

Pablo Gargallo Aguarón

**“EFECTIVIDAD DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN
VASCULAR EN ADULTOS MAYORES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA:
REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Dirigido por el Dr. Manel González Peris

Máster de Envejecimiento y Salud



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2023

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
Objetivos:	3
METODOLOGÍA	4
Criterios de elegibilidad	4
Fuentes de información	5
Estrategia de búsqueda.....	5
Proceso de selección	5
Proceso de extracción de datos	6
Lista de datos	6
Evaluación del riesgo de sesgo.....	6
RESULTADOS	7
Selección de los estudios.....	7
Características de los estudios	8
Riesgo de sesgo en los estudios	11
Resultados de los estudios	13
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES	18
MÁS INFORMACIÓN	18
Registro y protocolo:.....	18
Apoyo:	18
Conflicto de intereses competitivos:.....	18
Disponibilidad de datos, código y otros materiales:	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
ANEXOS	23

RESUMEN

Título: Efectividad del ejercicio en la mejora de la función vascular en adultos mayores con Insuficiencia Cardíaca: Revisión Sistemática.

Introducción: La Intolerancia al Ejercicio (IE) es una de las manifestaciones principales en los adultos mayores con Insuficiencia Cardíaca (IC), y una de las posibles causas es la disfunción vascular.

Objetivos: Evaluar la eficacia del ejercicio físico sobre la función vascular en pacientes con IC y analizar los efectos de diferentes modalidades de ejercicio sobre la misma.

Metodología:

Esta revisión se realizó siguiendo las directrices de la Declaración “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) 2020.

Se seleccionaron Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) que incluyesen pacientes adultos mayores (>65 años) con diagnóstico de IC clínicamente estabilizada, que hubieran recibido alguna intervención de ejercicio físico. Esta intervención debía compararse con un grupo control que recibiese otra intervención de ejercicio diferente o no recibiese ninguna intervención de ejercicio estructurado. Estos estudios debían de considerar como variables de estudio alguna medición de la función vascular.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Web of Science, Scopus, y Cochrane Library en las fechas comprendidas entre el 9 de febrero de 2023 y el 25 de marzo de 2023 y se consideraron otras fuentes de datos. Para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos se utilizó la herramienta ROB 2.

Resultados: Se incluyeron 5 ECA, con una muestra total de 223 participantes. Las variables analizadas de función cardíaca fueron la Dilatación de la arteria humeral mediada por flujo (FMD) o biomarcadores sanguíneos. 3 estudios encontraron diferencias estadísticamente significativas en alguna variable de función vascular.

Conclusión: Pese a la existencia de algunos resultados prometedores, no se puede aseverar que el ejercicio físico sea una herramienta eficaz en la mejora de la función vascular en pacientes con IC.

INTRODUCCIÓN

La Insuficiencia Cardíaca (IC) no es simplemente un diagnóstico patológico, es más bien un síndrome clínico que se debe a anomalías estructurales y funcionales del corazón que tienen como resultado una elevación de las presiones intracardíacas y/o un gasto cardíaco inadecuado tanto en reposo como durante el ejercicio (1).

Se estima que la prevalencia de la IC en los países desarrollados está en torno al 2% en adultos, mientras que se eleva por encima de un 10% en adultos mayores de 70 años. En España, aunque no existen datos de la prevalencia real, se calcula que las cifras de prevalencia se sitúan por encima del 5% en adultos (2).

Una de las principales manifestaciones de la IC es la Intolerancia al Ejercicio (IE), que se define como la alteración de la capacidad de realizar actividad física, y que suele cursar con síntomas de disnea y/o fatiga considerables (3). Esta IE tiene un origen multifactorial, tiene una importante repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes y aparece especialmente en adultos mayores (4). La limitación de la capacidad de realizar actividad física puede deberse a la afectación de varios sistemas implicados en el consumo de oxígeno por la persona, estos son el respiratorio, el cardiovascular y el musculoesquelético. El consumo de oxígeno (VO_2) puede ser medido a través de una prueba de esfuerzo (3,4).

El ejercicio físico, se ha mostrado como un tratamiento eficaz y seguro para mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de los pacientes con IC (5,6), y de hecho la rehabilitación cardíaca basada en ejercicio físico está recomendada para pacientes con IC, en las principales Guías de Práctica Clínica (GPC) para el manejo de la IC con un grado de recomendación IA (1).

La mayoría de los estudios que analizaban la efectividad del ejercicio físico en la mejora de la capacidad de realizar ejercicio, se centraron en la afectación cardíaca como limitante del ejercicio y, por tanto, las variables de estudio eran principalmente variables que evaluaban la función cardíaca, o biomarcadores sanguíneos (7,8). Otros limitantes no cardíacos, como la disfunción vascular no han sido tan ampliamente estudiados, y pueden suponer un condicionante importante en la capacidad funcional de los pacientes (9, 10). De hecho, uno de los objetivos del tratamiento farmacológico de estos pacientes es regular la función vascular, con el uso de diuréticos y de vasodilatadores (11).

Aunque existen trabajos previos que analizaron la evidencia disponible sobre los efectos del ejercicio en la función vascular de pacientes con IC, estos son de años anteriores (12) o no recogen exclusivamente estudios con pacientes con IC (13), y no se centran exclusivamente en la franja de edad de los adultos mayores. Por ello se cree necesario realizar una revisión de la bibliografía actual, en la que se recojan estudios experimentales en los que se analice la efectividad del ejercicio físico sobre la función vascular en estos pacientes con IC.

Por otro lado, existen diferentes modalidades de ejercicio que pueden presentar diferencias en el efecto del tratamiento, y al igual que en otras variables como las relacionadas con la función cardiaca, en este caso los efectos de la modalidad aplicada pueden condicionar el resultado (14). Por ello, se debe determinar si unas modalidades de ejercicio son más beneficiosas que otras en la mejora de la función vascular, así como las dosis de ejercicio aplicadas. Además, no existe una metodología de evaluación de la función vascular que sea considerada el “Gold standard”, por ello también debe analizarse que herramientas de evaluación están siendo utilizadas en este tipo de estudios (10).

Estas son las principales hipótesis planteadas en este estudio:

- El ejercicio físico es una estrategia de tratamiento eficaz para mejorar la función vascular en pacientes con IC y, por tanto, para mejorar la capacidad de ejercicio.
- La combinación de diferentes modalidades de ejercicio, principalmente de ejercicio aeróbico y ejercicio de fuerza, aplicada a una intensidad de moderada a vigorosa, produce mejores resultados en la mejora de la función cardiaca que estas modalidades de ejercicio aplicadas de forma aislada y a una intensidad menor.
- La homogeneización de las mediciones utilizadas para evaluar la función vascular permite seleccionar los tratamientos más eficaces en la mejora de la función cardiaca.

Objetivos:

En base a las hipótesis planteadas estos son los objetivos de este estudio:

- Objetivo principal:
 - Evaluar la eficacia del ejercicio físico sobre la mejora de la función vascular en adultos mayores con IC.

- **Objetivos secundarios:**
 - Determinar qué modalidad de ejercicio produce mejores resultados en la mejora de la función vascular.
 - Analizar qué variables de función cardiaca son las más utilizadas en los estudios experimentales que evalúan los efectos del ejercicio sobre la función vascular en pacientes con IC.

METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión sistemática se han seguido las directrices de la última actualización de la declaración “Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) 2020 (15).

Los procesos de búsqueda bibliográfica, selección de artículos, extracción de datos y evaluación de los riesgos de sesgo fueron realizados por un único investigador (P.G.A).

Criterios de elegibilidad

Se consideraron elegibles aquellos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que cumplieren los siguientes requisitos:

- 1) Los participantes de dichos estudios eran adultos mayores (≥ 65 años) diagnosticados de insuficiencia cardiaca, clínicamente estabilizados.
- 2) Los estudios seleccionados incluían un grupo experimental que recibía una intervención basada en el ejercicio físico, en cualquiera de sus modalidades, de forma estructurada y planificada.
- 3) Se realizaba una comparación de esta intervención, con la intervención realizada sobre un grupo control, que recibía otra intervención de ejercicio a diferente dosis e intensidad, o las pautas habituales de actividad física y ejercicio administrados a estos pacientes, consistentes en recomendaciones generales sin supervisión.
- 4) Las variables principales consideradas en estos estudios eran variables de función vascular.

Se excluyeron aquellos estudios cuyos participantes tuvieran un diagnóstico de insuficiencia cardiaca no estabilizada clínicamente, portasen dispositivos automáticos implantables (DAI) o hubiesen recibido un trasplante de corazón, participantes que previamente ya realizasen

ejercicio de forma estructurada, o aquellos con alguna contraindicación para realizar ejercicio físico.

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Web of Science, Scopus y Cochrane Library en las fechas comprendidas entre el 9 de febrero de 2023 y el 25 de marzo de 2023. A parte de la búsqueda realizada en dichas bases de datos, se comprobaron las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados con la finalidad de encontrar artículos que no hubiesen aparecido en la búsqueda en las bases de datos.

Estrategia de búsqueda

Con el fin de encontrar estudios relevantes en la búsqueda en las bases de datos indicadas anteriormente se combinaron los siguientes términos: "heart failure", "endothelial function", "endothelial dysfunction", "vascular dysfunction", "vascular function", "arterial stiffness", "exercise", "training", "cardiac rehabilitation", "aged", "older adults", "elderly", "clinical trial" y "randomised clinical trial". La estrategia de búsqueda utilizada específicamente en cada base de datos se recoge en el Anexo 1.

Se utilizaron filtros para identificar ensayos clínicos, estudios realizados en humanos, estudios que incluyesen adultos >65 años, y estudios en inglés y/o en español. No se utilizaron restricciones de fecha en la búsqueda.

Proceso de selección

En el proceso de selección de estudios se utilizó el gestor bibliográfico EndNote, realizándose en primer lugar un cribado de los registros duplicados y posteriormente la gestión del resto de referencias bibliográficas. No se utilizó ninguna otra herramienta de automatización durante este proceso.

Tras la eliminación de los registros duplicados, se procedió a la lectura de los títulos y los resúmenes de todos los registros, eliminando todos aquellos que no cumpliesen los criterios de inclusión. Se excluyeron aquellos cuyo diseño de estudio no fuese el adecuado, los que considerasen una población de estudio inadecuada, los que no incluyesen una intervención basada en alguna modalidad de ejercicio físico comparada con una intervención realizada en el grupo control, o los que midiesen una variables de estudio no consideradas relevantes en esta revisión.

Por último, se leyeron los textos completos de aquellos registros que habían superado el cribado anterior, descartando aquellos que incumplieran alguno de los criterios de elegibilidad.

Proceso de extracción de datos

Se realizó la lectura exhaustiva del texto completo de cada uno de los artículos incluidos, así como de su material suplementario. Los datos considerados relevantes se recogieron en el documento “Características de los estudios” adjuntado en el Anexo 2. No se utilizaron herramientas de automatización en el proceso.

Lista de datos

De cada uno de los estudios seleccionados se extrajeron los siguientes datos:

Características de los participantes: número de participantes, grupos, edad media, sexo, diagnóstico y fenotipos de la enfermedad.

Metodología: diseño del estudio, criterios de inclusión y de exclusión, mediciones realizadas, fechas de las mediciones, duración de la intervención, y duración del período de seguimiento.

Intervención: modalidades de ejercicio de la intervención, duración, frecuencia e intensidad de cada intervención de ejercicio, características de la intervención del grupo control, y consideraciones especiales si las hubiese.

Variables: variables de estudio primarias y secundarias relacionadas con la función vascular, medidas antes y después de la intervención de ejercicio, así como en otros momentos del período seguimiento si se realizaron.

Notas: financiación, aprobación de comité/s de ética, conflicto de intereses.

Evaluación del riesgo de sesgo

En el análisis del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) incluidos se utilizó la herramienta de Excel RoB 2, desarrollada por la Biblioteca Cochrane (16), que evalúa el riesgo de sesgo en 5 dominios:

1. Proceso de asignación aleatoria.
2. Desviaciones en el tratamiento.
3. Falta de datos.
4. Medición del desenlace.
5. Selección de los resultados reportados.

Esta herramienta formula unas “preguntas de señalización” para cada uno de estos dominios, y ofrece 5 posibles respuestas a cada una de ellas: “Sí”, “Probablemente sí”, “No”, “Probablemente no” y “Sin información”. Según las respuestas obtenidas en cada dominio, la herramienta establece el riesgo de sesgo para ese dominio, y el riesgo de sesgo general del estudio considerando todos los dominios. Las categorías de riesgo de sesgo son: “Bajo”, “Dudoso” y “Alto”.

RESULTADOS

Selección de los estudios

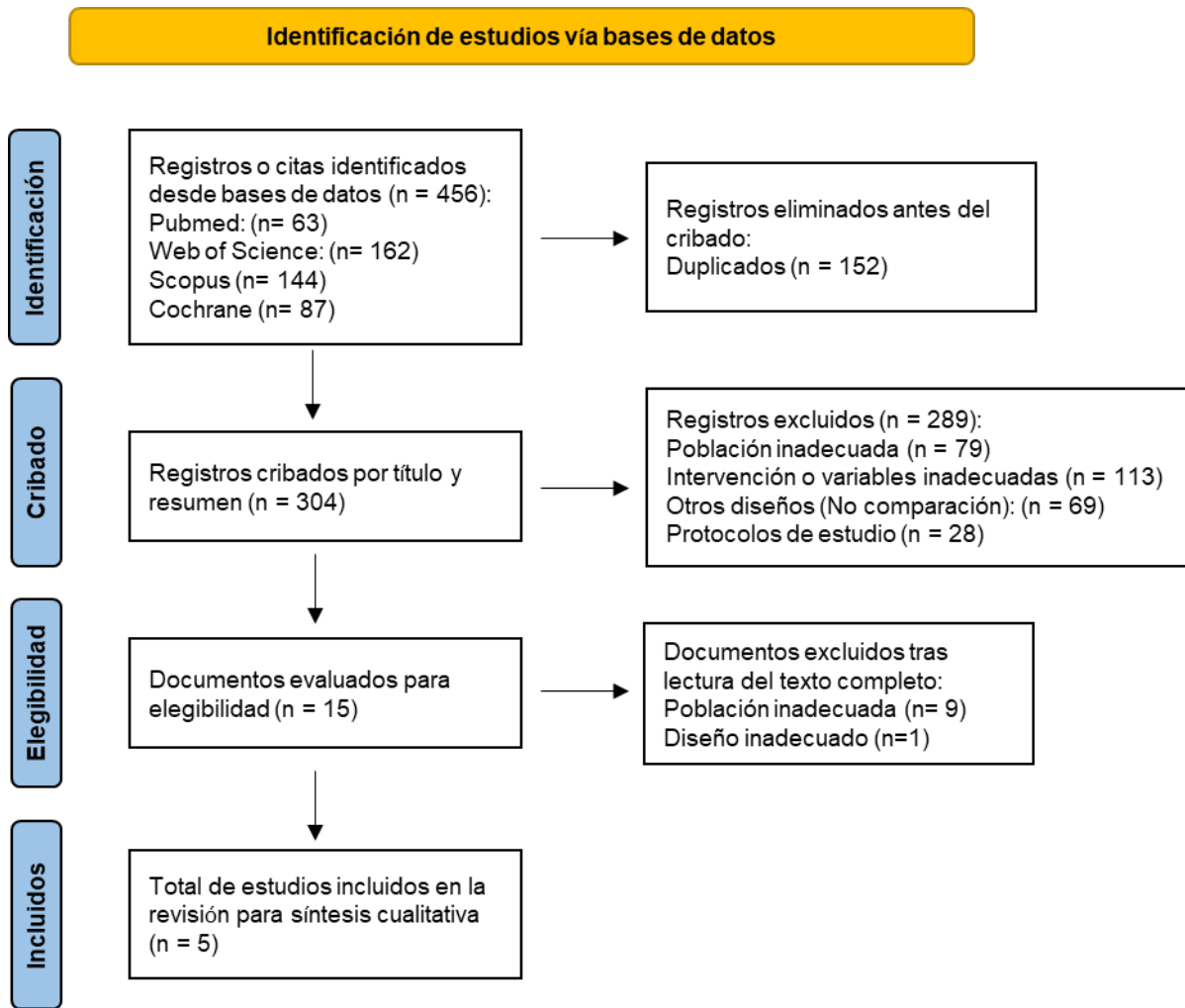
A través de la estrategia de búsqueda llevada a cabo en las diferentes bases de datos se encontró un total de 456 artículos. No se encontraron estudios elegibles a través de otras fuentes.

Tras eliminar los duplicados con el gestor bibliográfico Endnote, 304 registros resultaron elegibles para el siguiente paso del cribado. 288 artículos fueron excluidos tras la lectura del título y el resumen por los siguientes motivos:

- Población inadecuada (n = 79) (adultos < 65 años, con desfibriladores automáticos implantables, trasplante de corazón o con otras patologías, etc.).
- Intervención o variables inadecuadas (n = 113) (fármacos adicionales, no ejercicio estructurado y/o intervenciones diferentes a las consideradas).
- Otros diseños: (n = 69) (Estudios que no incluyen una comparación con un grupo control, revisiones, u otros).
- Protocolos de estudio (n = 28).

Por último, 10 registros fueron excluidos tras la lectura del texto completo puesto que, aunque cumplían la mayoría de los criterios de inclusión no cumplían alguno de ellos. En algunos casos la edad media de los participantes de dichos estudios era menor de 65 años (n= 8) (17-24), en otro estudio incluían pacientes con desfibriladores automáticos implantables (DAI) (n= 1) (25), mientras que en el caso del otro estudio la comparación de intervenciones no era adecuada (n= 1) (26). En la figura 1 se incluye el diagrama de flujo de la selección de los estudios.

Figura 1. Diagrama de flujo.



Características de los estudios

Finalmente, tras realizar la selección de estudios, se incluyeron cinco ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para su análisis (27-31). En la Tabla 1 se resumen las características de los participantes de los estudios incluidos.

Los estudios seleccionados incluyeron un número total de participantes de 223, siendo el rango de los tamaños muestrales de 19 a 80 participantes. La edad media de los participantes en los estudios incluidos fue mayor de 65 años, siendo 69 la edad media más baja (30) y 75 la edad media más alta (31). Todos los estudios incluyeron a participantes de los dos sexos en proporciones variables, sin embargo, considerando la globalidad de los participantes incluidos, 102 participantes eran hombres y 111 eran mujeres.

Todos ellos incluyeron adultos mayores con diagnóstico de IC clínicamente estabilizada, pero con distintos fenotipos de la enfermedad. Tres de ellos (27, 29 y 30) incluyeron a pacientes con

IC con Fracción de Eyección (FE) preservada, mientras que los dos restantes incluyeron a pacientes con IC con FE reducida (28, 31). Las características de los participantes en el momento de la evaluación inicial no presentaban diferencias estadísticamente significativas, excepto en el estudio de Kitzman y colaboradores (cols.), en el que había un consumo de betabloqueantes significativamente mayor en los participantes del grupo control (GC) (29).

En tres estudios los participantes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos (27, 28, 29), mientras que en dos estudios fueron asignados aleatoriamente en tres grupos (30, 31). En el estudio de Angadi y cols. (27) los participantes fueron asignados a un Grupo Intervención (GI) que recibió programa de Entrenamiento Interválico de Alta Intensidad (HIIT, por sus siglas en inglés), o a otro GI que recibió un programa de Ejercicio Aeróbico Continuo de Moderada Intensidad (MI-ACT o MCT, por sus siglas en inglés). En el estudio de Chen y cols. los participantes también fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos, en los que unos recibieron ejercicios sencillos en la cama (GC) mientras que otros recibieron un programa estructurado de ejercicios de rehabilitación (GI) (28). Tanto el estudio de Sowa y cols. (30) como el estudio de Wisloff y cols. (31) incluyeron tres grupos, dos GI que recibieron un programa de HIIT o un programa de MCT, respectivamente, y un GC, que en ambos casos recibían recomendaciones generales de actividad física. En el estudio de Wisloff y cols. el GC recibió una sesión supervisada de ejercicio cada 3 semanas durante la intervención.

Las intervenciones de ejercicio realizadas en los diferentes ensayos clínicos fueron muy heterogéneas, con una duración y una intensidad de los programas de ejercicio muy variables. La intervención supervisada de menor duración se realizó durante 4 semanas (27), mientras que las demás tuvieron una duración de 12 semanas (28, 30 y 31) y otra de 16 semanas (29). Una de las intervenciones supervisadas de 12 semanas se continuó de un programa de ejercicio domiciliario de 9 meses (30). Con respecto a la intensidad de los programas, tres estudios incluyeron intervenciones de HIIT, con 4 intervalos de alta intensidad de una intensidad de entre 80-95% de la Frecuencia Cardíaca Pico (FC_{pico}) (27,31) o del 80-90% de la Frecuencia Cardíaca de Reserva (FCR) (30), obtenidas ambas en una prueba de esfuerzo. Estos intervalos de alta intensidad iban precedidos de una fase de calentamiento de intensidad baja a moderada, e iban intercalados con intervalos de recuperación activa realizados también a intensidad ligera-moderada (20-50%FCR o 50-70% FC_{pico}), y continuados de unos minutos de vuelta a la calma a intensidad ligera a moderada.

Todos los estudios incluidos consideraron entre sus variables principales alguna variable de función vascular, aunque las herramientas de evaluación fueron muy variadas. Tres de los

Tabla 1

Características de los participantes.

Referencia	Estudio	N	Grupo	Edad	Sexo	Diagnóstico
Angadi et al (27)	ECA	n= 19 P= 4	n= 9 GI (HIIT)	69±6,1	M (n= 8) F (n= 1)	ICFEp
			n= 6 GI (MI-ACT)	71,5±11,7	M (n= 4) F (n= 2)	
Chen et al (28)	ECA	n= 80	n= 40 GI	70,4±2,15	M (n= 24) F (n= 16)	ICFEr
			n= 40 GC	69,28±2,34	M (n= 22) F (n= 18)	
Kitzman et al (29)	ECA	n= 63	n= 32 GI (ET)	70±7	F (72%)	ICFEp
			n= 31 GC (CT)	70±7	F (80%)	
Sowa et al (30)	ECA	n= 34	n= 10 GI (HIIT)	72±2	M (n= 2(20%)) F (n= 8(80%))	ICFEp
			n= 14 GI (MCT)	71±2	M (n= 5(36%)) F (n= 9(64%))	
			n= 10 GC	71±3	M (n= 2(20%)) F (n= 8(80%))	
Wisløff et al (31)	ECA	n= 27	n= 9 GI (AIT)	76,5±9	M (n= 7) F (n= 2)	ICFEr
			n= 9 GI (MCT)	74,4±12	M (n= 7) F (n= 2)	
			n= 9 GC	75,5±13	M (n= 6) F (n= 3)	

ECA= Ensayo Clínico Aleatorizado, P= Pérdidas, GI= Grupo Intervención, GC= Grupo Control, HIIT= "High-Intensity Interval Training" (Entrenamiento Interválico de Alta Intensidad), MI-ACT= "Moderate-Intensity Aerobic Continuous Training" (Entrenamiento Aeróbico Continuo de Moderada Intensidad), M= Masculino, F= Femenino, ICFEp= Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección preservada, ICFEr= Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección reducida, ET= "Endurance Training" (Ejercicio de Resistencia), CT= Control, MCT= "Moderate-intensity Continuous Training" (Entrenamiento Continuo de Moderada Intensidad), AIT= "Aerobic Interval Training" (Entrenamiento Aeróbico Interválico).

Valores expresados en media± desviación estándar (DE) o en %.

estudios incluidos (27, 29 y 31) evaluaron la Dilatación de la arteria humeral mediada por flujo (FMD), una medición no invasiva de la capacidad de la arteria humeral de dilatarse y posiblemente el método más utilizado en la evaluación de la función endotelial, que se realiza con ecografía (12, 32). Otros estudios evaluaron diversos biomarcadores de función vascular/endotelial. En el estudio de Chen y cols. se evaluaron la viabilidad celular de las células progenitoras endoteliales (EPC, por sus siglas en inglés), los niveles de ARNm y proteína Cinas

PI3 (PI3K), de proteína cinasa B (AKT), de Óxido Nítrico Sintasa (eNOS) y de Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (28). En el estudio de Sowa y cols. evaluaron el efecto del ejercicio de diferentes modalidades sobre la función de las enzimas Óxido Nítrico Sintasa (eNOS) y de la enzima Paraoxonasa 1 (PON1). Todos ellos desempeñan un rol importante en la función endotelial, principalmente en la biodisponibilidad de Óxido Nítrico (NO, por sus siglas en inglés) (28,30). En el caso de la eNOS, su fosforilación favorece la biodisponibilidad de NO y puede producirse en diferentes formas (Ser, treonina, etc.). Puede ser activada a través de diferentes mecanismos, y uno de ellos es la activación por Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL, High Density Lipoprotein). La PON1, es una enzima responsable de la actividad antioxidante de las HDL. También evaluaron los niveles séricos de Sustancias Reactivas al Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) en los diferentes grupos, como biomarcador de estrés oxidativo (30).

En la Tabla 2 se incluye un resumen de las intervenciones realizadas en los diferentes estudios incluidos y las variables medidas en las diferentes evaluaciones. Además, en el documento “Características de los estudios” se recopilan los datos principales de cada estudio.

Riesgo de sesgo en los estudios

El riesgo de sesgo general de los estudios fue dudoso para tres de los estudios incluidos (27, 30 y 31), mientras que fue considerado alto para los dos restantes (28,29).

Uno de los dominios valorados con mayor riesgo fue el “Proceso de aleatorización” puesto que ningún estudio, excepto el de Wisloff y cols., describió como se realizó este proceso, ni cómo se notificó a los participantes su asignación. Además, en el estudio de Kitzman y cols. (29) hubo una diferencia estadísticamente significativa en el consumo de betabloqueantes entre los participantes de ambos grupos en la evaluación inicial.

En dos estudios (28,29), el riesgo de sesgo fue considerado alto para el dominio “Falta de datos” puesto que uno de ellos tuvo una pérdida considerable de participantes del GI para la evaluación de los resultados (29), y en el otro estudio no se describe de forma clara que todos los datos de los participantes hayan sido evaluados (28).

Para el dominio de “Selección de los resultados reportados”, el riesgo de sesgo en todos los estudios fue considerado dudoso, puesto que ninguno de los estudios indicó que el análisis de los datos se había realizado en base a un protocolo de estudio previamente realizado.

Tabla 2		Características de las intervenciones				
Referencia	Grupo	Duración	Sesiones	Descripción	Evaluaciones	Medidas de resultados
Angadi 2015	GI (HIIT)	4 sem.	3ses/sem	C: 10min 50% FCpico, VC: 5 min 50%FCpico 4 x 2-4min x 80-95%FCpico, R: 4 x 3min x 50%FCpico +AF habitual	Inicial 4 sem	FMD, VO2pico
	GI (MCT)	4 sem.	3ses/sem	C: 10min 50% FCpico, VC: 5 min 50%FCpico 15-30 min x 60-70%FCpico +Actividad Física habitual		
Chen 2021				1ª fase: Ej.Rehabilitación + caminatas 350-700m x 3-4 veces/día Progresión: C:100-250 m + caminata 350-1050 m x 1-2 v/día.	Inicial 12 sem	EPC, PI3K, AKT, eNOS y VEGF
	GI	12 sem.	3-5 ses/sem	2ª fase: caminar 250-500m/vez pasillo + escaleras con ayuda x 1-2 v/día. Progresión: C: 500-1000m, caminar 1400-2800 m x 1-2 v/día.		
	GC	12 sem.	3-5 ses/sem	Ej. Rehabilitación + caminar libremente 30-60 min/día Ej. Simples RHB cama		
Kitzman 2013	GI (ET)	16 sem.	3ses/sem	C: 10min 40-50%FCR, VC: 10 min ≥20min, ≤70%FCR caminar/cicloergómetro + 10min ergómetro brazos	Inicial 8 sem	FMD, Distensibilidad carotidea, VO2pico
	GC	16 sem.	3ses/sem	No ejercicio	16 sem	
Sowa 2022	GI (HIIT)	3meses (12 sem)	3 ses/sem	C: 10min 30-50% FCR INT: 4 x 4min x 80-90%FCR, R: 4 x 3min x 20-50%FCR. Total: 38 min.	Inicial 6 semanas*	eNOS, PON1, TBARS, VO2 pico*
	GI (MCT)	Supervisadas	5 ses/sem	35-50%FCR, 40 min/sesión	3 meses	
	GC	9 meses domicilio		Recomendaciones de ejercicio físico	12 meses.	
Wisloff 2007	GI (AIT)	12 sem	3 ses/sem	C: 10min 60-70%FCpico; Tapiz rodante inclinado INT: 4 x 4min x 90-95% FCpico, R: 4 x 3min x 50-70%FCpico. Total: 38 min.	Inicial 12 sem	VO2 pico, FMD, Biomarcadores
	GI (MCT)	12 sem	3 ses/sem	47 min Caminar 70-75% FCpico		sanguíneos.
	GC	12 sem		Recomendaciones ejercicio físico + 1 sesión cada 3 sem MCT		

HIIT= Entrenamiento Interválico de Alta Intensidad, C= Calentamiento, FCpico= Frecuencia Cardíaca pico, VC= Vuelta a la Calma, R= Recuperación, FMD= Dilatación de la arteria humeral mediada por flujo, VO2pico= Consumo de Oxígeno pico, FE= Fracción de Eyección, MCT= Entrenamiento Continuo de Moderada Intensidad, EPC= Células Progenitoras Endoteliales, PI3K= Cinasa PI3, AKT= Proteína cinasa B, eNOS= enzimas Óxido Nítrico Sintasa, VEGF= Factor de crecimiento endotelial vascular, ET= Ejercicio de Resistencia, FCR= Frecuencia Cardíaca de Reserva, PON1= enzima Paraoxonasa 1, TBARS= Sustancias Reactivas al Ácido Tiobarbitúrico, AIT= Entrenamiento Aeróbico Interválico.

En la Figura 2, se resume el riesgo de sesgo general de los estudios y para cada uno de los dominios considerados en la herramienta ROB 2.

	D1	D2	D3	D4	D5	General		
Angadi 2015	!	+	+	+	!	!	+	Riesgo bajo
Chen 2021	!	+	-	+	!	-	!	Riesgo dudoso
Kitzman 2013	!	+	-	+	!	-	-	Riesgo alto
Sowa 2022	!	!	+	+	!	!	!	
Wisloff 2007	+	+	+	+	!	!	!	
							D1	Proceso de aleatorización
							D2	Desviaciones en el tratamiento
							D3	Falta de datos
							D4	Medición del desenlace
							D5	Selección de los resultados reportados

Figura 2. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo en los ensayos clínicos no aleatorizados incluidos.

Resultados de los estudios

Estos fueron los resultados individuales de los estudios incluidos con las diferentes intervenciones realizadas en cada uno de ellos. En la Tabla 3 se recoge el resumen de estos.

En el estudio de Angadi y cols. no hubo diferencias estadísticamente significativas para la variable principal de función endotelial (FMD), en ninguno de los dos grupos (HIIT: Pre $6,9 \pm 3,7\%$, Post $7,0 \pm 4,2\%$) (MI-ACT: Pre $8,1 \pm 4,1\%$, Post $3,4 \pm 3,6\%$), ni en la EF (HIIT: Pre 65 ± 5 , Post 63 ± 6 . $P=0,30$) (MI-ACT: Pre 66 ± 4 , Post 61 ± 5 . $P=0,08$). Sin embargo, el $VO_{2\text{pico}}$ se incrementó significativamente sólo en el grupo HIIT (de $19,2 \pm 5,2$ a $21 \pm 5,2$ $\text{ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$. $P=0,04$) (27).

En el estudio de Chen y cols. la viabilidad celular, la proliferación y la invasión celulares de los EPC, así como los niveles de proteínas y de ARNm PI3K, AKT, eNOS y VEGF fueron significativamente mayores en el GI que en el grupo control ($p < 0,005$). La viabilidad celular relativa fue de $119,63 \pm 4,38\%$ en el GI frente al $100 \pm 3,98\%$ en el GC, el número de formación de clones (proliferación celular) en el GI fue de $102,57 \pm 21,69$ mientras que en el GC fue de $43,57 \pm 10,54$, y el número de células invasivas en el GI fue de $54,85 \pm 14,97$ por $19,57 \pm 4,36$ en el GC (28).

En el estudio de Kitzman y cols. no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos después de la intervención siendo el valor final de la FMD en el GI (ET) de $3,8 \pm 3\%$ y en el GC(CT) de $4,3 \pm 3,5\%$ ($p=0,88$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas para esta variable entre los participantes del mismo grupo entre la evaluación inicial y la final (29).

En el estudio de Sowa y cols. tan solo el GI HIIT mostró un aumento de la fosforilación de eNOS en residuos Ser (una de sus formas), tras 3 meses de ejercicio supervisado. Sin embargo, este incremento no fue apreciable 9 meses después cuando el programa de ejercicio, siguiendo el mismo protocolo, se realizó de forma autónoma no supervisada. Además, se analizó si había una correlación entre este aumento de la fosforilación de eNOS y la capacidad de ejercicio, medida

con el VO₂pico, y observaron que, aunque no existió una relación lineal directa sí que existía una tendencia ($r= 0,635$, $P= 0,07$). También observaron un incremento significativo de la PON1 a nivel de la HDL aislada de 1,43 puntos con respecto a la valoración inicial ($P<0,01$) y a nivel sérico de 1.12 puntos ($p<0,05$) en GI HIIT tras 12 meses de la intervención, y una reducción significativa de TBARS en el GI HIIT a los 3 meses del 17% ($p<0,05$) y a los 12 meses de un 24% ($p<0,001$) con respecto a la evaluación inicial. Además, encontraron una correlación inversa significativa entre los cambios en los niveles de la PON1 y los de las TBARS ($r= -0,61$, $p<0,05$) (30).

En el estudio de Wisloff y cols. en el GI AIT se encontró una mejora significativa en la FMD con respecto al GC y al GI MCT ($p<0,01$), y también una mejora en el GI MCT con respecto al GC ($p<0,01$). La capacidad de ejercicio mejoró de forma significativa con respecto a la valoración inicial en el GI AIT en un 46% ($p<0,001$) y en un 14% en el GI MCT ($p<0,01$). Además, hubo una correlación entre esta mejora de la FMD y la mejora de la capacidad aeróbica ($R= 0,69$, $p<0,05$). En este estudio también analizaron biomarcadores sanguíneos relacionados con la biodisponibilidad de NO y que, por tanto, repercuten en la función endotelial y observaron que los participantes del GI AIT mejoraron su estado antioxidante un 15% con respecto a la evaluación inicial ($p=0,02$). También observaron que los niveles plasmáticos de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL, por sus siglas en inglés) disminuyeron de forma significativa en el GI AIT ($p=0,03$). Estos hallazgos se consideraron relevantes por la relación establecida entre los niveles de LDL, el estado antioxidante y la reducción en la biodisponibilidad de NO (31). En este estudio encontraron una correlación directa significativa entre la mejora de la FMD y la mejora del estado antioxidante ($R= 0,67$, $p<0,01$). También se observó una tendencia al incremento de los niveles de HDL en plasma en el GI AIT tras la intervención (Pre: $1,2\pm 0,4$, Post: $1,3\pm 0,3$ mmol/L. $p=0,20$).

En la Tabla 3 se resumen los resultados de las diferentes intervenciones sobre las variables consideradas relevantes para los objetivos de esta revisión y las pruebas estadísticas utilizadas en cada caso para los contrastes de hipótesis.

Tabla 3 | Resumen de los resultados de los estudios.

Referencia	Medidas de resultados	Resultados
Angadi 2015	FMD, VO _{2pico}	No hubo diferencias estadísticamente significativas en los grupos al finalizar el tratamiento para la FMD. ↑VO _{2pico} significativo en el grupo HIIT (p= 0,04) (Prueba t para muestras emparejadas).
Chen 2021	EPC,PI3K, AKT, eNOS y VEGF	Viabilidad celular, proliferación e invasión celulares EPC, niveles de PI3K, AKT, eNOS y VEGF significativamente mayores en el GI (p<0,005) (Pruebas t para variables cuantitativas y prueba x ² para variables cualitativas)
Kitzman 2013	FMD, Distensibilidad carotídea, VO _{2pico}	No diferencias estadísticamente significativas entre grupos para la FMD al final de la intervención (p= 0,88*), ni para la distensibilidad carotídea (*Análisis de covarianza para muestras repetidas). El VO _{2pico} fue significativamente mayor en el GI que en el GC (p<0,0001) (ANOVA).
Sowa 2022	eNOS, PON1, TBARS, VO _{2pico}	↑fosforilación de eNOS en GI HIIT a los 3 meses Tendencia correlación fosforilación eNOS y ↑VO _{2pico} (r=0,635, p=0,07). ↑ actividad PON1 a los 12 meses en GI HIIT. HDL aislada 1,43 puntos (p<0,01) *, Sérico 1,12 puntos (p<0,05) *. ↓niveles TBARS 17% a los 3 meses (p<0,05) y 24% a los 12 meses (p<0,001) en GI HIIT. (*ANOVA para muestras repetidas)
Wisloff 2007	FMD, VO _{2pico} , biomarcadores sanguíneos.	↑ FMD AIT vs MCT y GC (p<0,01) y MCT vs GC (p<0,01) (Prueba Kruskal Wallis). ↑ VO _{2pico} AIT 46% (p<0,001), MCT 14% (p<0,01) (ANOVA). ↑ VO _{2pico} AIT vs MCT y CG (p<0,01) (Prueba Kruskal Wallis) Correlación FMD y ↑ VO _{2pico} (R= 0,69, p<0,05). AIT: ↑15% Estado antioxidante (p=0,02), ↓LDL (p=0,03)

FMD= Dilatación de la arteria humeral mediada por flujo, VO_{2pico}= Consumo de oxígeno pico, HIIT= Entrenamiento Interválico de Alta Intensidad, EPC= Células Progenitoras Endoteliales, PI3K= Cinasa PI3, AKT= Proteína cinasa B, eNOS= enzimas Óxido Nítrico Sintasa, VEGF= Factor de crecimiento endotelial vascular, PON1= enzima Paraoxonasa 1, TBARS= Sustancias Reactivas al Ácido Tiobarbitúrico, AIT= Entrenamiento Aeróbico Interválico, MCT= Entrenamiento Continuo de Moderada Intensidad

DISCUSIÓN

Siendo el objetivo principal del estudio evaluar si el ejercicio físico producía una mejora de la función vascular en adultos mayores diagnosticados de IC, el análisis de los estudios incluidos nos aporta resultados diversos.

El ejercicio físico mostró una mejora significativa de la función vascular, medida con la FMD, en pacientes diagnosticados de IC en el estudio pionero de Wisloff y cols. Este incluyó dos grupos que recibieron modalidades de ejercicio diferentes (uno MCT y otro AIT), y ambos mejoraron la FMD, aunque esta diferencia fue significativamente mayor en el grupo que recibió AIT. Además, este grupo también mostró un incremento significativo del estado antioxidante y una reducción de los niveles plasmáticos de LDL al finalizar la intervención, que favorecen la biodisponibilidad de NO (). Sin embargo, este estudio se realizó con un tamaño muestral reducido, con mayoría de participantes de sexo masculino, y con pacientes con una FE reducida.

Estos dos últimos aspectos, sexo y fenotipo de IC, han sido señalados en otros estudios como factores que pueden condicionar la respuesta vascular al ejercicio. En el estudio de Kitzman y cols. evaluaron los efectos del ejercicio aeróbico continuo de moderada intensidad sobre la función vascular, medida también con la FMD. En este caso no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el GI y el GC, que no recibía una intervención de ejercicio físico estructurada, ni entre la evaluación inicial y la final del GI. Dos de las razones por las que los autores de este estudio consideraron que no hubo mejorías significativas fueron los aspectos anteriormente citados, el sexo y el fenotipo de la IC, ya que incluyeron participantes mayoritariamente de sexo femenino, y con ICfEp. En este estudio señalan varios estudios que analizaron los efectos del ejercicio sobre la función vascular y que mostraron que en las mujeres no se produjeron cambios relevantes pese a los diferentes niveles de ejercicio físico, incluso en un estudio que incluía mujeres mayores deportistas de alto rendimiento (33,34). En este estudio aluden también a las diferencias mostradas en diversos estudios sobre la respuesta vascular en sujetos con ICfEp, a diferencia de la ICfEr. Por último, cabe destacar que en este estudio excluyeron a participantes que tuviesen aterosclerosis, por considerarlo un factor confusor, por lo que señalaron que probablemente el nivel basal de FMD estaría menos disminuido que en otros estudios que sí que los incluyeron. Una de las limitaciones principales de este estudio fue la pérdida de varios participantes en el GI, que no completaron la evaluación final.

Otro aspecto que se repite en la discusión de los diferentes estudios incluidos es la intensidad del ejercicio, siendo señalada esta como una de las posibles razones por las que no se produjeron efectos significativos en el estudio de Kitzman y cols. En este estudio realizaron una intervención de una duración de 16 semanas, pero a una intensidad moderada de hasta un 70% de la FCR. Sin embargo, tanto el estudio de Wisloff y cols. como el estudio de Sowa y cols. que incluyeron intervenciones con ejercicio interválico de alta intensidad (HIIT) sí que mostraron mejorías estadísticamente significativas en variables de función endotelial. En el estudio de Sowa y cols. observaron como el GI que recibió 3 sesiones semanales supervisadas de HIIT durante 12 semanas consiguió mejoras en la función endotelial medidas con diversos biomarcadores sanguíneos relacionados con la biodisponibilidad de NO, con el estado antioxidante y con el estrés oxidativo. En el estudio de Wisloff y cols. también evaluaron los efectos sobre algunos de estos biomarcadores, consiguiendo mejoras significativas. Además, en el caso de ambos estudios, estas mejoras en los niveles séricos de estas sustancias correlacionaron con una mejora de la capacidad de ejercicio de los participantes de los GI. No obstante, en el estudio de Sowa y cols. no midieron la FMD, lo que podría haber aportado más información sobre los efectos del ejercicio sobre esta variable de función endotelial.

Sin embargo, los efectos obtenidos en el estudio de Sowa y cols. no se mantuvieron en los meses siguientes a la intervención supervisada de 12 semanas, cuando los participantes de este grupo realizaron el mismo protocolo, pero de forma autónoma, no consiguiendo un cumplimiento del programa de ejercicio. Esto señala la importancia de conseguir una adherencia adecuada con las estrategias necesarias, y coincide con la evidencia más reciente. En los últimos años los estudios han mostrado que las intervenciones de ejercicio que incluían una intensidad mayor y realizaban estrategias para mejorar la adherencia a largo plazo (p.ej. aplicaciones móviles, programas híbridos supervisados y domiciliarios, etc.) han mostrado mayores beneficios sobre la capacidad de ejercicio, mejorando los diferentes limitantes (35). Otras modalidades de ejercicio que se sugiere que podrían mejorar los limitantes del ejercicio periféricos vasculares y/o musculoesqueléticos es el ejercicio de fuerza (35), o el entrenamiento de la musculatura inspiratoria (36) pero no se ha identificado ningún estudio que los contemplase para incluirlo en esta revisión.

Chen y cols. también observaron efectos significativos positivos de un programa de rehabilitación con ejercicio físico en pacientes con IC sobre diferentes biomarcadores de función endotelial. Lo más destacable es que los participantes eran adultos mayores de edad avanzada, por lo que se debe considerar el potencial rehabilitador de los pacientes de edad avanzada que ocupan un porcentaje elevado de los pacientes con IC. Este resultado se alinea con los hallazgos de un estudio de 2016 en el que precisamente se evaluaba los efectos del ejercicio sobre la función vascular en adultos mayores de 65 y en adultos más jóvenes, señalando que los beneficios del ejercicio sobre la función vascular no se alteraban en adultos mayores con IC (37).

Por último, en el estudio de Angadi y cols. pese a que incluyeron un GI que recibió HIIT no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la FMD en pacientes con ICfEp. Las razones comentadas por sus autores se relacionan con las dadas por los estudios citados anteriormente, como son la inclusión de pacientes con el fenotipo de ICfEp, con una intensidad de ejercicio alta, pero con una duración baja de 4 semanas, con una muestra de participantes reducida que además presentaban unos niveles basales de FMD no limitada.

Podemos decir que los resultados obtenidos en los estudios incluidos son muy dispares, posiblemente debido a las limitaciones de esta revisión, con un número de estudios reducido, con tamaños muestrales pequeños y con mucha heterogeneidad de las intervenciones incluidas y de las medidas de los resultados. Esto se suma a las limitaciones metodológicas de los diferentes estudios incluidos. Por otro lado, la principal fortaleza de este estudio es el hecho de haber centrado el foco en los adultos mayores con IC, ya que son un perfil de la población con

una alta prevalencia de esta enfermedad y pese a ello, no existían estudios que tuviesen los mismos objetivos de esta revisión. Por tanto, aunque los resultados de algún estudio resulten prometedores, la disparidad de los resultados no nos permite sacar conclusiones claras en torno a los objetivos de la revisión que sean extrapolables ni puedan ser generalizadas.

CONCLUSIONES

Por todo ello, no podemos afirmar con total certeza que el ejercicio sea una herramienta efectiva en la mejora de la función endotelial en adultos mayores diagnosticados de Insuficiencia cardiaca. Por otro lado, a pesar de que algunas intervenciones que incluían ejercicio aeróbico de alta intensidad hayan mostrado resultados favorables, no tenemos datos concluyentes por lo que tampoco podemos determinar que esta intervención sea superior a otra en la mejora de la función endotelial. Con respecto a las variables de estudio, la medición de la FMD y de los diversos biomarcadores sanguíneos relacionados con la función endotelial parecen útiles para evaluar la función vascular y parece ser que se correlacionan con los cambios en la capacidad de ejercicio, pero hacen falta más estudios que lo confirmen y protocolos de estandarización.

Se proponen como futuras líneas de investigación la realización de intervenciones con ejercicio físico en pacientes con IC, considerando las diferentes características de los participantes nombradas anteriormente como el sexo o el fenotipo de la enfermedad, con dosis de ejercicio mayores (frecuencia, duración e intensidad), incluyendo otras modalidades como el ejercicio de fuerza, y con unas herramientas de medición sistematizadas.

MÁS INFORMACIÓN

Registro y protocolo:

Esta revisión no ha sido incluida en ningún registro, ni se ha redactado un protocolo previo a su realización.

Apoyo:

No se ha recibido ningún soporte económico para la realización de esta revisión.

Conflicto de intereses competitivos:

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Disponibilidad de datos, código y otros materiales:

El contenido de esta revisión sistemática y el material suplementario añadido en los Anexos I-II están disponibles para ser consultados en el repositorio de la Universitat Rovira i Virgili.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
2. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Jan;75(1):31-38.
3. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 7;73(17):2209-2225.
4. Pandey A, Shah SJ, Butler J, Kellogg DL Jr, Lewis GD, Forman DE et al. Exercise Intolerance in Older Adults With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Sep 14;78(11):1166-1187.
5. Gomes Neto M, Durães AR, Conceição LSR, Saquetto MB, Ellingsen Ø, Carvalho VO. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018 Jun 15;261:134-141.
6. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O et al. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure: Individual Participant Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 2;73(12):1430-1443.
7. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015 Jan;8(1):33-40.
8. Edwards JJ, O'Driscoll JM. Exercise Training in Heart failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med Open*. 2022 Jun 8;8(1):76.
9. Upadhyia B, Haykowsky MJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. *J Geriatr Cardiol*. 2015 May;12(3):294-304.
10. Kitzman DW, Haykowsky MJ. Vascular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2016 Jan;22(1):12-6.
11. Abbate A, Van Tassel BW, Canada JM, Dixon DL, Arena RA, Biondi-Zoccai G. Pharmacologic and surgical interventions to improve functional capacity in heart failure. *Heart Fail Clin* 2015;11:117–24.

12. Pearson MJ, Smart NA. Effect of exercise training on endothelial function in heart failure patients: A systematic review meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017 Mar 15;231:234-243.
13. Pattyn N, Beulque R, Cornelissen V. Aerobic Interval vs. Continuous Training in Patients with Coronary Artery Disease or Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis with a Focus on Secondary Outcomes. *Sports Med.* 2018 May;48(5):1189-1205.
14. Edwards J, Shanmugam N, Ray R, Jouhra F, Mancio J, Wiles J et al. Exercise Mode in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med Open.* 2023 Jan 9;9(1):3.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71.
16. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019 Aug 28;366:l4898.
17. Erbs S, Höllriegel R, Linke A, Beck EB, Adams V, Gielen S et al. Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. *Circ Heart Fail.* 2010 Jul;3(4):486-94.
18. Giannattasio C, Achilli F, Grappiolo A, Failla M, Meles E, Gentile G et al. Radial artery flow-mediated dilatation in heart failure patients: effects of pharmacological and nonpharmacological treatment. *Hypertension.* 2001 Dec 1;38(6):1451-5.
19. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA.* 2000 Jun 21;283(23):3095-101.
20. Kobayashi N, Tsuruya Y, Iwasawa T, Ikeda N, Hashimoto S, Yasu T et al. Exercise training in patients with chronic heart failure improves endothelial function predominantly in the trained extremities. *Circ J.* 2003 Jun;67(6):505-10.
21. Kourek C, Alshamari M, Mitsiou G, Psarra K, Delis D, Linardatou V et al. The acute and long-term effects of a cardiac rehabilitation program on endothelial progenitor cells in chronic heart failure patients: Comparing two different exercise training protocols. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Dec 24; 32:100702.
22. Linke A, Schoene N, Gielen S, Hofer J, Erbs S, Schuler G et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Feb;37(2):392-7.
23. Munch GW, Rosenmeier JB, Petersen M, Rinnov AR, Iepsen UW, Pedersen BK et al. Comparative Effectiveness of Low-Volume Time-Efficient Resistance Training Versus

- Endurance Training in Patients With Heart Failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018 May;38(3):175-181.
24. Van Craenenbroeck EM, Hoymans VY, Beckers PJ, Possemiers NM, Wuyts K, Paelinck BP et al. Exercise training improves function of circulating angiogenic cells in patients with chronic heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2010 Sep;105(5):665-76.
 25. Prescott E, Hjarde-Hansen R, Dela F, Ørkild B, Teisner AS, Nielsen H. Effects of a 14-month low-cost maintenance training program in patients with chronic systolic heart failure: a randomized study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Aug;16(4):430-7.
 26. Tanaka S, Sanuki Y, Ozumi K, Harada T, Tasaki H. Heart failure with preserved vs reduced ejection fraction following cardiac rehabilitation: impact of endothelial function. *Heart Vessels*. 2018 Aug;33(8):886-892.
 27. 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):753-8.
 28. Chen J, Gu S, Song Y, Ji X, Zeng W, Wang X et al. The impact of cardiomotor rehabilitation on endothelial function in elderly patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Nov 1;21(1):524.
 29. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 13;62(7):584-92.
 30. Sowa PW, Winzer EB, Hommel J, Männel A, van Craenenbroeck EM, Wisløff U et al. Impact of different training modalities on high-density lipoprotein function in HFpEF patients: a substudy of the OptimEx trial. *ESC Heart Fail*. 2022 Oct;9(5):3019-3030.
 31. 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):3086-94.
 32. Vizzardi E, Gavazzoni M, Della Pina P, Bonadei I, Regazzoni V, Sciatti E, Trichaki E, Raddino R, Metra M. Noninvasive assessment of endothelial function: the classic methods and the new peripheral arterial tonometry. *J Investig Med*. 2014 Aug;62(6):856-64.
 33. Pierce GL, Eskurza I, Walker AE, Fay TN, Seals DR. Sex-specific effects of habitual aerobic exercise on brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged and older adults. *Clin Sci (Lond)*. 2011 Jan;120(1):13-23.
 34. DeVan AE, Seals DR. Vascular health in the ageing athlete. *Exp Physiol*. 2012 Mar;97(3):305-10.

35. Sachdev V, Sharma K, Keteyian SJ, Alcain CF, Desvigne-Nickens P, Fleg JL et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and American College of Cardiology. Supervised Exercise Training for Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2023 Apr 18;147(16):e699-e715.
36. Palau P, Domínguez E, López L, Ramón JM, Heredia R, González J et al. Inspiratory Muscle Training and Functional Electrical Stimulation for Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TRAINING-HF Trial. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Apr;72(4):288-297.
37. Sandri M, Viehmann M, Adams V, Rabald K, Mangner N, Höllriegel R et al. Chronic heart failure and aging - effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Mar;23(4):349-58.

ANEXOS

- Anexo 1. Estrategia de búsqueda.

Pubmed:

("heart failure"[MeSH Terms]) AND ("endothelial function" OR "endothelial dysfunction" OR "vascular dysfunction" OR "vascular function" OR "arterial stiffness") AND ("exercise" OR "exercise therapy" OR "training" OR "cardiac rehabilitation" OR "physical activity") AND ("aged"[MeSH Terms] OR older adults OR elderly)

Filtros: "Clinical Trial" + "Aged: 65+ year"s + "Humans". 63 resultados.

Web Of Science:

"Heart Failure" AND "endothelial function" OR "endothelial dysfunction" OR "vascular dysfunction" OR "vascular function" OR "arterial stiffness" AND "exercise" OR "exercise therapy" OR "training" OR "cardiac rehabilitation" OR "physical activity" AND "aged" OR "older adults" OR "elderly" AND "randomised controlled trial" OR "clinical trial" OR "trial"

Filtros: "English" + "Humans". 144 resultados

Cochrane:

#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	12391
#2	"vascular dysfunction"	484
#3	"vascular function"	2434
#4	"endothelial function"	6824
#5	"endothelial dysfunction"	3714
#6	"arterial stiffness"	3230
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	12670
#8	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees	32970
#9	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees	18540
#10	MeSH descriptor: [Cardiac Rehabilitation] explode all trees	444
#11	"training" 121181	
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	145731

Filtros: "Trials". 87 resultados.

Scopus:

(TITLE-ABS-KEY ("Heart Failure") AND TITLE-ABS-KEY ("endothelial function" OR "endothelial dysfunction" OR "vascular dysfunction" OR "vascular function" OR "arterial stiffness") AND TITLE-ABS-KEY ("exercise" OR "exercise therapy" OR "training" OR "cardiac rehabilitation" OR "physical activity") AND TITLE-ABS-KEY ("aged" OR "older adults" OR "elderly") AND TITLE-ABS-KEY ("randomised controlled trial" OR "clinical trial" OR "trial")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j"))

162 resultados

- **ANEXO 2. Características de los estudios (ordenados por nombre del IP).**

Angadi, 2015

Características del estudio

Metodología ECA
 Participantes

Criterios de inclusión:
 ICFEp NYHA II-III.

Criterios de exclusión:
 Angina inestable, infarto de miocardio en 4 las últimas semanas, IC descompensada, NYHA IV, arritmias ventriculares complejas (en reposo o durante una prueba de esfuerzo máxima), condiciones médicas u ortopédicas que impidan caminar en tapiz rodante, estenosis aórtica severa sintomática, embolia pulmonar aguda, miocarditis aguda y no cumplimiento de la medicación.

Características de los participantes:
 GI (HIIT): n= 9, edad media±DE: 69±6,1 años, Sexo: Hombres (n= 8), Mujeres (n= 1).
 GI (MI-ACT): n= 6, edad media±DE: 71,5±11,7 años, Sexo: Hombres (n= 4), Mujeres (n= 2)

Intervención 3 sesiones/semana x 4 semanas = 12 sesiones. + Actividad física habitual
 GI (HIIT):
 1ª semana: 10 min. calentamiento 50%FCpico + 4 intervalos x 2 min. 80-85%FCpico + 2 min. 50%FCpico + 5 min. vuelta a la calma 50%FCpico.
 2ª semana: 10 min. calentamiento 50%FCpico + 4 intervalos x 4 min. 85-90%FCpico + 3 min. 50%FCpico + 5 min. vuelta a la calma 50%FCpico.
 GI (MICT):
 1ª semana: 10 min. calentamiento 50%FCpico + 15 min. 60%FCpico + 5 min. vuelta a la calma 50%FCpico.

2ª semana: 10 min. calentamiento 50%FCpico + 30 min. 70%FCpico + 5 min. vuelta a la calma 50%FCpico.

Mediciones	Tiempos de evaluación: Inicial, 4 semanas. Variables principales: VO2 pico, FE, FMD Variables secundarias: otras función cardíaca (Ecografía) y parámetros cardiorrespiratorios.
Notas	Aprobación comité de ética: “Mayo Clinic, Scottsdale and Arizona State University Institutional review boards” Financiación: “Mayo Clinic and Arizona State University Seed Grant 93016001” Conflicto de interés: Ninguno declarado.

Chen, 2021

Características del estudio

Metodología	ECA
Participantes	Criterios de inclusión: Edad: 65 y los 80 años con IC NYHA II-III, Capaces de realizar un programa de ejercicio. Criterios de exclusión: IC NYHA III o superior, que no pudieran realizar un programa de ejercicio. Pacientes con enfisema severo, asma y otras enfermedades tales como alteraciones del movimiento de las extremidades inferiores o discapacidad que pudiese afectar la capacidad de hacer ejercicio. Pacientes que no pudiesen realizar tareas de ejercicio regularmente. Características de los participantes: G1: n= 40, edad media±DE: 70,4±2,15, Sexo: Hombres (n= 24), Mujeres (n= 16). G2: n= 40, edad media±DE: 69,28±2,34, Sexo: Hombres (n= 22), Mujeres (n= 18).
Intervención	3-5 sesiones/semana x 12 semanas. G1: Ejercicios de rehabilitación (Ej.RHB) + caminar hasta 30-60 min/día. 1ª fase: Ej.RHB + caminatas 350-700m x 3-4 veces/día Progresión: calentamiento 100-250 m + caminata 350-1050 m x 1-2 v/día. 2ª fase: Primero los pacientes caminaban 250-500m/vez por el pasillo, y subían escaleras con ayuda x 1-2 v/día. Si los pacientes podían tolerar estas caminatas por el pasillo, salían a caminar por el exterior. Primero 500-1000m como calentamiento, y luego se les pedía caminar 1400-2800 m x 1-2 v/día. GC: Ejercicios sencillos en la cama o en interior.
Mediciones	Tiempos de evaluación: Inicial y 12 semanas. Variables principales: FE, BNP, EPC, Variables secundarias: PI3K, AKT, eNOS y VEGF.

Notas	<p>Aprobación comité de ética: Comité de ética del “First Affiliated Hospital of Hainan Medical College”.</p> <p>Financiación: No aplicable</p> <p>Conflicto de interés: Ninguno declarado</p>
-------	--

Kitzman, 2013

Características del estudio

Metodología	ECA
Participantes	<p>Criterios de inclusión: Signos y síntomas de ICFEp. FE \geq50%. NHANES \geq3.</p> <p>Criterios de exclusión: Sin anomalías en la movilidad segmental de la pared cardiaca, no isquemia significativa o enfermedad valvular, enfermedad respiratoria, anemia, o cualquier otra alteración que pudiese explicar los síntomas de los pacientes. Pacientes con hiperlipidemia, tabaquismo, enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica.</p> <p>Características de los participantes: GI (ET): n= 32, edad media\pmDE: 70\pm7 años, Sexo: Hombres (28%), Mujeres (72%). GC: n= 31, edad media\pmDE: 70\pm7 años, Sexo: Hombres (20%), Mujeres (80%).</p>
Intervención	<p>3 sesiones/semana x 16 semanas.</p> <p>GI: 10 min. calentamiento + estímulo + 10 min. recuperación + ejercicio en ergómetro de brazos 10 min. Estímulo: caminar o cicloergómetro \geq10min. Inicio 5-10 min. intensidad 40-50%FCR, después incremento gradual hasta 70%FCR al menos 20 min. GC: Llamadas telefónicas de control, no intervención de ejercicio.</p>
Mediciones	<p>Tiempos de evaluación: Inicial, 8 y 16 semanas.</p> <p>Variables principales: VO₂ pico, FMD, FE, distensibilidad carotídea, CVRS.</p> <p>Variables secundarias: otras función cardíaca (Ecografía) y parámetros cardiorrespiratorios, 6MM (m).</p>
Notas	<p>Aprobación comité de ética: “Wake Forest School of Medicine Institutional Review Board for Protection of Human Subjects”. Registrado (NCT01113840)</p> <p>Financiación: Becas de investigación del “National Institutes of Health”: R37AG18915, R01AG12257, and P30AG021332.</p> <p>Conflicto de interés: Dr. Kitman es consultor para Relypsa Inc., Boston Scientific Corp., Abbott, Servier, AbbVie, and GlaxoSmithKline, además ha recibido soporte económico de Novartis; y posee acciones en Gilead Sciences. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses con el contenido de este artículo</p>

Características del estudio

Metodología	ECA
Participantes	<p>Criterios de inclusión:</p> <p>Pacientes sedentarios con ICFeP estabilizada (FE >50%, NYHA II/III, E/e0 \geq 15 or E/e0 \geq 8 and NT-proBNP \geq220 pg/mL)</p> <p>Terapia farmacológica estable (>4 sem)</p> <p>\geq40 años</p> <p>Criterios de exclusión: No indicados.</p> <p>Características de los participantes:</p> <p>GI (HIIT): n= 10, edad media\pmDE: 72\pm2 años, Sexo: Hombres (n= 2), Mujeres (n= 8).</p> <p>GI (MCT): n=14, edad media\pmDE: 71\pm2 años, Sexo: Hombres (n= 5), Mujeres (n= 9)</p> <p>GC: n= 10, edad media\pmDE: 71\pm3, Sexo: Hombres (n= 2), Mujeres (n= 8)</p>
Intervención	<p>3 meses sesiones supervisadas.</p> <p>Meses 4-12 sesiones domiciliarias con mismo protocolo.</p> <p>GI (HIIT):</p> <p>3 sesiones/semana</p> <p>10 min. calentamiento 35-50%FCR + 4 intervalos x 4 min. 80-90% FCR + 3 min. 20-50%FCR. 38 min/sesión</p> <p>GI (MCT):</p> <p>5 sesiones/semana</p> <p>35-50%FCR, 40 min/sesión</p> <p>GC: Recomendaciones de ejercicio físico</p>
Mediciones	<p>Tiempos de evaluación: Inicial, 6 semanas*, 3 meses y 12 meses.</p> <p>Variables principales: eNOS, PON1, TBARS.</p> <p>Variables secundarias: VO2 pico*</p>
Notas	<p>Aprobación comité de ética: No reportado.</p> <p>Financiación:</p> <p>Comisión Europea; "Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)" y "Flemish Research Funds (FWO)" (Dr. van Craenenbroeck).</p> <p>Conflicto de interés:</p> <p>Dr. Winzer: Amarin, Bayer, Novartis, Boehringer Ingelheim, and CVRX.</p> <p>Dr. Linke: Abbott, Medtronic, Edwards Lifesciences, AstraZeneca, Boston Scientific, Novartis; Transverse Medical, Picardia, Heart Leaflet Technology; Claret Medical, Dresden Cardiovascular Research Institute and Core Laboratories.</p> <p>Dr. Pieske: Bayer Healthcare, Merck, Novartis, Servier, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, y Medscape.</p> <p>Dr. Van Craenenbroeck: Beca "Flemish Research Funds (FWO)".</p> <p>Dr. Halle: "TUM International Graduate School of Science and Engineering", Novartis, Bristol-Myers Squibb, Berlin Chemie-Menarini, Novartis, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, Roche, Abbott, Sanofi, Pfizer, Boehringer Ingelheim, y Bayer.</p>

Características del estudio

Metodología	ECA
Participantes	<p>Criterios de inclusión:</p> <p>Pacientes con ICFEr estabilizada (Betabloqueantes e IECA). (FE <40%, NYHA II/III, E/e0 ≥ 15 or E/e0 ≥ 8 and NT-proBNP ≥220 pg/mL) Terapia farmacológica estable (>4 sem) ≥40 años</p> <p>Criterios de exclusión:</p> <p>Marcapasos. Angina inestable, IC descompensada, Infarto de miocardio en las últimas 4 semanas, arritmias ventriculares complejas, no uso de Betabloqueantes o IECA, o limitaciones ortopédicas o neurológicas para el ejercicio.</p> <p>Características de los participantes:</p> <p>GI (AIT): n= 9, edad media±DE: 76,5±9 años, Sexo: Hombres (n= 7), Mujeres (n= 2). GI (MCT): n=9, edad media±DE: 74,4±12 años, Sexo: Hombres (n= 7), Mujeres (n= 2) GC: n= 9, edad media±DE: 75,5±13, Sexo: Hombres (n= 6), Mujeres (n= 3)</p>
Intervención	<p>12 semanas.</p> <p>AIT y MCT: 2 sesiones supervisadas/semana + 1 sesión/domicilio. GI (AIT): Caminar en tapiz rodante con pendiente. 10 min. calentamiento 60-70%FCpico + 4 intervalos x 4 min. 90-95% FCpico + 3 min. 50-70%FCpico. 38 min/sesión. GI (MCT): Caminar 70-75% FCpico, 47 min/sesión. GC: Recomendaciones de ejercicio físico + 1 sesión/supervisada cada 3 semanas (MCT).</p>
Mediciones	<p>Tiempos de evaluación: Inicial, 12 semanas.</p> <p>Variables principales: VO2 pico, FMD, FE, proBNP, función mitocondrial, CVRS. Variables secundarias: Otras variables de función sistólica y diastólica (eco.) y niveles séricos triglicéridos, glucosa, HDL, LDL, colesterol total, hemoglobina, PCR y creatinina.</p>
Notas	<p>Aprobación comité de ética: Comité de ética médico regional.</p> <p>Financiación: “Norwegian Council of Cardiovascular Disease”, “Foundations for Cardiovascular and Medical Research” (St. Olav’s University Hospital, Trondheim), “Torstein Erbo’s foundation”, “National Institutes of Health”, “American Diabetes Association”, y “The United States Department of Agriculture.</p> <p>Conflicto de interés: Ninguno declarado.</p>