

“Efectos del ejercicio interválico de alta intensidad en pacientes con infarto de miocardio. Una revisión de la literatura”

“Efectos do exercicio interválico de alta intensidade en pacientes con infarto de miocardio. Unha revisión da literatura”

“Effects of high-intensity interval exercise in patients with myocardial infarction. A review of the literature”

**Trabajo Fin de Grado.
Grado en Fisioterapia**

María Fernández Rodríguez

D.N.I: 34275107R

Tutora: Luz González Doniz

Junio de 2015

RESUMEN

Objetivo: Se pretende identificar los efectos del ejercicio interválico de alta intensidad en pacientes con infarto de miocardio.

Material y métodos: Se ha realizado una búsqueda entre los meses de marzo y abril de 2015, en las bases de datos Pubmed, Sportdiscus, Web of Science y Scopus. Después de la aplicación de criterios de inclusión y exclusión, se ha procedido a la selección y análisis de 15 artículos.

Resultados: En relación a la evidencia de los efectos del ejercicio interválico de alta intensidad hemos destacado 4 líneas principales. La primera, sobre los efectos en el consumo pico de oxígeno, apunta a un aumento del mismo tras el entrenamiento y este incremento es mayor tras el ejercicio de alta intensidad. La segunda, sobre la mejoría en la calidad de vida y biomarcadores sanguíneos, en algunos estudios se produce una mejoría de alguno de estos biomarcadores sin prácticamente diferencias en los grupos de intervención. Así mismo, se produce un incremento de la calidad de vida en la mayoría de los estudios y tampoco existen diferencias entre los grupos de entrenamiento. En tercer lugar, destacamos la seguridad de las sesiones de ejercicio en las que no se producen eventos cardiovasculares adversos graves. Por último, para la identificación de la sesión de alta intensidad más beneficiosa, al emplear la mayoría de los autores una modalidad muy similar no se observa que ninguna mejore de forma significativamente mayor al resto los ítems analizados anteriormente.

Conclusión: La evidencia disponible apunta a que el ejercicio interválico de alta intensidad mejora en mayor medida el consumo pico de oxígeno que otras intervenciones. De la misma forma, la calidad de vida también mejora independientemente del grupo de intervención. En el caso de la seguridad de los pacientes al realizar el entrenamiento, los estudios incluidos confirman esta seguridad en las sesiones. Por el contrario, se necesita de más estudios que muestren resultados más concluyentes en relación a los cambios de los biomarcadores sanguíneos de enfermedad cardiovascular y a la modalidad de alta intensidad más beneficiosa en la recuperación de los pacientes con IM.

Palabras clave: *rehabilitación, ejercicio, infarto de miocardio, enfermedad coronaria.*

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN	4 - 10
1.1. Tipo de trabajo	4
1.2. Motivación y fundamentación	4
1.3. Contextualización	4 - 10
1.3.1. Síndrome coronario agudo	4 - 8
1.3.1.1. Definición	4
1.3.1.2. Evaluación y diagnóstico	5 - 7
1.3.1.3. Epidemiología	7
1.3.1.4. Fisiopatología	7 - 8
1.3.1.5. Tratamiento	8
1.3.2. Ejercicio físico	8 - 10
1.3.2.1. Programa de entrenamiento	9
1.3.2.2. Prescripción de ejercicio físico	9 - 10
2. OBJETIVO PRINCIPAL	10
3. OBJETIVOS SECUNDARIOS	10 - 11
4. MATERIAL Y MÉTODOS	11 - 14
4.1. Bases de datos consultadas	11
4.2. Criterios de inclusión y exclusión	11 - 12
4.3. Estrategia de búsqueda	12 - 13
4.4. Algoritmo de la búsqueda	14
5. RESULTADOS	15 - 27
6. DISCUSIÓN	28 - 30
7. CONCLUSIÓN	31
8. BIBLIOGRAFÍA	32 - 34

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Tipo de trabajo

Revisión bibliográfica no sistemática.

1.2. Motivación y fundamentación

La rehabilitación cardiaca está presente hoy en día en el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio (IM), junto con el tratamiento farmacológico, quirúrgico y la modificación de los hábitos de vida. La importancia de la introducción del ejercicio pautado en estos pacientes, no solo en pacientes con IM, sino en prácticamente todas las patologías coronarias es hoy en día indudable, sabiéndose que reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad de estos pacientes^{1, 2, 3}.

Por ello, me propuse realizar esta revisión para conocer si el ejercicio interválico de alta intensidad en las sesiones de rehabilitación cardiaca obtiene mejores resultados que el entrenamiento a intensidades menores u otro tipo de intervenciones. Además, el propósito de esta revisión también es analizar los riesgos de incluir esta modalidad en la pauta de ejercicios que luego realizarán el resto de su vida de forma domiciliaria y conocer la modalidad de entrenamiento más efectiva para el tratamiento de estos pacientes.

1.3. Contextualización

1.3.1. Síndrome coronario agudo

1.3.1.1. Definición

El término síndrome coronario agudo (SCA) se emplea para describir multitud de situaciones en las que el aporte de sangre arterial al corazón sufre una interrupción u obstrucción repentina, habitualmente como proceso terminal de la evolución de una enfermedad vascular progresiva que afecta a una o varias de las ramas principales de la circulación arterial coronaria⁴.

El SCA engloba los dos tipos de isquemia/infarto de miocardio establecidos mediante la electrocardiografía: infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), la angina de pecho inestable y la enfermedad coronaria asociada a diversos trastornos metabólicos⁴.

1.3.1.2. Evaluación y diagnóstico

Anamnesis

Entre los síntomas cardinales de las cardiopatías se encuentran: la disnea, dolor o molestias en el tórax, cianosis, síncope, palpitaciones, edema, tos, hemoptisis y cansancio⁵.

Exploración física

En la exploración física del paciente se debe valorar el aspecto general, el tórax y abdomen, pulso venoso yugular, medición esfigmomanométrica de la presión arterial y el pulso arterial. Además debe realizar una exploración específica cardiaca donde se llevará a cabo la inspección y palpación del tórax y la auscultación cardiaca⁵.

Electrocardiografía

El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en reposo es la principal herramienta diagnóstica para la evaluación de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)⁶.

Las anomalías características del ECG características del SCASEST son la depresión del segmento ST o la elevación transitoria y cambios en la onda T. La presencia de elevación persistente del segmento ST (>20 min) apunta a un IAMCEST⁶.

Biomarcadores

Los métodos actuales para confirmar el SCA incluyen los análisis de biomarcadores en sangre para determinar enzimas y proteínas cardiacas, habitualmente la troponina cardiaca I y T (hs-cTnI, hs-cTnT), creatina quinasa-MB (CK-MB), mioglobina, proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, homocisteína, lipoproteínas, triglicéridos, péptido natriurético cerebral (BNP) o la fracción aminoterminal de su propéptido (NT-proBNP), etc^{4,6}.

La hiperglucemia en el momento del ingreso es un predictor importante de mortalidad e insuficiencia cardiaca incluso en pacientes no diabéticos. De forma similar, los recuentos elevados de células blancas o la disminución en el número de plaquetas en el momento del ingreso se asocian a un peor resultado clínico. La función renal alterada es un importante predictor independiente de la mortalidad a largo plazo en pacientes con SCA. La concentración sérica de creatinina es un indicador de la

función renal menos fiable que el aclaramiento de creatinina (ACr) o la tasa estimada de filtración glomerular^{4,6}.

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

El ejercicio constituye una prueba de esfuerzo fisiológico muy utilizada para poner al descubierto anomalías cardiovasculares que no se manifiestan en reposo. Se utiliza fundamentalmente para establecer un pronóstico y determinar la capacidad funcional, la probabilidad y la extensión de una enfermedad coronaria y los efectos del tratamiento⁷.

Técnicas de imagen no invasivas

Entre las técnicas de imagen no invasivas, la ecocardiografía es la modalidad más importante en el contexto agudo debido a su rapidez y su disponibilidad. Otras técnicas son la radiografía de tórax, la perfusión miocárdica nuclear, la resonancia magnética cardiovascular y la tomografía computarizada⁷.

Técnicas de imagen invasivas

Entre ellos se encuentran el cateterismo coronario y la angiografía coronaria, que proporciona una información única en cuanto a existencia y gravedad de la cardiopatía isquémica y, por lo tanto, sigue siendo la técnica de referencia⁷.

En 2013, el Tercer Grupo de Trabajo Global sobre el IM de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), la *American College of Cardiology Foundation* (ACCF), la *American Heart Association* (AHA) y la *World Heart Federation* (WHF) ha establecido los criterios de Infarto agudo de miocardio (IAM) que se muestran en la Figura 1⁸.

Figura 1. Criterios de IAM

- ❖ Detección de un aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardiacos (preferiblemente cTn) con al menos un valor por encima del p99 del LRS y con al menos uno de los siguientes: a) síntomas de isquemia; b) nuevos cambios significativos del segmento ST-T o nuevo BRIHH; c) aparición de ondas Q patológicas en el ECG; d) técnicas de imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en la movilidad de la pared; e) identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o la autopsia.
- ❖ Muerte cardiaca con síntomas de isquemia miocárdica y supuestas nuevas alteraciones isquémicas en el ECG o nuevo BRIHH.
- ❖ Se define el IM relacionado con ICP por la elevación de cTn en pacientes con valores basales normales (\leq p99 del LRS) o un aumento de los valores de cTn $> 20\%$ si los basales

son elevados y estables o descienden. Además, es necesario: a) síntomas de isquemia miocárdica; b) nuevos cambios isquémicos del ECG; c) hallazgos angiográficos coherentes a complicación del procedimiento, o d) detección por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared.

- ❖ La trombosis del stent asociada a IM si se detecta en la angiografía coronaria o la autopsia en el contexto de isquemia miocárdica y con un aumento o descenso de los biomarcadores cardíacos con al menos un valor > p99 del LRS.
- ❖ El IM relacionado con la CABG se define por la elevación de biomarcadores cardíacos en pacientes con valores basales de cTn normales (\leq p99 del LRS). Además, se considera diagnóstico de IM: a) nuevas ondas Q patológicas o nuevo BRIHH; b) nuevo injerto documentado angiográficamente o nueva oclusión de la arteria coronaria nativa, o c) pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en la movilidad de la pared.

BRIHH, bloqueo de rama izquierda del haz de His; CABG, cirugía de revascularización aortocoronaria; cTn, troponinas cardíacas; IAM, infarto agudo de miocardio; ICP, intervención coronaria percutánea; IM, infarto de miocardio; LRS, límite superior de referencia; p99, percentil 99. Adaptación de “*Definición de infarto de miocardio*” de Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. Revista Española de Cardiología. 2013; 66(02):132–132.

1.3.1.3. Epidemiología

Según datos del registro RECALCAR, en el año 2010, el 31,2% del total de fallecimientos en España se debió a las enfermedades cardiovasculares. A pesar de ello, España se encuentra entre los países europeos con una menor mortalidad por cardiopatía isquémica (CI) en ambos sexos⁹.

El SCASEST es más frecuente que el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SECACEST). La incidencia anual es de ~3/1.000 habitantes, pero varía entre países. La mortalidad hospitalaria es más elevada en pacientes con IAMCEST que entre los SCASEST (el 7% frente a un 3-5% respectivamente), pero a los 6 meses las tasas de mortalidad son muy similares en las dos condiciones (el 12% y el 13% respectivamente). El seguimiento a largo plazo ha demostrado que la tasa de muerte es 2 veces superior a los 4 años entre los pacientes con SCASEST que en los que tienen SCACEST, mostrándose una mortalidad aguda y a largo plazo del SCACEST^{6,10}.

1.3.1.4. Fisiopatología

La aterosclerosis y los procesos trombóticos asociados a la rotura de placas vulnerables son la principal causa de eventos cardiovasculares incluyendo los SCA¹⁰.

La acumulación de colesterol tiene un papel central en el proceso de aterogénesis. La primera etapa consiste en que, a causa de los factores de riesgo, el

endotelio aumenta su permeabilidad. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) penetra en la pared vascular se une a los proteoglicanos del espacio subendotelial y sufre oxidación. El colesterol oxidado es fagocitado por los macrófagos de la pared arterial y se desencadenan una serie de reacciones proinflamatorias. Se producen cambios con proliferación de células de músculo liso vascular (CML) y aparición de una cubierta fibrótica que protege el núcleo lipídico de la sangre. Cuando los macrófagos no pueden acumular más colesterol, inician el proceso de apoptosis, y liberan el colesterol y sustancias proinflamatorias lo cual hace a las lesiones más susceptibles a la erosión y la rotura^{11, 12,13}.

La rotura o ulceración de las placas inestables tiene como consecuencia la exposición de superficies procoagulantes y protrombóticas que provocan la activación de plaquetas y la formación de trombos, que pueden desencadenar complicaciones clínicas, o bien contribuir al crecimiento de la placa de forma asintomática^{11, 12,13}.

1.3.1.5. Tratamiento

El tratamiento integral de la CI tiene cinco aspectos: 1. Identificación y tratamiento de las enfermedades asociadas que pueden precipitar o empeorar la angina y la isquemia; 2. Reducción de los factores de riesgo coronario; 3. Aplicación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para la prevención secundaria, con atención particular a ajustes del estilo de vida; 4. Tratamiento farmacológico de la angina, y 5. Revascularización con una intervención coronaria percutánea^{1, 14}.

1.3.2. Ejercicio físico

El rol del ejercicio físico (EF) en sujetos con IAM es clave en la rehabilitación de estos pacientes. Está demostrado que se asocia con una reducción en la mortalidad de hasta un 41%, menos IAM recurrentes, menor progresión de la enfermedad de las arterias coronarias y un 32% menos de hospitalizaciones. Además de esto, se ha demostrado una mejora en las mediciones de la capacidad y tolerancia al ejercicio, aspectos psicosociales como la depresión, ansiedad y escalas de calidad de vida después de la participación en rehabilitación cardiaca. De esta forma, los pacientes suelen adherirse mejor a las recomendaciones sobre los factores de riesgo^{1, 2, 3}.

1.3.2.1. Programa de entrenamiento

Los programas de entrenamiento descritos incluyen tres fases:

Fase de calentamiento

Esta fase debe tener una duración de 10-15 minutos y debe incluir ejercicios dinámicos de bajo nivel, así como de estiramiento para flexibilizar el sistema osteomuscular y otras actividades cardiorrespiratorias ligeras^{15, 16}.

Fase aeróbica o de resistencia

Es a continuación de la fase de calentamiento y se basa en las recomendaciones incluidas en los principios fundamentales del EF de pacientes cardiopatas, como intensidad, duración, frecuencia y tipo de ejercicio^{15, 16}.

Fase de enfriamiento

La fase de enfriamiento debe tener una duración de 5-10 minutos y por lo general incluye ejercicios dinámicos de baja intensidad y caminatas lentas^{15, 16}.

1.3.2.2. Prescripción de ejercicio físico

La prescripción de ejercicio físico implica cuatro factores: modalidades, frecuencia, duración e intensidad de la actividad.

Modalidades de entrenamiento

- Entrenamiento continuo de resistencia: se realiza a una intensidad constante caracterizado por un ejercicio submáximo prolongado (de 20 a 60 minutos de duración)^{16, 18}.
- Entrenamiento de resistencia interválico: el entrenamiento interválico puede ser definido como intervalos de corta duración a alta intensidad separados por periodos de recuperación activa de baja intensidad. El programa de entrenamiento más usado consiste en 10 minutos de calentamiento seguido de 4 intervalos de 4 minutos al 85-95% de la frecuencia cardiaca (FC) pico con pausas activas de 3 minutos al ~70% de la FC pico^{16, 18}.
- Entrenamiento de fuerza: se realiza para fortalecimiento muscular con pequeñas pesas, bandas elásticas, etc^{16, 18}.

Intensidad

La prescripción de la intensidad de ejercicio aeróbico debe ser individualizada y se basará en los resultados del test de esfuerzo, características del individuo y grado de entrenamiento previo. En la Tabla 1 se clasifica la intensidad del ejercicio¹⁷.

Tabla 1. Clasificación de la intensidad relativa de ejercicio de la ACSM

	%FC de reserva o VO ₂ R	%VO ₂ pico	%FC pico	Escala Borg
Ligera	29-39	25-44	35-54	10-11
Moderada	40-59	45-59	55-69	12-13
Alta	60-84	60-84	70-89	14-16
Muy Alta	≥85	≥85	≥90	17-19
Máxima	100	100	100	20

ACSM, American College of Sports Medicine; FC, frecuencia cardiaca; VO₂R, consumo pico de oxígeno de reserva; VO₂pico, consumo pico de oxígeno.

Adaptación de "ACSM Classification of Exercise Relative Intensity" de Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, 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 Jun; 20(3):442–67.

Duración

La duración de la fase aeróbica de los ejercicios generalmente recomendada es de 20-60 min. La sesión de EF puede incluir actividad física aeróbica continua o intermitente, lo que puede determinar la duración total de la sesión requerida¹⁵⁻¹⁶.

Frecuencia

La frecuencia de ejercicios físicos que se suele indicar a pacientes cardiopatas como parte de un programa de EF es de tres a cinco veces por semana¹⁵⁻¹⁶.

2. OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar los efectos que tiene el ejercicio interválico de alta intensidad en los pacientes que sufren IM.

3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar la evidencia del ejercicio interválico de alta intensidad en los marcadores ventilatorios (especialmente el consumo pico de oxígeno) en los pacientes con IM.
- Determinar la evidencia en las variaciones de la calidad de vida y biomarcadores sanguíneos de enfermedad cardiovascular tras el entrenamiento de alta intensidad en pacientes con IM.

- Evaluar la seguridad de las sesiones de alta intensidad en pacientes con IM.
- Determinar qué modalidad de entrenamiento de alta intensidad es más efectivo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Bases de datos consultadas

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en las siguientes bases de datos:

- ✓ Pubmed.
- ✓ Scopus.
- ✓ Sportdiscus.
- ✓ Web of Science.

4.2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Artículos que bien en el título o bien en el resumen incluyan términos relacionados con el ejercicio interválico de alta intensidad y el infarto de miocardio o enfermedad coronaria.
- Artículos que estén escritos en inglés o castellano.
- Tipo de publicación: ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, ensayos controlados aleatorizados.
- Artículos que hayan sido publicados entre el 01/01/2010 hasta la actualidad (últimos cinco años).

Criterios de exclusión:

- Tipo de publicación diferente a: ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, ensayos controlados aleatorizados.
- Artículos que en el título o el resumen se hiciese referencia exclusivamente a otras patologías coronarias diferentes a la isquemia miocárdica.
- Artículos publicados en revistas no indexadas en el ISI Journal Citation Report.
- Aquellos artículos que, una vez leídos, no incluyan a pacientes con infarto de miocardio.

- Aquellos artículos que, una vez leídos, no respondan a los objetivos de esta revisión.

4.3. Estrategia de búsqueda

Fechas de búsqueda:

Las búsquedas fueron realizadas durante los meses de Marzo y Abril de 2015.

En el mes de mayo de 2015 se ha realizado una actualización de los resultados en las mismas bases de datos y bajo los mismos criterios de búsqueda.

Palabras clave y sintaxis de búsqueda:

A continuación se especifican las palabras clave empleadas y la sintaxis de búsqueda, en función de la base de datos utilizada.

Pubmed:

Palabras clave y cuadro de búsqueda	Resultados totales	Artículos incluidos	Artículos excluidos
(((((("Coronary Disease"[Mesh]) OR "Myocardial Infarction"[Mesh])) AND (("Exercise"[Mesh]) OR "Rehabilitation"[Mesh])))	815	11	804

Sportdiscus:

Palabras clave y cuadro de búsqueda	Resultados totales	Artículos incluidos	Artículos excluidos
Heart disease OR myocardial infarction AND interval training	27	1	26

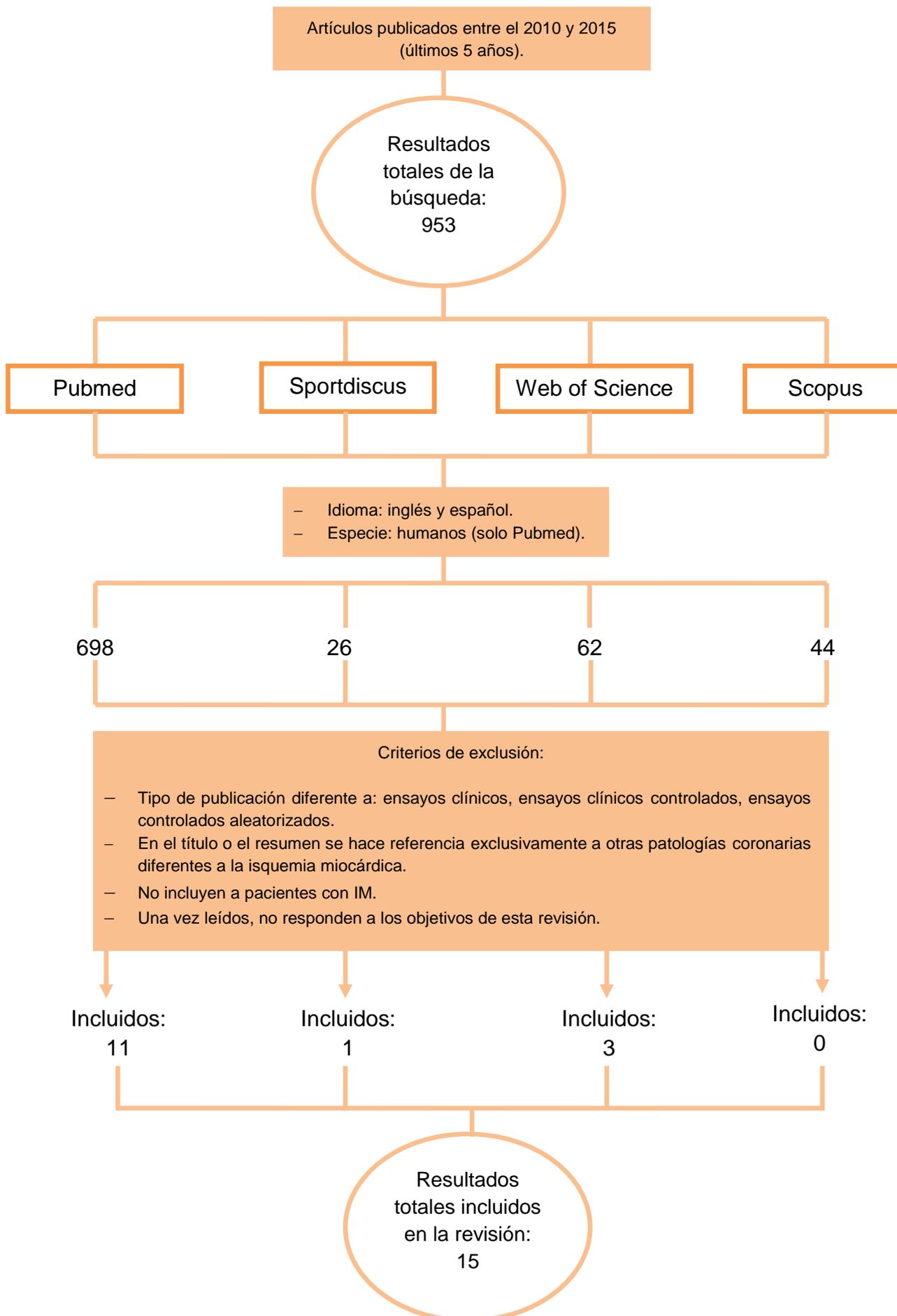
Web of Science:

Palabras clave y cuadro de búsqueda	Resultados totales	Artículos incluidos	Artículos excluidos
“Heart disease” OR “myocardial infarction” AND “interval training”	64	3	61

Scopus:

Palabras clave y cuadro de búsqueda	Resultados totales	Artículos incluidos	Artículos excluidos
“Heart disease” OR “myocardial infarction” AND “interval training”	47	0	47

4.4. Figura 2. Algoritmo de la búsqueda



5. RESULTADOS

Con la estrategia de búsqueda aplicada hemos identificado un total de 953 referencias. Tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión se eligieron finalmente 15 ensayos clínicos.

En la Tabla 2 que se expone posteriormente se describen los aspectos más relevantes de cada uno de los artículos incluidos, como son el autor, título, ISI Journal Citation Report, descripción del estudio, mediciones, intervención y resultados.

A continuación se describe la metodología y los principales resultados de los estudios identificados:

- ✓ En cuanto al tipo de estudios todos son ensayos controlados aleatorizados.
- ✓ Según la escala Oxford¹⁹ todos los estudios incluidos en esta revisión presentan un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1b ya que se tratan de ensayos controlados aleatorizados individuales (con intervalos de confianza estrechos).
- ✓ La media del factor de impacto de las revistas donde fueron publicados los artículos es de 4.076, en un rango de 1.219 a 14.948.
- ✓ La duración de los estudio varió entre la realización de una única sesión hasta 12 meses, siendo las 12 semanas la duración más frecuente.
- ✓ Las sesiones por semana de entrenamiento de alta intensidad varían desde la realización de una única sesión hasta 3 sesiones por semana, siendo las 3 sesiones por semana la frecuencia más empleada.
- ✓ El total de los individuos analizados en los estudios es de 720.846, con un rango entre los 18 y los 4.846 participantes.
- ✓ La media de edad de los participantes fue de 60.7 años (con un rango entre los 57.2 y 65 años).
- ✓ Las medidas de resultado más frecuentemente evaluadas han sido:
 - El consumo de oxígeno pico (VO_{2pico}) (Moholdt et al ²⁰; Kim et al ²²; Cardozo et al ²³; Keteyian et al ²⁴; Guiraud et al ²⁵; Moholdt et al ²⁶; Conraads et al ²⁷; Madssen et al ²⁸; Madssen et al ²⁹; Aamot et al ³⁰; Currie et al ³¹; Helgerud et al ³²; Guiraud et al ³³; Olsen et al ³⁴).
 - La FC en reposo y recuperación (1 minuto) (Moholdt et al ²⁰; Kim et al ²²; Cardozo et al ²³; Keteyian et al ²⁴; Moholdt et al ²⁶; Conraads et al ²⁷; Madssen et al ²⁸; Madssen et al ²⁹; Aamot et al ³⁰; Currie et al ³¹; Helgerud et al ³²; Guiraud et al ³³; Olsen et al ³⁴).

- La calidad de vida medida con el health-related quality of life (HRQoL) (Moholdt et al ²⁰; Moholdt et al ²⁶; Conraads et al ²⁷; Madssen et al ²⁸; Madssen et al ²⁹; Aamot et al ³⁰; Helgerud et al ³²).
- Los biomarcadores sanguíneos de enfermedad cardiovascular (Moholdt et al ²⁰; Kim et al ²²; Moholdt et al ²⁶; Conraads et al ²⁷; Madssen et al ²⁹).
- La aparición de eventos cardiovasculares adversos durante las sesiones (Rognmo et al ²¹; Kim et al ²²; Cardozo et al ²³; Guiraud et al ²⁵; Moholdt et al ²⁶; Conraads et al ²⁷; Madssen et al ²⁸; Madssen et al ²⁹; Aamot et al ³⁰; Guiraud et al ³³).
- La percepción de esfuerzo medida con la escala Borg (Cardozo et al ²³; Keteyian et al ²⁴; Guiraud et al ²⁵; Moholdt et al ²⁶; Helgerud et al ³²; Guiraud et al ³³).

Otras medidas utilizadas de forma frecuente han sido el pulso de oxígeno (O₂P), el cociente respiratorio (RER), la dilatación mediada por el flujo (FMD), la ventilación minuto (VE) y la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD) .

Los principales resultados de los estudios son:

- Moholdt et al ²⁰ compara la alta intensidad con la atención habitual que reciben los pacientes que sufren IAM. En cuanto a la prescripción de ejercicio, el grupo de entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) realiza 8 minutos (min) de calentamiento, seguido de 4 intervalos de 4 min al 85-95% de la frecuencia cardiaca máxima (FCM), con pausas activas de 3 min al 70% de la FCM y 5 min de vuelta a la calma. El grupo de atención habitual lleva a cabo 10 min de calentamiento, 35 min de ejercicio aeróbico y 5 min de enfriamiento. Finalmente, concluyen que el HIIT es más efectivo en el incremento del VO_{2pico} y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que la rehabilitación convencional. Además, se observa una correlación positiva moderada entre la FC en el ejercicio y el VO_{2pico} en el grupo HIIT.
- El objetivo de Rognmo et al ²¹ es evaluar el riesgo de que ocurra un evento cardiovascular adverso durante la práctica de ejercicio de alta y moderada intensidad. En el caso del grupo HIIT comienzan la sesión con 10 min de calentamiento al 60-70% de la FC pico antes de realizar 4 intervalos de 4 min al 85-95% de la FC pico, separados por pausas activas al 50-70% de la FC pico. En el grupo de entrenamiento a intensidad moderada (MCT) se mantienen a ≤70% de la FC pico. Los resultados indican que las tasas de

eventos cardiovasculares durante el MCT es 1 por 129.456 horas y 1 por 23.182 horas en el HIIT.

- En este estudio, en el que comparan la alta y moderada intensidad, Kim et al ²² solo incluye a pacientes con IM con stent liberador de fármacos. Las sesiones del grupo HIIT comienzan con 10 min de calentamiento al 50-70% de la FC de recuperación seguido de 4 intervalos de 4 min al 85-95% de la FC de recuperación, con 3 pausas activas de 3 min al 50-70% de la FC de recuperación y 10 min de enfriamiento a la misma intensidad. El grupo MCT lleva a cabo 10 min de calentamiento seguido de 25 min al 70-85% de la FC de recuperación y 10 min de enfriamiento. Observan que, tras tan solo 6 semanas de rehabilitación cardiaca, el HIIT y MCT consiguen incrementos en el $VO_{2\text{pico}}$ siendo significativamente mayor en el HIIT. En el caso de la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), FC de recuperación, LDL y eventos adversos cardiovasculares, ambos entrenamientos son efectivos sin diferencias significativas entre ellos.
- Cardozo et al ²³ además de comparar el entrenamiento de intensidad moderada y alta incluye un grupo control que no realiza ningún tipo de ejercicio pautado. En el caso del HIIT las intensidades varían entre el 90% y el 60% de la FC pico y son alternadas cada 2 min. En el MCT la intensidad se mantiene al 70-75% de la FC pico. Analizan además de marcadores de eficacia cardiaca, marcadores de eficacia ventilatoria y encuentran cambios en el $VO_{2\text{pico}}$ y O_2P que se incrementan en el grupo de alta intensidad, se mantienen estables en el de moderada intensidad y disminuyen en el grupo control. Tampoco se producen eventos cardiovasculares adversos.
- Igualmente, Keteyian et al ²⁴ comparan el HIIT con el MCT. El grupo de alta intensidad comienza con 5 min de calentamiento seguido de un periodo de 3 min al 60-70% de la FC de reserva que se repetirá entre los 4 intervalos de 4 min al 80-90% de la FC de reserva. El MCT en cambio, realiza 5 min de calentamiento, 30 min al 60-80% de la FC de reserva y 5 min de enfriamiento. Los resultados muestran que el $VO_{2\text{pico}}$ mejora en mayor medida en el HIIT que en el MCT durante el ejercicio submáximo y durante las sesiones, mientras que en las mediciones en reposo no se encuentran diferencias en ninguno de los grupos.
- Guiraud et al ²⁵ evalúan las respuestas cardiopulmonares a cuatro modalidades distintas de HIIT. En este caso, todos los pacientes realizan una sesión de cada una de las modalidades de HIIT. Todas comienzan con un calentamiento de 5 min al 50% de la potencia aeróbica máxima (MAP) seguido por 5 min de

recuperación pasiva. Los intervalos consisten en 3 series al 80% de la MAP separadas por 1 min de recuperación activa. La duración de los intervalos es diferente en cada modalidad (15 s en los modos A y B y 60 s para el C y D) así como el tipo de recuperación (0% del MAP en los modos A y C y 50% del MAP en los modos B y D). Observan que las modalidades con recuperación pasiva tienen un tiempo de agotamiento mayor, siendo el tiempo que tardan en llegar a un consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) y la seguridad similar en los cuatro modos.

- Moholdt et al ²⁶ valoran el entrenamiento de alta intensidad domiciliario en comparación al entrenamiento en clínica. En este caso, el grupo domiciliario recibe instrucciones de cómo realizar el ejercicio, que consiste en 10 min de calentamiento seguido de 4 intervalos de 4 min al 85-95% de la FCM separados por pausas activas al 70% de la FCM durante 3 min. El grupo de entrenamiento en clínica realiza 4 sesiones a baja intensidad, 16 a moderada intensidad y 10 a alta intensidad y no reciben información sobre cómo realizar el ejercicio. En los resultados no encuentran diferencias significativas aumentando por igual en ambos grupos el VO_{2pico} , FC de recuperación, la calidad de vida y la hemoglobina glicosilada (HbA1c). No se producen eventos cardiacos adversos.
- El estudio con mayor número de participantes es realizado por Conraads et al ²⁷, comparando el HIIT con el MCT. De forma similar a otros estudio, el grupo HIIT realiza un calentamiento de 10 min (50-60% FC pico) y 4 intervalos de 4 min al 90-95% de la FC pico con pausas activas de 3 min al 50-70% de la FC pico. Por otro lado, el MCT maneja intensidades entre el 70-75% de la FC pico. Sin embargo, no encuentran diferencias significativas entre ambas intervenciones mejorando ambas el VO_{2pico} y las medidas secundarias, como la carga de trabajo, la O_2P , la FC pico, las HDL, la PAD, la hs-CRP, el HRQoL y no se presentan complicaciones cardiacas durante el entrenamiento.
- En cuanto a la regresión de la placa aterotamosa y sus características Madssen et al ²⁸ lo comparan en ambos grupos, HIIT y MCT. El ejercicio de alta intensidad consiste en 10 min de calentamiento seguido de 4 intervalos de 4 min al 85-95% de la FC pico con pausas activas de 3 min al 70% de la FC pico entre los intervalos y hasta finalizar. En el MCT llevan a cabo 46 min al 70% de la FC pico. Los resultados muestran que el núcleo necrótico y la placa ateromatosa disminuyen en los dos tipos de entrenamiento sin diferencias significativas entre ellos y tan solo el VO_{2pico} aumenta tras el programa HIIT.

No experimentan eventos cardiovasculares y una minoría de las lesiones cambiaron en términos de placa vulnerable al finalizar el estudio.

- Para evaluar el HIIT domiciliario Madssen et al ²⁹ prescriben ejercicio durante 12 meses con una sesión mensual supervisada y lo compara con un grupo control, al que incentivan para que realice actividad física pero no recibe instrucciones de cómo realizarla. El grupo de intervención recibe un programa domiciliario escrito de HIIT y asisten a una sesión de ejercicio supervisado mensual. Consiste en 8-10 min de calentamiento seguido de 4 intervalos de 4 min al 85-95% de la FCM con pausas activas de 3 min al 70% de la FCM. En este caso, el VO_{2pico} , no se modifica en ninguno de los grupos y no se experimentan problemas cardiacos durante las sesiones.
- Aamot et al ³⁰ evalúan tres modalidades distintas de realización de HIIT dos de ellas supervisadas y una domiciliaria. Las sesiones comienzan con 10 min de calentamiento al 50-70% de la FC pico, y continúa con 4 intervalos de 4 min al 85-95% de la FC pico separados por pausas activas de 4 min al 70% de la FC pico. Se obtienen resultados similares en los tres grupos, solo el VO_{2pico} y la cantidad de actividad física realizada es mayor en las sesiones supervisadas que en la domiciliaria y no se producen eventos cardiovasculares adversos en ninguna de las sesiones.
- Currie et al ³¹ comparan también la alta y moderada intensidad, pero en este estudio el HIIT realiza intervalos de 1 min al 89% de la potencia pico (PPO) separados por 1 min al 10% de la PPO, aumentando la carga de trabajo cada 4 semanas. El MCT trabaja a una intensidad del 58% de la PPO, realizando ambos grupos un calentamiento de 10-15 min y enfriamiento. Observan que el VO_{2pico} , VO_2 , PPO y FMD aumentan en ambos grupos sin diferencias entre ellos.
- La comparación entre el HIIT con el trabajo de fuerza en piernas la realizan Helgerud et al ³². El grupo HIIT lleva a cabo 30 sesiones de 5 min de calentamiento, seguido de 4 intervalos de 4 min al 85-95% de la FC pico (en los 2 últimos min) con pausas activas de 3 min al 60-70% de la FC pico y 5 min de enfriamiento. El grupo de entrenamiento de fuerza máxima (MST) realiza 24 sesiones que consisten en 4 series de 4 repeticiones de prensa de piernas (al 85-95% de 1 RM). Tras el estudio, se produce un aumento del VO_{2pico} , la escala Borg y la función cardiaca en el HIIT y los niveles de lactato, la VE y la fuerza máxima en piernas en el entrenamiento de fuerza.
- Guiraud et al ³³ evalúan las respuestas agudas al HIIT y MCT con tan solo la realización de una sesión de cada tipo de modalidad. El grupo MCT llega a una

intensidad del 70% del PPO. En cuanto al HIIT, llevan a cabo 10 min de calentamiento al 50% del PPO, seguido de dos sets de 10 min de intervalos de 15 segundos al 100% del PPO con pausas pasivas de 15 segundos y terminan con 5 min de enfriamiento. Observan que ambas modalidades son equivalentes en términos de energía consumida, teniendo una percepción del esfuerzo menor en el HIIT y sin eventos cardiovasculares adversos asociados durante las sesiones.

- Olsen et al ³⁴ examinan la dieta baja en calorías (LED) y el HIIT. En el HIIT realizan sesiones de 38 min en los que 16 min son de ejercicio al 85-90% del $VO_{2\text{pico}}$ y el grupo LED solo consume 800-1000 kilocalorías por día. Demuestran que tanto la dieta baja en calorías como el HIIT mejoran la función vascular en enfermos coronarios y el $VO_{2\text{pico}}$ aumenta tras el entrenamiento de alta intensidad sin diferencias en las mediciones de función vascular periférica en ninguno de los grupos.

Tabla 2. Descripción de los ensayos clínicos

Referencia	Título	ISI Journal Citation Report	Descripción del estudio	Mediciones e Intervención	Resultados
Moholdt et al ²⁰	Aerobic interval training increases peak oxygen uptake more than usual care exercise training in myocardial infarction patients: a randomized controlled study.	Factor de impacto: 2.180	Estudio controlado aleatorizado. <u>Duración:</u> 2 veces por semana durante 12 semanas. <u>Participantes:</u> 89 pacientes que sufren IAM de 2 a 12 semanas antes del estudio. <u>Media de edad:</u> 57.2 años.	<u>Medida primaria:</u> VO _{2pico} . <u>Otras medidas:</u> FMD, biomarcadores sanguíneos de ECV, HRQoL, FC en reposo y recuperación. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: HIIT (n=30) y grupo de atención habitual (n=59).	<ul style="list-style-type: none"> El VO_{2pico} aumenta en ambos grupos, siendo del 7.5% en el entrenamiento aeróbico habitual y del 14% en el HIIT (P=0.002). En el grupo HIIT hubo un incremento en las HDL (P=0.024). El FMD aumenta en ambos grupos sin diferencias entre ellos. Al analizar los dos grupos por separado se observó una correlación positiva moderada entre la FC en el ejercicio y el VO_{2pico} en el grupo HIIT.
Rognmo et al ²¹	Cardiovascular risk of high-versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients.	Factor de impacto: 14.948	Estudio controlado aleatorizado cruzado. <u>Duración:</u> 129.456 horas de MCT y 46.364 horas de HIIT. <u>Participantes:</u> 4.846 pacientes con enfermedades coronarias. <u>Media de edad:</u> 57.8 años.	Se evalúa la aparición de eventos cardiovasculares durante las sesiones. Todos los pacientes realizaban los dos tipos de entrenamiento: HIIT y MCT.	<ul style="list-style-type: none"> Las incidencias durante las sesiones fueron un fallo cardíaco y muerte del paciente en una sesión de MCT y dos paros cardíacos sin muerte en el HIIT. Las tasas de eventos cardiovasculares durante el MCT es 1 por 129.456 y 1 por 23.182 horas en el HIIT. Ambos tipos de ejercicio representan un bajo riesgo en la aparición de eventos cardiovasculares.

Kim et al ²²	Effect of high interval training in acute myocardial infarction patients with Drug-Eluting Stent.	Factor de impacto: 2.012	de Estudio controlado aleatorizado. <u>Duración:</u> 3 días por semana durante 6 semanas. <u>Participantes:</u> 28 pacientes con IAM con stent liberador de fármacos intervenidos hace tres semanas. <u>Media de edad:</u> 58.6 años.	<u>Prueba de esfuerzo:</u> VO _{2pico} , FC pico, FC en reposo, FC de recuperación (1min), MVO ₂ , RER. <u>Biomarcadores:</u> HDL, LDL, TG y hs-CRP. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: HIIT (n=14) y MCT (n=14).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ambos grupos muestran un aumento en la FC de recuperación así como un descenso significativo en los niveles de LDL y hs-CRP. ▪ El VO_{2pico} aumenta en ambos grupos pero de forma más significativa en el HIIT (P=0.021). ▪ No se produce eventos cardiovasculares en el programa de entrenamiento.
Cardozo et al ²³	Effects of high intensity interval versus moderate continuous training on markers of ventilator and cardiac efficiency in coronary heart disease patients.	Factor de impacto: 1.219	de Estudio controlado aleatorizado. <u>Duración:</u> 3 veces por semana durante 16 semanas. <u>Participantes:</u> 71 individuos con EAC. <u>Media de edad:</u> 60.67 años.	<u>Las mediciones se realizan antes de iniciar y al finalizar el estudio.</u> <u>Prueba de esfuerzo:</u> VE, VO _{2pico} , O ₂ P, OUES, VE/VCO ₂ , RER, FC, PAS, PAD, esfuerzo percibido (escala Borg). <u>Umbral ventilatorio:</u> VE, VO ₂ , O ₂ P. Los pacientes fueron divididos en tres grupos: HIIT (n=23), MCT (n=24) y grupo control (n=24).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El VO_{2pico} y el O₂P disminuyen en el grupo control, se incrementan en el HIIT y se mantienen estables en el MCT (P=0.04, P=0.05 respectivamente). ▪ Las mediciones de la eficacia ventilatoria no se ven afectadas en ninguno de los grupos. ▪ No ocurren eventos adversos durante las sesiones.
Keteyian et al ²⁴	Greater improvement in cardiorespiratory fitness higher-intensity interval training in the standard cardiac rehabilitation setting.	Factor de impacto: 1.679	de Estudio controlado aleatorizado. <u>Duración:</u> 3 sesiones por semana hasta 29 sesiones. <u>Participantes:</u> 28 individuos que acuden a rehabilitación cardiaca a uno de los	<u>En reposo:</u> FC, PAS, PAD. <u>Ejercicio submáximo:</u> FC, VO _{2pico} . <u>Ejercicio pico:</u> duración, FC pico, PAS, PAD, VO _{2pico} , O ₂ P, RER, VE/VCO ₂ , FC de recuperación (1 min), esfuerzo percibido (escala Borg). Los pacientes se dividen en dos grupos: HIIT (n=15) y MCT (n=13).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No se observan diferencias en ningún grupo en las mediciones en reposo al finalizar el estudio ni eventos cardiacos adversos. ▪ La FC durante el ejercicio submáximo disminuye en ambos grupos sin diferencias entre ellos. ▪ Durante el ejercicio submáximo el aumento del VO_{2pico} fue significativamente

				centros asociados. <u>Media de edad:</u> 59 años.	mayor en el grupo HIIT (P=0.033) así como durante el ejercicio pico (P=0.05).
Guiraud et al ²⁵	Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease.	Factor de impacto: 2.298	de	Estudio controlado aleatorizado paralelo. <u>Duración:</u> las sesiones se realizaban con 72 horas de separación durante 3 semanas. <u>Participantes:</u> 19 individuos con enfermedad cardíaca estable. <u>Media de edad:</u> 65 años.	<p><u>Prueba de esfuerzo:</u> VO_{2pico}, METs, MAP, FC en reposo, máxima de reserva y de recuperación (1min), PAS, PAS máxima.</p> <p><u>Respuestas a las cuatro modalidades:</u> Tiempo hasta el agotamiento, tiempo hasta llegar al 95%, 90% y 80% de la VO_{2pico}, esfuerzo percibido (escala Borg), angina, depresión-ST, número de pacientes a los 35 min. Realizan una sesión de cada una de las modalidades de HIIT: modos A,B, C y D.</p> <ul style="list-style-type: none"> El 63% de los integrantes del modo A fueron capaces de completar la sesión frente al 16, 42 y 0% de los modos B, C y D respectivamente. El tiempo de agotamiento es mayor en los modos (A y C) en los que la recuperación es pasiva. El 68%, 89%, 79% y 73% de los sujetos en los modos A, B, C y D alcanzan el VO_{2pico}. El 3% de los individuos en las cuatro modalidades experimentan una depresión del segmento ST y angina que se resuelve durante la recuperación (modos A y C).
Moholdt et al ²⁶	Home-based aerobic interval training improves peak oxygen uptake equal to residential cardiac rehabilitation: a randomized, controlled trial.	Factor de impacto: 3.534	de	Estudio controlado aleatorizado. <u>Duración:</u> 30 sesiones (clínica) y 3 sesiones a la semana durante 6 meses (domiciliario). <u>Participantes:</u> 26 individuos con bypass de la arteria coronaria. <u>Media de edad:</u> 63 años.	<p><u>Prueba de esfuerzo:</u> VO_{2pico}, RER, FC de recuperación (1min), esfuerzo percibido (escala Borg). HRQoL.</p> <p><u>Marcadores sanguíneos:</u> HDL, TG, colesterol, ferritina, glucosa, HbA1c.</p> <p>Los pacientes fueron divididos en dos grupos: grupo de entrenamiento en domicilio (n=12) y grupo de entrenamiento en clínica (n=14).</p> <ul style="list-style-type: none"> El VO_{2pico}, HRQoL y la HbA1c aumentan significativamente en ambos grupos sin diferencias entre ambos. La FC de recuperación aumenta en ambos grupos pero no hay diferencias significativas entre ellos. El grupo de entrenamiento en clínica aumenta los niveles de colesterol HDL comparado con el grupo domiciliario (P=0.04). No se experimentan eventos cardiacos adversos durante las sesiones.

Conraads et al ²⁷	Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The SAINTEX-CAD study.	Factor de impacto: 6.175	de Estudio controlado, longitudinal, aleatorizado, prospectivo. <u>Duración:</u> 3 sesiones semanales durante 12 semanas. <u>Participantes:</u> 174 participantes con EAC. <u>Media de edad:</u> 58.4 años.	<u>Medida primaria:</u> VO _{2pico} . <u>Medidas secundarias:</u> Carga de trabajo, FC, RER, O ₂ P, FMD, factores de riesgo cardiovasculares, HRQoL y seguridad. Los individuos fueron divididos en dos grupos: HIIT (n=85) y MCT (n=87).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El VO_{2pico}, carga de trabajo, FC pico, O₂P, la FMD y el HRQoL aumentan en ambos grupos sin diferencias significativas entre ellos. ▪ El HDL y el colesterol total aumentan y la PAD y hs-CRP disminuyen en ambos grupos sin diferencias significativas entre ellos. ▪ No se experimentaron eventos adversos durante la realización de las sesiones.
Madssen et al ²⁸	Coronary atheroma regression and plaque characteristics assessed by grayscale and radiofrequency intravascular ultrasound after aerobic exercise.	Factor de impacto: 3.425	de Estudio controlado aleatorizado, abierto, paralelo, en un solo centro. <u>Duración:</u> 3 sesiones por semana durante 12 semanas. <u>Participantes:</u> 36 pacientes con implatación de stent intracoronario. <u>Media de edad:</u> 58 años.	<u>Variables cardiorespiratorias:</u> FC pico, en reposo y de recuperación (1min), VO _{2pico} , RER, esfuerzo percibido (escala Borg). <u>Grayscale e IVUS:</u> segmentos proximales y distales al stent: área del lumen, volumen del ateroma, carga de la placa, índice de remodelación, volumen del núcleo necrótico. Biomarcadores y FMD. HRQoL. Dividen a los participantes en dos grupos: HIIT (n=15) y MCT (n=21).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El HRQoL y FMD mejoran en ambos grupos sin diferencias significativas entre ellos. ▪ El VO_{2pico} aumenta en ambos grupos siendo mayor en el HIIT (P<0.05). ▪ El núcleo necrótico disminuye en los extremos distales y en las lesiones separadas, en ambos grupos de intervención, así como la placa ateromatosa que se reduce un -10.7%. ▪ Una minoría de las lesiones cambiaron en términos de placa vulnerable. ▪ No se observan eventos adversos durante las sesiones.
Madssen et al ²⁹	Peak oxygen uptake after cardiac rehabilitation: a randomized controlled trial of a	Factor de impacto: 3.534	de Estudio controlado aleatorizado, abierto, paralelo, en dos centros. <u>Duración:</u> 3 sesiones por semana durante 12	<u>Medida primaria:</u> VO _{2pico} . <u>Medidas secundarias:</u> nivel de actividad física, PA y FC en reposo, HRQoL, biomarcadores cardiometabólicos y mediciones antropométricas.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No se experimentaron efectos adversos durante las sesiones. ▪ No se encuentran diferencias en el VO_{2pico} desde el inicio al final del estudio ni diferencias entre ambos grupos. ▪ El HRQoL y los biomarcadores

	12-month maintenance program versus usual care.			meses. <u>Participantes:</u> 49 pacientes que llevan a cabo antes del estudio un programa de rehabilitación cardiaca. <u>Media de edad:</u> 61.45 años.	Dividen a los participantes en dos grupos: grupo de intervención (n=24) y grupo control (n=25).	<p>sanguíneos no cambian en ninguno de los grupos.</p> <ul style="list-style-type: none"> La mayoría de los pacientes refieren que realizaron actividad física de 2 a 3 veces por semana con una duración entre 45-60 min y con una intensidad media.
Aamot et al 30	Home-based versus hospital-based high-intensity interval training in cardiac rehabilitation: a randomized study.	Factor de impacto: 2.675	de	Estudio controlado aleatorizado. <u>Duración:</u> 2 sesiones por semana durante 12 semanas <u>Participantes:</u> 83 pacientes con EAC. <u>Media de edad:</u> 57.33 años.	<u>Medida primaria:</u> VO _{2pico} . <u>Medidas secundarias:</u> HRQoL, FC pico y en reposo, RER, esfuerzo percibido (escala Borg), PAS, PAD, cantidad de actividad física, FC en reposo, composición corporal, nivel de actividad física, horas al día en sedestación. Todos los participantes realizan HIIT: grupo de ejercicio en domicilio (n=26), ejercicio en grupo (n=25) y grupo de ejercicio en cinta sin fin (n=32).	<ul style="list-style-type: none"> No se experimentaron eventos cardiovasculares adversos. El VO_{2pico} aumenta en el grupo en cinta sin fin significativamente más que en el domiciliario (P=0.02). La cantidad de actividad física medida en número de sesiones completadas es mayor en el grupo en cinta sin fin y ejercicio en grupo que en el domiciliario (P=0.04). HRQoL, PA, FC en reposo, peso corporal y composición corporal mejoran en todos los grupos sin diferencias significativas entre ellos.
Currie et al 31	Low-volume, high-intensity interval training in patients with CAD.	Factor de impacto: 4.459	de	Estudio controlado aleatorizado. <u>Duración:</u> 2 sesiones por semana durante 12 semanas. <u>Participantes:</u> 21 individuos con EAC. <u>Media de edad:</u> 65 años.	<u>Capacidad de ejercicio:</u> VO _{2pico} , FC pico, RER, PPO. <u>Umbral anaeróbico:</u> VO ₂ , FC. <u>Mediciones en la arteria braquial:</u> PAS, PAD, FC, FMD, NTG. Los participantes se dividen en dos grupos: HIIT (n=11) y MCT (n=11).	<ul style="list-style-type: none"> El VO_{2pico}, el VO₂ y la PPO son mayores después del entrenamiento sin diferencias significativas entre ambos grupos. La FMD, la PAS y FC aumentan sin diferencias entre los grupos. Los niveles de NTG no se modifican en ninguno de los grupos.

Helgerud et al ³²	Interval and strength training in CAD patients.	Factor de impacto: 2.374	de Estudio controlado aleatorizado. <u>Duración:</u> 8 semanas. <u>Participantes:</u> 18 pacientes con EAC. <u>Media de edad:</u> 63.95 años.	<u>Mediciones pico:</u> VO _{2pico} , FC, VE, RER, lactato, esfuerzo percibido (escala Borg). Fuerza máxima en piernas y eficacia en la mecánica de la marcha. HRQoL. <u>Función cardiaca HIIT:</u> VS y VD final del VI, fracción de eyección del VI, masa del VI, GC y VS. Los participantes se dividen en dos grupos: HIIT (n=8) y MST (n=10).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El aumento en el VO_{2pico} es significativamente mayor en el grupo HIIT que en el MST (P<0.05). ▪ El VS y el GC aumenta en el grupo HIIT siendo mayor que en el grupo MST (P<0.05). ▪ Los niveles de lactato y VE aumentan en el MST mientras que la escala de Borg y la función del VI aumentan en el HIIT. ▪ La fuerza máxima en piernas aumenta en el MST³³ y la mecánica de la marcha mejora en el HIIT. ▪ El HRQoL mejora en ambos grupos sin diferencias entre ellos.
Guiraud et al ³³	Acute responses to high-intensity intermittent exercise in CHD patients.	Factor de impacto: 4.459	de Estudio controlado aleatorizado cruzado. <u>Duración:</u> realizan una sesión de cada tipo de ejercicio. <u>Participantes:</u> 19 pacientes con enfermedad del corazón estable. <u>Media de edad:</u> 62 años.	<u>Cálculo isocalórico</u> cTnT <u>Prueba de esfuerzo:</u> VO _{2pico} , esfuerzo percibido (escala Borg), PPO, VT ₁ , VT ₂ , FC en reposo, FC pico, FC y ΔFC de recuperación, PAS en reposo y máxima. Realizan una sesión de cada modalidad MCT y HIIT.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El HIIT está asociado con una demanda ventilatoria menor y una mayor demanda metabólica. ▪ No se observan diferencias en el VO_{2pico} entre ambos grupos ni respuestas adversas durante las sesiones. ▪ Ambas sesiones se pueden considerar isocalóricas. ▪ En las sesiones HIIT y MCT, la potencia media fue 27% y 10% en el VT₁. ▪ Según las escala Borg el grupo HIIT tienen una percepción del esfuerzo menor.

Olsen et al 34	A randomised trial comparing the effect of exercise training and weight loss on microvascular function in coronary artery disease.	Factor de impacto: 6.175	Estudio controlado aleatorizado. <u>Duración:</u> 3 sesiones por semana de HIIT 12 semanas y 8-10 semanas de LED. <u>Participantes:</u> 55 individuos diagnosticados de EAC y obesidad no diabéticos. <u>Media de edad:</u> 63 años.	VO _{2pico} , CFR, CFV, CFV hiperemia, RPP, FC en reposo, PAS en reposo, RHI, AI@75. Los pacientes son divididos en dos grupos: HIIT (n=26) y LED (n=29).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CFR aumenta un 11% en el HIIT y un 17% en el LED sin diferencias significativas entre ellos. Esta mejora se debe al aumento en la CFV hiperemia. ▪ El aumento en el VO_{2pico} se debe al aumento de la CFR después del HIIT. ▪ El RPP disminuye en ambos grupos sin diferencias entre los grupos. ▪ Las mediciones de la función vascular periférica no cambian en ninguno de los grupos.
-------------------	--	-----------------------------	---	--	---

IAM, infarto agudo de miocardio; VO_{2pico}, consumo pico de oxígeno; FMD, dilatación mediada por flujo; ECV, enfermedad cardiovascular; HRQoL, health-related quality of life; FC, frecuencia cardiaca; HIIT, entrenamiento interválico de alta intensidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad; MCT, entrenamiento continuo de moderada intensidad; MVO₂, consumo de oxígeno del miocardio; RER, cociente respiratorio; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; hs-CRP, proteína C-reactiva de alta sensibilidad; EAC, enfermedad de las arterias coronarias; VE, ventilación minuto; O₂P, pulso de oxígeno; OUES, tasa de absorción de oxígeno; VE/VCO₂, equivalente ventilatorio para el dióxido de carbono; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; VO₂, consumo de oxígeno; METs, unidades de medida del índice metabólico; MAP, potencia aeróbica máxima; HbA1c, hemoglobina glicosilada; IVUS, ultrasonografía intravascular; PA, presión arterial; PPO, potencia pico; NTG, nitroglicerina; VS, volumen sistólico; VD, volumen diastólico; VI, ventrículo izquierdo; GC, gasto cardiaco; MST, entrenamiento de fuerza máxima; cTnT, troponina T cardiaca; VT₁, primer umbral ventilatorio; VT₂, segundo umbral ventilatorio; ΔFC, variación de la frecuencia cardiaca; LED, dieta baja en calorías; CFR, reserva de flujo coronario; CFV, velocidad de flujo coronario; RPP, producto de la FC y PA; RHI, índice de hiperemia reactiva; AI@75, índice de aumento normalizado de la FC a 75 latidos por minuto.

6. DISCUSIÓN

Primera observación: sobre los efectos en el VO_{2pico} .

En cuanto a los resultados relativos al incremento del VO_{2pico} tras el entrenamiento interválico de alta intensidad Moholdt et al ²⁰ y Kim et al ²² en sus estudios, en los que solo participan individuos con IAM, se refleja el incremento en el VO_{2pico} mayor en el HIIT. Cardozo et al ²³ al incluir, además de un grupo de alta intensidad y uno de moderada intensidad, un grupo control que no realiza ningún entrenamiento, observan como en los grupos de intervención el VO_{2pico} y O_2P aumenta y, de la misma forma, este incremento es mayor en el grupo HIIT. En el estudio de Keteyian et al ²⁴ las mediciones en reposo no cambian pero durante el ejercicio submáximo y durante las sesiones el VO_{2pico} aumenta significativamente más en el HIIT comparado con el MCT. Tal es la diferencia que un 67% y un 33% de los pacientes en el HIIT y MCT respectivamente, experimentan un aumento en el VO_{2pico} . Lo mismo ocurre en el estudio de Madssen et al ²⁸.

Por otra parte, Guiraud et al ²⁵ al comparar diferentes modalidades de HIIT obtiene un incremento del VO_{2pico} en todas ellas. Helgerud et al ³² compara el HIIT y el entrenamiento de fuerza y observa que el VO_{2pico} solo mejora en el primer grupo, al igual que en el caso de Olsen et al ³⁴ que compara la alta intensidad con la dieta baja en calorías. En el trabajo de Aamot et al ³⁰ se muestran mejoras en el VO_{2pico} del grupo de ejercicio en clínica, siendo mayor que en el grupo domiciliario.

En referencia a los resultados obtenidos por Conraads et al ²⁷, valorando también el HIIT y MCT, no encuentran que el aumento en el VO_{2pico} sea mayor en el grupo de alta intensidad, sino que se produce en ambos grupos sin diferencias entre ellos. En el caso de los estudios de Madssen et al ²⁹ y Moholdt et al ²⁶ no se observan diferencias entre el grupo HIIT domiciliario y en clínica. Se da la circunstancia de que, en el primero, el programa domiciliario no lleva una supervisión tan estricta de la realización de las sesiones y en el segundo, el grupo de entrenamiento en clínica realiza solamente 10/30 sesiones de alta intensidad.

En esta misma línea, Currie et al ³¹ se suma a los resultados anteriores de forma que el VO_{2pico} no aumenta significativamente en el grupo sometido a HIIT, siendo el aumento igual para los dos grupos; en este caso la sesión de HIIT es distinta a las sesiones de los otros estudios, basándose en un programa de intervención para diabéticos, además el grupo HIIT realiza un menor número de

sesiones que el otro grupo. En un programa de una sola sesión de HIIT y MCT Guiraud et al³³ no encuentra diferencias en el $VO_{2\text{ pico}}$ en ambos grupos.

Segunda observación: sobre los efectos en la calidad de vida (HRQoL) y biomarcadores sanguíneos.

En el caso de los biomarcadores sanguíneos de enfermedad cardiovascular hay resultados dispares y contradictorios. En el estudio de Moholdt et al²⁰ los niveles de HDL aumentan más en el HIIT pero el resto de biomarcadores sanguíneos se modifican de forma similar en ambos grupos. En otro estudio de Moholdt et al²⁶ la HbA1c aumentan en ambos grupos sin diferencias entre ambos, y el grupo de realización en clínica aumenta los niveles de HDL de forma mayor que el grupo domiciliario. El ensayo de Conraads et al²⁷ muestra que el HDL y el colesterol total aumentan y la hs-CRP disminuye en ambos grupos sin diferencias significativas entre ellos. Kim et al²² observan un descenso significativo de LDL y hs-CRP en ambos grupos.

A su vez los trabajos de Moholdt et al²⁰, Moholdt et al²⁶, Conraads et al²⁷, Madssen et al²⁸, Aamot et al³⁰ y Helgerud et al³² muestran resultados en el aumento de la calidad de vida medida con el HRQoL, tanto en el HIIT, MCT y entrenamiento de fuerza y ninguno muestra diferencias significativas entre los grupos. En solo un estudio, Madssen et al²⁹ no evidencia un aumento en la calidad de vida de los pacientes; en este trabajo se aplica un programa domiciliario donde la supervisión de la realización de la actividad física es menos estricta.

Finalmente, Madssen et al²⁹ no encontraron cambios en los biomarcadores sanguíneos en ninguno de los grupos.

Tercera observación: sobre la seguridad de las sesiones de alta intensidad.

La seguridad de las sesiones de alta intensidad se valora en la mayoría de los ensayos que se incluyen en esta revisión. La medida para valorarla es la aparición de eventos cardiacos adversos durante las sesiones como puede ser la presentación anginas, IAM y muerte del paciente.

En un estudio diseñado con el fin de evaluar los riesgos del ejercicio de alta y moderada intensidad Rognum et al²¹, sobre una muestra de 4.846 pacientes con enfermedades coronarias, analizan la aparición de eventos cardiovasculares adversos durante las sesiones, tanto de alta intensidad como de moderada intensidad. Las tasas que se obtienen son de 1 por 129.456 horas en el MCT y de 1 por 23.182 horas en el

HIIT. Es decir, que ambos tipos de ejercicio representan un bajo riesgo para el paciente.

Guiraud et al ²⁵, en su estudio de cuatro modalidades de HIIT, encuentran que el 3% de los individuos en las cuatro modalidades experimentan una depresión del segmento ST y angina que se resuelve durante la recuperación pasiva (modos A y C). Esta depresión nunca excede los 2 milímetros.

En el resto de los estudios que analizan la aparición de efectos adversos, Kim et al ²², Cardozo et al ²³, Moholdt et al ²⁶, Conraads et al ²⁷, Madssen et al ²⁸, Madssen et al ²⁹, Aamot et al ³⁰ y Guiraud et al ³³, no observan dichos efectos, considerando en todos ellos que la alta intensidad es segura para los pacientes con IAM y, en general, para los pacientes con enfermedad coronaria.

Cuarta observación: sobre el programa de entrenamiento más efectivo

En cuanto a los tipos de programas de entrenamiento usados por los autores, diez de ellos, como es el caso de Moholdt et al ²⁰, Rognmo et al ²¹, Kim et al ²², Keteyian et al ²⁴, Moholdt et al ²⁶, Conraads et al ²⁷, Madssen et al ²⁸, Madssen et al ²⁹, Aamot et al ³⁰ y Helgerud et al ³², emplean un programa similar de alta intensidad. La mayoría de estos estudios muestran una mejora con respecto al otro grupo de intervención en el $VO_{2\text{pico}}$, calidad de vida, biomarcadores sanguíneos y la seguridad de las sesiones.

Los otros cinco estudios restantes de Cardozo et al ²³, Guiraud et al ²⁵, Currie et al ³¹, Guiraud et al ³³ y Olsen et al ³⁴, emplean programas de entrenamiento diferentes al anteriormente citado. Además, cada uno de estos cinco programas es distinto entre sí. En este caso, los estudios incluidos en este grupo no muestran tanta homogeneidad en el incremento del $VO_{2\text{pico}}$ y calidad de vida ni en la mejoría de los biomarcadores sanguíneos con respecto a los grupos que no realizan ejercicio a alta intensidad.

7. CONCLUSIÓN

Las líneas principales de búsqueda de esta revisión se centran en la efectividad del entrenamiento interválico de alta intensidad para incrementar el $VO_{2\text{pico}}$, la calidad de vida y los biomarcadores sanguíneos de ECV, así como conocer la seguridad de las sesiones de entrenamiento y la modalidad de alta intensidad más efectiva para los pacientes con IM.

En relación al $VO_{2\text{pico}}$, tanto el ejercicio de moderada intensidad como el de alta intensidad han evidenciado cambios en este parámetro, si bien se ha observado que el aumento es mayor en los pacientes con IM sometidos a un programa de ejercicio de alta intensidad.

La evidencia existente sobre la calidad de vida muestra una mejora en los ítems analizados aunque, por lo general, no se observan diferencias entre el grupo de alta intensidad y el otro grupo de intervención. Es decir, prácticamente todas las actuaciones que se llevan a cabo con estos pacientes aumentan la percepción de su calidad de vida.

En el caso de los biomarcadores sanguíneos, los estudios no son concluyentes y no se observa una mejora clara de los mismos. Además, en los casos en los que sí se aprecia una modificación positiva en los niveles de dichos marcadores, al comparar estos estudios vemos que no se trata de los mismos biomarcadores de ECV.

En referencia a la seguridad de las sesiones, la evidencia muestra que tanto las sesiones de alta intensidad como otro tipo de intervenciones, como son el entrenamiento de moderada intensidad o el entrenamiento de fuerza, son seguras pues la aparición de efectos adversos cardiovasculares no es común en estas sesiones.

Por último, debido a que la mayoría de los autores emplean una modalidad similar de HIIT no se observa claramente cuál de las diferentes intervenciones es más efectiva en la recuperación de los pacientes con IM.

En definitiva, con la evidencia disponible se comprueba que el ejercicio de alta intensidad mejora el $VO_{2\text{pico}}$ más que otras intervenciones, así como la calidad de vida siendo independiente al grupo de intervención. Además, la seguridad de las sesiones también queda ratificada. Por el contrario, se necesita de más estudios que sean concluyentes en relación a los cambios que se producen en los biomarcadores sanguíneos y en la determinación de la modalidad de alta intensidad más útil para la recuperación de estos pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Quiles J, Miralles-Vicedo B. Estrategias de prevención secundaria del síndrome coronario agudo. *Revista Española de Cardiología*. 2014; 67(10):844–8.
2. Acevedo M, Kramer V, Bustamante MJ, Yanez F, Guidi D, Corbalan R, et al. Exercise and cardiac rehabilitation in secondary cardiovascular prevention. *Rev Med Chil*. 2013 Oct; 141(10):1307–14.
3. Witt BJ, Thomas RJ, Roger VL. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: a review to understand barriers to participation and potential solutions. *Eura Medicophys*. 2005 Mar; 41(1).
4. Millard RW, Tranter M. Biomarcadores no troponínicos, complementarios, alternativos y presuntos, para el síndrome coronario agudo: nuevos recursos para los futuros instrumentos de cálculo del riesgo. *Revista Española de Cardiología*. 2014; 67(04):312–20.
5. Braunwald E, Bonow R.O. *Tratado de Cardiología: Texto de medicina cardiovascular*. Vol. 1. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
6. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Revista Española de Cardiología*. 2012; 65(02):173–173.
7. Braunwald E, Bonow R.O. *Tratado de Cardiología: Texto de medicina cardiovascular*: Vol. 2. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. *Revista Española de Cardiología*. 2013; 66(02):132–132.
9. Sionis A, Ruiz-Nodar JM, Fernández-Ortiz A, Marín F, Abu-Assi E, Díaz-Castro O, et al. Actualización en cardiopatía isquémica y cuidados críticos cardiológicos. *Revista Española de Cardiología*. 2015; 68(03):234–41.
10. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom Lundqvist C, Borger MA, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Revista Española de Cardiología*. 2013; 66(01):53–53.
11. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Revista Española de Cardiología*. 2009; 62(10):1161–78.
12. Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Revista Española de Cardiología*. 2001; 54(02):218–31.

13. Santos-Gallego CG, Badimon JJ, Ibáñez B. Modelos experimentales de aterosclerosis. *Revista Española de Cardiología*. 2013; 13(Supl. E):3–12.
14. Braunwald E, Bonow R.O. *Tratado de Cardiología: Texto de medicina cardiovascular*. Vol. 2. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
15. Rivas-Estany E. El ejercicio físico en la prevención y la rehabilitación cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*. 2011; 11(Supl.E):18–22.
16. Pavy B, Iliou M-C, Verges-Patois B, Brion R, Monpere C, Carre F, et al. French Society of Cardiology guidelines for cardiac rehabilitation in adults. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012 May; 105(5):309–28.
17. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, 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 Jun; 20(3):442–67.
18. Cordero A, Masiá MD, Galve E. Ejercicio físico y salud. *Revista Española de Cardiología*. 2014; 67(09):748–53.
19. Manterola C, Zavando D; Grupo MINCIR. Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir*. 2009; 61: 582-595.
20. Moholdt T, Aamot IL, Granoien I, Gjerde L, Myklebust G, Walderhaug L, 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 Jan; 26(1).
21. Rognmo O, Moholdt T, Bakken H, Hole T, Molstad P, Myhr NE, et al. Cardiovascular risk of high- versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients. *Circulation*. 2012 Sep 18; 126(12):1436–40.
22. 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 Mar 24.
23. 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.
24. Keteyian SJ, Hibner BA, Bronsteen K, Kerrigan D, Aldred HA, Reasons LM, et al. Greater improvement in cardiorespiratory fitness using higher-intensity interval training in the standard cardiac rehabilitation setting. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014 Apr; 34(2).

25. Guiraud T, Juneau M, Nigam A, Gayda M, Meyer P, Mekary S, et al. Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Mar; 108(4):733–40.
26. Moholdt T, Bekken Vold M, Grimsmo J, Slordahl SA, Wisloff U. Home-based aerobic interval training improves peak oxygen uptake equal to residential cardiac rehabilitation: a randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2012; 7(7).
27. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, Beckers PJ, Coeckelberghs E, Cornelissen VA, 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 Jan 20; 179:203–10.
28. Madssen E, Moholdt T, Videm V, Wisloff 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 Nov 15; 114(10):1504–11.
29. Madssen E, Arbo I, Granoien I, Walderhaug L, Moholdt T. Peak oxygen uptake after cardiac rehabilitation: a randomized controlled trial of a 12-month maintenance program versus usual care. *PLoS One*. 2014; 9(9).
30. Aamot I-L, Forbord SH, Gustad K, Lockra V, Stensen A, Berg AT, et al. Home-based versus hospital-based high-intensity interval training in cardiac rehabilitation: a randomized study. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Sep; 21(9):1070–8.
31. Currie KD, Dubberley JB, McKelvie RS, MacDonald MJ. Low-volume, high-intensity interval training in patients with CAD. *Med Sci Sports Exerc*. 2013 Aug; 45(8):1436–42.
32. Helgerud J, Karlsen T, Kim WY, Hoydal KL, Stoylen A, Pedersen H, et al. Interval and strength training in CAD patients. *Int J Sports Med*. 2011 Jan; 32(1):54–9.
33. Guiraud T, Nigam A, Juneau M, Meyer P, Gayda M, Bosquet L. Acute Responses to High-Intensity Intermittent Exercise in CHD Patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Feb; 43(2):211–7.
34. Olsen RH, Pedersen LR, Jurs A, Snoer M, Haugaard SB, Prescott E. A randomised trial comparing the effect of exercise training and weight loss on microvascular function in coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 15; 185:229–35.