

eman ta zabal zazu



Universidad Euskal Herriko  
del País Vasco Unibertsitatea

Departamento de Fisiología  
Facultad de Medicina y Enfermería

Tesis Doctoral

**Adaptaciones cardiovasculares a diferentes volúmenes de  
ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad en pacientes  
tras infarto agudo de miocardio: Estudio INTERFARCT**

Doctorando

**Gualberto Rodrigo Aispuru Lanche**

Programa de Doctorado

**Investigación Biomédica**

Directoras

**Sara Maldonado Martín**

**Mónica Gallego Muñoz**



## **AGRADECIMIENTOS**

Tras varios años de esfuerzo, con muchos alto y bajos, como la vida misma, este trabajo culmina con la defensa de esta tesis doctoral. No hubiese sido posible sin la ayuda de varias personas que han estado durante este largo camino y a quienes quiero manifestar mi más sincero agradecimiento.

A Sara Maldonado Martín, que has creído en mi y has logrado hacerme crecer como profesional, pero más importante que eso, has logrado que sea mejor persona. Gracias.

A Jon Ander Jayo Montoya, mi compañero, mi amigo, sin tu ayuda y entrega absoluta, este proyecto nunca hubiera visto la luz. Estoy en deuda contigo.

A Juan José Goiriena de Gandarias (Juanjo), donde sea que estés, gracias por haber confiado en mí y en este proyecto. Gracias por tus palabras de apoyo y cariño. Gracias por tus consejos, los guardaré como un tesoro precioso para siempre.

A Sonia Blanco Guzmán, que has depositado toda tu confianza y has logrado que tengamos todo lo necesario para que este proyecto se desarrolle. Gracias.

A Mónica Gallego, que has cogido el relevo de Juanjo y has dado el impulso que le hacía falta para que este proyecto llegue a buen puerto.

A la Universidad de Oviedo, que a través de la Escuela de Medicina del Deporte ha reconocido nuestro esfuerzo y nos ha concedido el tercer premio en la convocatoria 2023 de los XXIV Premios Nacionales de Investigación en Medicina del Deporte Fundación Cajastur (Se adjunta notificación en Anexos).

A todos y cada una de las personas participantes del estudio, gracias a vosotras todo esto tiene sentido.

## **FINANCIACIÓN**

Durante la realización de esta tesis doctoral no se ha recibido ningún tipo de ayuda económica para la elaboración y puesta en marcha del proyecto de investigación.

El proyecto ha contado con las siguientes colaboraciones:

(1) el Departamento de Educación Física y Deportiva de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) ha cedido el laboratorio y los materiales para la realización de las diferentes pruebas de valoración de la condición física;

(2) el Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro de Burgos (Salud de Castilla y León, Sacyl) ha aportado los recursos materiales y técnicos, y los espacios para poder llevar a cabo las sesiones de ejercicio físico en las instalaciones del gimnasio del Servicio de Rehabilitación del propio hospital.

## CONTENIDOS

<b>ABREVIATURAS</b>	<b>8</b>
<b>TABLAS</b>	<b>10</b>
<b>FIGURAS</b>	<b>10</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>12</b>
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>15</b>
<b>1.1. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO EN SALUD</b>	<b>15</b>
<b>1.2. ATROSCLEROSIS: FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR</b>	<b>18</b>
<i>ENDOTELIO VASCULAR</i>	22
<i>CÉLULAS MUSCULARES LISAS EN LA LESIÓN ATROSCLERÓTICA</i>	24
<i>COMPLICACIÓN TROMBÓTICA</i>	25
<b>1.3. ARTERIOPATÍA CORONARIA E ISQUEMIA MIOCÁRDICA</b>	<b>26</b>
<i>ATEROMATOSIS CORONARIA</i>	27
<i>ESPASMO CORONARIO, DISFUNCIÓN MICROVASCULAR Y OTRAS CAUSAS DE ISQUEMIA CORONARIA</i>	28
<i>CONSECUENCIAS DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA</i>	29
<b>1.4. RIESGO CARDIOVASCULAR</b>	<b>30</b>
<i>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR</i>	31
a) Factores no modificables	32
b) Factores modificables	32
c) Otros factores de riesgo	35
<i>PREVENCIÓN E INTERVENCIÓN SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR</i>	35
<b>1.5. SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS E INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO</b>	<b>38</b>
<i>FISIOPATOLOGÍA</i>	39
<i>CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO</i>	42
<i>DEFINICIÓN Y TIPOS DE INFARTO DE MIOCARDIO</i>	44
<i>EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN EL IAMCEST</i>	45
a) Electrocardiograma	45
b) Marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica	46
c) Ecocardiografía	46
d) Cateterismo cardíaco	47
<i>CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DE UN INFARTO DE MIOCARDIO: REMODELADO VENTRICULAR</i>	47
<i>TRATAMIENTO DE LA FASE AGUDA DEL SÍNDROME CORONARIO</i>	50
a) Desfibrilación	50
b) Atención sanitaria	51
c) Reperfusión coronaria	51
d) Tratamiento farmacológico	52
<i>PRONÓSTICO A LARGO PLAZO</i>	54
<b>1.6. REHABILITACIÓN CARDIACA INTEGRAL BASADA EN EL EJERCICIO FÍSICO</b>	<b>55</b>
<i>EFFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO AERÓBICO SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.</i>	56
<i>ESTRUCTURA DE LOS PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN CARDÍACA</i>	58
<i>DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO</i>	59
Entrenamiento a intervalos de alta intensidad	61
<i>NUTRICIÓN Y OTROS COMPONENTES DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA INTEGRAL</i>	61

<i>RETOS ACTUALES DE LA REHABILITACIÓN CARDIACA</i>	62
<b>1.7. ENTRENAMIENTO INTERVÁLICO DE ALTA INTENSIDAD EN LA ENFERMEDAD CORONARIA</b>	<b>63</b>
<i>FUNDAMENTOS Y FISIOLÓGÍA DEL ENTRENAMIENTO INTERVÁLICO DE ALTA INTENSIDAD</i>	64
<i>HIIT SOBRE EL REMODELADO VENTRICULAR EN PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO</i>	65
<i>HIIT SOBRE LA FUNCIÓN VÁSULOENDOTELIAL EN PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO</i>	66
<i>HIIT SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO ATEROGÉNICO EN PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO</i>	67
<i>PERSPECTIVA DE FUTURO DEL HIIT</i>	68
<b><u>CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u></b>	<b>69</b>
<b>2.1. HIPÓTESIS DE ESTUDIO</b>	<b>69</b>
<b>2.2. OBJETIVOS</b>	<b>69</b>
<i>OBJETIVO GENERAL</i>	69
<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	69
<b><u>CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA</u></b>	<b>71</b>
<b>3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>71</b>
<b>3.2. PARTICIPANTES Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN</b>	<b>72</b>
<b>3.3. MEDICIONES</b>	<b>76</b>
<i>A) ANTROPOMETRÍA</i>	76
<i>B) EXAMEN FÍSICO CARDIOVASCULAR</i>	76
<i>C) ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA</i>	77
<i>D) GROSOR DE LA ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA POR ECOGRAFÍA.</i>	78
<i>F) DILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO DE ARTERIA BRAQUIAL</i>	78
<i>G) ANÁLISIS DE SANGRE</i>	80
<b>3.4. INTERVENCIÓN</b>	<b>81</b>
<i>A) CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA E INTENSIDAD DE EJERCICIO</i>	81
<i>B) PROTOCOLOS DE ENTRENAMIENTOS</i>	82
Protocolo HIIT en el tapiz rodante	83
Protocolo HIIT en el cicloergómetro	84
<i>C) GRUPO CONTROL</i>	84
<i>D) RECOMENDACIÓN NUTRICIONAL: DIETA MEDITERRÁNEA</i>	87
<b>3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>87</b>
<b><u>CAPÍTULO 4. RESULTADOS</u></b>	<b>89</b>
<b>4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO</b>	<b>89</b>
<b>4.2. ANTROPOMETRÍA Y EXPLORACIONES CARDIOVASCULARES</b>	<b>89</b>
<b>4.3. IMPACTO SOBRE EL REMODELADO VENTRICULAR IZQUIERDO</b>	<b>90</b>
<i>CAMBIOS EN LA GEOMETRÍA DEL VENTRICULAR IZQUIERDO, FUNCIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA</i>	90
<i>CAMBIOS EN LOS BIOMARCADORES CARDIACOS</i>	91
<b>4.4. IMPACTO SOBRE LA FUNCIÓN VÁSULOENDOTELIAL</b>	<b>95</b>
<i>FUNCIÓN ENDOTELIAL</i>	95
<i>ESTRÉS OXIDATIVO</i>	95
<i>ATEROSCLEROSIS</i>	96
<b>4.5. IMPACTO EN EL TRANSPORTE PLASMÁTICO DE LÍPIDOS</b>	<b>100</b>
<i>LÍPIDOS EN SANGRE</i>	100
<i>APOLIPOPROTEINAS</i>	101

<b>CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>103</b>
<b>5.1. ADAPTACIONES VENTRICULARES A DOS VOLÚMENES DE HIIT E IMPACTO SOBRE EL REMODELADO VENTRICULAR IZQUIERDO EN PACIENTES TRAS IAM</b>	<b>103</b>
<b>5.2. CAMBIOS EN LA FUNCIÓN VÁSULOENDOTELIAL CON DIFERENTES VOLÚMENES DE HIIT EN PACIENTES TRAS IAM</b>	<b>106</b>
<b>5.3. IMPACTO DE DIFERENTES VOLÚMENES DE HIIT EN EL TRANSPORTE PLASMÁTICO DE LÍPIDOS DE PACIENTES TRAS IAM</b>	<b>109</b>
<b>5.4. LIMITACIONES</b>	<b>111</b>
<b>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES</b>	<b>112</b>
<i>ADAPTACIONES VENTRICULARES A DOS VOLÚMENES DE HIIT E IMPACTO SOBRE EL REMODELADO VENTRICULAR IZQUIERDO</i>	<i>112</i>
<i>CAMBIOS EN LA FUNCIÓN VÁSULOENDOTELIAL CON DIFERENTES VOLÚMENES DE HIIT</i>	<i>112</i>
<i>IMPACTO DE DIFERENTES VOLÚMENES DE HIIT EN EL TRANSPORTE PLASMÁTICO DE LÍPIDOS</i>	<i>112</i>
<b>CAPÍTULO 7. REFERENCIAS</b>	<b>115</b>
<b>ANEXO 1 - APROBACIÓN POR COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	<b>129</b>
<b>ANEXO 2 - RATIFICACIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>130</b>
<b>ANEXO 3 - CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	<b>131</b>
<b>ANEXO 4 - INFOGRAFÍAS RESUMEN CON LOS PRINCIPALES HALLAZGOS DEL ESTUDIO</b>	<b>134</b>
<b>ANEXO 5 - NOTIFICACIÓN DEL TERCER PREMIO DE LOS XXIV PREMIOS NACIONALES DE INVESTIGACIÓN EN MEDICINA DEL DEPORTE</b>	<b>137</b>

## ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACTP	Angioplastia coronaria transluminal percutánea
apoA-I	Apolipoproteína A-I
apoB	Apolipoproteína B
CI	Cardiopatía isquémica
CML	Células musculares lisas
CPK	Creatina-fosfocinasa
DM	Diabetes mellitus
EC	Enfermedad coronaria
ECG	Electrocardiograma
ECV	Enfermedad cardiovascular
FC	Frecuencia cardíaca
FMD	Dilatación mediada por flujo
GC	Grupo control
GIMc	Grosor intima-media de la arteria carótida
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HIIT	<i>High-intensity interval training</i> , entrenamiento interválico de alta intensidad
HTA	Hipertensión arterial
HV-HIIT	<i>High volume of high intensity interval training</i> , alto volumen de entrenamiento interválico de alta intensidad
IAM	Infarto agudo de miocardio
IAMCEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del ST
IL-1 y -6	Interleucina 1 y 6
IMC	Índice de masa corporal
IPC	Intervención percutánea coronaria
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LDLm	Lipoproteínas de baja densidad modificadas
LDLox	Lipoproteínas de baja densidad oxidadas



LV-HIIT	<i>Low volume of high intensity interval training</i> , bajo volumen de entrenamiento interválico de alta intensidad
MeDiet	<i>Mediterranean diet</i> , dieta mediterránea
MICT	<i>Moderate-intensity continuous training</i> , entrenamiento continuo de intensidad moderada
NO	Óxido nítrico
NTG	Nitroglicerina
NT-proBNP	Fragmento N-terminal del pro-peptido natriurético tipo B
PA	Presión arterial
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PREDIMED	Estudio Prevención con Dieta Mediterránea
RC	Rehabilitación cardíaca
RCT	<i>Reverse cholesterol transport</i> , transporte inverso del colesterol
RCV	Riesgo cardiovascular
SCA	Síndrome coronario agudo
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
TnT	Troponina cardíaca T
VL	Volumen latido ventricular
$\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$	Consumo de oxígeno ventilatorio máximo
$\dot{V}O_{2pico}$	Consumo de oxígeno ventilatorio pico

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tablas</b>	<i>página</i>
Tabla 1. Prevalencia (porcentaje) de personas con enfermedades cardíacas crónicas en los últimos 12 meses en población adulta (> 15 años) en España según sexo y grupo de edad durante el año 2017 según la Encuesta Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad .....	17
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión aplicados en el estudio INTERFARCT.....	75
Tabla 3. Protocolos de entrenamiento en tapiz rodante y cicloergómetro para los grupos LV-HIIT y HV-HIIT durante las 16 semanas de intervención del estudio INTERFARCT .....	85
Tabla 4. Características demográficas y clínicas basales de las personas participantes incluidas en el estudio INTERFARCT.....	92
Tabla 5. Impacto de diferentes volúmenes de HIIT en la geometría, función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes después de un infarto agudo de miocardio.....	93
Tabla 6. Impacto de diferentes volúmenes de HIIT en la antropometría y en las exploraciones cardiovasculares en comparación con un grupo control de pacientes después de un infarto agudo de miocardio.....	97
<b>Figuras</b>	
Figura 1. (A) Aterosclerosis: visualización por ultrasonido y (B) representación esquemática.....	19
Figura 2. Clasificación, causa y manifestaciones ECG de los Síndrome Coronario Agudos.....	40
Figura 3. Remodelado miocárdico postinfarto del ventrículo izquierdo.....	48
Figura 4. Diagrama de flujo del estudio INTERFARCT.....	73

Figura 5. Representación esquemática del porcentaje de la frecuencia cardiaca diana (intensidad) y tiempos utilizados en las sesiones de entrenamiento en tapiz rodante ( <i>treadmill</i> ) y cicloergómetro con HIIT en el estudio INTERFARCT.....	86
Figura 6. Cambios en los niveles de biomarcadores cardíacos en pacientes con infarto agudo de miocardio después de diferentes volúmenes de HIIT comparados con un grupo control.....	94
Figura 7. Función endotelial determinada por dilatación mediada por flujo de la arteria braquial en pacientes con infarto agudo de miocardio antes y después de diferentes volúmenes de entrenamiento interválico de alta intensidad.....	98
Figura 8. Estrés oxidativo determinado por los niveles de lipoproteína de baja densidad oxidadas en pacientes con infarto agudo de miocardio antes y después de diferentes volúmenes de entrenamiento interválico de alta intensidad.....	98
Figura 9. Aterosclerosis determinada por el grosor de la íntima-media carotídea (GIMc) en pacientes con infarto agudo de miocardio antes y después de diferentes volúmenes de entrenamiento interválico de alta intensidad.....	99
Figura 10. Correlación de Pearson entre los cambios pre-post ( $\Delta$ ) en la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial en relación con (A) los niveles de lipoproteína de baja densidad oxidadas y (B) al grosor de intima-media carotídea .....	100
Figura 11. Transporte de lípidos en plasma determinado por los niveles de lipoproteínas en pacientes con infarto agudo de miocardio antes y después de diferentes volúmenes de entrenamiento interválico de alta intensidad.....	102

## RESUMEN

*Introducción:* El infarto agudo de miocardio (IAM) es un problema de salud pública dentro de los países occidentales y la rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio físico es fundamental para una adecuada prevención secundaria de las complicaciones y una óptima reinserción sociolaboral de las personas afectadas. El entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad (HIIT) ha demostrado generar adaptaciones cardiovasculares centrales y periféricas beneficiosas en sesiones más cortas que la modalidad tradicional de entrenamiento aeróbico moderado continuo. A pesar de la amplia evidencia acumulada en los últimos años, no están definidos los volúmenes óptimos del HIIT para aplicar a la población de alto riesgo cardiovascular como son los pacientes con infarto de miocardio.

*Objetivo:* Evaluar las adaptaciones cardiovasculares centrales (remodelado ventricular) y periféricas (función endotelial y lípidos plasmáticos) a diferentes programas supervisados de ejercicio HIIT (bajo vs alto volumen) durante 16 semanas en personas que han sufrido un IAM en comparación con un grupo control (GC) sin supervisión que recibe recomendaciones individualizadas.

*Métodos:* Ensayo clínico aleatorizado, controlado, prospectivo con pacientes tras sufrir IAM conservando la función ventricular asignados a tres grupos de estudio. Dos grupos realizaron un programa de HIIT supervisado, uno de bajo volumen (<10 min a alta intensidad con 20 minutos de volumen total, LV-HIIT) y otro de alto volumen (>10 min a alta intensidad con 40 minutos de volumen total, HV-HIIT), con dos sesiones a la semana, en un modelo mixto de entrenamiento en tapiz rodante y cicloergómetro durante 16 semanas. Un tercer grupo se asignó a control (GC) con recomendaciones de actividad física sin supervisión. Para programar la intensidad de entrenamiento, cada paciente llevó a cabo una ergoespirometría con registro continuo de electrocardiograma (ECG), con determinaciones basales, submáximas y pico. Los rangos de intensidad de entrenamiento (R1-ligero, R2-moderado, R3-alto) se determinaron a través de los umbrales ventilatorios. Antes y después del periodo de intervención, las personas participantes se valoraron mediante composición corporal, exploración cardiovascular, ecocardiografía, función endotelial, ecografía de arterias carótidas para determinar el

grosor de la íntima-media y análisis de sangre para la valoración bioquímica de los niveles lipídicos, los marcadores de estrés y remodelado miocárdico. La variable primaria de estudio ha sido la morfología del ventrículo izquierdo y los resultados se analizaron estadísticamente utilizando el software SPSS 22.0. Se realizó una comparación entre grupos al inicio del estudio para valorar diferencias basales y posteriormente se utilizó un modelo de regresión lineal con ANOVA para evaluar los efectos de la intervención. Así mismo, se llevó a cabo un análisis pareado de medias de cada variable pre y post intervención, además de realizar un análisis de correlación de Pearson entre aquellas variables continuas de interés fisiológico. Los datos se analizaron según el principio de intención de tratar y se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o como número absoluto y porcentaje según el tipo de variable. Se consideran como valores estadísticamente significativos cuando  $p < 0,05$ .

*Resultados:* Se incluyeron 80 participantes ( $58,4 \pm 8,3$  años, 82,5 % hombres) asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de estudio (GC:  $n = 24$ , LV-HIIT:  $n = 28$ , HV-HIIT:  $n = 28$ ). No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a los datos demográficos, los detalles del evento, las condiciones médicas y la medicación ( $p > 0,05$ ). Durante la intervención y las sesiones de entrenamiento supervisado, no se informaron eventos adversos relevantes y la adherencia media al ejercicio alcanzó el 93,7% de las 32 sesiones programadas. A nivel cardiaco, tanto el LV-HIIT como el HV-HIIT mostraron aumentos en el diámetro (1,2 %, 2,6 %) y volumen (1,1 %, 1,3 %) telediastólico del ventrículo izquierdo, respectivamente ( $p < 0,05$ ); las paredes septal interventricular y posterior mantuvieron su grosor ( $p = 0,361$ ) con respecto al GC. Se demostró una ganancia significativa ( $p < 0,05$ ) en la función diastólica con las mejoras en las ondas E (-2,1, -3,3 %), las ondas e' (2,2 %, 5,5 %) y el tiempo de desaceleración (2,1 %, 2,9 %). respectivamente. LV-HIIT redujo ( $p < 0,05$ ) los niveles de fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B y de ST2, mientras que HV-HIIT solo el fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B, además de presentar una elevación transitoria de creatina-fosfoquinasa como posible indicador de daño muscular. A nivel vascular periférico, se evidenció un ascenso del flujo mediado por dilatación de 58,8 % ( $p < 0,01$ ) en el LV-HIIT y de 94,1 %, ( $p < 0,01$ ) en el HV-HIIT. El LV-HIIT presentó -5,2 % ( $p < 0,01$ ) y el HV-HIIT -8,9 % ( $p < 0,01$ ) de reducción de lipoproteínas de baja densidad oxidadas

(LDLox) post-intervención, y se apreció una correlación inversa significativa entre LDLox y la función endotelial y relacionada al volumen de entrenamiento HIIT realizado (GC:  $r = 0,021$ ,  $p = 0,924$ ; LV-HIIT:  $r = -0,376$ ,  $p < 0,05$ ; HV-HIIT:  $r = -0,490$ ,  $p < 0,01$ ). La valoración del grosor íntima-media carotídea evidenció una reducción de  $-3,0\%$  ( $p < 0,05$ ) en LV-HIIT y de  $-3,2\%$  ( $p < 0,05$ ) en HV-HIIT. Las moléculas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) evidenciaron un ascenso de  $7,7\%$  y  $9,4\%$  con el LV y HV-HIIT, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Los niveles de apolipoproteína A-I (apoA-I) mostraron una elevación de  $5,6\%$  ( $p < 0,05$ ) en LV-HIIT y  $7,9\%$  ( $p < 0,05$ ) en HV-HIIT. La apolipoproteína B-100 evidenció un descenso en los tres grupos (GC =  $-3,2\%$ ; LV-HIIT =  $-3,5\%$ ; HV-HIIT =  $-5,0\%$ ), mostrando solo el grupo HV-HIIT diferencias respecto al GC ( $p < 0,05$ ). El descenso de apoA-I evidenció una correlación positiva significativa con los niveles de lipoproteínas de alta densidad en los dos grupos de HIIT (LV-HIIT:  $r = 0,679$ ,  $p = 0,012$ ; HV-HIIT:  $r = 0,810$ ;  $p < 0,003$ ).

*Conclusiones:* Las adaptaciones beneficiosas a nivel cardiovascular al HIIT se producen incluso con cargas de entrenamiento de bajo volumen. A nivel cardíaco (central), el principal efecto observado es la prevención del remodelado ventricular deletéreo tras un IAM, y a nivel vascular periférico, se evidencia una mejoría de la función endotelial mediada por la reducción de estrés oxidativo, entre otras. Al mismo tiempo, HIIT genera un aumento del HDL y apoA-I, denominado transporte reverso de colesterol, lo que confiere a estos pacientes una mejora en el riesgo cardiovascular de manera relevante.

## Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Enfermedad cardiovascular: epidemiología e impacto en salud

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye uno de los procesos médicos de mayor prevalencia en los países industrializados y representan un problema de rápido crecimiento en los países en vías de desarrollo (1). Estas enfermedades son la principal causa de muerte, discapacidad y gasto médico en todo el mundo y probablemente lo seguirán siendo en un futuro próximo (2). Se manifiestan principalmente como malformaciones cardíacas, cardiopatías coronarias, insuficiencia cardíaca, miocardiopatías, arritmias, hipertensión arterial (HTA), vasculopatía periférica y cerebrovasculares. De todas estas enfermedades, la cardiopatía coronaria, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca, que comparten numerosos factores de riesgo, son las que tienen, con mucha diferencia, mayor impacto sobre la población en términos de incidencia, prevalencia, calidad de vida y coste médico (1,2).

La ECV es también la primera causa de hospitalización en el mundo occidental, esto es lo que explica en gran medida el alto costo asociado a ellas. Cada año, alrededor de 5,8 millones de estadounidenses son hospitalizados por ECV y, de esta cifra, más de 1,3 millones se deben a enfermedad coronaria (EC) y otro millón más a insuficiencia cardíaca. Actualmente, Estados Unidos de América gasta aproximadamente 320.000 millones de dólares al año en cubrir los costes directos que suponen las enfermedades cardiovasculares y se prevé que, para el año 2030, este coste total supere los 800.000 millones de dólares anuales (3).

Desde una perspectiva socioeconómica, las tasas de mortalidad por EC ajustadas para la edad han disminuido en dos tercios en las últimas cuatro décadas en occidente; esto refleja la identificación y reducción de factores de riesgo, así como de mejores tratamientos e intervenciones para el manejo de la arteriopatía coronaria, arritmias e insuficiencia cardíaca (1). No obstante, las ECV siguen siendo la causa más común de muerte, responsables del 35 % de todas las muertes, casi 1 millón cada año, a lo que debe resaltarse que casi un 25 % de estas muertes se producen de manera repentina en población adulta de mediana edad económicamente activa. Además, tales

enfermedades tienen una prevalencia muy alta llegando a estar diagnosticadas en hasta 80 millones de adultos. La prevalencia creciente de trastornos como obesidad, diabetes mellitus (DM) tipo 2 y síndrome metabólico, que son factores de riesgo importantes para la aterosclerosis, en la actualidad amenazan con revertir los avances que se han logrado en la reducción de la mortalidad por EC ajustada para la edad (3).

En Estados Unidos de América, alrededor de 16,5 millones de adultos (6,3 %) presentan EC y aproximadamente la mitad de ellos han sufrido un infarto de miocardio. Todos los años los estadounidenses sufren más de 1 millón de infartos de miocardio, nuevos y recurrentes, y se registran cerca de 360.000 fallecimientos por cardiopatía coronaria, de los cuales un amplio porcentaje son muertes súbitas por causas cardíacas (1). Estas cifras se corresponden a una prevalencia total de EC entre los mayores de 20 años del 6,4 % (el 7,9 % de los varones y el 5,1 % de las mujeres). En lo que se refiere específicamente al infarto agudo de miocardio (IAM), la tasa de prevalencia se estima en el 2,9 % (el 4,2 % de los varones y el 2,1 % de las mujeres).

En nuestro entorno, se estima que cada año la ECV causa, en total, unos 4 millones de fallecimientos en el continente europeo y 1,9 millones en la Unión Europea, la mayor parte por EC, lo que supone un 47 % de todas las muertes en Europa y el 40 % de la Unión Europea. Ello conlleva un coste total estimado de la ECV en Europa de 196.000 millones de euros anuales, aproximadamente el 54 % de la inversión total en salud, y da lugar a un 24 % de las pérdidas en productividad (4).

En España no se tienen datos actualizados de la prevalencia real de EC, sin embargo, se puede realizar alguna aproximación indirecta a través de los datos de la encuesta de población del Instituto Nacional de Estadística (5). En ella se pregunta periódicamente sobre «enfermedades crónicas o de larga evolución padecidas en los últimos 12 meses». En las últimas dos encuestas (2012 y 2017), se hizo referencia explícita al infarto de miocardio, y se observaron unas estimaciones para cada grupo etario muy inferiores a las de la población americana (Tabla 1). La prevalencia de infarto de miocardio en 2017 en la población general se estimó en 0,70 %, siendo dos veces más frecuente en hombres que en mujeres (0,97 % en varones y 0,45 % en mujeres) y con cifras en aumento correlacionadas con la edad de los encuestados. Estos valores han evidenciado una tenue mejoría respecto al año 2012, donde la prevalencia total fue de 0,78 % (-10,4 %



desde 2012 a 2017) con una proporción similar entre hombres (1,00 %) y mujeres (0,57 %) (5).

**Tabla 1.** Prevalencia (porcentaje) de personas con enfermedades cardíacas crónicas en los últimos 12 meses en población adulta (> 15 años) en España según sexo y grupo de edad durante el año 2017 según la Encuesta Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad (5).

	Edad	Infarto de miocardio	Angina (enfermedad coronaria)	Otras enfermedades del corazón
Ambos sexos	de 35 a 44 años	0,08	0,18	0,92
	de 45 a 54 años	0,44	0,18	2,23
	de 55 a 64 años	1,30	1,50	4,14
	de 65 a 74 años	1,48	2,25	10,16
	de 75 a 84 años	2,14	3,31	17,63
	de 85 y más años	2,68	5,08	22,14
	% total encuestados	0,70	0,97	4,60
Hombres	de 35 a 44 años	0,13	0,27	1,14
	de 45 a 54 años	0,78	0,25	2,11
	de 55 a 64 años	2,42	2,25	4,64
	de 65 a 74 años	1,65	2,40	12,25
	de 75 a 84 años	2,55	4,13	18,48
	de 85 y más años	3,02	6,31	22,22
	% total encuestados	0,95	1,11	4,66
Mujeres	de 35 a 44 años	0,02	0,09	0,69
	de 45 a 54 años	0,09	0,10	2,35
	de 55 a 64 años	0,23	0,77	3,67
	de 65 a 74 años	1,32	2,12	8,27
	de 75 a 84 años	1,83	2,71	17,02
	de 85 y más años	2,50	4,44	22,09
	% total encuestados	0,47	0,84	4,54

Fuente: Web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social e Instituto Nacional de Estadística. Año 2017 sobre una muestra de 37.500 encuestas. Publicado el 26/06/2018.

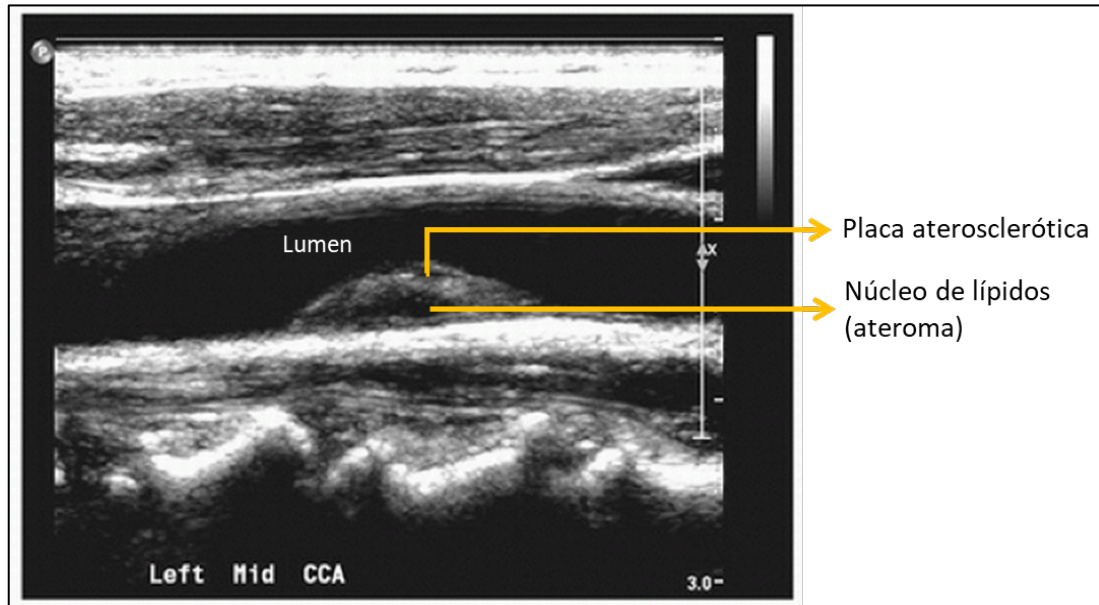
## 1.2. Aterosclerosis: fisiopatología de la enfermedad cardiovascular

La aterosclerosis es una enfermedad arterial que afecta principalmente a la capa íntima de las arterias, caracterizada por la acumulación de contenido lipídico y elementos celulares, sobre todo macrófagos y células musculares lisas (CML) (6). Actualmente, la hipótesis vigente sobre la etiología de la aterosclerosis señala que se trata de una respuesta inflamatoria como respuesta a una lesión de la pared vascular. La evolución crónica del proceso inflamatorio deriva en la formación de placas que en fases avanzadas puede ocluir las arterias siendo el eje central de fisiopatología de las ECV (Figura 1-A) (7).

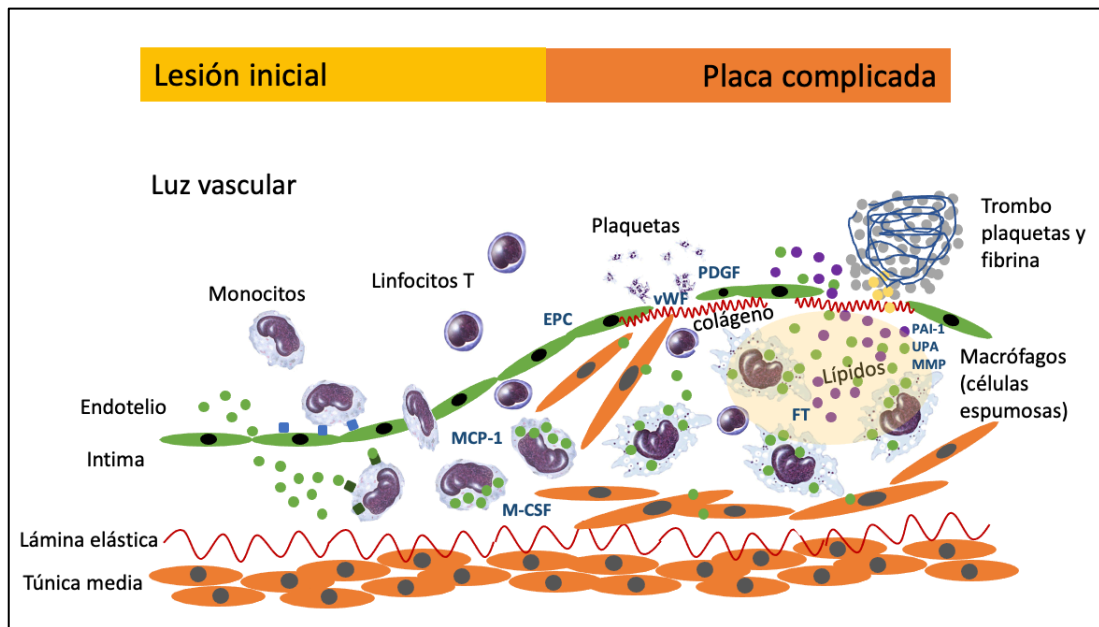
La acumulación de lipoproteínas plasmáticas, especialmente lipoproteínas de baja densidad (LDL), parece ser uno de los primeros episodios asociados al desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Las LDL situadas en la pared vascular sufren procesos de agregación y oxidación, y generan productos con actividad quimiotáctica para los monocitos circulantes y las CML de la túnica media. Los monocitos atraviesan el endotelio y, una vez en la íntima, se diferencian a macrófagos donde captan LDL modificadas (LDLm). La captación de LDLm se produce a través de los receptores *scavenger*, que no están sometidos a regulación, de modo que los macrófagos se cargan de lípidos y se convierten en las llamadas células espumosas (Figura 1-B). La acumulación de células espumosas en la íntima produce las estrías grasas, que no son otra cosa que una lesión aterosclerótica incipiente (7).

En el proceso de la aterogénesis intervienen múltiples factores que regulan la respuesta inflamatoria y la proliferación celular, y es un proceso influido además por el flujo local en zonas determinadas de las arterias. El resultado es una respuesta fibroproliferativa que hace evolucionar las estrías grasa a placas ateroscleróticas complejas. En esta evolución desempeña un papel clave la proliferación de las CML y la acumulación de proteínas de matriz extracelular que son sintetizadas por estas mismas células. El tejido conectivo generado da lugar a una cubierta fibrosa, que en las lesiones avanzadas recubre el resto de los componentes de la placa. Los síndromes coronarios agudos se producen por la rotura de las placas o por su erosión (70 % y 30 % de los casos, respectivamente). La rotura o ulceración y la erosión de las placas provocan la formación de trombos, que pueden dar origen a complicaciones clínicamente significativas o bien,

A



B



**Figura 1.** Aterosclerosis: visualización por ultrasonido y representación esquemática. A. Placa aterosclerótica en la pared de una arteria carótida izquierda visualizada por ultrasonido. El ateroma lipídico nuclear es rodeado por una capa fibrosa que protruye hacia la luz del vaso reduciendo el lumen de circulación sanguínea. Fuente: elaboración propia, imagen tomada en un paciente (hombre, 64 años) incluido en el estudio para esta tesis. B. Diagrama simplificado de las interacciones celulares y moleculares en la fisiopatología de la arteriosclerosis. EPC: progenitores endoteliales circulantes; FT: factor tisular; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos de tipo 1; M-CSF: factor estimulante de colonias derivado de monocitos; MMP: metaloproteasas; PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno de tipo 1; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; UPA: activador del plasminógeno de tipo urocinasa; vWF: factor de von Willebrand. Fuente: elaboración propia.

como sucede en muchos casos, a favorecer el crecimiento de la placa de manera asintomática. Un mecanismo adicional que confiere riesgo de rotura a las placas arterioscleróticas es la angiogénesis que se produce en lesiones avanzadas con microvasos inestables que sufren roturas y hemorragias intraplaca (7).

### *Lipoproteínas*

El sistema vascular se encuentra recubierto por células endoteliales que constituyen una barrera selectiva que permite la entrada y la salida de moléculas, entre ellas las LDL (Figura 1-B). Estas lipoproteínas atraviesan el endotelio por un proceso que no es mediado por receptor, favorecido en los puntos de bifurcación y áreas de curvatura de las arterias debido a las especiales condiciones hemodinámicas. Los proteoglicanos y glucosaminoglicanos presentes en la íntima interaccionan con las LDL, lo que favorece su agregación, así como procesos de modificación proteolíticos y oxidativos. La oxidación de las LDL afecta tanto a los ácidos grasos (que pueden llegar a fragmentarse y generar grupos aldehído y cetonas) como a las apoproteínas, con la formación de sustancias como la lisofosfatidilcolina, que tiene una potente actividad quimiotáctica para monocitos y CML. Las LDL agregadas son captadas tanto por las CML como por los macrófagos, mientras que las LDL oxidadas (LDL<sub>ox</sub>) son captadas mayoritariamente por los macrófagos que se convierten en células espumosas. Estas LDL<sub>m</sub> infiltradas en la pared vascular activan una respuesta inmunitaria innata en el área convirtiéndose en un foco inflamatorio local con participación de elementos de la inmunidad adquirida. Se liberan mediadores de inflamación, citocinas y citotóxicos que empeoran la lesión, y en estadios posteriores pueden provocar la pérdida de celularidad por apoptosis y necrosis, produciendo una lesión blanda con facilidad para la ulceración (6,7).

La aterosclerosis es la principal base fisiopatológica para el desarrollo de la EC y está relacionada entre otras cosas con la hiperlipidemia y el depósito anormal de colesterol en las arterias. Esto genera lesiones sistémicas endovasculares con formación de placas fibrosas que pueden llegar a bloquear la luz de los vasos resultando en isquemia tisular local (8). Numerosos estudios han confirmado que el metabolismo anormal de los lípidos en sangre (dislipidemia) es un factor de riesgo importante y origen de la formación y progresión de la aterosclerosis(9). El transporte de estos lípidos en sangre es realizado

por las apolipoproteínas (apo), las cuales movilizan triglicéridos (TG), fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol entre órganos (10). En los músculos, los ácidos grasos se oxidan para obtener energía, mientras que en el tejido adiposo se reesterifican para su almacenamiento como TG. El colesterol se puede utilizar, entre otras cosas, como estructura de la membrana celular, para la síntesis de hormonas esteroideas o se puede convertir en ácidos biliares y excretarse al tubo digestivo (11).

En el desarrollo de la aterogénesis, las observaciones experimentales han señalado a las LDL, junto a la disfunción del endotelio y el estrés oxidativo, como los factores de riesgo endógenos más importantes en la aterosclerosis (12,13). A su vez, la progresión de la enfermedad aterosclerótica depende de la presencia, el grado y la persistencia de factores de riesgo externos potencialmente modificables como una dieta rica en grasas, tabaquismo, HTA, antecedentes de enfermedades cardíacas o DM (14). En condiciones normales, por medio de la unión a los proteoglicanos en el endotelio capilar, las LDL transportan y proveen de colesterol y ácidos grasos a las células periféricas (15). Las LDL están compuestas por triglicéridos y ésteres de colesterol con una capa externa compuesta por fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteína B (apoB) que permite transportar las grasas hidrofóbicas a través de la sangre (16). Hay dos tipos de lipoproteínas que contienen apoB, apoB-48 y apoB-100 que se producen en el intestino y el hígado, respectivamente (9). En condiciones patológicas asociadas a alto estrés oxidativo, como hemos visto, las LDL penetran a través de la pared vascular hasta la íntima subendotelial donde las especies reactivas del oxígeno producen una peroxidación de lípidos, principalmente fosfolípidos, formándose las LDLox y dando lugar la cascada aterosclerótica (17-20).

El organismo cuenta con un sistema preventivo del proceso aterosclerótico constituido por las lipoproteínas de alta densidad (HDL), la apolipoproteína E endógena y las apolipoproteínas A-I (apoA-I). La principal función de este sistema es promover la salida del exceso de colesterol de los macrófagos a través de transportadores específicos intentando evitar su progresión a células espumosas (21). Las HDL transportan lípidos insolubles y son las únicas lipoproteínas plasmáticas con efectos anti-aterogénico (22). Se sintetizan principalmente en el hígado y algo menos en el intestino, son el tipo de lipoproteína plasmática más pequeño y denso (diámetro = 7–12 nm; densidad = 1,063–

1,250 g/mL) y están compuestas por fosfolípidos, colesterol y apoA-I, que es la principal proteína estructural y representa el 70% del contenido proteico de las HDL (23). Las HDL han demostrado tener efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antitrombóticos y antiapoptóticos (24), pero el rol anti-aterogénico más relevante es el de transportar el colesterol depositado de manera anormal desde las células de los tejidos periféricos, incluidas las células espumosas en las placas ateroscleróticas, al hígado para su excreción (25). Esto se conoce como transporte inverso del colesterol (RCT) y esta mediado principalmente por las apoA-I de la HDL (26). A nivel periférico, la apoA-I circulante interactúa con diferentes receptores y transportadores que median la transferencia y la esterificación del colesterol en las apoA-I sin grasa, lo que da como resultado la producción de nuevas HDL ricas en colesterol (27). Estas HDL maduras circulan en sangre hasta que finalmente son captadas selectivamente por el hígado mediante receptores de unión a apoA-I (24). El hígado utiliza el colesterol y los lípidos transportados por las HDL para la formación de ácidos biliares que son secretados al tubo digestivo en la bilis perdiéndose por las heces. Gran parte de las apoA-I son reutilizadas para volver al sistema RCT y continuar con la labor anti-aterogénica (28).

### *Endotelio vascular*

El endotelio es un importante regulador de la homeostasis vascular (29), y su disfunción determina el inicio del proceso aterosclerótico (30) y de ECV (31). La función vascular se basa en la capacidad de las células endoteliales y del músculo liso en mantener un tono vascular adecuado mediante la liberación de moléculas vasoactivas (32). El óxido nítrico (NO) se considera la molécula más importante requerida para mantener la función vascular entre otras sustancias producidas por las células endoteliales como la prostaciclina, los factores hiperpolarizantes y el péptido natriurético tipo C (33). Esto se debe a que el NO además de un potente vasodilatador, también previene la proliferación de CML e inhibe la producción de factores proinflamatorios y moléculas de adhesión (34).

La disfunción endotelial se define como una disminución de la capacidad del endotelio para inducir vasodilatación en respuesta a estímulos específicos y se asocia con un desequilibrio entre la capacidad vasoconstrictora y vasodilatadora (35). Esta disfunción

juega un papel clave en la patogenia de la enfermedad vascular aterosclerótica al promover la inflamación, la trombosis, la rigidez arterial y la alteración de la regulación del tono y el flujo arterial (36). En esta línea, son varios los estudios que asocian la disfunción endotelial con los factores de riesgo tradicionales para ECV, como la obesidad (37), la dislipidemia (38), la hiperglucemia (39) y la HTA (40). Esto podría verse potenciados por el aumento de los niveles de resistencia a la insulina y del estrés oxidativo, contribuyendo así a la perturbación de la homeostasis vascular debido a un efecto directo sobre la biodisponibilidad del NO (41). Asimismo, el NO endotelial no sólo es importante para mantener el tono arterial, sino que también evita la proliferación de las CML, reduce la adhesión de monocitos y la agregación de plaquetas. Por tanto, la disminución de la liberación de NO, inducida por la disfunción endotelial, retroalimenta la lesión endotelial y facilita la proliferación de las CML inducida por mitógenos (42).

La función vascular generalmente se evalúa determinando la capacidad de los vasos para dilatarse en respuesta a un estimulante (p. ej., acetilcolina) o ante un estímulo de oclusión o de tensión de cizallamiento mediado principalmente por la liberación de NO (35). El análisis de esta función en las arterias coronarias se considera una medida de referencia de la función vascular pero el procedimiento es de alta complejidad (43). Sin embargo, la función endotelial de la arteria braquial es un sustituto no invasivo aceptable de la función endotelial de las arterias coronarias (44) y se puede evaluar de manera estandarizada a través de imágenes de ultrasonido con la técnica de la dilatación mediada por flujo (FMD, del inglés *flow mediated for dilatation*) de la arteria braquial (35,45). Esta técnica se basa en el principio de que un aumento en el flujo sanguíneo debido a la hiperemia reactiva a la tensión de cizallamiento, como un estímulo mecánico, induce un aumento en la producción de NO endotelial (35,46,47). El NO producido difunde en las células del músculo liso vascular para activar diferentes enzimas y cinasas responsables de la relajación de los vasos y, por lo tanto, de la vasodilatación. Por este motivo, si se quisiera examinar directamente la reactividad del tejido subyacente a los vasos, como pueden ser las CML, se puede aportar un producto exógeno de NO (p. ej., nitroglicerina 0,4 mg sublingual) que permitiría evaluar el diámetro de dilatación de la arteria braquial de manera no dependiente del endotelio (43).

La aterosclerosis es un proceso sistémico, que afecta en menor o mayor medida todo el sistema vascular (48-50). En la práctica clínica el análisis de la afectación vascular se puede realizar de varias maneras, una de ellas es el análisis de las arterias carótidas y la determinación del grosor íntima-media carotídeo (GIMc) y valoración de la presencia de placas. Esta determinación asequible y reproducible constituye un marcador de aterosclerosis generalizada y de severidad con gran utilidad en los últimos años (51). Es considerado un factor de riesgo cardiovascular dada la asociación demostrada del GIMc con el alto riesgo de eventos cardiovasculares en personas sanas, pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes con EC (52-54). Incluso son varios los estudios que han demostrado la relación entre GIMc y la extensión de la aterosclerosis en las propias arterias coronarias (55,56). Además, Hodis et al. evidenció que la progresión del GIMc en pacientes con ECV establecida era predictiva de progresión aterosclerótica subyacente y de nuevos eventos coronarios (52).

#### *Células musculares lisas en la lesión aterosclerótica*

Las CML constituyen el componente celular mayoritario de las lesiones ateroscleróticas en desarrollo y de las placas reestenosadas posrevascularización. En las lesiones ateroscleróticas las CML se encuentran desorganizadas y han perdido la capacidad de regular el tono vascular (Figura 1-B). Las CML experimentan una transformación fenotípica que afecta a su morfología y, sobre todo, a su función. Las CML de fenotipo contráctil no proliferativo de la túnica media sana se transforman en células que proliferan activamente, que migran atraídas por agentes quimiotácticos y que producen proteínas de matriz extracelular (colágeno, elastina, proteoglicanos). Las LDL que se enlazan a los proteoglicanos de la matriz extracelular son internalizadas por las CML, lo que contribuye a su transformación. Esta transformación modifica funciones específicas de la célula y activa la expresión de genes que codifican receptores de membrana para factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Además, se estimula la producción de factores de crecimiento y citocinas (PDGF, IL-1, etc.), a través de los cuales las CML modulan su propia actividad y la de otras células que intervienen en la aterogénesis (6,7,42).



La rotura espontánea de una placa aterosclerótica o la disrupción provocada por técnicas de revascularización, como la angioplastia/stent, ocasionan la pérdida de los elementos antitrombóticos del endotelio (NO, prostaciclina I-2, activador tisular del plasminógeno, entre otros) y la exposición de estructuras de la pared que producen la formación de trombos. Al agregarse, las plaquetas liberan el contenido de sus gránulos ricos en mitógenos, como PDGF y el factor de crecimiento epidérmico, que inducen la migración y proliferación de las CML. Por ello, los fármacos antiagregantes han de asociarse activamente a las técnicas de revascularización para evitar la activación plaquetaria (42).

Con la pérdida del endotelio desaparece la inhibición que, en condiciones normales, ejerce el NO sobre la proliferación de las CML. Además, la presencia de LDLm en las áreas lesionadas induce cambios en la expresión génica de las CML que condicionan un fenotipo arteriosclerótico. Por otra parte, las CML activadas secretan otros factores como IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa que pueden estimular las CML de forma autocrina, es decir, no actúan directamente como mitógenos, sino que inducen la síntesis y secreción de otros factores como el PDGF. Además del PDGF, otros agentes como la trombina y la angiotensina II promueven la proliferación de las CML. La trombina, que se genera en grandes cantidades en los focos de trombosis (> 130 nmol/L), actúa como agente hipertrófico e induce la proliferación de las CML (6).

Recientemente se ha demostrado que la epigenética (cambios hereditarios causados por la activación y desactivación de genes sin ningún cambio en la secuencia de ADN) tienen un importante papel regulador en las diferentes vías participantes en el proceso arteriosclerótico (integridad endotelial, respuesta inflamatoria a los lípidos, proliferación de CML, síntesis de colesterol), en el envejecimiento de la pared vascular y en el metabolismo de las lipoproteínas. Esto hace aún más compleja la fisiopatología de la aterosclerosis (57).

### *Complicación trombótica*

La formación de trombo coronario, frecuentemente secundaria a la rotura y la erosión de placas ateroscleróticas, desempeña un papel fundamental en el desarrollo de los

síndromes coronarios agudos. Asimismo, la trombosis mural en las zonas que presentan placas fisuradas es un importante mecanismo en la progresión de la aterosclerosis incluso en ausencia de síntomas clínicos. Por tanto, el conocimiento del papel de las plaquetas, de la coagulación y de sus vías de inhibición es un factor clave para el tratamiento de las complicaciones isquémicas clínicas asociadas a arteriosclerosis, procesos denominados aterotrombóticos (42).

### **1.3. Arteriopatía coronaria e isquemia miocárdica**

El corazón depende totalmente del aporte continuo de oxígeno para mantener su metabolismo y producir continuamente fosfatos de alta energía, ya que en cada latido se consume hasta el 5 % del total de ATP y creatina-fosfoquinasa (CPK) almacenados en el miocardio. La isquemia es una situación producida por la privación de oxígeno a los tejidos y la eliminación inadecuada de los metabolitos. En el caso del corazón, la isquemia miocárdica es el resultado del desequilibrio entre la oferta coronaria y la demanda miocárdica de oxígeno (6,58).

Desde el punto de vista fisiológico, las demandas miocárdicas de oxígeno dependen de la frecuencia cardiaca (FC), la contractilidad y la tensión de la pared ventricular. El aporte de oxígeno al miocardio depende del flujo coronario y de la capacidad de la sangre de transportar suficiente oxígeno, lo que viene determinado por la presión parcial de oxígeno del aire, la función pulmonar y la concentración y función de la hemoglobina en sangre. El flujo coronario ocurre durante la diástole ventricular y depende directamente de la presión de perfusión (la presión diastólica) e inversamente de las resistencias arteriolas y de los capilares intramiocárdicos. Las demandas miocárdicas de oxígeno regulan el flujo coronario mediante la capacidad de los vasos intramiocárdicos de dilatarse y disminuir así las resistencias vasculares, como ocurre durante el ejercicio físico, lo que se conoce como reserva coronaria (58).

Las causas más frecuentes de reducción del flujo coronario son la obstrucción progresiva por placas de ateroma de la luz de las arterias coronarias del epicardio y la trombosis coronaria aguda. Otras causas menos frecuentes son el espasmo coronario, la

enfermedad de los pequeños vasos arteriolares, la arteritis, las embolias y la disección espontánea de los vasos epicárdicos (6,58).

La aterosclerosis coronaria afecta principalmente al segmento epicárdico de las arterias coronarias. Los distintos factores de riesgo coronario alteran la función del endotelio vascular, que incluye el control del tono vascular, el mantenimiento de un estado antitrombótico y el control de la adhesión celular inflamatoria y la diapédesis. Como se ha mencionado anteriormente, la pérdida de estas defensas facilita la vasoconstricción, la trombosis y la interacción inapropiada entre los monocitos y las plaquetas con el endotelio, dando lugar a la aterosclerosis (42).

#### *Ateromatosis coronaria*

Las placas de ateroma reducen el diámetro de la luz de las arterias coronarias del epicardio y aumentan la resistencia al flujo, lo que se compensa por la vasodilatación refleja de las arteriolas para reducir las resistencias totales. Una estenosis puede reducir el área transversal del vaso hasta un 80 % sin que disminuya el flujo sanguíneo a dicha zona, siempre que el paciente permanezca en reposo y las demandas de oxígeno por parte del miocardio no sean altas. En caso contrario, incluso las estenosis que reducen la luz del vaso en un 50 % pueden impedir que el flujo aumente proporcionalmente, con lo que se produce una situación de déficit e isquemia. Cuando la reducción de la luz es mayor del 80 %, las arteriolas se hallan dilatadas al máximo y el flujo coronario depende totalmente de la presión de perfusión con lo que puede ser insuficiente incluso en reposo o ante un mínimo estrés (58).

Las placas de ateroma (Figura 1), no necesariamente obstructivas, pero con un núcleo con gran componente lipídico rodeado por una cápsula fibrosa delgada y con signos de inflamación por infiltración de monocitos y macrófagos (placas vulnerables), pueden sufrir rotura o erosión e inducir la adhesión, activación y agregación plaquetaria, junto con activación de la coagulación, con formación de un trombo que puede ocluir total o parcialmente la luz del vaso de forma aguda; esta es la causa del síndrome coronario agudo (SCA) (58,59).

### *Espasmo coronario, disfunción microvascular y otras causas de isquemia coronaria*

El espasmo es una vasoconstricción intensa y paroxística de un segmento de una arteria coronaria epicárdica que induce isquemia transmural y es la base de la angina variante o de Prinzmetal. Su causa es la hiperreactividad de las CML de un segmento coronario. Con frecuencia ocurre sobre una placa de ateroma, de manera que sólo un tercio de las personas en quienes se sospecha angina de pecho vasoespástica tiene coronarias angiográficamente normales. La disfunción endotelial que presentan las personas con aterosclerosis facilita la vasoconstricción en respuesta a estímulos simpáticos como el frío o el estrés, lo que empeora transitoriamente el grado de estenosis (estenosis dinámicas). Este hecho es frecuente, tanto en la EC estable como en el SCA, y puede facilitar la aparición de isquemia coronaria incluso en pacientes con estenosis coronarias inferiores al 70 % (58,59).

El endotelio desempeña un papel esencial en la regulación del tono arterial coronario. Diferentes situaciones clínicas como la DM, la HTA, el tabaquismo y la hipercolesterolemia pueden reducir la capacidad del endotelio para generar NO y limitar la capacidad de dilatación de los vasos coronarios epicárdicos y arteriolas. La disfunción microvascular de las arteriolas coronarias puede causar isquemia miocárdica y angina. Puede ser debido a alteraciones funcionales del endotelio y las CML, o anatómicas por remodelado de la pared arterial, y preceder a la EC epicárdica. Este mecanismo puede ser responsable de la isquemia miocárdica en pacientes con angina o IAM y arterias coronarias angiográficamente normales (58).

Dado que el 90 % de la perfusión coronaria se produce en diástole, cualquier proceso que disminuya la presión arterial (PA) diastólica o aumente la presión diastólica del ventrículo izquierdo, como la miocardiopatía hipertrófica o hipertensiva, puede limitar el flujo coronario, especialmente con el esfuerzo, e inducir isquemia. Además, enfermedades sistémicas que reduzcan el aporte de oxígeno al miocardio como la anemia y las enfermedades pulmonares o aumenten sus necesidades como el hipertiroidismo pueden causar isquemia miocárdica (6,58).

### *Consecuencias de la isquemia miocárdica*

En los primeros segundos, tras el cese del flujo coronario, se agotan el oxígeno y los fosfatos de alta energía en la zona isquémica y el metabolismo se convierte en anaerobio, aparece acidosis y se liberan lactatos y potasio. Como consecuencia, disminuye la relajación ventricular y aparece disfunción diastólica, seguida por una disminución de su actividad contráctil con disfunción ventricular sistólica. Posteriormente, se altera el potencial de acción transmembrana, aparecen cambios electrocardiográficos y pueden aparecer arritmias ventriculares. La posterior liberación celular de sustancias como la adenosina, que estimula las terminaciones nerviosas, provoca la aparición del dolor de la angina de pecho. Finalmente, aparece necrosis celular. Esta serie de fenómenos progresivos se conoce como cascada isquémica y explica que episodios repetidos de isquemia puedan inducir disfunción ventricular, arritmias e incluso muerte súbita sin llegar a provocar angina de pecho (6,58,59).

Tras una fase de isquemia transitoria, el miocardio sufre un fenómeno de adaptación que lo hace más resistente a un nuevo episodio isquémico, en lo que se denomina preconditionamiento isquémico. Por otro lado, una isquemia transitoria puede causar un trastorno metabólico y una disminución prolongada de la contractilidad que no se recupera hasta transcurridos varios días o semanas (miocardio aturdido). Por ello, tras un IAM reperfundido, el corazón suele mejorar su función ventricular. Cuando la reducción del flujo coronario se mantiene de forma crónica, la función contráctil de la zona isquémica puede verse intensamente reducida, aunque mantiene la capacidad de normalizarse cuando se restablece el flujo coronario mediante la revascularización (miocardio hibernado); ello es muy importante en los casos de miocardiopatía isquémica, a menudo asintomática. Por último, la disminución del flujo coronario puede ser tan profunda que determine la muerte celular o necrosis miocárdica (58).

La isquemia aguda se manifiesta en el ECG por alteraciones de la repolarización (ondas T negativas, descenso del segmento ST) que tienen más valor diagnóstico cuando son transitorias. La elevación transitoria del ST refleja isquemia transmural. Otra consecuencia de la isquemia es la alteración de las propiedades eléctricas de las células cardíacas, al reducir la energía necesaria para el funcionamiento de la bomba de sodio; esta alteración eléctrica puede provocar arritmias ventriculares y muerte súbita. Por

último, la isquemia puede estimular el sistema nervioso vagal (parasimpático) e inducir bradicardia e hipotensión arterial, o el sistema nervioso simpático aumentando la contractilidad e inducir vasoconstricción, lo que aumentará el grado de isquemia y podrá inducir arritmias ventriculares (6,58,59).

#### **1.4. Riesgo cardiovascular**

El riesgo cardiovascular (RCV) se define como la probabilidad de padecer una ECV en un determinado período, generalmente de 10 años. El RCV está determinado por la agregación de los llamados factores de RCV, que corresponden a características biológicas o hábitos o estilos de vida que aumentan la probabilidad de padecer o de morir a causa de una ECV en aquellas personas que lo presentan. Los factores de RCV se pueden clasificar como causales y predisponentes. Entre los causales o mayores se incluyen la dislipidemia, la HTA, el tabaquismo y DM, que han mostrado una mayor asociación con la ECV. Los factores predisponentes están generalmente asociados al estilo de vida e incluyen la obesidad, la actividad física, la dieta y los factores psicosociales. Por último, se encuentran los factores emergentes, cuya evidencia científica es cada vez mayor, que corresponden entre otros a los niveles de proteína C reactiva, lipoproteína (a), fibrinógeno, homocisteína, LDLox (60).

La prevalencia de los factores de RCV es elevada en la población adulta masculina y femenina española. La hipercolesterolemia definida como colesterol total igual o superior a 190 mg/dL es del 81 % entre los varones y del 79 % entre las mujeres, y definida como colesterol total igual o mayor de 250 mg/dL, presenta una prevalencia del 43 % y del 40 %, respectivamente. La HTA se cifra en una prevalencia del 47 % y 39 %; el consumo de tabaco del 33 % y del 21 %; la DM del 16 % y del 11 %; y el sedentarismo del 40 % y 55 % para varones y para mujeres respectivamente. La obesidad presenta una prevalencia del 30 % tanto para varones como para mujeres. El control y los valores de perfil lipídico y de la PA han mejorado en la última década, pero la obesidad ha aumentado considerablemente, sobre todo en varones (61).

El impacto de los diferentes factores de riesgo en la aparición de la enfermedad se estima mediante el cálculo del riesgo atribuible poblacional, que representa el porcentaje de casos de la enfermedad relacionados con la presencia de ese factor de riesgo y, por tanto, prevenibles si ese factor se controlara totalmente. Este riesgo atribuible depende del incremento del riesgo asociado a la presencia del factor y a la prevalencia de este en la población. Según este indicador, los factores de riesgo con un mayor riesgo atribuible poblacional de muerte por EC en España en población de 35 a 54 años son el consumo de tabaco (64 %), el LDL mayor de 160 mg/dL (64 %) y la HTA (25 %). Las estrategias de prevención de la EC deben dirigirse a controlar estos tres factores de riesgo que, junto con la DM, son responsables de la mayoría de los casos de EC (60,61).

Individualmente, el riesgo de presentar una cardiopatía isquémica (CI) en los próximos 10 años se puede estimar según la exposición a los diferentes factores de riesgo descritos anteriormente mediante las funciones de riesgo. En España se utilizan varias funciones de riesgo coronario o cardiovascular, aunque la única validada es la adaptada por el grupo Registre Gironí del Cor (REGICOR) de la función Framingham. Su uso se restringe a prevención primaria (62).

En las últimas décadas se han realizado esfuerzos por incorporar nuevos biomarcadores que permitan mejorar la predicción de las funciones de riesgo (p. ej., proteína C reactiva de alta sensibilidad, las IL-1, IL-6, o el factor de necrosis tumoral alfa) y, más recientemente, con puntuaciones de presencia de características genéticas adversas para EC. En todos los casos las mejoras son modestas y tienden a medirse con porcentajes de reclasificación de pacientes a niveles de riesgo mayores que los asignados por las funciones de riesgo que incorporan exclusivamente los factores de riesgo clásicos (63).

#### *Factores de riesgo cardiovascular*

Los factores de RCV habituales (HTA, tabaquismo, dislipidemia, obesidad, estrés, sedentarismo, DM, etc.) y las enfermedades subsidiarias (ictus, CI, aneurismas, insuficiencia renal, arteriopatía mesentérica o enfermedad vascular periférica) son el

primer reto de la medicina occidental por delante del cáncer, las infecciones y los accidentes de tráfico. La elevada mortalidad, morbilidad y la variabilidad clínica hacen perentorio un diagnóstico precoz y ofrecer fármacos eficaces para mejorar el pronóstico y reducir este grave problema médico, social, laboral y económico. Los principales factores de RCV se pueden clasificar de la siguiente manera: a) no modificables: edad, sexo, menopausia, antecedentes familiares y etnia; b) potencialmente modificables: dislipidemia, HTA, tabaquismo, DM, obesidad, personalidad, alcoholismo, sedentarismo, dieta, anticonceptivos orales e hipertrofia ventricular izquierda, y c) otros factores de riesgo (60).

#### a) Factores no modificables

Según la edad, la CI es poco frecuente antes de los 35 años y va aumentando hasta alcanzar su máxima incidencia, pasados los 55 años. Por sexo, los varones de 35 a 44 años pueden sufrir CI en proporción seis veces superior a la mujer. Esta diferencia disminuye en el transcurso del tiempo, y después de los 75 años de edad es sólo dos veces superior a la mujer. La morbilidad se incrementa también en las féminas a partir de la menopausia. En los varones, los problemas cardiovasculares porcentualmente son los siguientes: IAM (43 %), angina de pecho o *angor pectoris* (39 %), muerte súbita (10 %) e insuficiencia coronaria (8 %); en las mujeres, más del 50 % corresponde al angor (85 % de estos casos, no complicado), IAM (30 %) y muerte súbita e insuficiencia coronaria (10 %). La incidencia de CI en pacientes con familiares de primer grado con antecedentes de esa patología aumenta el riesgo de dos a once veces; las personas herederas de aquellas enfermas con CI precoz tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad y presentarla incluso antes que sus progenitores (6,60,62).

#### b) Factores modificables

Este grupo incluye aquellos factores que potencialmente pueden mejorarse con la pertinente ayuda terapéutica (dieta, ejercicio y medicación). La relación causa-efecto de la dislipidemia y la cardiopatía está comprobada y es continua: a cifras elevadas de colesterol, mayor RCV (64). Aunque la edad disminuye la importancia del colesterol como factor nocivo especialmente en varones; en jóvenes, por el contrario, la



colesterolemia tiene valor predictivo de CI: un incremento de 36 mg/dL respecto al valor normal (200 mg/dL) representa el doble de riesgo de coronariopatía y de mortalidad cardiovascular en los 30 años siguientes (6,60,62).

La HTA ( $\geq 140/90$  mmHg) es un factor adicional de primer orden. El valor predictivo no disminuye con la edad ni tampoco hay un «umbral» por debajo del cual desaparezca por completo el riesgo; aunque es, obviamente, inferior para cifras más bajas de PA. También es fundamental conocer la antigüedad de la HTA y las cifras mantenidas a lo largo del tiempo. El *Framingham Heart Study* (62) demostró que las personas con HTA tienen doble incidencia de complicaciones vasculares (muerte súbita, EC e IAM) respecto a aquellas de PA normal; el riesgo de hemorragia cerebral es cuatro veces superior al de la población general. La importancia de controlar la PA y mantener un perfil lipídico normal la han demostrado estudios ajenos y propios, así como relevantes ensayos clínicos multicéntricos internacionales. Las personas con PA sistólica de 120-139 mmHg o diastólica de 80-89 mmHg se han considerado «prehipertensas» y en ellas debieran eliminarse los hábitos de vida tóxicos o aterógenos para evitar serias complicaciones vasculo-cerebrales. Así, las personas con cifras mayores a estas, consideradas como hipertensas, deben ser tratadas activamente para “normalizar” la PA (59,60,62).

El tabaco es un factor mayor junto con la hipercolesterolemia y la HTA. Se relaciona con IAM y muerte súbita de manera proporcional al número de cigarrillos consumidos diariamente. Es responsable de más del 20 % de mortalidad por CI en varones de 65 años y del 45 % en menores de 45 años. Cuando se abandona el hábito tabáquico, el riesgo de EC desciende el 50 % en el primer año y se aproxima al de los no fumadores al cabo de 20 años (59-62).

La DM y, en menor medida, la intolerancia a la glucosa, son predictores de complicaciones cardiovasculares a cualquier edad. La coronariopatía es más frecuente en diabéticos: dos veces superior en los varones y tres en las mujeres. En general, del 11 % al 13 % de las personas con DM presentan afectación de las arterias coronarias. La enfermedad suele acompañarse de lesiones en órganos diana (corazón, encéfalo, retina y riñón). La DM se asocia además a otros factores: obesidad, dislipidemia y HTA. Así, la DM y la HTA coexisten con frecuencia provocando efecto adicional sobre el RCV (neuropatía, retinopatía, coronariopatía, ictus isquémico y enfermedad vascular

periférica). En las personas con HTA y con DM o neuropatía, la PA debe ser inferior a 130/80 mmHg (61,62,65).

La sinergia entre obesidad y EC es evidente especialmente antes de los 50 años. En algunos estudios, la obesidad es factor de riesgo, pero más que el valor ponderal es la distribución de la grasa corporal. La forma central (relación perímetro de la cintura/cadera) se asocia a trastornos del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y mayor morbimortalidad de CI. El perímetro de la cintura expresa la grasa subcutánea y visceral, y está relacionado con el aumento de riesgo coronario (61). El tejido graso visceral (medido por tomografía axial computarizada) y el cociente tejido graso visceral/tejido graso subcutáneo, representan factores de riesgo que han de considerarse como integrantes del síndrome metabólico. Los criterios diagnósticos del síndrome metabólico han sido propuestos por el *National Cholesterol Education Program* (NCEP; *Adult Treatment Panel III*) (66) y debe incluir tres o más de los siguientes criterios: Circunferencia de la cintura > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres, Triglicéridos:  $\geq 150$  mg/dL, HDL < 40 mg/dL en varones o < 50 mg/dL en mujeres, PA  $\geq 130/85$  mmHg y/o Glucemia  $\geq 110$  mg/dL.

Está descrita la relación entre la denominada personalidad de tipo A y mayor frecuencia de CI. Estas personas muestran dificultad para relajarse, hiperactividad exagerada, estado de alerta permanente, hostilidad, alto grado de competitividad e imperiosos deseos de alcanzar nuevos objetivos; no obstante, la interrelación personalidad/CI no se evidencia en todos los casos (58-60).

El sedentarismo se ha considerado factor indirecto de riesgo coronario por favorecer la obesidad y el síndrome metabólico (66). El ejercicio físico regular disminuye la PA y triglicéridos, aumenta la fracción HDL y mejora el rendimiento cardíaco. Se recomienda con carácter preventivo caminar al menos 30 min diarios (60-62,66). Los componentes de la dieta que pueden alterar la concentración de lípidos y proteínas séricas son: grasas animales, hidratos de carbono en exceso, fibra, alimentos cárnicos e ingesta calórica. La alimentación rica en grasas eleva el colesterol plasmático y una de las lipoproteínas transportadoras (p. ej., LDL). Las grasas saturadas elevan el colesterol plasmático, las monoinsaturadas tienen acción neutra y las poliinsaturadas lo disminuyen. Las dietas ricas en hidratos de carbono elevan los triglicéridos plasmáticos, mientras que las que

contienen fibra disminuyen el colesterol de 4 % al 10 % por descenso de la fracción LDL (61,62,66). El seguimiento de la dieta mediterránea (MeDiet) ha mostrado efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo vascular (67).

Los anticonceptivos orales son factor de riesgo por aumento de la PA, agregación plaquetaria y modificación del perfil lipídico. Su uso en mujeres de 40 a 44 años incrementa 4,7 veces el riesgo de sufrir CI en ausencia de otros factores de riesgo. En las jóvenes, el incremento de esta patología se debe además al consumo de cigarrillos. La reposición de estrógenos tras la menopausia previene la osteoporosis y mejora el estado de la pared arterial (58). La hipertrofia ventricular izquierda es factor de riesgo independiente de enfermedad vascular, y un riesgo que aumenta en relación con el tamaño ventricular, anomalías de voltaje y la repolarización cardíaca (58,59,62).

#### c) Otros factores de riesgo

Cada vez más son los estudios que avalan el aumento del RCV de otros factores tales como valores séricos de proteína C reactiva ultrasensible, frecuencia cardíaca, presión de pulso, excreción de albúmina urinaria, glucemia posprandial, hiperuricemia, valores de lipoproteína (a) y homocisteína. En particular en este último aminoácido, se han encontrado valores elevados hasta en un 30 % de los pacientes menores de 50 años con síntomas de enfermedad vascular periférica o cerebral. El empleo de ácido fólico disminuye los valores de homocisteína y de CI (18 %), trombosis venosa (25 %) e ictus cerebral (24 %) (58,59,62).

#### *Prevención e intervención sobre el riesgo cardiovascular*

La prevención cardiovascular se ha dividido clásicamente en primaria (personas asintomáticas) y secundaria (pacientes que ya han sufrido una complicación cardiovascular), pero actualmente esta clasificación se considera arbitraria dado el solapamiento que se observa, por ejemplo, en las personas diabéticas. Desde una visión más actual, las medidas de prevención se dividen en «prevención a nivel poblacional» y «estrategias de prevención en personas con diferente riesgo vascular». Las primeras medidas incluyen cambios en el estilo de vida y ambientales dirigidas a toda la población

(p. ej., prohibición del tabaquismo en espacios públicos o reducción del contenido de sal en los alimentos). Las segundas estrategias de prevención se dirigen principalmente a aquellas personas con alto o muy alto riesgo vascular, como las que han sufrido una complicación cardiovascular, las diagnosticadas con DM, con o sin otros factores de riesgo y/o lesiones de órganos diana, aquellas con insuficiencia renal crónica moderada o grave o con marcados factores de riesgo vascular (p. ej., pacientes con dislipidemias familiares o HTA grave) (6,58).

En base a la evidencia sobre los factores de RCV, la *American Heart Association* ha definido siete intervenciones que determinan una mayor esperanza de vida (68): 1) evitar el tabaquismo; 2) mantener una PA sistólica < 120 mmHg y una PA diastólica < 80 mmHg; 3) mantener una cifra de colesterol plasmático "normal"; 4) mantener una cifra de glucemia < 100 mg/dL; 5) tener un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 22,9 kg/m<sup>2</sup>; 6) seguir una alimentación saludable (p. ej., MeDiet), y 7) realizar actividad física ≥ 6 h semanales. El seguimiento de cuatro o más de estos factores consigue reducir la mortalidad cardiovascular en un 50 %. Aparte de los factores clásicos de riesgo vascular, se han identificado otros factores que también aumentan el riesgo como una historia familiar de CI precoz, ciertas condiciones de la mujer (menopausia prematura y preeclampsia), enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoide, psoriasis e infección por VIH), ciertas minorías étnicas (p. ej. población del sudeste asiático) y determinadas alteraciones bioquímicas plasmáticas como proteína C reactiva ultrasensible ≥ 2,0 mg/dL, lipoproteína (a) > 50 mg/dL (> 125 mmol/L) o apolipoproteína B-100 (apoB-100) ≥ 130 mg/dL (58,62,63). En estos últimos casos, las intervenciones cobran mayor relevancia.

La estrategia más holística es la que contempla la modificación del estilo de vida (6,68). Esta intervención incluye básicamente tres apartados: el seguimiento de una dieta variada sana, realizar más actividad física y llevar un estilo de vida global más saludable. Los patrones de dieta representan mejor los hábitos alimentarios que el consumo de determinados alimentos o nutrientes, ya que incluyen la combinación de los alimentos consumidos con sus efectos sinérgicos sobre el organismo. Los tres patrones dietéticos más estudiados por sus mayores efectos sobre el sistema cardiovascular son la MeDiet (67), la dieta nórdica (69) y la *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (23). Todas estas

dietas son ricas en frutas, verduras, frutos secos, legumbres, cereales integrales y pescado, y pobres en carne roja, productos procesados de la carne, cereales refinados y azúcares añadidos. La MeDiet incluye el aceite de oliva, mejor el tipo virgen extra, como uno de los alimentos clave. La dieta nórdica enfatiza el consumo de frutos silvestres y el aceite de colza, y la Dietary Approaches to Stop Hypertension, una reducción en el consumo de sal. Estas dietas han mostrado un efecto protector sobre los principales factores de riesgo vascular, como en el metabolismo de la glucosa, PA, perfil lipídico, sobrepeso/obesidad, marcadores de inflamación y estrés oxidativo, función endotelial y riesgo de arritmias. Además, la MeDiet ha demostrado reducir el riesgo relativo de presentar complicaciones cardiovasculares tanto en personas asintomáticas con alto riesgo vascular (estudio prevención con dieta mediterránea [PREDIMED])(67) como en pacientes que ya han sufrido un IAM (Lyon Diet Heart Study) (70).

La vida sedentaria es otro de los principales factores de riesgo vascular. La actividad física regular y el ejercicio físico han demostrado reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en personas sanas, en aquellas con riesgo vascular y pacientes que ya han sufrido una complicación cardiovascular. Algunos estudios señalan que la práctica de una actividad física de intensidad moderada y/o ejercicio aeróbico entre 2,5 y 5 h a la semana reduce el riesgo de IAM en un 50 % y la mortalidad global entre un 12 % y un 20 % (71). Según la Organización Mundial de la Salud (2010), se aconseja andar o realizar un ejercicio moderado un mínimo de 150 a 300 min semanales de actividad física moderada, o 75 a 150 min semanales de actividad vigorosa, o alguna combinación equivalente entre intensidades, además de dos o más veces a la semana de fortalecimiento de grandes grupos musculares (72). No obstante, debe tenerse en cuenta que la práctica regular de un ejercicio excesivo puede inducir el desarrollo de una miocardiopatía, con riesgo de sufrir una arritmia y/o una muerte súbita. Así pues, todo programa de ejercicio debe ser personalizado y adaptado a las condiciones individuales de cada paciente. Los que han sufrido un IAM o un episodio de insuficiencia cardíaca deberían incluirse en programas de rehabilitación cardíaca (RC) previa valoración de su capacidad de ejercicio, dejando pasar desde el evento al menos durante 3 o 6 meses para iniciar la práctica de ejercicio físico (71,73).

Para reducir la incidencia de complicaciones cardiovasculares en aquellas personas con alto o muy alto riesgo vascular y en prevención secundaria, la evidencia refuerza la necesidad de utilizarse un tratamiento antiagregante plaquetario, principalmente ácido acetilsalicílico (AAS) y/o Clopidogrel. No se recomienda el AAS en aquellas personas con riesgo de sangrado intestinal. En los pacientes con SCA, un tratamiento antiagregante doble reduce en un 10 % el riesgo de una nueva complicación en las siguientes dos semanas y en más de un 5 % en los siguientes ocho meses. En los tratamientos preventivos a largo plazo en personas que han tenido una complicación cardiovascular, el AAS reduce en un 10 % la mortalidad total, mientras que el Clopidogrel ha mostrado una eficacia algo superior, aunque con un mayor coste (30).

### **1.5. Síndromes coronarios agudos e infarto agudo de miocardio**

La CI puede adoptar diferentes formas clínicas, de las cuales la angina y el IAM son las más frecuentes. En ocasiones, la enfermedad puede presentarse sin dolor, con insuficiencia cardíaca, arritmias graves o muerte súbita. En realidad, dos tercios de los pacientes presentan un IAM o muerte súbita como primera manifestación de la enfermedad. Estos datos subrayan la gravedad de la enfermedad y la importancia de su prevención y detección precoz (58).

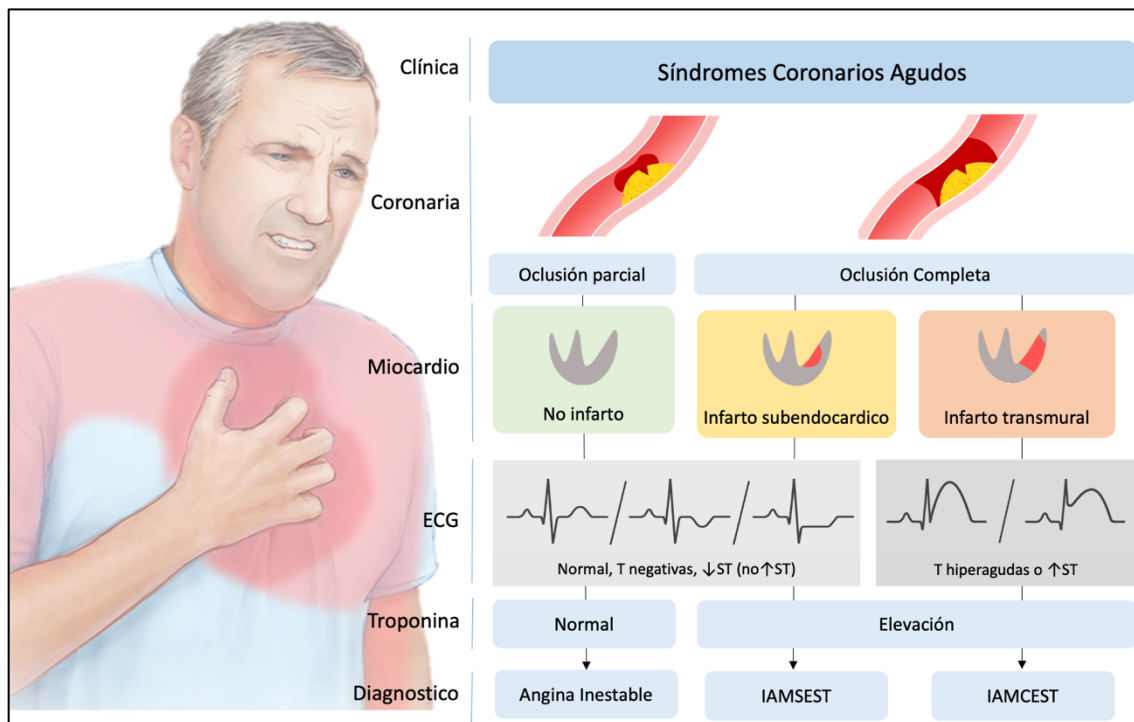
El SCA constituye la fase aguda de la EC y, contrariamente a lo que ocurre en otras enfermedades crónicas, es el modo de presentación clínica más frecuente (66 % de los casos) de la CI. La definición de SCA incluye un conjunto de manifestaciones clínicas secundarias a isquemia miocárdica aguda producida por la formación de trombosis intravascular o, menos frecuentemente, por un desequilibrio en la oferta/demanda de oxígeno con o sin obstrucción coronaria (58). El cuadro clínico y el pronóstico dependen de la gravedad de la isquemia y el estado previo de los pacientes, desde la forma asintomática hasta la angina inestable, el IAM y la muerte súbita. Con el fin de facilitar su evaluación y tratamiento, el SCA se clasifica según su modo de presentación en el ECG: SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) y SCA sin elevación del ST (SCASEST); estos últimos incluyen a los pacientes con IAM sin elevación del ST y la angina inestable según aparezcan o no signos de necrosis miocárdica (Figura 2) (74). Es de destacar que

en los últimos 20 años la incidencia de SCACEST ha disminuido notablemente, mientras que la de SCASEST se ha duplicado. Lo primero se debe a una mayor eficacia en la prevención de la enfermedad, mientras que lo segundo es imputable a la mejoría de los tratamientos del SCA, con una notable disminución de la mortalidad y un alargamiento de la esperanza de vida. Actualmente, el 30 % de los casos de SCA son IAM con elevación del ST (IAMCEST); el 60 %, IAM sin elevación del ST, y el 10 %, anginas inestables (6).

Los pacientes con un SCACEST y elevación y/o descenso agudo de la troponina cardiaca T (TnT) cumplen los criterios diagnósticos de IAMCEST. La mayor incidencia ocurre a primeras horas de la mañana según el ritmo circadiano y coincide con los cambios en la agregabilidad plaquetaria y en los valores de cortisol que ocurren a estas horas. Su mortalidad durante la fase aguda es del 40 %; de este porcentaje, las dos terceras partes ocurren durante la primera hora de aparición de los síntomas, habitualmente por fibrilación ventricular. Por ello, constituye una de las primeras causas de muerte en la mayoría de los países desarrollados (74).

### *Fisiopatología*

La aterosclerosis causa más del 90 % de los casos de EC manifestándose de manera aguda por medio de un SCA. La etiología de esto es el desequilibrio agudo entre la oferta y la demanda de oxígeno al miocardio como resultado de: 1) trombosis coronaria inducida por rotura, erosión o protrusión de nódulos calcificados de la placa de ateroma; 2) aumento agudo de las demandas de oxígeno con o sin estenosis coronaria; 3) vasoespasmo coronario o disfunción microvascular, y 4) disección coronaria espontánea (74).



**Figura 2.** Clasificación, causa y manifestaciones del electrocardiograma (ECG) del Síndrome Coronario Agudo (SCA). La rotura o erosión de una placa aterosclerótica desencadena la agregación plaquetaria y la cascada de la coagulación para formar un trombo intracoronario. El SCA con elevación del ST ocurre como consecuencia de la obstrucción completa de la luz del vaso por un trombo rojo rico en fibrina, mientras que la obstrucción incompleta o completa pero transitoria da lugar al SCA sin elevación del ST, que puede manifestarse en el ECG por descenso del ST, ondas T negativas o un ECG normal. La presencia de elevación en sangre de Troponinas define la presencia infarto que genera necrosis y define a infarto de miocardio con (IAMCEST) o sin (IAMSEST) elevación del ST según el caso. Fuente: Elaboración propia basada en Crea F, et al (2017) (74).

La rotura o erosión de la placa expone al torrente sanguíneo el colágeno del subendotelio, el núcleo lipídico de la placa, el factor tisular expresado por los macrófagos y otras sustancias que estimulan la adhesión y activación plaquetarias, y la vía extrínseca de la coagulación (Figura 1). La consiguiente liberación de sustancias vasoactivas conduce a la formación de un trombo blanco plaquetario. Cuando el estímulo sobre la coagulación es suficientemente intenso, se induce la generación de trombina con formación final de fibrina y de un trombo rojo. Si en este momento y en este lugar el balance entre un estado protrombótico prevalece sobre el fibrinolítico, se



producirá la trombosis con reducción aguda total o parcial de la luz del vaso (Figura 2) (74).

Una vez producida la obstrucción coronaria, se provoca la isquemia inmediata y transmural de la zona de miocardio irrigada por la arteria afectada. La necrosis aparece posteriormente de forma progresiva, dirigiéndose como un frente de onda desde el subendocardio hacia el epicardio. La progresión de esta “ola de necrosis” es exponencial; experimentalmente, tras una oclusión coronaria, la necrosis alcanza el 35 % del miocardio isquémico a los 45 min, el 65 % a las 3 h y el 75 % a las 6 h. La necrosis es, pues, un fenómeno dinámico y su extensión definitiva dependerá fundamentalmente de la masa ventricular irrigada por la arteria ocluida, la existencia de colaterales, la presencia de lesiones obstructivas en otros vasos, la posibilidad de una reperfusión miocárdica precoz por lisis espontánea o terapéutica del trombo y, en mucho menor grado, de las demandas de oxígeno del miocardio isquémico (74,75).

A diferencia de lo que ocurre en las personas con EC crónica con o sin angina estable, la mitad de las estenosis coronarias que conducen a un SCA limitan en menos de un 50 % la luz del vaso; ello explica por qué la mayoría de estas personas no tiene síntomas previos. Estas arterias con lesiones aparentemente no obstructivas suelen presentar en realidad extensas placas de ateroma que crecen hacia el interior de la pared de la arteria como resultado de un remodelado positivo que intenta preservar la luz del vaso (Figura 1) (58).

El riesgo de rotura de una placa de ateroma depende más de su composición que del grado de obstrucción al flujo que produce. Las llamadas placas vulnerables a la rotura suelen tener un gran núcleo rico en colesterol (> 40 % de la placa) recubierto por una capa fibrosa delgada (< 100  $\mu\text{m}$ ), con signos de inflamación (macrófagos) y apoptosis, con disminución de CML. Además, presentan remodelado positivo, no suelen estar calcificadas, suelen presentar neovascularización a partir de la vasa vasorum y muestran signos de inflamación perivascular en la adventicia (58,59,74).

Las causas de las roturas de las placas son en gran parte desconocidas, aunque tanto los factores reológicos sanguíneos, como el ritmo circadiano, como la inflamación local y sistémica desempeñan un papel determinante. Otros factores físicos, psicosociales y ambientales pueden producir vasoconstricción coronaria y activación de la coagulación,

y contribuir así a la rotura de la placa y la trombosis coronaria (58,59,74). Incluso en ausencia de trombo intracoronario, estos desencadenantes pueden disminuir el umbral para la inestabilidad eléctrica cardíaca, aumentar su activación simpática al elevar la producción de catecolaminas e inducir fibrilación ventricular y muerte súbita. Otros factores desencadenantes incluyen el tabaquismo, el consumo de cocaína y anfetaminas, la realización de esfuerzos físicos intensos en personas no entrenadas, la actividad sexual, el estrés agudo, la agresividad, la depresión, la ansiedad, la ingesta de comidas copiosas, la ingesta aguda de alcohol, el frío, las infecciones respiratorias, la gripe y la polución atmosférica (58,74).

Otros factores, propios de la persona, determinan la gravedad clínica del SCA como el número de lesiones coronarias, la existencia de circulación colateral o de IAM previos, el grado de disfunción ventricular, la insuficiencia cardíaca y la propensión a presentar arritmias ventriculares. Ello determina que, ante una misma causa (rotura de una placa) y un mismo grado de isquemia, se pueda no presentar un SCA o incluso ningún síntoma, o bien un IAM extenso o muerte súbita (74).

#### *Cuadro clínico y diagnóstico*

El dolor torácico prolongado es un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias. Así, de las personas que acuden a urgencias por dolor torácico, sólo el 15 % presentan un infarto; el 5 %, angina inestable, y el 5 %, otra cardiopatía, mientras que en el 75 % restante el dolor no es de origen cardíaco. Además de la dificultad diagnóstica inherente a un síndrome esencialmente clínico, resulta crucial orientar el diagnóstico rápidamente en menos de 20 min ayudados únicamente por la clínica y el ECG (74).

El dolor torácico del SCA puede ser: a) inicial o de comienzo reciente y grave (duración de los síntomas inferior a un mes con angina); b) angina progresiva, una angina crónica de esfuerzo que se ha hecho más frecuente, intensa, aparece ante esfuerzos menores o tarda más en desaparecer, y c) angina de reposo prolongada, generalmente de duración superior a los 20 min. También se considera dolor de SCA el que aparece pocos días después de un IAM y la angina de Prinzmetal, caracterizada por la aparición de angina de reposo con elevación transitoria del segmento ST. Si estos pacientes presentan

elevación de los marcadores de necrosis miocárdica (p. ej., TnT), el diagnóstico será de IAM (6,74,76).

La forma de presentación más habitual es en forma de dolor torácico prolongado en reposo, más intenso que el de la angina estable, y es también la de más difícil diagnóstico. Cuando la isquemia es intensa, puede acompañarse de otros síntomas como sudoración, náuseas, disnea, debilidad o síncope, o ser los únicos síntomas (equivalente anginoso); ello es más frecuente en mujeres, pacientes de edad avanzada o DM (6,76). Alrededor del 20 % de los IAM no se reconocen clínicamente por cursar sin dolor o con dolor atípico, y el diagnóstico se realiza de forma retrospectiva al realizarse un ECG, una prueba de imagen o un análisis de TnT. Esto es más frecuente en los pacientes diabéticos y en los de edad avanzada, donde además el dolor puede localizarse exclusivamente en los brazos, el epigastrio o el cuello; otras veces, por el contrario, los síntomas dominantes son las náuseas y los vómitos, que simulan un cuadro digestivo, o se pueden manifestar en forma de astenia profunda, disnea, estado confusional, síncope o un accidente cerebrovascular (ACV).

En la exploración física no existe ningún signo específico de SCA. Algunas personas pueden presentar signos de activación adrenérgica (palidez, sudoración), hipotensión o HTA, pulso irregular, taquicardia o bradicardia, signos de insuficiencia cardíaca (tercer ruido, crepitantes) y soplos de insuficiencia mitral por disfunción isquémica de los músculos papilares del ventrículo izquierdo (6,76). Los infartos de localización inferior tienden a una mayor estimulación vagal, manifestándose con tendencia a la bradicardia (muy frecuente durante las primeras horas) e hipotensión. Por el contrario, la taquicardia e hipertensión se asocian a una mayor descarga adrenérgica y estimulación simpática visualizándose mayormente en los infartos anteriores. La afección del ventrículo derecho se manifiesta por signos de fallo ventricular derecho, que incluyen ingurgitación yugular e hipotensión. Una exploración normal nunca descarta la existencia de un IAM (75,76).

### *Definición y tipos de Infarto de Miocardio*

Es importante recalcar que la liberación en sangre circulante de las troponinas permite realizar el diagnóstico de lesión miocárdica, pero no de su etiología. Así, cualquier proceso que aumente el estrés miocárdico como la HTA aguda, la insuficiencia cardíaca, la miocarditis, la pericarditis, las taquiarritmias cardíacas, etc., y muchos otros procesos no cardíacos como la insuficiencia renal crónica, la amiloidosis, el ictus, la sepsis, la quimioterapia, ejercicio extenuante, etc., pueden cursar con elevación de las troponinas en ausencia de un infarto de miocardio. En muchos de estos casos se observa una curva plana de TnT indicadora de lesión no aguda. Por ello, para diagnosticar IAM se precisa que exista una liberación aguda de TnT (elevación y descenso de su concentración en sangre) junto con signos o síntomas de isquemia. Esto último se define como: síntomas de isquemia, cambios ECG indicativos de isquemia (alteraciones del ST, onda T o nuevo bloqueo de rama izquierda), aparición de nuevas ondas Q en el ECG, evidencia mediante técnicas de imagen de aparición de pérdida de viabilidad o de discinesia de un segmento miocárdico (75,76).

Se distinguen cinco tipos de infarto de miocardio (75,77):

- Tipo 1. IAM causado por aterotrombosis precipitado por rotura o erosión de la placa de ateroma. Constituye el 90 % de los SCACEST y la mayoría de los SCASEST.
- Tipo 2. IAM causado por un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno por el miocardio. Incluye los casos con placas obstructivas, pero sin rotura ni trombosis, el espasmo coronario o disfunción microvascular, las disecciones coronarias espontáneas y casos con coronarias normales, pero con desequilibrio importante entre la oferta y la demanda de oxígeno. La mayoría son SCASEST.
- Tipo 3. Pacientes con muerte súbita precedida por síntomas de isquemia, cambios isquémicos en el ECG o fibrilación ventricular, que fallecen antes de que se les puedan medir las TnT en sangre, o los que presentan signos de IAM en una autopsia.
- Tipo 4. IAM que ocurre en el transcurso de un cateterismo coronario intervencionista.
- Tipo 5. IAM durante un procedimiento quirúrgico de revascularización coronaria.

## *Exploraciones complementarias en el IAMCEST*

### a) Electrocardiograma

La realización de un ECG es la exploración más importante a realizar en un paciente con sospecha de SCA, tanto por su valor diagnóstico como por su valor pronóstico; ello debe realizarse tanto en el ingreso del paciente como en cada episodio de dolor. La presencia de elevación transitoria del ST, especialmente cuando cede con rapidez con la administración de nitroglicerina, orientará el cuadro hacia la angina vasoespástica o de Prinzmetal, mientras que, si la elevación del ST y el dolor son persistentes, se tratará de un SCACEST tributario de recibir rápidamente tratamiento de reperfusión. La presencia de descenso transitorio del segmento ST durante el dolor permite diagnosticar el SCASEST y categorizar su riesgo, mientras que la aparición de ondas T negativas, especialmente cuando son profundas ( $> 0,3$  mV) y aparecen en precordiales, tiene también importantes implicaciones clínicas. A pesar de la importancia de la observación de estos cambios isquémicos en el ECG, es importante recalcar que la presencia de un ECG normal no excluye la existencia de un SCA (75,76,78).

Junto con la clínica y los marcadores bioquímicos de necrosis, constituye un elemento fundamental para el diagnóstico de IAMCEST; además, permite localizar la necrosis, estimar su extensión y el pronóstico de las personas pacientes. La interrupción del flujo coronario determina cambios isquémicos inmediatos en el ECG que inicialmente se circunscriben a la onda T que aumenta de tamaño (alta y picuda) y se vuelve simétrica. Minutos más tarde el segmento ST se desplaza hacia arriba y adopta una forma convexa (elevación del segmento ST). Horas más tarde aparecen las ondas Q patológicas (amplitud superior al 25 % del complejo QRS o duración mayor de 0,04 s). Finalmente, las ondas T se invierten (ondas T negativas). No obstante, las ondas Q pueden no aparecer o sólo hacerlo transitoriamente en función del grado de reperfusión del miocardio y de la recuperación del potencial de acción transmembrana; por ello, no existe una buena correlación entre los hallazgos de anatomía patológica y la aparición de ondas Q, que dependen más del tamaño de la cicatriz que de su transmuralidad (75,76).

Las derivaciones que presentan elevación del ST u onda Q orientan sobre la localización del infarto, lo que tiene importancia pronostica; en general, los infartos anteriores

tienen peor pronóstico, ya que se complican más a menudo por disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca y taquiarritmias. El diagnóstico electrocardiográfico de infarto es difícil en presencia de bloqueo de rama izquierda, siendo en estos casos la clínica y las TnT claves para la determinación (6,78).

#### b) Marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica

Las TnT e I son proteínas reguladoras del complejo actina-tropomiosina responsables de la contracción de las fibras miocárdicas, por lo que su liberación en plasma indica la existencia de lesión miocárdica con alta sensibilidad y especificidad (> 90 %); por ello, son los marcadores de elección. La CPK y su isoforma MB son marcadores menos sensibles y específicos (74,76).

En pacientes con IAM, las TnT empiezan a detectarse en plasma a las 3 h (incluso antes cuando se determinan las TnT de alta sensibilidad) y suelen alcanzar un pico máximo a las 24 h, excepto en los IAM pequeños cuyo pico máximo puede ocurrir a las 6 h; por ello, su análisis debe realizarse siempre en el ingreso y repetirse a las 3-6 h; si se confirma el diagnóstico de IAM, deben repetirse cada 12-24 h hasta su normalización para poder estimar el tamaño de la necrosis; también se repetirá su análisis cada vez que aparezca un nuevo episodio de dolor torácico (74,76).

Cabe destacar que la elevación de los marcadores bioquímicos se correlaciona con la presencia de necrosis, pero el valor de la concentración máxima hallado en una persona afectada no tiene valor clínico. Esto es debido a que la reperfusión altera su curva de liberación haciendo que el valor pico sea más precoz y elevado debido al efecto de “lavado” de la propia reperfusión (75,78).

#### c) Ecocardiografía

La ecocardiografía bidimensional constituye un método esencial para evaluar la función ventricular, las anomalías segmentarias de la contracción que siempre aparecen en el IAMCEST, y estimar la extensión del infarto y el pronóstico de las personas; es también muy útil para estimar el diagnóstico de IAM en presencia de bloqueos de rama izquierda o cuando el ECG no es diagnóstico. Además, permite diagnosticar las complicaciones del

IAM como el derrame pericárdico, la insuficiencia mitral, los aneurismas y trombos ventriculares; junto con el estudio Doppler, permite además diagnosticar las complicaciones mecánicas como la insuficiencia mitral por rotura del músculo papilar, la comunicación interventricular y la rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo con o sin taponamiento cardíaco (78).

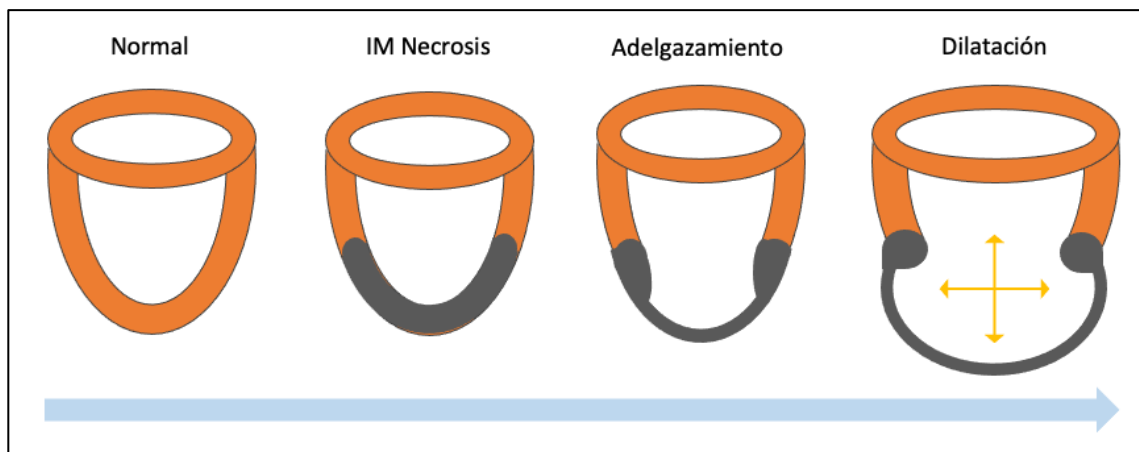
#### d) Cateterismo cardíaco

En la fase aguda del IAM, la coronariografía está indicada como paso previo en todas las personas a las que se indica una intervención de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) como método de reperfusión en el ingreso o después de una trombólisis; también está indicada en aquellas que presentan complicaciones isquémicas, insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares, o con una prueba de estrés positiva realizada antes del alta. Cuando se realiza en las primeras horas del cuadro agudo, se observa la obstrucción completa de la arteria que irriga la zona necrosada en el 85 % de las personas. La mitad presentan lesiones circunscritas a una sola arteria coronaria, mientras que el resto presenta lesiones en dos o en los tres vasos principales. Las lesiones del tronco común de la coronaria izquierda son poco frecuentes (< 5 %). La ausencia de lesiones coronarias (5 %) obliga a descartar otras causas de dolor torácico con elevación del segmento ST (78).

#### *Consecuencias fisiopatológicas de un infarto de miocardio: remodelado ventricular*

La necrosis afecta, prácticamente en todos los casos, el ventrículo izquierdo, aunque puede extenderse al ventrículo derecho o a las aurículas, y puede abarcar todo el espesor de la pared (transmural), o bien limitarse al tercio o a la mitad interna de ella (infarto subendocárdico). El infarto provoca cambios no sólo en la zona del IAM, sino también en la morfología, el tamaño y la función del resto del ventrículo. Estos cambios se denominan remodelado ventricular (79) e incluyen la expansión de la zona necrótica, la hipertrofia y dilatación de la zona normal, y el aumento del espacio intersticial con infiltración de fibroblastos; todo ello conduce a la pérdida progresiva de la morfología troncocónica del ventrículo y adquisición de una forma esferoidal (Figura 3).

El adelgazamiento del área necrótica se inicia en los primeros días al sustituir la fibrosis a los miocitos necrosados, seguido por su dilatación y expansión por deslizamiento y la realineación de las fibras musculares y la pérdida de los miocitos adyacentes; el grado de expansión depende directamente del tamaño del infarto y, por ello, se observa con mayor frecuencia en los infartos transmurales extensos, especialmente los de localización anterior. La expansión puede favorecer la formación de un aneurisma ventricular e incluso la rotura cardíaca. El aumento de la tensión que se produce en la pared normal del ventrículo como consecuencia del aumento del diámetro ventricular estimula su hipertrofia y dilatación, lo que conduce, junto con la proliferación de fibroblastos y el aumento del espacio extracelular, al remodelado ventricular y, finalmente, a la disfunción ventricular y a la insuficiencia cardíaca (80).



**Figura 3.** Remodelado miocárdico postinfarto del ventrículo izquierdo (IM). La necrosis se sigue de la formación de una cicatriz con pérdida del grosor miocárdico (adelgazamiento) y aumento del diámetro de la cavidad (dilatación), lo que induce un aumento de la tensión de pared, tanto del área de necrosis como del resto del ventrículo. El aumento tisular y circulante de catecolaminas, angiotensina II, aldosterona y otros péptidos vasoactivos, junto con el aumento de la tensión de pared, la apoptosis y la proliferación de fibroblastos, determina el aumento del espacio extravascular y la progresiva dilatación y pérdida de la morfología troncocónica del ventrículo izquierdo hacia una forma esférica. Fuente: elaboración propia en base a Brenner S, et al. (2012) (79).



El fallo cardíaco secundario a un IAM se debe, especialmente, a la reducción de la masa contráctil del ventrículo izquierdo y es siempre un signo de mal pronóstico. En definitiva, el remodelado ventricular no es más que la respuesta adaptativa, o más bien desadaptativa, a la sobrecarga y/o lesión miocárdica que genera cambios en el tamaño y la función del corazón (79). El remodelado que sufre el ventrículo tras el infarto determina una dilatación progresiva, con disminución de la función ventricular (Figura 3); por este mecanismo, incluso en ausencia de nuevos episodios isquémicos, puede aparecer tardíamente insuficiencia cardíaca. Alrededor del 10 % de las personas afectadas desarrollan una dilatación circunscrita en la zona necrótica, que forma una bolsa no contráctil, de pared delgada, que se distiende durante la sístole y resta eficacia a la contracción ventricular. Por lo general, se localizan en la zona anteroapical, se acompañan de trombosis mural y pueden provocar insuficiencia cardíaca (75,78-80).

Durante las últimas décadas, los estudios de remodelado ventricular adverso post-IAM han ganado interés clínico para tratar de prevenirlo (80). Así como las estrategias de tratamiento inmediato o a corto plazo se centran en evitar las complicaciones más letales, como lo son las arritmias y el re-infarto, las estrategias a mediano y largo plazo se focalizan en evitar la evolución hacia la insuficiencia cardíaca y la pérdida de capacidad funcional (58,78). En este sentido, los biomarcadores cardíacos pueden ofrecer una herramienta para comprender la compleja adaptación cardíaca (81). Entre los marcadores biológicos tradicionales relacionados con la función cardíaca se encuentran el fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), un indicador del estiramiento de los cardiomiocitos y la progresión a la insuficiencia cardíaca crónica; la TnT, como un marcador de lesión miocárdica (82); y la CPK, un marcador de daño musculoesquelético que ayuda a diferenciar el daño miocárdico de otro tipo de daño muscular. En los últimos años ha surgido otros biomarcadores cardíacos entre los cuales está el factor estimulante del crecimiento sST2, miembro de la familia de receptores de la interleucina-1. Este marcador se expresa en los cardiomiocitos como respuesta a un aumento del estrés biomecánico y podría determinar un remodelado cardíaco negativo precoz (83). En general, un aumento excesivo de los niveles de estos biomarcadores se acompaña de un efecto deletéreo que

podría predecir el desarrollo de remodelado ventricular izquierdo negativo e insuficiencia cardíaca en el período post-IAM (84).

#### *Tratamiento de la fase aguda del síndrome coronario*

El tratamiento inicial del síndrome coronario está condicionado por varios factores, entre los cuales los más importantes son (6,78):

- 1) La mitad de los fallecimientos por infarto se desarrollan en la primera hora de evolución y se deben a fibrilación ventricular, una causa fácilmente tratable en el hospital.
- 2) En la mayoría de los casos la causa del infarto es la oclusión del vaso por un trombo, cuya lisis es posible farmacológicamente con la administración de fármacos que lisan la fibrina del trombo (fibrinolíticos) o mecánicamente, mediante intervención percutánea coronaria (IPC) e implante de stent intracoronario.
- 3) La necrosis se establece de forma progresiva a lo largo de las primeras 6-12 h y la reperfusión precoz puede reducir la extensión del área necrosada, que es el principal determinante del pronóstico.

En base a esto, los objetivos del tratamiento en esta fase del infarto son, por tanto:

- a) suprimir el dolor;
- b) prevenir las arritmias, en especial, la fibrilación ventricular;
- c) reducir el tamaño de la necrosis,
- d) prevenir y tratar las complicaciones.

Una vez superada esta fase, la evaluación del pronóstico a largo plazo, la prevención de nuevos episodios isquémicos y la rehabilitación funcional, social y laboral de la persona constituyen nuevos objetivos (6,78).

#### a) Desfibrilación

Como se ha indicado, la mortalidad acumulada en el IAM es máxima durante la primera hora, siendo la causa más frecuente de esta mortalidad precoz la fibrilación ventricular,

por lo que identificar y revertir esta arritmia constituye la herramienta más eficaz para disminuir la mortalidad de las personas con isquemia miocárdica aguda. Ello justifica todos los esfuerzos para trasladar a la persona rápidamente al lugar donde exista un desfibrilador y personal capacitado para la identificación y tratamiento de la fibrilación ventricular. Actualmente, está en aumento la distribución en locales públicos de desfibriladores semiautomáticos, de gran facilidad de uso y que no requieren la identificación de la arritmia. Por todo ello, la decisión más importante a tomar ante una persona con un posible infarto es llamar inmediatamente al servicio de emergencias médicas y colocar un desfibrilador (6,78).

#### b) Atención sanitaria

Cuando la persona llega al centro de salud, hospital o es atendido en una unidad móvil medicalizada, lo primero que se realiza es una orientación diagnóstica de IAM y la exclusión de otras causas graves de dolor torácico, como la disección aórtica, y con ello la identificación de los candidatos a tratamiento de reperfusión urgente (código infarto). En ausencia de hipotensión arterial, se debe administrar un comprimido de nitroglicerina sublingual para descartar cualquier causa reversible de isquemia, causante o coadyuvante del episodio actual. Seguidamente deben colocarse accesos venosos con obtención de muestras de sangre para realizar análisis básicos incluidos los marcadores de necrosis. A continuación, se iniciará tratamiento analgésico con cloruro mórfico según el dolor y ante todo paciente con SCA se debe administrar AAS (100-325 mg) como antiagregante plaquetario por vía oral lo antes posible (6,78).

#### c) Reperfusión coronaria

El tratamiento de reperfusión constituye uno de los mayores avances realizados en el tratamiento de las personas con afectaciones cardiológicas en los últimos 30 años y ha logrado disminuir en un 25 % la mortalidad por infarto, resultado comparable a lo que supuso la aparición de las unidades coronarias. Por ello, todas las personas con dolor coronario prolongado de menos de 12 h de evolución que no cede tras la administración de un comprimido de nitroglicerina sublingual y presentan en el ECG elevación de más de 1 mm (2 mm en  $V_1$  y  $V_2$ ) del segmento ST en dos derivaciones contiguas o bloqueo de

rama izquierda deben considerarse candidatos a tratamiento de reperfusión urgente. Este puede realizarse con la administración de fibrinolíticos o mediante la práctica de IPC (6,78).

Los fibrinolíticos rompen la red de fibrina e inducen la lisis parcial del trombo y la recanalización de la arteria con reanudación del flujo coronario en hasta el 50-80 % de los casos. Ello interrumpe la ola de necrosis y limita el tamaño del infarto en un 10-20 %, mejora la función ventricular y disminuye en un 20-30 % la mortalidad de la fase aguda. Las contraindicaciones absolutas a la fibrinólisis incluyen la hemorragia activa, los trastornos de la coagulación, el traumatismo o intervención quirúrgica recientes y el antecedente de AVC hemorrágico. La administración de Estreptocinasa, en dosis de 1,5 millones de unidades en 1 h, y el Tenecteplase (un pulso intravenoso) son los fármacos más utilizados; siendo este último el de mayor especificidad para la fibrina.

La práctica de IPC en las primeras horas de un IAMCEST permite abrir el 95 % de las arterias coronarias ocluidas y lograr un flujo coronario normal en un 80 % de los casos. Como consecuencia, y en comparación con la trombólisis, el IPC reduce en un 25 % la mortalidad y en un 40 % la incidencia de mortalidad, infarto o AVC hemorrágico. Por todo ello, el IPC constituye el tratamiento de elección en el IAMCEST siempre y cuando pueda administrarse en menos de 2 h desde el diagnóstico; en caso contrario, es preferible realizar fibrinólisis inmediata. Además, el IPC es el tratamiento de reperfusión de elección en los casos de shock cardiogénico, infartos extensos o de ventrículo derecho, infartos de más de 6 h de evolución y en pacientes con alto riesgo de hemorragia cerebral (ancianos, HTA, antecedentes de AVC, etc.) o con contraindicaciones a la fibrinólisis, así como en todos los casos de fracaso de la trombólisis (angioplastia de rescate). Sus mayores limitaciones son la escasa disponibilidad de esta técnica en cualquier lugar y a cualquier hora del día y el tiempo que se tarda en realizarla.

#### d) Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico, tanto en el SCACEST como en el SCASEST y la angina, se basa en la administración de antitrombóticos. Los antiagregantes potencian los efectos de los fibrinolíticos y disminuyen el riesgo de retrombosis pos-reperfusión, tanto

farmacológica como mecánica. La administración de AAS disminuye en un 27 % la mortalidad a largo plazo en pacientes con IAM, por lo que está indicada en todas las personas desde el ingreso. Para conseguir una mayor rapidez de sus efectos, la primera toma debe administrarse en dosis algo mayores que las de mantenimiento (160-325 mg, vía oral) o por vía intravenosa. La administración de Clopidogrel (inhibidores del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub>) junto con AAS reduce aún más el riesgo de retrombosis y de complicaciones isquémicas durante el primer año post-IAMCEST. Otros inhibidores P2Y<sub>12</sub> como el Prasugrel y el Ticagrelor tienen mayor efecto antiagregante y más rápido que el Clopidogrel, por lo que están especialmente indicados en aquellas personas a las que se les practica una angioplastia urgente en el momento del ingreso (6,75,78).

Los anticoagulantes reducen el riesgo de retrombosis coronaria y reinfarcto, especialmente entre las personas que reciben trombolíticos fibrinoselectivos como el Tenecteplase y aquellos en las que se practica una angioplastia primaria. Además, disminuyen la incidencia de trombosis intraventricular y venosa periférica. Por ello, deben administrarse a todas las personas con infarto independientemente de que se les administre o no tratamiento de reperfusión. El fármaco de elección es la Enoxaparina, una heparina fraccionada, en dosis de 1 mg/kg de peso cada 12 h subcutáneo. El Fondaparinux es un inhibidor del factor Xa con menos efectos hemorrágicos que las heparinas y está especialmente indicado cuando se administran fibrinolíticos (6,78).

Otros tratamientos que considerar son los  $\beta$ -bloqueantes, fármacos que disminuyen el consumo de oxígeno miocárdico y el riesgo de fibrilación ventricular durante la fase aguda, y el remodelado ventricular a largo plazo con prevención de la insuficiencia cardíaca. Por su parte, los inhibidores de la vía de la renina-angiotensina-aldosterona y los antagonistas de los receptores de angiotensina II, junto con los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, constituyen la base fundamental del tratamiento del remodelado del miocardio después del infarto, la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca, por lo que están indicados desde el primer día en todas las personas pacientes (6,78,80).

### *Pronóstico a largo plazo*

En aquellas personas que sobreviven a la fase aguda persiste el riesgo de que se produzca un nuevo accidente coronario o la muerte de forma prematura. La mortalidad en los primeros seis meses de convalecencia es del 4-10 % (6 % en personas reperfundidas) y se estabiliza posteriormente en el 2-4 % anual. A los 5 años, del 20 % al 30 % de aquellas supervivientes de un infarto fallece, y el 15 % de los hombres y el 30 % de las mujeres padece un nuevo infarto (4,6,85).

Los factores que determinan el pronóstico a largo plazo son fundamentalmente la edad superior a los 75 años, la DM, la gravedad de la afección coronaria o la isquemia persistente (espontánea o inducida), el grado de disfunción ventricular residual (fracción de eyección inferior a 40 %) y la presencia de arritmias ventriculares graves residuales. Estas personas constituyen el grupo de riesgo elevado. Así, el pronóstico es excelente en aquellas consideradas de bajo riesgo, correspondiente a mediana edad con FE normal sin isquemia ni arritmias residuales (6,78).

Por esto, los objetivos del tratamiento una vez superada la fase aguda son disminuir la progresión de la EC, prevenir el remodelado ventricular, la insuficiencia cardíaca, el reinfarto y la muerte súbita y conseguir la rehabilitación funcional y laboral de la persona, que debe recibir información sobre cambios en el estilo de vida y el control estricto de los FRC. Los objetivos terapéuticos son no fumar en absoluto, disminuir el colesterol total por debajo de 170 mg/dL con LDL inferior a 70 mg/dL (1,8 mmol/L), mantener una PA igual o inferior a 130/85 mmHg, en pacientes con DM, valores de hemoglobina glicosidada inferiores a 7 % y mejorar la capacidad cardiorrespiratoria. Todo ello se consigue mejor si se sigue un programa ambulatorio de RC en el ejercicio físico (71). El AAS reduce en un 25 % la mortalidad de pacientes que han padecido un IAM, por lo que debe administrarse a todas ellas; en caso de contraindicaciones puede administrarse Clopidogrel o similar. La administración de  $\beta$ -bloqueantes de forma crónica después del infarto reduce en un 20 % la incidencia de mortalidad o reinfarto y previene el remodelado ventricular. Por su parte, el tratamiento con Inhibidores de la vía de la renina-angiotensina-aldosterona o antagonistas de los receptores de angiotensina II reduce el remodelado ventricular, disminuye la incidencia de

insuficiencia cardíaca, mejora la supervivencia, disminuyen la progresión del daño renal en pacientes diabéticos con proteinuria e hipertrofia ventricular en las personas con HTA primaria. Por todo ello, deben administrarse estos grupos farmacológicos a todas las personas que han sufrido IAM que no presenten contraindicaciones (6,78).

### **1.6. Rehabilitación cardíaca integral basada en el ejercicio físico**

Hasta la década de los años 50, el tratamiento estándar del IAM consistía en varias semanas de hospitalización, seguidas por meses de actividad física restringida. La RC basada en el ejercicio físico se desarrolló para invertir la pérdida de la condición física producida por esta restricción de la actividad física. El ejercicio físico fue fundamental en este proceso y fue una de las pocas intervenciones que redujeron la angina de pecho de esfuerzo en la época anterior a los  $\beta$ -bloqueantes y las intervenciones de revascularización coronaria (86,87).

La duración menor de la hospitalización, junto con los fármacos y las intervenciones eficaces para el tratamiento de la isquemia miocárdica, han cambiado los programas de RC. Las directrices internacionales reflejan estos cambios e indican que el ejercicio físico debe ser la base central de la rehabilitación de estas personas asociado a la educación y el asesoramiento para aumentar los comportamientos saludables, mejorar el bienestar psicológico, fomentar el cumplimiento de las pautas de medicación y lograr una adecuada adherencia a una dieta cardiosaludable (88). Actualmente los programas de RC integrales poseen un nivel de indicación de clase I para aquellas personas que se han sometido a una ACTP o a un injerto de derivación arterial coronaria (*by pass*), que han sufrido un SCA, o que tienen angina de pecho estable o enfermedad vascular periférica. Esta recomendación recibió el más alto nivel de evidencia (A) para todos los trastornos excepto la angina (nivel B) (89).

Analizando los efectos de la RC sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con EC, una revisión sistemática identificó 47 estudios en los que 10.794 pacientes con IAM, cirugía de *by pass*, ACTP o angina de pecho se asignaron aleatoriamente para la RC basada en el ejercicio físico o para los cuidados habituales (90). La mortalidad total y la

mortalidad CV fueron un 13 y un 26 % menores, respectivamente, a los 12 meses o más de seguimiento, mientras que los ingresos hospitalarios fueron un 31 % menores en el primer año del estudio ( $P < 0,05$  para todos). Un metaanálisis reciente que incluyó 63 estudios sobre 14.486 pacientes con IAM, angina o EC definida por angiografía demostró que con la RC la mortalidad CV y los ingresos hospitalarios disminuyeron 26 y 18 %, respectivamente (91). En su conjunto, la RC demostró beneficios similares independientemente de la naturaleza del programa (solo ejercicio físico frente a otros) (90,91).

El ejercicio físico es fundamental en los programas de RC para la reducción del riesgo debido al aumento de la resistencia física y a la reducción de la isquemia cardíaca y la angina de pecho inducidas por el propio ejercicio físico. Los metaanálisis de los ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre RC han demostrado los beneficios de los ejercicios de entrenamiento exclusivamente o de los ejercicios de entrenamiento combinados con prácticas exhaustivas de prevención secundaria. A pesar de que la disminución de los factores de riesgo, como hemos visto en apartados anteriores, son de gran relevancia en prevención secundaria, la práctica de ejercicio físico en el proceso de RC se postula como el eje central de la intervención (86,91).

#### *Efectos del ejercicio físico aeróbico sobre el sistema cardiovascular.*

El ejercicio aeróbico hace referencia a la actividad física llevada a cabo con una intensidad que permite la activación metabólica para obtener energía almacenada a través de la glucólisis aeróbica seguido de la beta oxidación de lípidos. Este tipo de ejercicio involucra grandes grupos musculares que llevan a cabo actividades dinámicas, lo que resulta en un aumento significativo de la frecuencia cardíaca y el gasto energético. Algunos ejemplos de ejercicio aeróbico son el ciclismo y la carrera realizados a una intensidad de baja a alta (92).

El ejercicio aeróbico puede ser continuo o en intervalos. Este último, conlleva completar pequeñas series de ejercicio de alta intensidad intercaladas con periodos de recuperación. Cuando se compara con el entrenamiento continuo, el ejercicio interválico determina un mayor reto para el sistemas cardiopulmonar, vascular periférico y metabólico, y tiene como resultado un entrenamiento más efectivo (93). Por



este motivo, el entrenamiento en intervalos debe prescribirse preferiblemente a pacientes cardíacos estables y se recomienda que los periodos de recuperación tengan una duración apropiada y que sean periodos activos (94). El entrenamiento en intervalos no está estandarizado y se utilizan varios enfoques debiendo personalizarse según la forma física y las comorbilidades de cada persona (95).

Los beneficios clínicos que aporta el ejercicio aeróbico están mediados por las adaptaciones cardiovasculares al entrenamiento. Los principales efectos son: a) aumento del volumen sistólico; b) incremento del volumen de las cavidades cardíacas y los grosores parietales; c) disminución de la frecuencia cardíaca tanto en reposo como en ejercicio de intensidad submáxima, y d) mejora de la perfusión miocárdica (96).

El gasto cardíaco aumenta durante la actividad física, debido a que aumentan los dos factores de los que depende: frecuencia cardíaca y volumen sistólico (86). Durante el ejercicio intenso, el volumen sistólico puede llegar a duplicarse; si bien en personas no entrenadas dicho aumento es muy poco evidente, en los deportistas en buena forma es considerable y sigue elevándose hasta alcanzar su máximo a niveles de esfuerzo comprendidos entre el 50 y el 60% del consumo máximo de oxígeno. A partir de este nivel de esfuerzo, el volumen sistólico se estabiliza hasta intensidades de ejercicio muy elevadas (96).

Otra adaptación funcional relacionada con la práctica constante de ejercicio físico es que origina un aumento de las cámaras cardíacas, tanto de sus volúmenes como de los espesores parietales; los primeros son los determinantes más importantes para el aumento del gasto cardíaco. En los deportistas que realizan ejercicios de resistencia aeróbica predomina el primero, aunque tras muchos años de entrenamiento a alta intensidad también aparece hipertrofia parietal, en tanto que en los dedicados a la práctica de esfuerzos isométricos y deportes de fuerza se producen cambios muy pequeños tanto en el volumen latido como en los espesores parietales (96).

El ejercicio físico, a su vez, produce una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo, y también se hace evidente durante el ejercicio físico en individuos entrenados, cuando la preparación se realiza a intensidades submáximas, fenómeno directamente relacionado con el aumento del volumen latido (90). Entre los mecanismos de la bradicardia, se encuentra en primer lugar la regulación del sistema nervioso autónomo,

por un aumento del tono vagal, pero también una disminución de la propia frecuencia intrínseca del corazón, variación de la sensibilidad de los barorreceptores, el aumento del volumen sistólico y, por supuesto, las condiciones genéticas propias de cada individuo (96).

Otra adaptación típica y beneficiosa que el ejercicio físico causa es la mejora de la circulación coronaria, que se debe, entre otros, al fenómeno de capilarización, que consiste en un aumento de la densidad capilar y es proporcional al engrosamiento de la pared miocárdica, con el consecuente aumento del flujo sanguíneo coronario. Además, el entrenamiento de resistencia también aumenta el calibre de los vasos coronarios epicárdicos con el fin de mantener una adecuada perfusión por la mayor masa miocárdica. A parte de estos cambios relacionados con la angiogénesis, también se producen adaptaciones funcionales como mayor relajación de las pequeñas arterias coronarias y/o producción de óxido nítrico del endotelio coronario (96,97).

#### *Estructura de los programas de rehabilitación cardíaca*

Los programas de RC se dividen en tres fases basadas en el estado clínico de la persona. La fase 1 de la RC se refiere a los programas que se realizan durante la hospitalización y que comienzan poco después del episodio cardíaco agudo o de la intervención. Estos programas son poco frecuentes en la actualidad, debido a la brevedad de la estancia en el hospital en la mayoría de los casos, aunque algunos países europeos tienen programas de rehabilitación para pacientes hospitalizados que duran hasta varias semanas. Los programas de la fase 1 siguen siendo útiles para la movilización de pacientes de edad avanzada después de episodios cardíacos complicados, así como para muchos tipos de pacientes después de la cirugía cardíaca. La fase 1 también es una forma excelente de presentar el concepto de RC a los pacientes y de solicitar las derivaciones apropiadas a la fase 2 (86,90).

La fase 2 de la RC se refiere a los programas ambulatorios supervisados por médicos durante el período posterior al alta. Generalmente, en estos programas, las personas pacientes hacen ejercicio físico dos o tres veces a la semana, durante 3-4 meses, hasta un total aproximado de 36 sesiones. A pesar de las abrumadoras evidencias sobre esta

fase de la RC, no se cuenta con estos programas de manera generalizada, lo que limita la participación. Otros abordajes de la RC, como los programas domésticos autosupervisados simples, los programas domésticos supervisados por personal de enfermería que hace visitas a domicilio, y los programas domésticos con monitorización electrocardiográfica (ECG) telefónica o teleasistencia, se han analizado en entornos de investigación y se han comparado favorablemente con programas estándar realizados en instituciones. Aunque la mayoría de las instituciones no cuentan de manera generalizada con tales programas alternativos, deben considerarse como una opción válida de RC, porque muchos pacientes no pueden asistir a los programas estándar de base institucional por muchas razones, incluyendo la falta de programas locales (98).

La fase 3 de la RC se refiere a los programas de mantenimiento a largo plazo sin seguimiento ECG. Estos programas normalmente son proporcionados por los mismos centros que ofrecen los programas de la fase 2 y por los centros de salud de atención primaria, pero, como los programas de la fase 3 no incluyen supervisión médica directa, también pueden proporcionarlos los clubes de salud y los gimnasios (86,87,90,91).

#### *Diseño e implementación del programa de ejercicio físico*

Las personas que se derivan a la RC deben someterse a una prueba de esfuerzo limitada por los síntomas antes de entrar en el programa, para identificar y evaluar todos los síntomas importantes, la isquemia o las arritmias que pueden requerir otras intervenciones antes de la práctica del ejercicio físico. La prueba de esfuerzo también establece la capacidad de referencia para hacer ejercicio físico y determina la FC máxima para preparar una prescripción de ejercicios de entrenamiento. Generalmente, las pruebas se realizan cuando las personas pacientes están tomando sus fármacos habituales para imitar la respuesta probable de la FC que se producirá durante el entrenamiento (86).

De manera general, una sesión de entrenamiento típica para pacientes en RC consta de unos minutos previos de calentamiento, seguido de ejercicio aeróbico y finalizado con unos minutos de enfriamiento. La sesión de calentamiento consiste en estiramientos y ejercicios de calistenia ligeros. También deben realizarse algunos ejercicios de

resistencia utilizando pesas ligeras o máquinas de ejercicio, a menudo después de la sesión aeróbica y como parte de un período de enfriamiento prolongado. Los ejercicios de resistencia isométricos deben trabajar la mayoría de los grupos musculares principales para aumentar la capacidad de los pacientes para realizar las tareas domésticas y laborales (86,89,91).

El componente de ejercicio aeróbico se propone como el elemento principal de la RC. Las guías recomiendan la adopción sistemática del modelo de prescripción FITT (frecuencia, intensidad, tiempo o duración y tipo de ejercicio). El tipo también debe incluir el modo de entrenamiento (es decir, la modalidad de resistencia continua o de intervalos para el entrenamiento aeróbico, o la participación de grupos musculares para el entrenamiento de fuerza/resistencia). Debe mantenerse la posibilidad de incluir otras determinaciones en el modelo FITT (es decir, grado de supervisión o relación con la hora de comer) (99). La intensidad deberá ser determinada individualmente en base a un porcentaje del consumo de oxígeno ventilatorio máximo ( $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ ) de la persona y traducida a FC para su monitorización. Se debe proponer una regla de progresión individual acorde a la capacidad funcional tanto para la intensidad como para el tiempo de las sesiones. Paralelamente se recomiendan otras actividades, como caminar o pasear, los días que los pacientes no asisten a las sesiones supervisadas (95,99).

Un concepto clave en las adaptaciones fisiológicas al ejercicio es el de volumen. Esta variable está determinada por la interacción básica de los elementos que constituye la prescripción del ejercicio físico: la frecuencia y el gasto de energía del ejercicio (intensidad y tiempo de ejercicio) (100). Con esto, el volumen de entrenamiento se puede ajustar modificando sus componentes. Los estudios sobre el manejo del volumen de entrenamiento están cobrando fuerza en los últimos años, en particular sobre poblaciones donde el beneficio del ejercicio físico ha sido demostrado ampliamente (p. ej. personas con alto riesgo cardiovascular). Particularmente la variable tiempo es una de las que más interesa para poder optimizar las sesiones de entrenamiento. Si se tiene en cuenta que la intensidad y la frecuencia son constantes, podría suponerse que la modificación del volumen a expensas del tiempo de ejercicio lograría mayores mejoras en la capacidad aeróbica o muscular. Para esto, las evidencias no son concluyentes e

incluso opuestas, en particular para los altos volúmenes de ejercicio de intensidad vigorosa donde no se asociaron con una mayor capacidad aeróbica (101).

#### Entrenamiento a intervalos de alta intensidad

Numerosos estudios recientes han examinado el uso de entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT, del inglés *high-intensity interval training*) en la RC para acelerar el efecto de los ejercicios de entrenamiento (102). El HIIT consigue potenciar las mejoras en la capacidad cardiorrespiratoria a través del  $\dot{V}O_{2max}$  en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, tras un IAM, en comparación con el entrenamiento continuo de intensidad moderada (103). En personas con IAM el HIIT no parece incrementar el riesgo cardíaco y a pesar de que los estudios hasta la fecha son relativamente pequeños, la evidencia propone que HIIT es una modalidad de ejercicio aeróbico con mejor relación tiempo/eficacia (104). Además, se postula como una estrategia con mayor adherencia al considerarlo por muchos pacientes como menos “aburrido” que el entrenamiento tradicional (105).

#### *Nutrición y otros componentes de la rehabilitación cardíaca integral*

El asesoramiento nutricional y psicológico, así como el tratamiento de los factores de riesgo de lípidos séricos, PA y tabaquismo, son componentes esenciales de la RC. Abordar cuestiones como la PA, el tratamiento de los lípidos y dejar de fumar suele requerir equilibrar las funciones del personal de RC y el médico de atención primaria. Generalmente, la atención primaria y el personal de RC se centran en los aspectos del asesoramiento para el tratamiento de los factores de riesgo (prevención secundaria) (86,106).

Aproximadamente el 80 % de las personas pacientes en RC tienen sobrepeso o están obesas. Una pérdida significativa de masa corporal no se consigue solo con ejercicio físico. La RC ofrece la oportunidad de asesoramiento conductual sobre la pérdida de masa corporal que se asocia a mejoras en sensibilidad a la insulina, PA, lípidos, factores de coagulación y función endotelial (107).

La MeDiet ha sido valorada y analizada en el ensayo multicéntrico, aleatorizado y de prevención primaria llamado PREDIMED. Este estudio evaluó los efectos a largo plazo de la MeDiet sobre los eventos clínicos de ECV con resultados significativos en la reducción de eventos. Las mejoras significativas en los factores de riesgo de ECV clásicos y emergentes también respaldaron un efecto favorable de la MeDiet en la PA, la sensibilidad a la insulina, los perfiles de lípidos, las partículas de lipoproteínas, la inflamación, el estrés oxidativo y la aterosclerosis carotídea. El ensayo PREDIMED proporcionó además pruebas sólidas de que una dieta basada en vegetales, rica en grasas insaturadas y polifenoles puede ser un modelo sostenible e ideal para la prevención de la ECV. A pesar de la escasa evidencia sobre la prevención secundaria, la MeDiet se postula como una alternativa de gran valor dada su capacidad de adaptación a un cambio de estilo de vida progresivo e individualizado tras sufrir un evento coronario (108).

#### *Retos actuales de la rehabilitación cardíaca*

La RC basada en ejercicio físico tiene una recomendación de clase Ia en las directrices de la AHA, pero está infrutilizada. Solo del 14 al 35 % de las personas supervivientes a un IAM y aproximadamente el 31 % de aquellas tras una revascularización coronaria participan en programas de RC. Mujeres, personas de mayor edad, grupos minoritarios y pacientes en situación socioeconómica baja o con dificultad laboral presentan índices de remisión y cumplimiento especialmente bajos. Técnicas sencillas y disponibles pueden mejorar esta situación. Por ejemplo, la implementación de rutinas de ejercicio físico de mejor tiempo/eficiencia como se propone en el entrenamiento HIIT combinado con estrategias nutricionales como la MeDiet puede ser una buena opción. Esto va alineado con la premisa de que todo esfuerzo para contener el gasto también podría dar lugar a un uso más generalizado y eficiente de la prevención secundaria a través de la RC basada en ejercicio físico como método para reducir los reingresos hospitalarios (86,89,98).

### **1.7. Entrenamiento interválico de alta intensidad en la enfermedad coronaria**

La RC integral basada en ejercicio físico es una herramienta de prevención secundaria utilizada en todo el mundo para mejorar el pronóstico en pacientes con diversas formas de ECV. Un componente clave de un programa integral de RC es el entrenamiento físico que ha demostrado reducir morbilidad y hospitalización al mismo tiempo que se consiguen múltiples beneficios clínicos adicionales bien documentados (109). Entre estos se incluyen mejoras en las funciones cardiovascular, pulmonar y del músculo esquelético (p. ej., capacidad cardiorrespiratoria definida por el  $\dot{V}O_{2max}$ ), calidad de vida, inflamación, síntomas depresivos, estrés y funciones cognitivas (98,110). El entrenamiento continuo de intensidad moderada (MICT) ha sido tradicionalmente la base de la prescripción del ejercicio aeróbico, lo que ha resultado en beneficios clínicos a corto y largo plazo para los pacientes con ECV y está integrado en las guías norteamericanas y europeas (111,112).

El HIIT ha despertado un gran interés clínico surgido en los últimos años como una estrategia alternativa o adjunta al MICT y ha demostrado que produce mejoras similares o mayores en el  $\dot{V}O_{2max}$  en comparación con MICT (102). Mencionado por primera vez en las recomendaciones de la American Heart Association para la prescripción de ejercicio en 2007 (113), el HIIT se propone cada vez más como una modalidad de ejercicio físico en las guías internacionales para pacientes con EC. Específicamente, se ha encontrado que HIIT es tan efectivo, si no superior, a MICT en mejorar los resultados clínicos para pacientes con ECV, incluida la calidad de vida, la respuesta de la FC al ejercicio físico y la función miocárdica-ventricular (114-116). Es importante destacar que HIIT también parece ser tan seguro como MICT para pacientes con EC (117). El HIIT implica series repetidas de ejercicio físico de intensidad alta intercaladas con períodos de recuperación de menor intensidad (102). Desafortunadamente, existe escaso consenso sobre las variables prescriptivas óptimas de HIIT que obtienen los mayores beneficios para las personas con alto riesgo de ECV (111). Las incertidumbres más comunes que rodean la prescripción y la implementación de HIIT para estas personas incluyen la intensidad específica del ejercicio físico para los intervalos de más alta intensidad y aquellos de recuperación, la duración y la proporción de intervalos, el

volumen total de entrenamiento, el método para prescribir la intensidad del ejercicio físico (p. ej., objetivos vs subjetivos), y seguridad de la persona paciente (118).

### *Fundamentos y fisiología del entrenamiento interválico de alta intensidad*

El principio fundamental del HIIT es realizar períodos breves de ejercicio físico de alta intensidad (p. ej., > 85 % del consumo de oxígeno ventilatorio pico [ $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ ], > segundo umbral ventilatorio), intercalados con períodos de ejercicio físico de baja/moderada intensidad o descanso pasivo. Esto permite que se acumule mayor tiempo de entrenamiento de alta intensidad, algo que difícilmente lograrían realizando ejercicio continuo (119). En pacientes con cardiopatía coronaria, el HIIT puede considerarse un sustituto eficiente en el tiempo y/o una alternativa al entrenamiento físico continuo tradicional. Desde su aparición se han probado y utilizado diferentes protocolos de HIIT en pacientes con EC, dentro de lo que se ha considerado principalmente la intensidad, duración de la etapa, naturaleza de la recuperación y el número de intervalos. En general, los protocolos HIIT para pacientes con ECV se pueden agrupar en tres categorías diferentes (119):

- intervalos largos: 3 a 15 min. al 85-90 %  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ ;
- intervalos medios: 1 a 3 min. al 95-100 %  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ ;
- intervalos cortos: 10 seg. a 1 min. al 100-120 %  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ .

Además, el HIIT se puede realizar con diferentes tipos de ejercicio como ciclismo, carrera, marcha con inclinación, remo, natación u otras actividades. La intensidad del ejercicio físico generalmente se determina calculando proporciones en base a una unidad de medición objetiva, desde los equivalentes ventilatorios, la FC medida en el ejercicio máximo (%FC máxima), el porcentaje de  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  o el porcentaje de potencia metabólica aeróbica máxima. Por su parte, las medidas subjetivas que se usan comúnmente incluyen la escala de Börg de esfuerzo percibido (Börg: 6-20) o bien las escalas de disnea percibida en el esfuerzo (0 a 10). La elección de HIIT en cuanto a la intensidad del ejercicio físico, la duración de los intervalos y el uso de la recuperación activa o pasiva se basa en las respuestas fisiológicas deseadas, la tolerancia al ejercicio y la percepción de esfuerzo de las personas con EC (119).



Por otro lado, en vista del gran impacto fisiológico de HIIT, la evidencia es creciente hacia protocolos de bajo volumen como estrategias eficientes en el tiempo que han demostrado ser efectivas tanto en poblaciones sanas (120,121) como en individuos con EC (122), DM tipo 2 (123) e HTA (124). Teniendo en cuenta que la "falta de tiempo" es una de las barreras más comunes para las personas que inician un programa de ejercicio supervisado, el HIIT de bajo volumen podría ser una estrategia interesante si los beneficios fisiológicos resultantes son comparables a los del HIIT de alto volumen. Parece que las cargas de actividad cortas e intensas con HIIT de bajo volumen podrían inducir un estímulo efectivo para los componentes central (cardiovascular) y periférico (músculo esquelético) que conducen a una rápida mejoría en la CRF (104,125). A pesar de que la evidencia es convincente de que HIIT es una estrategia útil para mejorar el  $\dot{V}O_{2max}$  y el RCV, los mecanismos específicos que sustentan esto siguen siendo complejos y poco documentados (126). Posiblemente estén implicadas adaptaciones interrelacionadas que afectan componentes cardiovasculares y metabólicos (127).

#### *HIIT sobre el remodelado ventricular en pacientes con infarto de miocardio*

El volumen sistólico, la FC y el gasto cardiaco, así como el volumen plasmático sanguíneo, son parámetros cardinales que influyen en el  $\dot{V}O_{2max}$  según la ecuación de Fick (128). Diferentes grupos de investigación han analizado el efecto de HIIT sobre el sistema cardiovascular demostrando un aumento del volumen sistólico y del gasto cardiaco en reposo y máximo, del volumen plasmático y de la carga de hemoglobina con mejorías en muchos casos mayores que el MICT (129,130). Además, la variabilidad de la FC en reposo es un predictor del  $\dot{V}O_{2pico}$  y un predictor independiente de mortalidad por todas las causas habiéndose identificado como una de las primeras adaptaciones cardíacas en respuesta al entrenamiento físico, probablemente debido a la mejora de la FC intrínseca (nódulo sinoauricular) y la actividad vagal (actividad parasimpática) (131,132).

A diferencia de otros componentes del sistema cardiovascular, los efectos de un programa HIIT en la remodelación cardíaca en pacientes con IAM han sido menos valorado. La literatura existente ha demostrado que el entrenamiento con ejercicio aeróbico interválico que comienza después del IAM no tiene efectos perjudiciales e

incluso revierte la remodelación ventricular en la disfunción del ventrículo izquierdo (VI) tras el evento coronario (133-136). Incluso, datos adicionales sugieren una remodelación cardíaca más favorable después del HIIT en comparación con el MICT en pacientes con insuficiencia cardíaca post-IAM (117,137). Sin embargo, mientras que el HIIT ha demostrado un remodelado reversible del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca postinfarto (hasta en un 20 % de los casos) (138,139), en ausencia de insuficiencia cardíaca el efecto sobre la estructura del ventrículo izquierdo y la función aún no está clara (114,133). Dado el número considerable de pacientes con función ventricular preservada después de un IAM, la necesidad para prevenir la progresión a insuficiencia cardíaca (140) y el aumento del uso de HIIT en programas de RC de pacientes con EC, es necesario conocer el volumen adecuado de este tipo de entrenamiento y sus efectos sobre diferentes parámetros asociados al remodelado ventricular.

#### *HIIT sobre la función vasculoendotelial en pacientes con infarto de miocardio*

El entrenamiento físico ha demostrado ser una estrategia terapéutica para mejorar la función vascular en diferentes patologías y, al mismo tiempo, reduce la mortalidad general (97,141). A pesar del amplio estudio del impacto positivo del ejercicio físico sobre los factores de riesgo tradicionales de EC, no se ha logrado explicar completamente el papel protector contra la progresión de la enfermedad vascular (142). En este sentido, se ha sugerido que la capacidad del ejercicio físico para restaurar la homeostasis vascular puede ser un mecanismo de gran relevancia que explique el papel protector del ejercicio físico contra el desarrollo de ECV. Esto podría estar mediado por una mejora en la biodisponibilidad de NO inducida por la tensión de cizallamiento sobre los vasos generada por el esfuerzo muscular y la presión del pulso (143,144). Esto es relevante ya que en varios ensayos clínicos que utilizaron HIIT, caracterizado por sesiones breves e intermitentes de ejercicio aeróbico de alta intensidad, revelaron efectos muy significativos sobre la función endotelial de pacientes con enfermedad vascular en comparación con el tradicional MICT (139,145).

Al analizar la FMD, un indicador de la función endotelial estrechamente asociado con el  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  (146), se ha informado que tanto MICT como HIIT mejoraron la FMD en pacientes

con ECV tras un programa de RC. Un reciente metaanálisis informó que 12 semanas de MICT y HIIT aumentaron la FMD de la arteria braquial en un 2,15 % y un 4,31 %, respectivamente, con una mejoría mayor demostrada en el grupo HIIT (147). Además, otro estudio ha expuesto que el HIIT reduce la rigidez arterial y el GIMc en pacientes con síndrome metabólico (148). En esta línea, a pesar de que el HIIT reúne una amplia evidencia de mejoras en muchos índices vasculares en personas con ECV, una de las principales limitaciones en todas las investigaciones previas es que los volúmenes totales de entrenamiento de ejercicios por intervalos utilizados son heterogéneos (117,119). No hay estudios que hayan comparado diferentes tiempos de sesiones de HIIT y su impacto sobre la función vasculoendotelial de pacientes con EC, y dado que la falta de tiempo es una barrera comúnmente citada para la adherencia al ejercicio físico en RC (149), sería de gran utilidad poder determinar un volumen de entrenamiento suficiente para entender mejor el impacto del HIIT en la función vascular y sus beneficios fisiológicos.

#### *HIIT sobre el metabolismo lipídico aterogénico en pacientes con infarto de miocardio*

El ejercicio físico es una intervención con evidencia demostrada para manejar los factores de RCV en prevención primaria y secundaria (150). Se considera que el nivel sérico de TG, LDL y HDL son los principales indicadores del metabolismo de los lípidos, posicionando a TG y LDL como factor de riesgo para la ECV, mientras que el HDL es un factor protector (6,7). Los estudios sobre la acción del ejercicio físico en el metabolismo de lípidos se han focalizado generalmente sobre LDL, considerado como el marcador clave del RCV, evidenciándose que LDL es poco o nada sensible al ejercicio físico (64). Por el contrario, los resultados de los últimos años apuntan a que el ejercicio físico tiene un efecto positivo sobre el metabolismo de los lípidos centrado en el proceso de RCT (28,151). La mayoría de los estudios en esta área se han realizado en modelos animales, donde se ha comprobado que el entrenamiento aeróbico tiene un gran impacto sobre la expresión de genes implicados en la RCT y produce elevaciones marcadas de las HDL (151,152). En seres humanos se ha comprobado que el HIIT mejora el perfil lipídico y, en particular, el colesterol HDL en comparación al MICT (153). Además, este efecto parece ser especialmente relevante en personas con alto RCV como el síndrome metabólico

(93) y la DM tipo 2 (154). No se tienen datos que puedan explicar de manera fehaciente los mecanismos por los cuales HIIT actúa sobre las HDL, pero en vista de la evidencia acumulada, es posible que haya una relación, entre otras cosas, con el volumen e intensidad del ejercicio (155) y su relación con los componentes del proceso de RCT (151,152). Considerando que el HIIT es una intervención de gran valor clínica para las personas de alto RCV por sus grandes beneficios demostrados (105), conocer los efectos de este sobre las lipoproteínas del RCT en pacientes con IAM sería de gran interés.

#### *Perspectiva de futuro del HIIT*

La evidencia acumulada sobre HIIT es prometedora, pero aún se necesita más investigación sobre los protocolos de implementación y su uso óptimo en programas de entrenamiento físico, como probar diferentes modelos progresivos individualizados con HIIT (intervalos cortos, medios y largos) para optimizar las adaptaciones al entrenamiento en pacientes con EC. Además, el efecto “dosis-respuesta” del HIIT se discute recurrentemente en relación con la intensidad y las modalidades de intervalos, pero no hay evidencia para los volúmenes totales del ejercicio, por ejemplo (156). Entre las líneas de investigación emergentes de HIIT, la relacionada con el bajo volumen como una estrategia tiempo/eficiente crece con una gran perspectiva de aportar claridad a la prescripción de este tipo de ejercicio aeróbico en la ECV (104,120,124,145,157-160). Poder comprender las adaptaciones cardiovasculares tanto centrales como periféricas y sobre el metabolismo aterogénico de HIIT permitirá poder optimizar las estrategias de los programas de RC para pacientes con IAM considerados de muy alto RCV (161).

## Capítulo 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. Hipótesis de estudio

Para el desarrollo del análisis del impacto del ejercicio aeróbico HIIT sobre el sistema cardiovascular central y periférico de pacientes con IAM se plantean las siguientes hipótesis.

En personas que han sufrido un IAM, un programa HIIT de bajo volumen podría conseguir adaptaciones beneficiosas similares a un programa HIIT de alto volumen en relación con:

1. Remodelado inverso del ventrículo izquierdo
2. Función vásculoendotelial
3. Perfil lipídico aterogénico

### 2.2. Objetivos

#### *Objetivo general*

Evaluar las adaptaciones cardiovasculares centrales y periféricas a diferentes programas supervisados de ejercicio aeróbico HIIT (bajo vs alto volumen) durante 16 semanas en personas que han sufrido un IAM en comparación con un GC sin supervisión que recibe recomendaciones habituales post-IAM.

#### *Objetivos específicos*

Valorar el impacto de dos programas supervisados de 16 semanas con dos volúmenes (bajo y alto) de HIIT en personas con un IAM en comparación con un GC sin supervisión que recibe recomendaciones habituales sobre:

(a) el remodelado del ventrículo izquierdo basado en la morfología ventricular y los niveles de biomarcadores cardiacos relacionados.

(b) la función vasculo-endotelial, el estrés oxidativo y el GIMc.

(c) el metabolismo lipídico mediante las moléculas transportadoras de lípidos en plasma relacionadas con el RCT.

## Capítulo 3. METODOLOGÍA

### 3.1. Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado, controlado, prospectivo y ciego de tres brazos (Clinical Trials.gov ID: NCT02876952) aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Burgos (CEIC 1462, Anexo 1) y ratificado por el Comité de Ética de la Universidad del País Vasco (UPV / EHU, CEISH, 72/2016, Anexo 2). El estudio se ha denominado con el acrónimo INTERFARCT, de la conjunción de las palabras del inglés *INTER*val y *myocardial inFARCT*ion (125). Para la realización de este se ha verificado el adecuado cumplimiento de la lista de recomendaciones para protocolos de ensayos intervencionistas SPIRIT (162). Todas las personas participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de comenzar con las valoraciones clínicas y fisiológicas (Anexo 3). Cada paciente tuvo la oportunidad de hacer preguntas sobre su participación en el ensayo y de que una persona investigadora asociada con el estudio respondiera esas preguntas antes de dar su consentimiento. Después de las mediciones basales, se realizó un seguimiento de las personas participantes durante 16 semanas (Figura 4). Todas las valoraciones de seguimiento se realizaron en el mismo entorno de laboratorio y por las mismas personas investigadoras que en las mediciones basales. Después de las pruebas de referencia, las personas participantes se anonimizaron y se registraron en el ensayo con un número de identificación específico del estudio (01, 02, etc.). Las personas participantes se asignaron de forma aleatoria a uno de los tres grupos de intervención (GC, bajo volumen de HIIT [LV-HIIT] o alto volumen de HIIT [HV-HIIT]) estratificados por sexo, índice de masa corporal y edad utilizando un programa de aleatorización computarizado en bloques. Para mejorar la participación y con una visión ética dada las evidencias actuales, a los participantes del GC se les ofreció la opción de realizar uno de los programas HIIT una vez finalizado el periodo de estudio de 16 semanas. El personal médico, especialistas en ejercicio físico que realizaron las pruebas de valoración y aquellas investigadoras que llevaron a cabo los análisis estadísticos fueron cegados en la asignación al azar de las personas participantes. El ensayo se llevó a cabo en el área de Rehabilitación Cardíaca dentro del Departamento de Cardiología del Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro (Burgos, España). Todos los

formularios en papel se han custodiado en un armario cerrado con llave en las instalaciones del hospital durante el ensayo, y solo las personas investigadoras que han participado en el ensayo tuvieron acceso a los registros y a las bases de datos.

### **3.2. Participantes y criterios de inclusión/exclusión**

Las personas participantes (hombres y mujeres mayores de edad) fueron reclutadas por el servicio médico del Departamento de Cardiología con diagnóstico de IAM según los criterios de la “tercera definición universal de infarto de miocardio” y la clasificación clínica de IAM tipo 1 “infarto de miocardio espontáneo” (77). La población reclutada fue de 224 personas a las que se les aplicó los criterios de elegibilidad (Figura 4). Para esto se revisaron los antecedentes personales y clínicos, exploración física, analítica sanguínea, ECG, ecocardiograma y ergometría. Solo se incluyeron participantes que han sido tratados con revascularización y no presentan isquemia residual. Los criterios de inclusión y exclusión para el estudio INTERFARCT se muestran en la Tabla 2. Después de la evaluación de elegibilidad y tras completar el proceso de consentimiento informado, se incluye un total de 80 personas. Diferentes miembros del equipo de investigación realizaron las mediciones basales y recopilaron los datos de referencia necesarios para completar la información previa a la aleatorización.



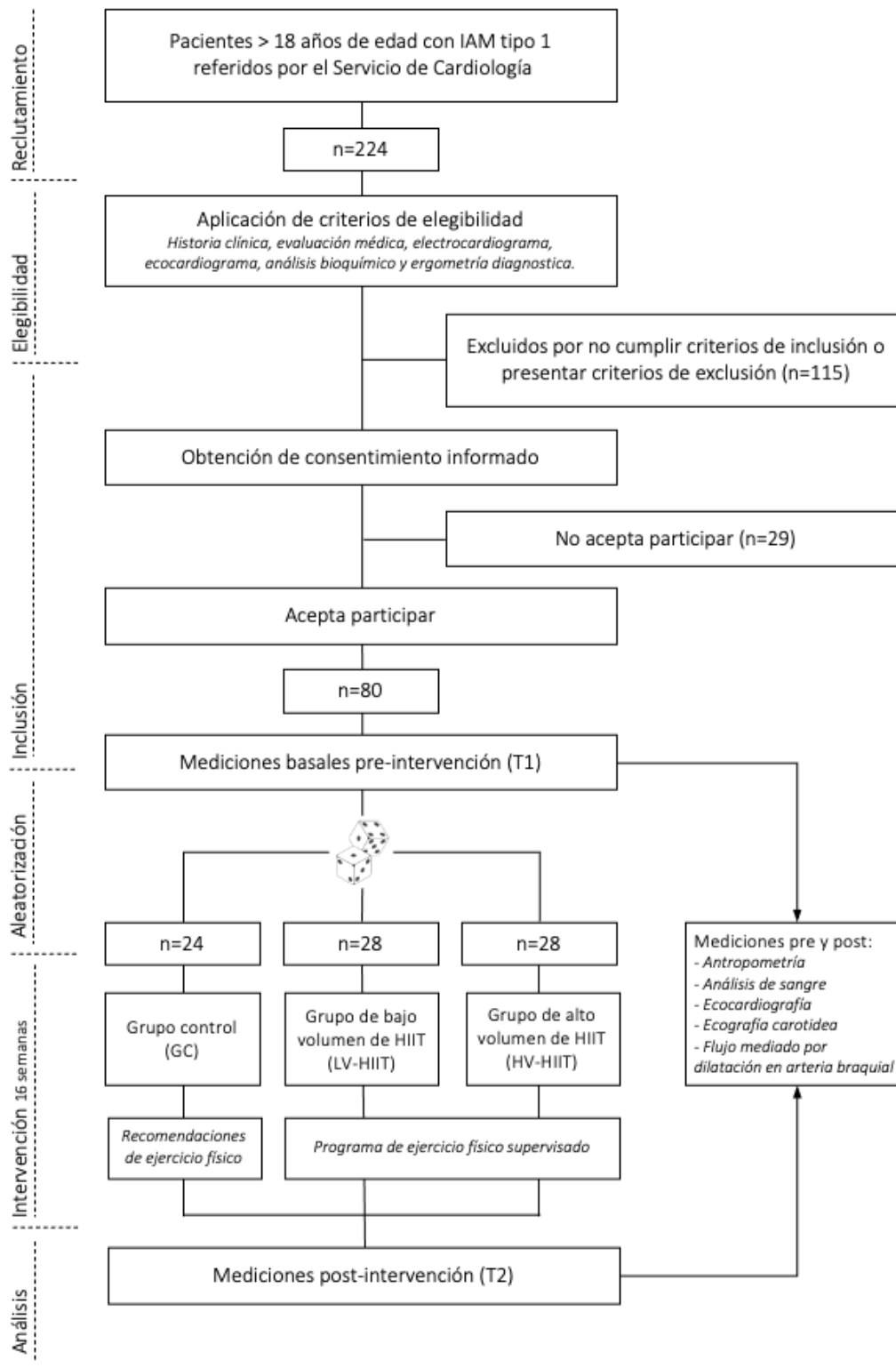


Figura 4. Diagrama de flujo del estudio INTERFARCT (125) desde el reclutamiento hasta el final de la intervención con las determinaciones utilizadas para evaluar el impacto sobre el sistema cardiovascular de dos volúmenes (bajo vs. alto) de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad (HIIT) comparado con un grupo control (GC) en personas con infarto agudo de miocardio (IAM).

La muestra calculada como suficiente para el estudio INTERFARCT, considerando como variable principal al  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ , fue de 177 participantes. El menor número de muestra incluida (n=80) se debió principalmente a dos motivos: 1) los criterios de inclusión/exclusión establecidos de manera restrictiva en vista de garantizar la seguridad y adherencia de las personas participantes, reflejado en la nula incidencia de eventos adversos ocurridos durante la intervención del estudio; y 2) el período de reclutamiento, con dos años en total, y que se vio interrumpido por la falta de financiación del proyecto para dar continuidad al mismo. Todo esto provocó la paralización del reclutamiento y favoreció la carencia en la obtención de una muestra considerada como suficiente.

Durante la intervención en las sesiones de entrenamiento supervisado, la adherencia media al programa alcanzó el 93,7 % de las 32 sesiones programadas. A pesar de que 15 participantes (3 en GC, 5 en LV-HIIT y 7 en HV-HIIT) no acabaron el programa completo por diferentes motivos no relacionados con el entrenamiento, todas las personas participantes (n=80) han realizado las mediciones post-intervención ya que superaron más del 75 % del programa y el estudio se basa en la premisa de “intención de tratar”.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión aplicados en el estudio INTERFARCT.

---

***Criterios de inclusión***

- Infarto agudo de miocardio espontáneo tipo 1 con y sin elevación del ST.
- Edad: mayor de 18 años,
- Tratamiento eficaz de revascularización sin isquemia residual con injerto de derivación arterial coronario o angioplastia coronaria transluminal percutánea.
- Clínica cardiológica estable en ritmo sinusal.
- Entre 6 meses y 2 años después del infarto agudo de miocardio.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 50 %.
- Disponibilidad de tiempo para realizar el programa de ejercicio físico (45 min, dos días a la semana durante 16 semanas).

---

***Criterio de exclusión***

- Enfermedad coronaria inestable, HTA no controlada, arritmia ventricular maligna, fibrilación auricular, isquemia inducida por el ejercicio físico e insuficiencia ventricular durante el ejercicio físico.
  - Otras afecciones médicas importantes: incluidas, entre otras, afecciones respiratorias, gastrointestinales, neuromusculares, neurológicas o psiquiátricas crónicas o recurrentes; problemas musculo-esqueléticos que interfieren con el ejercicio físico; enfermedad renal grave (aclaramiento de creatinina <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 <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 tipo 1; cualquier otra condición médica o enfermedad que ponga en peligro la vida o que pueda interferir o agravarse con el ejercicio.
  - Cualquier otra comorbilidad con esperanza de vida < 1 año.
  - No poder realizar una prueba de esfuerzo de referencia válida.
  - Embarazo o lactancia.
  - Planea estar fuera de la ciudad más de 2 semanas.
-

### 3.3. Mediciones

Las determinaciones utilizadas en el protocolo se tomaron antes y después del período de intervención de 16 semanas (Figura 4). Las pruebas se realizaron con un mínimo de 8 horas de ayuno y 12 horas de abstinencia de alcohol, cafeína y vitaminas. Las determinaciones posteriores a la intervención se realizaron la semana siguiente tras finalizar el período de intervención. La *variable de resultado primaria* para este estudio es el remodelado del ventrículo izquierdo, valorado a través del volumen diastólico y el grosor de la pared miocárdica por ecocardiografía transtorácica. Las *variables de resultado secundarias* incluyen la función vasculoendotelial, valorada por medio del FMD y grosor de la pared carotídea, y el metabolismo lipídico aterogénico, valorado por medio de los niveles de lipoproteínas séricas. A continuación, se describen las mediciones realizadas para este estudio.

#### *a) Antropometría*

Las medidas antropométricas realizadas han sido la estatura (metros, SECA 213), la masa corporal total (kg, SECA 869), el índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) calculado como [masa corporal total (kg) / estatura ( $\text{m}^2$ )], los perímetros de cintura y cadera (SECA 200) para calcular la índice cintura/cadera. Todas las mediciones se toman de acuerdo con los estándares internacionales (163).

#### *b) Examen físico cardiovascular*

A cada participante se le realizó en reposo y de manera estandarizada las siguientes determinaciones (164): PA (mmHg, OMRON M3), FC en reposo (latidos por minuto, ECG de 12 derivaciones), presión del pulso (mmHg) calculada como [PA sistólica – PA diastólica], PA media (mmHg) calculada como [PA diastólica + ((PA sistólica – PA diastólica) / 3)], doble producto calculado como [FC x PA sistólica].

### c) Ecocardiografía transtorácica

La ecocardiografía 2D transtorácica estándar fue realizada por dos personas especialistas en cardiología experimentadas que no conocían la asignación de grupo de cada participante. La media de estas dos mediciones se utilizó en el análisis estadístico. Las personas fueron examinadas en reposo utilizando un sistema de ultrasonido cardíaco con un transductor de 7.5 MHz (Vivid 9, General Electric) de acuerdo con los procedimientos estándar para evaluar las dimensiones del ventrículo izquierdo y las funciones sistólica y diastólica (165). Las imágenes convencionales en modo B, Doppler color, Doppler pulsado y de onda continua se adquirieron en formato de cine o estático mediante la activación de ECG. Todas las mediciones se promediaron durante tres ciclos cardíacos. Todos los datos fueron almacenados en un disco duro externo y analizados por otra persona investigadora que no conocía los grupos de intervención. Se midieron los diámetros del ventrículo izquierdo telesistólico y telediastólico con el modo M en la vista paraesternal del eje largo. Los volúmenes diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se cuantificaron mediante el método de Simpson modificado en la vista apical de cuatro y dos cámaras. La masa ventricular se midió mediante un método lineal en modo M (guiado por 2D) y se indexó al área de superficie corporal. La velocidad de S se determinó mediante Doppler tisular en la velocidad máxima del anillo mitral en sístole. El gasto cardíaco se calculó determinando la integral de velocidad-tiempo del volumen sistólico delantero mediante Doppler de onda pulsada en el flujo de salida del ventrículo izquierdo (vista de cinco cámaras) y multiplicado por la FC. La deformación longitudinal global sistólica máxima del ventrículo izquierdo se evaluó mediante los valores de deformación longitudinal promedio derivados del “*speckle tracking*” de las vistas bidimensionales apicales de cuatro, dos y tres cámaras en un modelo de 16 segmentos (166). Los parámetros de la función diastólica del ventrículo izquierdo se evaluaron de acuerdo con las recomendaciones actuales (167): las velocidades máximas de entrada mitral diastólica temprana (E) y tardía (A) y el tiempo de desaceleración temprana se midieron con Doppler pulsado en las puntas de las valvas mitrales en la vista apical de cuatro cámaras; la velocidad diastólica temprana ( $e'$ ) se obtuvo mediante imagen Doppler tisular en la posición septal del anillo mitral y el tiempo de relajación isovolumétrica se midió

mediante Doppler continuo entre el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la punta de las valvas mitrales en los cinco cámara apicales.

*d) Grosor de la íntima media carotídea por ecografía.*

La aterosclerosis de la pared vascular se evaluó mediante la medición del GIMc (51). Las personas participantes fueron examinadas en posición supina con la cabeza ligeramente girada hacia ambos lados según la arteria que se explora (izquierda y derecha). Tras identificar el bulbo, se obtuvieron imágenes longitudinales de la interfaz lumen-pared de la arterial arteria carótida común mediante ultrasonido en modo B. Las mediciones se realizaron en la pared posterior de ambas carótidas comunes, entre 1 y 2 cm de la bifurcación carotídea, con una sonda vascular de 7 mHz (Vivid 7, General Electric). Todas las imágenes se adquirieron utilizando un ángulo oblicuo anterior (30° desde la línea media) y/o, si era necesario, un ángulo lateral (100° desde la línea media). Se registró la profundidad de campo, ganancia, potencia de entrada, rango dinámico, intensidad del monitor y todos los demás ajustes de instrumentación para aplicar los mismos parámetros de configuraron en la visita posteriores a la intervención. Después de la obtención de imágenes, mediante un software informático de detección automática de bordes integrado en el aparato (EchoPAC®, General Electric), se realizó un total de tres mediciones de GIMc en cada lado (6 en total) y se calculó la media de éstas. Posterior a esto y en la misma visita, se analizó todo el sistema carotideo en busca de la presencia de placas ateroscleróticas. Siguiendo las recomendaciones, se consideró como aterosclerosis manifiesta, equivalente a lesión de órgano diana, los valores del GIMc > 0,8 mm y/o la presencia de placas (168).

*f) Dilatación mediada por flujo de arteria braquial*

La función endotelial se midió por medio de la FMD en arteria braquial con la persona participante en reposo en posición supina (45,169). Antes de evaluar la FMD, las personas participantes descansaron durante un mínimo de 15 minutos, y se midió la PA sistólica y PA diastólica durante el período de descanso para garantizar que no hubiera ninguna alteración. Se colocó un manguito de presión arterial de inflado y desinflado

rápido en el brazo izquierdo 1 a 2 cm distal a la fosa antecubital para proporcionar un estímulo de isquemia transitoria del antebrazo. Se utilizó una sonda de matriz lineal multifrecuencia de 7 MHz, conectada a una máquina de ultrasonido de alta resolución (Vivid 7, General Electric), para obtener imágenes de la arteria braquial en el tercio distal de la parte superior del brazo. Se obtuvo un registro de ECG de una sola derivación simultáneamente durante la adquisición de imágenes de la arteria braquial. Al inicio se registraron en tres ocasiones imágenes en modo B de la arteria braquial e imágenes Doppler del flujo durante una media de 15 segundos cada una con lo que se calculó una media que definió el diámetro basal (D0). Se identificaron y etiquetaron los puntos de referencia extravasculares para garantizar que el segmento de imagen de la arteria braquial se reprodujera dentro y entre participantes. Después de obtener las imágenes de referencia basal, el manguito se infló a 250 mmHg durante 5 minutos y se desinfló inmediatamente. Tras la isquemia generada de la extremidad, hubo un rápido aumento en el flujo sanguíneo del antebrazo a lo que se denomina hiperemia reactiva. Durante este tiempo de hiperemia ocurrió una dilatación máxima de la arteria braquial (D1) para luego volver lentamente a los valores iniciales. Cada participante tuvo un punto de tiempo diferente del diámetro máximo, que osciló entre 40 y 90 segundos después del desinflado. El diámetro máximo fue detectado por un sistema de software de detección de bordes automatizado (EchoPAC®, General Electric) con el que se capturaron imágenes digitalizadas de la arteria braquial durante 30 segundos antes del inflado del manguito y durante 5 minutos después de la liberación del manguito, con lo que se logró documentar la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio en la arteria. La FMD se calculó a partir del diámetro de la arteria braquial basal (D0) y el diámetro máximo después de desinflar el manguito (D1), y se expresó como el cambio porcentual del diámetro de la arteria braquial en relación con el diámetro basal [FMD =  $100 \times (D1 - D0) / D0$ ] (169). Se definió como disfunción endotelial una FMD < 8 % (45,169). Tras un reposo de 10 minutos y con el fin de evaluar la dilatación independiente del endotelio, se repitió la medición basal del diámetro de la arteria braquial, se administró de manera sublingual 0,4 mg de nitroglicerina (NTG) en aerosol (Trinispray, Sanofi-Aventis) y se volvió a determinar el diámetro de la arteria tras 4 minutos de la aplicación del nitrito. Con las dos mediciones se calculó la dilatación independiente del endotelio asociado a la función del músculo liso perivascular [dilatación mediada por NTG (%NTG)]

=  $100 \times (D_{1\text{NTG}} - D_{0\text{NTG}}) / D_{0\text{NTG}}$ ] (43). Se definió como disfunción del músculo liso vascular una %NTG < 8 % (45,169).

#### *g) Análisis de sangre*

Se obtuvo una muestra de sangre de cada participante en los tiempos establecidos del protocolo, antes y después de la intervención. Las muestras fueron obtenidas en ayunas de 12 horas por la mañana por personal de enfermería experimentado en el Hospital Santiago Apóstol (Miranda de Ebro, Burgos), utilizando tubos de plástico anticoagulados con EDTA. La muestra de sangre post-intervención (T2) se obtuvo 48 horas después de finalizar el último entrenamiento de HIIT. De cada muestra se aisló el suero y una parte de este se procesó en menos de una hora para determinaciones bioquímicas habituales (p. ej., lipoproteínas) y otra alícuota de plasma se almacenó a -80°C en biobanco hasta que se descongelaron para la determinación de biomarcadores.

El análisis para el estudio del metabolismo de lípidos incluyó: colesterol total [mg/dL], colesterol HDL [mg/dL], triglicéridos [mg/dL], apoA-I [mg/dL], apoB-100 [mg/dL] y se calculó el nivel colesterol LDL [mg/dL] [LDL = colesterol total - (triglicéridos/5) - HDL] y el índice aterogénico [Colesterol Total/HDL]. Todas las mediciones se realizaron con el analizador Horiba ABX Pentra 400. El análisis de biomarcadores relacionados con el sistema cardiovascular incluyó: ST2 soluble (sST2), un miembro de la familia de receptores de interleucina-1 y marcador de tensión mecánica de miocitos cardíacos, que se midió utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas monoclonales tipo sándwich cuantitativo (Ensayo Presage sST2; Critical Diagnostics, San Diego, CA), NT-proBNP, (pg/mL) y TnT ( $\mu\text{g/L}$ ), como marcadores de estrés miocárdico, se midieron mediante el método monoclonal de electroquimioluminiscencia (ensayo proBNP y Elecsys TnT, Roche Diagnostics respectivamente), y CPK [U/L], como indicador de daño muscular inespecífico, se midió mediante dispositivo AU 2700 (Beckman Coulter, Inc.). Como marcador de estrés oxidativo se determinó LDLox [U/L] en plasma con EDTA por medio ELISA (anticuerpo monoclonal murino mAB-4E6 y anticuerpo peroxidasa conjugado contra la apolipoproteína B oxidada en la fase sólida; Mercodia, Uppsala, Suecia).



### 3.4. Intervención

Las personas participantes fueron asignadas al azar a uno de los tres grupos de intervención, dos grupos realizaron un programa de entrenamiento supervisado con HIIT y un grupo siguió las recomendaciones ejercicio físico no supervisado dentro del GC. La intensidad del ejercicio físico para cada participante de los tres grupos fue prescrita de manera individualizada.

#### *a) Capacidad cardiorrespiratoria e intensidad de ejercicio*

La valoración de la capacidad cardiopulmonar de todas las personas participantes se realizó mediante una ergoespirometría con análisis de gases expirados para evaluar  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  y umbrales ventilatorios (umbral 1 y umbral 2). La prueba de esfuerzo se realizó en posición vertical sentada en un cicloergómetro 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 ECG por parte de un médico especialista. La prueba no fue precedida por ningún tipo de calentamiento, y la persona participante debía pedalear a un ritmo mínimo de 60-70 rpm. 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 se midieron continuamente durante el ejercicio y se promedió cada 60 segundos. El  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  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 Börg); (2) índice de intercambio respiratorio máximo (RER  $\geq$  1,1); (3) alcanzar > 85 % de la FC máxima predicha para la edad (220-edad); y (4) fracaso del consumo de oxígeno y/o FC para aumentar ante incrementos adicionales en la tasa de trabajo (111). La PA fue medida cada dos minutos durante la prueba.

Los umbrales ventilatorios fueron evaluados mediante métodos estandarizados utilizando la pendiente V y equivalentes ventilatorios. El umbral ventilatorio 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 1 a más de 1. También se identificó como el nadir del equivalente ventilatorio en la relación del consumo de oxígeno frente a la tasa de trabajo. El umbral ventilatorio 2 fue identificado como el nadir de la relación equivalente ventilatorio en relación con la producción de dióxido de carbono versus la tasa de trabajo. Después de completar la prueba, las personas participantes permanecieron en el ergómetro cinco minutos más para recuperarse con monitoreo de ECG, FC y PA. Se tuvieron en cuenta indicaciones absolutas y relativas para finalizar la prueba de esfuerzo (170). En base a la identificación de los dos umbrales ventilatorios se determinó los tres dominios o rangos de intensidad del ejercicio físico (111):

R1) intensidad ligera a moderada con valores de FC por debajo de umbral ventilatorio 1;

R2) intensidad moderada a alta o vigorosa con valores de FC entre umbrales ventilatorios 1 y 2;

R3) intensidad alta a severa con valores de FC hasta umbral ventilatorio 2 hasta la FC máxima conseguida en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

En los casos de no identificación del umbral ventilatorio 2, los dominios de intensidad del ejercicio físico se establecieron con estimación a través de la FC de reserva calculada como [FC máxima – FC de reposo] (171):

R2) 65-75 % de FC de reserva;

R3)  $\geq 85$  % a  $<95$  % de FC de reserva.

#### *b) Protocolos de entrenamientos*

Los grupos de ejercicio físico supervisado se ejercitaron dos días no consecutivos por semana durante 16 semanas (32 sesiones) en uno de los dos programas asignados al azar:

1) Grupo LV-HIIT: entrenamiento en intervalos (alternando R2 y R3) y bajo volumen (20 minutos totales) en diferentes protocolos de tapiz rodante y cicloergómetro (Tabla 3).

2) Grupo HV-HIIT: entrenamiento a intervalos (alternando R2 y R3) y alto volumen que fue aumentado gradualmente de 20 a 40 minutos totales, en diferentes protocolos de tapiz rodante y cicloergómetro (Tabla 3).

Todas las sesiones de ejercicio físico comenzaron y terminaron con el control de la PA, FC y nivel de oxígeno periférico por pulsioxímetro. La intensidad del entrenamiento se controló mediante el monitoreo de la FC latido a latido (Polar Electro, Kempele, Finlandia) y a través de la tasa de esfuerzo percibido usando la escala original de Börg (6-20 puntos). Cada sesión incluyó un calentamiento de cinco-diez minutos con movilidad articular y movimiento continuo de las piernas para facilitar el retorno venoso, y ejercicios de coordinación, así como un período de enfriamiento de cinco-diez minutos con ejercicios 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 entrenamiento consistió en ejercicios aeróbicos dos días a la semana utilizando alternamente las modalidades de tapiz rodante y cicloergómetro (Tabla 3). Se programó un desarrollo progresivo tanto de la intensidad y del volumen según el caso (el grupo de HV-HIIT paso de 20 a 40 minutos totales, mientras que el grupo LV-HIIT la duración fue siempre de 20 minutos totales). La justificación de un modelo de entrenamiento mixto alternando tapiz rodante y cicloergómetro fue evitar el gran impacto osteoarticular que generaría dos días en tapiz rodante teniendo en cuenta la alta intensidad del programa y la elevada prevalencia de sobrepeso entre las personas participantes. Para poder 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 vatios en el cicloergómetro. Se enfatizó en la importancia de alcanzar las FC en los rangos diseñados en cada protocolo.

#### Protocolo HIIT en el tapiz rodante

Los grupos de HIIT realizaron un período de calentamiento de 5 a 10 minutos a intensidad moderada R2 en el tapiz rodante, antes de caminar o correr dos intervalos de 4 minutos a intensidad alta 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 3 minutos de caminata en intensidad moderada R2. La sesión de entrenamiento terminó con un período de recuperación de 4-5 minutos a intensidad R2. El grupo LV-HIIT mantuvo este protocolo de 20 minutos, mientras que el grupo HV-HIIT realizó una progresión cada dos semanas

hasta completar cuatro intervalos de 4 minutos en intensidad R3 equivalente a 40 minutos de volumen total (Tabla 3, Figura 5).



#### Protocolo HIIT en el cicloergómetro

Los grupos de HIIT realizaron un periodo de mínimo 5-10 minutos de calentamiento en cicloergómetro a intensidad 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 intensidad alta R3, seguido de 60 segundos de intensidad moderada R2) en ambos grupos. El grupo HV-HIIT incrementó gradualmente las series hasta un número de 16 series (40 minutos), mientras que el grupo LV-HIIT incrementa hasta 8 repeticiones y se mantienen constantemente durante todo el programa de entrenamiento. La sesión de entrenamiento terminó con un período de enfriamiento de 4-5 minutos a intensidad R2 (Tabla 3, Figura 5).

#### *c) Grupo control*

El GC recibió recomendaciones individualizadas para la realización de ejercicio físico sin supervisión durante 16 semanas. Se les aconsejó que realizaran al menos 30 minutos de ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada (p. ej., caminar, trotar, montar en bicicleta, nadar) durante 5 a 7 días a la semana (172). Para esto, cada participante recibió información de entrenamiento con sus valores de FC individuales calculados en base a la prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria realizada (173). Se les indicó los dominios de intensidad del ejercicio físico moderado (R2) para el autocontrol de la intensidad del ejercicio físico y se les animó a llevar un registro diario de la actividad física realizada (172,173). La comunicación con el equipo investigador estuvo siempre abierta para solventar dudas y preguntas y animar a la adherencia a las recomendaciones. Tras finalizar las 16 semanas y realizar las mediciones posteriores, las personas del GC fueron invitadas a realizar de manera voluntaria y supervisada uno de los dos programas HIIT del estudio.

Tabla 3. Protocolos de entrenamiento en tapiz rodante y cicloergómetro para los grupos LV-HIIT y HV-HIIT durante las 16 semanas de intervención del estudio INTERFARCT.

Modalidad	Semanas	LV-HIIT				HV-HIIT			
		Intervalos en R3		Intervalos en R2		Intervalos en R3		Intervalos en R2	
		Volumen (min)	Intensidad (%FCres)	Volumen (min)	Intensidad (%FCres)	Volumen (min)	Intensidad (%FCres)	Volumen (min)	Intensidad (%FCres)
 Tapiz rodante	1-2	8	85	12	65	8	85	12	65
	3-4	8	85	12	65	12	85	13	65
	5-6	8	90	12	70	16	90	14	70
	7-8	8	90	12	70	16	90	19	70
	9-10	8	95	12	75	16	95	24	75
	11-12	8	95	12	75	16	95	24	75
	13-16	8	95	12	75	16	95	24	75
 Cicloergómetro	1-2	8	85	12	65	8	85	12	65
	3-4	8	85	12	65	12	85	13	65
	5-6	8	90	12	70	16	90	14	70
	7-8	8	90	12	70	16	90	19	70
	9-10	8	95	12	75	16	95	24	75
	11-12	8	95	12	75	16	95	24	75
	13-16	8	95	12	75	16	95	24	75

LV-HIIT: bajo volumen de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad; HV-HIIT: alto volumen de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad; %FCres: porcentaje de la frecuencia cardiaca reserva calculada como la frecuencia cardiaca máxima obtenida por una prueba de esfuerzo cardiopulmonar de referencia menos la frecuencia cardiaca de reposo; R2: intensidad de entrenamiento moderada a alta o vigorosa con valores de frecuencia cardiaca entre el umbral ventilatorio 1 y 2, o entre el 65 % y 75 % de la frecuencia cardiaca reserva; R3: intensidad de entrenamiento alta o vigorosa a severa con valores de frecuencia cardiaca entre el umbral ventilatorio 2 y la frecuencia cardiaca máxima conseguida en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, o entre el  $\geq 85\%$  y  $\leq 95\%$  de la frecuencia cardiaca de reserva.

Tapiz rodante (*treadmill*)

Cicloergómetro

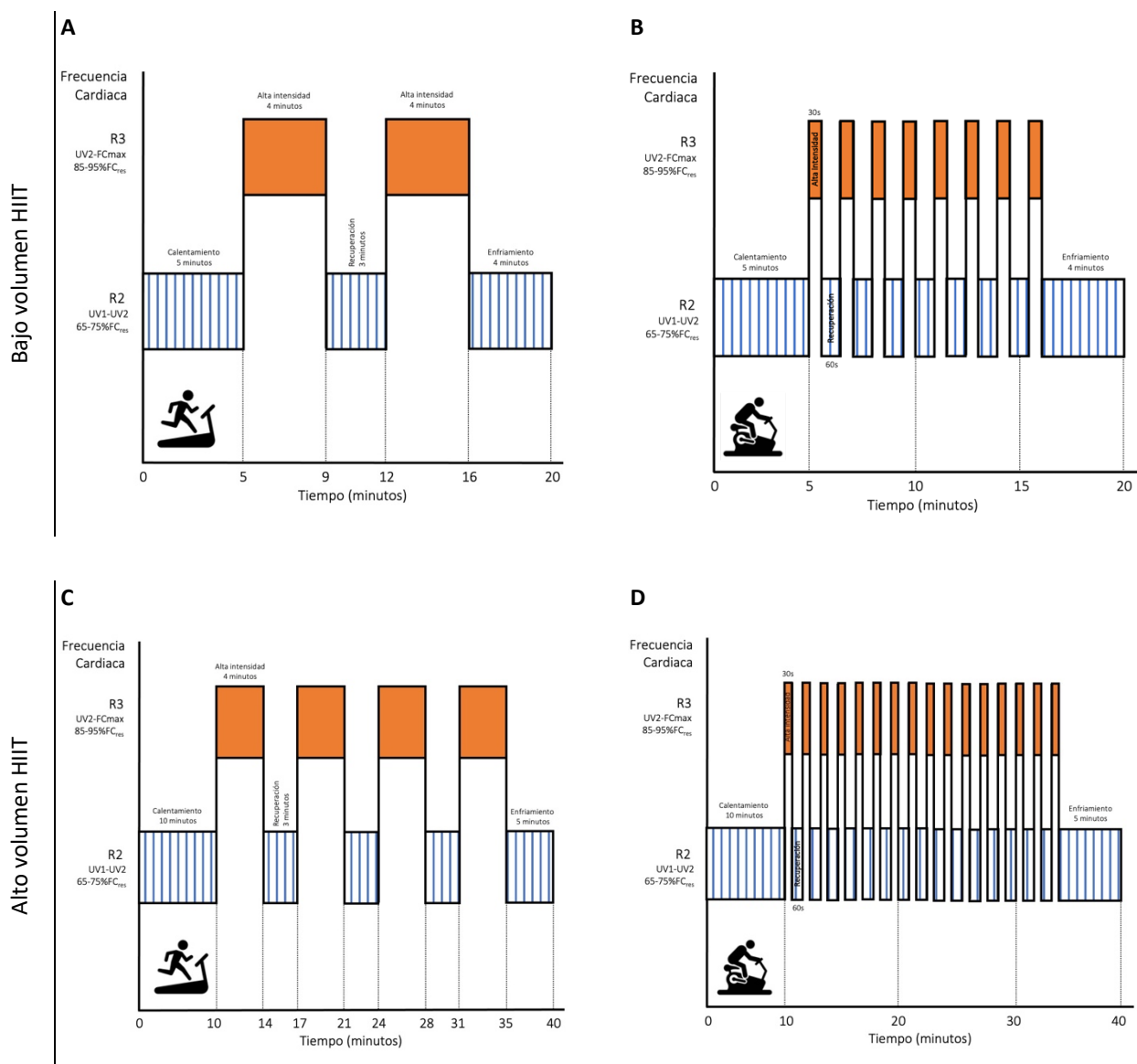


Figura 5. Representación esquemática del porcentaje de la frecuencia cardiaca (FC) diana (intensidad) y tiempos utilizados en las sesiones de entrenamiento en tapiz rodante (*treadmill*) y cicloergómetro con entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) en el estudio INTERFARCT. Los rangos de FC de entrenamiento R2 y R3 fueron obtenidos a partir de una prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria y calculados mediante los umbrales ventilatorios (UV) o bien en base a la FC reserva ( $FC_{res} = FC_{máxima} - FC_{de\ reposo}$ ). Una serie de HIIT en cicloergómetro corresponde a 30 segundos de trabajo de alta intensidad (R3) seguido de 60 segundos de trabajo de moderada intensidad (R2). Una serie de HIIT en tapiz rodante corresponde a 4 minutos de trabajo de alta intensidad (R3) seguido de 3 minutos de trabajo de moderada intensidad (R2). A) Protocolo de bajo volumen de HIIT (20 minutos) en tapiz rodante (*treadmill*) con 2 series; B) Protocolo de bajo volumen de HIIT (20 minutos) en cicloergómetro con 8 series; C) Protocolo de alto volumen (40 minutos) en tapiz rodante (*treadmill*) con 4 series; D) Protocolo de alto volumen de HIIT (40 minutos) en cicloergómetro con 16 series. Fuente: elaboración propia.

#### *d) Recomendación nutricional: Dieta mediterránea*

Dada la influencia de la dieta sobre la masa corporal, entre otras cosas, y el posible efecto sobre el rendimiento del entrenamiento (107), se ha propuesto intentar armonizar el patrón dietético entre las personas participantes del estudio mediante recomendaciones nutricionales en base a la MeDiet. Para esto, las personas participantes recibieron las principales recomendaciones incluidas en el ensayo PREDIMED (67,108): 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 o 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. Todas las personas participantes tuvieron asesoramiento nutricional grupal e individual y fueron valoradas en relación con la masa corporal y el grado de adherencia a la MeDiet cada dos semanas para ayudarles a cumplir con las recomendaciones dietéticas. Esto fue realizado por una enfermera especialista en Medicina de Familia y Comunitaria con formación específica en nutrición para poblaciones de alto RCV, la cual fue ciega respecto de los grupos de intervención a los que pertenecía cada persona.

### **3.5. Análisis estadístico**

El análisis estadístico de los resultados de las mediciones de las diferentes variables se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 22.0 (IBM Corp.). Para las comparaciones entre grupos al inicio del estudio, se utilizó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) o método no paramétrico de Kruskal-Wallis y la prueba de Chi-cuadrado. Para evaluar los efectos de las intervenciones en los resultados de las variables de estudio primaria y secundarias se utilizó un modelo de regresión lineal con ANOVA. Se calcularon las diferencias pre-post (delta,  $\Delta$ ) con sus valores relativos (% $\Delta$ ) de cada variable para cada grupo (GC, HV-HIIT, LV-HIIT) y se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la distribución normal de las variables, cumpliéndose con el supuesto de normalidad. Se utilizó la corrección de Bonferroni para determinar el nivel de significación cuando se encontró un efecto principal significativo. Se realizó un análisis

de correlaciones bivariadas de Pearson para detectar una posible correlación entre variables continuas con coherencia fisiológica entre ellas. Los datos se analizaron según el principio de intención de tratar (174). Para cada variable de resultado, se informó el nivel de significancia correspondiente al grupo principal (entre participantes), el tiempo (dentro de participantes) y la interacción (grupo\*tiempo). Para evitar el error de tipo I, se realizaron comparaciones post hoc (pre vs post por grupo) cuando se presentó un efecto de interacción significativo. Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar para las variables continuas, mientras que para las variables categóricas se presentaron con las frecuencias y los porcentajes. El nivel de significación se estableció en el 5 % ( $\alpha = 0,05$ ). Los gráficos y tablas de resultados fueron editados en el mismo software SPSS como así también en el programa Microsoft Office Excel versión 16.5 (Microsoft).



## Capítulo 4. RESULTADOS

### 4.1. Población de estudio

Tras las valoraciones de elegibilidad y la aplicación de los criterios de inclusión/exclusión se incluyeron 80 participantes que fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de estudio (GC:  $n = 24$ , LV-HIIT:  $n = 28$ , HV-HIIT:  $n = 28$ ). La edad media de fue de  $58,4 \pm 8,3$  años, con una mayor proporción de hombres (82,5 %) que de mujeres (17,5 %). Las características clínicas y demográficas iniciales de la población del estudio se resumen en la Tabla 4. No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a los datos demográficos, los detalles del evento, las condiciones médicas y la medicación ( $p > 0,05$ ).

Durante la intervención y las sesiones de entrenamiento supervisado, no se informaron eventos adversos relevantes y la adherencia media al ejercicio alcanzó el 93,7% de las 32 sesiones programadas. Las dosis de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona se cambiaron en cinco participantes a lo largo del estudio: se redujeron en tres pacientes en el grupo LV-HIIT y en dos participantes en el grupo HV-HIIT. Las dosis de betabloqueantes no se modificaron en ninguna de las personas participantes. Para este estudio no hubo abandono de participantes durante los diferentes períodos del estudio, finalizando la muestra inicial reclutada ( $n = 80$ ). A pesar de ello, en dos personas, una del grupo LV-HIIT y otra del HV-HIIT, no se pudo determinar el nivel de LDLox y el FMD, y en una del grupo LV-HIIT, no se pudo determinar los niveles de apolipoproteínas por lo que todas ellos fueron excluidos en el análisis de esas variables.

### 4.2. Antropometría y exploraciones cardiovasculares

No se observaron cambios significativos en la masa corporal de las personas participantes tras la intervención con los diferentes volúmenes de HIIT, aunque sí se evidenció en el grupo LV-HIIT una reducción significativa del IMC de -1,6 % ( $p < 0,05$ ) y del índice cintura-cadera de -4.1 % ( $p < 0,05$ ; Tabla 6). A nivel de las exploraciones cardiovasculares, las cifras de PAS presentaron una reducción de -5,8 % ( $p < 0,01$ ) post-intervención con HV-HIIT mientras que el GC evidenció un ascenso de 6,6 % ( $p < 0,05$ ).

Las cifras de PA diastólicas se vieron reducidas de manera significativa en -9,1 % y -10,2 % en los grupos LV-HIIT y HV-HIIT, respectivamente ( $p < 0,01$ ), mientras que el GC no mostró diferencias relevantes. La FC de reposo se redujo -11,1 % ( $p < 0,05$ ) en el GC mientras que en el grupo LV-HIIT aumentó un 3,5 % ( $p < 0,05$ ). En relación con los cambios evidenciados en las cifras de PA, la presión del pulso en el GC se incrementó un 10,4 % y la PA media se redujo de manera significativa -5,9 % ( $p < 0,01$ ) en el grupo LV-HIIT y -8,1 % ( $p < 0,01$ ) en el grupo HV-HIIT (Tabla 6).

### **4.3. Impacto sobre el remodelado ventricular izquierdo**

#### *Cambios en la geometría del ventricular izquierdo, función sistólica y diastólica*

Los parámetros ecocardiográficos de la geometría, función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo en los tres grupos al inicio y al final de la intervención (T1 y T2, respectivamente) se resumen en Tabla 5. No se detectaron diferencias basales entre los grupos con respecto a los valores determinados por ecocardiografía. Dentro de los hallazgos más relevantes se observó una reducción significativa del -7,2 % ( $p = 0,004$ ) en el grosor del septo interventricular y del -2,1 % ( $p = 0,04$ ) en el grosor de la pared posterior en el GC después de la intervención (T2). Por el contrario, en los dos grupos de HIIT estas porciones analizadas de la pared ventricular permanecieron o bien sin cambios en el LV-HIIT, o con tendencia a engrosarse en el HV-HIIT ( $p < 0,05$ ). Por su parte, el diámetro al final de la diástole del ventrículo izquierdo como así también el volumen en el mismo periodo del ciclo cardiaco aumentaron de manera significativa después de la intervención con HIIT con una ligera tendencia hacia un mayor aumento con el alto volumen (cambios medios en el diámetro telediastólico de +1,2 % en LV-HIIT vs +2,6 % en HV-HIIT,  $p = 0,017$ , Tabla 5). La masa ventricular mostro aumento significativo ( $p < 0,05$ ) en el análisis pre-post de los grupos HIIT, pero sin lograr significancia en el análisis ANOVA entre grupos.

La tensión longitudinal global sistólica máxima del ventrículo izquierdo evidenció una reducción significativa en los dos grupos de HIIT al final de la intervención ( $p = 0,026$ ) asociado a una mejoría en la fracción de eyección de + 2,3% en HIIT de bajo volumen y + 2,5% en HV-HIIT en comparación con GC ( $p = 0,048$ ). El grupo de LV-HIIT redujo la

tensión longitudinal global sistólica en un -3,2 % ( $p = 0,03$ ), mientras que en el grupo de HV-HIIT la reducción fue de -4,7 % ( $p = 0,018$ ). Por su parte, la onda E mostró una reducción del -2,1 % ( $p = 0,03$ ) y del -3,3 % ( $p < 0,01$ ) en el HIIT de bajo y alto volumen, respectivamente. Así mismo, la onda e' aumentó un 2,2 % en HIIT de bajo volumen y un 5,5 % en HIIT de alto volumen, mientras que el tiempo de desaceleración aumentó un 2,1 % en HIIT de bajo volumen frente al 2,9 % en HIIT de alto volumen (Tabla 5).

#### *Cambios en los biomarcadores cardíacos*

Los niveles de biomarcadores cardíacos después de las diferentes intervenciones de entrenamiento se muestran en la Figura 6. En las mediciones basales no hubo diferencias significativas entre los tres grupos aleatorizados. Tras 16 semanas de intervención, el GC no evidenció cambios significativos en ninguno de los biomarcadores analizados. Sin embargo, en el HIIT de bajo volumen, el NT-proBNP mostró una disminución significativa de -4,8 %, ( $p = 0,031$ ); al tiempo que en el HV-HIIT se evidenció una disminución de -11,1% ( $p < 0,01$ ). Los niveles de sST2 se redujeron significativamente en los dos grupos HIIT en comparación con el GC ( $p < 0,01$ ). Es de destacar un aumento de la CPK de manera significativa (19,3 %,  $p < 0,01$ ) en el grupo de HIIT de alto volumen después de finalizar la intervención. La TnT no mostró cambios durante todos los tiempos de estudio ( $p = 0,411$ ) y el análisis de correlación entre las variaciones de biomarcadores y las determinaciones de ultrasonido cardíaco no mostró significancia estadística (datos no mostrados).

Tabla 4. Características demográficas y clínicas basales de los participantes incluidos en el estudio INTERFACRCT.

	Total	GC	Grupos HIIT		Valor p
			Bajo volumen	Alto volumen	
Muestra, n	80	24	28	28	
Sexo masculino, n (%)	66 (82,5)	19 (79,2)	24 (85,7)	23 (82,1)	0,82
Edad, años	58,4 ±8,3	57,0 ±7,2	59,0 ±9,6	58,9 ±8,0	0,63
Masa corporal, Kg	83,4±17,8	79,2±17,0	85,2±20,5	85,4±16,5	0,39
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29,9±6,6	28,1 ±5,4	30,5 ±6,8	30,7 ±4,9	0,21
PAS reposo, mmHg	128,8 ±12,0	126,0 ±12,1	127,0 ±13,4	133,3 ±10,4	0,06
PAD reposo, mmHg	78,1 ±8,2	77,4 ±8,1	77,6 ±7,3	79,2 ±9,1	0,68
FC reposo, latidos/min	70 ±8,6	69 ±8,7	66 ±12,2	65 ±9,2	0,31
FC pico, latidos/min	136 ±22,9	141 ±25,9	134 ±20,8	133 ±22,3	0,47
ṠO <sub>2pico</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	0,24
MET	7,0 ±2,1	7,8 ±2,4	6,6 ±2,3	6,7 ±1,4	0,24
<b>Características del IAM</b>					
IAMCEST, n (%)	60 (75,0)	19 (79,2)	21 (75,0)	20 (71,4)	0,93
CCVI afectada, n (%)	59 (73,7)	18 (75,0)	20 (71,4)	21 (75,0)	0,40
ACTP primaria, n (%)	78 (97,5)	23 (95,8)	28 (100)	27 (96,4)	0,96
Tiempo post-IAM (días)	35,7 ± 7,2	35,8 ± 8,1	35,4 ±7,9	36,1 ±6,5	0,95
<b>Factores de riesgo cardiovascular, n (%)</b>					
HTA	64 (80,0)	19 (79,2)	23 (82,1)	22 (78,6)	0,23
Dislipidemia	70 (87,5)	21 (87,5)	24 (85,7)	25 (89,3)	0,92
Diabetes mellitus	23 (28,8)	6 (25,0)	8 (28,6)	9 (32,1)	0,85
Tabaquismo					
Ex-fumador (> 6 meses)	63 (78,8)	18 (75,0)	22 (78,6)	23 (82,1)	0,82
Actual	7 (8,7)	2 (8,3)	3 (10,7)	2 (7,1)	0,80
Predisposición familiar	10 (12,5)	3 (12,5)	4 (14,3)	3 (10,7)	0,92
Síndrome apneas del sueño	9 (11,2)	2 (8,3)	3 (10,7)	4 (14,2)	0,91
<b>Medicación, n (%)</b>					
Aspirina	75 (93,8)	22 (91,7)	27 (96,4)	26 (92,9)	0,77
Antitrombótico	44 (55,0)	13 (54,2)	16 (57,1)	15 (53,6)	0,96
Anticoagulante oral	3 (3,8)	1 (4,2)	1 (3,6)	1 (3,6)	0,99
Inhibidor RAA	70 (87,5)	20 (83,3)	24 (85,7)	26 (92,9)	0,54
Betabloqueante	72 (90,0)	21 (87,5)	25 (89,3)	26 (92,9)	0,80
Calcioantagonista	16 (20,0)	5 (20,8)	6 (21,4)	5 (17,9)	0,94
Diurético	18 (22,5)	5 (20,8)	6 (21,4)	7 (25,0)	0,92
Estatinas	78 (97,5)	23 (95,8)	28 (100)	27 (96,4)	0,57
Antidiabéticos orales	19 (23,8)	5 (20,8)	6 (21,4)	8 (28,6)	0,76

Nota: Los resultados son expresados como media ± desviación estándar o número y su porcentaje (%).

Abreviaciones: ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea; CCVI, circulación coronaria del ventrículo izquierdo; FC, frecuencia cardíaca; GC, grupo control; HIIT, entrenamiento interválico de alta intensidad; HTA, hipertensión arterial; IAMCEST, infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IMC, índice de masa corporal; MET, medida del índice metabólico; PAD, presión arterial diastólica; PAD, presión arterial sistólica; RAA, sistema renina angiotensina aldosterona; ṠO<sub>2pico</sub>, consumo de oxígeno pico.

Tabla 5. Impacto de diferentes volúmenes de HIIT en la geometría, función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes después de un infarto agudo de miocardio.

		GC	Grupos HIIT		Tiempo	Valores <i>p</i>	
			Bajo volumen	Alto volumen		Grupo	Interacción Grupo*Tiempo
Muestra, n		24	28	28			
<b>Geometría del VI</b>							
ISWT, mm	T1	9,7 ±1,3	9,5 ±1,5	9,7 ±1,6	0,36	<0,01	<0,01
	T2	9,0 ±2,0**	9,7 ±1,6	9,9 ±1,0**			
PWT, mm	T1	9,5 ±1,2	9,4 ±1,6	9,5 ±1,5	0,05	0,04	0,27
	T2	9,3 ±1,4**	9,5 ±1,5	9,6 ±1,4			
LVMI g/m <sup>2</sup>	T1	68,8 ±14,6	69,5 ±13,4	68,6 ±12,2	0,15	0,16	0,06
	T2	68,5 ±13,7	71,0 ±14,5**	72,5 ±12,6**			
LVEDD, mm	T1	52,3 ±5,0	51,8 ±4,4	52,7 ±6,4	0,03	0,04	0,10
	T2	53,2 ±5,4*	52,6 ±4,6*	54,2 ±7,1**			
LVEDV, ml	T1	151,3 ±19,5	150,9 ±19,5	152,1 ±19,6	0,04	0,03	0,25
	T2	152,7 ±19,6*	152,5 ±20,6**	154,1 ±23,0**			
LVESV, ml	T1	57,3 ±9,5	58,4 ±9,7	57,9 ±9,7	0,67	0,08	0,61
	T2	58,9 ±9,7	59,6 ±10,2*	61,0 ±10,8**			
<b>Función sistólica</b>							
LVEF, %	T1	59,1 ±6,0	59,4 ±6,8	60,2 ±6,2	0,71	0,68	0,79
	T2	58,1 ±6,1	61,7 ±6,8*	62,8 ±6,8*			
SVI, mL/m <sup>2</sup>	T1	60,4 ±10,4	62,8 ±10,3	62,1 ±10,4	0,66	0,45	0,74
	T2	60,0 ±7,6	63,2 ±6,9	64,6 ±6,6			
Q, Lmin-1	T1	4,6 ±0,5	4,6 ±0,5	4,6 ±0,5	0,51	0,77	0,86
	T2	4,6 ±0,4	4,7 ±0,5	4,7 ±0,6			
GLS, %	T1	-18,4 ±2,9	-18,7 ±3,2	-19,1 ±3,4	0,03	0,02	0,09
	T2	-18,1 ±3,3	-19,3 ±2,7**	-20,0 ±3,5**			
S', cm/s	T1	6,0 ±1,7	6,2 ±1,9	6,1 ±1,9	0,74	0,63	0,85
	T2	6,1 ±1,6	6,3 ±1,7	6,3 ±2,0			
<b>Función diastólica</b>							
Onda E, cm/s	T1	70,2 ±7,4	71,0 ±10,5	71,3 ±11,8	0,01	0,006	0,11
	T2	71,7 ±7,4**	69,5 ±10,1*	69,0 ±11,0**			
Onda A, cm/s	T1	76,5 ±12,0	77,3 ±13,5	77,1 ±25,8	0,65	0,59	0,72
	T2	75,6 ±12,8	77,8 ±13,2	76,0 ±19,9			
E/A	T1	0,9 ±0,2	0,8 ±0,2	0,9 ±0,3	0,83	0,76	0,81
	T2	1,0 ±0,2	0,9 ±0,2**	1,0 ±0,2**			
e', cm/s	T1	10,5 ±2,0	9,1 ±2,1	9,0 ±2,1	0,04	0,03	0,19
	T2	10,6 ±2,2	9,3 ±2,3*	9,5 ±2,1**			
E/e'	T1	6,6 ±2,0	7,7 ±3,0	7,7 ±2,8	0,17	0,28	0,34
	T2	6,4 ±1,9	7,7 ±2,3	7,4 ±2,6			
TD, ms	T1	213,9 ±43,2	207,6 ±51,5	210,4 ±47,7	0,002	0,005	0,57
	T2	213,8 ±46,8	211,8 ±48,7**	216,5 ±49,6**			
IVRT, ms	T1	80,6 ±15,6	77,9 ±13,6	83,4 ±11,6	0,35	0,47	0,51
	T2	79,6 ±14,8	81,5 ±15,5**	88,8 ±13,6**			

Nota: Las variables son expresadas como media ± desvío estándar.

Abreviaciones: e', velocidad diastólica temprana del anillo mitral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GC, grupo control; GLS, deformación longitudinal global; HIIT, entrenamiento interválico de alta intensidad; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; ISWT: grosor de la pared del septo interventricular; IVRT: tiempo de relajación isovolumétrica; LVEDD: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; LVEDV: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; LVESD: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; LVESV: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; Onda A, velocidad de entrada mitral diastólica durante la contracción auricular tardía; Onda E, velocidad de entrada mitral diastólica temprana; PWT: espesor de la pared posterior; Q, gasto cardíaco; S': velocidad máxima del anillo mitral en sístole; SVI: índice de volumen sistólico; T1, medición basal pre-intervención; T2, medición al final de la intervención (16 semanas); TD, tiempo de desaceleración. Tiempo: el valor de *p* indica el efecto principal de las diferencias dentro del grupo. Grupo: el valor de *p* indica el efecto principal del entrenamiento físico. Grupo\*Entrenamiento: interacción entre los dos efectos principales. Comparación de medias dentro del grupo: \*\**p* < 0,01; \**p* < 0,05.

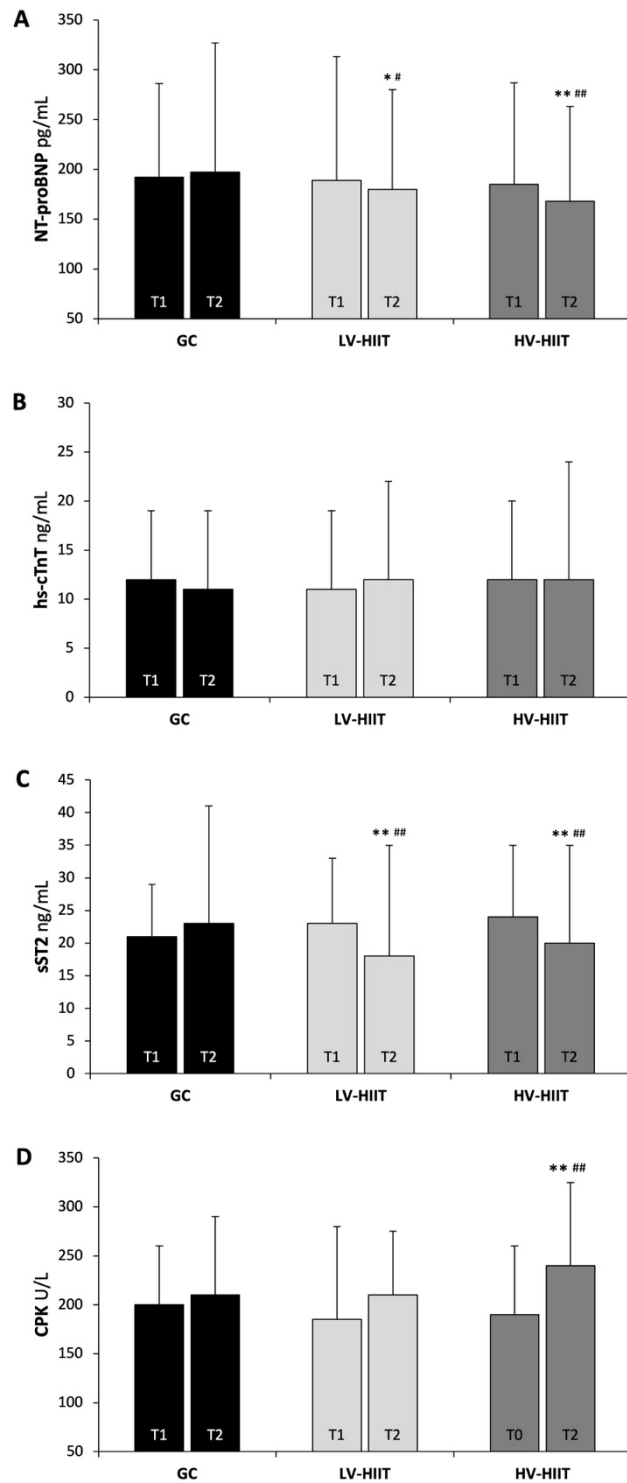


Figura 6. Cambios en los niveles de biomarcadores cardíacos en pacientes con infarto agudo de miocardio después de diferentes volúmenes de entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT, bajo volumen [LV-HIIT] de 20 min y alto volumen [HV-HIIT] de 40 min) comparados con un grupo control (GC). A. Fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), B. Troponina cardíaca T de alta sensibilidad (hs-cTnT), C. ST2 soluble (sST2) y D. Creatina-fosfocinasa (CPK). Las variables se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (barras de error). T1, medición basal; T2, medición al final de la intervención (16 semanas). \*:  $p < 0,05$  en comparación con T1 en el mismo grupo; \*\*:  $p < 0,01$  en comparación con T1 en el mismo grupo; #:  $p < 0,05$  en comparación con el porcentaje de cambio medio pre-post (% $\Delta$ ) del GC; ##:  $p < 0,01$  en comparación con el porcentaje de cambio medio pre-post (% $\Delta$ ) del GC.

#### **4.4. Impacto sobre la función vásculoendotelial**

##### *Función endotelial*

La valoración de la función endotelial por medio de la FMD de la arteria braquial ha mostrado que la presencia de disfunción endotelial ( $FMD < 8\%$ ) en la muestra ha sido elevada, mostrándose en el 90,0 % de las personas valoradas (Tabla 6). No se evidenciaron diferencias basales entre grupos, pero tras la intervención, la presencia de disfunción endotelial se reduce -34,7 % y -33,4 % en los grupos LV-HIIT y HV-HIIT, respectivamente (ANOVA  $p < 0,05$ ). Por su parte, no se ha encontrado disfunción del músculo liso vascular en ninguna persona de la muestra. En la Figura 7 se muestran los cambios en los valores de FMD en los tres grupos de estudio. Antes de la intervención no hubo diferencias entre los tres grupos, por el contrario, tras las 16 semanas de intervención se evidenciaron grandes ascensos en los grupos HIIT respecto al GC. El grupo LV-HIIT evidenció un ascenso del FMD de 1,6 veces (58,8 %, ANOVA  $p < 0,01$ ) y el grupo HV-HIIT de 1,9 veces (94,1 %, ANOVA  $p < 0,01$ ).

##### *Estrés oxidativo*

El análisis de los niveles de LDLox como indicador de estrés oxidativo se muestra en la Figura 8. Aquellas personas participantes que realizaron los programas HIIT evidencian una reducción significativa en los niveles de LDLox respecto del GC en el que no se observaron variaciones (ANOVA  $p < 0,01$ ). El grupo LV-HIIT presenta -5,2 % ( $p < 0,01$ ) y el grupo HV-HIIT -8,9 % ( $p < 0,01$ ) de reducción de LDLox después de finalizar la intervención. Al realizar correlaciones entre los cambios pre-post de la función endotelial ( $\Delta FMD$ ) con los cambios en el nivel de estrés oxidativo ( $\Delta LDLox$ ), se observó una correlación inversa estadísticamente significativa entre ambas variables y relacionada al volumen de entrenamiento HIIT realizado (GC:  $r = 0,021$ ,  $p =$  no significativa; LV-HIIT:  $r = -0,376$ ,  $p < 0,05$ ; HV-HIIT:  $r = -0,490$ ,  $p < 0,01$ ; Figura 10A).

### *Atherosclerosis*

La valoración del GIMc permitió conocer el grado de aterosclerosis de las personas participantes. La media del GIMc de la muestra fue  $0,675 \pm 0,183$  mm sin diferencias basales entre grupos. En las valoraciones post-intervención con HIIT, la aterosclerosis carotídea mostró cambios leves pero significativos en las medias en comparación al GC (ANOVA  $p < 0,05$ , Figura 9). Las personas participantes del programa LV-HIIT y HV-HIIT presentaron una reducción media de  $-3,0\%$  ( $p < 0,05$ ) y  $-3,2\%$  ( $p < 0,05$ ), respectivamente. A través de la medición del GIMc, se exploraron con ultrasonido las arterias carótidas en donde se evidenció la presencia de placas ateroscleróticas en 11 participantes (13,7%), sin encontrar diferencias significativas entre grupos ni tampoco intra-grupo en las valoraciones basales y tras finalizar la intervención (Tabla 6). Por su parte, se realizan correlaciones entre los cambios pre-post de la función endotelial ( $\Delta$ FMD) con los cambios en el GIMc ( $\Delta$ GIMc) apreciándose una correlación inversa entre ambas variables, pero sin conseguir significancia estadística (Figura 10B). También se han realizado correlaciones entre el  $\Delta$ GIMc y el  $\Delta$ LDLox de los tres grupos de estudio sin que se evidencien correlaciones ni tendencias entre variables (resultados no mostrados).



Tabla 6. Impacto de diferentes volúmenes de HIIT en la antropometría y en las exploraciones cardiovasculares en comparación con un grupo control de pacientes tras un infarto agudo de miocardio.

Tiempos de estudio	GC (n = 24)		LV-HIIT (n = 28)		HV-HIIT (n = 28)	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
<b>Antropometría</b>						
Masa corporal, Kg	78,9±14,9	79,3±15,0	85,2±20,5	84,1±19,6	85,4±16,5	84,4±15,6
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29,9±6,6	29,5±4,4	30,5±6,8	30,0±6,6*	30,7±4,9	30,3±4,7
Índice cintura-cadera	0,94±0,1	0,94±0,1	0,98±0,1	0,94±0,09*	0,99±0,06	0,98±0,09
<b>Cardiovascular</b>						
PAS reposo, mmHg	120,0±10,4	128,1±9,9*	127,0±13,4	124,5±12,8†	133,3±10,4	125,6±12,6***†
PAD reposo, mmHg	75,6±9,7	77,5±7,3	77,0±7,0	70,0±7,5***†	79,2±9,0	71,1±8,9***†#
FC reposo, latidos/min	68,3±9,4	60,7±7,1*	65,8±12,2	68,1±12,2**†	65,7±9,2	65,4±12,6
Presión del pulso	44,4±6,2	49,0±8,8*	50,0±9,8	54,5±9,4	54,1±7,2	54,5±8,7
PAM	90,4±11,8	95,2±10,3	93,7±10,3	88,2±10,6**†	97,2±11,4	89,3±11,8***†#
Disf. endotelial, n (%)	22(91,7)	21(87,5)	26(92,9)	17(60,7)**†	24(85,7)	16(57,1)**†
DML vascular, n (%)	0	0	0	0	0	0
Placa carotídea, n (%)	4(16,7)	4(16,7)	4(14,3)	3(10,7)	3(10,7)	3(10,7)

Nota: Las variables son expresadas como media ± desviación estándar o como valor absoluto (n) y porcentaje (%).  
 Abreviaciones: Disf. Endotelial, disfunción endotelial; DML, disfunción del músculo liso vascular; FC, frecuencia cardiaca; GC, grupo control; HV-HIIT, alto volumen de entrenamiento interválico de alta intensidad; IMC, índice de masa corporal; LV-HIIT, bajo volumen de entrenamiento interválico de alta intensidad; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PAS, presión arterial sistólica; T1, medición basal pre-intervención; T2, medición al final de la intervención (16 semanas).  
 Comparación pre – post dentro del grupo: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ ; comparación de la media de cambio con el grupo control: †  $p < 0,05$ ; o entre grupos HIIT (bajo vs alto): #  $p < 0,05$ .

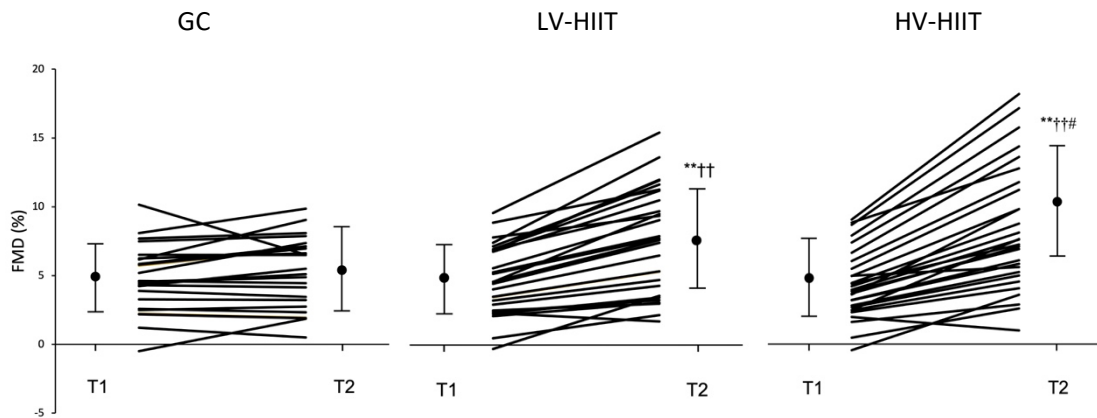


Figura 7. Función endotelial determinada por dilatación mediada por flujo (FMD) de la arteria braquial en pacientes con infarto agudo de miocardio antes y después de diferentes volúmenes de entrenamiento interválico de alta intensidad (bajo volumen [LV-HIIT] y alto volumen [HV-HIIT]) comparados con un grupo control (GC). Resultados expresados como media  $\pm$  desviación estándar (barras de error). Cada línea representa el valor individual pre y post de cada participante. T1, medición basal; T2, medición al final de la intervención (16 semanas). Comparación de medias pre – post dentro del grupo: \*\*  $p < 0,01$ ; comparación de las medias de cambio pre-post ( $\Delta$ ) con el grupo control: ††  $p < 0,01$ , y entre grupos HIIT (bajo vs alto): #  $p < 0,05$ .

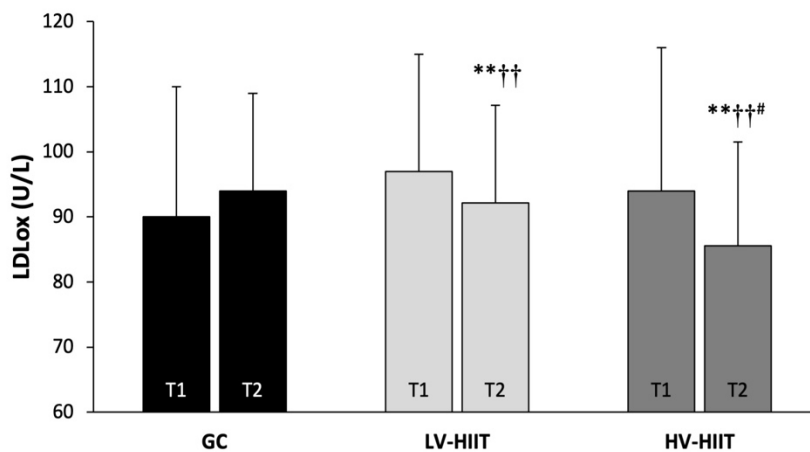


Figura 8. Estrés oxidativo determinada por los niveles de lipoproteína de baja densidad oxidadas (LDLox) en pacientes tras infarto agudo de miocardio antes y después de diferentes volúmenes de entrenamiento interválico de alta intensidad (bajo volumen [LV-HIIT] y alto volumen [HV-HIIT]) comparados con un grupo control (GC). Resultados expresados como media  $\pm$  desviación estándar (barras de error). T1, medición basal; T2, medición al final de la intervención (16 semanas). Comparación de medias pre – post dentro del grupo: \*\*  $p < 0,01$ ; comparación de las medias de cambio pre-post ( $\Delta$ ) con el grupo control: ††  $p < 0,01$ , y entre grupos HIIT (bajo vs alto): #  $p < 0,05$ .

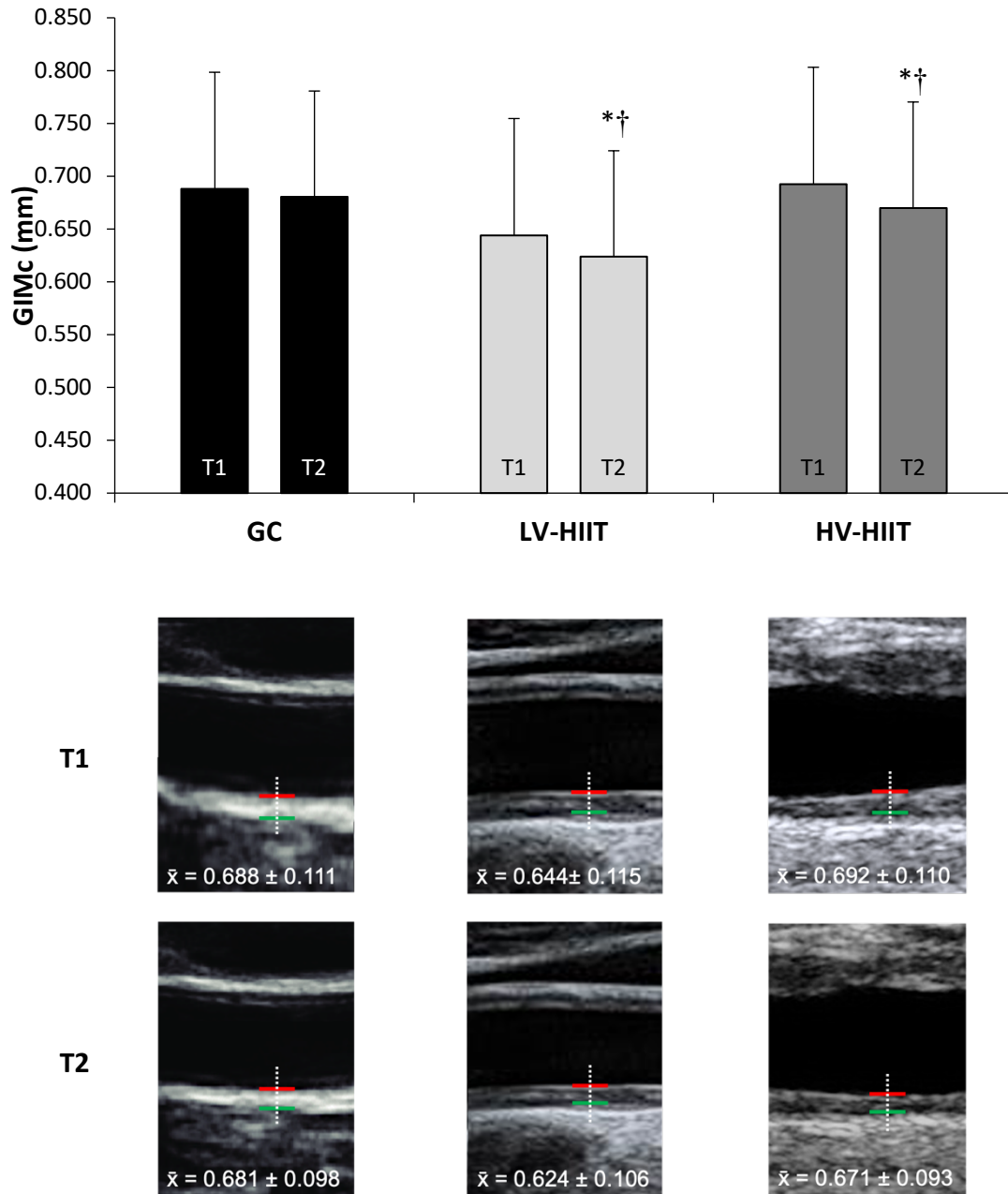


Figura 9. Aterosclerosis determinada por el grosor de la íntima-media carotídea (GIMc) en pacientes tras infarto agudo de miocardio antes y después de diferentes volúmenes de entrenamiento interválico de alta intensidad (bajo volumen [LV-HIIT] y alto volumen [HV-HIIT]) comparados con un grupo control (GC). Resultados expresados como media  $\pm$  desviación estándar (barras de error). T1, medición basal; T2, medición al final de la intervención (16 semanas). Imágenes de ultrasonido en modo B de la arteria carótida pre (T1) y post (T2) a modo de ejemplo de tres pacientes pertenecientes de cada grupo de intervención en donde se aprecia la medición automatizada en la pared posterior del GIMc (línea verde: media, línea roja: íntima). Cada imagen presenta el valor medio ( $\bar{x}$ ) de las seis mediciones realizadas en cada paciente con su respectiva  $\pm$  desviación estándar. Comparación de medias pre – post dentro del grupo: \*  $p < 0,05$ ; comparación de las medias de cambio pre-post ( $\Delta$ ) con el grupo control: †  $p < 0,05$ .

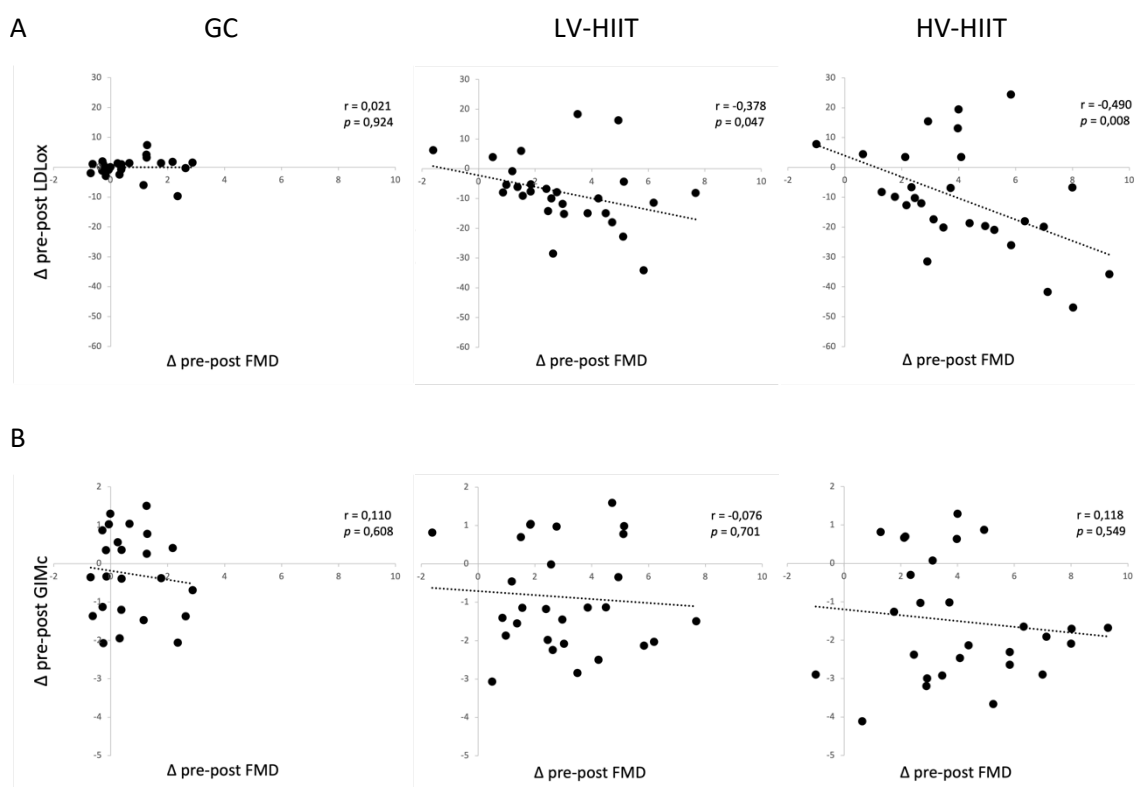


Figura 10. Correlación de Pearson entre los cambios pre-post ( $\Delta$ ) en la dilatación mediada por flujo (FMD, %) de la arteria braquial en relación con (A) los niveles de lipoproteína de baja densidad oxidadas (LDLox, U/L) y (B) al grosor de intima-media carotídea (GIMc,  $\text{mm}^{-3}$ ) en pacientes tras infarto agudo de miocardio antes y después de diferentes volúmenes de entrenamiento interválico de alta intensidad (bajo volumen [LV-HIIT] y alto volumen [HV-HIIT]) comparados con un grupo control (GC). r: coeficiente de correlación, un valor  $p < 0,05$  es considerado como significativo.

#### 4.5. Impacto en el transporte plasmático de lípidos

##### Lípidos en sangre

Los niveles de colesterol total en sangre no mostraron diferencias basales entre las personas participantes ni tampoco cambios tras las intervenciones con HIIT. Por el contrario, las moléculas HDL evidenciaron un ascenso significativo de 7,7 % y 9,4 % con LV y HV-HIIT, respectivamente ( $p < 0,05$ , Figura 11A). Los niveles de LDL han demostrado una tendencia de descenso en todos los grupos de estudio, pero sin llegar a una significancia estadística en la prueba ANOVA de efecto de la intervención (Figura 11C). Los TG se redujeron significativamente intra-grupo en -2,9 % con LV-HIIT y -3,1 % con HV-HIIT ( $p < 0,05$ ), pero al igual que LDL, sin significancia respecto al GC (Figura 11F). Por

su parte, el índice aterogénico, al tener como denominador los niveles de HDL, ha presentado un descenso significativo respecto del GC de -9,7 % ( $p < 0,05$ ) en LV-HIIT y de -12,1 % ( $p < 0,01$ ) en HV-HIIT (Figura 9E). No se evidenció significancia estadística al realizar análisis de correlación entre las variaciones de LDL y HDL con los cambios en la masa corporal de cada paciente ( $p > 0,05$ ).

### *Apolipoproteínas*

En comparación con el GC, los niveles de apoA-I mostraron una elevación significativa de 5,6 % ( $p < 0,05$ ) y 7,9 % ( $p < 0,05$ ) en el grupo LV-HIIT y HV-HIIT, respectivamente (Figura 11B). Por su parte, apoB-100 evidenció un descenso en los tres grupos, de -3,2 % en el GC, -3,5 % con LV-HIIT y -5,0 % con HV-HIIT, siendo significativo respecto al control solo este último ( $p < 0,05$ ). Ambas apolipoproteínas no mostraron correlación significativa con las medidas antropométricas (masa corporal o IMC) ni con los niveles de LDL o triglicéridos. Por el contrario, apoA-I evidenció una correlación positiva significativa con los niveles de HDL en los dos grupos de HIIT (LV-HIIT:  $r = 0,679$ ,  $p = 0,012$ ; HV-HIIT:  $r = 0,810$ ;  $p < 0,003$ ).

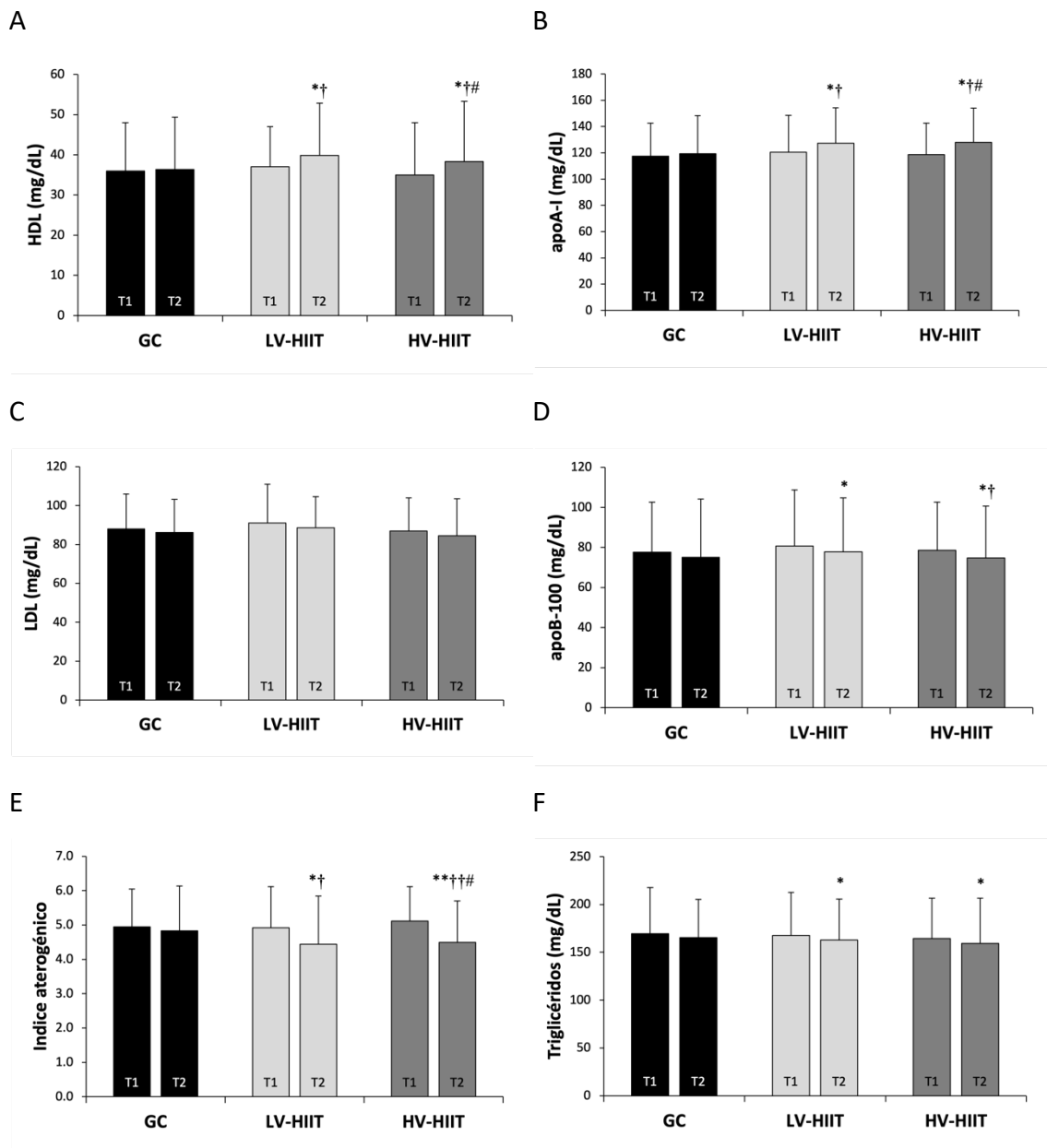


Figura 11. Transporte de lípidos en plasma determinado por los niveles de lipoproteínas en pacientes tras infarto agudo de miocardio antes y después de diferentes volúmenes de entrenamiento interválico de alta intensidad (bajo volumen [LV-HIIT] y alto volumen [HV-HIIT]) comparados con un grupo control (GC). Resultados expresados como media  $\pm$  desviación estándar (barras de error). T1, medición basal; T2, medición al final de la intervención (16 semanas). Índice aterogénico = Colesterol Total / HDL. Comparación de medias pre – post dentro del grupo: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ ; comparación de las medias de cambio pre-post ( $\Delta$ ) con el grupo control: †  $p < 0,05$ , ††  $p < 0,01$ ; y entre grupos HIIT (bajo vs alto): #  $p < 0,05$ .

## Capítulo 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 5.1. Adaptaciones ventriculares a dos volúmenes de HIIT e impacto sobre el remodelado ventricular izquierdo en pacientes tras IAM

Dentro de este estudio se ha realizado un análisis del efecto de dos volúmenes diferentes de HIIT en comparación con un GC en los marcadores ecocardiográficos y bioquímicos de remodelado ventricular en un grupo de pacientes de muy alto RCV tras IAM. Los principales hallazgos de este análisis fueron: (a) globalmente, HIIT determinó una mejora en la remodelación y función del ventrículo izquierdo en comparación con el GC; (b) el principal efecto sobre el ventrículo izquierdo con función preservada se centra en la mejora de la función diastólica y la prevención de la remodelación deletérea; (c) HIIT parece tener un impacto dependiente del volumen de entrenamiento tanto sobre la remodelación ventricular, la función vasculo-endotelial al tiempo de incrementar un potencial efecto negativos en el musculo esquelético observado a las 16 semanas de entrenamiento. En general, estos resultados postulan que, comparados con un GC, el HIIT de bajo volumen es suficiente para evidenciar efectos beneficiosos con menor riesgo de daño muscular y que es una opción razonablemente mejor respecto a HIIT de alto volumen en pacientes tras IAM.

Dentro de los programas de RC, los efectos beneficiosos del HIIT han sido bien demostrados a nivel periférico y menos acentuados pero significativos a nivel cardíaco en comparación con los grupos de control y MICT (175). La mayoría de estos hallazgos se realizaron en pacientes con EC estable (114,133,176) y/o insuficiencia cardíaca (139,177). En el presente estudio en pacientes post-IAM con función ventricular conservada, se ha observado que el HIIT puede prevenir la remodelación inversa estructural del ventrículo más que su mejora (84,118). Así, se observó una reducción del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo en el GC que no fue evidente en los dos grupos de HIIT. Dados los resultados obtenidos, esta adaptación protectora relevante probablemente dependa de una interacción entre el volumen (bajo vs. alto) y las sucesivas sesiones supervisadas de HIIT (177). Así, la combinación de HIIT de bajo volumen asociado a un adecuado entrenamiento supervisado parece una buena

combinación para prevenir el remodelado ventricular negativo tras un infarto de miocardio según lo observado en este estudio.

Aunque no se han encontrado cambios de gran magnitud en la masa ventricular posiblemente debido al corto tiempo de intervención (2 veces/semana/4 meses) (178), sí se observaron cambios relevantes significativos tanto en LVEDD como en LVEDV después del período de entrenamiento HIIT. Estos resultados son opuestos a los encontrados por otro grupo de trabajo donde los pacientes post-IAM con ventrículos dilatados presentaron una reducción significativa del diámetro y volumen diastólico del 12% y 18%, respectivamente (139). Por el contrario, nuestros hallazgos son más similares a estudios en pacientes sanos (sin EC) o con EC en los que inicialmente no había dilatación de las cavidades y la función ventricular estaba conservada (133,160,179). Este efecto sobre las dimensiones ventriculares parece ser una respuesta aguda transitoria al HIIT y es seguido por una útil remodelación inversa. Incluso este dato está relacionado con la reducción significativa de los niveles de los biomarcadores de estrés miocárdico NT-proBNP y sST2 que refuerza la hipótesis de un efecto preventivo a corto y medio plazo del HIIT (180).

La buena adaptación diastólica progresiva que presenta el ventrículo izquierdo evidenciada por los cambios en las ondas septal e', la onda E y el tiempo de desaceleración con diferentes volúmenes de HIIT respaldan los resultados de estudios previos (176). Esta mejora en la función diastólica ocurre en parte porque los ejercicios de alta intensidad imponen una mayor carga en la parte central de la circulación, lo que induce grandes adaptaciones cardíacas(181). El aumento de la onda E dependiente de la carga junto con el aumento transitorio del tamaño diastólico del ventrículo izquierdo muy probablemente se explica por un aumento de la precarga como resultado de la expansión del volumen plasmático. Este mismo hallazgo tiende a ocurrir en los atletas sanos después de que comienzan el entrenamiento (182,183). Todo ello pone de manifiesto el efecto progresivo de los diferentes volúmenes de HIIT sobre la función diastólica, algo que concuerda con estudios previos realizados en pacientes con EAC con y sin disfunción ventricular (175,176).

Por otro lado, las determinaciones que analizaron la función sistólica también responden favorablemente al HIIT, aunque de forma menos marcada que sobre la



función diastólica. Se ha podido evidenciar un aumento significativo en la FEVI en los dos grupos HIIT (3,9 % y 4,3 % para el bajo y alto volumen, respectivamente,  $p < 0,01$ ) en comparación con el GC. La mejora de la fracción de eyección inducida por HIIT ya ha sido demostrada en estudios previos y podría estar relacionada con una atenuación del remodelado negativo y un aumento de la distensibilidad ventricular (139,160). En este sentido, se ha demostrado que la tensión longitudinal del ventrículo izquierdo medida por la tensión longitudinal global sistólica, como un predictor relevante de la remodelación ventricular, mejora con HIIT (133,184). Este resultado se ha observado en el presente estudio de manera volumen dependiente (bajo 3,2 % vs alto 4,7 %,  $p < 0,01$ ) y asiste a explicar la mejora en la función sistólica. Por el contrario, otros estudios no han observado el mismo efecto justificando un reducido tamaño muestral utilizado en comparación a la muestra dispuesta en este estudio (133,185).

En vista de los resultados de este estudio, el HIIT de bajo volumen parece ser más eficiente que el HIIT de alto volumen a pesar de que muchos de los efectos beneficiosos dependen del propio volumen. Esto ya ha sido propuesto por otras publicaciones que avalan el HIIT de bajo volumen, evidenciando, entre otras cosas, un aumento de la capacidad mitocondrial en el músculo estriado periférico (159). A su vez, ha de decirse que muchos de los cambios de remodelado ventricular observados en nuestro estudio con HIIT de bajo volumen pueden considerarse suficientemente buenos. Además de esto, y no menos importante, debe destacarse el riesgo potencial de daño muscular que puede producir altos volúmenes de HIIT, como lo observado en la elevación de CPK en el grupo HV-HIIT (186). Conjuntamente, los resultados apuntan hacia la consolidación de la propuesta de que un HIIT de bajo volumen es mejor que uno de alto volumen.

Debe mencionarse que la práctica de HIIT podría presentar dificultades para que las personas pacientes alcancen el objetivo de intensidad propuesto si no realizan un entrenamiento supervisado, lo que puede dificultar la adherencia y la adquisición de todas las adaptaciones fisiológicas evidenciadas (187). Por este motivo, cabría señalar que el modelo mixto de bicicleta y tapiz rodante utilizado en este estudio para intentar reducir la alta exigencia del HIIT sobre el sistema articular podría mejorar la tolerancia progresiva. Incluso, a pesar de la gran cantidad de participantes con obesidad dentro de la muestra, la buena tasa de cumplimiento que se ha obtenido en este ensayo podría

explicarse por el uso de este modelo HIIT y la estrecha supervisión de las personas especialistas en ejercicio físico. Sumando todo esto, la eficacia demostrada de un HIIT de bajo volumen (20 min) y el uso concomitante de recomendaciones de una dieta cardioprotectora como es la MeDiet (67,108), se compone una buena estrategia tiempo-eficiente en prevención secundaria de la EC, destacando la adaptabilidad a pacientes con obesidad y con alto RCV.

## **5.2. Cambios en la función vásculoendotelial con diferentes volúmenes de HIIT en pacientes tras IAM**

Poniendo el foco de análisis en el impacto de diferentes volúmenes de HIIT sobre la función vásculoendotelial de pacientes con aterosclerosis sintomática puesta de manifiesto clínicamente por un IAM, los principales hallazgos se centran en la mejora que produce el HIIT de manera volumen dependiente sobre la FMD y su relación con la reducción del nivel LDLox y el GIMc, en comparación a un GC con recomendaciones y ejercicio físico no supervisado. Los resultados sugieren que un programa de LV-HIIT podría constituir un programa suficiente para lograr adaptaciones fisiológicas clínicamente favorables en pacientes tras IAM.

Ya se ha demostrado que la disfunción endotelial contribuye a la intolerancia al esfuerzo, a la alteración de la perfusión miocárdica y al remodelado del ventrículo izquierdo en pacientes con EC, incluso es considerado como un marcador pronóstico independiente para futuros eventos cardiovasculares (188). La evidencia apunta a que el entrenamiento aeróbico mejora la vasodilatación dependiente del endotelio coronario en pacientes con arteriopatía coronaria (189). Por lo tanto, es razonable inferir que el HIIT también genere un efecto similar a nivel sistémico y que el eje central de esto sea el NO(34). En este estudio, se observó una mejora significativa de la FMD asociada al HIIT ( $p < 0.01$ ; Figura 7) similar a las evidencias actuales (147). Dado que no se encontraron cambios en la vasodilatación inducida por NTG (independiente de endotelio), ni antes ni de después de la intervención realizada, se puede entender que la mejora de la FMD refleja únicamente la rehabilitación de la función vascular a nivel del endotelio (43). Así, la regulación de la FMD está basada en la biodisponibilidad del NO y todas aquellas anomalías que afecten una o más vías que regulan la disponibilidad

de NO pueden conducir a una disfunción endotelial. Está bien documentado que tanto el nivel de especies reactivas de oxígeno como la cantidad de LDLox influyen directamente en la biodisponibilidad del NO, y una función endotelial normal depende del equilibrio de los mecanismos oxidativos y antioxidantes. Ante un estado de alto estrés oxidativo, los aniones superóxido disminuyen la función de la NO sintetasa endotelial y acortan la vida media del NO aumentando la producción de peroxinitrito a partir de NO y los aniones superóxido. Uno de los motivos por los cuales HIIT mejora la función endotelial es el aumento de la biodisponibilidad de NO aumentando el estado antioxidante del plasma (190). Algo que se evidenció en este estudio donde la concentración de LDLox se redujo de manera significativa -4,2 % ( $p < 0,01$ ) con LV-HIIT, y hasta -8,9 % con HV-HIIT ( $p < 0,01$ ).

A su vez, es razonable pensar que HIIT genera una mayor tensión de cizallamiento fisiológico durante las sesiones de ejercicio físico sumado a su capacidad para provocar un mayor flujo vascular que suministra oxígeno a los músculos que trabajan, lo que en su conjunto desencadenaría respuestas más amplias a nivel celular y molecular en comparación al ejercicio aeróbico MICT (137,191). Esto se afirma en el hecho de que el bajo estímulo de cizallamiento crónico evidente en personas sedentarias como consecuencia de la inactividad física aumenta la susceptibilidad a una mayor presencia de biomarcadores asociados con la disfunción vascular, como el estrés oxidativo (192), moléculas de adhesión celular (193) y reducción de la expresión de antioxidantes (194). La tensión de cizallamiento que genera el HIIT es un estímulo mecánico para la activación de los canales de potasio, lo que facilita la entrada de calcio en las células endoteliales. El aumento del calcio intracelular desencadena la activación y expresión de la enzima NO sintetasa (195), promoviendo la producción de NO y, por lo tanto, la vasodilatación (196). Sin embargo, a pesar de la amplia evidencia sobre como HIIT genera un aumento en la síntesis de NO asociado al efecto mecánico de cizalla (154), es posible que este fenómeno produzca una sinergia, entre otras cosas, con el potente efecto antioxidante propio de este tipo de entrenamiento aeróbico de alta intensidad discontinuo o intermitente (197,198). Esta relación se ha comprobado en este estudio al demostrar una correlación significativa entre el estrés oxidativo y la función endotelial que se hace más marcada con volúmenes crecientes de HIIT (Figura 10A). En su

conjunto, HIIT representa un estímulo de gran impacto sobre la función vascular actuando directamente sobre el propio endotelio (147), lo que se ha podido evidenciar fehacientemente por la mejora significativa encontrada en la FMD de manera volumen dependiente en pacientes con alta tasa de disfunción endotelial basal.

La identificación de aterosclerosis por medio del GIMc y la presencia de placas carotideas es de utilidad para inferir el grado de afectación de las arterias coronarias en pacientes con IAM (55,56). La intervención en este estudio realizada con HIIT durante 16 semanas logra reducir el GIMc de manera significativa respecto del GC ( $p < 0,05$ ) pero sin diferencia entre los dos volúmenes utilizados en protocolo HIIT (LV-HIIT: -3,0 % vs HV-HIIT: -3,2 %,  $p = 0,467$ ). Estos resultados indican un efecto volumen independiente leve del HIIT sobre el GIMc que no se ha podido correlacionar con el estrés oxidativo ni con la función endotelial. Otras variables no analizadas en este estudio posiblemente estén implicadas. Reducciones de esta magnitud se han evidenciado en otros estudios donde las intervenciones en el estilo de vida con ejercicio físico y dieta sobre la aterosclerosis en pacientes con EC tuvieron un efecto también reducido (199,200). Posiblemente, la lenta regresión de la aterosclerosis hace que sea un fenómeno valorable a largo plazo y que quizás 16 semanas no sean suficientes para valorar el cambio de manera significativa (201). A su vez, hay mucha evidencia que apunta al tratamiento médico hipolipemiante que se instaure a pacientes con IAM como un atenuador de los efectos del ejercicio físico. El uso de estatinas en esta población de alto RCV genera una reducción necesaria a corto plazo del GIMc dejando poco margen a la influencia del ejercicio físico sobre la progresión de la aterosclerosis (202,203). A pesar de todo ello, son varios los estudios que indican que las medidas dietéticas y el entrenamiento físico contribuyen a mejorar la función endotelial y la aterosclerosis incluso en pacientes que reciben terapia farmacológica intensiva (202,203). Además, a pesar de la mejora en la aterosclerosis por la vía hipolipemiante, no hay estudios con estatinas que puedan demostrar una mejora en la función endotelial y el estrés oxidativo de igual o mayor magnitud que la generada por el HIIT. Esto apoya los resultados de este estudio, donde la acción anti-aterogénica del HIIT, incluso con un bajo volumen, podría sumarse al efecto farmacológico de las estatinas (97,5 % de la muestra). Esto es de gran relevancia ya que tanto la mejora de la función endotelial por el ejercicio (204) como

otras medidas de reducción en la progresión de la aterosclerosis (64) han demostrado reducir el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes tras IAM (60), por lo que todas estas estrategias son clínicamente significativas.

Algunas limitaciones deben mencionarse al realizar el análisis de la función vasculo-endotelial. Se debe considerar que el tiempo del presente estudio fue de 16 semanas, lo que puede representar un tiempo relativamente corto cuando se estudia el desarrollo y la progresión de la enfermedad aterosclerótica. A su vez, la aterosclerosis solo se evaluó en las arterias carótidas, lo cual limita la interpretación de los resultados a nivel sistémico. Para estudiar el estrés oxidativo, solo se ha utilizado un biomarcador (LDLox) sin poder contar con otros que puedan reforzar los hallazgos del estudio.

### **5.3. Impacto de diferentes volúmenes de HIIT en el transporte plasmático de lípidos de pacientes tras IAM**

Uno de los objetivos de este estudio fue comparar los efectos de dos volúmenes de HIIT en relación con un GC en el perfil de lípidos en sangre de pacientes tras IAM. Considerando que todas las personas participantes han recibido apoyo nutricional y terapia farmacológica hipolipemiente concurrentes durante la intervención, este estudio demostró que HIIT actúa beneficiosamente sobre el perfil de lípidos en sangre a través de una mejora de los componentes del proceso de RCT. Esta adaptación lipídica al HIIT parece tener una respuesta dependiente del volumen de entrenamiento, siendo el bajo volumen suficiente para comenzar a observar estos cambios.

No se encontró evidencia estadísticamente significativa en ninguno de los dos volúmenes de HIIT utilizados que mostrara reducción del colesterol total. Estos resultados son similares a las evidencias actuales donde se postula que se requiere un gasto o volumen de energía semanal antes de que se puedan observar los impactos en el colesterol total, y probablemente el protocolo propuesto en este estudio no alcanzó ese umbral (155,205). Al mismo tiempo, los dos volúmenes de HIIT evidenciaron un descenso significativo pre vs. post en los TG, pero sin diferencia en el tamaño de efecto con el GC. Estos resultados concuerdan con otros estudios (205,206) donde los cambios en los TG relacionados a HIIT no fueron marcados y se han asociado a subpoblaciones

clínicas como el síndrome metabólico y la obesidad, pero sin influencia de tratamiento farmacológico (207,208).

Al analizar los cambios en las concentraciones de LDL, un marcador bien establecido de RCV (209), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos del estudio. Otras investigaciones han evidenciado iguales resultados al utilizar HIIT (155,205) aunque sí hay evidencia de que las LDL podrían descender en pacientes con sobrepeso/obesidad que logran descender la masa corporal con el programa de entrenamiento (207). Esto es relevante ya que la muestra de nuestro estudio no ha manifestado grandes cambios en la masa corporal, lo cual pudo contribuir a no afectar los niveles lipídicos. Otro punto para destacar es el tratamiento intensivo de las estatinas con el que estaban tratados la gran mayoría de las personas participantes de la muestra. Esto hace que el nivel de colesterol LDL del que se partió previo a la intervención con HIIT fuera bajo, pudiendo determinar que el efecto del ejercicio físico no lograra cambios suficientemente significativos (202,203).

Desde hace tiempo es bien conocido el efecto cardioprotector del ejercicio físico y en los últimos años se ha observado que el HIIT presenta mayor significación en comparación con el MICT para elevar las HDL (151). Los resultados de nuestro estudio confirman esto al evidenciarse una elevación de las HDL de manera volumen dependiente del HIIT (Figura 11A). Los análisis fisiológicos de estos hallazgos son escasos en seres humanos, pero todo apunta a que los efectos beneficiosos de HIIT sobre el metabolismo de lípidos se centran en elementos del RCT (210). En esto, varios estudios han propuesto que las modificaciones de las HDL se deben principalmente al impacto de la intensidad del ejercicio asociado al volumen (211); sin embargo, estos factores no han sido evaluados de manera adecuada sobre los elementos involucrados en RCT. Un estudio ha mostrado que los niveles de HDL aumentan significativamente en respuesta al ejercicio al 75 % de la FC máxima durante 12 semanas, pero no se han observado cambios al 65 % de la FC máxima (212). Se ha sugerido que el entrenamiento de alta intensidad tiene un efecto más beneficioso sobre los perfiles de lipoproteínas debido al mayor aumento que provoca en las actividades enzimáticas (100,213). Esto se confirma en nuestro estudio con la elevación de apoA-I de manera significativa asociada al HIIT al tiempo que se correlaciona con la elevación documentada de las HDL.

En base a estudios genéticos en modelos animales, el HIIT podría tener una influencia marcada sobre la función del hígado, en comparación con el intestino, en la biogénesis de las HDL (151). El aumento inducido por los diferentes programas de HIIT en el nivel de HDL en plasma asociado a un aumento de apoA-I y una reducción de apoB-100, significa que el HIIT impacta de manera efectiva sobre el proceso RCT. Esto hace que el HIIT pueda considerarse como una modalidad de ejercicio físico eficaz para mejorar las funciones cardiovasculares y la salud. A diferencia de lo que ocurre con las modificaciones de las LDL, los estudios clínicos con estatinas en los que se evidenció un ascenso de las HDL no han logrado asociar este ascenso con beneficio en los resultados clínicos (214). En esto, hay autores que ponen en duda la validez de asemejar la elevación de las HDL por los tratamientos farmacológicos (p. ej., estatinas) en comparación a la elevación de las HDL generadas por el ejercicio físico y más aún si este, como el caso del HIIT, genera cambios sistémicos sobre el RCT (215). La utilización de otros índices de RCV, como el índice aterogénico basado en el efecto protector de las HDL, podría ser una opción para considerar. Por su parte, es posible que se requieran más estudios clínicos que puedan evaluar los efectos cardioprotectores de HDL asociados a los cambios en los elementos de RCT y su relación con la progresión de la aterosclerosis. En general, en vista de los resultados de este estudio, puede proponerse que el HIIT promueve efectos protectores cardiovasculares al mejorar el proceso RCT y facilitar el aumento de las HDL en pacientes de alto RCV.

#### **5.4. Limitaciones**

Las principales limitaciones de este estudio se centran en el tamaño de la muestra, en la desproporción de sexo a favor del género masculino y la situación de estudio no multicéntrico. Un punto relevante que debe mencionarse es lo relacionado a las intervenciones con ejercicio físico supervisado, el cual tiene dificultades en su validez externa dada la menor adherencia al entrenamiento una vez acabada la etapa de supervisión. Por otro lado, los resultados de cambios vasculares deben ser valorado dentro del contexto de que los tres grupos tenían desproporción de gasto calórico según el grupo al que pertenecían, esto pudo afectar los cambios de algunas variables.

## Capítulo 6. CONCLUSIONES

El HIIT se propone como una modalidad de ejercicio físico eficiente en tiempo para lograr adaptaciones cardiovasculares beneficiosas a nivel miocárdico y vascular periférico en pacientes con aterosclerosis sintomática manifestada por medio de un IAM. Este estudio se ha propuesto evaluar dos volúmenes de HIIT supervisado, uno bajo de 20 minutos y otro alto de 40 minutos, sobre la estructura y función cardiaca, la función endotelial y el transporte de lípidos en sangre de pacientes que ha tenido un IAM. Un tercer grupo de estos pacientes con recomendaciones individualizadas de ejercicio físico sin supervisión ha servido de control. Los principales hallazgos de este estudio se describen a continuación.

### *Adaptaciones ventriculares a dos volúmenes de HIIT e impacto sobre el remodelado ventricular izquierdo*

En pacientes que han tenido un IAM, el HIIT muestra un efecto beneficioso a corto plazo sobre la remodelación ventricular y depende en gran medida del volumen del entrenamiento realizado. A pesar de esto, el HIIT de bajo volumen se postula como una estrategia clínicamente más eficiente en el tiempo y más seguro que el HIIT de alto volumen en personas tras IAM (Anexo 4-A).

### *Cambios en la función vásculoendotelial con diferentes volúmenes de HIIT*

El HIIT produce una mejoría volumen dependiente en la función endotelial mediada por una reducción del estrés oxidativo combinado con su efecto intrínseco de cizallamiento en pacientes con aterosclerosis sintomática tras IAM). A su vez, el HIIT reduce el grosor de las paredes vasculares, pero parece ser un efecto no dependiente del volumen, por lo cual un volumen bajo sería suficiente para comenzar a lograr adaptaciones vásculoendoteliales beneficiosas y, en última instancia, una reducción del RCV de pacientes con EC (Anexo 4-B).

### *Impacto de diferentes volúmenes de HIIT en el transporte plasmático de lípidos*

En su conjunto, el HIIT genera una mejoría del RCT a expensas principalmente de la elevación de HDL y apoA-I de manera volumen dependiente, y en menor medida en la reducción de apoB-100 a pesar de no modificar LDL. Los cambios beneficiosos sobre el



perfil de lípidos en sangre de pacientes con IAM pueden observarse a partir de 20 min de HIIT (Anexo 4-C).

Todos estos resultados obtenidos permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. La realización de HIIT durante 16 semanas proporciona adaptaciones beneficiosas en la remodelación ventricular, la función vasculo-endotelial y el transporte plasmático de lípidos en pacientes que han tenido un IAM.
2. Las adaptaciones beneficiosas al HIIT se producen incluso con cargas de entrenamiento de bajo volumen, concretamente 20 minutos de entrenamiento implementados de manera individualizada, progresiva y en una modalidad mixta cicloergómetro / tapiz rodante.
3. El HIIT de bajo volumen puede prevenir la remodelación cardiaca inversa, reducir el estrés oxidativo y la aterosclerosis, y mejorar el RCT.
4. Las mejoras observadas con HIIT sobre la fracción de eyección, así como la disminución de biomarcadores de estrés miocárdico y de la disfunción endotelial no son mayores al aumentar el volumen de ejercicio.
5. Los cambios en la PA, geometría ventricular, parámetros ventriculares diastólicos y en las lipoproteínas son adaptaciones beneficiosas dependientes del volumen de HIIT.
6. El HIIT de bajo volumen en pacientes que inician un programa supervisado tras un IAM no supuso aumento de marcadores de daño muscular periférico.
7. El HIIT es una estrategia de gran valor fisiológico y clínico que debe ser incorporada en los programas de RC en pacientes con IAM asociado a intervención en otros factores de riesgo como lo es el patrón dietario.
8. En un contexto de infrautilización y de dificultad para la implementación de la RC en los centros sanitarios, una estrategia de HIIT de bajo volumen aporta una opción de optimización de las sesiones de ejercicio físico aeróbico de menos tiempo tanto para los pacientes como para los supervisores de estas.

## **6.2. Futuras líneas de investigación**

Las investigaciones futuras deberían abordar de manera más amplia el impacto clínico (resultados sobre los eventos, prevención secundaria) de las adaptaciones cardiovasculares al HIIT. A nivel miocárdico, se debería entender mejor cuál es el mecanismo por el cual el HIIT previene el remodelado ventricular negativo. A nivel vascular periférico, aun no queda claro qué otros mecanismos están implicados en la mejoría tan marcada que genera HIIT sobre la función endotelial, más allá del efecto sobre el estrés oxidativo. Por último, un amplio y prometedor campo de conocimiento aun sin explorar es lo relacionado con los cambios que genera el HIIT sobre el transporte de lípidos en sangre y su interacción sobre la progresión de la aterosclerosis.

## Capítulo 7. REFERENCIAS

- (1) Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019 Sep 10;140(11):e563-e595.
- (2) Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018 Mar 20;137(12):e67-e492.
- (3) Global Burden of Cardiovascular Diseases Collaboration, Roth GA, Johnson CO, Abate KH, Abd-Allah F, Ahmed M, et al. The Burden of Cardiovascular Diseases Among US States, 1990-2016. *JAMA Cardiol* 2018 May 1;3(5):375-389.
- (4) Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 (Executive Summary). *EUROPEAN HEART JOURNAL-QUALITY OF CARE AND CLINICAL OUTCOMES* 2020 JAN;6(1):7-9.
- (5) Instituto Nacional de Estadística (, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud de España 2017 . 2018; Available at: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>. Accessed 15/02/, 2022.
- (6) Badimon Maestro L, Marrugat de la Iglesia J, Gil De Extremera B, Estruch Riba R. Aterosclerosis coronaria. In: FARRERAS P, ROZMAN C, CARDELLACH F, editors. Farreras Rozman. Medicina Interna. Decimonovena edición ed. Barcelona, España: Elsevier España, S.L.U.; 2020. p. 467-475.
- (7) Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis as a systemic disease. *Rev Esp Cardiol* 2007 Feb;60(2):184-195.
- (8) Otsuka F, Kramer MC, Woudstra P, Yahagi K, Ladich E, Finn AV, et al. Natural progression of atherosclerosis from pathologic intimal thickening to late fibroatheroma in human coronary arteries: A pathology study. *Atherosclerosis* 2015 Aug;241(2):772-782.
- (9) Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, Saini V, Sharma A, Saini RV, et al. Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev* 2020 Sep 15;2020:5245308.
- (10) Franceschini G. Apolipoprotein function in health and disease: insights from natural mutations. *Eur J Clin Invest* 1996 Sep;26(9):733-746.
- (11) Smith LC, Pownall HJ, Gotto AM, Jr. The plasma lipoproteins: structure and metabolism. *Annu Rev Biochem* 1978;47:751-757.
- (12) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002 Mar 5;105(9):1135-1143.
- (13) Matsumoto T, Takashima H, Ohira N, Tarutani Y, Yasuda Y, Yamane T, et al. Plasma level of oxidized low-density lipoprotein is an independent determinant of coronary macrovasomotor and microvasomotor responses induced by bradykinin. *J Am Coll Cardiol* 2004 Jul 21;44(2):451-457.
- (14) Ashen MD, Blumenthal RS. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2005 Sep 22;353(12):1252-1260.
- (15) Havel RJ. Postprandial lipid metabolism: an overview. *Proc Nutr Soc* 1997 Jul;56(2):659-666.
- (16) Duerschmidt N, Stielow C, Muller G, Pagano PJ, Morawietz H. NO-mediated regulation of NAD(P)H oxidase by laminar shear stress in human endothelial cells. *J Physiol* 2006 Oct 15;576(Pt 2):557-567.

- (17) Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003 Feb 6;91(3A):7A-11A.
- (18) Kruth HS, Huang W, Ishii I, Zhang WY. Macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein. *J Biol Chem* 2002 Sep 13;277(37):34573-34580.
- (19) Hofmann A, Brunssen C, Morawietz H. Contribution of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and LOX-1 modulating compounds to vascular diseases. *Vascul Pharmacol* 2017 Oct 19.
- (20) Siasos G, Sara JD, Zaromytidou M, Park KH, Coskun AU, Lerman LO, et al. Local Low Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Patients With Nonobstructive Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2018 May 15;71(19):2092-2102.
- (21) Wang N, Tall AR. Regulation and mechanisms of ATP-binding cassette transporter A1-mediated cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Jul 1;23(7):1178-1184.
- (22) Tosheska Trajkovska K, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *Anatol J Cardiol* 2017 Aug;18(2):149-154.
- (23) Ben-Aicha S, Badimon L, Vilahur G. Advances in HDL: Much More than Lipid Transporters. *Int J Mol Sci* 2020 Jan 22;21(3):732. doi: 10.3390/ijms21030732.
- (24) Xu X, Song Z, Mao B, Xu G. Apolipoprotein A1-Related Proteins and Reverse Cholesterol Transport in Antiatherosclerosis Therapy: Recent Progress and Future Perspectives. *Cardiovasc Ther* 2022 Jan 10;2022:4610834.
- (25) Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res* 2019 May 10;124(10):1505-1518.
- (26) van der Velde AE. Reverse cholesterol transport: from classical view to new insights. *World J Gastroenterol* 2010 Dec 21;16(47):5908-5915.
- (27) Sorci-Thomas MG, Owen JS, Fulp B, Bhat S, Zhu X, Parks JS, et al. Nascent high density lipoproteins formed by ABCA1 resemble lipid rafts and are structurally organized by three apoA-I monomers. *J Lipid Res* 2012 Sep;53(9):1890-1909.
- (28) Assmann G, Nofer JR. Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Annu Rev Med* 2003;54:321-341.
- (29) Vita JA, Keaney JF, Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002 Aug 6;106(6):640-642.
- (30) Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000 Mar 7;101(9):948-954.
- (31) Zhang X, Zhao SP, Li XP, Gao M, Zhou QC. Endothelium-dependent and -independent functions are impaired in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000 Mar;149(1):19-24.
- (32) Vane JR, Anggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990 Jul 5;323(1):27-36.
- (33) Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004 Aug;15(8):1983-1992.
- (34) Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol* 2012 Jan;10(1):4-18.
- (35) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jan 16;39(2):257-265.

- (36) Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003 Oct 1;42(7):1149-1160.
- (37) Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF, Jr, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004 Feb 10;109(5):613-619.
- (38) Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991;338(8782-8783):1546-1550.
- (39) Fornoni A, Raji L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2005 Apr;7(2):88-95.
- (40) Li J, Zhao SP, Li XP, Zhuo QC, Gao M, Lu SK. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 1997 Sep 19;61(2):165-169.
- (41) Muniyappa R, Sowers JR. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord* 2013 Mar;14(1):5-12.
- (42) Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Cellular and molecular biology of atherosclerotic lesions. *Rev Esp Cardiol* 2001 Feb;54(2):218-231.
- (43) Barac A, Campia U, Panza JA. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension* 2007 Apr;49(4):748-760.
- (44) Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998 Dec 15;82(12):1535-8.
- (45) Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011 Jan;300(1):2.
- (46) Michel T, Vanhoutte PM. Cellular signaling and NO production. *Pflugers Arch* 2010 May;459(6):807-816.
- (47) Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* 2000 Nov;50(5):397-404.
- (48) Tsimikas S, Witztum JL. Measuring circulating oxidized low-density lipoprotein to evaluate coronary risk. *Circulation* 2001 Apr 17;103(15):1930-1932.
- (49) Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-874.
- (50) Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part III: biomarkers of oxidative stress and angiogenic growth factors. *Circulation* 2006 Feb 28;113(8):289.
- (51) Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(1):75-80.
- (52) Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998 Feb 15;128(4):262-269.
- (53) Bernard S, Sérusclat A, Targe F, Charrière S, Roth O, Beaune J, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005 May;28(5):1158-1162.
- (54) Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the

- Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997 Sep 15;146(6):483-494.
- (55) Yokoyama H, Katakami N, Yamasaki Y. Recent advances of intervention to inhibit progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke* 2006 Sep;37(9):2420-2427.
- (56) Kafetzakis A, Kochiadakis G, Laliotis A, Peteinarakis I, Touloupakis E, Igoumenidis N, et al. Association of subclinical wall changes of carotid, femoral, and popliteal arteries with obstructive coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Chest* 2005 Oct;128(4):2538-2543.
- (57) Guardiola M, Vallvé JC, Zaina S, Ribalta J. Epigenetics in atherosclerosis. *Clin Investig Arterioscler* 2016;28(2):102-119.
- (58) Shao C, Wang J, Tian J, Tang YD. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. *Adv Exp Med Biol* 2020;1177:1-36.
- (59) Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001 Jul 17;104(3):365-372.
- (60) Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991 Jan;121(1 Pt 2):293-298.
- (61) Hernández Á, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J, et al. Excess Weight in Spain: Current Situation, Projections for 2030, and Estimated Direct Extra Cost for the Spanish Health System. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019 Nov;72(11):916-924.
- (62) Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol* 2011 May;64(5):385-394.
- (63) Subirana I, Fitó M, Diaz O, Vila J, Francés A, Delpon E, et al. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism. *Sci Rep* 2018 Feb 16;8(1):3191-y.
- (64) Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B, Mendez GF, Macdonell G, Hamlin C, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J* 2007 Feb;153(2):335.e1-335.e8.
- (65) Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011 Mar 10;364(10):907-917.
- (66) Sirdah MM, Abu Ghali AS, Al Laham NA. The reliability of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) and the International Diabetes Federation (IDF) definitions in diagnosing metabolic syndrome (MetS) among Gaza Strip Palestinians. *Diabetes Metab Syndr* 2012;6(1):4-8.
- (67) 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 Jun 21;378(25):e34.
- (68) Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010 Feb 2;121(4):586-613.
- (69) Galbete C, Kröger J, Jannasch F, Iqbal K, Schwingshackl L, Schwedhelm C, et al. Nordic diet, Mediterranean diet, and the risk of chronic diseases: the EPIC-Potsdam study. *BMC Med* 2018 Jun 27;16(1):99-y.

- (70) 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 Feb 16;99(6):779-785.
- (71) Boraita Pérez A. Exercise as the cornerstone of cardiovascular prevention. *Rev Esp Cardiol* 2008 May;61(5):514-528.
- (72) Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020 Dec;54(24):1451-1462.
- (73) Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020 Dec;54(24):1451-1462.
- (74) Crea F, Libby P. Acute Coronary Syndromes: The Way Forward From Mechanisms to Precision Treatment. *Circulation* 2017 Sep 19;136(12):1155-1166.
- (75) Scirica BM, Libby P, Morrow DA. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathophysiology and Clinical Evolution. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Twelfth Edition ed. Philadelphia, USA: Elsevier Inc.; 2022. p. 636-61.
- (76) Bonaca MP, Sabatine MS. Approach to the Patient with Chest Pain. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Twelfth Edition ed. Philadelphia, USA: Elsevier Inc.; 2022. p. 599-608.
- (77) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012 Oct;33(20):2551-2567.
- (78) Bohula EA, Morrow DA. ST-Elevation Myocardial Infarction: Management. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Twelfth Edition ed. Philadelphia, USA: Elsevier Inc.; 2022. p. 662-713.
- (79) Brenner S, Ertl G. Remodelling and adverse remodelling in CAD. *Herz* 2012 Sep;37(6):590-596.
- (80) Wu QQ, Xiao Y, Yuan Y, Ma ZG, Liao HH, Liu C, et al. Mechanisms contributing to cardiac remodelling. *Clin Sci (Lond)* 2017 Aug 24;131(18):2319-2345.
- (81) Gruzdeva O, Dyleva Y, Uchasova E, Akbasheva O, Karetnikova V, Kashtalap V, et al. Biological markers and cardiac remodelling following the myocardial infarction. *Aging (Albany NY)* 2019 Jun 10;11(11):3523-3535.
- (82) Gravning J, Smedsrud MK, Omland T, Eek C, Skulstad H, Aaberge L, et al. Sensitive troponin assays and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis. *Am Heart J* 2013 May;165(5):716-724.
- (83) Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2015 Apr 2;115(7 Suppl):3B-7B.
- (84) O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW, et al. Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2016 May 20;5(5):e002586. doi: 10.1161/JAHA.115.002586.
- (85) Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Revista Española de Cardiología* .
- (86) Randal JT. Comprehensive Cardiac Rehabilitation. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Twelfth Edition ed. Philadelphia, USA: Elsevier Inc.; 2022. p. 588-592.
- (87) Thompson PD. Exercise prescription and proscriptio for patients with coronary artery disease. *Circulation* 2005 Oct 11;112(15):2354-2363.
- (88) Writing Committee Members, Thomas RJ, King M, Lui K, Oldridge N, Piña IL, et al. AACVPR/ACCF/AHA 2010 update: performance measures on cardiac rehabilitation for referral to

cardiac rehabilitation/secondary prevention services: a report of the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Cardiac Rehabilitation). *Circulation* 2010 Sep 28;122(13):1342-1350.

(89) Smith SC, Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011 Nov 29;124(22):2458-2473.

(90) Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jul 6;(7):CD001800. doi(7):CD001800.

(91) Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jan 5;2016(1):CD001800.

(92) Vanhees L, De Sutter J, Gelada S N, Doyle F, Prescott E, Cornelissen V, 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 Aug;19(4):670-686.

(93) Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation* 2008 Jul 22;118(4):346-354.

(94) MacDonald MJ, Currie KD. Interval exercise is a path to good health, but how much, how often and for whom? *Clin Sci (Lond)* 2009 Feb;116(4):315-316.

(95) Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021 Jan 1;42(1):17-96.

(96) Cordero A, Masiá MD, Galve E. Physical exercise and health. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014 Sep;67(9):748-753.

(97) Edwards DG, Schofield RS, Lennon SL, Pierce GL, Nichols WW, Braith RW. Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004 Mar 1;93(5):617-620.

(98) Balady GJ, Ades PA, Bittner VA, Franklin BA, Gordon NF, Thomas RJ, et al. Referral, enrollment, and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs at clinical centers and beyond: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2011 Dec 20;124(25):2951-2960.

(99) Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, 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 Apr 7.

(100) O'Donovan G, Owen A, Bird SR, Kearney EM, Nevill AM, Jones DW, et al. Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate- or high-intensity exercise of equal energy cost. *J Appl Physiol (1985)* 2005 May;98(5):1619-1625.

(101) Schubert MM, Washburn RA, Honas JJ, Lee J, Donnelly JE. Exercise volume and aerobic fitness in young adults: the Midwest Exercise Trial-2. *Springerplus* 2016 Feb 25;5:183-0. eCollection 2016.

(102) 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;34(2):98-105.



- (103) 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 Feb;25(2):166-174.
- (104) Jayo-Montoya JA, Maldonado-Martín S, Aispuru GR, Gorostegi-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 INTERFARCT PROJECT. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2020 Jan;40(1):48-54.
- (105) Heisz JJ, Tejada MG, Paolucci EM, Muir C. Enjoyment for High-Intensity Interval Exercise Increases during the First Six Weeks of Training: Implications for Promoting Exercise Adherence in Sedentary Adults. *PLoS One* 2016 Dec 14;11(12):e0168534.
- (106) Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005 Jan 25;111(3):369-376.
- (107) Ades PA, Savage PD, Toth MJ, Harvey-Berino J, Schneider DJ, Bunn JY, et al. High-calorie-expenditure exercise: a new approach to cardiac rehabilitation for overweight coronary patients. *Circulation* 2009 May 26;119(20):2671-2678.
- (108) Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E, et al. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58(1):50-60.
- (109) Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016 Jan 5;67(1):1-12.
- (110) Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002 Mar 14;346(11):793-801.
- (111) 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):442-467.
- (112) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 1;37(29):2315-2381.
- (113) Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007 May 22;115(20):2675-2682.
- (114) 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;179:203-210.
- (115) 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 Oct;94(10 Suppl 1):879-886.

- (116) Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol* 2012 Apr;19(2):151-160.
- (117) Hannan AL, Hing W, Simas V, Climstein M, Coombes JS, Jayasinghe R, 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 Jan 26;9:1-17.
- (118) 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 Jan;60(1):50-57.
- (119) Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med* 2012 Jul 1;42(7):587-605.
- (120) 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 Mar 15;588(Pt 6):1011-1022.
- (121) 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 Aug 24;31(6):/j/ijamh.2019.31.issue-0073.
- (122) 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):1436-1442.
- (123) 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 May;20(5):1131-1139.
- (124) Gorostegi-Anduaga I, Corres P, MartinezAguirre-Betolaza A, Pérez-Asenjo J, Aispuru GR, Fryer SM, 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 Mar;25(4):343-353.
- (125) Maldonado-Martin 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 Mar 2;19(1):156-3.
- (126) Van De Heyning CM, De Maeyer C, Pattyn N, Beckers PJ, Cornelissen VA, Goetschalckx K, et al. Impact of aerobic interval training and continuous training on left ventricular geometry and function: a SAINTEX-CAD substudy. *Int J Cardiol* 2018 Apr 15;257:193-198.
- (127) Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013 Aug 20;128(8):873-934.
- (128) Boyle J,3rd. Graphic analysis of the Fick equation to evaluate oxygen transport. *Respiration* 1984;45(4):353-359.
- (129) Matsuo T, Saotome K, Seino S, Shimojo N, Matsushita A, Iemitsu M, 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 Jan;46(1):42-50.
- (130) Astorino TA, Edmunds RM, Clark A, King L, Gallant RM, Namm S, et al. Increased cardiac output and maximal oxygen uptake in response to ten sessions of high intensity interval training. *J Sports Med Phys Fitness* 2018;58(1-2):164-171.
- (131) Alansare A, Alford K, Lee S, Church T, Jung HC. The Effects of High-Intensity Interval Training vs. Moderate-Intensity Continuous Training on Heart Rate Variability in Physically Inactive Adults. *Int J Environ Res Public Health* 2018 Jul 17;15(7):1508. doi: 10.3390/ijerph15071508.

- (132) da Silva VP, de Oliveira NA, Silveira H, Mello RG, Deslandes AC. Heart rate variability indexes as a marker of chronic adaptation in athletes: a systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015 Mar;20(2):108-118.
- (133) Trachsel LD, David LP, Gayda M, Henri C, Hayami D, Thorin-Trescases N, 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 Dec;42(12):1222-1231.
- (134) Otsuka Y, Takaki H, Okano Y, Satoh T, Aihara N, Matsumoto T, et al. Exercise training without ventricular remodeling in patients with moderate to severe left ventricular dysfunction early after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2003 Feb;87(2-3):237-244.
- (135) Giannuzzi P, Tavazzi L, Temporelli PL, Corrà U, Imparato A, Gattone M, et al. Long-term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction: results of the Exercise in Anterior Myocardial Infarction (EAMI) trial. EAMI Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993 Dec;22(7):1821-1829.
- (136) Haykowsky M, Scott J, Esch B, Schopflocher D, Myers J, Paterson I, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials* 2011 Apr 4;12:92-92.
- (137) Wisloff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007 Jun 19;115(24):3086-3094.
- (138) Chrysohoou C, Angelis A, Tsitsinakis G, Spetsioti S, Nasis I, Tsiachris D, et al. Cardiovascular effects of high-intensity interval aerobic training combined with strength exercise in patients with chronic heart failure. A randomized phase III clinical trial. *Int J Cardiol* 2015 Jan 20;179:269-274.
- (139) Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007 Jun 19;115(24):3086-3094.
- (140) Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008 May 13;117(19):2544-2565.
- (141) Gokce N, Vita JA, Bader DS, Sherman DL, Hunter LM, Holbrook M, et al. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002 Jul 15;90(2):124-127.
- (142) Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007 Nov 6;116(19):2110-2118.
- (143) Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol* 2009 Dec 1;587(Pt 23):5551-5558.
- (144) Ignarro LJ. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. *J Physiol Pharmacol* 2002 Dec;53(4 Pt 1):503-514.
- (145) 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):1436-1442.
- (146) Buscemi S, Canino B, Batsis JA, Buscemi C, Calandrino V, Mattina A, et al. Relationships between maximal oxygen uptake and endothelial function in healthy male adults: a preliminary study. *Acta Diabetol* 2013 Apr;50(2):135-141.

- (147) 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 May;45(5):679-692.
- (148) Mora-Rodriguez R, Ramirez-Jimenez M, Fernandez-Elias VE, Guio de Prada MV, Morales-Palomo F, Pallares JG, et al. Effects of aerobic interval training on arterial stiffness and microvascular function in patients with metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018 Jan;20(1):11-18.
- (149) Barbour KA, Miller NH. Adherence to exercise training in heart failure: a review. *Heart Fail Rev* 2008 Feb;13(1):81-89.
- (150) Doewes RI, Gharibian G, Zadeh FA, Zaman BA, Vahdat S, Akhavan-Sigari R. An updated systematic review on the effects of aerobic exercise on human blood lipid profile. *Curr Probl Cardiol* 2022 Jan 8:101108.
- (151) Rahmati-Ahmadabad S, Shirvani H, Ghanbari-Niaki A, Rostamkhani F. The effects of high-intensity interval training on reverse cholesterol transport elements: A way of cardiovascular protection against atherosclerosis. *Life Sci* 2018 Sep 15;209:377-382.
- (152) Rahmati-Ahmadabad S, Azarbayjani MA, Farzanegi P, Moradi L. High-intensity interval training has a greater effect on reverse cholesterol transport elements compared with moderate-intensity continuous training in obese male rats. *Eur J Prev Cardiol* 2019 Nov 12:2047487319887828.
- (153) Wood G, Murrell A, van der Touw T, Smart N. HIIT is not superior to MICT in altering blood lipids: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2019 Dec 17;5(1):e000647-000647. eCollection 2019.
- (154) Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D. Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scand J Med Sci Sports* 2014 Apr;24(2):69.
- (155) Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002 Nov 7;347(19):1483-1492.
- (156) Eijsvogels TM, Molossi S, Lee DC, Emery MS, Thompson PD. Exercise at the Extremes: The Amount of Exercise to Reduce Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2016 Jan 26;67(3):316-329.
- (157) Sabag A, Little JP, Johnson NA. Low-volume high-intensity interval training for cardiometabolic health. *J Physiol* 2022 Mar;600(5):1013-1026.
- (158) 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.
- (159) Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol (1985)* 2011 Dec;111(6):1554-1560.
- (160) Ghardashi-Afousi A, Holisaz MT, Shirvani H, Pishgoo B. The effects of low-volume high-intensity interval versus moderate intensity continuous training on heart rate variability, and hemodynamic and echocardiography indices in men after coronary artery bypass grafting: A randomized clinical trial study. *ARYA Atheroscler* 2018 Nov;14(6):260-271.
- (161) Aamot IL, 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 Mar;21(1):54-64.

- (162) Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krle A-Jeric K, et al. SPIRIT 2013 Statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Rev Panam Salud Publica* 2015 Dec;38(6):506-514.
- (163) Norton K, Whittingham N, Carter L, Kerr D, Gore C, Marfell-Jones M. Measurement techniques in anthropometry. In: Norton K, Olds T, editors. *Anthropometrica: A Textbook of Body Measurement for Sports and Health Courses*. First Edition ed. Australia: UNSW Press; 2004. p. 25-75.
- (164) James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014 Feb 5;311(5):507-520.
- (165) Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015 Mar;16(3):233-270.
- (166) Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015 Jan;16(1):1-11.
- (167) Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF,3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016 Dec;17(12):1321-1360.
- (168) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007 Jun;25(6):1105-1187.
- (169) Ghiadoni L, Fatta F, Salvetti M, Cordiano C, Biggi A, Puato M, et al. Assessment of flow-mediated dilation reproducibility: a nationwide multicenter study. *J Hypertens* 2012 Jul;30(7):1399-1405.
- (170) Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation Prevention, Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology, Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, Belardinelli R, 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 Apr;13(2):150-164.
- (171) KARVONEN MJ, KENTALA E, MUSTALA O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1957;35(3):307-315.
- (172) Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021 Jun;74(6):545.
- (173) Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, van Buuren F, Takken T, Börjesson 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 Dec;19(6):1333-1356.
- (174) Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999 Sep 11;319(7211):670-674.

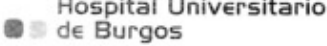






- (175) Ito S, Mizoguchi T, Saeki T. Review of High-intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation. *Intern Med* 2016;55(17):2329-2336.
- (176) Amundsen BH, Rognmo Ø, Hatlen-Rebhan G, Slørdahl SA. High-intensity aerobic exercise improves diastolic function in coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J* 2008 Apr;42(2):110-117.
- (177) Angadi SS, Mookadam F, Lee CD, Tucker WJ, Haykowsky MJ, Gaesser GA. High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *J Appl Physiol* (1985) 2015 Sep 15;119(6):753-758.
- (178) Spence AL, Naylor LH, Carter HH, Buck CL, Dembo L, Murray CP, et al. A prospective randomised longitudinal MRI study of left ventricular adaptation to endurance and resistance exercise training in humans. *J Physiol* 2011 Nov 15;589(Pt 22):5443-5452.
- (179) Eskelinen JJ, Heinonen I, Löyttyniemi E, Hakala J, Heiskanen MA, Motiani KK, et al. Left ventricular vascular and metabolic adaptations to high-intensity interval and moderate intensity continuous training: a randomized trial in healthy middle-aged men. *J Physiol* 2016 Dec 1;594(23):7127-7140.
- (180) Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes JB, Skomedal T, Wisløff U, et al. Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res* 2005 Jul 1;67(1):161-172.
- (181) Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M, Sinagra G, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. *J Clin Med* 2019 Feb 22;8(2):270. doi: 10.3390/jcm8020270.
- (182) Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1988 Sep;78(3):672-683.
- (183) Convertino VA, Brock PJ, Keil LC, Bernauer EM, Greenleaf JE. Exercise training-induced hypervolemia: role of plasma albumin, renin, and vasopressin. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1980 Apr;48(4):665-669.
- (184) Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle-Valle T, Aakhus S, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2007 Sep;113(6):287-296.
- (185) McGregor G, Stöhr EJ, Oxborough D, Kimani P, Shave R. Effect of exercise training on left ventricular mechanics after acute myocardial infarction-an exploratory study. *Ann Phys Rehabil Med* 2018 May;61(3):119-124.
- (186) Wiewelhoeve T, Fernandez-Fernandez J, Raeder C, Kappenstein J, Meyer T, Kellmann M, et al. Acute responses and muscle damage in different high-intensity interval running protocols. *J Sports Med Phys Fitness* 2016 May;56(5):606-615.
- (187) Farias-Junior LF, Browne RAV, Freire YA, Oliveira-Dantas FF, Lemos TMAM, Galvão-Coelho NL, et al. Psychological responses, muscle damage, inflammation, and delayed onset muscle soreness to high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise in overweight men. *Physiol Behav* 2019 Feb 1;199:200-209.
- (188) Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002 Aug 6;106(6):653-658.
- (189) Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004 Mar 23;109(11):1371-1378.

- (190) Linke A, Adams V, Schulze PC, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, et al. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation* 2005 Apr 12;111(14):1763-1770.
- (191) Thijssen DH, Dawson EA, Black MA, Hopman MT, Cable NT, Green DJ. Brachial artery blood flow responses to different modalities of lower limb exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2009 May;41(5):1072-1079.
- (192) Mohan S, Koyoma K, Thangasamy A, Nakano H, Glickman RD, Mohan N. Low shear stress preferentially enhances IKK activity through selective sources of ROS for persistent activation of NF-kappaB in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007 Jan;292(1):362.
- (193) Vion AC, Ramkhalawon B, Loyer X, Chironi G, Devue C, Loirand G, et al. Shear stress regulates endothelial microparticle release. *Circ Res* 2013 May 10;112(10):1323-1333.
- (194) Inoue N, Ramasamy S, Fukai T, Nerem RM, Harrison DG. Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells. *Circ Res* 1996 Jul;79(1):32-37.
- (195) Laughlin MH, Newcomer SC, Bender SB. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *J Appl Physiol* (1985) 2008 Mar;104(3):588-600.
- (196) Busse R, Mülsch A. Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1990 Nov 26;275(1-2):87-90.
- (197) Bergholm R, Mäkimattila S, Valkonen M, Liu ML, Lahdenperä S, Taskinen MR, et al. Intense physical training decreases circulating antioxidants and endothelium-dependent vasodilatation in vivo. *Atherosclerosis* 1999 Aug;145(2):341-349.
- (198) Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 1982 Aug 31;107(4):1198-1205.
- (199) Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994 Mar;89(3):975-990.
- (200) Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kälberer B, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997 Oct 21;96(8):2534-2541.
- (201) Rauramaa R, Halonen P, Väisänen SB, Lakka TA, Schmidt-Trucksäss A, Berg A, et al. Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO Study: a six-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004 Jun 15;140(12):1007-1014.
- (202) Sixt S, Beer S, Blüher M, Korff N, Peschel T, Sonnabend M, et al. Long- but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010 Jan;31(1):112-119.
- (203) Chan SY, Mancini GB, Burns S, Johnson FF, Brozic AP, Kingsbury K, et al. Dietary measures and exercise training contribute to improvement of endothelial function and atherosclerosis even in patients given intensive pharmacologic therapy. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26(5):288-293.
- (204) Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010 Aug;26(6):631-640.
- (205) Kessler HS, Sisson SB, Short KR. The potential for high-intensity interval training to reduce cardiometabolic disease risk. *Sports Med* 2012 Jun 1;42(6):489-509.
- (206) 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.



- (207) Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)* 2005 Aug;29(8):881-893.
- (208) Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med* 2014 Feb;44(2):211-221.
- (209) Guijarro C, Cosín-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clin Investig Arterioscler* 2021 May;33 Suppl 1:25-32.
- (210) Fisher G, Brown AW, Bohan Brown MM, Alcorn A, Noles C, Winwood L, et al. High Intensity Interval- vs Moderate Intensity- Training for Improving Cardiometabolic Health in Overweight or Obese Males: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2015 Oct 21;10(10):e0138853.
- (211) Ferguson MA, Alderson NL, Trost SG, Essig DA, Burke JR, Durstine JL. Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. *J Appl Physiol* (1985) 1998 Sep;85(3):1169-1174.
- (212) Stein RA, Michielli DW, Glantz MD, Sardy H, Cohen A, Goldberg N, et al. Effects of different exercise training intensities on lipoprotein cholesterol fractions in healthy middle-aged men. *Am Heart J* 1990 Feb;119(2 Pt 1):277-283.
- (213) Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis* 2017 Jul 5;16(1):132-5.
- (214) Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:325-380.
- (215) Wright RS. Recent clinical trials evaluating benefit of drug therapy for modification of HDL cholesterol. *Curr Opin Cardiol* 2013 Jul;28(4):389-398.



## ANEXO 1 - Aprobación por Comité Ético de Investigación Clínica

 <p><b>Hospital Universitario de Burgos</b> Avda. Islas Baleares, 3 - 09006 BURGOS Teléfono 947 28 18 00</p>	
<p><b>Conforme del Comité Ético de Investigación Clínica</b></p>	
<p>Doña María Jesús Coma del Corral Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Burgos y Soria,</p>	
<p>CERTIFICA:</p>	
<p>Que este Comité ha evaluado el Estudio, titulado: <b>"Efectos de un programa combinado de dieta mediterránea y entrenamiento aeróbico interválico tras infarto de miocardio"</b> (Ref. CEIC 1462) y considera que: Este Comité constata que dicho Estudio, no le es de aplicación el Real Decreto 223/2004 de Ensayos Clínicos con Medicamentos. El Comité se da por enterado, no formula objeciones y acepta que el citado Estudio sea realizado en el Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro por la Dra. Sonia Blanco Guzman del Servicio de Cardiología del Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro como investigador principal.</p>	
<p>Lo que firmo en Burgos, 26 de mayo de 2015</p>	
<p>Firmado: Doña MARÍA JESÚS COMA DEL CORRAL</p>	 
	 
 <p><b>Junta de Castilla y León</b> Consejería de Sanidad</p>	

## ANEXO 2 - Ratificación por Comité de Ética para la Investigación

 <p>Universidad del País Vasco</p> <p>Euskal Herriko Unibertsitatea</p>	<p>NAZIOARTEKO EIKAINTASUN CAMPUSA CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL</p>	<p>IKERKETAREN ARLOKO ERREKTOREORDEZTA VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN</p>
<b>IKEB-Eko ALDEKO TXOSTENAREN BERRESPENA</b>		<b>RATIFICACIÓN DE INFORME FAVORABLE DEL CEIC-E</b>
<p>Sara Maldonado Martín ikertzaile jaunak UPV/EHUri eskatu dio berrets dezan Hospital Universitario de Burgos Ikerkuntza Klinikoaren Batzorde Etikoak 2015ko abenduaren 22an "Efectos de un programa combinado de dieta mediterránea y entrenamiento aeróbico interválico tras infarto de miocardio" bere ikerketa proiektuaren inguruan emandako aldeko txostena.</p>		<p>La investigadora Dña. Sara Maldonado Martín, solicita a la UPV/EHU, la ratificación del Informe Favorable emitido el 22 de diciembre de 2015 por el Comité de Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Burgos, sobre el proyecto de investigación: "Efectos de un programa combinado de dieta mediterránea y entrenamiento aeróbico interválico tras infarto de miocardio".</p>
<p>Gizakiekiko Ikerkuntzarako Etika Batzordeak (GIEB), 2014ko otsailaren 24ko erabakiak araututakoak, 2015ko urriaren 15ean (2015/69ko akta) egindako bileran, dio ezen:</p>		<p>El Comité de Ética para la Investigación con Seres Humanos (CEISH), regulado por Resolución de 24 de febrero de 2014, BOPV 32, en la sesión celebrada el 27 de enero de 2016 (Acta 72/2016), establece que:</p>
<p>a) IKEB-Eri aurkeztutako proiektuaren izena, parte hartzen duten ikertzaileen zerrenda eta proiektua burutzeko tokia bat datoz GIEBek aldeko txostenaz informatutako proiektuarekin.</p>		<p>a) El título del proyecto, la relación de investigadores participantes y el lugar de realización del proyecto presentado al CEISH coinciden con los del proyecto informado favorablemente por el CEIC-E.</p>
<p>b) Atxiki da aldeko txosten honen legezko kopia.</p>		<p>b) Se ha adjuntado copia legal del citado Informe Favorable.</p>
<p>Hortaz, batzorde akreditatu batek egindako lanaren arrazogarritasun, konfiantza eta errespetua oinarri hartuta, erabakitzen da:</p>		<p>Por lo que basándose en valores de razonabilidad, confianza y respeto por la tarea realizada por un comité acreditado, acuerda la:</p>
<p><b>BERRESTEA, "Efectos de un programa combinado de dieta mediterránea y entrenamiento aeróbico interválico tras infarto de miocardio" ikerketa proiektuaren inguruan IKEBek emandako aldeko txostena</b></p>		<p><b>RATIFICACIÓN del Informe Favorable del CEIC-E, para la realización del proyecto de investigación: "Efectos de un programa combinado de dieta mediterránea y entrenamiento aeróbico interválico tras infarto de miocardio".</b></p>
<p>Eta hala sinatu dut Leioan, 2016ko otsailaren 11an</p>		<p>Lo que firma en Leioa, a 11 de febrero de 2016</p>
 <p>Mª Jesús Marcos Muñoz</p> <p>Ikerketaren Etikako teknikaria/ Técnica de Ética en la Investigación IIEBeko idazkaria/ Secretaria CEID/IIEB</p>		
<p>* UPV/EHUko ikerketa eta irakaskuntza lanerako etika organoet buruzko arautegia.</p>		<p>* Reglamento por el que se regulan los órganos de ética en la investigación y la práctica docente de la UPV/EHU</p>
<p>susi.marcos@ehu.es <a href="http://www.ehu.es/CEID">www.ehu.es/CEID</a></p>		<p>BIZKAIKO CAMPUSA CAMPUS DE BIZKAIA Sarriena Auzoa, z/g 48940 LEIOA</p>

## ANEXO 3 - Consentimiento informado



### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto de Investigación: EFECTOS DE UN PROGRAMA COMBINADO DE DIETA MEDITERRÁNEA Y ENTRENAMIENTO AERÓBICO INTERVÁLICO TRAS INFARTO DE MIOCARDIO.

DIRECTOR PRINCIPAL: Dra. Sonia Blanco Guzmán (Hospital Santiago Apóstol, Sacyl)

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN: Hospital Santiago Apóstol (Sacyl): Dr. Miguel Sánchez Nandares, Dr. Rodrigo Gallardo Lobo, Dra. Tatiana Matajira Chia, Dr. Gualberto Rodrigo Aispuru y Dr. Joaquín Fernández de Valderrama Benavides. Universidad del País Vasco (UPV/EHU): Dra. Sara Maldonado-Martín y Ldo. Jon Ander Jayo.

Si usted desea, de forma totalmente voluntaria y gratuita, participar en esta investigación debe estar informado sobre todas las determinaciones que se le realizarán al inicio, durante y al final del programa. También deberá ser informado de sus derechos como participante y a que se le dé una copia del documento firmado.

#### INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE.

El infarto de miocardio, también llamado ataque cardíaco, ocurre generalmente cuando un coágulo obstruye una arteria que suministra sangre al corazón produciendo una lesión que en muchos casos no puede ser reparada. Una vez tratado por los médicos se recomienda cambiar algunos hábitos para prevenir un nuevo ataque, entre ellos: dejar de fumar, mantenerse físicamente activo, lograr un peso saludable, consumir una dieta saludable, controlar el azúcar y colesterol en sangre, disminuir el nivel de estrés y beber menos alcohol.

**Objetivo principal de esta investigación.** Evaluar los efectos de distintos programas de ejercicio físico aeróbico de diferentes intensidades asociado a una dieta mediterránea controlada sobre la condición clínica, cardiorrespiratoria, analítica, función cardíaca y percepción de calidad de vida tras un episodio de infarto de miocardio.

**Métodos.** Los participantes serán asignados a uno de los tres grupos paralelos al azar: **G1. Grupo control:** Recomendaciones de actividad física a intensidad moderada siguiendo las recomendaciones generales para personas con patología cardiovascular coronaria manteniendo una dieta mediterránea controlada. **G2. Grupo con ejercicio aeróbico interválico y alto volumen:** Hasta 40 minutos de ejercicio físico intercalando de intensidad alta y moderada según la capacidad física valorada manteniendo una dieta mediterránea controlada. **G3. Grupo con ejercicio aeróbico interválico y bajo volumen:** Hasta 20 minutos de ejercicio físico intercalado de intensidad alta y moderada según la capacidad física valorada manteniendo una dieta mediterránea controlada.

**Pruebas de valoración.** Todos los participantes elegibles para el estudio deberán realizar las siguientes pruebas antes de comenzar el periodo de intervención y una vez finalizado el mismo (16 semanas). Las pruebas se realizarán en el Hospital Comarcal "Santiago Apóstol" y en el laboratorio de Análisis del Rendimiento Deportivo (Departamento de Educación Física y Deportiva de la Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (UPV/EHU). Las determinaciones incluyen: 1) Historia clínica: revisión y registro de antecedentes médicos y medicación de uso habitual. Toma de peso, talla, índice de masa corporal, perímetro de la cintura y de la cadera, composición corporal. Cálculo de riesgo cardiovascular. 2) Historia dietética: cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, y recuerdo de 7 días. Estos cuestionarios facilitarán individualizar la dieta. Adicionalmente, se realizarán recuerdos de 7 días que permitirán valorar la adhesión al tratamiento prescrito. 3) Calidad de vida para la salud: se valorará mediante el cuestionario SF-36 y el de Ansiedad-depresión-Hospital. 4) Analítica: se estudiarán parámetros bioquímicos (función renal, glucemia, HbA1c, ácido úrico, ionograma, hepatograma, lipidograma), hemograma, proteína C reactiva e insulinemia basal. 5) Electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo. 6) Ecocardiograma en reposo. 7) Prueba de marcha incremental: La prueba consiste en andar a una velocidad creciente según la tolerancia del individuo. Se realiza monitorización de la tensión arterial al inicio y final de la prueba (incluyendo la recuperación) y de la frecuencia cardíaca y sensación subjetiva al esfuerzo con pulsómetro y escala de Borg, respectivamente, al inicio, durante (cada minuto) y después de la prueba hasta finalizar la recuperación (5 minutos). 8) Prueba de valoración de la condición física pico sobre cicloergómetro. Esta prueba se realiza sobre una cinta rodante en rampa con una resistencia inicial de 0 W, incrementándose un total de 10 W por minuto. La cadencia mínima que el participante deberá mantener es de 70rpm. Los participantes serán monitorizados durante toda la prueba con ECG de 12 derivaciones y monitor de tensión arterial. Así mismo, durante la prueba en cada minuto se registrarán los valores de percepción subjetiva al esfuerzo a través de la escala de Borg. La prueba se dará por finalizada por fatiga o disnea de los participantes, o si se mostrara cualquier criterio de finalización. Al mismo tiempo se pondrá una máscara para determinar los datos del intercambio de gases. Esta prueba se realiza en la Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (UPV/EHU), en la ciudad de Vitoria-Gasteiz

**Programa de ejercicio supervisado.** Todos los participantes elegidos para los grupos supervisados acudirán al centro donde se desarrollará el ejercicio físico para realizar un total de 32 sesiones, 2 sesiones por semana, en un total de 16 semanas. El horario de las sesiones de ejercicio serán por la tarde y supervisadas por Licenciados en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte y Médicos del Hospital Comarcal Santiago Apóstol capacitados para tal fin. El tiempo de cada sesión será como máximo de 60 minutos. Antes de iniciar el programa de sesiones se le darán indicaciones para realizarlas adecuadamente: horarios, tiempo desde la última comida, vestimenta y medidas en general ante situaciones que puedan presentarse, etc.

**Riesgos potenciales de la investigación.** Los criterios de inclusión y exclusión a este estudio sirven al fin de reducir los riesgos potenciales de la intervención. De todos modos, durante las realizaciones de las pruebas de valoración del esfuerzo físico pico y durante las sesiones de ejercicio supervisado se producirán ciertos cambios en el organismo entre los que se incluyen alteración de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, fatiga muscular, entre otros. Pueden aparecer cuadros vagales caracterizados por mareos, sudoración y mal estar digestivo. En relación a los antecedentes coronarios, durante la actividad física pueden aparecer arritmias y nuevos episodios coronarios. Ante estos riesgos potenciales, se harán todos los esfuerzos posibles para minimizarlos; mediante la evaluación de la información preliminar concerniente a su salud y condición física, y mediante las observaciones que se hagan durante las pruebas. Por otro lado, la actividad física será llevada a cabo en los gimnasios del Servicio de Rehabilitación del Hospital Comarcal Santiago Apóstol y se dará información al Servicio de Urgencias de las sesiones programadas para su conocimiento y eventual actuación si fuere necesaria.

**Beneficios potenciales de la investigación.** La intervención dietética para la pérdida de masa corporal y el ejercicio físico son estrategias eficaces en el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria. Con este estudio se espera que todos los participantes mejoren su calidad de vida, su condición médica (reducción de masa corporal, presión arterial, colesterol, etc.) y logren educarse en estilos de vida saludables. Tras la realización de las diferentes pruebas y el programa de intervención de ejercicio físico los participantes podrán tener información sobre su condición física general, su evolución y cambios producidos al finalizar el periodo de intervención de la investigación.

**Seguimiento médico y cambios en medicación.** Al ser aceptados para participar en el estudio, cada paciente recibirá una carta destinada a su Médico de Cabecera donde se informa del estudio y de los medios de contacto con los investigadores. Al mismo tiempo, durante las sesiones se podrán realizar consulta a los Médicos que supervisan las pruebas. Para garantizar la calidad del estudio y disminuir los riesgos, se recomienda a los participantes que durante el estudio no realicen cambios en la medicación de uso habitual a no ser que sea por prescripción de un facultativo.

**Acceso a las muestras y/o la información.** Usted tiene derecho a conocer los datos clínicamente relevantes que se obtengan a partir del análisis de sus determinaciones, siempre que así lo desee y lo solicite. Podrá realizar cualquier consulta sobre esta investigación y aquellas cuestiones relacionadas a su salud y este estudio.

**Confidencialidad de los resultados.** Todos los datos personales que nos has proporcionado para esta investigación son confidenciales. Los protegeremos tal y como nos obligan las leyes y solo los utilizaremos para la investigación que le hemos explicado. Nunca cederemos o enviaremos su nombre o cualquier dato que pudiera identificarlo a terceros que no participen de esta investigación. Si desea consultarlos o modificarlos, o que los eliminemos o no los utilizemos para alguno de los objetivos de la investigación, puede ponerse en contacto con el equipo de investigación por medio de las vías de comunicación otorgadas. Durante el desarrollo del estudio, su nombre, datos de identificación como así también el acceso a la historia clínica para obtener datos clínicos relevantes se realizará siempre por el personal médico que participa en la investigación. Su nombre no aparecerá en ninguna publicación ni en medios de comunicación.

#### **Revocación del consentimiento.**

El participante es informado de que puede **revocar libremente** por escrito su consentimiento en cualquier momento, y que ello no supondrá ningún perjuicio o medida en su contra. En caso de querer abandonar el estudio deberá informar por cualquiera de los medios de contacto aportados, ya sea por teléfono, por correo electrónico o en persona a los investigadores participantes. También podrá solicitar la no utilización de las determinaciones que se le han realizado, incluso pudiendo solicitar su destrucción o la anonimización absoluta. No obstante, los efectos de la revocación no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que se hayan llevado a cabo previamente a la misma. Para mayor información sobre sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos, si así lo desea, con cualquiera de los investigadores del equipo.

#### **Información y contacto.**

El participante puede ampliar la información sobre este estudio en cualquier momento y solucionar cualquier duda así como obtener los resultados de su participación en el proyecto poniéndose en contacto con el equipo de investigación en forma personal o por las vías de comunicación establecidas:

- Atención al paciente: Hospital Comarcal Santiago Apóstol. Tel. 947-349-000.



- Dirección postal: Carretera Orón, s/n, 34004 Miranda de Ebro, Burgos.
- Correo electrónico: [grodrigo@saludcastillayleon.es](mailto:grodrigo@saludcastillayleon.es)

**CONCENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.**

**EFFECTOS DE UN PROGRAMA COMBINADO DE DIETA MEDITERRÁNEA Y ENTRENAMIENTO AERÓBICO INTERVÁLICO TRAS INFARTO DE MIOCARDIO.**

DIRECTOR PRINCIPAL: Dra. Sonia Blanco Guzmán (Hospital Santiago Apóstol, Sacyl)  
EQUIPO DE INVESTIGACIÓN: Hospital Santiago Apóstol (Sacyl): Dr. Miguel Sánchez Nandares, Dr. Rodrigo Gallardo Lobo, Dra. Tatiana Matajira, Dr. Gualberto Rodrigo Aispuru y Dr. Joaquín Fernández de Valderrama Benavides. Universidad del País Vasco (UPV/EHU): Dra. Sara Maldonado-Martín y Ldo. Jon Ander Jayo.

Yo, ....., con DNI....., declaro que he leído la hoja de Información al participante, de la que se me ha entregado una copia. Se me han explicado las características del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar, los derechos que puedo ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos y muestras. He recibido suficiente información sobre el estudio.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán las muestras con un sistema de codificación. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Doy mi consentimiento para que se utilicen mis determinaciones y datos asociados como parte de este proyecto de investigación. Consiento en participar voluntariamente.

Por la presente afirmo haber sido advertido sobre la posibilidad de recibir información relativa a mi salud de los análisis que se realicen sobre mis determinaciones, así como sobre las pruebas realizadas.

**Si usted ha decidido de forma totalmente voluntaria participar en esta investigación deberá firmar a continuación su aceptación, y el correspondiente consentimiento informado. Así mismo, se le informa de que la donación de las muestras es totalmente altruista y que no recibirá ningún tipo de remuneración por ello.**

Firma del paciente:

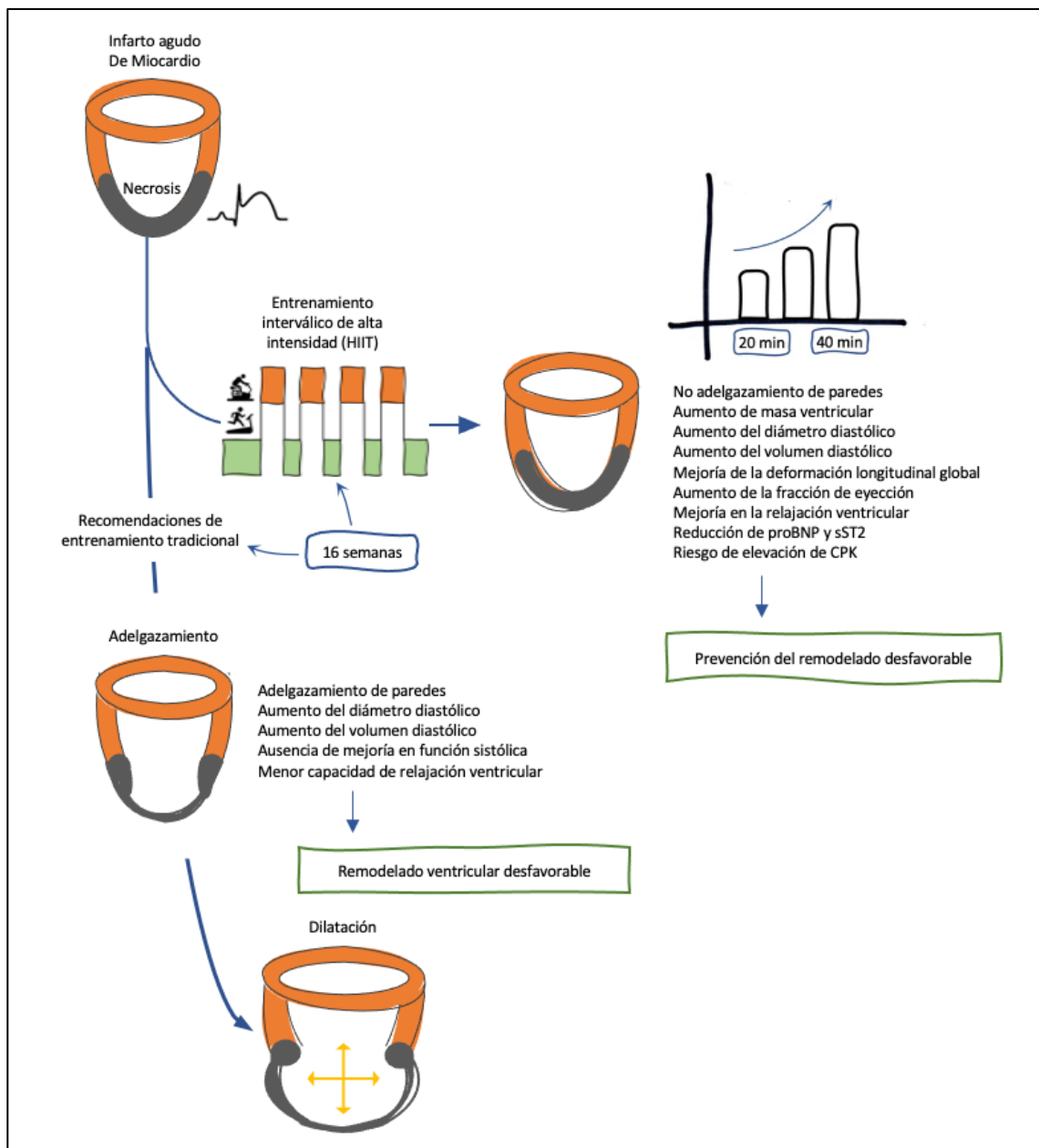
Constato que he explicado al paciente las características del proyecto de investigación, sus derechos y las vías de contacto.

Investigador (Nombre y Firma):

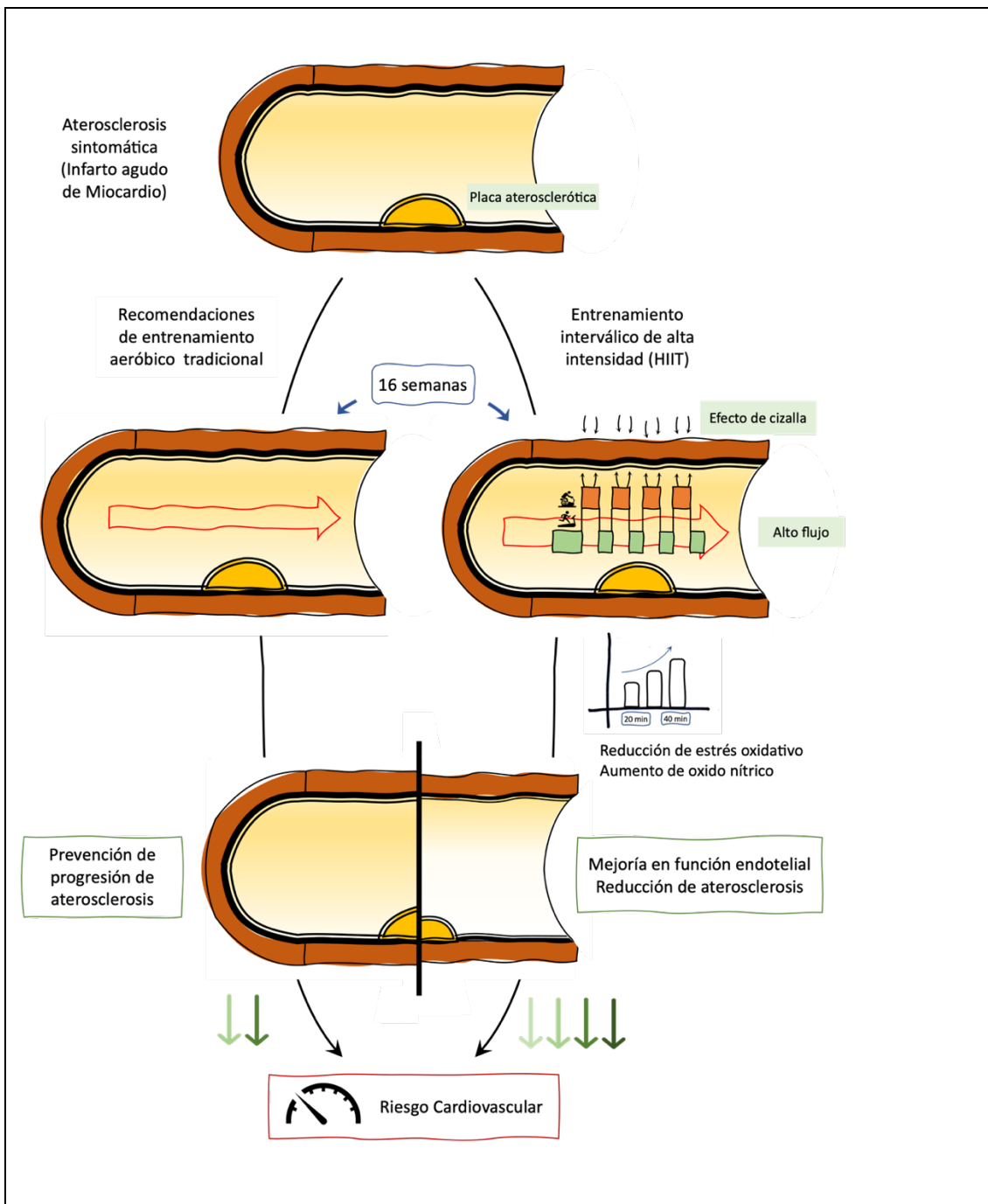
Lugar: Miranda de Ebro, Burgos, España.

Fecha: ...../...../.....

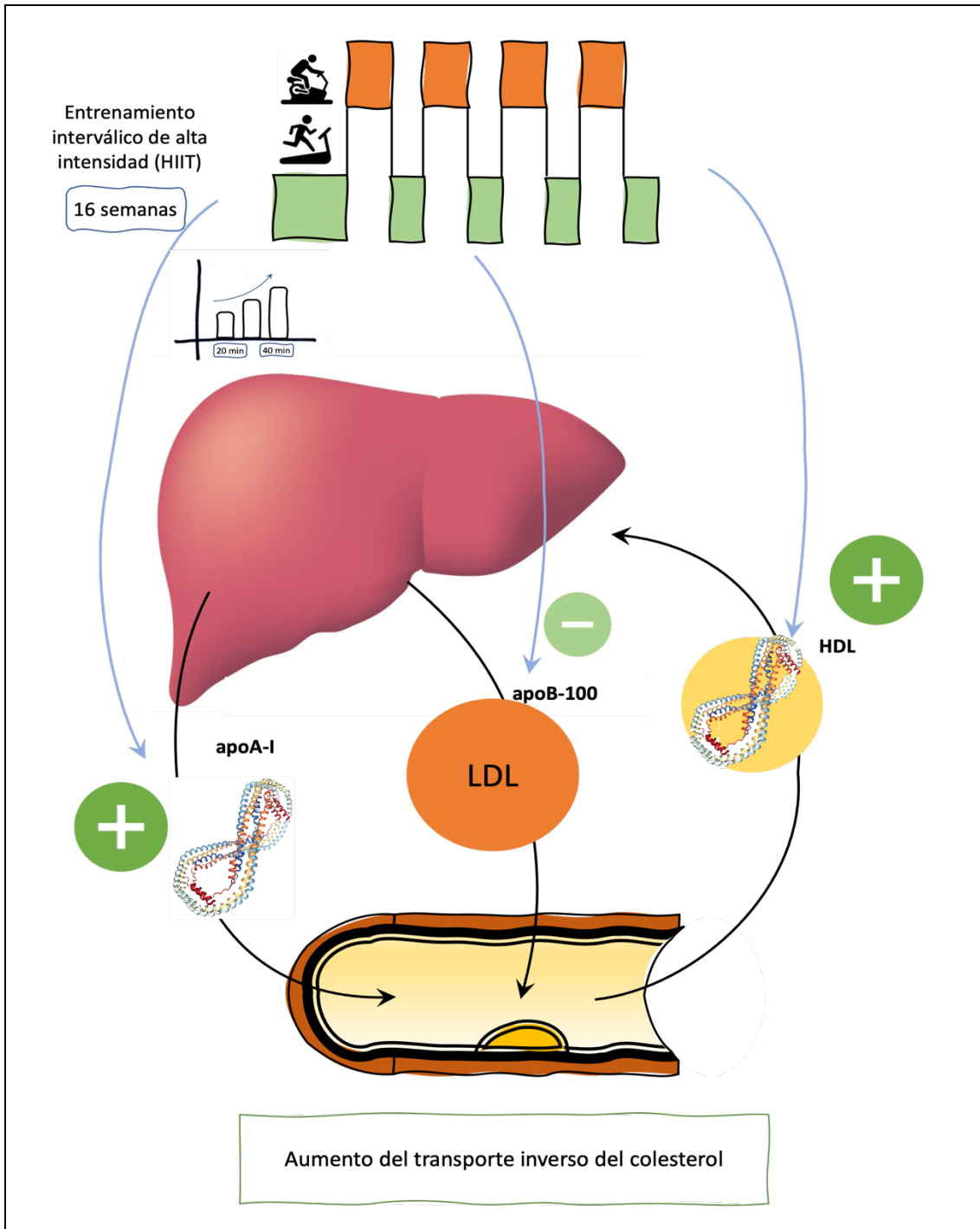
**ANEXO 4 - Infografías resumen con los principales hallazgos del estudio**



A) Infografía resumen con las principales adaptaciones a programas supervisados de HIIT durante 16 semanas sobre el remodelado ventricular izquierdo en paciente con infarto agudo de miocardio (IAM) y función ventricular preservada en comparación a las recomendaciones de entrenamiento tradicionales. Fuente: elaboración propia.



B) Infografía resumen con las principales adaptaciones a programas supervisados de HIIT durante 16 semanas sobre la función vasculoendotelial en pacientes con aterosclerosis sintomática manifestada por infarto agudo de miocardio en comparación a las recomendaciones de entrenamiento tradicionales. Fuente: elaboración propia.



C) Infografía resumen con las principales adaptaciones a programas supervisados de HIIT durante 16 semanas sobre las lipoproteínas en plasma en paciente con infarto agudo de miocardio. Fuente: elaboración propia.