

**ENTRENAMIENTO AERÓBICO INTERVÁLICO DE  
ALTA INTENSIDAD CON RECOMENDACIONES  
DE DIETA MEDITERRÁNEA TRAS INFARTO DE  
MIOCARDIO: PROYECTO INTERFARCT**

**Tesis doctoral · Vitoria-Gasteiz, 2022**

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

**Jon Ander Jayo Montoya**

Dirigida por la Dra. Sara Maldonado Martín



## **PROGRAMA DE DOCTORADO**

Actividad Física y Deporte

### **TESIS DOCTORAL**

Entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad con recomendaciones de dieta Mediterránea tras infarto de miocardio: proyecto INTERFARCT

### **AUTOR**

JON ANDER JAYO MONTOYA

### **DIRECTORA**

Doctora Sara Maldonado Martín<sup>1</sup>

*<sup>1</sup> Departamento de Educación Física y Deportiva. Facultad de Educación y Deporte. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Vitoria-Gasteiz, País Vasco, España.*



*«Aquellos que piensan que no tienen tiempo para el ejercicio físico, tarde o temprano tendrán que buscar tiempo para la enfermedad»*

(Edward Stanley – Estadista Inglés -s. XIX)

*“Si pudiésemos dar a cada persona la cantidad adecuada de nutrición y ejercicio físico, ni muy poco ni demasiado, habríamos encontrado el camino más seguro hacia la salud”*

(Hipócrates- Médico de la Antigua Grecia- 460 aC)

*“Salud: Eso que cuando se tiene, no se valora y que se valora cuando no se tiene”*

(David Fischman- Escritor- 2014)



# DECLARACIÓN

---

Yo, Jon Ander Jayo Montoya, declaro que la presente investigación se ha llevado a cabo en el Hospital Comarcal Santiago Apóstol de Miranda de Ebro (Burgos) bajo la estrecha supervisión y colaboración de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU), que he generado tres artículos científicos como primer autor publicados en revistas internacionales y que han sido revisados por pares los cuales se presentan con el mismo formato en el capítulo siete. Declaro que he participado en todo el proceso de investigación, desde la revisión bibliográfica, pasando por la realización de la intervención del proyecto, así como la gestión del análisis de los datos y posterior escritura de los artículos científicos. Agradecer a mi directora de tesis, la doctora Sara Maldonado Martín el apoyo recibido durante el transcurso de toda la fase investigadora. Remarcar la gran ayuda otorgada por mis compañeros Borja Jurio Iriarte e Ilargi Gorostegui Anduaga a la hora de dar un valor añadido a los análisis estadísticos para consolidar los resultados de los diferentes artículos científicos. Por último, no podría olvidarme de Gualberto Rodrigo Aispuru por todo el trabajo realizado en común durante todas las fases del proyecto. Muchas gracias a todos.

1. **Jayo-Montoya JA**, Maldonado-Martín S, Aispuru GR, Gorostegui-Anduaga I, Gallardo-Lobo R, Matajira-Chia T, Villar-Zabala B, Blanco-Guzmán S. Low-volume high-intensity aerobic interval training is an efficient method to improve cardiorespiratory fitness after myocardial infarction: PILOT STUDY FROM THE INTERFARCT PROJECT. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(1):48-54. doi: 10.1097/HCR.0000000000000453.
2. **Jayo-Montoya JA**, Jurio-Iriarte B, Aispuru GR, Villar-Zabala B, Blanco-Guzman S, Maldonado-Martín S. Chronotropic responses to exercise and recovery in myocardial infarction patients taking  $\beta$ -blockers following aerobic high-intensity interval training: AN INTERFARCT STUDY. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2021. doi: 10.1097/HCR.0000000000000607.
3. **Jayo-Montoya JA**, Jurio-Iriarte B, Aispuru GR, Villar-Zabala B, Blanco-Guzman S, Maldonado-Martín S. Impact of aerobic high-intensity interval training intervention and mediterranean diet recommendations on health-related quality of life and lifestyle modification in post-myocardial infarction patients: Results from the INTERFARCT surveys. *Am J Lifestyle Med.* 2022:15598276221087628. <https://doi.org/10.1177/15598276221087628>





# AYUDA FINANCIERA Y CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS

---



## Ayuda financiera

No he recibido ningún tipo de ayuda pre-doctoral para la elaboración del proyecto de investigación. El proyecto únicamente ha recibido colaboración por parte del departamento de Educación Física y Deportiva (UPV/EHU) para la realización de las diferentes pruebas de valoración de la capacidad física. La dirección del Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro (Junta de Salud de Castilla y León) de manera voluntaria realizó una serie de compras de recursos materiales (tapices rodantes y pulsómetros) para poder llevar a cabo las sesiones de entrenamiento en las instalaciones del gimnasio del área de rehabilitación del propio hospital.

## Consentimiento ético:

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la UPV/EHU (CEISH, 2016) y por el comité de investigación clínica del Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro (CEIC, 1462). Además, se obtuvo el consentimiento informado de cada una de las personas participantes previamente al inicio de las pruebas de valoración. Los procedimientos de este estudio de investigación van acordes con la declaración de Helsinki. El estudio a su vez fue registrado en *ClinicalTrials.gov* ID: NCT02876952

## Conflictos de interés

Las personas autoras declaran que no existen conflicto de intereses.

## Publicaciones científicas

1. **Jayo-Montoya JA**, Jurio-Iriarte B, Aispuru GR, Villar-Zabala B, Blanco-Guzman S, Maldonado-Martin S. Impact of aerobic high-intensity interval training intervention and Mediterranean diet recommendations on health-related quality of life and lifestyle modification in post-myocardial infarction patients: Results from the INTERFARCT surveys. *Am J Lifestyle Med.* 2022;15598276221087628. <https://doi.org/10.1177/15598276221087628>
2. **Jayo-Montoya JA**, Jurio-Iriarte B, Aispuru GR, Villar-Zabala B, Blanco-Guzman S, Maldonado-Martín S. Chronotropic Responses to Exercise and Recovery in Myocardial Infarction Patients Taking  $\beta$ -Blockers Following Aerobic High-Intensity Interval Training: AN INTERFARCT STUDY. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2022;42(1):22-27. doi:10.1097/HCR.0000000000000607
3. Way KL, Vidal-Almela S, Moholdt T, Currie KD, Aksetøy IA, Boidin M, Cornelissen VA, Joa KL, Keech A, **Jayo-Montoya JA**, Taylor JL, Fouriner K, Reed JL. Sex Differences in Cardiometabolic Health Indicators after HIIT in Patients with Coronary Artery Disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2021;53(7):1345-1355. doi:10.1249/MSS.0000000000002596
4. **Jayo-Montoya JA**, Maldonado-Martín S, Aispuru GR, Gorostegui-Anduaga I, Gallardo-Lobo R, Matajira-Chia T, Villar-Zabal B, Blanco-Guzmán S. Low-Volume High-Intensity Aerobic Interval Training Is an Efficient Method to Improve Cardiorespiratory Fitness After Myocardial Infarction: PILOT STUDY FROM THE INTERFARCT PROJECT. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(1):48–54. doi:10.1097/HCR.0000000000000453
5. Maldonado-Martín S, Brubaker PH, Ozemek C, **Jayo-Montoya JA**, Becton JT, Kitzman DW. Impact of  $\beta$ -Blockers on Heart Rate and Oxygen Uptake During Exercise and Recovery in Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(3):174-177. doi:10.1097/HCR.0000000000000459

6. **Jayo-Montoya JA**, Maldonado-Martín S, & Loroño-Mugarza A. Effects of Different Stretching Programs on People Over the Age of 55 Years. *Apunt. Educ. Fís. y Deportes*. 2019;136, 9-21. [http://dx.doi.org/10.5672/apunts.2014-0983.cat.\(2019/2\).136.01](http://dx.doi.org/10.5672/apunts.2014-0983.cat.(2019/2).136.01)
7. Maldonado-Martín S, **Jayo-Montoya JA**, Matajira-Chia T, Villar-Zabala B, Goiriena JJ, Aispuru GR. Effects of combined high-intensity aerobic interval training program and Mediterranean diet recommendations after myocardial infarction (INTERFARCT Project): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):156. doi:10.1186/s13063-018-2529-3

### **Contribución en congresos científicos**

- **Jayo-Montoya JA**, Aispuru GR, Villar-Zabala B, Matajira-Chia T, Gallardo-Lobo R, Maldonado-Martín S. Effects of different high-intensity aerobic interval training programs with Mediterranean diet recommendations in post-myocardial infarct patients: preliminary results of INTERFARCT controlled trial. *EuroPrevent. European Association of Preventive Cardiology annual meeting*.  
Presentación de poster moderado a cargo de Jon Ander Jayo Montoya  
Abril, 2017, Málaga (España)
- Maldonado-Martín S, Ozemek C, **Jayo-Montoya JA**, Brubaker P. Impact of Beta-Blockers in Heart Rate and oxygen uptake Response to Exercise and Recovery in Older Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *EuroPrevent. European Association of Preventive Cardiology annual meeting*.  
Comunicación oral presentada por Sara Maldonado Martín  
Mayo, 2014, Amsterdam (Holanda)

# PREFACIO Y AGRADECIMIENTOS

---

El presente trabajo que culmina con la defensa de la tesis doctoral es un esfuerzo que comenzó a gestarse allá por el año 2011 cuando decido realizar mis prácticas de fin de licenciatura en el programa de rehabilitación cardíaca de USP Araba Sport Clinic bajo la tutoría de la doctora Sara Maldonado Martín. Con la necesidad imperante de conocer otras formas de trabajo y estudio, decido finalizar el último semestre de la licenciatura en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte en la Universidad de Santiago de Chile, (USACH) donde me enriquezco con diferentes visiones en el ámbito de la fisiología del ejercicio físico (EF) donde aprecio que tengo una especial vocación por el EF como herramienta para la promoción y prevención de la salud. Es a raíz de aquella estancia formativa cuando propongo a Sara realizar un proyecto de investigación. Después de la negativa de sacar adelante un proyecto ilusionante en el Hospital Universitario de Basurto (Bilbao), proponemos el estudio a otra especialista médica en el Hospital Universitario de Galdakao, pero aun así a falta de recursos económicos y humanos el proyecto es incapaz de salir hacia delante.

Tras dos intentos fallidos, probamos suerte esta vez proponiendo un proyecto mediante la colaboración con un compañero médico, especialista en cardiología, del grupo Igualatorio Médico Quirúrgico de Álava, pero debido a la dificultad de reclutar participantes respecto a la población de estudio, esto impide sacar de nuevo el proyecto adelante. Pasaron, por lo tanto, dos años repletos de ilusiones y fracasos hasta que un día Sara me comentó que existía una posibilidad. Se trataba de Rodrigo Aispuru, un médico joven de nacionalidad argentina, pero con familiares de orígenes vascos el cual trabajaba en un hospital comarcal en la localidad burgalesa de Miranda de Ebro y que estaba muy interesado en proyectarse en el mundo investigador. Es entonces cuando entre los tres organizamos lo que sería nuestro proyecto de investigación liderado por Sara Maldonado Martín y llevado a cabo entre Rodrigo y yo, junto con otros especialistas médicos del Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro. Rodrigo y yo nos consideramos jóvenes investigadores con unas ganas de emprender un ilusionante estudio sin ningún tipo de contraprestación económica y únicamente por vocación personal.

Así pues, comenzamos esa aventura en diciembre de 2015 realizando las primeras pruebas de valoración de la capacidad física de las personas participantes en el laboratorio del EF y Análisis del Rendimiento Deportivo de la Facultad de Educación y Deporte (UPV/EHU) en Vitoria-Gasteiz, para posteriormente comenzar con la intervención de EF en el Hospital comarcal Santiago Apóstol (Miranda de Ebro) durante año y medio en tres procesos de intervención diferentes. Por lo tanto, quisiera que estas líneas fueran para agradecer a todas las personas involucradas en el estudio llevado a cabo:



En primer lugar, me gustaría agradecer a Sara Maldonado Martín, directora de este proyecto de investigación, por su apoyo e interés incondicional, incluso en los momentos más difíciles que tras muchos fracasos y encontronazos supimos darle la vuelta a esa situación y poder desarrollar un proyecto ilusionante.

Quisiera agradecer especialmente a Rodrigo Aispuru, director médico del proyecto, por ser el compañero de fatigas en este proyecto maravilloso ya que gracias a ti fue posible realizarlo. Es un placer haber compartido juntos grandes momentos. Aquellas tardes incasables de pruebas de valoración en el laboratorio de la facultad, como muchas tardes

en el gimnasio y como no aquellas cenas de despedida con las personas participantes de los diferentes grupos del estudio. Que gozada y vaya momentos. Gracias por todo, de corazón. Al Hospital comarcal Santiago Apóstol de Miranda de Ebro y a las personas trabajadoras de la Junta de Salud de Castilla y León (SaCyl) que han participado en el proyecto, en especial a Beatriz y a Sonia. A las personas participantes que de forma voluntaria formaron parte de esta investigación, porque sin ellas este proyecto estaría fuera de lugar. Gracias por permitirme haber vivido esta experiencia tan enriquecedora que me llevo conmigo. A los demás integrantes del grupo de investigación LAKET research group por la colaboración en el estudio con mayor o menor implicación en el mismo.

Por supuesto a Leyre, estaré eternamente agradecido por apoyarme en cada momento de toda esta aventura, a mis aitas, a mi hermano David y demás familiares por estar siempre a mi lado.



Gracias a todos  
y todas de  
corazón.

# ABREVIACIONES

---

**AF:** Actividad física

**DMe:** Dieta Mediterránea

**CS:** Comportamiento sedentario

**CV:** Cardiovascular

**CVRS:** Calidad de vida relacionada con la salud

**EAC:** Enfermedad arterial coronaria

**EF:** Ejercicio físico

**ECV:** Enfermedad cardiovascular

**EACIM:** Entrenamiento aeróbico continuo de intensidad moderada

**EAIAl:** Entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad

**EAIAl-BV:** Entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad y de bajo volumen

**EAIAl-AV:** Entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad y de alto volumen

**FC<sub>pico</sub>:** Frecuencia cardíaca pico

**FCR:** Frecuencia cardíaca de recuperación

**FC<sub>reposo</sub>:** Frecuencia cardíaca reposo

**FC<sub>reserva</sub>:** Frecuencia cardíaca reserva

**FITT-PV:**

Frecuencia/Intensidad/Tiempo/Tipo-  
Progresión/Variación

**FRCV:** Factor de riesgo cardiovascular

**IC:** Intervalo de confianza

**IM:** Infarto de miocardio

**IMC:** Índice de masa corporal

**lpm:** Latidos por minuto

**MET:** Equivalente metabólico

**OMS:** Organización mundial de la salud

**PA:** Presión arterial

**PAS:** Presión arterial sistólica

**PAD:** Presión arterial diastólica

**RC:** Rehabilitación cardiovascular

**RCV:** Riesgo cardiovascular

**SNA:** Sistema nervioso autónomo

**SNP:** Sistema nervioso parasimpático

**SNS:** Sistema nervioso simpático

**UV<sub>1</sub>:** Primer umbral ventilatorio

**UV<sub>2</sub>:** Segundo umbral ventilatorio

**VO<sub>2pico</sub>:** Consumo de oxígeno pico





# ÍNDICE

---

<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>33</b>
1.1 MARCO TEÓRICO.....	35
1.1.1 <i>Epidemiología de la enfermedad cardiovascular</i> .....	35
1.1.2 <i>Programa no farmacológico de la enfermedad cardiovascular</i> .....	36
1.1.3 <i>Definición, diagnóstico y clasificación del infarto de miocardio</i> .....	43
1.1.4 <i>Aterosclerosis: etiología de los factores de riesgo cardiovascular</i> .....	44
1.1.5 <i>Beneficios cardiovasculares del ejercicio físico</i> .....	45
1.1.6 <i>Diseño de los programas de ejercicio físico</i> .....	52
1.2 ESTADO DEL ARTE.....	59
1.2.1 <i>Efectos del entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad en la capacidad cardiorrespiratoria en diferentes grupos de población</i> .....	59
1.2.2 <i>Efectos del entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad en la capacidad cardiorrespiratoria en personas con enfermedad arterial coronaria</i> ..	60
1.2.3 <i>Efectos del ejercicio físico en la función del sistema nervioso autónomo en la enfermedad arterial coronaria</i> .....	64
1.2.4 <i>Efectos del ejercicio físico en la calidad de vida y salud mental percibida y su relación con el estilo de vida en personas con enfermedad arterial coronaria</i>	65
<b>CAPÍTULO 2. MÉTODOS .....</b>	<b>69</b>
2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....	71
2.2 PARTICIPANTES Y CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	71
2.3 MEDICIONES .....	73
2.4 INTERVENCIÓN.....	78
<b>CAPÍTULO. 3 OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....</b>	<b>81</b>
<b>CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>87</b>
4.1 EL ENTRENAMIENTO AERÓBICO DE ALTA INTENSIDAD DE BAJO VOLUMEN ES UN MÉTODO EFICIENTE PARA MEJORAR LA CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA TRAS INFARTO DE MIOCARDIO: ESTUDIO PILOTO DEL PROYECTO INTERFARCT .....	89
4.2 RESPUESTAS CRONOTRÓPICAS DURANTE EL EJERCICIO FÍSICO Y LA RECUPERACIÓN POSTERIOR A DIFERENTES PROGRAMAS DE ENTRENAMIENTO AERÓBICO INTERVÁLICO DE ALTA INTENSIDAD EN PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO TOMANDO BETA-BLOQUEANTES: PROYECTO-INTERFARCT .....	93

4.3 IMPACTO DE DIFERENTES INTERVENCIONES SOBRE ENTRENAMIENTO AERÓBICO INTERVÁLICO DE ALTA INTENSIDAD Y RECOMENDACIONES DE DIETA MEDITERRÁNEA EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD Y EN LAS MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA EN PERSONAS CON INFARTO DE MIOCARDIO: PROYECTO INTERFARCT .....	97
<b>CAPÍTULO 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>101</b>
<b>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>127</b>
<b>CAPÍTULO 7. PUBLICACIONES .....</b>	<b>131</b>
7.1 ANEXO 1: JAYO-MONTOYA JA, MALDONADO-MARTÍN S, AISPURU GR ET AL, LOW-VOLUME HIGH-INTENSITY AEROBIC INTERVAL TRAINING IS AN EFFICIENT METHOD TO IMPROVE CARDIORESPIRATORY FITNESS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION: PILOT STUDY FROM THE INTERFARCT PROJECT. <i>J CARDIOPULM REHABIL PREV.</i> 2020;40(1):48-54. DOI:10.1097/HCR.0000000000000453 .....	133
7.2 ANEXO 2: JAYO-MONTOYA JA, JURIO-IRIARTE B, AISPURU GR, VILLAR-ZABALA B, BLANCO-GUZMAN S, MALDONADO-MARTÍN S. CHRONOTROPIC RESPONSES TO EXERCISE AND RECOVERY IN MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS TAKING B-BLOCKERS FOLLOWING AEROBIC HIGH-INTENSITY INTERVAL TRAINING: AN INTERFARCT STUDY. <i>J CARDIOPULM REHABIL PREV.</i> 2022 JAN 1;42(1):22-27. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000607. PMID: 34793361.....	143
7.3 ANEXO 3: JAYO-MONTOYA JA, JURIO-IRIARTE B, AISPURU GR, VILLAR-ZABALA B, BLANCO-GUZMAN S, MALDONADO-MARTIN S. IMPACT OF AEROBIC HIGH-INTENSITY INTERVAL TRAINING INTERVENTION AND MEDITERRANEAN DIET RECOMMENDATIONS ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND LIFESTYLE MODIFICATION IN POST-MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS: RESULTS FROM THE INTERFARCT SURVEYS. <i>AM. J. LIFESTYLE MED.</i> 2022:15598276221087628. <a href="https://doi.org/10.1177/15598276221087628">HTTPS://DOI.ORG/10.1177/15598276221087628</a> .....	151

## TABLAS

Tabla 1. Resumen de las principales características, protocolos y resultados sobre el EAI AI en la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria en personas con enfermedad arterial coronaria (Compendio Extraído de <sup>119-127</sup> ) .....	62
Tabla 2. Criterios de inclusión / exclusión del proyecto INTERFARCT .....	72
Tabla 3. Resumen del programa de evaluación al inicio y seguimiento en el proyecto INTERFARCT .....	74
Tabla 4. Protocolos de entrenamiento en tapiz rodante y bicicleta estática para los grupos de EAI AI .....	80

## FIGURAS

Figura 1. Última actualización de la pirámide nutricional referente al patrón alimentario de la DMe. <sup>34</sup> .....	41
Figura 2. (Imagen propia) Cuadro resumen de los principales FRCV contribuyentes al desarrollo de la ECV.....	45
Figura 3. (Imagen propia): Modelo explicativo del círculo vicioso entre periodos de inactividad física, alimentación no saludable, acumulación de adiposidad visceral y procesos fisiopatológicos frente a niveles adecuados de EF y dieta saludable ejerciendo factores moduladores, los cuales podrían posibilitar las asociaciones entre la capacidad cardiorrespiratoria, el balance autónomo cardíaco y el perfil inflamatorio. ....	51
Figura 4. (Imagen propia) Variación de los componentes volumen e intensidad según el principio FIIT-PV para diferentes protocolos de EAI AI (A) frente a EACIM (B).....	55
Figura 5. Diagrama de flujo del proyecto INTERFARCT.....	71

## Resumen

**Objetivos:** Los principales objetivos de esta tesis doctoral en las personas tras infarto de miocardio (IM), con intervención de un programa de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad (EAI) y recomendaciones de dieta Mediterránea (DMe) fueron analizar los efectos de diferentes volúmenes de EAI en: 1) la capacidad cardiorrespiratoria y composición corporal; 2) las respuestas cronotrópicas en reposo, esfuerzo pico y en la recuperación post ejercicio físico; 3) la calidad de vida percibida, y modificación del estilo de vida, así como examinar la relación entre los cambios en la depresión y la ansiedad con la calidad de vida y variables del estilo de vida saludable.

**Métodos:** 224 personas fueron reclutadas diagnosticadas con infarto de miocardio de tipo I, de las cuales solo 70 cumplieron con los criterios de inclusión. Todas las personas elegidas recibieron recomendaciones de DMe (controles cada dos semanas) y fueron aleatorizadas a tres grupos diferenciados: un grupo control (GC) con recomendaciones sobre actividad física (AF) general; y dos grupos de intervención con EAI supervisado dos días por semana: (bajo volumen, 20 min (BV) vs. alto volumen, 40min (AV). Todas las pruebas de valoración se realizaron antes (T1) y después (T2) de 16 semanas de intervención. Se realizó una prueba ergoespirométrica en cicloergómetro con protocolo en rampa (0 W de potencia inicial con incrementos 10W/min) para la obtención de los valores de la capacidad cardiorrespiratoria (consumo de oxígeno pico ( $VO_{2pico}$ ), el primer umbral ventilatorio ( $UV_1$ ) y el segundo umbral ventilatorio ( $UV_2$ ), las respuestas cronotrópicas antes del esfuerzo (frecuencia cardíaca de reposo,  $FC_{reposo}$ ), la frecuencia cardíaca pico ( $FC_{pico}$ ), y la frecuencia cardíaca de recuperación (FCR). La calidad y estilo de vida se valoraron con cuestionarios sobre la calidad de vida (SF-36), el estado emocional (escala hospitalaria sobre ansiedad y depresión; HADS), la adherencia a la DMe (hábitos dietéticos sobre la dieta Mediterránea; MEDAS), los niveles de AF y el comportamiento sedentario (cuestionario internacional sobre niveles de actividad física; IPAQ).

**Resultados:** 1) En T2, no se observaron cambios en el GC, y no se presentaron diferencias entre los grupos de EAI en ninguna de las variables estudiadas. Tanto el EAI-BV ( $\Delta= 15\%$   $p<0,01$ ) como el EAI-AV ( $\Delta= 22\%$   $p<0,001$ ) incrementaron la capacidad cardiorrespiratoria y redujeron el perímetro de cintura (BV,  $\Delta=-4\%$ ,  $p<0,05$ ; AV,  $\Delta=-2\%$ ,  $p<0,001$ ) con diferencias ( $p=0,030$ ) respecto al GC. Únicamente el grupo de EAI-AV incrementó el  $UV_1$  ( $\Delta= 2\%$ ,  $p=0,009$ ) y el  $UV_2$  ( $\Delta= 16\%$ ,  $p=0,003$ ) tras la

intervención. 2) La  $FC_{pico}$  se incrementó en ambos grupos de EAI (BV,  $\Delta=8\%$ ; AV,  $\Delta=6\%$ ,  $p<0,05$ ), sin cambios significativos en el GC. La FCR se incrementó tanto en el EAI-BV en el minuto cinco ( $\Delta=19\%$ ,  $p<0,05$ ), como en el EAI-AV en los minutos dos ( $\Delta=15$ ,  $p<0,05$ ) y cinco ( $\Delta=19\%$ ,  $p<0,05$ ), respectivamente. Después de la intervención no se observaron diferencias entre grupos de EAI en las respuestas cronotrópicas, pero sí en comparación al GC ( $p<0,05$ ). 3) Ambos grupos de EAI incrementaron ( $p<0,05$ ) los valores de calidad de vida relacionada con la salud (SF-36), la salud emocional (menores tasas de ansiedad y depresión en el cuestionario HADS), la adherencia a la DMe, así como el nivel de AF total, y redujeron el comportamiento sedentario (CS). No se observaron cambios en el GC y tampoco diferencias significativas entre los grupos de EAI. Se observó una correlación entre el descenso de la puntuación del cuestionario HADS ( $p<0,05$ ) con un incremento en el sumatorio componente físico del cuestionario sobre la calidad de vida (SF-36) ( $r=0,42$ ), una reducción del CS ( $r=0,35$ ), un aumento del gasto metabólico (IPAQ), y adherencia a la DMe ( $r=0,24$ ) a través del cuestionario MEDAS.

**Conclusiones:** 1) Los grupos de EAI mejoraron la capacidad cardiorrespiratoria independientemente del volumen realizado sin hallarse diferencias significativas entre ambos grupos, sin mejoras en el GC tras el periodo de intervención. 2) Los dos grupos de EAI consiguieron mejoras similares en las respuestas cronotrópicas, independiente del tratamiento con beta-bloqueantes. 3) Los grupos de EAI mejoraron las variables relacionadas con la calidad de vida, los síntomas asociados a la ansiedad y la depresión, así como a la adopción de un estilo de vida más saludable.

El EAI-BV, por tanto, se postula como una estrategia de ejercicio físico eficiente para la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria, del equilibrio del sistema nervioso autónomo y de la calidad de vida y salud emocional en personas tras sufrir un infarto de miocardio. Se podría concluir que las recomendaciones generales sobre AF son insuficientes para mejorar las variables relacionadas con la salud física y mental en este grupo de población.

# Capítulo 1. INTRODUCCIÓN





## 1.1 Marco teórico

### 1.1.1 Epidemiología de la enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo la principal causa de mortalidad alrededor del mundo.<sup>1</sup> La incidencia de enfermedad arterial coronaria (EAC) en el año 2017 fue de 3,4 millones de nuevos casos entre los 54 países que componen la Sociedad Europea de Cardiología y la prevalencia fue de 34,9 millones de personas con EAC, indicando un aumento de los casos pero a la vez dibujando un descenso significativo en la mortalidad por ECV, relacionado con un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), mejora de la farmacología y una mayor adherencia a los programas no farmacológicos (*i.e.*, mayores niveles de actividad física (AF) realizados y el establecimiento de un óptimo patrón de alimentación saludable).<sup>1</sup>

Por su parte, respecto a la mortalidad por ECV, estratificada en función de los recursos socioeconómicos de los diferentes grupos de países, se observa como en los países en vías de desarrollo o en los países con bajos recursos económicos parece influir de manera diferente, afectando negativamente en mayor medida a estos últimos, respecto a otras enfermedades crónicas no transmisibles. En cambio, en los países más desarrollados se observa un cambio de tendencia hacia una mayor tasa de mortalidad por cáncer respecto a las ECV.<sup>1</sup> Por el contrario, cuando la estratificación viene diferenciada por el sexo, se observa como la mortalidad por la ECV, aun siendo similar entre ambos sexos, hay una tendencia incrementada de mortalidad hacia el sexo femenino.<sup>1</sup>

En cuanto a los costes asociados a la ECV, esta tiene importantes consecuencias socioeconómicas que afectan a las personas, a los diferentes sistemas de salud y sociedades de todo el mundo. La Federación Mundial del Corazón ha estimado que el coste global asociado a la ECV aumente aproximadamente de 863 mil millones de dólares en 2010 a unos 1044 mil millones de dólares para el año 2030.<sup>1</sup> La Asociación Americana del Corazón califica los programas de rehabilitación cardiovascular (RC) o los programas basados en intervenciones mediante ejercicio físico (EF) como altamente rentables o de alto valor costo-económico.<sup>2</sup>

## 1.1.2 Programa no farmacológico de la enfermedad cardiovascular

### 1.1.2.1 El ejercicio físico y factores relacionados como piedra angular en la prevención cardiovascular

Mantener una buena capacidad cardiorrespiratoria medida a través del  $VO_{2pico}$  o valores estimados, así como obtener niveles elevados de AF, medidos mediante monitores de actividad o estimados mediante equivalentes metabólicos (MET) de diferentes actividades, han demostrado reducir la mortalidad por EAC, enfermedad cerebrovascular, hipertensión, diabetes y cáncer.<sup>3-5</sup> A su vez, se ha encontrado que una baja capacidad física está asociada con una menor supervivencia a lo largo de los años. Por lo tanto, existen indicadores de bajo coste económico y de fácil aplicación, que han demostrado ser unos marcadores pronósticos de gran utilidad clínica con una gran implicación a la hora de estratificar a las poblaciones.

Estos resultados vienen en consonancia con uno de los primeros estudios realizado en los años 50 del siglo XX, que analizaron como la influencia de un mayor nivel de AF entre las personas trabajadoras del servicio de transporte londinense se traducía en que aquellas personas que pasaban gran parte del día subiendo y bajando escaleras pidiendo los “tickets” a aquellas personas pasajeras, tenían un menor riesgo de mortalidad comparado con las personas conductoras de autobús que se pasaban toda la jornada laboral en CS.<sup>6</sup> Además, el primer estudio publicado que analizó los efectos del entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad (EAI) en personas tras un evento cardiovascular (CV) fue realizado en 1981.<sup>7</sup> La Sociedad Americana del Corazón, el Colegio Americano de Cardiología, y el Colegio Americano de Medicina del Deporte han remarcado como los CS y la inactividad física son los principales FRCV modificables.<sup>5</sup> A su vez, han enfatizado en la necesidad de promocionar las prácticas de AF y EF, a la vez de elevar los niveles de capacidad cardiorrespiratoria mundialmente con el objetivo de reducir las enfermedades crónicas no transmisibles y especialmente las ECV.<sup>5</sup>

Así pues, se tendría que diferenciar entre CS, AF, EF y capacidad cardiorrespiratoria. El CS es definido como cualquier comportamiento con un gasto metabólico equivalente o inferior a  $<1,5$  MET. Son aquellas actividades tales como estar sentado, reclinado o tumbado viendo la televisión, leyendo, etc, fuera del tiempo de descanso nocturno.<sup>5</sup>

El término AF es definido como aquel movimiento corporal resultante de una contracción muscular determinada que suponga un gasto energético superior al gasto metabólico

basal.<sup>3</sup> Ser una persona físicamente activa significa cumplir con las recomendaciones generales de AF de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las principales sociedades médicas, las cuales contemplan la realización de 150-300 minutos/semana de AF a intensidad moderada o 75-150 minutos/semana de práctica a intensidad vigorosa mediante EFs aeróbicos tales como (andar, correr, andar en bicicleta, nadar, remar, etc) y la incorporación de ejercicios de fuerza o de fortalecimiento muscular dos veces por semana.<sup>8-10</sup>

Existe una paradoja donde una persona puede completar las recomendaciones semanales de práctica de AF, pero luego pasarse largos periodos de tiempo en CS en su horario laboral o en las actividades de ocio y tiempo libre que cada persona dispone. Aquellas personas que se pasan parte o todo el día sentadas tienen un 54% de riesgo aumentado de mortalidad por ECV o por cualquier otra causa de muerte.<sup>5</sup> Aun así, a raíz de los condicionantes de la vida moderna del siglo XXI (ambiente obesogénico, jornadas laborales duraderas con falta de movimiento), se ha observado como a medida que se aumenta el volumen y la intensidad de las prácticas físico-deportivas (elevados niveles de AF a intensidades moderadas-vigorosas), la mortalidad por ECV disminuye, independientemente de las horas permanecidas en CS.<sup>5</sup>

Para ello, las principales sociedades médicas recomiendan minimizar el tiempo invertido en CS y romper con esos periodos, por muy cortos que sean, para poder ir acumulando mayor volumen de AF, incluso a baja-moderada intensidad, tales como: realizar llamadas caminando, realizar reuniones de pie, dirigirse al trabajo mediante transporte activo (andando o en bicicleta).<sup>5</sup> Además, un estudio de cohorte prospectivo demuestra en grandes muestras poblacionales como realizar AFs vigorosas de corta duración son herramientas eficientes para la mejora de la mortalidad por ECV.<sup>11</sup>

Por lo tanto, parece interesante promover en aquellas personas que no cumplan con las recomendaciones, el integrar en sus rutinas diarias “píldoras” de AF para incrementar los niveles necesarios (estimulo mínimo) y obtener dichas mejoras, intentando romper al máximo con los CS. Por otro lado, se ha observado una estrecha relación entre bajos niveles de AF y una mala salud CV. Los efectos moduladores por los cuales aquellas personas físicamente inactivas presentan fuertes predictores de ECV podrían estar explicados por una mayor rigidez de los conductos arteriales y una reducida dilatación

del endotelio vascular, los cuales han sido previamente descritos en hombres y en mujeres.<sup>5</sup>

La AF y el EF (*i.e.*, aquella práctica estructurada, programada e implementada mediante actividades físico-deportivas, teniendo en cuenta las particularidades de cada persona con el objetivo de mejorar su capacidad física y su salud), resultan en mejoras de la capacidad cardiorrespiratoria, la cual es un predictor pronóstico independientemente de los niveles de AF acumulados.<sup>12</sup>

La capacidad cardiorrespiratoria refleja una aptitud integrada para transportar oxígeno por todo el cuerpo, abarcando la función pulmonar, la función cardíaca, el acoplamiento ventricular arterial, la función vascular y la capacidad de las células musculares para recibir y utilizar el oxígeno durante una práctica físico deportiva.<sup>13</sup> El mayor marcador pronóstico para la valoración de la capacidad cardiorrespiratoria continúa siendo la medición del  $VO_{2\text{pico}}$  a través de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Como medida de referencia, por cada  $3,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  de mejora en la capacidad cardiorrespiratoria (o su equivalente metabólico de 1 MET) se observa una reducción de entre un 8-17% en la mortalidad por cualquier causa y por ECV.<sup>14,15</sup> Otros métodos de valoración indirecta utilizados son: la estimación de la capacidad cardiorrespiratoria mediante METs, el test de los 6 minutos caminando<sup>5</sup> y/o el test de marcha modificado shuttle,<sup>16-18</sup> así como otros marcadores pronóstico que valoran el sistema nervioso autónomo (SNA) cardíaco tales como, la frecuencia cardíaca de reposo ( $FC_{\text{reposo}}$ ), la incompetencia cronotrópica y la frecuencia cardíaca de recuperación (FCR).<sup>5,19,20</sup>

El SNA es predominantemente un sistema eferente que transmite impulsos desde el sistema nervioso central a los órganos periféricos. Sus efectos incluyen el control de la frecuencia cardíaca (FC), la fuerza de contracción del corazón, la constricción y dilatación de los vasos sanguíneos, relajación del músculo liso en varios órganos y las secreciones glandulares.<sup>21</sup> El SNA se compone de dos divisiones separadas, denominadas sistema nervioso simpático (SNS) y sistema nervioso parasimpático (SNP), respectivamente, basado en diferencias anatómicas y funcionales. El SNS permite que el cuerpo responda a desafíos de supervivencia o situaciones de colapso hemodinámico o insuficiencia respiratoria. Las respuestas simpáticas incluyen un aumento de la FC, de la presión arterial (PA) y del gasto cardíaco, así como una desviación del flujo sanguíneo a los vasos

que irrigan el músculo esquelético.<sup>21</sup> En cambio, al SNP le corresponden funciones opuestas, ocupándose en gran medida de la conservación y restauración de la energía provocando una caída de la FC y de la PA, facilitando la digestión y absorción de nutrientes y la descarga de desechos. Por lo tanto, ante prácticas físico deportivas el predominio del SNS será plausible para satisfacer las demandas metabólicas del músculo esquelético y una vez finalizada la práctica, el SNP será el encargado de conducir la restauración del sistema a un estado basal.<sup>21</sup>

Así, un desequilibrio autónomo entre el SNS y el SNP hacia un predominio crónico del SNS observable a través de las respuestas de la  $FC_{\text{reposo}}$ , así como durante el EF, y en la recuperación están fuertemente asociados a un incremento del riesgo de eventos CV, susceptibilidad de arritmias ventriculares y muerte súbita.<sup>19,22,23</sup>

La  $FC_{\text{reposo}}$  ha sido descrita como una relación entre el SNS y el SNP. Los seres humanos tienen de media entre 60-100 latidos por minuto (lpm) en estado de reposo. Aquellas personas que tienen en reposo una  $FC > 70$  lpm presentan una mayor actividad neurohormonal asociada a una mayor tasa de mortalidad.<sup>24</sup> Así, el SNP reduce la FC vía acetilcolina a través de la descarga eferente del nervio vago. Por el contrario, la activación simpática acelera la FC vía adrenalina circulante, liberación neural de noradrenalina o mediante ambas.<sup>25</sup> Por lo tanto, la  $FC_{\text{reposo}}$  parece ser un indicador sencillo del SNA, pero con limitaciones importantes. Provee de un índice estático de los efectos netos del tono autónomo en el nodo sinusal, pero no ofrece información referida a la entrada del sistema simpático/parasimpático individualmente (modulación o actividad refleja).<sup>19</sup> Aun así, la medición de la  $FC_{\text{reposo}}$  continúa siendo un marcador pronóstico, aunque su uso esté infrutilizado en la práctica clínica como un factor para la valoración del riesgo cardiovascular (RCV).<sup>24</sup>

La incompetencia cronotrópica se define por una atenuada FC en respuesta al EF o al incremento de las demandas metabólicas (incapacidad de alcanzar el 80% de la FC de reserva ( $FC_{\text{reserva}}$ ) en una prueba de esfuerzo cardiopulmonar máxima. La incompetencia cronotrópica es común en personas con ECV, produciendo intolerancia al EF, una reducida calidad de vida, reportándose como unos de los mayores indicadores independientes de eventos CV y muerte tras un IM.<sup>26</sup> Los mecanismos propuestos para explicar la incompetencia cronotrópica incluyen entre otros una alterada respuesta

parasimpática a los mecanorreceptores cardíacos, insensibilidad de los  $\beta$ -receptores, desensibilización postsináptica del nodo sinoatrial a la estimulación simpática, una reducida viabilidad miocárdica (capacidad de contracción).<sup>27</sup> Por lo tanto, no es de extrañar que el incremento de la FC sea uno de los mayores contribuyentes para poder sostener periodos prolongados de una actividad aeróbica, por lo que la incompetencia cronotrópica podría ser responsable de la intolerancia al EF.<sup>26</sup>

La FCR es definida como la diferencia en lpm entre la FC<sub>pico</sub> obtenida en un esfuerzo máximo o pico y la recuperación de la FC en el primer minuto, segundo minuto o posteriores.<sup>28</sup> La recuperación de la FC en los primeros momentos ocurre por una reactivación del SNP, principalmente durante los primeros segundos y el primer minuto de recuperación, mientras que se produce una desactivación concomitante del SNS a partir de este primer minuto.<sup>21,29</sup> Los valores de corte establecidos para valorar una anormal FCR dentro del primer minuto de recuperación se establecen como norma general en <18 lpm para una recuperación pasiva y de <12 lpm para una recuperación activa y si la valoración es dentro de los dos primeros minutos el criterio de corte es establecido en <42 lpm y de <50 lpm para el quinto minuto.<sup>30</sup> La FCR está emergiendo como un nuevo marcador pronóstico, no invasivo y de gran utilidad clínica pudiendo valorarse dentro de los primeros minutos de la recuperación (primer, segundo, quinto y octavo minuto posteriores).<sup>28</sup> Los mecanismos que podrían explicar una anormal FCR podrían ser: una atenuada respuesta de la actividad vagal y una falta de adaptaciones de los baroreceptores para provocar la detección de los cambios en la PA e inhibir la descarga simpática.<sup>31</sup>

### ***1.1.2.2 La dieta Mediterránea como modelo de patrón alimentario para la salud cardiovascular***

La dieta ha sido tradicionalmente relacionada con la salud CV. La adherencia a la dieta Mediterránea (DMe) ha demostrado una reducción del RCV en un 30% en personas con alto riesgo sin ECV previa.<sup>32</sup> La Asociación Americana del Corazón, propone que cuatro de las seis métricas relacionadas con la salud, es decir, índice de masa corporal (IMC), PA, colesterol total y glucosa sanguínea, están estrechamente relacionadas con los hábitos alimentarios. Por lo tanto, la calidad global del patrón alimentario debe primar respecto al análisis centrado únicamente en nutrientes o alimentos de manera individual.<sup>33</sup>

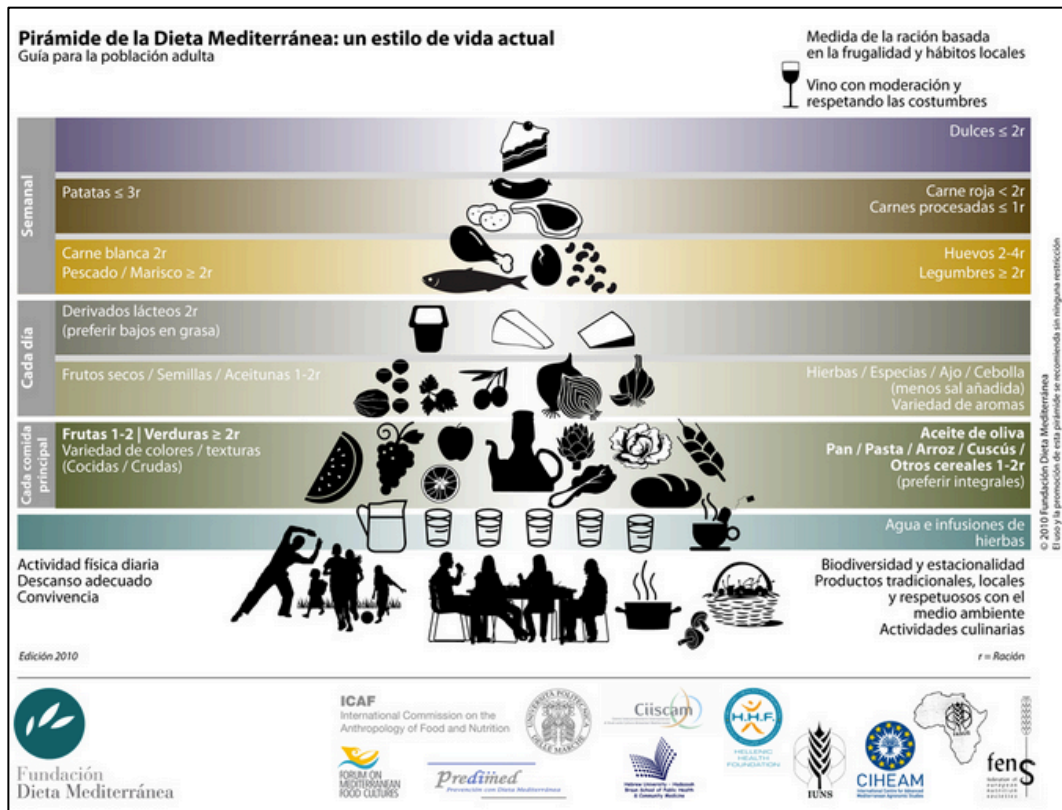


Figura 1. Última actualización de la pirámide nutricional referente al patrón alimentario de la DMe.<sup>34</sup> Reproducido con permiso de la *Fundación dieta Mediterránea*

La DMe es definida como un patrón alimentario tradicional de los años 50-60 del siglo XX en poblaciones de los países de la cuenca del Mediterráneo como son, entre otros, España, Italia, Grecia, Francia y Portugal.

El fundamento de la DMe es un patrón alimentario mínimamente procesado donde se prioriza un elevado consumo de alimentos vegetales frescos (frutas, verduras y hortalizas), locales y de temporada, así como un consumo abundante de legumbres, frutos secos y cereales preferiblemente de grano entero. El consumo de carne roja (ternera, cerdo y cordero) se reduce reservándose únicamente para ocasiones especiales. Derivados lácteos como son el queso o el yogur son consumidos de manera moderada. A su vez, otras fuentes ricas de proteínas como son el consumo de pescado y marisco están recomendadas para un consumo moderado, dando mayor prioridad al pescado azul, de pequeño tamaño y de proximidad. La principal diferencia de este patrón respecto a otros es el consumo habitual y abundante uso del aceite de oliva virgen extra como fuente principal de ácidos grasos. Este aceite de Oliva Virgen Extra contiene gran cantidad de ácidos grasos monoinsaturados (ácido oleico) y compuestos bioactivos como son los polifenoles, que parecen tener propiedades anti-aterogénicas y antiinflamatorias (Figura 1).<sup>33,35</sup>

El estudio PREDIMED es hasta la fecha el mayor ensayo mediante intervención nutricional en base a la DMe (cinco años de duración) para la prevención primaria de la ECV.<sup>32</sup> Los principales hallazgos de este estudio fueron: una menor tasa de incidencia en los accidentes cerebrovasculares no fatales, en las enfermedades coronarias no fatales y una reducción de todos los eventos fatales por ECV. Por otro lado, el estudio francés de Lyon Diet Heart fue uno de los primeros ensayos mediante intervención nutricional para la prevención secundaria de la ECV, con el objetivo de evaluar el impacto en la mortalidad por ECV y el riesgo de sufrir IM recurrente en personas supervivientes de un IM previo.<sup>36</sup> Aquellas personas participantes que recibieron la intervención nutricional en base a la DMe lograron un efecto protector, persistente de hasta cuatro años a partir del IM, y tuvieron un riesgo reducido de muerte prematura, observándose una reducción del 73% en los eventos CV y de un 70% en la mortalidad por cualquier causa.<sup>37</sup> Recientemente, han evaluado los efectos de adherirse a un patrón alimentario basado en la DMe al cabo de seis meses de sufrir un IM. Los resultados afloran que aun no observándose diferencias significativas en cuanto a las rehospitalizaciones y al pronóstico pasados los 180 días posteriores al IM, se ha demostrado un efecto positivo en los marcadores de lesión miocárdica e inflamación, pudiendo tener un efecto cardioprotector a largo plazo.<sup>38</sup>

La evidencia actual disponible, apoya firmemente el papel de la DMe como herramienta de salud CV, así como otros patrones alimentarios disponibles como son la dieta DASH (dieta baja en sodio) o el plato único de la escuela de salud pública de la Universidad de Harvard, que han demostrado reducir la incidencia de eventos CV.<sup>39</sup> Por tanto, hay indicios esperanzadores para poner en valor no solo la importancia de una alimentación saludable en la prevención primaria, sino también en la prevención secundaria de la ECV.<sup>39-41</sup>

De esta manera, aquí radica de nuevo la necesidad de poner en valor y a su vez, promover por parte de las administraciones y las principales sociedades médicas, la adherencia a un estilo de vida saludable donde se impulse la práctica de mayores niveles de AF y se acentúe la importancia de adquirir un patrón alimentario saludable en la población general y sobre todo en aquellas personas con alto riesgo CV o ECV establecida.<sup>42,43</sup>



### ***1.1.2.3 Importancia de la calidad de vida y salud mental en la salud cardiovascular***

Una baja calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es frecuentemente experimentada en las personas que sufren un IM. Síntomas físicos persistentes tales como, (miedo o fatiga) asociados a síntomas psicológicos (ansiedad o depresión) reducen el nivel de percepción de competencias individuales e impiden poder llevar hacia adelante las actividades de la vida diaria.<sup>44</sup> Comparado con la población general, las personas con IM, presentan 2,7 veces más probabilidad de reportar una pobre salud general y 1,5 veces más de tener limitaciones en sus acciones de la vida diaria.<sup>44</sup> A su vez, las personas con IM con síntomas depresivos presentan un riesgo incrementado 2,5 veces superior en el riesgo de mortalidad comparado frente a aquellas personas sin estos síntomas.<sup>45</sup> Diversas revisiones sistemáticas han analizado los beneficios del EF regular en la mejora de la CVRS y en los síntomas ansioso-depresivos.<sup>44-47</sup> Por lo tanto, se necesitan intervenciones más integrales (EF regular, alimentación saludable y una óptima salud mental) dirigidas a mejorar el funcionamiento físico y psicológico, para reducir las limitaciones físicas y recuperar las capacidades anteriores al evento CV.

### **1.1.3 Definición, diagnóstico y clasificación del infarto de miocardio**

El criterio clínico para la definición del IM se contempla como aquella que recoge a su vez niveles elevados de biomarcadores cardiacos tales como las troponinas como marcadores de elección ya que podrían ser más sensibles que otros marcadores, así como cambios en el electrocardiograma y diferentes pruebas de imagen. Por lo tanto, el IM, es definido patológicamente como la muerte celular miocárdica asociada a una isquemia prolongada.<sup>48</sup>

En cuanto a la clasificación de los distintos tipos de IM, estos se podrían categorizar en cinco tipos diferentes. El presente proyecto de investigación ha sido desarrollado en población con IM previo tipo I, que se relaciona con la ruptura, ulceración, fisura, erosión o disección de una placa aterosclerótica. Todo ello resultaría en un trombo intraluminal de una o más arterias coronarias favoreciendo una disminución del flujo sanguíneo miocárdico o embolia de las plaquetas distales con la consiguiente necrosis miocárdica. Habitualmente en la mayoría de los casos se encuentra una EAC severa subyacente.<sup>48</sup>

### **1.1.4 Aterosclerosis: etiología de los factores de riesgo cardiovascular**

El IM es la manifestación más clara de la aterosclerosis, la cual puede definirse como un proceso o una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado caracterizada por la acumulación de lipoproteínas de baja densidad y leucocitos en la pared arterial. Los monocitos derivados de los macrófagos son los contribuidores esenciales para la patogénesis de la enfermedad.<sup>49</sup> La acumulación de células espumosas en las paredes arteriales son un sello distintivo de la formación temprana de lesiones ateroscleróticas. Así, la acumulación continua de monocitos y sus macrófagos pueden contribuir al engrosamiento de la capa fibrosa, hematoma, trombos, calcificación o degeneración de la integridad de la placa. La relativa abundancia de los macrófagos en las placas ateroscleróticas estará regulada por su salida o muerte.<sup>49</sup>

Por lo tanto, el 90% del riesgo atribuible a la incidencia de nuevos eventos CV está íntimamente relacionada con los principales FRCV y el estilo de vida, siendo una causa multifactorial la que acontece tras un IM.<sup>43</sup> En la actualidad, ocho son los principales FRCV tradicionales (Figura 2), cuatro son factores de riesgo endógenos (PA, colesterol en sangre, niveles de glucemia en sangre y masa corporal elevada) y otros cuatro están relacionados directamente con nuestros hábitos de vida diarios (inactividad física, alimentación no saludable, consumo de tabaco y consumo de alcohol) los cuales representan cerca del 68% de los fallecimientos atribuibles en el año 2012.<sup>50</sup> Además, desde hace unos pocos años se le ha empezado a prestar atención a otros FRCV como son la contaminación ambiental, la influencia de los factores psicosociales y la disbiosis intestinal.<sup>8</sup>

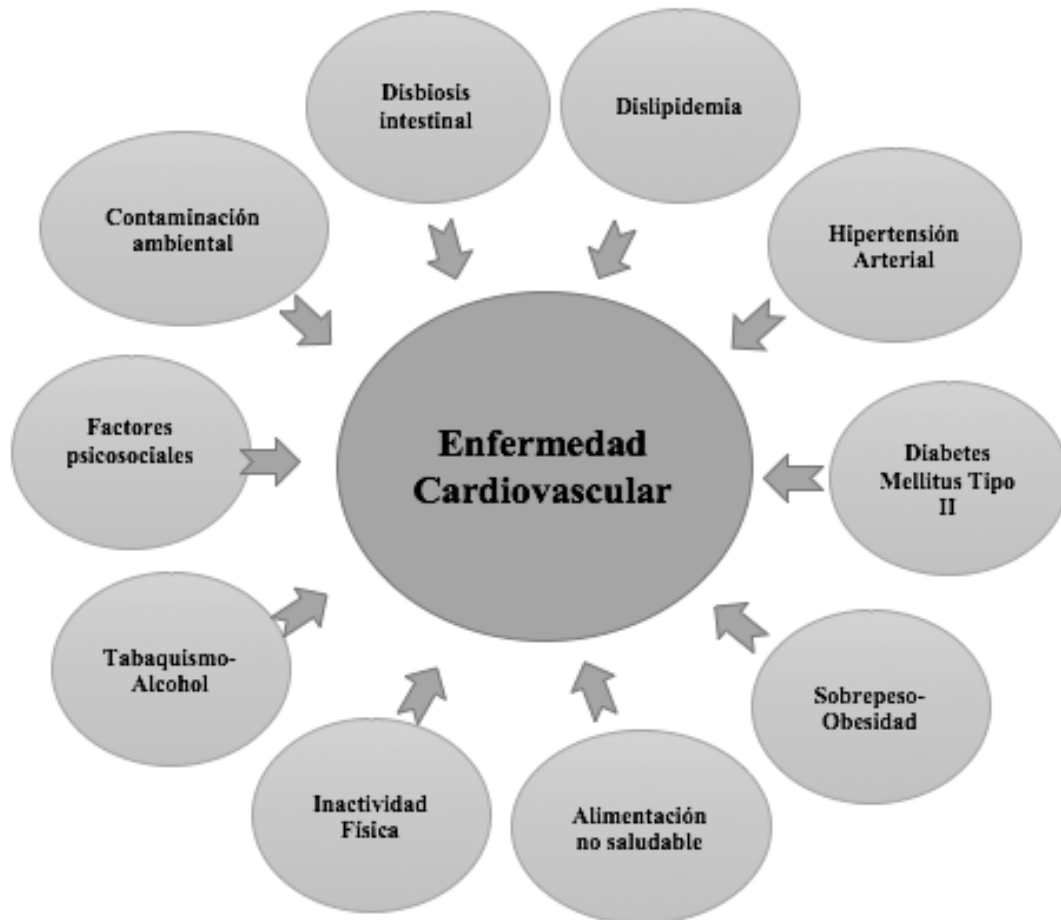


Figura 2. Cuadro resumen de los principales FRCV contribuyentes al desarrollo de la ECV. Abreviaciones: FRCV, factor de riesgo cardiovascular; ECV, enfermedad cardiovascular; (Imagen propia).

### 1.1.5 Beneficios cardiovasculares del ejercicio físico

Los beneficios del EF son ampliamente conocidos y estudiados por la comunidad científica. Así pues, las personas más activas presentan niveles más reducidos de PA, mayor sensibilidad a la insulina y presentan un mejor perfil lipídico. Modelos animales señalan que la AF suprime la aterogénesis e incrementa la habilidad vasodilatadora mediante una mayor biodisponibilidad del óxido nítrico.<sup>55</sup> El EF ha demostrado ser eficaz también en la mejora del gasto cardíaco, generando adaptaciones fisiológicas tales como hipertrofia miocárdica.<sup>56</sup> Por lo tanto, se observan tantas adaptaciones centrales como periféricas después de la realización de EF.

### **1.1.5.1 Adaptaciones cardíacas**

Los mecanismos propuestos por los que se obtendría una mejora en el  $VO_{2\text{pico}}$  tras aplicar entrenamientos de alta intensidad podrían ser generar mayores adaptaciones centrales en la estructura y función del ventrículo izquierdo, retando al músculo cardíaco a incrementar el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno en el músculo esquelético.<sup>13</sup> Los beneficios de la práctica regular de EF están asociados con una reducción del remodelaje ventricular izquierdo (reducción del diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo), incrementos del llenado diastólico máximo así como una reducida resistencia periférica, con incrementos concomitantes del volumen sistólico, gasto cardíaco y  $VO_{2\text{pico}}$ .<sup>13</sup> Aún faltaría por definir la influencia de la intensidad del EF en las adaptaciones centrales.

### **1.1.5.2 Adaptaciones pulmonares**

El sistema pulmonar es el responsable del transporte de oxígeno de la atmósfera al torrente sanguíneo a través de la ventilación (intercambio de oxígeno con la atmósfera) y difusión (intercambio de oxígeno con el torrente sanguíneo) alveolar contribuyendo al contenido arterial de oxígeno, al suministro de oxígeno y  $VO_{2\text{pico}}$ .<sup>13</sup> Una reducida capacidad de intercambio podría contribuir significativamente a la intolerancia al EF en personas con ECV, que puede acontecer por una empeorada vasodilatación pulmonar, desajuste de la ventilación/perfusión, reserva ventilatoria anormal (disfunción de los músculos respiratorios), etc.<sup>13</sup> Diversos estudios han analizado la mejora del EF en los patrones ventilatorios, así como mejoras significativas en la función muscular respiratoria a través del EIAI como del EACIM.<sup>57-59</sup> Sin embargo, queda por profundizar qué tipo de modalidad de EF induciría mayores adaptaciones en el sistema pulmonar.

### **1.1.5.3 Adaptaciones músculo esqueléticas**

Las adaptaciones producidas por el EF aumentan la disponibilidad, extracción y utilización del oxígeno lo que conlleva a un incremento del  $VO_{2\text{pico}}$  a través de un incremento en la diferencia arterio-venosa.<sup>13</sup> Sin embargo, en personas desacondicionadas, generalmente como ocurre con las personas con ECV, las adaptaciones periféricas pueden tener un efecto significativo en la tolerancia al EF. Entre ellas, se encuentran una mayor densidad capilar y un aumento de la densidad del volumen

mitocondrial. Esto es de vital importancia, ya que una reducida capacidad oxidativa puede contribuir significativamente a la intolerancia al EF. Diversos estudios han demostrado como la intensidad del EF modula en gran parte las adaptaciones mitocondriales y los incrementos en el  $VO_{2\text{pico}}$ .<sup>60</sup> Durante las sesiones de EAI AI ocurre una acumulación de una serie de metabolitos que activan ciertas enzimas mitocondriales (PGC-1a), las cuales se ha observado que aumentan de manera más significativa a través del EAI AI comparado al EACIM. Estas adaptaciones podrían justificar una reducción de la fatiga muscular y un incremento de la tolerancia al EF.<sup>13</sup> Sin embargo, queda por esclarecer el efecto de la intensidad del EF en otras variables periféricas como pudieran ser la capilarización, la distribución del flujo sanguíneo y el cambio de la fibra muscular.<sup>13</sup>

#### **1.1.5.4 Adaptaciones vasculares:**

##### **1.1.5.4.1 *Perfil lipídico y aterogénesis***

La práctica regular de AF puede reducir el riesgo de ECV mediante la reducción de los niveles de lipoproteínas circulantes. El entrenamiento aeróbico especialmente, está relacionado con un incremento en los niveles de las lipoproteínas de alta densidad y en menor medida en la reducción de los niveles de triglicéridos, lo que ambos cambios posibilitaría una reducción del riesgo de EAC.<sup>61</sup> Parece ser, que la reducción del riesgo CV viene dada en mayor medida por un aumento de los niveles de partículas de lipoproteínas de colesterol de baja y alta densidad mediante la AF y una reducción en las partículas de lipoproteína de muy baja densidad.<sup>62</sup> Por otro lado un incremento en los niveles de AF puede promover la regresión de la lesión aterosclerótica, aumentando la respuesta vasodilatadora vía acetilcolina, incrementando así la síntesis de óxido nítrico endotelial.<sup>56</sup> La AF independientemente de los cambios en el perfil lipídico, incrementa el contenido de colágeno y elastina de las placas ateroscleróticas.<sup>63</sup> En pacientes con ECV, una elevada capacidad cardiorrespiratoria se asocia con un alto volumen fibroso o grosor de la placa coronaria generando placas más calcificadas y con mayor estabilidad.<sup>64</sup> A su vez, el desarrollo de vasos sanguíneos colaterales podría mejorar la perfusión miocárdica.<sup>65</sup>

#### **1.1.5.4.2. Sensibilidad a la insulina**

La asociación entre el perfil lipídico y la salud CV esta influenciada en gran parte por la sensibilidad a la insulina, ya que, por el contrario, la resistencia a la insulina es en parte responsable del desarrollo de la ECV, al alterar el perfil lipídico. La resistencia de los adipocitos a los efectos de la insulina resulta en una reducción en la absorción de la glucosa, conduciendo a una mayor liberación de ácidos grasos libres y una mayor producción y liberación de triglicéridos y partículas de lipoproteína de muy baja densidad a la vez por parte del hígado.<sup>66</sup> A su vez, niveles elevados de glucosa sanguínea aceleran la producción de productos, proteínas y lípidos resultando en una reducción de la distensibilidad vascular. Modelos animales sugieren como niveles aumentados de AF mejoran la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, sistema muscular y en el endotelio, los cuales son los principales contribuyentes a la resistencia a la insulina sistémica observada en los casos de personas con diabetes mellitus tipo II.<sup>67</sup> Durante la práctica de AF se observa como a través de la contracción muscular se mejora la sensibilidad a la insulina mediante una mejor captación de la glucosa a través de los diferentes transportadores de la glucosa como podría ser el caso del transportador GLUT-4.<sup>68</sup>

#### **1.1.5.4.3. Presión arterial**

Durante la práctica del EF, el volumen de sangre eyeccionado desde el ventrículo izquierdo, así como el aumento de la FC suponen un gasto cardíaco superior, acompañándose de un incremento transitorio de la resistencia vascular periférica dando como resultado una elevación de la PA.<sup>56</sup> Sin embargo, la práctica regular de AF parece modular los niveles de PA basales, reduciendo de media en torno a un (3,7-5,64 mmHg la PAS y un 2,41-4,8mmHg la PAD).<sup>69</sup> Por cada 1mmHg de reducción obtenida en la PA se observa una menor incidencia de sufrir complicaciones CV, así como el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca.<sup>70</sup> Por lo tanto, programas duales mediante EF combinadas con intervenciones nutricionales<sup>71</sup> para reducir la masa corporal y la PA parecen impactar en la incidencia de la ECV.<sup>56</sup>

Los mecanismos fisiológicos que explican estos beneficios podrían venir dados por una menor resistencia vascular periférica como consecuencia de la AF. Así, los metabolitos

segregados por el músculo esquelético durante la AF señalizan la producción y liberación de óxido nítrico y prostaciclina del endotelio vascular, promoviendo la mejora en la vasodilatación a través de la relajación de las células vasculares del músculo liso.<sup>72</sup> Esto es de especial interés en el envejecimiento ya que la actividad de eNOS (óxido nítrico) disminuye, lo que incrementaría el riesgo de padecer hipertensión arterial. Se ha observado como una práctica regular a largo plazo de EF, podría estimular la actividad de eNOS, así como la producción de óxido nítrico en personas con hipertensión arterial favoreciendo una reducción de la PA.<sup>73</sup> Otros mecanismos moleculares como son la reducción de la actividad nerviosa simpática, la prevención o remodelaje de la rigidez arterial, así como una supresión de los niveles inflamatorios podrían contribuir a la reducción de cifras de la PA.<sup>12</sup>

#### **1.1.5.5 Adaptaciones autónomas cardíacas (equilibrio del SNA)**

El EF ha demostrado mejorar el balance simpático-vagal durante y después del mismo mediante diferentes mecanismos, como una mayor capacidad de respuesta a través de la regulación positiva del receptor  $\beta$ -1 adrenérgico y una reducción de los niveles de catecolaminas plasmáticas circulantes para mejorar la función cronotrópica.<sup>26</sup> A su vez, se observan mejoras tras programas de EF en el tono vagal a través de una mayor actividad del nervio vago medido por una mayor variabilidad de la FC y una mejor FCR.<sup>19</sup>

#### **1.1.5.6. Adaptaciones antiinflamatorias**

Se establece que existe una inflamación sistémica crónica de bajo grado cuando se reflejan niveles basales de dos a tres veces superiores de algunos péptidos o hormonas circulantes en el plasma sanguíneo tales como interleuquina-6, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , proteína C-reactiva, etc, que podrían estar asociados a la patogénesis de los diferentes procesos inflamatorios (*i.e.*, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, procesos neurodegenerativos o la aterosclerosis).<sup>74</sup> Este proceso comenzaría con un aumento de la inactividad física y una alimentación no saludable, que prolongada en el tiempo conllevaría a una acumulación de adiposidad visceral, activando diferentes rutas inflamatorias (adipoquinas), las cuales predispondrían al desarrollo de las distintos procesos fisiopatológicos.<sup>75</sup>

El EF estimula la liberación a través del músculo esquelético de una serie de sustancias bioactivas denominadas “mioquinas” con funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas mediante la contracción muscular.<sup>12</sup> Existe gran evidencia de la influencia de que estos péptidos y proteínas secretados por el músculo esquelético actúan como señalizadores endocrinos y están involucrados en la mayoría de los beneficios que aporta la práctica regular de EF en las células y órganos del cuerpo humano,<sup>12,76,77</sup> reconociéndose como el “efecto o factor del EF”.<sup>78</sup> Así pues, el EF se presenta como una herramienta poderosa contra la progresión de al menos 26 enfermedades crónicas no transmisibles como son la ECV, las enfermedades pulmonares, el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y las enfermedades mentales.<sup>79</sup> Un análisis de los efectos CVs del EF reveló que la reducción del riesgo de los principales FRCV tradicionales explicaría únicamente el 59% de la reducción total de la muerte atribuible por la ECV.<sup>80</sup> El 41% restante sobre la reducción del riesgo, parece ser atribuida a cambios en la inflamación sistémica crónica de bajo grado como consecuencia de las adaptaciones favorables a los procesos inflamatorios agudos a través del EF.<sup>12,56</sup>

Generalmente la expresión génica y las mioquinas son secretadas durante y después de una práctica físico deportiva dependiendo de las variables del EF y del componente de daño muscular que generen, es decir, parecen actuar de manera dosis-dependiente.<sup>78</sup>

#### **1.1.5.7. Microbiota y ejercicio físico**

El EF regular, independientemente de la alimentación, modula la microbiota intestinal hacia un fenotipo saludable. Los mecanismos que pudieran justificar una mejor modulación, entre otros, aumento de la diversidad y proporción bacteriana, un parámetro que generalmente está asociado con resultados favorables para la salud,<sup>81</sup> aumento de las concentraciones fecales de ácidos grasos de cadena corta como butirato, un indicador de salud intestinal comúnmente utilizado y la reducción de los niveles de microorganismos relacionados con la obesidad y otros procesos fisiopatológicos.<sup>82</sup>

En resumen (Figura 3), parece existir una estrecha relación entre una baja capacidad cardiorrespiratoria ( $VO_{2\text{pico}}\downarrow$ ) el desequilibrio autónomo cardíaco (SNS>SNP) y la inflamación sistémica crónica de bajo grado (interleuquina-6 $\uparrow$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha\uparrow$ , proteína C-reactiva $\uparrow$ ) en los principales procesos fisiopatológicos como son



la obesidad, la diabetes mellitus tipo II, el síndrome metabólico y la aterosclerosis. Por el contrario, el EF actúa como regulador de estas respuestas mejorando la capacidad cardiorrespiratoria ( $VO_{2\text{pico}} \uparrow$ ) a través de mecanismos tanto centrales como periféricos. A su vez, parece haber una mayor modulación en el equilibrio simpático-vagal (SNP>SNS) y una mejora del perfil inflamatorio reduciendo los niveles de hormonas y citoquinas proinflamatorias circulantes (interlequina-6 $\downarrow$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha$  $\downarrow$ , proteína C-reactiva $\downarrow$ ).

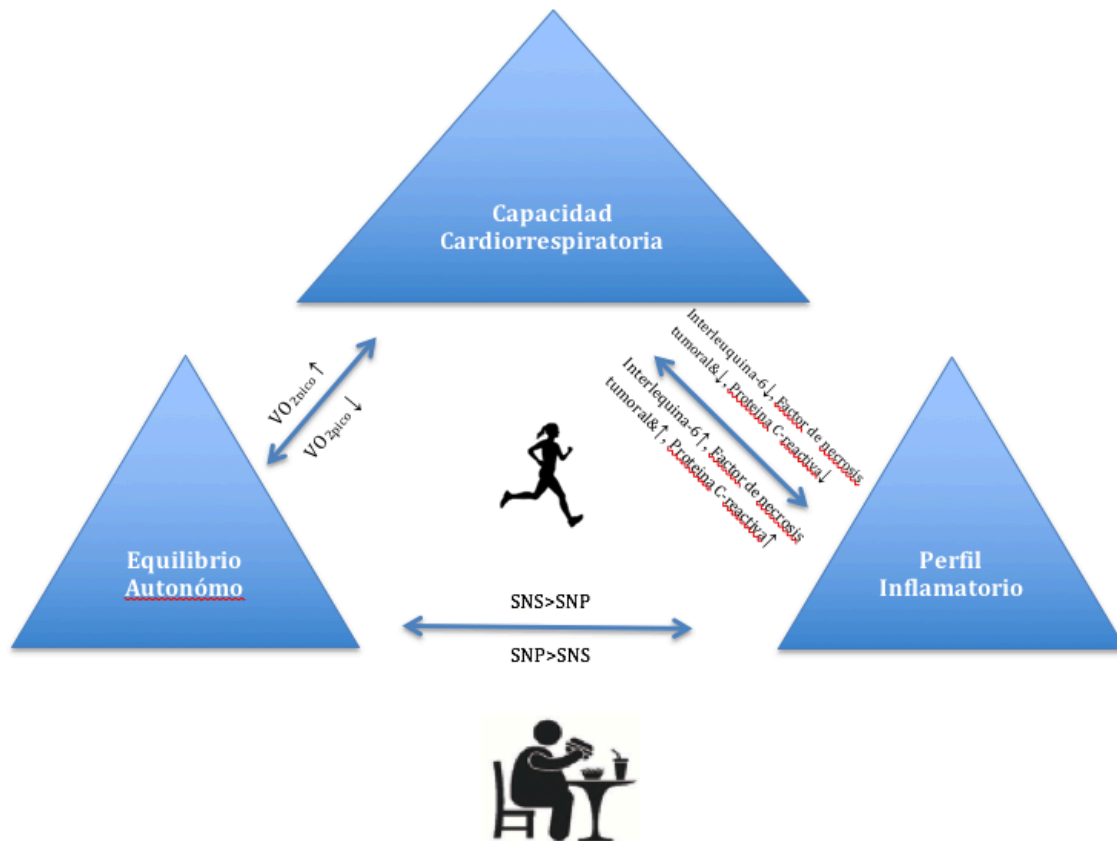


Figura 3. Modelo explicativo del círculo vicioso entre periodos de inactividad física, alimentación no saludable, acumulación de adiposidad visceral y procesos fisiopatológicos frente a niveles adecuados de EF y dieta saludable ejerciendo factores moduladores, los cuales podrían posibilitar las asociaciones entre la capacidad cardiorrespiratoria, el balance autónomo cardíaco y el perfil inflamatorio. Abreviaciones: SNS: Sistema nervioso simpático, SNP: Sistema nervioso parasimpático,  $VO_{2\text{pico}}$ : Consumo de oxígeno pico; (Imagen propia).

## 1.1.6 Diseño de los programas de ejercicio físico

### 1.1.6.1 Principio FITT-PV

En un mundo globalizado donde lo que se denomina como “medicina de precisión del EF”, está adquiriendo cada vez mayor importancia, lo que se traduce en que el EF deba tener una dosis óptima e individual en función de cada persona, como si de una prescripción farmacológica se tratara.<sup>83</sup> Se necesita por ello de un estímulo mínimo eficaz, al igual que ocurre con los fármacos, para que el EF surja efecto, pero también contempla en algunos supuestos, una posible dosis máxima con sus posibles riesgos adversos coexistentes o por lo menos, con una falta de beneficio adicional<sup>84</sup>, aunque exista controversia sobre la toxicidad del EF a altas dosis en la población general.<sup>85</sup> Sin embargo, sí parece haber una dosis diaria máxima de EF para personas con ECV establecida.<sup>86</sup> En cambio, se ha demostrado que para conseguir los máximos beneficios del EF con o sin ECV previa, la reducción de la mortalidad por ECV o por cualquier causa, generalmente se logra a dosis de EF muy inferiores a las propuestas como posiblemente tóxicas.<sup>42</sup>

El principio FITT-PV define las características de las distintas variables que componen un programa de EF (frecuencia (días/semana de EF), intensidad (grado de esfuerzo), tiempo (volumen), tipo (modalidad), progresión (modelos de periodización) y variación.<sup>8</sup> Otras recomendaciones que podrían añadirse como pudieran ser la supervisión o no de las sesiones de EF y la influencia de los ritmos circadianos en función del horario de las comidas y el horario de la sesión de EF (momento).<sup>87-89</sup> Así, la *frecuencia* hace referencia a cuantos estímulos semanales recibe la persona en forma de diferentes sesiones de EF. La *intensidad* define a que grado de esfuerzo una persona se ejercita en relación con su %FC<sub>pico</sub>, %FC<sub>reserva</sub>, %VO<sub>2</sub><sub>pico</sub>, zonas de intensidad delimitadas mediante umbrales ventilatorios, % RM o escala de BORG. La variable *tiempo* nos indica el volumen realizado en una única sesión, es decir, la duración (en minutos) normalmente de la misma. El *tipo* hace referencia por una parte al tipo de actividad (entrenamiento aeróbico, entrenamiento de fuerza, concurrente, multicomponente, etc) o si la sesión se realiza de manera continua a una intensidad determinada o si es una modalidad interválica, donde se fraccionan periodos repetitivos de esfuerzo de mayor intensidad con periodos de recuperación en caso de corresponder a una actividad aeróbica. Además, hace referencia a qué manera se ejercita la persona, es decir, si la sesión está diseñada para ser realizada

en un tapiz rodante, en una bicicleta estática, en un remo-ergómetro, nadando o subiendo escaleras. En cuanto a la *progresión* se refiere, esta hace referencia a los modelos de periodización y planificación del programa de EF. Por último, la *variación* nos indica que cambios y diversidad de ejercicios se introducen en las sesiones de EF para producir un estímulo suficiente, no producir lesiones o sobrecargas, generar mayor adherencia y optimizar los procesos del entrenamiento.<sup>90,91</sup> Por otro lado, cada vez presentan un mayor interés y evidencia la hora del día (*momento*) en la que la persona se ejercita y la influencia que pueda tener la periodización nutricional (la hora de comer), como nuevas variables a tener en consideración para estructurar de la manera más eficaz, los programas de EF en función de los ritmos circadianos individuales.<sup>8</sup>

Todos estos componentes forman parte del diseño y programación del EF. Los cambios en los diferentes componentes del principio FITT-PV producirán estímulos y adaptaciones fisiológicas consiguiendo así los beneficios a través del EF. Las respuestas y adaptaciones fisiológicas pueden diferir entre personas aún recibiendo el mismo estímulo relativo.<sup>83</sup> A su vez, estas respuestas y adaptaciones podrían estar influenciadas por condicionantes tales como: factores genéticos, estado de salud (comorbilidades asociadas como fragilidad, disnea o fatiga crónica, tratamientos oncológicos, etc), la edad (personas mayores parecen adaptarse más lentamente que personas más jóvenes), las mujeres parecen adaptarse (factores neuro-hormonales) peor que los hombres en las mejoras relacionadas con la capacidad cardiorrespiratoria y la aptitud basal (cuanto mayor es el desacondicionamiento físico, mayores mejoras relativas se obtienen).<sup>83</sup> Es interesante, ver como aquellas personas que responden mejor al EF, tienen una menor mortalidad comparadas con aquellas que responden peor al mismo.<sup>92</sup>

Por lo tanto, es necesario un incremento y un ajuste gradual, progresivo e individualizado de la carga o estímulo aplicado (en cuanto a frecuencia, intensidad y volumen se refiere) para optimizar los procesos adaptativos en personas con ECV, ajustándose a los objetivos y características de cada persona.<sup>13,91,93</sup>

### 1.1.6.2 Modalidades del entrenamiento aeróbico

Por un lado, la utilización del EACIM continúa siendo la piedra angular de los programas de EF en prevención secundaria y son recomendados mundialmente por su eficacia y seguridad. Estos han demostrado beneficios clínicos a corto y largo plazo, incluyendo una menor mortalidad y morbilidad, mejorar la capacidad cardiorrespiratoria, la disfunción endotelial y muscular, así como los síntomas clínicos relevantes (disnea, desordenes del sueño, depresión, etc).

Las modalidades principales del EACIM incluyen el caminar, correr, andar en bicicleta, marcha nórdica, remar, nadar, subir escaleras, etc.<sup>94</sup> La intensidad asociada a esta modalidad del entrenamiento se sitúa en torno al 40-50% del  $VO_{2pico}$  para personas con ECV con baja capacidad física o personas con ECV de alto riesgo. En cambio, se establece una intensidad del 50-75% del  $VO_{2pico}$ , del 50-75%  $FC_{reserva}$ , o del 50-80% de la  $FC_{pico}$  para aquellas personas con ECV con una mejor capacidad cardiorrespiratoria o menor riesgo CV.<sup>8</sup> Este tipo de entrenamiento promueve una mayor oxidación de los ácidos grasos y permite una mayor duración de las sesiones de EF. A su vez, no necesita de tanta supervisión y puede ser realizada en espacios interiores como exteriores.<sup>94</sup>

Por otro lado, el EAI, más conocido con el anglicismo (HIIT, de “*high-intensity interval training*”) (Figura 4) derivado del mundo del rendimiento deportivo donde se intercalan intervalos repetitivos (desde 10 segundos hasta > 4 minutos o más) a alta intensidad, es decir, (>85% del  $VO_{2pico}$ , >85% de la  $FC_{reserva}$  o >90% de la  $FC_{pico}$ , > del segundo umbral ventilatorio ( $UV_2$ ), con periodos de recuperación activa a baja-moderada intensidad o periodos de recuperación completa (recuperación pasiva).<sup>94</sup>

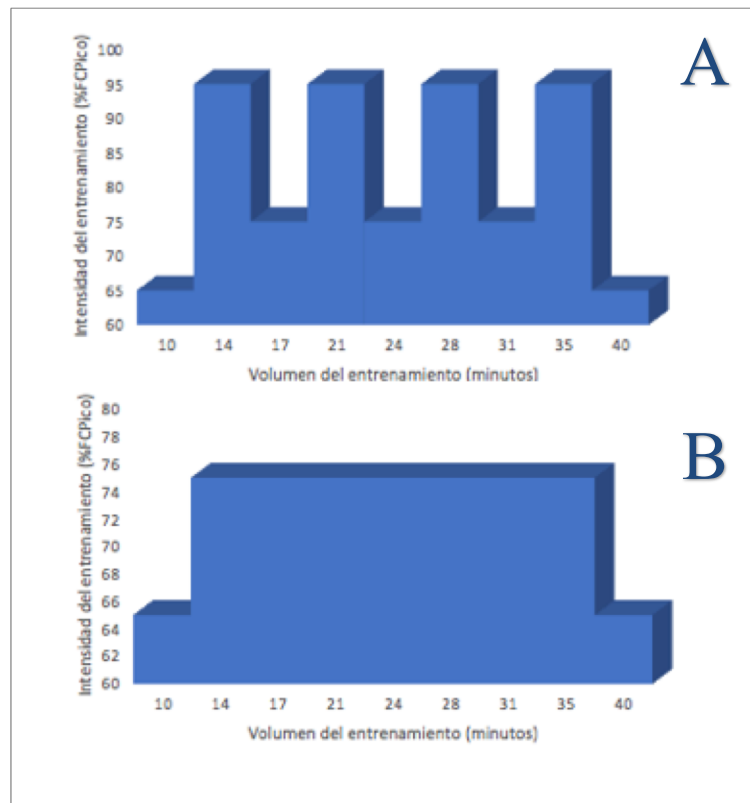


Figura 4. Variación de los componentes volumen e intensidad según el principio FIIT-PV para diferentes protocolos de EAI (A) frente a EACIM (B). Abreviaciones: EAI, entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad; EACIM, entrenamiento aeróbico continuo de intensidad moderada; FIIT-PV, frecuencia, intensidad, tiempo, tipo-progresión, variación; (Imagen propia).

La clasificación del entrenamiento aeróbico interválico varía en función de la duración del intervalo (*i.e.*, intervalos de corta, media y larga duración todos englobados dentro de la terminología HIIT) o la intensidad del mismo (*i.e.*, intensidad ligera-moderada, intensidad alta e intensidad severa)<sup>13,95</sup> El anglicismo para definir los intervalos de ligera-moderada intensidad es propuesto como “*low-intensity interval training*” (LIIT) mientras que normalmente para los intervalos de alta intensidad se denomina tradicionalmente como HIIT, y por último para los intervalos de intensidad supramáxima se utiliza el término “*sprint/short Interval training*” (SIT)<sup>95</sup>:

Categorización del HIIT en función de la duración:<sup>95</sup>

- Intervalos de corta duración (10 segundos a 1 minuto)
- Intervalos de media duración (1 a 3 minutos)
- Intervalos de larga duración (3 a 4 minutos)

Categorización en función de la intensidad:<sup>95</sup>

- Intervalos de baja-moderada intensidad entre el (65-75% del  $VO_{2\text{pico}}$ ): **LIIT**
- Intervalos de alta intensidad (85-95% del  $VO_{2\text{pico}}$ ): **HIIT**
- Intervalos de muy alta intensidad (100-120% del  $VO_{2\text{pico}}$ ): **SIT**

Por otro lado, en función del tiempo que invirtamos en zonas de alta intensidad esto va a conllevar si un EAIAI es de bajo o alto volumen:<sup>96</sup>

- EAIAI-BV (<10 minutos a alta intensidad)
- EAIAI-AV (>15 minutos a alta intensidad).

Los principales mecanismos fisiológicos por los que se observa una mejor capacidad cardiorrespiratoria a favor del entrenamiento a altas intensidades podrían estar justificadas, entre otras, por una mejora de la función endotelial (mayor activación enzimática de la óxido nítrico), una mayor biogénesis mitocondrial, aumento en la densidad capilar, un mejor control metabólico por parte del sistema musculoesquelético, mayor gasto cardíaco, así como mejoras en la diferencia arteriovenosa.<sup>97</sup> Por lo tanto, los cambios en el  $VO_{2\text{pico}}$  pueden estar derivados tanto por adaptaciones miocárdicas, vasculares como endocrinas a través de la secreción de mioquinas antiinflamatorias por parte del sistema musculoesquelético.<sup>12,13,93,98</sup>

### **1.1.6.3 Seguridad de los programas de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad en personas con enfermedad cardiovascular**

Una reciente revisión sistemática parece reconocer la eficacia de los programas de EAIAI en personas con ECV y la seguridad de los mismos.<sup>99</sup> Por lo tanto, se ha comprobado la seguridad en cuanto a número absoluto de eventos CV acontecidos durante la práctica de estas actividades. Sin embargo, todavía hay algunas advertencias que limitan la generalización de su uso en todas las manifestaciones de la ECV, ya que aún falta por demostrar su eficacia y su influencia en el pronóstico a largo plazo respecto al EACIM.<sup>8</sup>

Los riesgos asociados a la práctica deportiva están condicionados por los factores individuales de cada persona, la característica de la propia enfermedad (tipo y gravedad), la estabilidad de los síntomas asociados, la presencia de comorbilidades, los niveles

basales de la capacidad física y el historial deportivo previo. Sin embargo, tampoco hay evidencia para asegurar que el EAI AI sea inherentemente inseguro para poblaciones de alto riesgo.<sup>99</sup> Por lo tanto, a día de hoy, quizás sea apropiado para aquellas personas con una baja capacidad cardiorrespiratoria o con intolerancia al EF (aquellas que presenten una disfunción del sistema músculo esquelético, limitaciones respiratorias o una reserva cardíaca reducida) que comiencen un programa de RC con un periodo de adaptación tanto en volumen, frecuencia como en intensidad para poder ir progresando a lo largo del tiempo.<sup>93,94,99</sup> Una reciente revisión, propone comenzar con un periodo de adaptación mediante el EACIM, para posteriormente ir introduciendo en el programa intensidades superiores a través del EAI AI de corta duración, para proseguir con intervalos de media y larga duración.<sup>13</sup>

A su vez, el entrenamiento concurrente (integrando entrenamiento aeróbico y entrenamiento de fuerza) en una misma sesión o programa de EF es recomendado por el último consenso de la sección de rehabilitación y prevención secundaria de la Sociedad Europea de Cardiología.<sup>91,100</sup> Para aquellas patologías o manifestaciones más graves de la ECV (i.e. insuficiencia cardíaca) debería enfatizarse prioritariamente el entrenamiento de fuerza<sup>101,102</sup> y el entrenamiento de la musculatura inspiratoria<sup>103,104</sup> como métodos de entrenamiento complementarios al entrenamiento aeróbico tradicional.<sup>8,105</sup>

Lo que sí es importante remarcar, es que la metodología del trabajo a alta intensidad requiere de una mayor supervisión que el entrenamiento a intensidad moderada. Por lo tanto, la monitorización de la FC en combinación con la escala de esfuerzo subjetiva (escala de BORG), sobre todo en personas con fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o incompetencia cronotrópica, durante las sesiones de EAI AI puede resultar en un mejor manejo de la intensidad. El control mediante métodos objetivos parece conseguir intensidades de EF superiores frente a utilizar únicamente métodos subjetivos como son el test del habla o la escala de BORG.<sup>100</sup> Así, lo recomendable sería ir reevaluando con pruebas de esfuerzo anualmente para reajustar las zonas de FC para mantener una óptima carga interna.<sup>13</sup> Por lo tanto, los recursos económicos y humanos necesarios para implementar esta nueva metodología de trabajo de forma segura y eficaz, podrían suponer un gasto económico superior al habitual.<sup>93</sup>

A su vez, previamente a cualquier programa de EF, sobre todo si va a ser un programa de EAI, la Asociación Americana del Corazón recomienda un cribado y una estratificación previa para excluir a las personas de muy alto riesgo de las actividades vigorosas. Por lo tanto, es recomendable realizar un reconocimiento médico–cardiológico previo, con su correspondiente prueba de esfuerzo máxima para realizar una estratificación del riesgo, así como para establecer correctamente las zonas de entrenamiento individuales a través de los UV o mediante la estimación de la FC a través de la fórmula de Karvonen.<sup>93,106</sup> Sin embargo, otra reciente revisión propone que la realización de un reconocimiento previo se base en función de las características individuales de la persona que va a participar en ese programa, es decir, se establezca según sus FRCV, si tiene ECV establecida y en función de la intensidad del EF a realizar.<sup>107</sup>



## 1.2 Estado del arte

### 1.2.1 Efectos del entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad en la capacidad cardiorrespiratoria en diferentes grupos de población

La influencia del EAIABV se ha estudiado en diferentes grupos de población. Así, una reciente revisión sistemática ha analizado el efecto del EAIABV en personas con normopeso, sobrepeso-obesidad, diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial en la capacidad cardiorrespiratoria y en la composición corporal comparado frente a un grupo control (GC) y frente a otro grupo que realizaba EACIM. Los resultados remarcan al EAIABV como una intervención tiempo-eficiente a través del EF para mejorar la capacidad física.<sup>108</sup> Respecto a la composición corporal, el análisis combinado realizado en el meta-análisis no demuestra diferencias significativas aún cuando algunos estudios fallen a favor del EAIABV.<sup>109-113</sup> No obstante, cuando se analizaron los datos referentes a la capacidad cardiorrespiratoria los resultados varían a favor del EAIABV mostrando diferencias significativas entre grupos de intervención (EAIABV vs. EACIM) y frente al GC.<sup>108</sup> Así mismo, analizando de manera individual algunos estudios, se puede apreciar como el EAIABV fue capaz de reducir de manera similar la PA en comparación al EACIM, además de incrementar en mayor medida la capacidad cardiorrespiratoria.<sup>114</sup> De la misma forma, se han observado mejoras más rápidas en el remodelaje del músculo esquelético, a través de la función endocrina mediante el EAIABV, respecto a la resistencia a la insulina que sufren las personas con síndrome metabólico.<sup>115</sup>

Del mismo modo, un estudio en personas con diabetes mellitus tipo II ha observado una mejora del control glucémico, de la masa corporal y de la capacidad física de manera similar en aquellas personas que completaban un programa de EAIABV respecto a aquellas que se ejercitaban a intensidad moderada.<sup>116</sup> Asimismo, también se han observado mejoras superiores en la capacidad cardiorrespiratoria, fuerza de los miembros inferiores, perímetro de cintura y calidad de vida mediante el EAIABV en supervivientes de cáncer respecto a un grupo que completó un programa de EACIM y también respecto al GC.<sup>117</sup> Hasta la fecha, para nuestra información, en personas con EAC, solo se ha analizado en un estudio el efecto del EAIABV frente al EACIM, mejorando ampliamente los dos grupos la capacidad cardiorrespiratoria sin encontrarse diferencias significativas entre ambos, independientemente del tiempo o intensidad realizado.<sup>118</sup>

### **1.2.2 Efectos del entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad en la capacidad cardiorrespiratoria en personas con enfermedad arterial coronaria**

En las principales revisiones sistemáticas sobre el efecto del EAIAI frente al EACIM en la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria en personas con EAC se han observado resultados de mejora superiores de los programas de EAIAI ( $\uparrow 0,34-3,98 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) en la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria respecto al EACIM.<sup>119-127</sup> Por lo tanto, la variable intensidad parece aportar no solo los mismos beneficios sino superiores frente a intensidades inferiores para un mismo volumen de EF. Así, las adaptaciones fisiológicas inducidas por el EF en la capacidad cardiorrespiratoria contribuyen a la mejora del  $\text{VO}_{2\text{pico}}$  a través de un mayor incremento del volumen sistólico. Del mismo modo, a nivel pulmonar se optimiza el contenido de oxígeno arterial y por lo tanto, el suministro de oxígeno; a nivel periférico-muscular se incrementa la tolerancia al EF a través de un aumento y extracción de oxígeno mejorada, dando como resultado un aumento en la diferencia arteriovenosa; a nivel vascular se incrementa el suministro de oxígeno al reducir la resistencia arterial, aumentar la densidad capilar y mejorar la distribución del flujo sanguíneo, lo que a su vez, mejora la función de los sistemas cardíaco, pulmonar y muscular.<sup>13</sup>

Todas las revisiones sistemáticas tienen una serie de estudios en común que se recogen en una revisión propia posterior donde se aportan las principales características (Tabla 1) de todos ellos, más los estudios agregados de las últimas revisiones sistemáticas publicadas hasta la fecha.<sup>124</sup> Así, la media de edad de las personas participantes en los estudios fue de  $60,7 \pm 10,7$  años de edad y en general el 83,9% de todos ellos eran de sexo masculino. La duración media de las intervenciones de EF fue de 12 semanas (4-24 semanas) y la frecuencia semanal de entrenamiento fue de tres sesiones (dos a seis sesiones/semana) resultando como mínimo dos de ellas de manera supervisada. El diseño de la intensidad del EF fue realizado de manera variada. Así, en cuatro de los estudios se utilizó un 80-95% de la  $\text{FC}_{\text{pico}}$  para establecer la alta intensidad en el grupo EAIAI, y un 60-75%  $\text{FC}_{\text{pico}}$  en el grupo de EACIM. Dos estudios diseñaron la intensidad del EF al 75-95%  $\text{FC}_{\text{reserva}}$  en el grupo EAIAI, y al 60-85% $\text{FC}_{\text{reserva}}$  en el grupo EACIM. Un estudio diseñó las sesiones mediante la medición de los umbrales ventilatorios ( $\text{UV}_1$  y  $\text{UV}_2$ ), otro mediante % de la  $\text{W}_{\text{pico}}$  obtenidos y otro mediante diferentes métodos. El protocolo utilizado por excelencia en al menos la mitad de los estudios fue el modelo nórdico basado

en cuatro intervalos de cuatro minutos cada uno de ellos a alta intensidad de EF intercalando tres minutos de recuperación entre intervalos.<sup>124</sup>

#### **¿Qué sabemos?**

- Existe creciente evidencia sobre la mayor contribución de una mayor intensidad del EF en la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria frente a intensidades moderadas, resultando en diferencias clínicamente significativas.
- Una mayor intensidad del EF produce mayores incrementos en el consumo de oxígeno en ejercicio submáximo, lo que es importante para la tolerancia al EF y para llevar adelante las actividades de la vida diaria.
- Los protocolos de EAIAI de corta duración (<1 minuto) son capaces de promover un estímulo importante para incrementar adaptaciones periféricas mitocondriales similares a las obtenidas con el EACIM.
- Los protocolos de EAIAI de mayor duración (3 a 4 minutos) y mayor volumen parecen ofrecer adaptaciones superiores en el volumen sistólico, en las adaptaciones vasculares e incrementos en la capacidad cardiorrespiratoria comparado con protocolos de EACIM.

#### **¿Qué no sabemos?**

- Si volúmenes inferiores de EAIAI (< 10 minutos de alta intensidad por sesión), comparado frente a volúmenes superiores de EAIAI (> 15 minutos de alta intensidad por sesión) son capaces de mejorar de manera similar la capacidad cardiorrespiratoria.

**Tabla 1. Resumen de las principales características, protocolos y resultados sobre el EAIAI en la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria en personas con enfermedad arterial coronaria (Compendio Extraído de 119-127)**

Estudio	N	% Hombres	Edad (años)	Tipo	Modalidad	Frecuencia/semana	Número semanas	Número sesiones	Duración total sesión (minutos a alta intensidad)	Protocolo EAIAI	Ratio	Mejora VO <sub>2</sub> pico %
(Aamot y col, 2014) <sup>128</sup>	32	84,4%	56±9	HIIT	Tapiz rodante	2	12	24	45'(16')	10'cal+4X4'85-95%FC <sub>pico</sub> /4'70%FC <sub>pico</sub> +3-5'vc	1	4,3 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 12,5% p<0,001
(Cardozo y col, 2015) <sup>129</sup>	47 (23)	63%	56±12	SIT	Tapiz rodante	3	16	48	40'(15')	5'cal+15x1'90%FC <sub>pico</sub> /1'60%FC <sub>pico</sub> +5'vc	1,33	3,8 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 18,44% p<0,05
(Choi y col, 2018) <sup>130</sup>	44 (23)	91,3%	53±6,84	HIIT	No reportado	2	9	18	38'(16')	5'cal+4X4'85-100%FC <sub>max</sub> /3'50-60%FC <sub>max</sub> +5'vc	1,33	7,58 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 23,75% p<0,001
(Conraads y col, 2014) <sup>131</sup>	174 (85)	85%	57±8,8	HIIT	Bicicleta estática	3	12	36	38'(16')	10'cal+ 4X4'90-95%FC <sub>pico</sub> /3'50-70 FC <sub>pico</sub> +	1,33	5,06 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 21,7% p<0,001
(Currie y col, 2013) <sup>118</sup>	22 (11)	91%	67,2±6	SIT	Bicicleta estática	2	12	24	35'(10')	10'cal+ 10x1'89-110%W <sub>pico</sub> /1'10% W <sub>pico</sub> +5vc	1	4,7 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 23,73 % p<0,001
(Dun y col, 2019) <sup>132</sup>	56 (42)	64%	68±10	SIT HIIT	Mixto	3	12	36	20-45'	1. 4X30-60" (15-17rpe)/1-4'(14rpe) 2. 5-8X2-4 (15-17rpe)/1-4'(14rpe)	1	5 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 22 % p<0,03
(Eser y col, 2020) <sup>133</sup>	69 (34)	No reportado	53 (49-66)	HIIT	Bicicleta estática	2	9	20	38'(16')	5'Cal +4x4' UV <sub>2</sub> /3'UV <sub>0</sub> -UV <sub>1</sub> +5'vc	1,33	VO <sub>2</sub> predicho% 99 a 109%
(Helgerud y col, 2011) <sup>134</sup>	8	75%	61,4±3,7	HIIT	Tapiz rodante	8	4	30	38'(16')	5'cal+ 4X4'85-95%FC <sub>pico</sub> /3'60-70 FC <sub>pico</sub> +5'vc	1,33	4,6 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 17 % p<0,05
(Jaureguizar y col, 2016) <sup>135</sup>	72 (36)	78%	58±11	SIT	Bicicleta estática	3	8	24	40'(10')	5'cal+30x20"50%W <sub>pico</sub> +40"10% W <sub>pico</sub> +5'vc	0,5	4,5 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 23,7 % p<0,0001
(Keteyian y col, 2014) <sup>136</sup>	28 (15)	73%	60±7	HIIT	Tapiz rodante	3	10	30	35'(16')	5'cal + 4X4'80-90%FC <sub>reserva</sub> /3'60-70%FC <sub>reserva</sub> +4'vc	1,33	3,6 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 16,1% p<0,05
(Kim y col, 2015) <sup>137</sup>	28 (14)	86%	57±11,5	HIIT	Tapiz rodante	3	6	18	45'(16')	10'cal + 4X4'85-95%FC <sub>reserva</sub> /3'60-70%FC <sub>reserva</sub> +10'vc	1,33	6,46 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 22,16% p=0,021
(Madseen y col, 2014) <sup>138</sup>	36 (15)	93%	55,5±10,4	HIIT	Tapiz rodante	3	52	156	38'(16')	10'cal + 4X4'85-95%FC <sub>pico</sub> /3'70%FC <sub>pico</sub>	1,33	3,3 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 10,6 % p<0,05

(Mohold y col, 2009) <b>139</b>	59 (28)	86%	60,2±6,9	HIIT	Tapiz rodante	5	4	20	38' (16')	10' cal + 4X4' 90%FC <sub>pico</sub> /3' 70%FC <sub>pico</sub>	1,33	3,3 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 12,17 % <i>p</i> <0,001
(Mohold y col, 2012) <b>140</b>	89 (30)	83%	57,7±9,3	HIIT	Tapiz rodante	3	12	36	38' (16')	8' cal + 4X4' 90%FC <sub>pico</sub> /3' 70%FC <sub>pico</sub> + 5'vc	1,33	4,6 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 14,55% <i>p</i> <0,001
(Rocco y col, 2012) <b>141</b>	37 (17)	82%	56,5±12,4	HIIT	Tapiz rodante	3	12	36	52' (21')	5' cal + 7x3' UV <sub>2</sub> /3' UV <sub>1</sub> + 5'vc	1	4,4 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 24,6% <i>p</i> <0,01
(Rogmo y col, 2004) <b>142</b>	17 (8)	75%	62,9±11,2	HIIT	Tapiz rodante	3	10	30	33' (16')	5' cal + 4X4' 80-90% VO <sub>2pico</sub> / 3' 50-60% VO <sub>2pico</sub>	1,33	6 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 18,9 % <i>p</i> <0,02
(Trachsel y col, 2019) <b>143</b>	19 (9)	67%	60±10	SIT	Bicicleta estática	2	12	24	30-40' (6'-12')	5' cal + 2-3x(6-8x15-30" 100% W <sub>pico</sub> /15-30"rec)/5')	1	3,1 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 11,3 % <i>p</i> <0,0009
(Warburton y col, 2005) <b>144</b>	14 (7)	100%	55±7	SIT	Mixto	3	16	48	52' (16')	10' cal + 8x2' 85-95%FC <sub>reserva</sub> / 2'35-45%FC <sub>reserva</sub> + 10'vc	0,66	7 mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 22,8 % <i>p</i> <0,05

Abreviaciones: Cal, calentamiento; EAI, entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad; FC<sub>Max</sub>, frecuencia cardiaca máxima; FC<sub>reserva</sub>, frecuencia cardiaca de reserva; FC<sub>pico</sub>, frecuencia cardiaca pico; HIIT, high-intensity interval training; Ratio, relación tiempo de trabajo/descanso; RPE, escala de esfuerzo percibido; SIT, sprint interval training; VC, vuelta a la calma; VO<sub>2pico</sub>, consumo de oxígeno pico; W<sub>pico</sub>, potencia pico

### **1.2.3 Efectos del ejercicio físico en la función del sistema nervioso autónomo en la enfermedad arterial coronaria**

Revisiones sistemáticas recientes han analizado el efecto en las respuestas cronotrópicas de diferentes programas de EF.<sup>124</sup> La mayoría de los estudios fueron realizados con programas de EACIM mientras que apenas se encuentran estudios con protocolos de alta intensidad para valorar los efectos en el SNA. Así, diversos estudios observaron cambios significativos en la mejora de la variabilidad de la FC y la  $FC_{pico}$  tras aplicar EAIAI.<sup>145,146</sup>

Otro metaanálisis analizado incluye 25 estudios comparando diferentes programas de RC frente a un GC.<sup>20</sup> La mayoría de ellos incluyó únicamente hombres o una mezcla de hombres y mujeres, mientras que solamente un estudio fue elaborado con la participación completa de mujeres. El EACIM se llevó a cabo en 23 estudios, mientras que solo dos estudios desarrollaron la intervención mediante el EAIAI. La duración media de las intervenciones fue de 12 semanas (2-24) semanas. La frecuencia semanal media se estableció en tres sesiones (entre una y siete sesiones), siendo casi el 88% de ellas supervisadas. La intensidad utilizada para los estudios de EAIAI fue de entre el 85-95%  $FC_{pico}$ . En cambio, la intensidad para el grupo de EACIM fue de entre un 40-85 %  $FC_{pico}$ , 60-80%  $FC_{reserva}$ , 40-80%  $VO_{2pico}$  para la mayoría de los estudios, informando de una mejora de la función parasimpática a través de una mayor variabilidad de la FC y una mejor FCR. Se observó una clara mejora de la FCR en el grupo que realizó EF frente al GC ( $\uparrow$  5,35 lpm; 95% IC = 4,08–6,61 lpm;  $p < 0,001$ ). Por lo tanto, de los estudios presentados anteriormente comparando EAIAI vs EACIM, tres de ellos presentarían mejoras superiores mediante el uso de protocolos a mayor intensidad en las variables relacionadas con la  $FC_{pico}$ , y la FCR.

### ¿Qué sabemos?

- Las respuestas cronotrópicas al EF mejoran con la aplicación del entrenamiento independientemente de la intensidad realizada.
- La evidencia disponible confirma una superioridad del EAIAl frente al EACIM para la mejora de la  $FC_{pico}$ .
- Existe controversia de la superioridad del EAIAl frente al EACIM respecto a la mejoría de la FCR.

### ¿Qué no sabemos?

- Si volúmenes inferiores de EAIAl pudieran influir de manera similar en la mejora de la  $FC_{reposito}$ , de la  $FC_{pico}$  y de la FCR.
- Si directrices basadas únicamente en recomendaciones de AF pudieran mejorar las respuestas cronotrópicas.

## 1.2.4 Efectos del ejercicio físico en la calidad de vida y salud mental percibida y su relación con el estilo de vida en personas con enfermedad arterial coronaria

Diferentes revisiones sistemáticas han presentado resultados en relación con la CVRS en personas con ECV tras realizar EF,<sup>44,46,47</sup> así como los cambios producidos tras el mismo en la salud mental (niveles de ansiedad y depresión).<sup>45</sup> La mayoría de los estudios se basan en programas de RC tradicionales o programas de EF que integran AF a baja-moderada intensidad (como ejercicios respiratorios o de relajación).

Así, se analizó el efecto de intervenciones en programas de RC mediante el EF como eje vertebrador, sin EF y con intervenciones psicológicas jugando un rol central. Los incrementos en la CVRS fueron modestos, pero todas ellas demostraron un beneficio superior frente al tratamiento tradicional o control sin ningún tipo de intervención.<sup>47</sup> Se encontraron mejoras clínicamente significativas ( $p < 0,05$ ) en las escalas de calidad de vida en aquellos programas de RC basados en EF en las variables de “rendimiento físico” y “salud general” a corto plazo (seis meses) y en el “funcionamiento físico” a largo plazo (12 meses) en personas con EAC.<sup>44</sup>

Sin embargo, otra reciente revisión sistemática no halló diferencias significativas tras los programas de RC en la CVRS a largo plazo.<sup>46</sup> En cambio, parece haber una mejoría en el

corto plazo en algunos dominios del cuestionario SF-36 que parecen ser clínicamente relevantes como son la “función física” y el “rol físico”.<sup>46</sup> Por su parte, otros autores encontraron reducciones clínicamente significativas en las escalas de ansiedad y depresión.<sup>45</sup> Los resultados obtenidos refuerzan el poder de la RC como herramienta esencial y beneficiosa para reducir la sintomatología ansioso-depresiva de las personas con IM en su periodo de recuperación.

#### **¿Qué sabemos?**

- Existe gran evidencia sobre la influencia del EF como herramienta de mejora de la CVRS en personas con IM, principalmente en el componente físico.
- Tanto los programas de EAI AI como los de EACIM son capaces de mejorar de manera similar la CVRS en personas con IM.
- Los programas de EF son capaces de mejorar la salud mental (menores niveles de ansiedad y depresión) de las personas con IM.

#### **¿Qué no sabemos?**

- Si volúmenes inferiores de EAI AI pudieran mejorar de manera similar la CVRS, la salud mental y el estilo de vida (adherencia a una dieta saludable, niveles de AF y CS) respecto a volúmenes superiores en personas con IM.

En resumen, actualmente no hay una evidencia clara de la influencia de los protocolos de EAI AI-BV en personas con ECV. La eficacia de los protocolos del EAI AI-AV ha sido demostrada ampliamente en personas con ECV respecto a protocolos de EACIM, observándose una superioridad de estos para un mismo volumen de entrenamiento. Así, la evidencia disponible demuestra que la variable intensidad<sup>13</sup> es clave para la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria. Sin embargo, aún falta por investigar la eficacia de los programas de EAI AI-BV respecto a los de EAI AI-AV para valorar la influencia de la variable volumen, para poder aplicar en la práctica rutinaria programas más eficientes, considerando la falta de tiempo como una de las principales barreras para la práctica de AF<sup>147</sup> y sobre todo para intentar lograr una mayor adherencia mediante programas más atractivos y divertidos.<sup>93</sup>



Por lo tanto, consideramos que nuestro proyecto es pionero en analizar las diferencias que pudiera haber en la capacidad cardiorrespiratoria, en las respuestas cronotrópicas y en la CVRS entre distintos volúmenes de EAI (BV vs AV) en personas con IM.



# Capítulo 2. MÉTODOS



## 2.1 Diseño del estudio

INTERFARCT es un ensayo en paralelo de tres ramas, prospectivo, abierto, de criterio de valoración ciego y controlado aleatoriamente (Clinical Trials.gov ID: NCT02876952). El Comité de Ética de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU, CEISH, 2016) y el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Burgos (CEIC 1462) aprobaron el diseño del estudio, protocolo y procedimiento del consentimiento informado. Todas las personas participantes del proyecto firmaron el consentimiento informado antes de realizar las pruebas de valoración iniciales.<sup>148</sup>

Después de las mediciones iniciales, las personas participantes fueron asignadas al azar a uno de los tres grupos de intervención (16 semanas): 1) GC; 2) EAIAI-BV y 3) EAIAI-AV (Figura 5). El ensayo fue realizado en el departamento de Cardiología del Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro, Burgos, España.

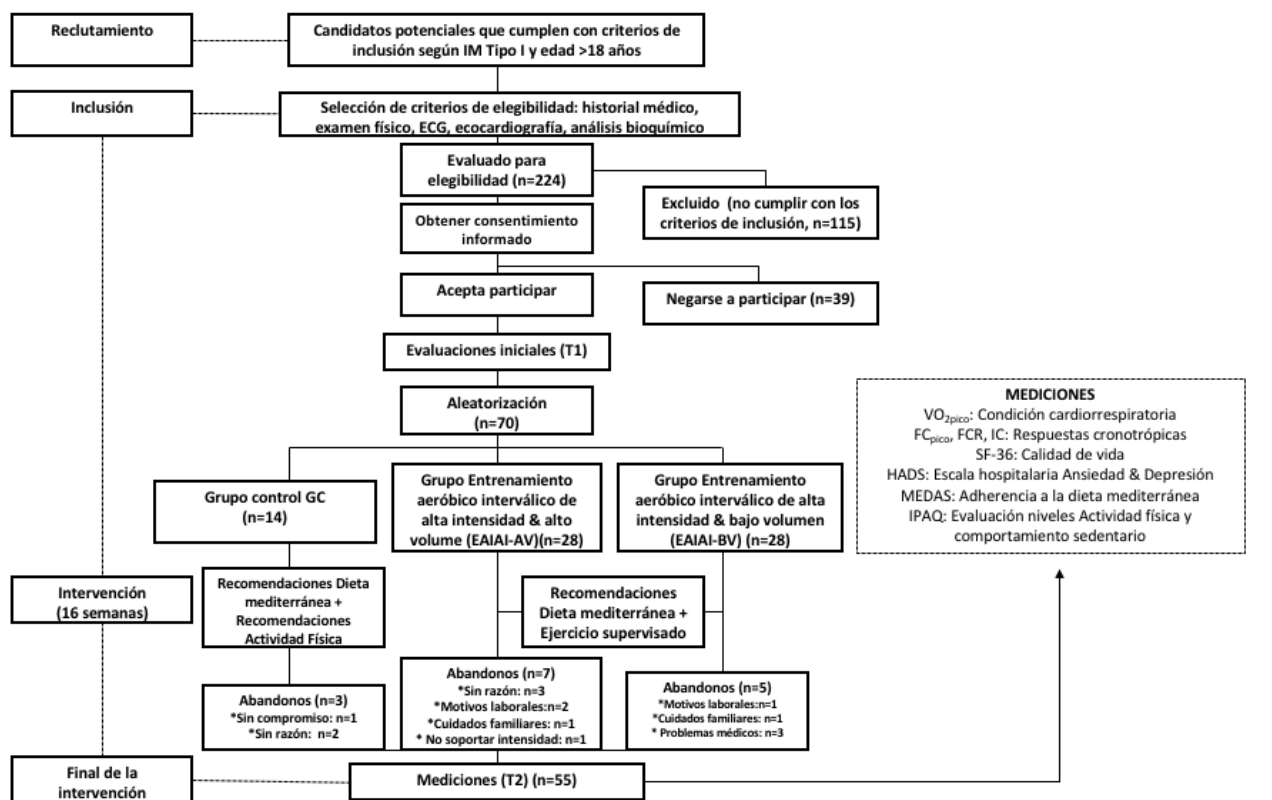


Figura 5. Diagrama de flujo del proyecto INTERFARCT. Abreviaciones: EAIAI-AV, Entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad y de alto volumen; EAIAI-BV, Entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad y de bajo volumen; FC<sub>pico</sub>: Frecuencia cardíaca pico; FCR, Frecuencia cardíaca de recuperación; IC, Incompetencia cronotrópica; HADS, Escala hospitalaria ansiedad & depresión; MEDAS, Adherencia a la dieta Mediterránea; IPAQ, Evaluación niveles de actividad física y comportamiento sedentario; SF-36: Cuestionario sobre calidad de vida relacionada con la salud.

## 2.2 Participantes y criterios de selección

El estudio incluyó a 224 participantes (hombres y mujeres) con diagnóstico de IM según los criterios de “Cuarta definición universal de Infarto de Miocardio” y clasificación clínica de IM tipo 1, denominado “Infarto de Miocardio Espontáneo”,<sup>48</sup> reclutadas desde los servicios de cardiología por los médicos especialistas. Una vez finalizado el proceso de consentimiento informado, se obtuvo la historia clínica, la muestra de sangre para el análisis inicial, el electrocardiograma y el ecocardiograma en reposo de todas las personas participantes para evaluar los criterios de elegibilidad. Únicamente, aquellas que fueron revascularizadas fueron incluidas.<sup>148</sup> Los criterios de inclusión y exclusión para el proyecto INTERFARCT se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios de inclusión / exclusión del proyecto INTERFARCT

<b>Criterios de inclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- IM tipo I: IM espontáneo, con o sin elevación ST.</li> <li>- Tratamiento de revascularización efectivo (cirugía de revascularización coronaria o intervención percutánea coronaria).</li> <li>- Edad: Mayor de 18 años, ritmo sinusal clínicamente estable.</li> <li>- Entre seis meses y dos años tras IM.</li> <li>- Fracción de eyección ventricular izquierda &gt;50%.</li> <li>- Disponibilidad horaria (45 min, dos días/semana por 16 semanas) para llevar a cabo el programa de EF.</li> </ul>
<b>Criterios de exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- EAC no estable, hipertensión no controlada, arritmia ventricular maligna, fibrilación auricular, isquemia inducida por EF e insuficiencia ventricular durante el EF.</li> <li>- Otras condiciones médicas importantes: incluidas, entre otras, afecciones respiratorias, gastrointestinales, neuromusculares, neurológicas o psiquiátricas crónicas o recurrentes, problemas musculoesqueléticos que interfieren con el EF; enfermedad renal grave (aclaramiento de creatinina &lt;30 ml / min, calculado de acuerdo con la ecuación de Modificación de la dieta en la enfermedad renal), enfermedades vasculares autoinmunes o del colágeno; enfermedades de inmunodeficiencia o una prueba positiva del virus de la inmunodeficiencia humana; anemia (hemoglobina &lt;12 g / dl), trastornos hemorrágicos, trastornos tromboticos crónicos o estados de hipercoagulabilidad; neoplasias en los últimos 5 años, con la excepción del cáncer de piel controlado terapéuticamente; trastornos endocrinos y metabólicos, incluida la diabetes de tipo 1; cualquier otra capacidad médica o enfermedad que ponga en peligro la vida o que pueda interferir o agravarse con el EF.</li> <li>- Otra comorbilidad cualquiera con una esperanza de vida &lt;1 año.</li> <li>- No poder completar una prueba de esfuerzo basal válida.</li> <li>- Embarazo o amamantamiento.</li> <li>- Planes de estar más de dos semanas fuera de la ciudad</li> </ul>

Abreviaciones: EAC, enfermedad arterial coronaria; EF, ejercicio físico; IM, infarto de miocardio.

## 2.3 Mediciones

Las medidas utilizadas en el protocolo se tomaron antes y después del período de intervención (16 semanas). La variable principal del proyecto de investigación fue la capacidad cardiorrespiratoria, medida a través del  $VO_{2\text{pico}}$ . Las variables secundarias incluyeron la composición corporal, las respuestas cronotrópicas, la adherencia nutricional, los niveles de AF, la salud mental (estado de ansiedad y depresión), la CVRS, la función ventricular, la función vascular-endotelial y el perfil bioquímico.<sup>148</sup> El programa de pruebas y variables analizadas se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen del programa de evaluación al inicio y seguimiento en el proyecto INTERFARCT

Sesión	Medición	Metodología
<b>DÍA 1</b>	<b>MEDICIONES FÍSICAS</b>	
	Talla (cm)	Estadiómetro
	Masa corporal (kg)	Báscula
	Perímetro de cintura y cadera (cm)	Cinta métrica
	% Masa libre de grasa, % masa grasa, % agua corporal total	Impedancia bioeléctrica
	PAS y PAD	Monitor de monitorización oscilométrica
	<b>COMPORTAMIENTO SALUDABLE &amp; ESTILO DE VIDA</b>	
AF	Cuestionario internacional sobre AF (IPAQ)	
Evaluación dietética	Cuestionarios sobre frecuencias de consumo de alimentos	
Adherencia a la DMe	Cuestionario de 14 puntos sobre adherencia a la DMe (MEDAS)	
Niveles de ansiedad y depresión	Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS)	
Calidad de vida relacionada con la salud	Cuestionario SF-36	
<b>DÍA 2</b>	<b>MEDICIONES CARDIOVASCULARES</b>	
	Electrocardiograma en reposo	Electrocardiograma de 12 derivaciones
	Función ventricular izquierda	Ecocardiografía
	Función vascular y endotelial	Dilatación mediada por flujo mediante ecografía de la arteria braquial
Estatus aterosclerótico	Rigidez de la Íntima carotídea a través de ecografía	
<b>DÍA 3</b>	<b>CAPACIDAD FÍSICA</b>	
	Fitness cardiorrespiratorio	Test de caminar modificado Shuttle (MSWT) Prueba de esfuerzo cardipulmonar (ciclo-ergómetro)
<b>DÍA 4</b>	<b>MEDICIONES BIOQUÍMICAS</b>	
	Espectrofotometría enzimática. Intercambio iónico de cromatografía líquida de alto rendimiento. Inmunoensayo enzimático	
	<b>METABOLISMO GENERAL:</b>	
	- Función renal: urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), ratio de filtración glomerular (mL/ min/body surface area).	
	- Metabolismo de los carbohidratos: glucosa basal (mg/dL), HbA1c (%), insulinemia en ayunas ( $\mu$ UI / mL), modelo homeostático para cuantificar la resistencia a la insulina, HOMA-IR (insulina ( $\mu$ U/L) x glucosa (mmol/L)/22.5)	
	- Función hepática AST/GOT (U/L), ALT/GPT (U/L), alcalina fosfatasa (U/L).	
	- Celulas sanguíneas: hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), leucocitos (/uL), linfocitos (/uL), neutrófilos (/uL), y plaquetas (/uL).	
	<b>METABOLISMO LIPÍDICO:</b> colesterol total (mg/dL). LDL colesterol (mg/dL). HDL colesterol (mg/dL). Triglicéridos (mg/dL). Estrés oxidativo: ox-LDL (U/dL).	
	<b>ESTRÉS MUSCULAR Y MIOCÁRDICO:</b> troponina T ( $\mu$ g/L), Total CK (U/L). Pro-BNP (pg/mL).	
	<b>INFLAMACIÓN SISTÉMICA:</b> proteína C-reactiva, hs-CRP (mg/L). Interleukin-6, IL-6 (pg/mL). Tumor necrosis factor-alpha, TNF-alpha (pg/mL).	
<b>ESTADO PRO-COAGULANTE:</b> D-dimer (ng/mL). Fibrinogeno (mg/dL).		

Abreviaciones: DMe, dieta Mediterránea; HADS, escala hospitalaria sobre ansiedad y depresión IPAQ, cuestionario internacional sobre actividad física; MEDAS, escala sobre adherencia a la dieta Mediterránea; MSWT, test de caminar modificado Shuttle; SF-36, encuesta de salud de 36 ítems; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica



## Capacidad cardiorrespiratoria

La valoración de la capacidad física incluyó la evaluación de la prueba de marcha modificada (MSWT) y una prueba de esfuerzo cardiopulmonar mediante análisis de gases expirados para evaluar el  $VO_{2\text{pico}}$  y los umbrales ventilatorios ( $UV_1$  y  $UV_2$ ). Las dos pruebas se realizaron en días diferentes en ambas modalidades de EF (es decir, caminando/corriendo y en cicloergómetro).

La ergoespirometría se realizó en posición vertical en un ergómetro Lode Excalibur SportCycle con freno electrónico (Groningen, Países Bajos). El protocolo de la prueba comenzó en 0 W con incrementos graduales de 10 W cada minuto hasta el agotamiento con monitoreo continuo de electrocardiograma. La prueba no fue precedida por ningún tipo de calentamiento, y la persona participante debía pedalear a un ritmo mínimo de 70 revoluciones por minuto. El análisis de gas expirado se realizó utilizando un sistema disponible comercialmente (Ergo CardMedi-soft SS, Bélgica Ref. USM001 V1.0) que fue calibrado antes de cada sesión con un gas estándar de concentración y volumen conocidos. Los datos de intercambio de gases respiración a respiración se midieron continuamente durante el EF y se promedió cada 60 segundos. El  $VO_{2\text{pico}}$  se definió como el valor más alto de consumo de oxígeno alcanzado hacia el final de la prueba. El logro del esfuerzo máximo real se asumió en presencia de dos o más de los siguientes criterios: 1) fatiga volitiva ( $> 18$  en la escala BORG), 2) índice de intercambio respiratorio máximo ( $RER \geq 1,1$ ), 3) alcanzar  $> 85\%$  de la  $FC_{\text{max}}$  predicha para la edad, y 4) fracaso del consumo de oxígeno o FC para aumentar con incrementos adicionales en la tasa de trabajo.<sup>106</sup> La PA fue medida cada dos minutos durante la prueba. Los UV fueron evaluados mediante métodos estandarizados utilizando la pendiente V y equivalentes ventilatorios. El  $UV_1$  se identificó como el punto de transición en la producción de dióxido de carbono frente a la pendiente de consumo de oxígeno de menos de uno a más de uno. También se identificó como el nadir del equivalente ventilatorio en la relación del consumo de oxígeno frente a la tasa de trabajo. El  $UV_2$  fue identificable como el nadir de la relación equivalente ventilatorio en relación a la producción de dióxido de carbono versus la tasa de trabajo.<sup>106</sup> Después de completar la prueba, las personas participantes permanecieron en el ergómetro cinco minutos más para recuperarse con monitoreo de electrocardiograma, FC y PA. Se tuvieron en cuenta las indicaciones absolutas y relativas para finalizar la prueba de esfuerzo.<sup>149</sup> La identificación de los UV determinó los tres dominios o rangos de

intensidad del EF : R1) Intensidad ligera a moderada con valores de FC por debajo de  $UV_1$ ; R2) intensidad moderada a alta o vigorosa con valores de FC entre  $UV_1$  y  $UV_2$ , y, R3) intensidad alta a severa con valores de FC desde  $UV_2$  hasta la  $FC_{max}$  conseguida en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.<sup>106</sup> En los casos de no identificación del  $UV_2$ , los dominios de intensidad del EF se establecieron con estimación a través de la  $FC_{reserva}$  (R2, 65-75% de la  $FC_{reserva}$  y R3,  $\geq 85\%$  a  $< 95\%$  de la  $FC_{reserva}$ ).<sup>106</sup>

### Antropometría y composición corporal

La antropometría incluyó la medición de la talla (SECA 213), la masa corporal total (SECA 869), el IMC, calculado como [masa corporal total (kg) / estatura (m<sup>2</sup>)] y los perímetros de cintura y cadera (SECA 200) para calcular el índice cintura/cadera. Todas las mediciones se realizaron de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría.<sup>150</sup> Además, la masa libre de grasa, el agua corporal total y la masa grasa fueron estimados con un análisis de impedancia bioeléctrica (Tanita, BF 350 y Tanita, BC-418 MA.)

### Patrón de dieta Mediterránea

Los hábitos alimentarios de todas las personas participantes se evaluaron mediante un cuestionario validado de frecuencia alimentaria (FFQ) de 137 elementos<sup>151</sup> y un cuestionario recordatorio de 24 horas. La ingesta de nutrientes se calculó utilizando tablas de composición de alimentos en España.<sup>152</sup> La adherencia a la DMe se evaluó mediante un cuestionario de 14 ítems (MEDAS), que consta de 12 preguntas sobre la frecuencia del consumo de alimentos y dos preguntas sobre los hábitos de ingesta alimentaria consideradas características de este patrón alimentario.<sup>153</sup> Las personas participantes recibieron las recomendaciones incluidas en el ensayo PREDIMED.<sup>32</sup> Las principales características de esta dieta son: a) un alto consumo de cereales, legumbres, frutos secos, verduras y frutas; b) un consumo relativamente alto de grasas, principalmente proporcionado por el aceite de Oliva Virgen Extra; c) consumo de pescado de moderado a alto; d) aves de corral y productos lácteos consumidos en cantidades moderadas a pequeñas; e) bajo consumo de carnes rojas y productos cárnicos; y f) ingesta moderada de alcohol, generalmente en forma de vino tinto.<sup>32,35</sup> Todas las personas participantes del estudio recibieron asesoramiento nutricional y fueron valoradas en relación con la masa

corporal cada dos semanas para ayudarlos a cumplir con las recomendaciones y requisitos nutricionales.

### Estilo de vida y comportamiento de salud

La calidad de vida relacionada con la salud de las personas participantes se determinó mediante la versión española del cuestionario de resultados médicos de formato corto de 36 ítems (SF-36).<sup>154</sup> Es un cuestionario de 36 ítems que mide ocho dimensiones de la salud en varios ítems: funcionamiento físico, funcionamiento social, limitaciones de funciones debido a problemas físicos, limitaciones de funciones debido a problemas emocionales, salud mental, energía/vitalidad, dolor corporal y salud general. Estos ocho ítems componen a su vez, dos sumatorios, dando consigo un sumatorio componente físico y otro sumatorio componente mental a través de diversos algoritmos obtenidos en los ítems descritos anteriormente. La salud mental fue evaluada mediante la versión española de la escala hospitalaria sobre ansiedad y depresión (HADS).<sup>155</sup> La escala está integrada por siete ítems para medir la ansiedad y siete ítems para medir la depresión donde trata de identificar posibles casos a través de diferentes preguntas, proporcionando información la salud mental de la persona participante.

### Niveles de actividad física y comportamiento sedentario

Los niveles de AF generales fueron evaluados mediante el cuestionario internacional IPAQ.<sup>156</sup> El cuestionario estima el equivalente metabólico mediante un algoritmo a través de la frecuencia, duración e intensidad de las diferentes prácticas físico deportivas del EF. Esto es, da una puntuación en base a la duración (minutos) de EF multiplicado por la frecuencia (días/semana), a su vez, multiplicado por la intensidad (dividido en tres dominios de intensidad: baja intensidad (3,3 MET x minutos), moderada (4 MET x minutos) o alta intensidad 8 MET x minutos). Es decir, se basa en un algoritmo otorgando una puntuación a cada dominio de intensidad y este se multiplica por el número de minutos invertido en cada dominio multiplicado a su vez por los días en los que una persona realiza una AF determinada durante una semana. Cabe señalar que las estimaciones obtenidas podrían sobrestimar la capacidad física de las personas participantes, ya que en personas con ECV establecida la capacidad física está

disminuida.<sup>157</sup> A su vez, contempla el tiempo invertido en CS, es decir, el tiempo invertido en posiciones tumbadas, sentadas o reclinadas fuera del horario de descanso.

## **2.4 Intervención**

### Grupo control

El GC recibió recomendaciones sobre EF regular para mantener los procedimientos éticos en materia de salud. En este sentido, se aconsejó a las personas participantes que realizarán, sin supervisión, al menos 30 minutos de EF aeróbico de intensidad moderada (caminar, trotar, montar en bicicleta o nadar) cinco a siete días a la semana.<sup>158</sup> Las personas participantes recibieron información relacionada con sus valores de FC individuales con respecto a los dominios de intensidad del EF moderado para el autocontrol de la intensidad del EF y se les animó a llevar un registro diario de la AF realizada. A su vez recibieron recomendaciones sobre DMe.

### Grupos de ejercicio físico supervisado

Los grupos de EF recibieron recomendaciones sobre DMe y se ejercitaron de manera supervisada dos días por semana:

- 1) Grupo EAI-AI-AV: entrenamiento a intervalos (alternando R2 y R3) y alto volumen que fue aumentado gradualmente de 20 a 40 minutos, en diferentes protocolos de tapiz rodante y bicicleta estática (Tabla 4).
- 2) Grupo EAI-AI-BV: entrenamiento en intervalos (alternando R2 y R3) y de bajo volumen (20 minutos) en diferentes protocolos de tapiz rodante y bicicleta estática (Tabla 4)

### Programa de ejercicio físico

Cada sesión incluyó un calentamiento de cinco minutos con movilidad articular y movimiento continuo de las piernas para facilitar el retorno venoso y EFs de coordinación, así como un período de enfriamiento de cinco minutos con EFs de estiramiento pasivo en el suelo para garantizar un retorno progresivo de la FC y de la PA a valores de reposo. La parte principal de la sesión de EF supervisado consistió en EFs aeróbicos (un día de la semana en tapiz rodante y el segundo día en bicicleta estática) desarrollando progresivamente tanto el volumen (es decir, pasando de 20 a 40 minutos en el EAI-AI-AV, mientras que para el EAI-AI-BV la duración fue siempre de 20 minutos) como la

intensidad del EF (Tabla 4). La justificación de alternar tapiz rodante y bicicleta estática fue evitar el impacto osteoarticular de dos días en tapiz rodante teniendo en cuenta el programa de alta intensidad. Para conseguir los objetivos “diana” de FC en cada rango (R2 y R3), la intensidad fue adaptada individualmente a través de la velocidad e inclinación en el tapiz rodante y a través de los wattios en la bicicleta estática. Se enfatizó la importancia de alcanzar las FC en los rangos diseñados en cada protocolo. Se llevaron a cabo diversas estrategias para maximizar la adherencia a las sesiones, como la implementación de la música, atención personalizada, así como llamadas telefónicas ante faltas injustificadas a las sesiones de EF.

#### Protocolo de entrenamiento a intervalos de alta intensidad en tapiz rodante

Los grupos de EAIAl realizaron un período de calentamiento de cinco a diez minutos a intensidad R2 en el tapiz rodante, antes de caminar o correr dos intervalos de cuatro minutos a R3. Las personas participantes se ejercitaron durante dos semanas en el límite de intensidad inferior antes de ir progresando hacia el límite superior. Entre los intervalos de alta intensidad, se realizaron tres minutos de caminata a R2. La sesión de entrenamiento terminó con un período de recuperación de cuatro minutos a R2. Este protocolo de 20 minutos se mantuvo en el grupo EAIAl-BV. En cambio, cada dos semanas se fue incrementando en el EAIAl-AV hasta completar cuatro intervalos de cuatro minutos en R3 y 40 minutos de volumen total, simulando el método de trabajo nórdico (4x4'/3') muy utilizado en los programas de RC e investigación con pacientes con ECV.<sup>159</sup>

#### Protocolo de entrenamiento en intervalos de alta intensidad en bicicleta estática

Los grupos de EAIAl realizaron un periodo mínimo de cinco a diez minutos de calentamiento en bicicleta estática a R2. Después, las personas participantes pedalearon durante 30 segundos a R3 seguido de 60 segundos a R2. Se realizaron inicialmente cuatro series (1 serie = 30 segundos a R3 seguido de 60 segundos a R2) en ambos grupos y se incrementaron gradualmente a 16 series en el grupo de AV, mientras que se completaron ocho series durante todo el programa en el grupo de BV (Tabla 4).

Tabla 4. Protocolos de entrenamiento en tapiz rodante y bicicleta estática para los grupos de EAIAI

Interválico alta intensidad			Interválico intensidad moderada		Interválico alta intensidad		Interválico intensidad moderada	
EAIAI-AV Tapiz rodante					EAIAI-BV Tapiz rodante			
Semanas	Volumen (min)	Intensidad (%FCres)	Volumen (min)	Intensidad (%FCres)	Volumen (min)	Intensidad (%FCres)	Volumen (min)	Intensidad (%FCres)
1-2	8	85	12	65	8	85	12	65
3-4	12	85	13	65	8	85	12	65
5-6	16	90	14	70	8	90	12	70
7-8	16	90	19	70	8	90	12	70
9-10	16	95	24	75	8	95	12	75
11-12	16	95	24	75	8	95	12	75
13-16	16	95	24	75	8	95	12	75
EAIAI-AV Bicicleta					EAIAI-BV Bicicleta			
Semanas	Volumen (min)	Intensidad (%FCres)	Volumen (min)	Intensidad (%FCres)	Volumen (min)	Intensidad (%FCres)	Volumen (min)	Intensidad (%FCres)
1-2	2-2:30	85	17:30	65	2-2:30	85	17:30	65
3-4	3-3:30	85	21:30	65	3-3:30	85	16:30	65
5-6	4-4:30	90	25:30	70	4	90	16	70
7-8	5-5:30	90	29:30	70	4	90	16	70
9-10	6-6:30	95	33:30	75	4	95	16	75
11-12	7-7:30	95	32:30	75	4	95	16	75
13-16	8	95	32	75	4	95	16	75

Abreviaciones: EAIAI-AV, entrenamiento aeróbico interválico alta intensidad-alto volumen; EAIAI-BV, entrenamiento aeróbico interválico alta intensidad-bajo volumen; %FCres, % frecuencia cardíaca de reserva y de EAIAI-BV

# **Capítulo. 3 OBJETIVOS E HIPÓTESIS**





### **ESTUDIO 1:**

***El entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad y de bajo volumen es un método eficiente para mejorar la capacidad cardiorrespiratoria tras infarto de miocardio: estudio piloto del proyecto INTERFARCT***

#### **Objetivos:**

1. Analizar los cambios en la capacidad cardiorrespiratoria y en la composición corporal siguiendo dos programas diferentes de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad (BV vs. AV) de 16 semanas de duración realizados dos días a la semana en comparación con un grupo control, combinado con recomendaciones sobre dieta Mediterránea en personas con infarto de miocardio.

#### **Hipótesis:**

1. El entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad de bajo volumen proporcionará un estímulo suficiente para obtener mejoras similares a las del entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad de alto volumen en la capacidad cardiorrespiratoria y en la composición corporal.

## **ESTUDIO 2**

### ***Respuestas cronotrópicas al ejercicio físico y la recuperación tras diferentes programas de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad en personas con infarto de miocardio tomando beta-bloqueantes: proyecto-INTERFARCT***

#### **Objetivos:**

1. Comparar los efectos de dos programas de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad (BV vs. AV) en las respuestas cronotrópicas durante el ejercicio físico y la recuperación.
2. Contrastar los resultados de los grupos de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad con el grupo que recibirá solo recomendaciones de actividad física, en personas post infarto de miocardio tomando beta-bloqueantes.

#### **Hipótesis:**

1. No habrá diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad tras los dos programas de 16 semanas en las respuestas cronotrópicas al ejercicio físico y la recuperación en personas con infarto de miocardio tomando beta-bloqueantes.
2. El grupo control con solo recomendaciones de actividad física, frente a los grupos de ejercicio físico supervisado, no presentará cambios en las respuestas cronotrópicas al ejercicio físico, ni en la recuperación.

### **ESTUDIO 3:**

***Impacto de diferentes intervenciones con entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad y recomendaciones de dieta Mediterránea en la calidad de vida relacionada con la salud y en las modificaciones del estilo de vida en personas con infarto de miocardio: proyecto INTERFARCT***

#### **Objetivos:**

1. Determinar los efectos de diferentes programas de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad (BV vs. AV) con recomendaciones de dieta Mediterránea en la calidad de vida relacionada con la salud y en la modificación del estilo de vida, y a su vez compararlas frente a un grupo control.
2. Examinar la relación entre los cambios en la ansiedad y depresión con la calidad de vida relacionada con la salud y las variables relacionadas con el estilo de vida.

#### **Hipótesis:**

1. No habrá diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad sobre la calidad de vida relacionada con la salud y en la modificación de las variables del estilo de vida, sin embargo, existirán grandes diferencias al compararlos con el grupo control.
2. La mejora de los niveles de ansiedad y depresión traerá consigo una mayor percepción sobre la calidad de vida relacionada con la salud y fomentará un estilo de vida más saludable.



# **Capítulo 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



## **ESTUDIO 1**

### **4.1 El entrenamiento aeróbico de alta intensidad de bajo volumen es un método eficiente para mejorar la capacidad cardiorrespiratoria tras infarto de miocardio: estudio piloto del proyecto INTERFARCT**

#### **Referencia:**

Jayo-Montoya JA, Maldonado-Martín S, Aispuru GR, Gorostegui-Anduaga I, Gallardo-Lobo R, Matajira-Chia T, Villar-Zabal B, Blanco-Guzmán S. Low-Volume High-Intensity Aerobic Interval Training Is an Efficient Method to Improve Cardiorespiratory Fitness After Myocardial Infarction: PILOT STUDY FROM THE INTERFARCT PROJECT. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(1):48–54. doi:10.1097/HCR.0000000000000453

Los resultados principales del presente artículo fueron:

- 1) Los grupos de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad mejoran significativamente y sin diferencias entre ellos la capacidad cardiorrespiratoria (EAIABV,  $\Delta$  15%;  $p < 0,01$  vs. EAIABV,  $\Delta$  22%;  $p < 0,001$ ), mostrando grandes diferencias entre los grupos de EF supervisados frente al GC ( $p < 0,030$ ).
- 2) Los grupos de entrenamiento de EAIABV supervisados son los únicos capaces de mejorar la composición corporal reduciendo significativamente el perímetro de cintura (EAIABV,  $\Delta$  -4%;  $p < 0,05$  vs. EAIABV,  $\Delta$  -2%;  $p < 0,001$ ).
- 3) Las recomendaciones de AF en el GC son insuficientes para promover mejoras en la capacidad cardiorrespiratoria (GC;  $-0,5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ).
- 4) Tanto  $UV_1$ , como  $UV_2$  (variables submáximas) mejoraron significativamente únicamente en el EAIABV ( $p < 0,05$ ).

El presente estudio examinó los efectos del EAIABV y AV en comparación con un GC, combinado con recomendaciones de DME en los tres grupos, sobre la composición corporal y la capacidad cardiorrespiratoria en personas después de sufrir un IM. Principalmente, este estudio mostró que ambos protocolos EAIABV indujeron cambios positivos en la capacidad cardiorrespiratoria y en el perímetro de cintura en un grado similar, demostrando la eficiencia del EAIABV. Sin embargo, solo se observaron mejoras significativas en los valores de  $UV_1$  y  $UV_2$  en el EAIABV, destacando sus superiores beneficios. Por otro lado, no se encontraron mejoras en la composición corporal y la capacidad cardiorrespiratoria para el GC, lo que sugiere que los programas

de EF supervisados conducen a mejores resultados relacionados con la salud que únicamente recomendaciones sobre AF.

Teniendo en cuenta la relación entre la capacidad cardiorrespiratoria y el tiempo de supervivencia tras un IM,<sup>160</sup> uno de los principales retos en la prevención secundaria tras un IM agudo es mejorar la capacidad funcional. Por lo tanto, encontrar la forma más eficiente de lograr esto (es decir, la precisión de las estrategias basadas en el EF aplicando el principio de frecuencia, intensidad, tipo y tiempo) es una preocupación clínicamente relevante.<sup>91</sup> En el presente estudio, ambos grupos de EAIAI respondieron a la dosis de EF para mejorar la capacidad cardiorrespiratoria (*i.e.*,  $VO_{2\text{pico}}$  relativo y MET) post-entrenamiento (EAIAI-BV,  $\Delta$  15%;  $p < 0,01$  y EAIAI-AV,  $\Delta$  22%;  $p < 0,001$ ), sin diferencias significativas entre grupos ( $p = 0,016$ ,  $ES = 0,114$ , Tabla 2, Anexo 1), incluso con una diferencia de volumen de EF entre grupos del 50 % (*i.e.*, BV = 20 minutos *vs.* AV = 40 minutos). Estudios previos en personas con EAC han encontrado que para un volumen fijo de EF, la intensidad se asocia positivamente con una mayor mejora en la capacidad cardiorrespiratoria en comparación con una menor intensidad.<sup>130,135,161</sup> Esto confirma que las intensidades de EF más bajas pueden no ser suficientes para mejorar la capacidad cardiorrespiratoria en una proporción sustancial de personas adultas sedentarias.<sup>162</sup> Sin embargo, el estudio actual ha proporcionado evidencia si la asociación del EF con la respuesta de la capacidad cardiorrespiratoria depende más del volumen o la intensidad del propio EF. Por lo tanto, un programa EAIAI-BV (*i.e.*, menos de diez minutos por sesión de EF en la zona de alta intensidad) realizado dos veces por semana parece ser un estímulo eficaz para obtener una mejora clínicamente relevante en la capacidad cardiorrespiratoria en personas después de un IM. Este resultado refuerza la idea de “menos es más” en esta población, después de observar resultados similares en personas participantes con sobrepeso-obesidad y con hipertensión primaria sin un evento CV previo.<sup>71</sup>

Los mecanismos subyacentes al efecto beneficioso del EAIAI-BV podrían ser multifactoriales (*i.e.*, músculo esquelético y sistema cardiovascular).<sup>76,98</sup> Por lo tanto, los estudios que aplican específicamente EAIAI-BV en diferentes poblaciones han demostrado aumentos en los reguladores de la biogénesis mitocondrial a través de coactivación de factores de transcripción vinculados a la expresión génica mitocondrial,<sup>163</sup> cambios positivos en la masa miocárdica que conducen a hipertrofia



cardíaca fisiológica,<sup>164</sup> mejor perfil autónomo<sup>165</sup> e incluso mejoras en la dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial dependiente del endotelio y modelado significativo de la arteria hacia el exterior.<sup>166</sup> Después de estos resultados y observaciones, parece claro que el EAI-AI-VB podría representar una estrategia de EF segura, potente y eficiente en el tiempo en la práctica clínica como son los programas de RC. Esto también facilitaría el entrenamiento concurrente integrando el EAI-AI-BV y entrenamiento de fuerza en una misma sesión, como recomienda el consenso internacional.<sup>167</sup>

Por otro lado, el hecho de que después de la intervención no se encontraran mejoras significativas relacionadas con la capacidad cardiorrespiratoria en el GC muestra que las recomendaciones generales de AF para esta población pueden no ser suficientes para mejorar la capacidad funcional. Esta evidencia demuestra que el EF supervisado, diseñado individualmente y dirigido por especialistas en EF tiene relevancia clínica. Nuestros resultados se refuerzan aún más tras analizar otras variables relacionadas con la capacidad cardiorrespiratoria, como el MET, el tiempo total de EF en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (minutos) y la potencia pico (W) (Tabla 2, Anexo 1). Así, sólo los grupos de EF supervisado presentaron cambios positivos y significativos tras la intervención en las variables mencionadas. Además, es particularmente notable que ambos grupos de EAI-AI aumentaron al menos 1-MET al comparar antes vs después de la intervención (EAI-AI-BV, 6,6 vs. 7,6; y EAI-AI-AV, 6,6 vs. 8;  $p < 0,05$ , Tabla 2), sabiendo que cada incremento de 1-MET en la capacidad cardiorrespiratoria se asocia con un 13-15% menos de riesgo de mortalidad por todas las causas y ECV, respectivamente.<sup>160</sup> Por lo tanto, se destaca la necesidad de medir la capacidad cardiorrespiratoria en la práctica clínica y en los programas de RC, no solo para caracterizar el riesgo para la salud de las personas, sino también para determinar la eficacia del programa después de la intervención mediante EF.

Es bien sabido que el  $VO_{2pico}$ , el  $UV_1$  y el  $UV_2$  son las referencias estándar para la evaluación de la capacidad cardiorrespiratoria.<sup>106</sup> Por lo tanto, otro resultado interesante demostrado por estos datos es que el UV solo mejoró en el EAI-AI-AV, pero no en el EAI-AI-BV (Tabla 2, Anexo 1). Este resultado podría estar justificado por un volumen de EF superior a intensidades relativas al UV en el grupo de AV en comparación con el grupo BV (24 minutos vs. 12 minutos por semana a intensidades  $> UV_2$ , respectivamente). Es probable, por tanto, que sea necesaria una carga de entrenamiento mínima, y no solo

alta intensidad, para estimular el cambio en las variables submáximas como son los UV.<sup>168</sup>

Los cambios significativos y positivos observados en el perímetro de la cintura (*i.e.*, reducción) para ambos grupos de EAI AI y ningún cambio para el GC demuestran: 1) la efectividad del entrenamiento EAI AI supervisado para mejorar uno de los índices más comunes de adiposidad visceral asociados a inflamación sistémica y RCV;<sup>169</sup> y 2) la probable necesidad de incluir también una intervención nutricional más estricta (es decir, diseño de ingesta calórica individual, y no solo asesoramiento). Además de eso, debemos apoyar el paradigma “Fat-but-Fit” en esta población, sabiendo que un nivel de capacidad cardiorrespiratoria medio-alto puede atenuar las consecuencias adversas de la obesidad en la salud en cierto grado.<sup>170</sup>

Los resultados de este estudio deben interpretarse en el contexto de sus limitaciones. La primera sería un tamaño de muestra relativamente pequeño, que no alcanza el poder estadístico “a priori” para el estudio. Sin embargo, teniendo en cuenta el tamaño del efecto estimado con una muestra tan pequeña por grupo, encontramos que los resultados son muy prometedores. La segunda, se indicó a las personas participantes del GC que hicieran un seguimiento de las recomendaciones de AF y que mantuvieran un registro diario de su AF realizada; sin embargo, la mayoría de ellas no registró ninguna actividad o no cumplió con las recomendaciones propuestas.

## **ESTUDIO 2**

### **4.2 Respuestas cronotrópicas durante el ejercicio físico y la recuperación posterior a diferentes programas de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad en pacientes con infarto de miocardio tomando beta-bloqueantes: proyecto-INTERFARCT**

**Referencia:**

Jayo-Montoya JA, Jurio-Iriarte B, Aispuru GR, Villar-Zabala B, Blanco-Guzman S, Maldonado-Martín S. Chronotropic Responses to Exercise and Recovery in Myocardial Infarction Patients Taking  $\beta$ -Blockers Following Aerobic High-Intensity Interval Training: AN INTERFARCT STUDY. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2022;42(1):22-27. doi:10.1097/HCR.0000000000000607

Los resultados principales del presente artículo fueron:

1. No hubo diferencias significativas entre los grupos EAIAI en ninguna de las variables estudiadas posterior a la intervención. Sin embargo, si se presentaron diferencias cuando se compararon con el GC ( $p < 0,05$ ).
2. Los grupos de EAIAI presentan cambios con incrementos significativos de la  $FC_{pico}$  tras la intervención (EAIAI-BV, ( $\Delta = 8 \pm 18\%$ ;  $p < 0,05$ ). EAIAI-AV, ( $\Delta = 6 \pm 9\%$ ;  $p < 0,05$ ), respectivamente. En cuanto al GC se observa una reducción de la  $FC_{pico}$  ( $\Delta = 2 \pm 12\%$ ;  $p > 0,05$ ).
3. El EAIA-AV amplía significativamente la FCR en el segundo ( $\Delta = 15 \pm 29\%$ ;  $p < 0,05$ ) y quinto minuto ( $\Delta = 19 \pm 28\%$ ;  $p < 0,05$ ) mientras que el EAIAI-BV lo amplía significativamente solo en el quinto minuto ( $\Delta = 19 \pm 31\%$ ;  $p < 0,05$ ).
4. La incompetencia cronotrópica se redujo en una mayor proporción en los grupos de EF supervisado frente a GC.

La ausencia de diferencia entre los dos protocolos de EAIAI, con respecto a las adaptaciones positivas resultantes en ambos casos, sugiere que el EAIAI-BV es una estrategia muy atractiva y eficiente en el tiempo para la práctica clínica después de un IM. Por tanto, la aplicabilidad de esta estrategia en sesiones de RC permitiría diseñar programas de entrenamiento concurrente que incluyan simultáneamente entrenamientos de fuerza y EAIAI-BV como se recomienda actualmente.<sup>91</sup> Además, los efectos positivos que tuvieron ambos protocolos de EAIAI sobre el sistema nervioso autónomo están respaldados por una mayor  $FC_{pico}$  y una acelerada FCR observable después de la intervención, sin cambios en el GC. La contribución de la FC al rendimiento del EF y la

capacidad de realizar trabajo físico es muy conocida a través del principio de Fick. Por tanto, está claro que los aumentos de la  $FC_{pico}$  mejorarán las demandas metabólicas durante el esfuerzo, lo que conducirá a una mejor capacidad cardiorrespiratoria. En consecuencia, en el estudio actual, los incrementos significativos en la  $FC_{pico}$  en ambos grupos de EAIAI (Anexo 2, Tabla 2), fueron paralelos a las mejoras en el  $VO_{2pico}$  de las personas participantes.<sup>171</sup> De acuerdo con un estudio previo,<sup>172</sup> estos resultados confirman que el EAIAI es un potente estímulo para inducir mejoras fisiológicas centrales y periféricas en personas sanas y enfermas.

El efecto favorable del entrenamiento físico sobre el SNA también está respaldado por el aumento de la FCR en los grupos de EAIAI (Anexo 2, Tabla 2). Se ha afirmado que la FCR es un fuerte factor pronóstico de eventos CV al primer, segundo y quinto minuto después de una prueba de esfuerzo, con diferentes valores de corte relacionados con cada minuto ( $FCR1 < 12-21$  lpm,  $FCR2 < 42$  lpm,  $FCR5 < 50$  lpm).<sup>19,26,28</sup> En el presente estudio, todas las personas participantes mostraron un buen perfil inicial con una función autónoma intacta, dada su FCR en el primer minuto normal (*i.e.*, haber obtenido un descenso de más de 21 lpm en la FC durante el primer minuto de la recuperación tras el cese del esfuerzo pico, (Anexo 2, Tabla 2). Sin embargo, se observaron cambios significativos en la FCR2 y FCR5 solo en los grupos de EAIAI. Con respecto a esto, es bien sabido que la activación parasimpática juega un papel importante en la activación temprana en la FCR después de aplicar EAIAI.<sup>19</sup> Por lo tanto, podría ser necesario un mayor estímulo a través del EAIAI para inducir mayores aumentos en la actividad vagal cardíaca,<sup>173</sup> lo que subraya la importancia del diseño individual de la intensidad del EF.

El tratamiento farmacológico con  $\beta$ -bloqueantes podría inducir una respuesta atenuada de la FC al EF y en consecuencia, incompetencia cronotrópica, o en algunos casos podría aumentar la respuesta de la FC a través de la regulación al alza del receptor  $\beta_1$ .<sup>26</sup> En el estudio actual, la principal consecuencia del aumento de la  $FC_{pico}$  post intervención fue que se redujo la proporción de personas con incompetencia cronotrópica, pasando del 43% al 38% en el EAIAI-BV y del 50% al 43% en el EAIAI-AV. Aun así, se ha demostrado en otras poblaciones con ECV que la incompetencia cronotrópica está más asociada con una alterada liberación de noradrenalina, del receptor  $\beta$  postsináptico y con una capacidad de EF reducida más que con el tratamiento mediante  $\beta$ -bloqueantes.<sup>26</sup> En consecuencia, la incompetencia cronotrópica podría revertirse con el entrenamiento físico,

independientemente del tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes. Parece que tanto la respuesta mejorada de los barorreceptores como la disminución del flujo de salida simpático y las catecolaminas plasmáticas podrían ser los mecanismos fisiológicos intermediarios para mejorar la vasodilatación mediada por el flujo. Esto, a su vez, se considera un factor clave para aumentar adecuadamente la FC cuando aumentan las demandas cardíacas.<sup>26</sup> Por lo tanto, se podría sugerir que el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes combinado con EAIAI no compromete el efecto del entrenamiento físico. Con todo ello, permanece la cuestión de si aquellas personas que han sufrido un IM, que presentan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal, que se ejercitan de forma habitual y, tienen una respuesta fisiológica normal de la FC durante el EF y la recuperación, deberían continuar con el tratamiento de  $\beta$ -bloqueantes.

Los hallazgos de este estudio resaltan la importancia clínica de que las personas con IM reciban entrenamiento físico supervisado a largo plazo, en lugar de solo recomendaciones no supervisadas, para reducir los principales eventos CV adversos. La respuesta de la FC, aunque es un sustituto de la respuesta simpátovagal, es una variable fácil y práctica para evaluar el pronóstico y la intolerancia al EF, permitiendo optimizar y adaptar el diseño del EF.

Hay algunas limitaciones en este estudio que deben mencionarse. En primer lugar, el pequeño tamaño de la muestra. Hubo 115 personas participantes excluidos de los 224 que fueron evaluados para la elegibilidad por no cumplir con los criterios de inclusión y otros 39 que se negaron a participar. En segundo lugar, no se dispuso de los recursos tecnológicos necesarios para monitorizar la AF no supervisada en el GC. Finalmente, el GC presentó menos participantes en comparación con los grupos de EAIAI. En consecuencia, cualquier pequeño cambio en una sola persona participante podría haber sesgado la media de los resultados.



## ESTUDIO 3

### **4.3 Impacto de diferentes intervenciones sobre entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad y recomendaciones de dieta Mediterránea en la calidad de vida relacionada con la salud y en las modificaciones del estilo de vida en personas con infarto de miocardio: proyecto INTERFARCT**

**Referencia:**

Jayo-Montoya JA, Jurio-Iriarte B, Aispuru GR, Villar-Zabala B, Blanco-Guzman S, Maldonado-Martin S. Impact of aerobic high-intensity interval training intervention and Mediterranean diet recommendations on health-related quality of life and lifestyle modification in post-myocardial infarction patients: Results from the INTERFARCT surveys. *Am J Lifestyle Med.* 2022;15598276221087628. <https://doi.org/10.1177/15598276221087628>

Los principales resultados del presente estudio fueron:

- 1) Los grupos de EAIAl mejoraron significativamente en la mayoría de los dominios (físicos (EAIAl-BV;  $p < 0,001$ ,  $g = 0,9$  vs EAIAl-AV;  $p < 0,001$ ,  $g = 1,1$ ) y mentales (únicamente el grupo EAIAl-BV;  $p < 0,03$ ,  $g = 0,5$ ) de la escala sobre calidad de vida, escala de ansiedad-depresión ( $p < 0,001$ ,  $g = 0,8$  para ambos grupos), adherencia a la dieta Mediterránea (EAIAl-BV;  $p < 0,03$ ,  $g = 0,3$  vs EAIAl-AV;  $p < 0,004$ ,  $g = 0,5$ ) y cuestionarios de actividad física ( $p < 0,05$ ,  $g = 0,5$  para ambos grupos) y CS (EAIAl-BV;  $p < 0,01$ ,  $g = 0,6$  vs EAIAl-AV;  $p < 0,01$ ,  $g = 0,4$ ), sin diferencias entre grupos, pero con diferencias significativas respecto al GC ( $p > 0,05$ ).
- 2) Un descenso en la puntuación del cuestionario HADS ( $p < 0,05$ ) sobre salud mental se correlaciona con un incremento del sumatorio componente físico del cuestionario SF-36 ( $r = 0,42$ ), con el CS ( $r = 0,35$ ), con un incremento en el gasto metabólico general ( $r = 0,26$ ) y con un incremento en la adherencia a la DMe ( $r = 0,24$ ).

Esta investigación se llevó a cabo en personas después de un IM para determinar los efectos de una intervención de 16 semanas de duración a través de dos programas de EAIAl diferentes (BV vs. AV) y recomendaciones de DMe en comparación con un GC para analizar su influencia en la CVRS, los síntomas de ansiedad y depresión, y las modificaciones obtenidas en el estilo de vida. Así, se observaron mejoras mayores y significativas en la mayoría de los dominios de las encuestas SF-36 (física y mental),

HADS (ansiedad y depresión), MEDAS (adherencia a la dieta Mediterránea) e IPAQ (AF y CS) en ambos grupos de EAI AI sin diferencias significativas entre ellos, pero sí observando grandes y significativas diferencias entre los grupos GC vs. EAI AI. Además, los cambios obtenidos con valores más altos del sumatorio componente físico, gasto metabólico general y AF vigorosa, aumento en la adherencia a la DMe, junto con menores niveles de CS se relacionaron con una disminución de la puntuación HADS ansiedad y depresión, mostrando así una clara asociación entre un estilo de vida saludable (AF y alimentación saludable) y una mejor salud mental.

Investigaciones recientes presentaron mejoras significativas en la gravedad de los síntomas de depresión y la CVRS después de EAI AI, marcha nórdica y EACIM.<sup>174</sup> Se sabe menos sobre los efectos del EAI AI-BV en comparación con el EAI AI-AV. En este sentido, ambos programas de EAI AI llevados a cabo en la presente investigación también demostraron su eficacia para mejorar la CVRS y disminuir los síntomas de ansiedad y depresión. Por lo tanto, la eficiencia de tiempo del EAI AI-BV es particularmente notable, ya que se logran los mismos efectos con la mitad del volumen de tiempo en comparación con el EAI AI-AV. Estos resultados confirman análisis previos de esta investigación comparando ambos volúmenes de EAI AI en otras variables.<sup>171,175</sup>

La relación entre la salud mental, evaluada por los síntomas de ansiedad y depresión, y la ECV es compleja y bidireccional.<sup>176</sup> En nuestra muestra de personas participantes tras un IM, alrededor del 25% de ellas presentaba síntomas muy probables de ansiedad y depresión antes de la intervención. Es de destacar que el programa de EAI AI junto con recomendaciones de DMe redujo los síntomas en todo el grupo, y concretamente en un 15-19% en los grupos de EAI AI. Por tanto, cabe destacar el aumento de personas sin síntomas depresivos tras ambos programas de EAI AI, resultando un 96,3% y un 88,5% de personas participantes en BV y AV, respectivamente. Los mecanismos a través de los cuales la AF en general y el EAI AI en particular, podrían facilitar una mejor percepción física, emocional y social podrían estar relacionados con la “conversación” endocrina entre el músculo esquelético y el cerebro, representando una de las estrategias más efectivas para reducir la prevalencia de la depresión y poder mejorar las funciones cerebrales.<sup>177,178</sup>



El aumento de los niveles de EF y la adopción de una dieta más saludable, como la adherencia a la DMe, se consideran los principales factores modificables en la prevención y el tratamiento de la ECV.<sup>179,180</sup> En el presente estudio, la adherencia a la DMe aumentó significativamente en los dos grupos de EAIAl, mejorando, en consecuencia, los patrones de alimentación cardiosaludable y ofreciendo una mayor protección frente a nuevos eventos CV.<sup>181</sup> Además, investigaciones recientes han demostrado que la adherencia a la DMe podría proteger la neurocognición y jugar un papel vital en el mantenimiento de la salud cognitiva,<sup>182</sup> y se asocia positivamente con la subescala de “salud general” del cuestionario sobre la CVRS.<sup>183</sup>

Además, los componentes básicos recomendados para los programas de prevención secundaria incluyen asesoramiento sobre AF para aumentar los niveles de AF durante la semana,<sup>43,184</sup> ya que el programa de EF estructurado suele generar una cantidad total de AF insuficiente.<sup>157</sup> En el presente estudio, ambos grupos de EF de EAIAl redujeron significativamente la cantidad de tiempo dedicado al CS y aumentaron los niveles dedicados a AF de moderada a vigorosa intensidad. Estos resultados son muy relevantes debido a la asociación entre mayores niveles de AF a intensidad moderada-vigorosa y mejoras en la capacidad cardiorrespiratoria con una menor prevalencia de ECV y FRCV.<sup>5</sup> Sin embargo, una vez más, la eficiencia del programa de EAIAl-BV debe ser destacado, siendo el más favorable para lograr mejores resultados reduciendo conductas sedentarias en comparación con EAIAl-AV. Investigaciones previas ya han mencionado el efecto compensatorio de un programa de EF de AV con una reducción/aumento de la AF/conducta sedentaria, respectivamente; promoviendo, por lo tanto, programas de EF de BV para mejorar los resultados relacionados con la salud.<sup>185</sup>

Finalmente, el presente estudio confirma, como investigaciones anteriores,<sup>174,186-188</sup> las estrechas y beneficiosas relaciones entre los cambios en los componentes físicos y mentales de la CVRS y un estilo de vida más saludable con una mejor salud mental (menos síntomas depresivos y de ansiedad) después de un programa de 16 semanas de EAIAl y recomendaciones sobre DMe. Por lo tanto, incluir no solo el EF sino también el asesoramiento dietético-nutricional fomentará comportamientos preventivos de salud. Es necesario reconocer algunas limitaciones del presente estudio. En primer lugar, la pequeña muestra (n=80), que no alcanza el poder estadístico a priori para el estudio, y la población predominantemente masculina (82%) y blanca no hispana limita la

generalización de los hallazgos. En segundo lugar, no hubo un seguimiento a largo plazo después de la intervención de 16 semanas con entrenamiento físico y recomendaciones de DMe para observar la adherencia al programa y la relación entre los cambios obtenidos en los resultados. Finalmente, los niveles de MET totales y MET en actividades de intensidad moderada y alta obtenidos mediante el cuestionario IPAQ y no a través de métodos más objetivos, podrían sobreestimar los niveles reales de AF realizados, asumiendo que las personas con ECV pueden tener una capacidad física reducida.<sup>157</sup>

Por lo tanto, podemos concluir, que parece existir una estrecha relación entre una óptima salud mental, reflejándose en un mayor autocuidado, donde el estilo de vida sufre modificaciones hacia un entorno más saludable. Se ha observado como el estilo de vida es el eje prioritario de la prevención CV<sup>189</sup> y como una mejora en el mismo está asociado a una reducción en la mortalidad CV en personas tras sufrir un IM.<sup>190-192</sup>

# **Capítulo 5.**

# **REFERENCIAS**

# **BIBLIOGRÁFICAS**



1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41(1):12-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.
2. Oldridge N, Taylor RS. Cost-effectiveness of exercise therapy in patients with coronary heart disease, chronic heart failure and associated risk factors: A systematic review of economic evaluations of randomized clinical trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(10):1045-1055. doi: 10.1177/2047487319881839.
3. Franklin BA, Thompson PD, Al-Zaiti SS, et al. Exercise-related acute cardiovascular events and potential deleterious adaptations following long-term exercise training: Placing the risks into perspective-an update: A scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2020;141(13):e705-e736. doi: 10.1161/CIR.0000000000000749.
4. Mandsager K, Harb S, Cremer P, Phelan D, Nissen SE, Jaber W. Association of cardiorespiratory fitness with long-term mortality among adults undergoing exercise treadmill testing. *JAMA Netw Open.* 2018;1(6):e183605. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3605.
5. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circ Res.* 2019;124(5):799-815. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312669.
6. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet.* 1953;262(6796):1111-1120; concl. doi: 10.1016/s0140-6736(53)91495-0.
7. Ehsani AA, Heath GW, Hagberg JM, Sobel BE, Holloszy JO. Effects of 12 months of intense exercise training on ischemic ST-segment depression in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1981;64(6):1116-1124. doi: 10.1161/01.cir.64.6.1116.
8. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the secondary prevention and rehabilitation section of the european

association of preventive cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;2047487320913379. doi: 10.1177/2047487320913379.

9. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for americans. *JAMA.* 2018;320(19):2020-2028. doi: 10.1001/jama.2018.14854.

10. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World health organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1451-1462. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.

11. Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: A prospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9798):1244-1253. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60749-6.

12. Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: Beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(12):731-743. doi: 10.1038/s41569-018-0065-1.

13. Taylor JL, Bonikowske AR, Olson TP. Optimizing outcomes in cardiac rehabilitation: The importance of exercise intensity. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:734278. doi: 10.3389/fcvm.2021.734278.

14. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: A meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(19):2024-2035. doi: 10.1001/jama.2009.681.

15. Davidson T, Vainshelboim B, Kokkinos P, Myers J, Ross R. Cardiorespiratory fitness versus physical activity as predictors of all-cause mortality in men. *Am Heart J.* 2018;196:156-162. doi: 10.1016/j.ahj.2017.08.022.

16. Jurio-Iriarte B, Brubaker PH, Gorostegi-Anduaga I, Corres P, Martinez Aguirre-Betolaza A, Maldonado-Martin S. Validity of the modified shuttle walk test to assess cardiorespiratory fitness after exercise intervention in overweight/obese adults with primary hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(4):336-341. doi: 10.1080/10641963.2018.1481423.

17. Tous-Espelosin M, Ruiz de Azua S, Iriarte-Yoller N, et al. Cross-validation of predictive equation for cardiorespiratory fitness by modified shuttle walk test in adults with schizophrenia: A secondary analysis of the CORTEX-SP study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21). doi: 10.3390/ijerph182111390.
18. Jurio-Iriarte B, Gorostegi-Anduaga I, Aispuru GR, Pérez-Asenjo J, Brubaker PH, Maldonado-Martín S. Association between modified shuttle walk test and cardiorespiratory fitness in overweight/obese adults with primary hypertension: EXERDIET-HTA study. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(4):186-195. doi: 10.1016/j.jash.2017.01.008.
19. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: Physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1725-1733. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.038.
20. Manresa-Rocamora A, Ribeiro F, Sarabia JM, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation and parasympathetic function in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2021;31(2):187-203. doi: 10.1007/s10286-020-00687-0.
21. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48(5):342-362. doi: 10.1016/j.pcad.2005.11.003.
22. Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):215-221. doi: 10.1097/HJR.0b013e328088cb92.
23. Lauer MS. Autonomic function and prognosis. *Cleve Clin J Med*. 2009;76 Suppl 2:18. doi: 10.3949/ccjm.76.s2.04.
24. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(9):823-830. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.079.

25. Robertson D, Johnson GA, Robertson RM, Nies AS, Shand DG, Oates JA. Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adrenomedullary catecholamines in man. *Circulation*. 1979;59(4):637-643. doi: 10.1161/01.cir.59.4.637.
26. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: Causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123(9):1010-1020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940577.
27. Ellestad MH. Chronotropic incompetence. *Circulation*. 1996;93(8):1485-1487. doi: 10.1161/01.CIR.93.8.1485.
28. Lachman S, Terbraak MS, Limpens J, et al. The prognostic value of heart rate recovery in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2018;199:163-169. doi: 10.1016/j.ahj.2018.02.008.
29. Peçanha T, Bartels R, Brito LC, Paula-Ribeiro M, Oliveira RS, Goldberger JJ. Methods of assessment of the post-exercise cardiac autonomic recovery: A methodological review. *Int J Cardiol*. 2017;227:795-802. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.057.
30. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):552-555. doi: 10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00007.
31. Rosenwinkel ET, Bloomfield DM, Arwady MA, Goldsmith RL. Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. *Cardiol Clin*. 2001;19(3):369-387. doi: 10.1016/s0733-8651(05)70223-x.
32. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New Eng J Med*. 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
33. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The mediterranean diet and cardiovascular health. *Circ Res*. 2019;124(5):779-798. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313348.



34. Fundación Dieta Mediterránea. Piramide nutricional de la dieta mediterránea . <https://dietamediterranea.com/> Web site.
  
35. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, et al. Mediterranean diet pyramid today. science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14(12A):2274-2284. doi: 10.1017/S1368980011002515.
  
36. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 1994;343(8911):1454-1459. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92580-1.
  
37. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the lyon diet heart study. *Circulation.* 1999;99(6):779-785. doi: 10.1161/01.cir.99.6.779.
  
38. Magnoni M, Scarano P, Vergani V, et al. Impact of adherence to a mediterranean diet pattern on patients with first acute myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(4):574-580. doi: 10.1016/j.numecd.2019.11.014.
  
39. Rees K, Takeda A, Martin N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD009825. doi: 10.1002/14651858.CD009825.pub3.
  
40. Rosato V, Temple NJ, La Vecchia C, Castellan G, Tavani A, Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr.* 2019;58(1):173-191. doi: 10.1007/s00394-017-1582-0.
  
41. Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients.* 2021;13(6). doi: 10.3390/nu13062028.
  
42. Lavie CJ, Ozemek C, Kachur S. Promoting physical activity in primary and secondary prevention. *Eur Heart J.* 2019;40(43):3556-3558. doi: 10.1093/eurheartj/ehz697.

43. Kaminsky LA, German C, Imboden M, Ozemek C, Peterman JE, Brubaker PH. The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2021. doi: 10.1016/j.pcad.2021.12.001.
44. Candelaria D, Randall S, Ladak L, Gallagher R. Health-related quality of life and exercise-based cardiac rehabilitation in contemporary acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res.* 2020;29(3):579-592. doi: 10.1007/s11136-019-02338-y.
45. Zheng X, Zheng Y, Ma J, et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on anxiety and depression in patients with myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2019;48(1):1-7. doi: 10.1016/j.hrtlng.2018.09.011.
46. McGregor G, Powell R, Kimani P, Underwood M. Does contemporary exercise-based cardiac rehabilitation improve quality of life for people with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(6):e036089. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036089.
47. Francis T, Kabboul N, Rac V, et al. The effect of cardiac rehabilitation on health-related quality of life in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2019;35(3):352-364. doi: 10.1016/j.cjca.2018.11.013.
48. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
49. Chuong P, Wysoczynski M, Hellmann J. Do changes in innate immunity underlie the cardiovascular benefits of exercise? *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:70. doi: 10.3389/fcvm.2019.00070.
50. Leal LG, Lopes MA, Batista MLJ. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: A review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. *Front Physiol.* 2018;0. doi: 10.3389/fphys.2018.01307.
51. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2015;36(2):83-93b. doi: 10.1093/eurheartj/ehu458.

52. Sara JD, Prasad M, Eleid MF, Zhang M, Widmer RJ, Lerman A. Association between work-related stress and coronary heart disease: A review of prospective studies through the job strain, effort-reward balance, and organizational justice models. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(9). doi: 10.1161/JAHA.117.008073.
53. Fu J, Bonder MJ, Cenit MC, et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids. *Circ Res.* 2015;117(9):817-824. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306807.
54. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates T H 17 axis and disease. *Nature (London).* 2017;551(7682):585.
55. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2003;107(25):3152-3158. doi: 10.1161/01.CIR.0000074229.93804.5C.
56. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Front Cardiovasc Med.* 2018;0. doi: 10.3389/fcvm.2018.00135.
57. Tasoulis A, Papazachou O, Dimopoulos S, et al. Effects of interval exercise training on respiratory drive in patients with chronic heart failure. *Respir Med.* 2010;104(10):1557-1565. doi: 10.1016/j.rmed.2010.03.009.
58. Dunham C, Harms CA. Effects of high-intensity interval training on pulmonary function. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(8):3061-3068. doi: 10.1007/s00421-011-2285-5.
59. Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. *J Appl Physiol (1985).* 2004;97(5):1866-1873. doi: 10.1152/jappphysiol.00365.2004.
60. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol.* 2017;595(9):2915-2930. doi: 10.1113/JP273196.
61. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC. 27th Bethesda conference: Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease

events. task force 1. pathogenesis of coronary disease: The biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):964-976. doi: 10.1016/0735-1097(96)00014-9.

62. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 2002;347(19):1483-1492. doi: 10.1056/NEJMoa020194.

63. Shimada K, Mikami Y, Murayama T, et al. Atherosclerotic plaques induced by marble-burying behavior are stabilized by exercise training in experimental atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2011;151(3):284-289. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.05.057.

64. Yoshikawa D, Ishii H, Kurebayashi N, et al. Association of cardiorespiratory fitness with characteristics of coronary plaque: Assessment using integrated backscatter intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* 2013;162(2):123-128. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.05.047.

65. Heaps CL, Robles JC, Sarin V, Mattox ML, Parker JL. Exercise training-induced adaptations in mediators of sustained endothelium-dependent coronary artery relaxation in a porcine model of ischemic heart disease. *Microcirculation.* 2014;21(5):388-400. doi: 10.1111/micc.12116.

66. Lewis GF. Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol.* 1997;8(3):146-153. doi: 10.1097/00041433-199706000-00004.

67. Zheng C, Liu Z. Vascular function, insulin action, and exercise: An intricate interplay. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(6):297-304. doi: 10.1016/j.tem.2015.02.002.

68. Goodyear LJ, King PA, Hirshman MF, Thompson CM, Horton ED, Horton ES. Contractile activity increases plasma membrane glucose transporters in absence of insulin. *Am J Physiol.* 1990;258(4 Pt 1):667. doi: 10.1152/ajpendo.1990.258.4.E667.

69. Leal JM, Galliano LM, Del Vecchio FB. Effectiveness of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(3):26. doi: 10.1007/s11906-020-1030-z.

70. Hardy ST, Loehr LR, Butler KR, et al. Reducing the blood pressure-related burden of cardiovascular disease: Impact of achievable improvements in blood pressure prevention and control. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(10):e002276. doi: 10.1161/JAHA.115.002276.
71. Gorostegi-Anduaga I, Corres P, MartinezAguirre-Betolaza A, et al. Effects of different aerobic exercise programmes with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIET-HTA study. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(4):343-353. doi: 10.1177/2047487317749956.
72. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: Role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(7):1652-1660. doi: 10.1016/S0735-1097(96)00393-2.
73. Zago AS, Park J, Fenty-Stewart N, Silveira LR, Kokubun E, Brown MD. Effects of aerobic exercise on the blood pressure, oxidative stress and eNOS gene polymorphism in pre-hypertensive older people. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(4):825-832. doi: 10.1007/s00421-010-1568-6.
74. Leal LG, Lopes MA, Batista ML. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: A review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. *Front Physiol.* 2018;9. doi: 10.3389/fphys.2018.01307.
75. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: Role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(8):600-611. doi: 10.1111/eci.12781.
76. Adams V, Reich B, Uhlemann M, Niebauer J. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: Focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313(1):H72-H88. doi: 10.1152/ajpheart.00470.2016.
77. Hoffmann C, Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: The role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(11). doi: 10.1101/cshperspect.a029793.
78. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2005;98(4):1154-1162. doi: 10.1152/jappphysiol.00164.2004.

79. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25 Suppl 3:1-72. doi: 10.1111/sms.12581.
80. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee I. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: Potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007;116(19):2110-2118. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729939.
81. Estaki M, Pither J, Baumeister P, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*. 2016;4(1):42. doi: 10.1186/s40168-016-0189-7.
82. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(4):747-757. doi: 10.1249/MSS.0000000000001495.
83. Ross R, Goodpaster BH, Koch LG, et al. Precision exercise medicine: Understanding exercise response variability. *Br J Sports Med*. 2019;53(18):1141-1153. doi: 10.1136/bjsports-2018-100328.
84. Jeong S, Kim S, Kang S, et al. Mortality reduction with physical activity in patients with and without cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2019;40(43):3547-3555. doi: 10.1093/eurheartj/ehz564.
85. DeFina LF, Radford NB, Barlow CE, et al. Association of all-cause and cardiovascular mortality with high levels of physical activity and concurrent coronary artery calcification. *JAMA Cardiol*. 2019;4(2):174-181. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4628.
86. Williams PT, Thompson PD. Increased cardiovascular disease mortality associated with excessive exercise in heart attack survivors. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(9):1187-1194. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.006.
87. Aoyama S, Shibata S. Time-of-day-dependent physiological responses to meal and exercise. *Front Nutr*. 2020;7:18. doi: 10.3389/fnut.2020.00018.

88. Gabriel BM, Zierath JR. Circadian rhythms and exercise - re-setting the clock in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(4):197-206. doi: 10.1038/s41574-018-0150-x.
89. Sato S, Dyar KA, Treebak JT, et al. Atlas of exercise metabolism reveals time-dependent signatures of metabolic homeostasis. *Cell Metab.* 2022;34(2):329-345.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2021.12.016.
90. Boidin M, Trachsel L, Nigam A, Juneau M, Tremblay J, Gayda M. Non-linear is not superior to linear aerobic training periodization in coronary heart disease patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(16):1691-1698. doi: 10.1177/2047487319891778.
91. Squires RW, Kaminsky LA, Porcari JP, Ruff JE, Savage PD, Williams MA. Progression of exercise training in early outpatient cardiac rehabilitation: AN OFFICIAL STATEMENT FROM THE AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2018;38(3):139-146. doi: 10.1097/HCR.0000000000000337.
92. De Schutter A, Kachur S, Lavie CJ, et al. Cardiac rehabilitation fitness changes and subsequent survival. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018;4(3):173-179. doi: 10.1093/ehjqcco/qcy018.
93. Cornelissen VA, Buys R, Pattyn N. High intensity interval training in coronary artery disease patients, is it worth the effort? *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(16):1692-1695. doi: 10.1177/2047487317734051.
94. Ribeiro PAB, Boidin M, Juneau M, Nigam A, Gayda M. High-intensity interval training in patients with coronary heart disease: Prescription models and perspectives. *Ann Phys Rehabil Med.* 2017;60(1):50-57. doi: 10.1016/j.rehab.2016.04.004.
95. Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med.* 2012;42(7):587-605. doi: 10.2165/11631910-000000000-00000.

96. Gillen JB, Gibala MJ. Interval training: A time-efficient exercise strategy to improve cardiometabolic health. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018;43(10):iii-iv. doi: 10.1139/apnm-2018-0453.
97. Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2014;48(16):1227-1234. doi: 10.1136/bjsports-2013-092576.
98. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol*. 2012;590(5):1077-1084. doi: 10.1113/jphysiol.2011.224725.
99. Wewege MA, Ahn D, Yu J, Liou K, Keech A. High-intensity interval training for patients with cardiovascular disease-is it safe? A systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):e009305. doi: 10.1161/JAHA.118.009305.
100. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: Why and how: A position statement from the secondary prevention and rehabilitation section of the european association of preventive cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2021. doi: 10.1093/eurjpc/zwab007.
101. Garza MA, Wason EA, Cruger JR, Chung E, Zhang JQ. Strength training attenuates post-infarct cardiac dysfunction and remodeling. *J Physiol Sci*. 2019;69(3):523-530. doi: 10.1007/s12576-019-00672-x.
102. Liu Y, Lee D, Li Y, et al. Associations of resistance exercise with cardiovascular disease morbidity and mortality. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(3):499-508. doi: 10.1249/MSS.0000000000001822.
103. Cipriano GF, Cipriano G, Santos FV, et al. Current insights of inspiratory muscle training on the cardiovascular system: A systematic review with meta-analysis. *Integr Blood Press Control*. 2019;12:1-11. doi: 10.2147/IBPC.S159386.



104. Kurzaj M, Dziubek W, Porębska M, Rożek-Piechura K. Can inspiratory muscle training improve exercise tolerance and lower limb function after myocardial infarction? *Med Sci Monit.* 2019;25:5159-5169. doi: 10.12659/MSM.914684.
105. Gayda M, Ribeiro PAB, Juneau M, Nigam A. Comparison of different forms of exercise training in patients with cardiac disease: Where does high-intensity interval training fit? *Can J Cardiol.* 2016;32(4):485-494. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.017.
106. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: A joint position statement of the european association for cardiovascular prevention and rehabilitation, the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation and the canadian association of cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(3):442-467. doi: 10.1177/2047487312460484.
107. Pescatello LS, Wu Y, Panza GA, Zaleski A, Guidry M. Development of a novel clinical decision support system for exercise prescription among patients with multiple cardiovascular disease risk factors. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5(1):193-203. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.005.
108. Sultana RN, Sabag A, Keating SE, Johnson NA. The effect of low-volume high-intensity interval training on body composition and cardiorespiratory fitness: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2019;49(11):1687-1721. doi: 10.1007/s40279-019-01167-w.
109. Keating SE, Machan EA, O'Connor HT, et al. Continuous exercise but not high intensity interval training improves fat distribution in overweight adults. *J Obes.* 2014;2014:834865. doi: 10.1155/2014/834865.
110. Arad AD, DiMenna FJ, Thomas N, et al. High-intensity interval training without weight loss improves exercise but not basal or insulin-induced metabolism in overweight/obese african american women. *J Appl Physiol (1985).* 2015;119(4):352-362. doi: 10.1152/jappphysiol.00306.2015.

111. Jabbour G, Mauriege P, Joannis D, Iancu H. Effect of supramaximal exercise training on metabolic outcomes in obese adults. *J Sports Sci.* 2017;35(20):1975-1981. doi: 10.1080/02640414.2016.1243798.
112. Schubert MM, Clarke HE, Seay RF, Spain KK. Impact of 4 weeks of interval training on resting metabolic rate, fitness, and health-related outcomes. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(10):1073-1081. doi: 10.1139/apnm-2017-0268.
113. Nybo L, Sundstrup E, Jakobsen MD, et al. High-intensity training versus traditional exercise interventions for promoting health. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(10):1951-1958. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181d99203.
114. Gorostegi-Anduaga I, Corres P, MartinezAguirre-Betolaza A, et al. Effects of different aerobic exercise programmes with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIET-HTA study. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(4):343-353. doi: 10.1177/2047487317749956.
115. Gallo-Villegas J, Aristizabal JC, Estrada M, et al. Efficacy of high-intensity, low-volume interval training compared to continuous aerobic training on insulin resistance, skeletal muscle structure and function in adults with metabolic syndrome: Study protocol for a randomized controlled clinical trial (intraining-MET). *Trials.* 2018;19(1):144. doi: 10.1186/s13063-018-2541-7.
116. Winding KM, Munch GW, Iepsen UW, Van Hall G, Pedersen BK, Mortensen SP. The effect on glycaemic control of low-volume high-intensity interval training versus endurance training in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1131-1139. doi: 10.1111/dom.13198.
117. Toohey K, Pumpa K, McKune A, et al. Does low volume high-intensity interval training elicit superior benefits to continuous low to moderate-intensity training in cancer survivors? *World J Clin Oncol.* 2018;9(1):1-12. doi: 10.5306/wjco.v9.i1.1.
118. Currie KD, Dubberley JB, McKelvie RS, MacDonald MJ. Low-volume, high-intensity interval training in patients with CAD. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(8):1436-1442. doi: 10.1249/MSS.0b013e31828bbbd4.

119. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2015;24(2):149-157. doi: 10.1016/j.hlc.2014.09.001.
120. Liou K, Ho S, Fildes J, Ooi S. High intensity interval versus moderate intensity continuous training in patients with coronary artery disease: A meta-analysis of physiological and clinical parameters. *Heart Lung Circ.* 2016;25(2):166-174. doi: 10.1016/j.hlc.2015.06.828.
121. Gomes-Neto M, Durães AR, Reis, Helena F. Correia Dos, Neves VR, Martinez BP, Carvalho VO. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(16):1696-1707. doi: 10.1177/2047487317728370.
122. Xie B, Yan X, Cai X, Li J. Effects of high-intensity interval training on aerobic capacity in cardiac patients: A systematic review with meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5420840. doi: 10.1155/2017/5420840.
123. Hannan AL, Hing W, Simas V, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training within cardiac rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Open Access J Sports Med.* 2018;9:1-17. doi: 10.2147/OAJSM.S150596.
124. Pattyn N, Beulque R, Cornelissen V. Aerobic interval vs. continuous training in patients with coronary artery disease or heart failure: An updated systematic review and meta-analysis with a focus on secondary outcomes. *Sports Med.* 2018;48(5):1189-1205. doi: 10.1007/s40279-018-0885-5.
125. Ballesta García I, Rubio Arias JÁ, Ramos Campo DJ, Martínez González-Moro I, Carrasco Poyatos M. High-intensity interval training dosage for heart failure and coronary artery disease cardiac rehabilitation. A systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72(3):233-243. doi: 10.1016/j.rec.2018.02.015.
126. Manresa-Rocamora A, Sarabia JM, Sánchez-Meca J, Oliveira J, Vera-Garcia FJ, Moya-Ramón M. Are the current cardiac rehabilitation programs optimized to improve

cardiorespiratory fitness in patients? A meta-analysis. *J Aging Phys Act.* 2020;29(2):327-342. doi: 10.1123/japa.2019-0363.

127. Qin Y, Kumar Bundhun P, Yuan Z, Chen M. The effect of high-intensity interval training on exercise capacity in post-myocardial infarction patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2021(zwab060). doi: 10.1093/eurjpc/zwab060.

128. Aamot I, Forbord SH, Gustad K, et al. Home-based versus hospital-based high-intensity interval training in cardiac rehabilitation: A randomized study. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(9):1070-1078. doi: 10.1177/2047487313488299.

129. Cardozo GG, Oliveira RB, Farinatti PTV. Effects of high intensity interval versus moderate continuous training on markers of ventilatory and cardiac efficiency in coronary heart disease patients. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:192479. doi: 10.1155/2015/192479.

130. Choi H, Han H, Choi J, Jung H, Joa K. Superior effects of high-intensity interval training compared to conventional therapy on cardiovascular and psychological aspects in myocardial infarction. *Ann Rehabil Med.* 2018;42(1):145-153. doi: 10.5535/arm.2018.42.1.145.

131. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol.* 2015;179:203-210. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.155.

132. Dun Y, Thomas RJ, Smith JR, et al. High-intensity interval training improves metabolic syndrome and body composition in outpatient cardiac rehabilitation patients with myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):104. doi: 10.1186/s12933-019-0907-0.

133. Eser P, Jaeger E, Marcin T, Herzig D, Trachsel LD, Wilhelm M. Acute and chronic effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise on heart rate and its variability after recent myocardial infarction: A randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020:101444. doi: 10.1016/j.rehab.2020.09.008.

134. Helgerud J, Karlsen T, Kim WY, et al. Interval and strength training in CAD patients. *Int J Sports Med.* 2011;32(1):54-59. doi: 10.1055/s-0030-1267180.
135. Jaureguizar KV, Vicente-Campos D, Bautista LR, et al. Effect of high-intensity interval versus continuous exercise training on functional capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36(2):96-105. doi: 10.1097/HCR.0000000000000156.
136. Keteyian SJ, Hibner BA, Bronsteen K, et al. Greater improvement in cardiorespiratory fitness using higher-intensity interval training in the standard cardiac rehabilitation setting. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014;34(2):98-105. doi: 10.1097/HCR.0000000000000049.
137. Kim C, Choi HE, Lim MH. Effect of high interval training in acute myocardial infarction patients with drug-eluting stent. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015;94(10 Suppl 1):879-886. doi: 10.1097/PHM.0000000000000290.
138. Madssen E, Moholdt T, Videm V, Wisløff U, Hegbom K, Wiseth R. Coronary atheroma regression and plaque characteristics assessed by grayscale and radiofrequency intravascular ultrasound after aerobic exercise. *Am J Cardiol.* 2014;114(10):1504-1511. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.08.012.
139. Moholdt TT, Amundsen BH, Rustad LA, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: A randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *Am Heart J.* 2009;158(6):1031-1037. doi: 10.1016/j.ahj.2009.10.003.
140. Moholdt T, Aamot IL, Granøien I, et al. Aerobic interval training increases peak oxygen uptake more than usual care exercise training in myocardial infarction patients: A randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2012;26(1):33-44. doi: 10.1177/0269215511405229.
141. Rocco EA, Prado DML, Silva AG, et al. Effect of continuous and interval exercise training on the PETCO<sub>2</sub> response during a graded exercise test in patients with coronary artery disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(6):623-628. doi: 10.6061/clinics/2012(06)13.

142. Rognmo Ø, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slørdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(3):216-222. doi: 10.1097/01.hjr.0000131677.96762.0c.
143. Trachsel L, David L, Gayda M, et al. The impact of high-intensity interval training on ventricular remodeling in patients with a recent acute myocardial infarction-A randomized training intervention pilot study. *Clin Cardiol.* 2019;42(12):1222-1231. doi: 10.1002/clc.23277.
144. Warburton DER, McKenzie DC, Haykowsky MJ, et al. Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005;95(9):1080-1084. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.063.
145. Munk PS, Butt N, Larsen AI. High-intensity interval exercise training improves heart rate variability in patients following percutaneous coronary intervention for angina pectoris. *Int J Cardiol.* 2010;145(2):312-314. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.11.015.
146. Ståhle A, Nordlander R, Bergfeldt L. Aerobic group training improves exercise capacity and heart rate variability in elderly patients with a recent coronary event. A randomized controlled study. *Eur Heart J.* 1999;20(22):1638-1646. doi: 10.1053/euhj.1999.1715.
147. Aamot I, Karlsen T, Dalen H, Støylen A. Long-term exercise adherence after high-intensity interval training in cardiac rehabilitation: A randomized study. *Physiother Res Int.* 2016;21(1):54-64. doi: 10.1002/pri.1619.
148. Maldonado-Martín S, Jayo-Montoya JA, Matajira-Chia T, Villar-Zabala B, Goiriena JJ, Aispuru GR. Effects of combined high-intensity aerobic interval training program and mediterranean diet recommendations after myocardial infarction (INTERFARCT project): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):156. doi: 10.1186/s13063-018-2529-3.
149. Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: Recommendations for performance and interpretation. part I: Definition of cardiopulmonary exercise testing

parameters for appropriate use in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(2):150-164. doi: 10.1097/01.hjr.0000209812.05573.04.

150. Norton K, Whittingham N, Carter L, Kerr D, Gore C, Marfell-Jones M. *Measurement techniques in anthropometry.* Estándares internacionales para la valoración antropométrica ed. Sydney: 1996:25-75.

151. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly mediterranean population of spain. *Br J Nutr.* 2010;103(12):1808-1816. doi: 10.1017/S0007114509993837.

152. Moreiras Olga, Carbajal Ángeles, Cabrera Luisa, Cuadrado Carmen. *Tablas de composición de alimentos.* 16th ed; 2013. <http://www.sennutricion.org/es/2013/05/14/tablas-de-composicin-de-alimentos-moreiras-et-al>.

153. Schröder H, Fitó M, Estruch R, et al. A short screener is valid for assessing mediterranean diet adherence among older spanish men and women. *J Nutr.* 2011;141(6):1140-1145. doi: 10.3945/jn.110.135566.

154. Alonso J, Prieto L, Ferrer M, et al. Testing the measurement properties of the spanish version of the SF-36 health survey among male patients with chronic obstructive pulmonary disease. quality of life in COPD study group. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):1087-1094. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00100-0.

155. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the spanish version of the hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;107(3):216-221. doi: 10.1034/j.1600-0447.2003.00062.x.

156. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-1395. doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.

157. Kaminsky LA, Brubaker PH, Guazzi M, et al. Assessing physical activity as a core component in cardiac rehabilitation: A POSITION STATEMENT OF THE AMERICAN

ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION.  
*J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36(4):217-229. doi:  
10.1097/HCR.0000000000000191.

158. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (part III). *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(6):1333-1356. doi: 10.1177/2047487312437063.

159. Achttien RJ, Staal JB, van der Voort S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: A practice guideline. *Neth Heart J.* 2013;21(10):429-438. doi: 10.1007/s12471-013-0467-y.

160. Harber MP, Kaminsky LA, Arena R, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on all-cause and disease-specific mortality: Advances since 2009. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;60(1):11-20. doi: 10.1016/j.pcad.2017.03.001.

161. Moholdt T, Madssen E, Rognmo Ø, Aamot IL. The higher the better? interval training intensity in coronary heart disease. *J Sci Med Sport.* 2014;17(5):506-510. doi: 10.1016/j.jsams.2013.07.007.

162. Ross R, de Lannoy L, Stotz PJ. Separate effects of intensity and amount of exercise on interindividual cardiorespiratory fitness response. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(11):1506-1514. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.024.

163. Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: Potential mechanisms. *J Physiol.* 2010;588(Pt 6):1011-1022. doi: 10.1113/jphysiol.2009.181743.

164. Matsuo T, Saotome K, Seino S, et al. Effects of a low-volume aerobic-type interval exercise on VO<sub>2</sub>max and cardiac mass. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(1):42-50. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182a38da8.



165. Guiraud T, Labrunee M, Gaucher-Cazalis K, et al. High-intensity interval exercise improves vagal tone and decreases arrhythmias in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(10):1861-1867. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182967559.
166. Madsen SM, Thorup AC, Overgaard K, Bjerre M, Jeppesen PB. Functional and structural vascular adaptations following 8 weeks of low volume high intensity interval training in lower leg of type 2 diabetes patients and individuals at high risk of metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem.* 2015;121(5):178-186. doi: 10.3109/13813455.2015.1087033.
167. Price KJ, Gordon BA, Bird SR, Benson AC. A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: Is there an international consensus? *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(16):1715-1733. doi: 10.1177/2047487316657669.
168. Gaskill SE, Walker AJ, Serfass RA, et al. Changes in ventilatory threshold with exercise training in a sedentary population: The HERITAGE family study. *Int J Sports Med.* 2001;22(8):586-592. doi: 10.1055/s-2001-18522.
169. Le Jemtel TH, Samson R, Milligan G, Jaiswal A, Oparil S. Visceral adipose tissue accumulation and residual cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(9):77. doi: 10.1007/s11906-018-0880-0.
170. Loprinzi PD. The fat-but-fit paradigm and all-cause mortality among coronary artery disease patients. *Int J Clin Pract.* 2016;70(5):406-408. doi: 10.1111/ijcp.12799.
171. Jayo-Montoya JA, Maldonado-Martín S, Aispuru GR, et al. Low-volume high-intensity aerobic interval training is an efficient method to improve cardiorespiratory fitness after myocardial infarction: PILOT STUDY FROM THE INTERFARCT PROJECT. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(1):48-54. doi: 10.1097/HCR.0000000000000453.
172. Villelabeitia-Jaureguizar K, Vicente-Campos D, Senen AB, Jiménez VH, Garrido-Lestache MEB, Chicharro JL. Effects of high-intensity interval versus continuous exercise training on post-exercise heart rate recovery in coronary heart-disease patients. *Int J Cardiol.* 2017;244:17-23. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.067.

173. Kiviniemi AM, Tulppo MP, Eskelinen JJ, et al. Cardiac autonomic function and high-intensity interval training in middle-age men. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(10):1960-1967. doi: 10.1249/MSS.0000000000000307.
174. Reed JL, Terada T, Cotie LM, et al. The effects of high-intensity interval training, nordic walking and moderate-to-vigorous intensity continuous training on functional capacity, depression and quality of life in patients with coronary artery disease enrolled in cardiac rehabilitation: A randomized controlled trial (CRX study). *Prog Cardiovasc Dis.* 2021. doi: 10.1016/j.pcad.2021.07.002.
175. Jayo-Montoya JA, Jurio-Iriarte B, Aispuru GR, Villar-Zabala B, Blanco-Guzman S, Maldonado-Martín S. Chronotropic Responses to Exercise and Recovery in Myocardial Infarction Patients Taking  $\beta$ -Blockers Following Aerobic High-Intensity Interval Training: AN INTERFARCT STUDY. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2022;42(1):22-27. doi:10.1097/HCR.0000000000000607
176. Benyamini Y, Roziner I, Goldbourt U, Drory Y, Gerber Y. Depression and anxiety following myocardial infarction and their inverse associations with future health behaviors and quality of life. *Ann Behav Med.* 2013;46(3):310-321. doi: 10.1007/s12160-013-9509-3.
177. Delezie J, Handschin C. Endocrine crosstalk between skeletal muscle and the brain. *Front Neurol.* 2018;9:698. doi: 10.3389/fneur.2018.00698.
178. Isaac AR, Lima-Filho RAS, Lourenco MV. How does the skeletal muscle communicate with the brain in health and disease? *Neuropharmacology.* 2021;197:108744. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108744.
179. Noites A, Pinto J, Freitas CP, et al. Effects of the mediterranean diet and exercise in subjects with coronary artery disease. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(11):655-664. doi: 10.1016/j.repc.2015.05.004.
180. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the mediterranean diet: Insights from the PREDIMED study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(1):50-60. doi: 10.1016/j.pcad.2015.04.003.

181. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*. 2014;5(3):330S-6S. doi: 10.3945/an.113.005389.
182. Gauci S, Young LM, Arnoldy L, Lassemillante A, Scholey A, Pipingas A. Dietary patterns in middle age: Effects on concurrent neurocognition and risk of age-related cognitive decline. *Nutr Rev*. 2021. doi: 10.1093/nutrit/nuab047.
183. Cordwell A, McClure R, Villani A. Adherence to a mediterranean diet and health-related quality of life: A cross-sectional analysis of overweight and obese middle-aged and older adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Br J Nutr*. 2021:1-7. doi: 10.1017/S0007114521002324.
184. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the european association of preventive cardiology of the european society of cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2):181-205. doi: 10.1177/2047487319893035.
185. Santos VOA, Browne RAV, Souza DC, et al. Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise on physical activity and sedentary behavior levels in inactive obese males: A crossover trial. *J Sports Sci Med*. 2019;18(3):390-398.
186. Brubaker PH, Avis T, Rejeski WJ, Mihalko SE, Tucker WJ, Kitzman DW. Exercise training effects on the relationship of physical function and health-related quality of life among older heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2020;40(6):427-433. doi: 10.1097/HCR.0000000000000507.
187. Korzeniowska-Kubacka I, Bilińska M, Piotrowska D, Stepnowska M, Piotrowicz R. The impact of exercise-only-based rehabilitation on depression and anxiety in patients after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017;16(5):390-396. doi: 10.1177/1474515116682123.
188. O'Neill CD, Vidal-Almela S, Terada T, et al. Sex and age differences in anxiety and depression levels before and after aerobic interval training in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2022;42(1):15-21. doi: 10.1097/HCR.0000000000000617.

189. Piepoli MF, Villani GQ. Lifestyle modification in secondary prevention. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3\_suppl):101-107. doi: 10.1177/2047487317703828.
190. Brinks J, Fowler A, Franklin BA, Dulai J. Lifestyle modification in secondary prevention: Beyond pharmacotherapy. *Am J Lifestyle Med.* 2017;11(2):137-152. doi: 10.1177/1559827616651402.
191. Iestra J, Knoops K, Kromhout D, de Groot L, Grobbee D, van Staveren W. Lifestyle, mediterranean diet and survival in european post-myocardial infarction patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(6):894-900. doi: 10.1097/01.hjr.0000201517.36214.ba.
192. Franklin BA, Myers J, Kokkinos P. Importance of lifestyle modification on cardiovascular risk reduction: COUNSELING STRATEGIES TO MAXIMIZE PATIENT OUTCOMES. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(3):138-143.

# **Capítulo 6.**

# **CONCLUSIONES**



## 6.1 Conclusiones

- Una intervención de 16 semanas con dos días a la semana de diferentes volúmenes de EAIAI y recomendaciones de DMe podría mejorar igualmente la capacidad cardiorrespiratoria y el perímetro de cintura después de un IM.
- El EAIAI-BV podría ser una estrategia de entrenamiento potente y eficiente en el tiempo para inducir una mejora en la capacidad funcional en esta población.
- En la práctica clínica, el EF y la dieta deberían ser supervisados y diseñados individualmente por especialistas en lugar de recomendar pautas generales.
- Una intervención de EF de 16 semanas con EAIAI-BV y AV provocó mejoras similares en las respuestas cronotrópicas después de un IM, independientemente del tratamiento con beta-bloqueantes.
- El EAIAI supervisado fue más efectivo que solo dar recomendaciones de AF, lo que condujo a un mejor equilibrio del SNA.
- El EAIAI-BV se presenta como una estrategia de EF potente y eficiente en el tiempo que podría mejorar el equilibrio simpátovagal en esta población.
- Diferentes intervenciones de 16 semanas de EAIAI y recomendaciones de DMe mejoraron la mayoría de los dominios de la CVRS, junto con una reducción de los síntomas de ansiedad y depresión y la adopción de un estilo de vida más saludable después de un IM.
- El EAIAI-VB es un programa eficiente en el tiempo para mejorar la salud física y mental.
- Una mejor salud emocional se relaciona con menores tasas de sedentarismo y mayores valores del componente físico, de la CVRS, gasto metabólico, AF vigorosa y adherencia a la DMe.
- La intensidad y la supervisión del EF son aspectos prioritarios a la hora de diseñar programas de EF.
- El EF como la DMe son los pilares fundamentales en los que se debe sustentar la prevención CV.

## 6.2 Perspectivas y líneas futuras de investigación

Parece ser que cada día cobra mayor importancia la dosificación individual del EF. En el futuro no bastará únicamente con saber qué tipo o protocolo de EF resulta mejor para una población concreta, sino que habrá que “hilar más fino” y cada persona tendrá una dosis idónea para la mejora de la capacidad física y la salud. Habrá ciertas variables que mejorarán más con un tipo de modalidad que con otra, por lo tanto, el futuro del EF deberá de ir adecuándose más a la persona frente al colectivo. Siguiendo esta línea, no se podrán seguir recetas como las de “café para todos” donde quizás a algunos les vaya bien el EAI-AV mientras que para otros quizás esa dosis resulte ser tóxica y necesiten de protocolos o bien con menor volumen de entrenamiento como es el caso del EAI-AV-BV o bien a través de protocolos interválicos de baja-moderada intensidad como el LIIT.

Indicadores como la variabilidad de la FC son una excelente opción para controlar la carga interna de las personas y controlar los procesos de entrenamiento, para saber cómo una persona determinada está respondiendo al EF y valorar posibles procesos de sobreentrenamiento. Por lo tanto, habría que otorgarle mayor importancia al control de la carga interna como sucede con aquellas personas deportistas, y así valorar de una forma más precisa las respuestas y adaptaciones producidas por el EF de manera individual.

Por otro lado, quizás habría que reforzar la necesidad de incluir el entrenamiento de fuerza en los programas de RC generando programas de entrenamiento concurrente o multimodales, el cual cada vez más evidencia su eficacia y seguridad en personas con ECV, así como la influencia de ese tipo de modalidad de entrenamiento en la supervivencia a largo plazo. Por último, realizar más estudios de análisis interindividual para valorar las respuestas y adaptaciones al EF de este tipo de población, ya sea analizando diferentes tipos de EF, seguridad, diferencias según el sexo, adherencia y mantenimiento a largo plazo (factores motivacionales) seguramente sean las futuras líneas de investigación en lo referente al EF y la ECV en los próximos años.



# **Capítulo 7.** **PUBLICACIONES**



7.1 Anexo 1: Jayo-Montoya JA, Maldonado-Martín S, Aispuru GR et al, Low-Volume High-Intensity Aerobic Interval Training Is an Efficient Method to Improve Cardiorespiratory Fitness After Myocardial Infarction: PILOT STUDY FROM THE INTERFARCT PROJECT. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(1):48-54. doi:10.1097/HCR.0000000000000453

Los indicadores de calidad de la revista del primer artículo publicado, según Journal citation reports (JCR) y Scientific Journal Rankings (SJR) en el año 2020 son los siguientes:

Revista		Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention
ISSN		1932-7501
Online ISSN		1932-751x
País		EE.UU
Categoría		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiología y medicina cardiovascular</li> <li>• Medicina pulmonar y respiratoria</li> </ul>
JCR	JCR	2.081
	Cuartil	Q3
SJR	SJR	0.7
	Cuartil	Q2

ISSN: International standard serial number; JCR: Journal Citation Reports; SJR: Scientific Journal Rankings.



# Low-Volume High-Intensity Aerobic Interval Training Is an Efficient Method to Improve Cardiorespiratory Fitness After Myocardial Infarction

## PILOT STUDY FROM THE INTERFARCT PROJECT

Jon Ander Jayo-Montoya, MS; Sara Maldonado-Martín, PhD; G. Rodrigo Aispuru, MD; Ilargi Gorostegi-Anduaga, PhD; Rodrigo Gallardo-Lobo, MD; Tatiana Matajira-Chia, MD; Beatriz Villar-Zabala, LPN; Sonia Blanco-Guzmán, MD

**Purpose:** To analyze the changes in cardiorespiratory fitness (CRF) and body composition following 2 different (low-volume vs high-volume) high-intensity aerobic interval training (HIIT) programs with Mediterranean diet (Mediet) recommendations in individuals after myocardial infarction (MI) and compared with an attention control group (AC).

**Methods:** Body composition and CRF were assessed before and after a 16-wk intervention in 70 participants ( $58.4 \pm 8.5$  yr) diagnosed with MI. All participants received Mediet recommendations and were randomly assigned to the AC group (physical activity recommendations,  $n = 14$ ) or one of the 2 supervised aerobic exercise groups (2 d/wk training): high-volume (40 min) HIIT ( $n = 28$ ) and low-volume (20 min) HIIT ( $n = 28$ ).

**Results:** Following the intervention, no significant changes were seen in the AC group and no differences between HIIT groups were found in any of the studied variables. Only HIIT groups showed reductions in waist circumference (low-volume HIIT,  $\Delta = -4\%$ ,  $P < .05$ ; high-volume HIIT,  $\Delta = -2\%$ ,  $P < .001$ ) and improvements in CRF (low-volume HIIT,  $\Delta = 15\%$ ,  $P < .01$ ; high-volume HIIT,  $\Delta = 22\%$ ;  $P < .001$ ) with significant between-group differences (attention control vs HIIT groups).

**Conclusions:** Results suggest that a 16-wk intervention (2 d/wk) of different HIIT volumes with Mediet recommendations could equally improve CRF and waist circumference after

MI. Low-volume HIIT may be a potent and time-efficient exercise training strategy to improve functional capacity.

**Key Words:** cardiorespiratory fitness • exercise design • high-intensity interval training • low-volume training • myocardial infarction

Patients who adhere to more comprehensive professional lifestyle intervention (ie, smoking cessation, adequately designed and supervised exercise program, and diet recommendations) have a 54% lower risk of recurrent events 6 mo after a myocardial infarction (MI),<sup>1</sup> and their quality of life and longevity increase.<sup>2</sup>

Previous studies support the beneficial effect of the Mediterranean diet (Mediet) combined with regular exercise for the primary prevention of cardiovascular disease<sup>3</sup> and reduction of cardiovascular risk<sup>4,5</sup> despite the amount of interstudy heterogeneity observed.<sup>6</sup> However, a recent meta-analysis has demonstrated no improvement in all-cause mortality among patients participating in an exercise-based cardiac rehabilitation program when compared with the nonexercise control group.<sup>7</sup> Data from studies included in this review were based on a wide range of clinical environments and the intervention ranged greatly in quality (ie, participants may not have received an adequate dose of exercise).<sup>7</sup> High-intensity aerobic interval training (HIIT) has been found to be more effective than moderate-intensity continuous aerobic exercise training in improving cardiac and vascular functions, aerobic capacity, post-exercise heart rate recovery, and psychological states in patients with coronary artery disease (CAD).<sup>8-14</sup> Nevertheless, the SAINTEX-CAD study observed similar improvement in exercise capacity and peripheral function after 12-wk HIIT and moderate-intensity continuous aerobic exercise training intervention in patients with CAD,<sup>15</sup> and a systematic review found that the superiority of HIIT disappeared when isocaloric protocols were applied in these patients.<sup>16</sup>

On the contrary, low-volume HIIT protocols are time-efficient strategies that have been shown to be effective in both healthy populations<sup>17-19</sup> and individuals with health conditions such as CAD,<sup>20</sup> type II diabetes mellitus,<sup>21-23</sup> and primary hypertension.<sup>24</sup> Since lack of time is one of the more common barriers for people considering initiation of a supervised exercise program, low-volume HIIT could be an interesting strategy if the resultant physiological benefits are comparable with high-volume HIIT.

**Author Affiliations:** Department of Physical Education and Sport, Physical Activity and Sport Sciences Section, Faculty of Education and Sport, University of the Basque Country (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz, Araba/Álava, Basque Country, Spain (Ms Jayo-Montoya and Drs Gorostegi-Anduaga and Maldonado-Martín); Primary Care Administration of Burgos, Health Service of the Castilla & León Community (Sacyl), Spain (Dr Aispuru and Ms Villar-Zabala); Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia, Basque Country, Spain (Dr Aispuru); and Cardiology Department (Drs Gallardo-Lobo and Matajira-Chia) and Internal Medicine Department (Dr Blanco-Guzmán), Santiago Apóstol Hospital, Miranda de Ebro, Burgos, Spain.

The authors declare no conflicts of interest.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site ([www.icrpjournal.com](http://www.icrpjournal.com)).

**Correspondence:** Sara Maldonado-Martín, PhD, Physical Activity and Sport Science Section, Department of Physical Education and Sport, Faculty of Education and Sport, University of the Basque Country (UPV/EHU), Portal de Lasarte, 71, 01007 Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava)-Basque Country, Spain ([sara.maldonado@ehu.es](mailto:sara.maldonado@ehu.es)).

Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/HCR.0000000000000453

It is very well known that higher cardiorespiratory fitness (CRF) (ie, peak oxygen uptake,  $\dot{V}O_{2peak}$ ) is linked with a lower risk of early death after a first MI<sup>25</sup> and also the importance of the fat-but-fit paradigm on mortality risk among patients with CAD.<sup>26</sup> Therefore, the purpose of this study was to analyze the changes in CRF and body composition following 2 different (low-volume vs high-volume) 16-wk HIIT programs performed 2 d/wk compared with an attention control (AC) group, all combined with Mediet recommendations, in patients after an MI. We hypothesized that low-volume HIIT would provide sufficient stimulus for similar improvements as high-volume HIIT on CRF and body composition.

## METHODS

The INTERFARCT study is a single-blind, randomized-controlled, 3-arm parallel trial comparing the effects of 2 different 16-wk HIIT exercise programs (performed 2 d/wk) combined with Mediet recommendations in patients after an MI (ClinicalTrials.gov ID: NCT02876952). The study complied with the World Medical Association Declaration of Helsinki in ethics in medical research. The protocol and informed consent procedures were approved by the ethics committee of the university (UPV/EHU, CEISH, 2016) and the ethics committee of clinical investigation of the hospital (CEIC 1462), and all participants provided written informed consent before the clinical and physiological examination. The Cardiology staff was blinded to the participant randomization process. The design, selection criteria, and procedures for the INTERFARCT study have been detailed previously.<sup>27</sup>

Two hundred twenty-four patients were evaluated for eligibility (see Supplemental Digital Content 1, available at: <http://links.lww.com/JCRP/A126>). However, after exclusion for not meeting the inclusion criteria and/or refusal to participate, only 70 non-Hispanic white patients ( $n = 59$  men and  $n = 11$  women) with a diagnosis of MI according to criteria of “third universal definition of myocardial infarction” and clinical classification of MI type 1, called “spontaneous myocardial infarction,”<sup>28</sup> were enrolled in the study from February 2016 to December 2017.

The measurements for the study were taken before ( $T_1$ ) and after ( $T_2$ ) the intervention period (16 wk) (see Supplemental Digital Content 1, available at: <http://links.lww.com/JCRP/A126>). The post-intervention assessment procedures were scheduled the following week after finishing the 16-wk intervention period.

## ANTHROPOMETRY AND BODY COMPOSITION

Stature, total body mass, and waist and hip circumferences were measured with models 213, 869, and 200 (SECA), respectively, before the cardiopulmonary exercise test to calculate the waist to hip ratio (WHR). Furthermore, bioelectrical impedance BF 350 (Tanita) was used to estimate fat-free mass and fat body mass.

## CARDIORESPIRATORY FITNESS

As described previously,<sup>27</sup> a peak, gradual, and symptom-limited cardiopulmonary exercise test (ie, starting at 0 W with 10-W/min increments) on a cycle ergometer Excalibur Sport Cycle (Lode) was performed. Twelve-lead electrocardiogram monitoring and breath-by-breath gas exchange measurements Ref. USM001 V1.0 (Ergocard Medisoft) were recorded continuously, and blood pressure was measured every 2 min. Achievement of  $\dot{V}O_{2peak}$  criteria has previously been defined.<sup>29</sup> Ventilatory thresholds (ie,  $VT_1$

and  $VT_2$ ) were assessed by standardized methods using ventilatory equivalents.<sup>29</sup> The 3 exercise intensity domains (ie, R1—light to moderate; R2—moderate to high; and R3—high to severe) were determined with the 2  $VT$  or percentages of heart rate reserve when  $VT_2$  was not possible to identify.<sup>27,29</sup>

## INTERVENTION

All participants received Mediet pattern recommendations.<sup>27</sup> The AC group was encouraged to maintain regular physical activity in order to keep ethical procedures regarding health.<sup>27,30,31</sup> The training intervention for low- and high-volume HIIT was previously described.<sup>27</sup> In short, the participants trained for 2 nonconsecutive d/wk for 16 wk, under the supervision of an exercise specialist. The principal portion of the training session consisted of aerobic exercises; that is, 1 d/wk on the treadmill (intervals of 4 min at R3, followed by 3 min at R2), and the second one on the exercise bike (intervals of 30 sec at R3, followed by 60 sec at R2) developing progressively both the volume (ie, 20-40 min in the high-volume HIIT groups, whereas in the low-volume HIIT group, the duration was always 20 min) and intensity (BH Fitness equipment). Intensity was individually tailored to heart rate at moderate (R2) or vigorous (R3) intensity, adjusting the speed and incline of the treadmill, or the power (W) and speed on the exercise bike, to achieve the planned target heart rate. Supervised exercise training protocols have been previously explained in full.<sup>27</sup>

Considering the mean  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $1.9 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ ; 6.6 metabolic equivalents [METs]) at baseline for all participants, the total work performed by the 2 exercise groups was calculated as the total amount of energy expended during the different aerobic exercise programs over a period of 1 wk from the combination of frequency, intensity, type, and time.<sup>32</sup> Thus, the moderate intensity at R2 was taken as 70% of  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $1.3 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  or 4.6 METs) and the high intensity at R3 as 90% of  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $1.7 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  or 5.9 METs). As such, the low- and high-volume HIIT groups performed 20 and 40 min 2 d/wk, respectively; exercising 1 d on the treadmill (low-volume HIIT:  $2 \times 4$  min at R3 and 12 min at R2; high-volume HIIT:  $4 \times 4$  min at R3 and 24 min at R2, representing  $\sim 131$  kcal and  $\sim 263$  kcal, respectively) and 1 d on the exercise bike (low-volume HIIT:  $8 \times 30$  sec at R3 and 16 min at R2; high-volume HIIT:  $16 \times 30$  sec at R3 and 32 min at R2, representing  $\sim 104$  kcal and  $\sim 210$  kcal, respectively). In all, it represented  $\sim 235$  kcal/wk for low-volume HIIT versus  $\sim 473$  kcal/wk for high-volume HIIT. Compliance for the exercise intervention was defined as  $\geq 80\%$  of the 32 sessions.

## STATISTICAL ANALYSIS

The required sample size was determined for the primary outcome variable ( $\dot{V}O_{2peak}$ ). It was identified that adequate power (0.80) to evaluate differences in our design consisting of 3 experimental groups would be achieved with 177 people (50 in each group,  $\alpha = .05$ , effect size [ES]  $f = 0.23$ ).<sup>27</sup> As the sample size was too small ( $n = 70$ ) to have adequate power for statistical significance, the current report is considered a pilot study. Descriptive statistics were calculated for all variables. Data are expressed as means  $\pm$  standard and the range. All variables that were not normally distributed using a Kolmogorov-Smirnov test were log transformed prior to any analysis. Analysis of variance was used to determine whether there were significant pre-intervention differences among groups. The comparison of frequencies in categorical variables among groups was performed using the  $\chi^2$  test. A 2-sample  $t$  test was used to determine whether there

was a significant difference in the recorded data between pre- and post-intervention within each group. Analysis of covariance was used to examine the delta ( $\Delta$ ) score classified by group (AC, high-volume HIIT, low-volume HIIT), adjusting the analysis for age, sex, and initial value of each of the dependent variables. Helmert contrasts were performed to analyze the differences between the 2 exercise groups pooled together and the AC group. The Bonferroni correction was used to determine the level of significance when a significant main effect was found. Data were analyzed according to the intention-to-treat principle. Statistical significance was set at  $P < .05$ . All statistical analyses were performed with SPSS version 22.0.

## RESULTS

### BASELINE CHARACTERISTICS (T<sub>1</sub>)

Participants and medications were classified by group and are presented in Table 1. The mean age of participants was  $58.4 \pm 8.5$  yr, with fewer women (16%) than men (84%). At T<sub>1</sub>, 84% of participants suffered from hypertension, 29% from type 2 diabetes mellitus, 89% from dyslipidemia, 80% were smokers, 13% had sleep apnea, and 38% were consuming >14 drinks/wk of alcohol. For participants of the present study,  $\dot{V}O_{2peak}$  values ( $23.1 \pm 7.4$  mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) were all <40th percentile according to the Fitness Registry and

**Table 1**  
Physical, Physiological, and Pharmacological Therapy Characteristics at Baseline for Each Group of Participants (N = 70)<sup>a</sup>

	AC (N = 14)	LV-HIIT (N = 28)	HV-HIIT (N = 28)	P Value
Sex, male/female	12/2 (85.7)	24/4 (85.7)	23/5 (82.1)	.922
Age, yr	56.0 ± 7.5	58.9 ± 9.6	58.9 ± 8.0	.520
Body mass, kg	78.9 ± 14.9	85.2 ± 20.5	85.4 ± 16.5	.490
Waist, cm	92.6 ± 12.4	100.2 ± 15.6	100.8 ± 9.2	.108
Hip, cm	97.7 ± 5.3	101.9 ± 9.3	101.6 ± 7.7	.142
Waist to hip ratio	0.94 ± 0.1	0.98 ± 0.1	0.99 ± 0.07	.528
FFM, %	73.8 ± 6.6	70.4 ± 8.3	69.1 ± 9.2	.244
FBM, %	26.2 ± 6.6	29.6 ± 8.3	30.9 ± 9.2	.245
Rest SBP, mm Hg	120 ± 10.4	127 ± 13.4	133.3 ± 10.4	.003 <sup>b</sup>
Rest DBP, mm Hg	75.6 ± 9.7	77.6 ± 7	79.2 ± 9.1	.430
Rest HR, bpm	68.3 ± 9.4	65.8 ± 12.2	65.7 ± 9.2	.418
HR <sub>peak</sub> , bpm	141.9 ± 25.9	134.1 ± 20.8	132.7 ± 22.3	.468
$\dot{V}O_{2rest}$ , mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	4.0 ± 1.2	4.2 ± 1.8	5.0 ± 1.7	.125
$\dot{V}O_{2peak}$ , mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	27.6 ± 8.6	23.1 ± 8	23.2 ± 5.2	.239
VT <sub>1</sub> , mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	11.9 ± 3.4	11.4 ± 4.5	11.9 ± 2.5	.858
VT <sub>2</sub> , mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	19.0 ± 6.0	17.7 ± 6.9	17.5 ± 4.3	.136
MET	7.8 ± 2.4	6.6 ± 2.3	6.7 ± 1.4	.236
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope	34.9 ± 6.9	32.4 ± 4.4	32.3 ± 3.2	.211
RR <sub>peak</sub>	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	.470
Power <sub>peak</sub> , W	144.6 ± 41.9	129.7 ± 40.6	134.1 ± 37.7	.538
Total exercise time, min	15.5 ± 4.2	13.9 ± 4.0	14.4 ± 3.8	.521
Hypertension	11 (78.6)	23 (82.1)	25 (89.3)	.615
Type 2 diabetes mellitus	3 (21.4)	8 (28.6)	9 (32.1)	.769
Dyslipidemia	13 (92.9)	24 (85.7)	25 (89.3)	.781
Smokers	11 (78.6)	22 (78.6)	23 (82.1)	.935
Sleep apnea	2 (14.3)	4 (14.3)	3 (10.7)	.909
Alcohol, <sup>c</sup> drinks/wk	20 ± 25.2	13 ± 23.6	12 ± 20.5	.467
β-Blockers	13 (92.9)	25 (89.3)	26 (92.9)	.872
ACE/angiotensin receptor antagonist	11 (78.6)	24 (85.7)	26 (92.9)	.410
Aspirin	13 (92.9)	27 (96.4)	26 (92.9)	.820
Other antiplatelets	9 (64.3)	16 (57.1)	15 (53.6)	.804
Calcium antagonists	2 (14.3)	6 (21.4)	5 (17.9)	.848
Diuretics	2 (14.3)	6 (21.4)	7 (25)	.727
Statins	14 (100)	28 (100)	27 (96.4)	.467
Hypoglycemic agents	2 (14.3)	6 (21.4)	8 (28.6)	.567
Others	9 (64.3)	23 (82.1)	20 (71.4)	.415

Abbreviations: AC, attention control group; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FBM, fat body mass; FFM, fat-free mass; HR, heart rate; HV-HIIT, high-volume high-intensity interval training; LV-HIIT, low-volume high-intensity interval training; MET, metabolic equivalent of task; RR<sub>peak</sub>, peak respiratory exchange ratio; SBP, systolic blood pressure;  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ , ventilatory equivalent from carbon dioxide;  $\dot{V}O_{2peak}$ , peak oxygen uptake; VT, ventilatory threshold.

<sup>a</sup>Data are presented as mean ± SD or n (%).

<sup>b</sup> $P < .005$ .

<sup>c</sup>Drink defined as 14 g of ethanol, as found in 250 mL of beer, 140 mL of wine, or 25 mL of liquor.

Importance of Exercise National Database (FRIEND) reference standards.<sup>33</sup> All participants (N = 70) were undergoing pharmacological treatment, irrespective of groups (91%  $\beta$ -blockers, 87% angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor antagonist, 94% aspirin, 57% clopidogrel or similar, 4% anticoagulants, 18% calcium antagonists, 21% diuretics, 99% statins, and 23% hypoglycemic agents). There were no significant between-group differences observed for body composition, anthropometrics, CRF, and pharmacologic treatment ( $P > .05$ ). There was only one difference in resting systolic blood pressure (mm Hg), with smaller ( $P = .003$ ) values in the AC group compared with high-volume HIIT groups (mean difference = 13 mm Hg; 95% CI, 4-23).

#### FOLLOW-UP CHANGES ( $T_2$ )

At  $T_2$ , 15 participants had dropped out. Therefore, the total sample for statistical analysis after intervention was 55 (see Supplemental Digital Content 1, available at: <http://links.lww.com/JCRP/A126>). At follow-up, some anthropometric changes were shown in the exercise groups (Table 2). Both groups reduced waist circumference significantly (low-volume HIIT,  $\Delta = -4\%$ ,  $P < .05$ ; high-volume HIIT,  $\Delta = -2\%$ ,  $P < .001$ ). The WHR decreased only in the low-volume HIIT group ( $\Delta = -4\%$ ,  $P < .01$ ). Body mass, fat-free mass, and fat body mass did not show any significant change at  $T_2$ . Following the Bonferroni correction, there were no significant between-group differences in any anthropometric and body composition variables.

Regarding physiological changes related to CRF, as shown in Table 2,  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) increased significantly at  $T_2$  (low-volume HIIT,  $\Delta = 15\%$ ,  $P < .01$ ; high-volume HIIT,  $\Delta = 22\%$ ,  $P < .001$ ). Furthermore, both groups increased  $\geq 1$  MET after intervention (Table 2). However, improvements in VT ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) with higher values were observed only in the high-volume HIIT group for  $VT_1$  ( $\Delta = 2\%$ ,  $P = .009$ ) and for  $VT_2$  ( $\Delta = 16\%$ ,  $P = .003$ ). A significant increase was also observed following training

for exercise groups in cardiopulmonary exercise test duration (low-volume HIIT,  $\Delta = 17\%$ ,  $P < .001$ ; high-volume HIIT,  $\Delta = 14\%$ ,  $P < .001$ ) and peak power on the cycle ergometer ( $W_{peak}$ ) (low-volume HIIT,  $\Delta = 18\%$ ,  $P < .001$ ; high-volume HIIT,  $\Delta = 15\%$ ,  $P < .001$ ). In contrast, no significant changes were seen in the AC group for any of the physiological variables studied. Following the Bonferroni correction, there were significant between-group differences. Thus, the HIIT groups showed significant improvement in  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $P < .001$ ) compared with the AC group (low-volume HIIT, difference =  $3.0 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ; 95% CI, -1.6 to 7.5; high-volume HIIT, difference =  $4.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ; 95% CI, 0.1-9.1) ( $P < .001$ ). There were also improvements in the secondary variables such as peak power (low-volume HIIT, difference =  $22.2 W_{peak}$ ; 95% CI, 4.5-39.9; high-volume HIIT, difference =  $20.8 W_{peak}$ ; 95% CI, 3.4-38.3) and exercise duration (low-volume HIIT, difference = 2.2 min; 95% CI, 0.5-4.0; high-volume HIIT, difference = 2.1 min; 95% CI, 0.3-3.8). No significant differences between HIIT groups were found in any of the studied variables.

Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor antagonist dose was changed in 5 participants during the intervention period: reduced in 3 participants in the low-volume HIIT group and 2 participants in the high-volume HIIT group.  $\beta$ -Blocker dose was not changed in any of the participants.

During the intervention and training sessions, there were no adverse events reported.

#### DISCUSSION

The present study examined the effects of low- and high-volume HIIT in comparison with AC, combined with Mediet recommendations in all 3 groups, on body composition and CRF in patients after an MI. Primarily, this study showed that both HIIT exercise protocols induced positive changes in CRF and waist circumference to a similar extent, supporting the efficiency of low-volume HIIT.

**Table 2**  
**Body Composition and Cardiorespiratory Fitness Data for All Groups Before and After the Intervention Period<sup>a</sup>**

	AC (n = 11)		LV-HIIT (n = 21)		HV-HIIT (n = 23)		P Value		Effect Size
	$T_1$	$T_2$	$T_1$	$T_2$	$T_1$	$T_2$	AC vs EG	$\Delta$ Intergroups	
Body mass, kg	78.9 $\pm$ 14.9	79.3 $\pm$ 15	85.2 $\pm$ 20.5	84.1 $\pm$ 19.7	85.4 $\pm$ 16.5	84.4 $\pm$ 15.6	.084	.103	0.046
Waist, cm	92.6 $\pm$ 12.4	92.8 $\pm$ 11.9	100.2 $\pm$ 15.6	96.2 $\pm$ 14.3 <sup>b</sup>	100.8 $\pm$ 9.2	98.6 $\pm$ 8.6 <sup>b</sup>	.174	.085	0.065
Hip, cm	97.7 $\pm$ 5.3	98.0 $\pm$ 5.9	101.9 $\pm$ 9.4	101.6 $\pm$ 10.3	101.6 $\pm$ 7.7	101.3 $\pm$ 7.0	.739	.809	0.003
Waist to hip ratio	0.94 $\pm$ 0.1	0.94 $\pm$ 0.1	0.98 $\pm$ 0.1	0.94 $\pm$ 0.1 <sup>b</sup>	0.99 $\pm$ 0.1	0.98 $\pm$ 0.1	.520	.138	0.067
Fat-free mass, %	74.8 $\pm$ 7.0	74.2 $\pm$ 7.0	70.8 $\pm$ 8.5	71.4 $\pm$ 8.5	71.4 $\pm$ 6.9	72.1 $\pm$ 6.9	.482	.776	0.010
Fat body mass, %	25.2 $\pm$ 6.8	25.8 $\pm$ 6.8	29.2 $\pm$ 8.9	28.6 $\pm$ 8.9	28.6 $\pm$ 6.4	27.9 $\pm$ 6.4	.484	.776	0.010
$\dot{V}O_{2peak}$ , $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	27.6 $\pm$ 8.6	27.1 $\pm$ 7.1	23.1 $\pm$ 8.0	26.6 $\pm$ 7.1 <sup>b,c</sup>	23.2 $\pm$ 5.2	28.2 $\pm$ 7.7 <sup>b,c</sup>	.030	.016	0.114
$VT_1$ , $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	11.9 $\pm$ 3.4	13.1 $\pm$ 4.2	11.9 $\pm$ 4.7	12.2 $\pm$ 4.1	12.3 $\pm$ 2.8	14.3 $\pm$ 4.2 <sup>b</sup>	.904	.184	0.067
$VT_2$ , $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	19.6 $\pm$ 6.4	21.6 $\pm$ 7.6	18.4 $\pm$ 7.5	19.2 $\pm$ 5.6	18.0 $\pm$ 3.9	21.4 $\pm$ 6.6 <sup>b</sup>	.890	.181	0.065
$MET_{peak}$	7.8 $\pm$ 2.4	7.7 $\pm$ 2.0	6.6 $\pm$ 2.3	7.6 $\pm$ 2.0 <sup>b,c</sup>	6.7 $\pm$ 1.4	8 $\pm$ 2.3 <sup>b,c</sup>	.038	.027	0.102
$\dot{V}e/\dot{V}CO_2$ slope	33.4 $\pm$ 3.4	32.8 $\pm$ 2.6 <sup>b</sup>	32.6 $\pm$ 4.5	34.0 $\pm$ 6.8 <sup>b</sup>	32.1 $\pm$ 3.1	33.5 $\pm$ 4.4 <sup>b</sup>	.138	.329	0.045
$REF_{peak}$	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.1 <sup>b</sup>	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	.336	.120	0.051
$Power_{peak}$ , W	149.1 $\pm$ 42.3	148.6 $\pm$ 40.1	133.2 $\pm$ 42.6	157.4 $\pm$ 46.7 <sup>b,c</sup>	137.6 $\pm$ 35.9	158.5 $\pm$ 4.0 <sup>b,c</sup>	.002	.007	0.185
Total exercise time, min	15.9 $\pm$ 4.2	15.8 $\pm$ 4.0	14.3 $\pm$ 4.2	16.7 $\pm$ 4.7 <sup>b,c</sup>	14.8 $\pm$ 3.6	16.8 $\pm$ 4.0 <sup>b,c</sup>	.002	.005	0.187

Abbreviations: AC, attention control group; EG, exercise groups; HV-HIIT, high-volume high-intensity interval training; LV-HIIT, low-volume high-intensity interval training; MET, metabolic equivalent of task;  $REF_{peak}$ , peak respiratory exchange ratio;  $\dot{V}e/\dot{V}CO_2$ , ventilatory equivalent from carbon dioxide;  $\dot{V}O_{2peak}$ , peak oxygen uptake; VT, ventilatory threshold.

<sup>a</sup>Data are presented as mean  $\pm$  SD.

<sup>b</sup> $P < .05$  from  $T_1$ .

<sup>c</sup> $P < .05$  from the AC group.



However, significant improvements in  $VT_1$  and  $VT_2$  values (submaximal aerobic variables) were observed only in the high-volume HIIT group, highlighting its greater benefits. No improvements were found, however, in body composition and CRF for the AC group, suggesting that supervised exercise programs lead to better health-related results than physical activity recommendations alone.

Bearing in mind the link between CRF and survival time following an MI,<sup>34</sup> one of the main challenges in secondary prevention after an acute MI is to improve CRF. Therefore, finding the most efficient way to achieve this (ie, the precision of exercise-based strategies applying the frequency, intensity, type, time principle) is a clinically relevant concern.<sup>32</sup> In the present study, both HIIT groups responded to the exercise dose to improve CRF (ie, relative  $\dot{V}O_{2peak}$ ) post-training (low-volume HIIT,  $\Delta = 15\%$ ,  $P < .01$ ; high-volume HIIT,  $\Delta = 22\%$ ,  $P < .001$ ), with a nonsignificant between-group difference ( $P = .016$ ,  $ES = 0.114$ ; Table 2), even with an exercise-volume difference between groups of 50% (ie, low-volume = 20 min vs high-volume = 40 min). Previous studies on individuals with CAD have found that for a fixed volume of exercise, the intensity is positively associated with greater improvement in CRF compared with a lower-intensity load.<sup>11,35,36</sup> This confirms that lower exercise intensities may not be sufficient to improve CRF in a substantial proportion of sedentary adults.<sup>37</sup> However, the current study has indeed provided evidence whether exercise associated with CRF response is more dependent on exercise volume or intensity. Thus, a low-volume HIIT program (ie,  $< 10$  min/session exercising at high-intensity zone) performed 2 d/wk seems to be an efficient stimulus to obtain a clinically relevant CRF improvement in individuals after an MI. This result reinforces the idea of less is more in this population, after observing similar results in obese participants with primary hypertension with no previous cardiovascular event.<sup>24</sup>

The mechanisms underlying the beneficial effect of low-volume HIIT could be multifactorial (ie, skeletal muscle and cardiovascular system).<sup>38,39</sup> Thus, studies specifically applying low-volume HIIT in different populations following training have shown increases in regulators of mitochondrial biogenesis via coactivation of transcription factors linked to mitochondrial gene expression,<sup>19</sup> positive changes in the myocardial mass leading to physiological cardiac hypertrophy,<sup>40</sup> better autonomic profile,<sup>41</sup> and even improvements in endothelium-dependent brachial artery flow-mediated dilation and significant outward artery modeling.<sup>23</sup> Following these results and observations, it seems clear that low-volume HIIT may represent a safe, potent, and time-efficient exercise strategy in clinical practices such as cardiac rehabilitation programs. This would also facilitate concurrent resistance training and low-volume HIIT in the same session, as recommended by international consensus.<sup>42</sup>

On the contrary, the fact that, after the intervention, nonsignificant improvements related to CRF were found in the AC group shows that general physical activity recommendations for this population may not be enough to improve CRF. This evidence demonstrates that supervised and individually designed exercise led by qualified exercise specialists is of clinical relevance. Our results are reinforced even more after analyzing other variables related to CRF, such as MET, total exercise time on the cardiopulmonary exercise test (min), and power ( $W_{peak}$ ) (Table 2). Thus, only the supervised exercise groups presented positive and significant changes after the intervention in the aforementioned variables. Furthermore, it is particularly noteworthy that both HIIT groups incremented  $\geq 1$  MET after intervention (low-volume HIIT, 6.6 vs 7.6; and high-volume HIIT,

6.6 vs 8;  $P < .05$ ; Table 2), knowing that each 1-MET increment in CRF is associated with a 13% and 15% lower risk of all-cause and cardiovascular disease mortality, respectively.<sup>34</sup> The need to measure CRF in clinical practice and cardiac rehabilitation programs is, therefore, highlighted not only to characterize the health risk of the patients but also to determine the treatment efficiency after the exercise intervention.

It is well known that  $\dot{V}O_{2peak}$ ,  $VT_1$ , and  $VT_2$  are the gold standard references for the assessment of CRF.<sup>29</sup> Therefore, another interesting result was that  $VT$  only improved in the high-volume HIIT group but not in the low-volume HIIT group (Table 2). This result could be justified by superior exercise volume at intensities relative to  $VT$  in the high-volume group compared with the low-volume HIIT group (24 min/wk vs 12 min/wk at intensities  $> VT_2$ , respectively). It is likely, therefore, that a minimum necessary training load, and not only high intensity, will be necessary to stimulate change in submaximal variables such as  $VT$ .<sup>43</sup>

The significant and positive changes observed in waist circumference (ie, decrease) for both HIIT groups and no changes in the AC group demonstrate the following: (1) the effectiveness of supervised HIIT training to improve one of the most common indices of visceral adiposity associated with systemic inflammation and cardiovascular risk<sup>44</sup>; and (2) the likely need to also include a stricter diet intervention (ie, individual calorie intake design and not only counseling). Adding to that, we should support the fat-but-fit paradigm in this population, knowing that a medium-high CRF level may attenuate the adverse consequences of obesity on health.<sup>26</sup>

The results of this study should be interpreted within the context of its limitations. The first one consists of the relatively small sample size, not reaching *a priori* statistical power for the study. However, taking into account the estimated ES with such a small sample per group, we do find that our results are very promising. Second, we required participants in the AC group to follow-up on the physical activity recommendations and to keep a daily record of their performed physical activity; however, most of them either did not record any activity or did not comply with the recommendations.

## CONCLUSIONS

This study suggests that a 16-wk intervention with 2 d/wk of different HIIT volumes with Mediet recommendations could equally improve CRF and reduce waist circumference after an MI. Low-volume HIIT may be a potent and time-efficient exercise training strategy to induce CRF in this population. In clinical practice, supervised and individually designed exercise and diet by specialists should be prescribed rather than just generally recommended.

## ACKNOWLEDGMENTS

The trial was supported by the Santiago Apostol Hospital (Miranda de Ebro, Burgos, Spain) and the Department of Physical Education and Sport (University of the Basque Country, UPV/EHU). The authors give special thanks to Jessica Werdenberg for proofreading the manuscript and to all the participants of the study.

## REFERENCES

1. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk

- of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121(6):750-758.
2. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):1-12.
  3. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
  4. Noites A, Pinto J, Freitas CP, et al. Effects of the Mediterranean diet and exercise in subjects with coronary artery disease. *Rev Port Cardiol*. 2015;34(11):655-664.
  5. Klonizakis M, Alkhatib A, Middleton G, Smith MF. Mediterranean diet- and exercise-induced improvement in age-dependent vascular activity. *Clin Sci (Lond)*. 2013;124(9):579-587.
  6. Salas-Salvado J, Becerra-Tomas N, Garcia-Gavilan JF, Bullo M, Barrubés L. Mediterranean diet and cardiovascular disease prevention: what do we know? *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(1):62-67.
  7. Powell R, McGregor G, Ennis S, Kimani PK, Underwood M. Is exercise-based cardiac rehabilitation effective? A systematic review and meta-analysis to re-examine the evidence. *BMJ Open*. 2018;8(3):e019656-2017-019656.
  8. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2015;24(2):149-157.
  9. Moholdt T, Aamot IL, Granoien I, et al. Aerobic interval training increases peak oxygen uptake more than usual care exercise training in myocardial infarction patients: a randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2012;26(1):33-44.
  10. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45(5):679-692.
  11. Choi HY, Han HJ, Choi JW, Jung HY, Joa KL. Superior effects of high-intensity interval training compared to conventional therapy on cardiovascular and psychological aspects in myocardial infarction. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(1):145-153.
  12. Liou K, Ho S, Fildes J, Ooi SY. High intensity interval versus moderate intensity continuous training in patients with coronary artery disease: a meta-analysis of physiological and clinical parameters. *Heart Lung Circ*. 2016;25(2):166-174.
  13. Jaureguizar KV, Vicente-Campos D, Bautista LR, et al. Effect of high-intensity interval versus continuous exercise training on functional capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(2):96-105.
  14. Keteyian SJ, Hibner BA, Bronsteen K, et al. Greater improvement in cardiorespiratory fitness using higher-intensity interval training in the standard cardiac rehabilitation setting. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014;34(2):98-105.
  15. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol*. 2015;179:203-210.
  16. Gomes-Neto M, Duraes AR, Reis HFCD, Neves VR, Martinez BP, Carvalho VO. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(16):1696-1707.
  17. Bhati P, Bansal V, Moiz JA. Comparison of different volumes of high intensity interval training on cardiac autonomic function in sedentary young women. *Int J Adolesc Med Health*. 2017. doi:10.1515/ijamh-2017-0073.
  18. Klonizakis M, Moss J, Gilbert S, Broom D, Foster J, Tew GA. Low-volume high-intensity interval training rapidly improves cardiopulmonary function in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(10):1099-1105.
  19. Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *J Physiol*. 2010;588(pt 6):1011-1022.
  20. Currie KD, Dubberley JB, McKelvie RS, MacDonald MJ. Low-volume, high-intensity interval training in patients with CAD. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(8):1436-1442.
  21. Ghardashi Afousi A, Izadi MR, Rakhshan K, Mafi F, Biglari S, Gandomkar Bagheri H. Improved brachial artery shear patterns and increased flow-mediated dilatation after low-volume high-intensity interval training in type 2 diabetes. *Exp Physiol*. 2018;103(9):1264-1276.
  22. Winding KM, Munch GW, Iepsen UW, Van Hall G, Pedersen BK, Mortensen SP. The effect on glycaemic control of low-volume high-intensity interval training versus endurance training in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1131-1139.
  23. Madsen SM, Thorup AC, Overgaard K, Bjerre M, Jeppesen PB. Functional and structural vascular adaptations following 8 weeks of low volume high intensity interval training in lower leg of type 2 diabetes patients and individuals at high risk of metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem*. 2015;121(5):178-186.
  24. Gorostegi-Anduaga I, Corres P, MartinezAguirre-Betolaza A, et al. Effects of different aerobic exercise programmes with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIET-HTA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(4):343-353.
  25. Shaya GE, Al-Mallah MH, Hung RK, et al. High exercise capacity attenuates the risk of early mortality after a first myocardial infarction: the Henry Ford Exercise Testing (FIT) project. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(2):129-139.
  26. Loprinzi PD. The fat-but-fit paradigm and all-cause mortality among coronary artery disease patients. *Int J Clin Pract*. 2016;70(5):406-408.
  27. Maldonado-Martin S, Jayo-Montoya JA, Matajira-Chia T, Villar-Zabala B, Goirienea JJ, Aispuru GR. Effects of combined high-intensity aerobic interval training program and Mediterranean diet recommendations after myocardial infarction (INTER-FARCT project): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):156. doi:10.1186/s13063-018-2529-3.
  28. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-2567.
  29. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(6):327-350.
  30. Vanhees L, De SJ, GeladaS N, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in defining the benefits to cardiovascular health within the general population: recommendations from the EACPR (part I). *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(4):670-686.
  31. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (part III). *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(6):1333-1356.
  32. Squires RW, Kaminsky LA, Porcari JP, Ruff JE, Savage PD, Williams MA. Progression of exercise training in early outpatient cardiac rehabilitation: an official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(3):139-146.
  33. Kaminsky LA, Arena R, Myers J. Reference standards for cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing: data from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(11):1515-1523.
  34. Harber MP, Kaminsky LA, Arena R, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on all-cause and disease-specific mortality: advances since 2009. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(1):11-20.
  35. Moholdt T, Madsen E, Rognmo O, Aamot IL. The higher the better? Interval training intensity in coronary heart disease. *J Sci Med Sport*. 2014;17(5):506-510.
  36. Villelaiteia-Jaureguizar K, Vicente-Campos D, Senen AB, Jimenez VH, Garrido-Lestache MEB, Chicharro JL. Effects of high-intensity interval versus continuous exercise training on post-exercise heart rate recovery in coronary heart-disease patients. *Int J Cardiol*. 2017;244:17-23.
  37. Ross R, de Lannoy L, Stotz PJ. Separate effects of intensity and amount of exercise on interindividual cardiorespiratory fitness response. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(11):1506-1514.
  38. Adams V, Reich B, Uhlemann M, Niebauer J. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus

- on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313(1):H72-H88.
39. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol.* 2012;590:1077-1084.
40. Matsuo T, Saotome K, Seino S, et al. Effects of a low-volume aerobic-type interval exercise on  $\text{VO}_2\text{max}$  and cardiac mass. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(1):42-50.
41. Guiraud T, Labrunee M, Gaucher-Cazalis K, et al. High-intensity interval exercise improves vagal tone and decreases arrhythmias in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(10):1861-1867.
42. Price KJ, Gordon BA, Bird SR, Benson AC. A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: is there an international consensus? *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(16):1715-1733.
43. Gaskill SE, Walker AJ, Serfass RA, et al. Changes in ventilatory threshold with exercise training in a sedentary population: the HERITAGE family study. *Int J Sports Med.* 2001;22(8):586-592.
44. Le Jemtel TH, Samson R, Milligan G, Jaiswal A, Oparil S. Visceral adipose tissue accumulation and residual cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(9):77. doi:10.1007/s11906-018-0880-0.



7.2 Anexo 2: Jayo-Montoya JA, Jurio-Iriarte B, Aispuru GR, Villar-Zabala B, Blanco-Guzman S, Maldonado-Martín S. Chronotropic Responses to Exercise and Recovery in Myocardial Infarction Patients Taking  $\beta$ -Blockers Following Aerobic High-Intensity Interval Training: AN INTERFARCT STUDY. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2022 Jan 1;42(1):22-27. doi: 10.1097/HCR.0000000000000607. PMID: 34793361.

Los indicadores de calidad de la revista del primer artículo publicado, según Journal citation reports (JCR) y Scientific Journal Rankings (SJR) en el año 2021 son los siguientes:

Revista		Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention
ISSN		1932-7501
Online ISSN		1932-751x
País		USA
Categoría		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiología y medicina cardiovascular</li> <li>• Medicina pulmonar y respiratoria</li> </ul>
JCR	JCR	2.081
	Cuartil	Q3
SJR	SJR	0.7
	Cuartil	Q2

ISSN: International standard serial number; JCR: Journal Citation Reports; SJR: Scientific Journal Rankings.



Cardiac Rehabilitation

# Chronotropic Responses to Exercise and Recovery in Myocardial Infarction Patients Taking $\beta$ -Blockers Following Aerobic High-Intensity Interval Training

## AN INTERFARCT STUDY

Jon Ander Jayo-Montoya, MS; Borja Jurio-Iriarte, PhD; G. Rodrigo Aispuru, MD; Beatriz Villar-Zabala, LPN; Sonia Blanco-Guzman, MD; Sara Maldonado-Martín, PhD

**Purpose:** The objectives of this study were to compare the effects of two different high-intensity interval training (HIIT) programs (low-volume vs high-volume) on chronotropic responses during exercise and recovery, and to contrast the results of the HIIT groups together to only physical activity recommendations in post-myocardial infarction (MI) patients taking  $\beta$ -blockers.

**Methods:** Resting heart rate ( $HR_{rest}$ ), peak HR ( $HR_{peak}$ ), HR reserve ( $HR_{reserve} = HR_{peak} - HR_{rest}$ ), HR recovery (HRR) as the difference between  $HR_{peak}$  and post-exercise HR, and chronotropic incompetence were assessed in 70 patients ( $58 \pm 8$  yr) following MI with a cardiopulmonary exercise test to peak exertion before and after a 16-wk exercise intervention period. All participants were randomized to either attention control (AC) (physical activity recommendations) or one of the two supervised HIIT groups (2 d/wk).

**Results:** After the intervention, no significant between-HIIT group differences were observed. The  $HR_{peak}$  increased ( $P < .05$ ) in low- ( $\Delta = 8 \pm 18\%$ ) and high-volume HIIT ( $\Delta = 6 \pm 9\%$ ), with a small decrease in AC ( $\Delta = -2 \pm 12\%$ ,  $P > .05$ ) resulting in large differences ( $P < .05$ ) between HIIT and AC. The  $HR_{reserve}$  increased ( $P < .05$ ) in high-volume HIIT. The HRR slightly increased ( $P < .05$ ) in low-volume (5th min,  $\Delta = 19 \pm 31\%$ ) and high-volume HIIT (2nd min,  $\Delta = 15 \pm 29\%$ , and 5th min,  $\Delta = 19 \pm 28\%$ ).

**Conclusion:** These findings suggest that both low- and high-volume HIIT elicit similar improvements in chronotropic responses after MI, independent of  $\beta$ -blocker treatment.

**Author Affiliation:** GIZARTEA, KIROLA ETA ARIKETA FISIKOA Ikerkuntza Taldea (GIKAFIT), Society, Sports, and Physical Exercise Research Group, Department of Physical Education and Sport, Physical Activity and Sport Sciences Section of the Faculty of Education and Sport, University of the Basque Country (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz, Araba/Alava, Basque Country, Spain (Mr Jayo-Montoya and Drs Jurio-Iriarte and Maldonado-Martín); Primary Care Administration of Burgos, Health Service of the Castile & Leon Community, Sacyl, Spain (Dr Aispuru and Ms Villar-Zabala); Internal Medicine Department, Santiago Apóstol Hospital, Miranda de Ebro, Burgos, Spain (Dr Blanco-Guzman); and Bioaraba, Physical Activity, Exercise and Health, Vitoria-Gasteiz, Basque Country, Spain (Dr Maldonado-Martín).

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site ([www.jcrpjournal.com](http://www.jcrpjournal.com)).

The authors declare no conflicts of interest.

**Correspondence:** Sara Maldonado-Martín, PhD, Department of Physical Education and Sport, Physical Activity and Sport Science Section of the Faculty of Education and Sport, University of the Basque Country (UPV/EHU), Portal de Lasarte 71, 01007 Vitoria-Gasteiz (Araba/Alava), Basque Country, Spain ([sara.maldonado@ehu.es](mailto:sara.maldonado@ehu.es)).

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/HCR.0000000000000607

Supervised HIIT was more effective than giving physical activity recommendations alone. Low-volume HIIT is presented as a potent and time-efficient exercise strategy that could enhance the sympathovagal balance in this population.

**Key Words:** exercise design • heart rate • high-intensity interval training • low-volume training • myocardial infarction

After an acute event, such as a myocardial infarction (MI), patient assessment, including symptom-limited exercise testing, along with exercise training and nutritional counseling are considered some of the core components of any cardiac rehabilitation program.<sup>1</sup> Heart rate (HR) response during and after the exercise test provides both independent and complementary information to estimate risk and prognosis, because of the significant indicator of myocardial oxygen demand.<sup>2</sup> Thus, it is very well known that HR reflects the dynamic balance between the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system (ie, sympathovagal balance).<sup>3,4</sup> Therefore, both an attenuated HR response to exercise (ie, chronotropic incompetence, CI) and slowed HR recovery (HRR) are associated with all-cause mortality and cardiac events,<sup>2,3,5</sup> even in patients taking  $\beta$ -blockers.<sup>6</sup>

Along with pharmacological treatment, supervised exercise training enhances sympathovagal balance based on both moderate-intensity continuous aerobic exercise training and high-intensity interval training (HIIT) programs,<sup>7</sup> independent of medication or diet.<sup>8</sup> Low-volume HIIT (ie, <10 min of exercise at high intensity in one session) has been promoted to improve different cardiorespiratory and metabolic markers after MI,<sup>9</sup> despite lower time commitment and reduced total exercise volume. However, little is known regarding the effects of different HIIT volumes (ie, low- vs high-volume) in post-MI patients taking regular pharmacotherapy on the chronotropic responses to exercise and recovery.

Further, several commonly used cardiovascular medications, including  $\beta$ -blockers and others, may induce CI and affect autonomic function.<sup>10</sup> Nevertheless, chronic pharmacological treatment with  $\beta$ -blockers may paradoxically improve chronotropic responses by decreasing sympathetic tone or increasing  $\beta$ -receptor activity.<sup>3,11</sup>

Therefore, the objectives of this study were: to compare the effects of two different aerobic HIIT programs (low-volume vs high-volume) on chronotropic responses during exercise and recovery, and to contrast the results of the HIIT groups together to the group receiving only physical activity recommendations, in post-MI patients taking  $\beta$ -blockers.

Downloaded from <http://jcrpjournal.com> by 130.162.108.101 on 05/11/21. See the Terms and Conditions (<https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

## METHODS

The design, selection criteria, and procedures for the INTERFARCT study have been detailed previously.<sup>12</sup> The protocol and informed consent procedures were approved by two different ethics committees (UPV/EHU, CEISH, 2016; CEIC 1462).

Seventy non-Hispanic White patients (11 women and 59 men) with diagnosed MI type 1, called “spontaneous MI”<sup>13</sup> with and without ST elevation and left ventricular ejection fraction >50% were enrolled in the study (see Supplemental Digital Content 1, available at: <http://links.lww.com/JCRP/A294>).

The measurements were taken before (T1) and after (T2) the intervention period, at 16 wk. Participants performed a symptom-limited peak, gradual cardiopulmonary exercise test (CPX) in the upright position on a Excalibur Sport (Lode) cycle ergometer. Heart rate was measured continuously before, during, and after the CPX by 12-lead electrocardiogram Ergocard monitoring (Medisoft). Resting HR ( $HR_{rest}$ ) was evaluated after 5 min of supine rest prior to the CPX. To calculate HRR, peak HR ( $HR_{peak}$ ) during the CPX was recorded. After completion of the CPX, participants remained passively on the bike for the following 5 min and their post-exercise minute HR ( $HR_{rec}$ ) was registered in the 1st ( $HR_{rec1}$ ), 2nd ( $HR_{rec2}$ ), and 5th ( $HR_{rec5}$ ) minutes. The difference between  $HR_{peak}$  and these three recovery period measurements were considered  $HRR_1$ ,  $HRR_2$ , and  $HRR_5$ , respectively. Heart rate reserve was calculated as the difference between  $HR_{peak}$  during exercise and  $HR_{rest}$ . Assessment of CI was carried out using Wilkoff and Miller<sup>14</sup> criteria (ie, failure to reach 85% of the age-predicted maximum HR on a peak effort CPX, or failure to reach 80% of the  $HR_{reserve}$  to the metabolic reserve ratio during submaximal exercise). The CPX was carried out in the afternoon, and patients were advised not to exercise the same day or the day before, not smoke or consume caffeine, and take their regular medications.

After baseline measurements, the participants were randomly assigned to one of the three intervention groups. The attention control (AC) group was advised to practice regular unsupervised physical activity to keep ethical procedures regarding health.<sup>12</sup> The exercise groups (low- and high-volume HIIT) trained two nonconsecutive d/wk for 16 wk under the supervision of an exercise specialist. Procedures and design have already been published.<sup>12</sup>

Descriptive statistics were calculated for all independent variables and data are expressed as the mean  $\pm$  SD, or n (%). One-way analysis of variance was used to determine whether there were significant pre-intervention differences among groups. The comparison of frequencies in categorical variables among groups was performed using the  $\chi^2$  test.

Data were analyzed according to the intention-to-treat principle. The paired-sample *t* test was used to compare the baseline and follow-up values of all the independent variables. Analysis of covariance was used to examine training effects across intervention groups; post-intervention outcomes were selected as dependent variables, and analysis was adjusted for age, sex,  $\beta$ -blocker treatment, and pre-intervention outcome of each dependent variable. Bonferroni *post hoc* comparisons and Helmert contrasts were performed to analyze the differences between all groups or the two exercise training groups pooled together versus the AC group, respectively. Statistical significance was set as  $\alpha < .05$ . As the sample size was too small to achieve statistical significance, the current report takes the effect size for each outcome variable into special consideration. Hedges’ *g* (*g*) was used as the index of effect size

for comparisons within and between the two groups (ie, T1 vs T2; post-intervention change in AC vs HIIT). A *g* index of 0.2 was considered a small effect, 0.5 medium, and 0.8 large.<sup>15</sup> Cohen’s *f* (*f*) was used to assess training effects across the different intervention groups (AC, low-volume HIIT, and high-volume HIIT). An *f* index of 0.1 was considered a small effect, 0.25 medium, and 0.4 large.<sup>16</sup>

## RESULTS

At baseline (T1), 100% of participants showed  $\geq 1$  cardiovascular risk factors after suffering MI. As such, all participants were under pharmacological treatment. There were no significant between-group differences ( $P > .05$ ) in anthropometrics, physiological, and pharmacological treatment (Table 1), except for resting systolic blood pressure between the AC and high-volume HIIT groups ( $P = .003$ ). Of the 70 participants considered eligible for this study, the presence of CI was identified in 36% (5/14) from AC, 43% (12/28) from low-volume HIIT, and 50% (14/28) from high-volume HIIT (Table 1).

At T2, 15 participants ( $n = 3$  AC,  $n = 7$  low-volume HIIT, and  $n = 5$  high-volume HIIT) did not complete the 16-wk intervention due to causes unrelated to the study, or for not completing  $\geq 80\%$  attendance for exercise sessions (see Supplemental Digital Content 1, available at: <http://links.lww.com/JCRP/A294>). Table 2 shows the chronotropic responses during the CPX and recovery, both pre- and post-intervention. There were no significant between-HIIT group differences observed in any of the studied variables at T2 ( $P > .05$ ). When comparing AC versus HIIT groups,  $HR_{rest}$  showed large significant differences ( $P = .02$ ) with lower values in the AC group (Table 2). Regarding  $HR_{peak}$ , the HIIT groups had a significant small-sized increasing effect ( $\Delta = 8 \pm 18\%$ ,  $P = .04$  in low-volume HIIT and  $\Delta = 6 \pm 9\%$ ,  $P = .01$  in high-volume HIIT), in contrast with the minimal decreasing effect of AC ( $\Delta = -2 \pm 12\%$ ,  $P = .4$ ) (Table 2), resulting in large differences ( $P = .05$ ). Accordingly,  $HR_{reserve}$  increased significantly after high-volume HIIT intervention ( $P = .02$ ).

Post-intervention HRR<sub>1</sub> barely altered in any of the three study groups. The same effect was observed in the subsequent recovery minutes of AC. However, HIIT had a medium-sized effect in HRR<sub>2</sub> due to the significant increase in high-volume HIIT ( $\Delta = 15 \pm 29\%$ ,  $P = .02$ ), and also a large-sized effect in HRR<sub>5</sub>, due to the rise in the recovery of low-volume HIIT ( $\Delta = 19 \pm 31\%$ ,  $P = .02$ ) and high-volume HIIT ( $\Delta = 19 \pm 28\%$ ,  $P = .005$ ) (Table 2). Taking into consideration the relative change of HRR versus  $HR_{reserve}$ , no within/between-group significant differences were found ( $P > .05$ ). While the aforementioned changes were medium-sized, differences were larger between the AC and HIIT groups in HRR<sub>5</sub> (Table 2). After the intervention, CI was diagnosed in 36% (4/11), 38% (8/21), and 43% (10/23) of participants in AC, low-volume HIIT, and high-volume HIIT, respectively.

Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor antagonist dose was reduced in five participants during the intervention period (three in low-volume and two in high-volume HIIT).  $\beta$ -Blocker dose was not changed in any of the participants. During the intervention and training sessions, there were no adverse events reported.

## DISCUSSION

The lack of difference between the two HIIT protocols, with regard to the resulting positive adaptations in both



**Table 1**  
**Physical, Physiological, and Pharmacological Therapy Characteristics at Baseline<sup>a</sup>**

	AC n = 14	Low-Volume HIIT n = 28	High-Volume HIIT n = 28	P Value
Sex, male/female	12/2	24/4	23/5	.92
Age, yr	56 ± 7	59 ± 10	59 ± 8	.52
Body mass, kg	78.9 ± 14.9	85.2 ± 20.5	85.5 ± 16.5	.49
BMI, kg·m <sup>-2</sup>	27.8 ± 4.3	30.5 ± 6.8	30.7 ± 4.9	.22
Waist/hip ratio	0.96 ± 0.1	0.98 ± 0.1	0.99 ± 0.1	.53
SBP <sub>rest</sub> , mm Hg	120 ± 10	127 ± 13	133 ± 10	.003 <sup>b</sup>
DBP <sub>rest</sub> , mm Hg	76 ± 10	78 ± 7	79 ± 9	.43
SBP <sub>peak</sub> , mm Hg	174 ± 37	181 ± 26	194 ± 28	.08
DBP <sub>peak</sub> , mm Hg	85 ± 11	92 ± 16	93 ± 30	.61
Vo <sub>2peak</sub> , mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	27.6 ± 8.6	23.1 ± 8	23.2 ± 5.2	.24
RER <sub>peak</sub>	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	.470
CI	5 (36)	12 (43)	14 (50)	.90
Hypertension	11 (79)	23 (82)	25 (89)	.62
Type 2 diabetes mellitus	3 (21)	8 (29)	9 (32)	.77
Dyslipidemia	13 (93)	24 (86)	25 (89)	.78
Smokers	11 (79)	22 (79)	23 (82)	.94
Sleep apnea	2 (14)	4 (14)	3 (11)	.91
Alcohol, units/wk	30 ± 38	18 ± 33	17 ± 29	.25
STEMI	19 (79)	21 (75)	20 (71)	.93
LVCC affected	18 (75)	20 (71)	21 (75)	.40
Primary PCI	23 (96)	28 (100)	27 (96)	.96
Time post-MI, d	36 ± 8	35 ± 8	36 ± 6	.95
β-Blockers	13 (93)	25 (89)	26 (93)	.87
ACEI/angiotensin receptor antagonist	11 (79)	24 (86)	26 (93)	.41
Aspirin	13 (93)	27 (96)	26 (93)	.82
Other antiplatelets	9 (64)	16 (57)	15 (54)	.80
Calcium antagonists	2 (14)	6 (21)	5 (18)	.85
Diuretics	2 (14)	6 (21)	7 (25)	.73
Statins	14 (100)	28 (100)	27 (96)	.47
Hypoglycemic agents	2 (14)	6 (21)	8 (29)	.57
Others	9 (64)	23 (82)	20 (71)	.42

Abbreviations: AC, attention control group; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; BMI, body mass index; CI, chronotropic incompetence; DBP, diastolic blood pressure; HIIT, high-intensity interval training; LVCC, left ventricular coronary circulation; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; RER<sub>peak</sub>, peak respiratory exchange ratio; SBP, systolic blood pressure; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; Vo<sub>2peak</sub>, peak oxygen uptake.

<sup>a</sup>Values are mean ± SD or n (%).

<sup>b</sup>P < .05 differences between groups.

cases, suggests that low-volume HIIT is a time-efficient and very attractive strategy for clinical practice after MI. Thus, the applicability of this strategy in cardiac rehabilitation sessions would allow for the design of training programs that simultaneously include resistance exercise as well as low-volume HIIT, as is currently recommended.<sup>17</sup> Furthermore, the positive effects that both of the HIIT protocols had on the autonomic nervous system are supported by the

higher HR<sub>peak</sub> and faster HRR observed after the intervention, with no change in the AC group (Table 2, and see Supplemental Digital Content 2, available at: <http://links.lww.com/JCRP/A295>). The contribution of HR to exercise performance and the ability to perform physical work is very well known through the Fick principle.<sup>3</sup> Therefore, it is clear that increases in HR<sub>peak</sub> will improve the metabolic demands during exertion, leading to better cardiorespiratory

**Table 2**  
**Chronotropic Responses During and After Incremental Cardiopulmonary Exercise Testing Pre- and Post-intervention Program\***

	AC n = 11						Low-Volume HIT n = 21						High-Volume HIT n = 23						Comparison Between Effects of Interventions (AC vs Low-Volume HIT vs High-Volume HIT)					
	T1 vs T2		T1 vs T2		T1 vs T2		T1 vs T2		T1 vs T2		T1 vs T2		T1 vs T2		(AC vs HIT Groups)		(AC vs Low-Volume HIT vs High-Volume HIT)							
	T1	T2	P Value	ES (g)	T1	T2	P Value	ES (g)	T1	T2	P Value	ES (g)	T1	T2	P Value	ES (g)	P Value	ES (f)						
HR <sub>rest</sub> , bpm	68 ± 9	61 ± 7	.06	L (0.87)	66 ± 12	68 ± 12	.3	(0.19)	66 ± 9	65 ± 13	.9	(0.02)	66 ± 9	65 ± 13	.02 <sup>c</sup>	L (1.05)	.05 <sup>f</sup>	M-L (0.39)						
HR <sub>peak</sub> , bpm	143 ± 27	139 ± 26	.4	(0.14)	134 ± 20	142 ± 22	.04 <sup>b</sup>	S (0.41)	131 ± 24	138 ± 27	.01 <sup>b</sup>	S (0.28)	131 ± 24	138 ± 27	.06 <sup>c</sup>	L (0.96)	.1	M (0.29)						
HR <sub>rest@5</sub> , bpm	74 ± 24	78 ± 26	.4	(0.14)	68 ± 23	74 ± 22	.1	S (0.29)	65 ± 23	73 ± 30	.02 <sup>b</sup>	S (0.27)	65 ± 23	73 ± 30	.6	S (0.27)	.9	(0.08)						
HR <sub>rec1</sub> , bpm	109 ± 24	104 ± 20	.2	S (0.23)	103 ± 18	112 ± 22	.05 <sup>b</sup>	S (0.46)	106 ± 19	113 ± 21	.03 <sup>b</sup>	S (0.33)	106 ± 19	113 ± 21	.03 <sup>c</sup>	L (0.99)	.09	M (0.35)						
HR <sub>rec2</sub> , bpm	94 ± 18	91 ± 17	.4	(0.17)	93 ± 16	99 ± 18	.08	S (0.39)	96 ± 17	99 ± 17	.4	(0.13)	96 ± 17	99 ± 17	.09 <sup>c</sup>	M (0.66)	.2	M (0.30)						
HR <sub>rec5</sub> , bpm	85 ± 14	81 ± 10	.4	S (0.30)	84 ± 13	86 ± 16	.6	(0.12)	88 ± 16	88 ± 14	.8	(0.04)	88 ± 16	88 ± 14	.2	S (0.40)	.5	M (0.26)						
HRR <sub>1</sub> , bpm	34 ± 8	35 ± 9	.3	(0.17)	30 ± 11	30 ± 12	.7	(0.04)	25 ± 10	25 ± 10	.6	(0.07)	25 ± 10	25 ± 10	.3	S (0.28)	.5	S (0.20)						
HRR <sub>2</sub> , bpm	48 ± 13	47 ± 13	.7	(0.05)	41 ± 13	43 ± 13	.2	(0.16)	35 ± 12	40 ± 17	.02 <sup>b</sup>	S (0.34)	35 ± 12	40 ± 17	.2	M (0.63)	.4	S (0.19)						
HRR <sub>5</sub> , bpm	57 ± 19	58 ± 18	.9	(0.00)	49 ± 16	56 ± 16	.02 <sup>b</sup>	S (0.43)	43 ± 15	51 ± 21	.005 <sup>b</sup>	S (0.42)	43 ± 15	51 ± 21	.1	L (0.82)	.3	S (0.18)						

Abbreviations: AC, attention control group; ES, effect size; HIT, High-Intensity Interval Training; HR<sub>rest</sub>, heart rate at first minute of recovery; HR<sub>rest5</sub>, heart rate at fifth minute of recovery; HR<sub>rest@5</sub>, HR<sub>rest</sub> at second minute of recovery; HR<sub>rest1</sub>, HR<sub>rest</sub> at second minute of recovery; HR<sub>rest2</sub>, HR<sub>rest</sub> at second minute of recovery; HR<sub>rest5</sub>, heart rate at fifth minute of recovery; HR<sub>peak</sub>, peak heart rate; HR<sub>peak</sub>-HR<sub>rest</sub> values are means ± SD.  
<sup>a</sup>Significantly difference ( $P < .05$ ) between T1 and T2.  
<sup>b</sup>Significantly difference ( $P < .05$ ) between AC and HIT groups.  
<sup>c</sup>Significantly difference ( $P < .05$ ) between AC and low-volume HIT.

fitness. Accordingly, in the current study, the significant increments in HR<sub>peak</sub> in both the HIIT groups (Table 2) were parallel to the improvements in peak oxygen uptake by the participants.<sup>9</sup> In accordance with a previous study,<sup>18</sup> these results confirm that HIIT is a potent stimulus to induce both central and peripheral physiological improvements in healthy and unwell individuals.

The favorable effect of exercise training on the autonomic nervous system is also supported by the increased HRR in the HIIT groups (Table 2). It has been stated that HRR is a strong prognostic factor for cardiovascular events at 1, 2, and 5 min after an exercise test, with different cut-off values related to each minute (HRR<sub>1</sub><12-21 bpm, HRR<sub>2</sub><42 bpm, and HRR<sub>5</sub><50 bpm).<sup>3-5</sup> In the present study, all participants showed a good baseline profile with intact autonomic function, given their normal HRR<sub>1</sub> (ie, >21-bpm drop in HR, Table 2). However, significant changes were observed in HRR<sub>2</sub> and HRR<sub>5</sub> only in the HIIT groups. With regard to this, it is well known that parasympathetic activation plays a substantial role early in HRR after HIIT.<sup>4</sup> Therefore, a higher stimulus through HIIT could be necessary for inducing larger increases in cardiac vagal activity,<sup>19</sup> underscoring the importance of individual exercise-intensity design.

Pharmacological treatment with  $\beta$ -blockers could induce an attenuated HR response to exercise and consequently CI, or in some cases could increase HR responsiveness through  $\beta$ -1 receptor upregulation.<sup>3</sup> In the current study, the main consequence of the increase in HR<sub>peak</sub> at follow-up was that the proportion of CI was reduced, from 43% to 38% in the low-volume and from 50% to 43% in the high-volume HIIT. Even so, it has been shown that CI in other cardiac populations<sup>3</sup> is more associated with a trend toward impaired norepinephrine release, post-synaptic  $\beta$ -receptor, and reduced exercise capacity than with  $\beta$ -blocker treatment. Consequently, CI could be reverted with exercise training irrespective of  $\beta$ -blocker treatment. It seems that both the enhanced baroreceptor response and decrease in sympathetic outflow and plasma catecholamines may be the intermediary physiological mechanisms for improving flow-mediated vasodilation. This, in turn, is considered a key factor to appropriately increase HR when cardiac demands are raised.<sup>3</sup> Hence, it may suggest that  $\beta$ -blocker treatment combined with HIIT does not compromise the effect of exercise training. The question remains, however, regarding whether MI patients with normal left ventricular ejection fraction, who usually exercise and have a normal physiological HR response during exercise and recovery, should in fact be considered for  $\beta$ -blocker treatment.

The findings of this study highlight the clinical importance of MI patients receiving long-term supervised exercise training, instead of only unsupervised recommendations, to reduce major adverse cardiovascular events. Heart rate response, although a surrogate of sympathovagal response, is an easy and practical variable to assess prognosis and exercise intolerance, and to optimize and adapt exercise training design.

There are some limitations to this study that should be mentioned. First, it was a small sample size. There were 115 participants excluded from the 224 who were assessed for eligibility because they did not meet inclusion criteria and another 39 who refused to participate. Second, the technological resources needed to monitor unsupervised physical activity in the AC group were unavailable. Finally, the AC group presents fewer participants compared with the HIIT groups. Consequently, any small change in just one participant could skew the mean of the results.

## CONCLUSIONS

The present study documented that a 16-wk exercise intervention with both low- and high-volume HIIT elicited similar improvements in chronotropic responses after MI, independent of  $\beta$ -blocker treatment. Supervised aerobic HIIT training was more effective than giving physical activity recommendations alone, leading to better autonomic balance. Low-volume HIIT is presented as a potent and time-efficient exercise strategy that could enhance sympathovagal balance in this population.

## ACKNOWLEDGMENTS

The trial was supported by the Santiago Apostol Hospital (Miranda de Ebro, Burgos, Spain) and the Department of Physical Education and Sport (University of the Basque Country, UPV/EHU). The authors thank the participants for their commitment. Our special thanks to Jessica Werdenberg for reviewing the manuscript, Peter H. Brubaker for his valuable advice, and Rodrigo Gallardo and Tatiana Matajira as cardiologists of the project.

## REFERENCES

- Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation. endorsed by the committee for practice guidelines of the european society of cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(6):664-681.
- Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Vikram F, Victor F. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(2):215-221.
- Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation.* 2011;123(9):1010-1020.
- Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(18):1725-1733.
- Lachman S, Terbraak MS, Limpens J, et al. The prognostic value of heart rate recovery in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2018;199:163-169.
- Khan MN, Pothier CE, Lauer MS. Chronotropic incompetence as a predictor of death among patients with normal electrograms taking beta blockers (metoprolol or atenolol). *Am J Cardiol.* 2005;96(9):1328-1333.
- Besnier F, Labrunee M, Pathak A, et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: an update for cardiac patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 2017;60(1):27-35.
- Medeiros WM, de Luca FA, de Figueiredo Junior AR, Mendes FAR, Gun C. Heart rate recovery improvement in patients following acute myocardial infarction: exercise training, beta-blocker therapy or both. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2018;38(3):351-359.
- Jayo-Montoya JA, Maldonado-Martin S, Aispuru GR, et al. Low-volume high-intensity aerobic interval training is an efficient method to improve cardiorespiratory fitness after myocardial infarction: pilot study from the Interfact project. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(1):48-54.
- Gauri AJ, Raxwal VK, Roux L, Fearon WF, Froelicher VF. Effects of chronotropic incompetence and beta-blocker use on the exercise treadmill test in men. *Am Heart J.* 2001;142(1):136-141.
- Maldonado-Martin S, Brubaker PH, Ozemek C, Jayo-Montoya JA, Becton JT, Kitzman DW. Impact of beta-blockers on heart rate and oxygen uptake during exercise and recovery in older patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(3):174-177.

12. Maldonado-Martin S, Jayo-Montoya JA, Matajira-Chia T, Villar-Zabala B, Goirienea JJ, Aispuru GR. Effects of combined high-intensity aerobic interval training program and Mediterranean diet recommendations after myocardial infarction (INTERFARCT project): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):156-018-2529-3.
13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-2035.
14. Wilkoff BL, Miller RE. Exercise testing for chronotropic assessment. *Cardiol Clin*. 1992;10(4):705-717.
15. Hedges LV, Olkin I. *Statistical Methods for Meta-analysis*. London, England: Academic Press, Inc; 1985:369.
16. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
17. Squires RW, Kaminsky LA, Porcari JP, Ruff JE, Savage PD, Williams MA. Progression of exercise training in early outpatient cardiac rehabilitation: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(3):139-146.
18. Villelabeitia-Jaureguizar K, Vicente-Campos D, Senen AB, Jimenez VH, Garrido-Lestache MEB, Chicharro JL. Effects of high-intensity interval versus continuous exercise training on post-exercise heart rate recovery in coronary heart-disease patients. *Int J Cardiol*. 2017;244:17-23.
19. Kiviniemi AM, Tulppo MP, Eskelinen JJ, et al. Cardiac autonomic function and high-intensity interval training in middle-age men. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(10):1960-1967.

7.3 Anexo 3: Jayo-Montoya JA, Jurio-Iriarte B, Aispuru GR, Villar-Zabala B, Blanco-Guzman S, Maldonado-Martin S. Impact of aerobic high-intensity interval training intervention and mediterranean diet recommendations on health-related quality of life and lifestyle modification in post-myocardial infarction patients: Results from the INTERFARCT surveys. *Am. J. Lifestyle Med.* 2022;15598276221087628. <https://doi.org/10.1177/15598276221087628>




Los indicadores de calidad de la revista del primer artículo publicado, según Journal citation reports (JCR) y Scientific Journal Rankings (SJR) en el año 2021 son los siguientes:

Revista		American Journal of Lifestyle Medicine
ISSN		15598276, 1559-8284
Online ISSN		1932-751x
País		USA
Categoría		<ul style="list-style-type: none"> <li>Salud pública, ambiental y salud ocupacional</li> </ul>
JCR	JCR	1.243
	Cuartil	Q3
SJR	SJR	0.403
	Cuartil	Q3

ISSN: International standard serial number; JCR: Journal Citation Reports; SJR: Scientific Journal Rankings.





ORIGINAL  
Research

Jon A. Jayo-Montoya, MS , Borja Jurio-Iriarte, PhD ,  
Gualberto R. Aispuru, MD, Beatriz Villar-Zabala, LPN,  
Sonia Blanco-Guzman, MD, and Sara Maldonado-Martin, PhD 

# Impact of Aerobic High-Intensity Interval Training Intervention and Mediterranean Diet Recommendations on Health-Related Quality of Life and Lifestyle Modification in Post-Myocardial Infarction Patients: Results From the INTERFARCT Surveys

**Abstract:** *This study aims to determine the impact of 2 (low vs high volume) high-intensity interval training (HIIT) programs with Mediterranean diet (MedDiet) recommendations on health-related quality of life (HRQoL) and lifestyle modification, and to examine the relationships between the changes in anxiety and depression with HRQoL and lifestyle variables after myocardial infarction (MI). Participants (n = 80) were*

 Better emotional health is related to lower sedentary behavior rates and higher values of HRQoL's physical component, metabolic expenditure, vigorous PA, and MedDiet adherence. 

DOI: 10.1177/15598276221087628. Faculty of Education and Sport-Physical Activity and Sport Sciences Section, Department of Physical Education and Sport, University of the Basque Country (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz, Spain (JJ-M, BJ-I); Primary Care Administration of Burgos, Health Service of the Castile & Leon Community (Sacyl), Spain (GA, BV-Z); Internal Medicine Department, Santiago Apóstol Hospital, Miranda de Ebro, Burgos (SB-G); Faculty of Education and Sport- Physical Activity and Sport Sciences Section, Department of Physical Education and Sport, Glizartea, Kirola eta Ariketa Fisikoa Ikerkuntza Taldea (GIKAFIT), Society, Sports, and Physical Exercise Research Group, University of the Basque Country (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz, Spain (SM-M); and Physical Activity, Exercise and Health Group, Bioaraba Health Research Institute, Vitoria-Gasteiz, Spain (SM-M). Address correspondence to: Sara Maldonado-Martin, Faculty of Education and Sport-Physical Activity and Sport Sciences Section, Department of Physical Education and Sport, University of the Basque Country (UPV/EHU), Portal de Lasarte, 71, Vitoria-Gasteiz (Araba/Alava), Basque Country 01007, Spain, e-mail: [sara.maldonado@ehu.eus](mailto:sara.maldonado@ehu.eus).

For reprints and permissions queries, please visit SAGE's Web site at <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>.

Copyright © 2022 The Author(s).

randomized to attention control or one of the two supervised HIIT groups (2 d/weeks). Surveys before and after intervention (16 weeks): HRQoL (SF-36), anxiety and depression (HADS), MedDiet adherence (MEDAS), and physical activity (PA) and sedentary behavior (SB) levels. After intervention, there were improvements ( $P < .05$ ) in HRQoL, HADS scores, and MedDiet adherence, with higher PA level in both HIIT groups with no between-HIIT group differences. The HADS score decline correlated ( $P < .05$ ) with both the increase in physical component of SF-36 ( $r = .42$ ), the overall metabolic expenditure ( $r = .26$ ), and adherence to the MedDiet ( $r = .24$ ), and the reduction in the SB ( $r = .35$ ). HIIT exercise intervention with MedDiet recommendations improved HRQoL, along with reduced anxiety and depression symptoms, and a healthier lifestyle after MI. Better mental health was related to higher values of PA and MedDiet adherence.

**Keywords:** low-volume HIIT; anxiety and depression; physical activity; healthy lifestyle

An update of the practical recommendations on the core components of secondary prevention programs establishes the growing evidence for greater effectiveness of aerobic high-intensity interval training (HIIT, series of high-intensity workouts interspersed with light-to-moderate periods) compared to moderate-intensity continuous training in improving cardiorespiratory fitness.<sup>1</sup> Research has confirmed the multiple benefits of HIIT programs, including in health-related quality of life (HRQoL), as well as anxiety and depression states;<sup>2-4</sup> additionally, it is presented as a safe, effective, and pleasant method.<sup>5</sup> Further, low-volume HIIT protocol (i.e., 10 minutes or less of accumulated

work at high intensity) has been shown to be a time-efficient treatment for increasing cardiorespiratory fitness.<sup>6-8</sup> In addition, many prospective observational studies reinforce the beneficial effects associated with higher adherence to the Mediterranean diet (MedDiet) in reference to the management of cardiovascular diseases and to establish a healthy way of living.<sup>9,10</sup> Accordingly, there appears to be an association between the attainment of a healthy lifestyle with better mental function.

People who have suffered an acute myocardial infarction (MI) are more likely to perceive a poor HRQoL.<sup>11</sup> Hence, HRQoL questionnaires are considered important tools in prevention for monitoring increased risk of adverse health events.<sup>12</sup> In this sense, a lower HRQoL is associated with higher anxiety and depressive states, even 10 years later from post-MI.<sup>13</sup> This association increases the risk of MI incident<sup>14</sup> and doubles the risk of re-infarction and mortality compared to those without depression.<sup>15,16</sup> Further, patients with depression tend to have a worse lifestyle with poorer diets, reduced physical activity (PA) level, and more stress.<sup>15,17</sup> Therefore, it seems that healthy lifestyle behaviors are necessary to lessen the cardiovascular disease.<sup>1</sup> Previous reviews evaluating the literature on HRQoL outcomes for exercise-based secondary prevention programs are controversial. While some have reported important clinical improvements in physical performance and general health,<sup>18</sup> including a reduction in anxiety and depressive symptoms,<sup>19</sup> others show some evidence of a short-term benefit on HRQoL but with insufficient support.<sup>20</sup>

While previous systematic reviews have reported the association between exercise and HRQoL in

patients with cardiovascular disease,<sup>17-21</sup> much less attention has been given to the rest of the core components in response to aerobic HIIT intervention with MedDiet recommendation. Therefore, the objectives of the present study in patients after MI were (1) to determine the effects of different aerobic HIIT programs (low volume vs high volume) with MedDiet recommendations on HRQoL, and lifestyle modification, and compared to an attention control (AC) group; (2) to examine the relationships between the changes in depression and anxiety with HRQoL and lifestyle variables; and (3) to determine predictors of mental health.

## Material and Methods

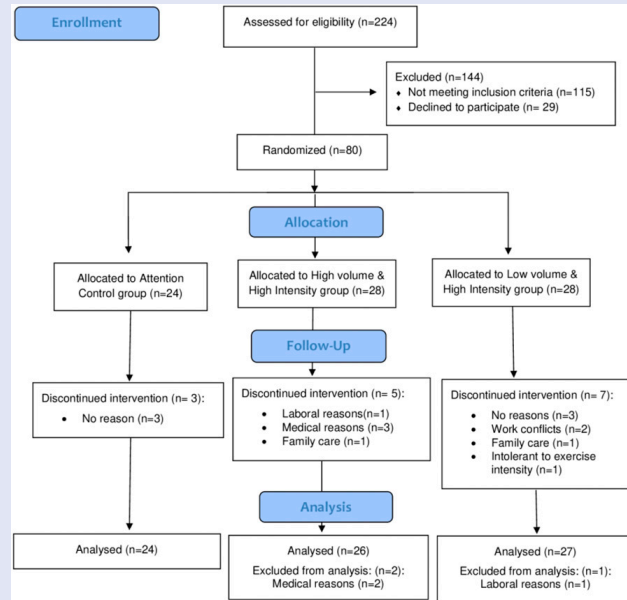
### Study Design

The protocol (ClinicalTrials.gov ID: NCT02876952) and informed consent procedures of the INTERFARCT study were approved by the university (UPV/EHU, CEISH, 2016) and hospital committee (CEIC 1462). The design and selection criteria have been previously detailed.<sup>22</sup> The measurements for the study were taken before (T1) and after (T2) the intervention period (16 weeks) (Figure 1). After baseline measurements, participants were enrolled in the study and were randomly assigned to one of the three intervention groups through randomization software using the stratified randomization technique by etiology and age: AC and exercise groups (low-volume HIIT and high-volume HIIT). The characteristics of the recruitment process, randomization, follow-up, and posterior analysis are described in the flow chart diagram following CONSORT statement criteria.<sup>23</sup>

### Participants

This is a secondary analysis of the study comprising a total of 80

**Figure 1.**  
 Flow diagram of the INTERFARCT study from recruitment to the end of the intervention.



non-Hispanic white patients (66 men and 14 women,  $58.4 \pm 8.3$  years old) with diagnosed MI type 1, called “Spontaneous MI”<sup>24</sup> with and without ST elevation and left ventricular ejection fraction > 50% (Figure 1). As previously described,<sup>22</sup> the cardiology and nurse staff was blinded to the participant randomization process. Participants’ characteristics are presented in Table 1 and Table 2.

### Surveys

The standardized 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) questionnaire was administered to assess the HRQoL.<sup>25</sup> The 36 items of the instrument cover the following scales: physical function, physical role, body pain, general health, vitality, social function, emotional

role, and mental health; they also allow for the calculation of 2 summary scores, the physical component summary and the mental component summary, by combining the scores of each dimension. For each dimension of the SF-36, the items are coded, added, and transformed into a scale with a path from 0 to 100 (higher scores indicating higher levels of HRQoL) using the algorithms and indications that the scoring and interpretation manual of the questionnaire offers.<sup>25</sup> This instrument has been validated in Spain.<sup>26</sup>

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) questionnaire assessed emotional stress (14 items) and specialists commonly use it to determine the levels of anxiety (7 items) and/or

depression (7 items) that a person is experiencing.<sup>27</sup> Each item was scored from 0 to 3, and subscores are on scales of 0–21. Scores  $\leq 7$  on each subscale indicate no anxiety or depression, scores 8–10 indicate possible anxiety and depression cases, and scores  $\geq 11$  indicate high likelihood of anxiety and depression. The questionnaire was validated into the Spanish version of HADS.<sup>28</sup>

Adherence to the MedDiet was measured by the 14-item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) self-reported questionnaire<sup>29</sup> from the Spanish PREDIMED study.<sup>30</sup> Adherence was stratified based on the score as low ( $\leq 7$  points), medium (8–9 points), and high ( $\geq 10$  points).<sup>29</sup> To analyze the activity type or intensity of PA



**Table 1.**  
 Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Participants.<sup>a</sup>

	Total n = 80	AC n = 24	Low-Volume HIIT n = 28	High-Volume HIIT n = 28	P-Value
Baseline demographic information					
Male	66 (82.5)	19 (79.2)	24 (85.7)	23 (82.1)	.82
Age, years	58.4 ± 8.3	57.0 ± 7.2	59.0 ± 9.6	58.9 ± 8.0	.63
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.9 ± 6.6	28.1 ± 5.4	30.5 ± 6.8	30.7 ± 4.9	.21
Resting SBP, mmHg	128.8 ± 12.0	126.0 ± 12.1	127.0 ± 13.4	133.3 ± 10.4	.06
Resting DBP, mmHg	78.1 ± 8.2	77.4 ± 8.1	77.6 ± 7.3	79.2 ± 9.1	.68
Resting HR, beats/min	70.3 ± 8.6	69.6 ± 8.7	65.8 ± 12.2	65.7 ± 9.2	.31
Peak HR, beats/min	136.2 ± 22.9	141.9 ± 25.9	134.1 ± 20.8	132.7 ± 22.3	.47
VO <sub>2peak</sub> , mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	23.5 ± 6.6	27.6 ± 8.6	23.1 ± 8.1	23.2 ± 5.2	.24
Peak RER	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.2	.47
Event characteristics					
STEMI	60 (75.0)	19 (79.2)	21 (75.0)	20 (71.4)	.93
LVCC affected	59 (73.7)	18 (75.0)	20 (71.4)	21 (75.0)	.40
Primary PCI	78 (97.5)	23 (95.8)	28 (100)	27 (96.4)	.96
Time post MI (days)	35.7 ± 7.2	35.8 ± 8.1	35.4 ± 7.9	36.1 ± 6.5	.95
Cardiovascular risk factors and medical conditions					
Hypertension	64 (80.0)	19 (79.2)	23 (82.1)	22 (78.6)	.23
Dyslipidemia	70 (87.5)	21 (87.5)	24 (85.7)	25 (89.3)	.92
Diabetes mellitus	23 (28.8)	6 (25.0)	8 (28.6)	9 (32.1)	.85
Smoking					
Ex-smoker	63 (78.8)	18 (75.0)	22 (78.6)	23 (82.1)	.82
Smoker	7 (8.7)	2 (8.3)	3 (10.7)	2 (7.1)	.80
Family predisposition	10 (12.5)	3 (12.5)	4 (14.3)	3 (10.7)	.92
Sleep apnea syndrome	9 (11.2)	2 (8.3)	3 (10.7)	4 (14.2)	.91
Medication					
Aspirin	75 (93.8)	22 (91.7)	27 (96.4)	26 (92.9)	.77
Anti-thrombotic	44 (55.0)	13 (54.2)	16 (57.1)	15 (53.6)	.96
Oral anticoagulants	3 (3.8)	1 (4.2)	1 (3.6)	1 (3.6)	.99

(continued)

**Table 1. (continued)**

RAAS inhibitors	70 (87.5)	20 (83.3)	24 (85.7)	26 (92.9)	.54
Beta-blockers	72 (90.0)	21 (87.5)	25 (89.3)	26 (92.9)	.80
CCB	16 (20.0)	5 (20.8)	6 (21.4)	5 (17.9)	.94
Diuretics	18 (22.5)	5 (20.8)	6 (21.4)	7 (25.0)	.92
Lipid-lowering therapy	78 (97.5)	23 (95.8)	28 (100)	27 (96.4)	.57
Antidiabetic medication	19 (23.8)	5 (20.8)	6 (21.4)	8 (28.6)	.76

Abbreviations: AC, attention control group; BMI, body mass index; CCB, calcium channel blocker; DBP, diastolic blood pressure; HIIT, high-intensity interval training; HR, heart rate; LVCC, left ventricle coronary circulation, anterior or inferior perfusion territories; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; RAAS, renin angiotensin aldosterone system; RER, respiratory exchange ratio; SBP, systolic blood pressure; STEMI, ST elevation myocardial infarction; VO<sub>2</sub>peak, peak oxygen uptake.

<sup>a</sup>Data are expressed as mean ± SD, dichotomous variables are expressed as numbers and percentages (%).

(walking, moderate, and vigorous activities) and estimated time spent sitting per week (sedentary behavior), participants completed the short form of the International PA Questionnaire (IPAQ).<sup>31</sup> Data were used to estimate total weekly PA in mL O<sub>2</sub>·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> expressed as metabolic equivalent (MET) within each activity category by an estimated energy expenditure (i.e., 1 MET = 3.5 mL O<sub>2</sub>·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>).<sup>31</sup> The minutes and frequencies of physical activities are encoded in METs by an algorithm based on the following reference values: walking or slow PA, 3.3 MET; moderate PA, 4 MET; and vigorous or high PA, 8 MET.<sup>31</sup>

#### Intervention

After evaluating dietary habits, all participants received Mediterranean diet recommendations with nutritional counseling every 2 weeks.<sup>22</sup>

The AC group was advised to practice regular PA to keep ethical procedures regarding health with no supervision.<sup>32</sup> The exercise training groups (aerobic low- and high-volume HIIT) trained 2 non-consecutive days per week for 16 weeks under the supervision of an exercise specialist. Procedures and design have already been

published.<sup>22</sup> In short, the training volume was kept constant in low-volume HIIT (always 20 minutes and less than 10 minutes at high intensity), whereas it was progressively increased in high-volume HIIT (i.e., from 20 to 40 minutes, with more than 10 minutes at high intensity). The intensity was individually tailored to heart rate at moderate or high intensities according to ventilatory thresholds from the cardiopulmonary exercise test.

#### Statistical Analysis

Statistical analyses were carried out with the SPSS statistical software package (22nd edition). Descriptive statistics were calculated for all independent variables and data are expressed as the mean ± standard deviation (SD), or frequency and percentage.

One-way analysis of variance was used to determine if there were significant pre-intervention differences among groups. The comparison of frequencies in categorical variables among groups was performed using the *Chi2* test.

Data were analyzed according to the intention to treat principle. The paired-sample *t*-test was used to compare the baseline and follow-up

values of all the independent variables. Analysis of covariance was used to examine training effects across intervention groups; post-intervention outcomes were selected as dependent variables, and analysis was adjusted for the pre-intervention outcome of each dependent variable. Bonferroni post-hoc comparisons and Helmert contrasts were performed to analyze the differences between all groups or the 2 exercise training groups pooled together vs the AC group, respectively. Statistical significance (*P*-value) was set at 95% ( $\alpha < .05$ ). It was identified that adequate power (.80) to evaluate differences in our design consisting of 3 experimental groups would be achieved with 177 people (59 each group,  $\alpha = .05$ , effect size  $f = .23$ ).<sup>22</sup> Therefore, as the sample size was too small to have adequate power for statistical significance for anything smaller than large effects, the current report takes special consideration of effect sizes for each outcome variable.<sup>33</sup> Hedges' *g* (*g*) was used as the index of effect size for within and between comparisons of the 2 groups (i.e., T1 vs T2; after-intervention change in AC vs HIIT). A *g* index of .2 was considered a small effect; .5, medium; and .8, large.<sup>34</sup> Cohen's *f* (*f*)

**Table 2.**

Baseline Physical and Psychological Characteristics, Dietary Patterns, and Levels of Physical Activity and Sedentary Behavior of Participants.

	AC n = 24	Low-Volume HIIT n = 27	High-Volume HIIT n = 26	P
Physical Component Summary (SF-36)				
	42.3 ±10.0	40.2±9.4	40.1±10.0	.69
Mental Component Summary (SF-36)				
	48.7±8.2	50.2±10.7	50.3±9.8	.83
Physical functioning	77.5±19.8	68.2±21.0	71.9±20.4	.22
Role-physical	51.0±41.4	55.6±42.9	56.7±37.1	.91
Bodily pain	63.4±27.4	61.0±29.4	61.8±28.9	.93
General health	45.2±19.4	45±20.9	44.4±18.9	.99
Vitality	57.9±22.9	56.5±24.1	54.8±23.9	.8
Social functioning	70.3±23.6	68.33±30.62	76.9±24.2	.48
Role-emotional	72.2±41.3	72.8±38.2	78.2±35.2	.92
Mental health	65.2±18.6	68.9±21.7	65.1±18.4	.74
<b>HADS</b>	15.9±7.1	14.8±7.2	15.6±7.2	.85
Anxiety	8.2±3.3	7.3±3.4	8.3±3.5	.48
Depression	7.7±4.6	7.6±4.1	7.3±4.4	.99
<b>MEDAS</b>	8.6±3.2	9.5±2.8	9.7±2.9	.56
<b>IPAQ MET</b>	2627.6±2628.3	2308.4±2051.4	3461.9±3329.6	.44
MET HIGH	630±1543.7	619.3±1134.3	963.1±2267.8	.77
MET MOD	635±8532.3	764.4±896.6	484.6±908.5	.47
MET LOW	1362.6±1216.9	924.65±641.23	2033.5±1600.7	.02*
Sedentary behavior (h)	6.0±2.2	6.0±3.1	5.4±2.5	.79

Abbreviations: AC, attention control group; HADS, Hospital Anxiety-Depression scale; HIIT, high-intensity interval training; IPAQ MET, total metabolic equivalent of task accumulated; MEDAS, Mediterranean diet adherence score; MET HIGH, metabolic equivalent of task accumulated at high intensity; MET MOD, metabolic equivalent of task accumulated at moderate intensity; MET LOW, metabolic equivalent of task accumulated at low intensity. Values are mean ± SD. \*Significant difference ( $P < .05$ ) between groups.

was used to assess training effects across the different intervention groups (AC, low-volume HIIT, and high-volume HIIT). An  $f$  index of .1 was considered a small effect; .25, medium; and .4, large.<sup>35</sup>

Pearson's coefficient assessed the correlation between changes in

markers of physical health behaviors and mental health markers. Forward stepwise linear regression was performed to test the effects of physical health behaviors on HADS and to determine which variables are the strongest predictors of improvement in mental health.

## Results

All participants were under pharmacological treatment. No significant between-group differences were observed ( $P > .05$ ) in anthropometrics, physical, physiological, psychological, and

pharmacological treatment after random assignment (Tables 1 and 2). Three participants ( $n = 1$  low-volume HIIT,  $n = 2$  high-volume HIIT) did not complete the 16-week intervention due to causes unrelated to the study (Figure 1).

Table 3 shows physical and mental characteristics, dietary habits, PA levels, and sedentary behavior both before and after the intervention period. At follow-up (T2), AC showed no significant changes in any of the studied variables. Regarding low-volume and high-volume HIIT groups, large and significant intra-group improvements were observed in most variables under study.

When analyzing HRQoL through SF-36, the physical component summary showed large significant improvements in both exercise groups (low-volume HIIT:  $P < .001$ ,  $g = .9$ ; high-volume HIIT:  $P < .001$ ,  $g = 1.1$ ), but only the medium-sized improvement of mental component summary in low-volume HIIT ( $P = .03$ ,  $g = .5$ ) was significant. Inter-group analyses showed small, not significant differences between low-volume and high-volume HIIT, but significant and large when taking AC vs HIIT groups together or separated ( $P < .001$ ,  $g > .8$ ). A favorable effect of the intervention was also observed in all the domains of the SF-36 questionnaire in both HIIT groups (Table 4).

Only HIIT groups reported significantly better anxiety (low volume,  $g = .81$ ; high volume,  $g = .71$ ) and depression (low volume,  $g = 1.14$ ; high volume,  $g = .89$ ) scores at T2 with significant lowering effects ( $P < .001$ ), and the changes in AC were not significant. Low-volume HIIT resulted in a bigger change of anxiety scores than high-volume HIIT ( $P < .001$ ,  $g = .8$  and  $P < .001$ ,  $g = .7$ , respectively). There were no significant differences between HIIT groups observed in any of the studied variables at T2 ( $P > .05$ ), but the differences between HIIT and

AC effects were large and significant in all variables ( $P < .001$ ,  $g > .9$ ) (Table 4).

Regarding the frequencies of the categorized anxiety and depression HADS scores (Figure 2), in AC, low-volume HIIT, and high-volume HIIT, the participants (a) without anxiety symptoms increased at T2 16.7%, 22.2%, and 30.8%, respectively; (b) with possible anxiety decreased  $-8.4\%$ ,  $-7.4\%$ , and  $-11.6\%$ , respectively; and (c) with a high likelihood of anxiety decreased  $-8.3\%$ ,  $-14.8\%$ , and  $-19.2\%$ , respectively.

Concerning the depression component (Figure 2), at T2, the number of participants identified as (a) not having symptoms in AC, low-volume HIIT, and high-volume HIIT was increased by 4.2%, 48.1%, and 30.8%, respectively; (b) with possible depression decreased  $-8.4\%$ ,  $-22.2\%$ , and  $-3.9\%$ , respectively; and (c) with a high likelihood of depression increased 4.2% in the AC, and decreased  $-25.9\%$  and  $-26.9\%$ , in HIIT groups.

Regarding adherence to the MedDiet (Table 3), there was no significant change in AC ( $P = .061$ ). Significant but small in low-volume HIIT ( $P = .03$ ,  $g = .3$ ) and medium in high-volume HIIT ( $P = .004$ ,  $g = .5$ ). No significant changes between intervention-differences were observed (Table 3). After intervention, the IPAQ results indicated that energy expenditure rose in general and at different intensities (low, moderate, and high), showing significant effects after HIIT interventions. The most interesting being after low-volume HIIT in total MET and high-intensity PA ( $P < .001$ ,  $g = .6$ ), and after high-volume HIIT in moderate-intensity PA ( $P < .001$ ,  $g = .76$ ). Moreover, HIIT interventions were demonstrated to produce medium-sized significant effects in vigorous and general PA rates compared to AC ( $P < .05$ ,  $g > .5$ ). Low-volume HIIT was the

intervention that reduced sedentary behavior the most, producing a medium significant effect ( $P < .01$ ,  $g = .6$ ), followed by the small significant effect of high-volume HIIT ( $P = .01$ ,  $g = .4$ ); the small differences observed between AC and HIIT were not significant ( $P > .05$ ,  $g = .37$ ).

Correlations between the changes in different variables were observed. Thus, the decrease of HADS and depression score correlated with the increase of physical component summary ( $r = .42$ ,  $P < .001$  and  $r = .41$ ,  $P < .001$ , respectively), the reduction of sedentary behavior ( $r = .35$ ,  $P = .002$  and  $r = .33$ ,  $P = .004$ , respectively), the increase of IPAQ rated general metabolic expenditure ( $r = .26$ ,  $P = .02$  and  $r = .30$ ,  $P = .007$ , respectively) and vigorous PA metabolic expenditure ( $r = .24$ ,  $P = .03$  and  $r = .27$ ,  $P = .02$ , respectively), and with the rise in adherence to MedDiet ( $r = .24$ ,  $P = .03$  and  $r = .29$ ,  $P = .01$ , respectively).

Linear regression analysis pointed out that (1) a decrease in sedentary behavior (i.e., spending less time sitting), along with an increase in physical component summary, could lead to a reduction in anxiety and depression ( $r = .47$ ,  $r^2 = .22$ ,  $P = .001$ ) and (2) an increase in physical component summary and IPAQ rated general metabolic expenditure could lead to a reduction in the depression component alone ( $r = .45$ ,  $r^2 = .20$ ,  $P = .003$ ). Other variables (i.e., higher values in MEDAS or vigorous PA) also correlated negatively with HADS' components and could lead to a lower depression score, but those changes did not seem to report greater relations than those previously cited.

## Discussion

This research was carried out in patients after MI to determine the impact of 2 different HIIT programs (low-volume vs high-volume) with

**Table 3.**  
Physical and Psychological Characteristics, Dietary Patterns, and Levels of Physical Activity and Sedentary Behavior Before (T1) and After (T2) Intervention Period.

	AC n = 24				Low-Volume HIIT n = 27				High-Volume HIIT n = 26							
	T1		T2		T1 vs T2		T2		T1 vs T2		T2		T1 vs T2			
	Mean (SD)	ES (95% CI)	Mean (SD)	ES (95% CI)	P	ES (95% CI)	Mean (SD)	ES (95% CI)	P	ES (95% CI)	Mean (SD)	ES (95% CI)	P	ES (95% CI)		
Physical Component Summary (SF-36)	42.3±10.0	42.5±9.2	.9	-.02			40.2±9.4	48.2±8.4	<.001*	-.89 L			40.1±10.0	50.2±5.8	<.001*	-1.12 L
Mental Component Summary (SF-36)	46.7±8.2	46.7±7.8	.062	.24 S			50.2±10.7	54.8±6.5	.026*	-.51 M			50.3±9.8	53.0±7.3	.064	-.31 S
Physical functioning	77.5±19.8	74.6±19.5	.2	.15			68.2±21.0	83.0±18.2	<.001*	-.74 M			71.9±20.4	84.0±15.2	<.001*	-.66 M
Role-physical	51.0±41.4	49.0±37.2	.8	.05			55.6±42.9	82.4±25.8	.003*	-.75 M			56.7±37.1	91.4±19.9	<.001*	-1.14 L
Bodily pain	63.4±27.4	64.3±23.3	.8	-.03			61.0±28.4	77.1±20.9	.001*	-.62 M			61.8±26.9	79.5±18.9	<.001*	-.71 M
General health	45.2±19.4	45.6±15.8	.9	-.02			46±20.9	66.5±16.9	<.001*	-1.11 L			44.4±18.9	66.9±15.2	<.001*	-1.29 L
Vitality	57.9±22.9	54.4±17.0	.1	0.17			56.5±24.1	72.2±18.4	<.001*	-.72 M			54.8±23.9	70.38±16.55	<.001*	-.75 M
Social functioning	70.3±23.6	68.7±21.3	.8	.03			68.33±30.62	85.5±14.5	.002*	-.71 M			76.9±24.2	86.5±17.3	.012*	-.45 S
Role-emotional	72.2±41.3	68.9±40.4	.2	.20 S			72.8±38.2	90.1±20.3	.032*	-.56 M			78.2±35.2	92.3±19.6	.064	-.49 S
Mental health	65.2±18.6	61.8±16.8	.054	.19			68.9±21.7	81.0±14.2	<.001*	-.65 M			65.1±18.4	75.9±15.8	<.001*	-.62 M
<b>HAQD</b>	15.9±7.1	14.9±6.6	.2	.14			14.8±7.2	8.4±4.5	<.001*	1.06 L			15.6±7.2	9.6±6.3	<.001*	.87 L
Anxiety	8.2±3.3	7.7±3.2	.1	.16			7.3±3.4	4.7±2.8	<.001*	.81 L			8.3±3.5	5.7±3.8	<.001*	.71 M
Depression	7.7±4.6	7.25±4.21	.5	.09			7.6±4.1	3.7±2.4	<.001*	1.14 L			7.3±4.4	3.88±2.94	<.001*	.89 L
<b>MEDAS</b>	8.6±3.2	9.2±2.9	.061	-.20 S			9.5±2.8	10.3±2.3	.028*	-.32 S			9.7±2.9	11±2.3	.004*	-.50 M
<b>IPAQ MET</b>	2627.6±2628.3	28 892.4±2659.3	.6	-.09			2308.4±2051.4	3770.3±2594.3	<.001*	-.63 M			3461.9±3293.6	4890.86±2694.0	.004*	-.46 S
<b>MET HIGH</b>	630±1543.7	776.7±1666.7	.7	-.09			618.3±134.3	1443.0±1630.0	.001*	-.58 M			963.1±2267.8	1800±1906.4	.008*	-.39 S

(continuar)

**Table 3. (continued)**

MET MOD	635.8±8532.3	931.7±891.0	.065	-.33 S	764.4±896.6	1283.0±1174.1	.014*	484.6±908.5	1289.2±1154.2	.001*	-7.76 M
MET LOW	1362.6±1216.9	1194.9±1029.3	.2	.15	924.6±641.23	1044.4±761.6	.3	2033.5±1600.7	1801.7±895.4	.3	.17
Sedentary behavior (h)	6.0±2.2	5.4±2.1	.1	.28 S	6.0±3.1	4.3±2.6	.007*	5.4±2.5	4.4±2.1	.014*	.42 S

Abbreviations: AC, attention control group; ES, effect size (S, small; M, medium; L, large); HADS, Hospital Anxiety-Depression scale; HIIT, high-intensity interval training; IPAQ MET, total metabolic equivalent of task accumulated; MEDAS, Mediterranean diet adherence score; MET HIGH, metabolic equivalent of task accumulated at high intensity; MET MOD, metabolic equivalent of task accumulated at moderate intensity; MET LOW, metabolic equivalent of task accumulated at low intensity. Values are mean ± SD. \*Significant difference ( $P < .05$ ) between T1 and T2.

MedDiet recommendations after the 16-week intervention compared to an AC group on HRQoL, anxiety and depression symptoms, and lifestyle. Thus, greater and significant improvements in most of the domains of SF-36 (physical and mental), HADS (anxiety and depression), MEDAS (adherence to Mediterranean diet), and IPAQ (PA and sedentary behavior) surveys were observed in both HIIT groups, with no significant differences between HIIT groups, but large and significant differences between AC vs HIIT groups. Further, changes with higher values of physical component summary, general metabolic expenditure, and vigorous PA, rise in adherence to the MedDiet, along with lower sedentary behavior were related to a decrease in HADS and depression score, showing a clear association between a healthy lifestyle (PA and healthy diet) and better emotional health (Figure 3).

Recent investigation has reported significant improvements in depression severity and HRQoL after HIIT, Nordic walking, and moderate-to-vigorous intensity continuous training.<sup>4</sup> Less is known regarding the different impacts of low-volume HIIT and high-volume HIIT. In this sense, both HIIT exercise programs carried out in the current research also demonstrated their effectiveness in improving the HRQoL and lowering the anxiety and depression symptoms. Therefore, the time efficiency of the low-volume HIIT is particularly remarkable, since the same effects are achieved with half the volume of time compared with the high-volume HIIT. These results confirm previous analyses in this research comparing both HIIT volumes on other variables.<sup>6,36</sup>

The relationship between emotional health, assessed by symptoms of anxiety and depression, and cardiovascular

disease is complex and bidirectional.<sup>15</sup> In our sample of participants after MI, around 25% of them presented highly likely symptoms of anxiety and depression before the intervention. We shall emphasize that aerobic exercise HIIT program with nutritional recommendations reduced the symptoms in the whole group, and specifically by 15–19% in the HIIT groups. Therefore, it is worth noting the increase in patients without depressive symptoms after both HIIT programs, resulting in 96.3% and 88.5% of participants in low-volume and high-volume, respectively (Figure 2). The mechanisms through which PA in general, and aerobic HIIT exercise in particular, might facilitate a better physical, emotional, and social perception might be related to the endocrine crosstalk between skeletal muscle and the brain, representing one of the most effective strategies to reduce the prevalence of depression and to improve brain functions.<sup>37,38</sup>

Increasing exercise levels and adopting a healthier diet, such as adherence to the MedDiet, are considered the main modifiable factors in cardiovascular disease prevention and treatment.<sup>39,40</sup> In the present study, adherence to the MedDiet was significantly augmented by the 2 HIIT groups, improving, consequently, cardio-healthy eating patterns and greater protection against new cardiovascular events.<sup>30</sup> Further, recent investigations have demonstrated that adherence to the MedDiet may protect neurocognition and play a vital role in the maintenance of cognitive health,<sup>41</sup> and is positively associated with the general health subscale of HRQoL.<sup>42</sup>

Furthermore, the recommended core components for secondary prevention programs include PA counseling to increase PA throughout the week,<sup>1,32</sup> since the

**Table 4.**  
 Change After Interventions and Comparison Between Effects of Interventions.

	AC n = 24	Low-Volume HIIT n = 27	High-Volume HIIT n = 26	Comparison Between Effects of Interventions		
	$\Delta^{12-31}$	$\Delta^{12-31}$	$\Delta^{12-31}$	P	ES (g)	P
Physical Component Summary (SF-36)	.16±7.6	8.03±8.4	9.26±7.0	< .001 <sup>a</sup>	1.29 L	< .001 <sup>b</sup>
Mental Component Summary (SF-36)	-1.99±5.0	4.57±10.1	2.71±6.8	< .001 <sup>a</sup>	.86 L	< .001 <sup>b</sup>
Physical functioning	-2.92±11.9	14.82±15.8	12.12±11.0	< .001 <sup>a</sup>	1.46 L	< .001 <sup>b</sup>
Role-physical	-2.08±36.1	26.85±42.7	34.62±41.3	< .001 <sup>a</sup>	.95 L	< .001 <sup>b</sup>
Bodily pain	.83±13.7	16.11±21.6	17.69±19.3	< .001 <sup>a</sup>	1.01 L	< .001 <sup>b</sup>
General health	.42±20.3	21.48±21.2	22.50±16.6	< .001 <sup>a</sup>	1.30 L	< .001 <sup>b</sup>
Vitality	-3.54±11.5	15.74±15.4	15.58±14.2	< .001 <sup>a</sup>	1.63 L	< .001 <sup>b</sup>
Social functioning	-.63±12.5	17.13±25.3	9.62±18.0	< .001 <sup>a</sup>	.83 L	< .001 <sup>b</sup>
Role- emotional	-8.33±31.5	17.28±39.6	14.10±35.5	< .001 <sup>a</sup>	.79 M	< .001 <sup>b</sup>
Mental health	-3.33±8.1	12.15±15.6	10.77±11.1	< .001 <sup>a</sup>	1.43 L	< .001 <sup>b</sup>
<b>HADS</b>	-.96±3.8	-6.44±5.6	-6.00±4.8	< .001 <sup>a</sup>	-1.28 L	< .001 <sup>b</sup>
Anxiety	-.54±1.7	-2.56±2.9	-2.62±2.5	< .001 <sup>a</sup>	-.99 L	.001 <sup>b</sup>
Depression	-.42±2.9	-3.89±3.3	-3.39±3.5	< .001 <sup>a</sup>	-1.16 L	< .001 <sup>b</sup>
<b>MEDAS</b>	.63±1.6	.82±1.8	1.31±2.1	.053	.27 S	.071
<b>IPAQ MET</b>	254.79±2325.8	1461.96±1871.4	1428.96±2287.3	.011 <sup>a</sup>	.65 M	.033 <sup>b</sup>
<b>MET HIGH</b>	146.67±1858.1	823.70±1199.4	836.92±1467.9	.032 <sup>a</sup>	.53 M	.094

(continued)

**Table 4. (continued)**

MET MOD	296.67±748.6	518.52±1016.9	804.62±1046.1	.1	.44 S	.2	.21 S
MET LOW	-167.71±628.7	119.74±531.0	-231.81±1060.8	.3	.17	.4	.15 S
Sedentary behavior (h)	-.63±2.0	-1.78±3.1	-1.00±2.0	.058	-.37 S	.1	.25 M

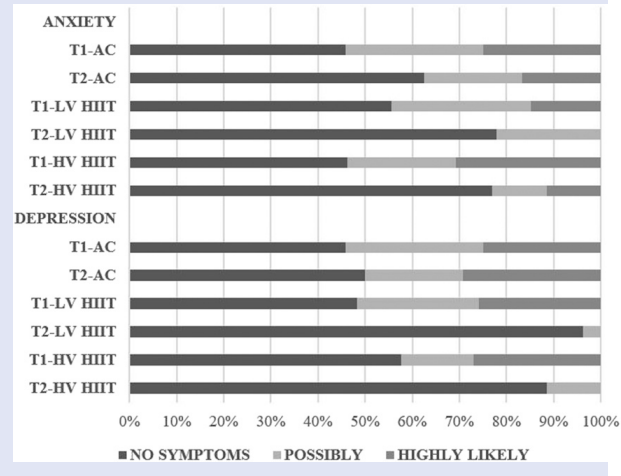
Abbreviations: AC, attention control group; ES, effect size (S, small; M, medium; L, large); HADS, Hospital Anxiety-Depression scale; HIIT, high-intensity interval training; IPAQ MET, total metabolic equivalent of task accumulated; MEDAS, Mediterranean diet adherence score; MET HIGH, metabolic equivalent of task accumulated at high intensity; MET MOD, metabolic equivalent of task accumulated at moderate intensity; MET LOW, metabolic equivalent of task accumulated at low intensity. Values are mean change  $\Delta \pm$  SD.

<sup>a</sup>Significant difference ( $P < .05$ ) between AC and HIIT groups.

<sup>b</sup>Significant difference ( $P < .05$ ) between AC and low-volume HIIT.

**Figure 2.**

Frequencies of anxiety and depression categories at T1 (before) and T2 (after intervention) for the Hospital Anxiety and Depression Scale questionnaire assessed in each group of the INTERFARCT study (AC, attention control; LV HIIT, low-volume and high-intensity interval training; HV HIIT, high-volume and high-intensity interval training).



structured exercise program usually generates an insufficient total amount of PA.<sup>43</sup> In the present study, both HIIT exercise groups significantly decreased the amount of time spent on sedentary behavior and increased moderate-to-vigorous PA. These results are highly relevant because of the association between higher levels of moderate-to-vigorous PA and improvements in cardiorespiratory fitness with a lower prevalence of cardiovascular disease and risk factors.<sup>44</sup> However, once again, the efficiency of the low-volume HIIT program should be highlighted, being the most favorable in achieving better results reducing sedentary behaviors compared to high-volume HIIT. Previous investigations have already mentioned the compensatory effect of a high-volume exercise program with a reduction/increase of PA/

sedentary behavior, respectively; promoting, therefore, low-volume exercise programs to improve health-related outcomes.<sup>45</sup>

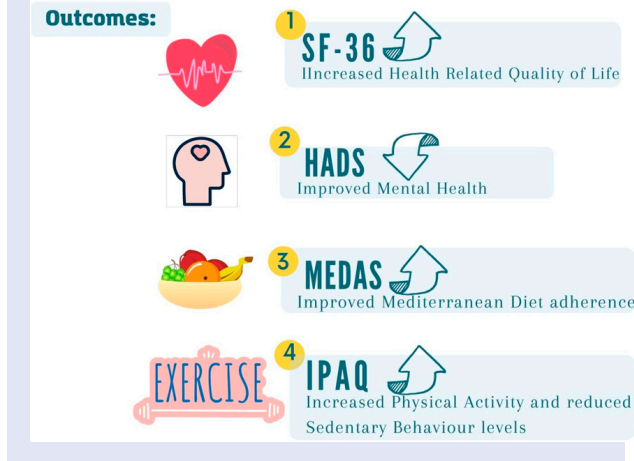
Finally, the present study confirms, as former investigations,<sup>4,46-48</sup> the close and beneficial relationships among changes in physical and mental components of HRQoL and a healthier lifestyle with better emotional health (less depressive and anxiety symptoms) after 16-weeks of HIIT exercise and MedDiet recommendation-based program. Therefore, including not only exercise but also diet/nutritional counseling will encourage preventive health behaviors (Figure 3).

Some limitations of the present study need to be recognized. First, the small sample ( $n = 80$ ), not reaching a priori statistical power for the study, and predominately male



**Figure 3.**

Main outcomes of the study.



(82%) and white non-Hispanic population limit the generalizability of the findings. Secondly, there was no long-term follow-up after the 16-week exercise training intervention with MedDiet recommendations to observe the adherence to the program and the relationship between changes in the outcomes. Finally, total MET levels and MET at moderate- and high-intensity activities obtained by the IPAQ questionnaire and not through more objective methods, could overestimate real PA levels performed, assuming that cardiac patients may have a reduced physical capacity.<sup>43</sup>

### Conclusion

This study showed the beneficial effects of 16-week aerobic HIIT interventions with MedDiet recommendations on most of the domains of HRQoL, along with reduced anxiety and depression symptoms and a healthier lifestyle in

patients after MI. Low-volume HIIT is a time-efficient adjuvant program for improving physical and mental health. Better emotional health is related to lower rates of sedentary behavior, and higher values of the physical component of HRQoL, metabolic expenditure, vigorous PA, and adherence to the MedDiet.

### Acknowledgments

The authors thank the participants for their commitment. Our special thanks to Rodrigo Gallardo and Tatiana Matajira as cardiologists of the project. This paper is in memoriam of Dr Juan Jose Goirienea, a brilliant person and researcher who supported the research and the project from the beginning.

### Author Contributions

All authors have read and approved the manuscript.

### Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: The trial was supported by the Santiago Apostol Hospital (Miranda de Ebro, Burgos, Spain) and the Department of Physical Education and Sport (University of the Basque Country, UPV/EHU).

### ORCID iDs

Jon A. Jayo-Montoya <https://orcid.org/0000-0001-8361-6051>  
 Borja Jurio-Iriarte <https://orcid.org/0000-0001-7050-2063>  
 Sara Maldonado-Martin <https://orcid.org/0000-0002-2622-5385>

### References

- Kaminsky LA, German C, Imboden M, Ozemek C, Peterman JE, Brubaker PH. The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022;70:8-15. doi:10.1016/j.pcad.2021.12.001
- Benetti M, de Araujo CLP, de Santos RZ. Cardiorespiratory fitness and quality of life at different exercise intensities after myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(3):399-404. doi:10.1590/s0066-782x2010005000089
- Martland R, Mondelli V, Gaughran F, Stubbs B. Can high-intensity interval training improve physical and mental health outcomes? A meta-review of 33 systematic reviews across the lifespan. *J Sports Sci*. 2020;38(4):430-469. doi:10.1080/02640414.2019.1706829
- Reed JL, Terada T, Cotie LM, Tulloch HE, Leenen FH, Mistura M, et al. The effects of high-intensity interval training, nordic walking and moderate-to-vigorous intensity continuous training on functional capacity, depression and quality of life in patients with coronary artery disease enrolled in cardiac rehabilitation: A randomized controlled trial (CRX study). *Prog Cardiovasc Dis*. 2022;70:73-83. doi:10.1016/j.pcad.2021.07.002
- Keech A, Holgate K, Fildes J, Indraratna P, Cummins L, Lewis H, et al. High-intensity interval training for patients with coronary artery disease: Finding the optimal balance. *Int J Cardiol*. 2020;298:8-14. doi:10.1016/j.ijcard.2019.09.060
- Jayo-Montoya JA, Maldonado-Martin S, Aispuru GR, Gorostegui-Anduaga I,

- Gallardo-Lobo R, Matajira-Chia T, et al. Low-volume high-intensity aerobic interval training is an efficient method to improve cardiorespiratory fitness after myocardial infarction: Pilot study from the interfact project. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(1):48-54. doi:10.1097/HCR.0000000000000453
7. Currie KD, Dubberley JB, McKelvie RS, MacDonald MJ. Low-volume, high-intensity interval training in patients with CAD. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(8):1436-1442. doi:10.1249/MSS.0b013e31828bbbd4
  8. Sultana RN, Sabag A, Keating SE, Johnson NA. The effect of low-volume high-intensity interval training on body composition and cardiorespiratory fitness: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2019;49(11):1687-1721. doi:10.1007/s40279-019-01167-w
  9. Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients.* 2021;13(6):2028. doi:10.3390/nu13062028
  10. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389
  11. Foxwell R, Morley C, Frizelle D. Illness perceptions, mood and quality of life: A systematic review of coronary heart disease patients. *J Psychosom Res.* 2013;75(3):211-222. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.05.003
  12. Brown DS, Thompson WW, Zack MM, Arnold SE, Barile JP. Associations between health-related quality of life and mortality in older adults. *Prev Sci.* 2015;16(1):21-30. doi:10.1007/s11121-013-0437-z
  13. Benyamini Y, Roziner I, Goldbourt U, Drory Y, Gerber Y. Depression and anxiety following myocardial infarction and their inverse associations with future health behaviors and quality of life. *Ann Behav Med.* 2013;46(3):310-321. doi:10.1007/s12160-013-9509-3
  14. Gustad LT, Laugsand LE, Janszky I, Dalen H, Bjerkeset O. Symptoms of anxiety and depression and risk of acute myocardial infarction: The HUNT 2 study. *Eur Heart J.* 2014;35(21):1394-1403. doi:10.1093/eurheartj/ehs387
  15. May HT, Horne BD, Knight S, Knowlton KU, Bair TL, Lappé DL, et al. The association of depression at any time to the risk of death following coronary artery disease diagnosis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2017;3(4):296-302. doi:10.1093/ehjqcco/qcx017
  16. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: A meta-analysis. *Psychosom Med.* 2004;66(6):814-822. doi:10.1097/01.psy.0000146294.82810.9c
  17. Popovic D, Bjelobr M, Tesic M, Semana S, Jayasinghe S, Hills AP, et al. Defining the importance of stress reduction in managing cardiovascular disease - the role of exercise. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022;70:84-93. doi:10.1016/j.pcad.2022.01.008
  18. Candelaria D, Randall S, Ladak L, Gallagher R. Health-related quality of life and exercise-based cardiac rehabilitation in contemporary acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res.* 2020;29(3):579-592. doi:10.1007/s11136-019-02338-y
  19. Zheng X, Zheng Y, Ma J, Zhang M, Zhang Y, Liu X, et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on anxiety and depression in patients with myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2019;48(1):1-7. doi:10.1016/j.hrtlng.2018.09.011
  20. McGregor G, Powell R, Kimani P, Underwood M. Does contemporary exercise-based cardiac rehabilitation improve quality of life for people with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(6):e036089. doi:10.1136/bmjopen-2019-036089
  21. Gomes-Neto M, Durães AR, Reis HFCD, Neves VR, Martinez BP, Carvalho VO. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(16):1696-1707. doi:10.1177/2047487317728370
  22. Maldonado-Martin S, Jayo-Montoya JA, Matajira-Chia T, Villar-Zabala B, Goirieta JJ, Aispuru GR. Effects of combined high-intensity aerobic interval training program and mediterranean diet recommendations after myocardial infarction (INTERFACT project): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):156. doi:10.1186/s13063-018-2529-3
  23. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Medicine.* 2010;7(3):e1000251. doi:10.1371/journal.pmed.1000251
  24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons LS, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551-2567. doi:10.1093/eurheartj/ehs184
  25. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-483.
  26. Alonso J, Prieto I, Ferrer M, Vilagut G, Broquetas JM, Roca J, et al. Testing the measurement properties of the spanish version of the SF-36 health survey among male patients with chronic obstructive pulmonary disease. quality of life in COPD study group. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):1087-1094. doi:10.1016/s0895-4356(98)00100-0
  27. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
  28. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the spanish version of the hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;107(3):216-221. doi:10.1034/j.1600-0447.2003.00062.x
  29. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing mediterranean diet adherence among older spanish men and women. *J Nutr.* 2011;141(6):1140-1145. doi:10.3945/jn.110.135566
  30. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr.* 2014;5(3):330S-336S. doi:10.3945/an.113.005389
  31. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE,

- et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):2003:1381-1395. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453
32. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the european association of preventive cardiology of the european society of cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(2):181-205. doi:10.1177/2047487319893035
  33. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: A practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol.* 2013;4: 863. doi:10.3389/fpsyg.2013.00863
  34. Hedges L, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis.* London, UK: Academic Press, Inc; 1985:369.
  35. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences,* Vol. 2. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
  36. Jayo-Montoya JA, Jurio-Iriarte B, Aispuru GR, Villar-Zabala B, Blanco-Guzman S, Maldonado-Martin S. Chronotropic responses to exercise and recovery in myocardial infarction patients taking  $\beta$ -blockers following aerobic high-intensity interval training: An interinfarct study. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2022;42(1):22-27. doi:10.1097/HCR.0000000000000607
  37. Delezie J, Handschin C. Endocrine crosstalk between skeletal muscle and the brain. *Front Neurol.* 2018;9:698. doi:10.3389/fneur.2018.00698
  38. Isaac AR, Lima-Filho RAS, Lourenco MV. How does the skeletal muscle communicate with the brain in health and disease? *Neuropharmacology.* 2021;197:108744. doi:10.1016/j.neuropharm.2021.108744
  39. Noites A, Pinto J, Freitas CP, Melo C, Albuquerque A, Teixeira M, et al. Effects of the mediterranean diet and exercise in subjects with coronary artery disease. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(11):655-664. doi:10.1016/j.repc.2015.05.004
  40. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the mediterranean diet: Insights from the PREDIMED study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(1):50-60. doi:10.1016/j.pcad.2015.04.005
  41. Gauci S, Young LM, Arnoldy L, Lassemillante A, Scholey A, Pipingas A. Dietary patterns in middle age: Effects on concurrent neurocognition and risk of age-related cognitive decline. *Nutr Rev.* 2022;80(5):1129-1159. doi:10.1093/nutrit/nuab047
  42. Cordwell A, McClure R, Villani A. Adherence to a mediterranean diet and health-related quality of life: A cross-sectional analysis of overweight and obese middle-aged and older adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Br J Nutr.* 2021;124(1):1-7. doi:10.1017/S0007114521002324
  43. Kaminsky LA, Brubaker PH, Guazzi M, Lavie CJ, Montoye AH, Sanderson BK, et al. Assessing physical activity as a core component in cardiac rehabilitation: A position statement of the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36(4):217-229. doi:10.1097/HCR.0000000000000191
  44. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circ Res.* 2019;124(5):799-815. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312669
  45. Santos VOA, Browne RAV, Souza DC, Matos VAF, Macêdo GAD, Farias-Junior LF, et al. Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise on physical activity and sedentary behavior levels in inactive obese males: A crossover trial. *J Sports Sci Med.* 2019;18(5): 390-398.
  46. Brubaker PH, Avis T, Rejeski WJ, Mihalko SE, Tucker WJ, Kitzman DW. Exercise training effects on the relationship of physical function and health-related quality of life among older heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020; 40(6):427-433. doi:10.1097/HCR.0000000000000507
  47. Korzeniowska-Kubacka I, Bilińska M, Piotrowska D, Stepnowska M, Piotrowicz R. The impact of exercise-only-based rehabilitation on depression and anxiety in patients after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2017;16(5):390-396. doi:10.1177/1474515116682123
  48. O'Neill CD, Vidal-Almela S, Terada T, Kamiya K, Tulloch HE, Pipe AL, et al. Sex and age differences in anxiety and depression levels before and after aerobic interval training in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2022; 42(1):15-21. doi:10.1097/HCR.0000000000000617

