (control). El objetivo primario fue evaluar el cambio en el consumo pico de O₂ (VO₂ máx). Los objetivos secundarios fueron los cambios en QoL (cuestionario de Minnesota), parámetros ecocardiográficos y biomarcadores. Se utilizó un modelo lineal mixto para comparar los cambios entre los diferentes grupos de tratamiento a las 12 y 24 semanas.

Resultados: La edad media fue 74 ± 9 años y la proporción de mujeres fue del 58%. El test de esfuerzo con gases mostró un VO₂ máx de 9,9 ± 2,5 ml/min/kg obtenido con un cociente respiratorio de 1,05 ± 0,09. A las 12 semanas, con respecto al grupo control, el incremento medio de VO₂ máx fue de 2,98, 2,93, y 2,47 para EMI, EMF, y EMI+EMF, respectivamente (p < 0,001). Este incremento se mantuvo a las 24 semanas (1,95, 2,08 y 1,56, respectivamente; p < 0,003). No se observaron cambios significativos en el grupo control. Resultados similares se observaron en la puntuación del cuestionario de Minnesota con una media de reducción a las 12 semanas de 13,85, 10,91, y 16,34 para EMI, EMF y EMI+EMF, respectivamente (p < 0,001). No se observaron cambios significativos en parámetros ecocardiográficos o biomarcadores.

Anexo 3



Conclusiones: En los pacientes con ICFSs sintomática e importante reducción de la capacidad funcional, tanto el EMI como la EMF se asocian con una marcada mejoría de la capacidad funcional y QoL.

11. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografia

1. *Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007; 93:1137–46.*
2. *Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. Circulation. 2012;126:65–75.*
3. *Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006;355:25–259.*
4. *Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA. 2003;289:194–202.*
5. *Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2013;66:649–56.*
6. *Defunciones según la causa de muerte en 2015. Publicado el 27 de febrero de 2017. www.ine.es/prensa/prensa.*
7. *Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2017 Apr 6. doi: 10.1002/ejhf.813. [Epub ahead of print].*

Bibliografía

8. Farré N, Vela E, Cièries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C et al. *Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88.195 patients. PLoS One. 2017;12(2):e0172745. e collection 2017.*
9. Owan TE, Do Hodge, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006;355:251–9.*
10. Pocock SJ, Ariti CA, Mc Murray JJV, Maggioni A, Kober L, Squire IB et al. *Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. Eur Heart J. 2013;34:1404–13.*
11. Santas E, Valero E, Mollar A, García-Blas S, Palau P, Miñana G et al. *Carga de hospitalizaciones recurrentes tras una hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda: insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada frente a reducida. Rev Esp Cardiol. 2017;70:239–46.*
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. *2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18:891–975.*
13. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB et al. *Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. JACC Heart Fail. 2014;2:97–112.*
14. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A et al. *Outcome of heart failure with preserved ejection in a population-based study. N Engl J Med. 2006;355:260–9.*

15. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. *Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail.* 2011;13:18–28.
16. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH et al. *Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol.* 2007;50:768–777.
17. Dhingra A, Garg A, Kaur S, Chopra S, Batra JS, Pandey A, Chaanine AH, Agarwal SK. *Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Curr Heart Fail Rep.* 2014;11:354–65.
18. Kitzman DW, Little WH, Brubaker P, Anderson RT, Hundley WG. *Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. JAMA.* 2002;288:2144–50.
19. Abbate A, Arena R, Abouzaki N, Van Tassell BW, Canada J, Shah BW et al. *Heart failure with preserved ejection fraction: refocusing on diastole. Int J Cardiol.* 2015;179:430–40.
20. Haykowsky MJ, Tomczak CR, Scott JM, Paterson, DI, Kitzman DW. *Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. J Appl Physiol.* 2015;119:739–44.
21. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, Paulus WJ. *Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. A multiorgan roadmap. Circulation.* 2016;134:73–90.

Bibliografia

22. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD et al. *New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes.* *Eur Heart J.* 2014;35:2797–811.
23. Paulus WJ, Tschöpe C. *A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation.* *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:263–71.
24. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C et al. *Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction.* *JACC Heart Fail.* 2016;4:312–4.
25. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F et al. *Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction.* *Circ Heart Fail.* 2011;4:44–52.
26. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MP, Bronzwaer JG et al. *Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction.* *Circulation.* 2012;126:830–9.
27. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, Lam CS, Redfield MM, Nishimura RA. *Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction.* *Heart.* 2011;97:964–969.
28. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD et al. *Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction.* *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:845–54.
29. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB et al. *Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved*

ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. Circ Heart Fail. 2015;8:286–94.

30. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman, DW. *Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2011;58: 265–74.*

31. Cowley AW Jr, Abe M, Mori T, O'Connor PM, Ohsaki Y, Zheleznova NN. *Reactive oxygen species as important determinants of medullary flow, sodium excretion, and hypertension. Am J Physiol Renal Physiol. 2015;308:F179–F197.*

32. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD et al. *American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Circulation. 2003;107:1210–25.*

33. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. *Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. JACC Heart Fail. 2016;4:607–16.*

34. Haykowsky MJ, Kitzman DW. *Exercise physiology in heart failure and preserved ejection fraction. Heart Fail Clin. 2014;3:445–52.*

35. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. *Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. J Am Coll Cardiol. 1991;17:1065–72.*

36. Santos M, Opatowsky AR, Shah AM, Tracy J, Waxman AB, Systrom DM. *Central cardiac limit to aerobic capacity in patients with exertional pulmonary*

Bibliografia

- venous hypertension: implications for heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2015;8:278–85.*
- 37.** Abudiab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail. 2013;15:776–85.*
- 38.** Little WC, Borlaug BA. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. What does the heart have to do with it?. *Circ Heart Fail. 2015;8:233–5.*
- 39.** Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail. 2011;13:1296–1304.*
- 40.** Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, Hamilton CA, Darty SN, Stewart KP et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol. 2001;38:796–802.*
- 41.** Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation. 2006;114: 2138–47.*
- 42.** Kitzman DW, Herrington DM, Brubaker PH, Moore JB, Eggebeen J, Haykowsky MJ. Carotid arterial stiffness and its relationship to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Hypertension. 2013;61:112–9.*

43. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, Lyles MF, Eggebeen J, Morgan TM et al. *Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306:1364–70.
44. Kitzman DW, Haykowsky MJ. *Vascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. J Card Fail.* 2016;22:12–6.
45. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T et al. *Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1778–86.
46. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, Kritchevsky S, Eggebeen J, Kitzman DW. *Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass. J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68:968–75.
47. Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. *Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. Am J Cardiol.* 2014;113:1211–16.
48. Molina AJ, Bharadwaj MS, Van Horn C, Nicklas BJ, Lyles MF, Eggebeen J et al. *Skeletal muscle mitochondrial content, oxidative capacity, and Mfn2 expression are reduced in older patients with heart failure and preserved ejection fraction and are related to exercise intolerance. J Am Coll Cardiol HF.* 2016;4:636–45.

Bibliografia

49. Roberto S, Mulliri G, Milia R, Solinas R, Pinna V, Sainas G et al. Hemodynamic response to muscle reflex is abnormal in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985). 2017;122:376–385.
50. Piepoli MF, Kaczmarek A, Francis DP, Davies LC, Rauchhaus M, Jankowska EA et al. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation*. 2006;114:126–34.
51. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, Ebner N, Valentova M, Steinbeck L, et al. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *Int J Cardiol*. 2016;222:41–6.
52. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Ramón JM, López L, Melero J, et al. Inspiratory muscle function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiac Fail*. 2017;23:480–4.
53. Yamada K, Kinugasa Y, Sota T, Miyagi M, Sugihara S, Kato M, Yamamoto K. Inspiratory muscle weakness is associated with exercise intolerance in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A preliminary study. *J Card Fail*. 2016;22:38–47.
54. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter*. 2012;16:261–7.
55. Gori M, Iacovoni A, Senni M. Haemodynamics of heart failure with preserved ejection fraction. A clinical perspective. *Cardiac Failure Review*. 2016;2:102–5.
56. Liao L, Anstrom KJ, Gottdiener JS, Pappas PA, Whellan DJ, Kitzman DW, et al. Long-term costs and resource use in elderly participants with congestive heart failure in the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J*. 2007;153:245–52.

57. Komajda M, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur Heart J.* 2014;35:1022-32.
58. Chan MMY, Lam CSP. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die?. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:604–13.
59. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC).* *Eur Heart J.* 2012;33:1750–7.
60. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail.* 2008;1:91–7. Stone GW.
61. Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:526–37.
62. Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, Marwick TH. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1676–86.
63. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777–81.
64. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H et al. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial. *Circ Heart Fail.* 2011;4:569–577.

Bibliografia

65. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK et al; TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37:455–462.
66. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131:34–42.
67. Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, Wright L, Mysiak A, Marwick TH. Effect of Aldosterone Antagonism on Exercise Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1823–34.
68. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338–45.
69. Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH, Morgan TM, Moore JB, Stewart KP et al. A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. *Circ Heart Fail*. 2010;3:477–85.
70. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W et al. Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:781–91.

71. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–92.
72. Yamamoto K, Origasa H, Hori M, Investigators JD. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-HFS). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:110–8.
73. Conraads V, Metra M, Kamp O, De Keulenaer G, Pieske B, Zamorano J, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:219–25.
74. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:184–92.
75. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: The ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation*. 2006;114:397–403.
76. Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, Wright L, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1330–38.
77. Pal N, Sivaswamy N, Mahmood M, Yavari A, Rudd A, Singh S et al. Effect of selective heart rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;132:1719–25.

Bibliografia

- 78.** Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, et al. *prEserveD left ventricular ejection fraction chronic heart Failure with ivabradine study (EDIFY) Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail. 2017 Apr 30. doi: 10.1002/ejhf.876. [Epub ahead of print].*
- 79.** Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G et al. *RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;309:1268–77.*
- 80.** Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E et al. *Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2012;380:1387–95.*
- 81.** Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J et al. *Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. JACC Heart Fail. 2017;5:471–482.*
- 82.** Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S et al. *Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. Chest. 2014;146:1274–85.*

- 83.** Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, Butler J et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J.* 2017;38:1119–27.
- 84.** Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23:78–85.
- 85.** Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD003331.
- 86.** O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ et al. HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1439–50.
- 87.** Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1780–91.
- 88.** Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Düngen H-D, Duvinage A et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart

Bibliografia

failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. Eur J Prev Cardiol. 2015;22:582–93.

89. Ismail H, Mc Farlane JR, Nojournian AH, Dieberg G, Smart NA. *Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. JACC Heart Fail. 2013;1:514–22.*

90. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG et al. *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. J Am Coll Cardiol. 2013;62:584–92.*

91. Tucker WJ, Nelson MD, Beaudry RI, Halle M, Sarma S, Kitzman DW et al. *Impact of exercise training on peak oxygen uptake and its determinants in heart failure with preserved ejection fraction. Card Fail Rev. 2016;2:95-101.*

92. Suchy C, Massen L, Rognmo O, Van Craenenbroeck EM, Beckers P, Kraigher-Krainer E et al. *Optimising exercise training in prevention and treatment of diastolic heart failure (OptimEx-CLIN): rationale and design of a prospective, randomised, controlled trial. Eur J Prev Cardiol. 2014;21:18–25.*

93. Fu TC, Yang NI, Wang CH, Cherng WJ, Chou SL, Pan TL et al. *Aerobic interval training elicits different hemodynamic adaptations between heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. Am J Phys Med Rehabil. 2016;95:15–27.*

94. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. *Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. Circ Heart Fail. 2010;3:659–67.*

- 95.** Smart NA, Haluska B, Jeffriess L, Leung D. Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congest Heart Fail.* 2012;18:295–301.
- 96.** Alves AJ, Ribeiro F, Goldhammer E, Rivlin Y, Rosenschein U, Viana JL et al. Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44:776–85.
- 97.** Angadi SS, Mookadam F, Lee CD, Tucker WJ, Haykowsky MJ, Gaesser GA. High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *J Appl Physiol (1985)* 2015;119:753–8.
- 98.** Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315:36–46.
- 99.** Edelmann F, Bobenko A, Gelbrich G, Hasenfuss G, Herrmann-Lingen C, Duvainage A et al. Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF): rationale and design of a multicentre, prospective, randomized, controlled, parallel group trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1067–74.
- 100.** Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ et al; HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1451–9.
- 101.** Parissis J, Farmakis D, Karavidas A, Arapi S, Filippatos G, Lekakis J. Functional electrical stimulation of lower limb muscles as an alternative mode of

Bibliografia

exercise training in chronic heart failure: practical considerations and proposed algorithm. Eur J Heart Fail. 2015;17:1228–30.

102. Karavidas A, Arapi SM, Pyrgakis V, Adamopoulos S. *Functional electrical stimulation of lower limbs in patients with chronic heart failure. Heart Fail Rev. 2010;15:563–79.*

103. Harris S, Le Maitre JP, Machenzie G, Fox KA, Denvir MA. *A randomized study of home-based electrical stimulation of the legs and conventional bicycle exercise for patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2003;24:871–8.*

104. Nuhr MJ, Pette D, Berger R, Quittan M, Crevenna R, Huelsman M et al. *Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. Eur Heart J. 2004;25:136–143.*

105. Deley G, Kervio G, Verges B, Hannequin A, Petitdant MF, Salmi-Belmihoub S et al. *Comparison of low-frequency electrical myostimulation and conventional aerobic exercise training in patients with chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2005;12:226–33.*

106. Karavidas AI, Raisakis KG, Parissis JT, Tsekoura DK, Adamopoulos S, Korres DA et al. *Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13:592–7.*

107. Karavidas A, Parissis J, Arapi S, Farmakis D, Korres D, Nikolaou M et al. *Effects of functional electrical stimulation on quality of life and emotional stress in patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy: a randomized, placebo-controlled trial. Eur J Heart Failure. 2008;10:709–13.*

- 108.** Karavidas A, Parissis J, Matzaraki V, Arapi S, Varounis C, Ikonomidis I et al. *Functional electrical stimulation is more effective in severe symptomatic heart failure patients and improves their adherence to rehabilitation programs. J Cardiac Fail.* 2010;16:244–49.
- 109.** Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, Driva M et al. *Comparison of muscle functional electrical stimulation to conventional bicycle exercise on endothelium and functional status indices in patients with heart failure. Am J Cardiol.* 2010;106:1621–5.
- 110.** Parissis J, Karavidas A, Farmakis D, Papoutsidakis N, Matzaraki V, Arapi S et al. *Efficacy and safety of functional electrical stimulation of lower limb muscles in elderly patients with chronic heart failure: A pilot study. Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:831–6.
- 111.** Groehs RV, Antunes-Correa LM, Nobre TS, Alves MJ, Rondon MU, Barreto AC et al. *Muscle electrical stimulation improves neurovascular control and exercise tolerance in hospitalised advanced heart failure patients. Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:1599–608.
- 112.** Kadoglou NP, Mandila C, Karavidas A, Farmakis D, Matzaraki V, Varounis C et al. *Effect of functional electrical stimulation on cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure. Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:833–9.
- 113.** Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. *Functional electrical stimulation for chronic heart failure: a meta-analysis. Int J Cardiol.* 2013;167:80–6.
- 114.** Karavidas A, Driva M, Parissis JT, Farmakis D, Mantzaraki V, Varounis C et al. *Functional electrical stimulation of peripheral muscles improves endothelial*

Bibliografia

function and clinical and emotional status in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. Am Heart J. 2013;166:760–7.

115. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. *Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail. 2011;13:347–57.*

116. Dall'Ago P, Chiappa GR, Güths H, Stein R, Ribeiro JP. *Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2006;47:757–63.*

117. Stein R, Chiappa GR, Güths H, Dall'Ago P, Ribeiro JP. *Inspiratory muscle training improves oxygen uptake efficiency slope in patients with chronic heart failure. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2009;29:392–5.*

118. Laoutaris I, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Alivizatos PA, Cokkinos DV. *Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2004;11:489–96.*

119. Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. *Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2013;167:1502–7.*

120. Montemezzo D, Fregonezi GA, Pereira DA, Britto RR, Reid WD. *Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2014;95:1398–407.*

- 121.** Palau P, Domínguez E, Núñez E, Schmid JP, Vergara P, Ramón JM et al. *Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction.* *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:1465–73.
- 122.** McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. *ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* *Eur Heart J.* 2012;33:1787–847.
- 123.** Giménez M, Uffj Hiltz: *Papel de la ventilación dirigida en la rehabilitación respiratoria.* *Editorial Medica Panamericana;* 2001:155–8.
- 124.** Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. *Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure.* *Chest.* 2003;124:720–7.
- 125.** Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. *How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology.* *Eur Heart J.* 2007;28:2539–50.
- 126.** Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography.* *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:165–93.

Bibliografia

- 127.** Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J.* 2013;34:512–9.
- 128.** Golwala H, Pandey A, Ju C, Butler J, Yancy C, Bhatt DL et al. Temporal trends and factors associated with cardiac rehabilitation referral among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:917–26.
- 129.** Gomes Neto M, Oliveira FA, Reis HF, de Sousa Rodrigues- E Jr, Bittencourt HS, Oliveira Carvalho V. Effects of neuromuscular electrical stimulation on physiologic and functional measurements in patients with heart failure: A systematic review with meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016;36:157–66.
- 130.** Iliou MC, Vergès-Patois B, Pavy B, Charles-Nelson A, Monpère C, Richard R et al; on behalf for the CREMS-HF (Cardiac REhabilitation and electrical MyoStimulation-Heart Failure) study group. Effects of combined exercise training and electromyostimulation treatments in chronic heart failure: A prospective multicentre study. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1274–82.
- 131.** Illi SK, Held U, Frank I, Spengler CM. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2012;42:707–24.
- 132.** Saitoh M, Dos Santos MR, Anker M, Anker SD, von Haehling S, Springer J. Neuromuscular electrical stimulation for muscle wasting in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2016;225:200–5.
- 133.** Forman DE, Arena R, Boxer R, Dolansky MA, Eng JJ, Fleg JL et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and

Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017;135:e894–e918.

134. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. *Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value?. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1618–36.*

135. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA et al. *Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2017 Sep 18. doi: 10.1002/ejhf.979. [Epub ahead of print]*

136. Shafiq A, Brawner CA, Aldred HA, Lewis B, Williams CT, Tita C et al. *Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. The Henry Ford Hospital CardioPulmonary EXercise Testing (FIT-CPX) project. Am Heart J. 2016;174:167–72.*

137. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Ramón JM, López L, Melero J et al. *Peak Exercise Oxygen Uptake Predicts Recurrent Admissions in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017 Jun 27. pii: S1885-5857(17)30294-3. doi: 10.1016/j.rec.2017.05.022. [Epub ahead of print]*

138. Ozemek C, Arena R. *Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: Filling the Prognostic Knowledge Gap. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017 Sep 14. pii: S1885-5857(17)30412-7. doi: 10.1016/j.rec.2017.08.012. [Epub ahead of print]*

Bibliografia

- 139.** Hegde SM, Claggett B, Shah AM, Lewis EF, Anand I, Shah SJ et al. *Physical Activity and Prognosis in the TOPCAT Trial (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist)*. *Circulation*. 2017;136:982–92.
- 140.** Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. *Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights*. *Circ Heart Fail*. 2009;2:549–55.
- 141.** Palau P, Domínguez E, Núñez E, Sanchis J, Santas E, Núñez J. *Six-minute walk test in moderate to severe heart failure with preserved ejection fraction: Useful for functional capacity assessment?* *Int J Cardiol*. 2016;203:800–2.