

Artículo original

# El ejercicio continuo de moderada intensidad es superior al ejercicio interválico de alta intensidad en mejorar el VO<sub>2</sub> pico en pacientes tras SCA



Lukas-Daniel Trachsel<sup>a,b,c</sup>, Anil Nigam<sup>a,b,d</sup>, Annik Fortier<sup>e</sup>, Julie Lalongé<sup>a,d</sup>,  
Martin Juneau<sup>a,b,d</sup> y Mathieu Gayda<sup>a,b,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EPIC) Center, Montreal Heart Institute and Université de Montréal, Montreal, Canadá

<sup>b</sup> Department of Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canadá

<sup>c</sup> University Clinic for Cardiology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Berna, Suiza

<sup>d</sup> Research Center, Montreal Heart Institute and Université de Montréal, Montreal, Canadá

<sup>e</sup> Montreal Health Innovations Coordinating Center, Montreal Heart Institute, Montreal, Canadá

## Historia del artículo:

Recibido el 25 de abril de 2019

Aceptado el 25 de septiembre de 2019

On-line el 7 de febrero de 2020

## Palabras clave:

Síndrome coronario agudo

Ejercicio de alta intensidad

Ejercicio continuo

VO<sub>2</sub> pico

Respuesta al ejercicio

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Se comparó los efectos de 12 semanas de ejercicio interválico de alta intensidad y de bajo volumen (EIAI-BV) frente a un ejercicio continuo de intensidad moderada (ECIM), sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y la proporción de no respondedores o con baja respuesta (NBR) al ejercicio físico en pacientes que sufrieron un síndrome coronario agudo (SCA).

**Métodos:** Se aleatorizó a pacientes con un SCA reciente a EIAI-BV, ECIM y a cuidados habituales. EIAI-BV constó de 2 a 3 sesiones de 6-10 minutos con periodos de repetición de 15 a 30 s al 100% de la carga de trabajo alternados con 15-30 segundos de recuperación pasiva. Los parámetros de la prueba de ejercicio cardiopulmonar se evaluaron y se calcularon las variables claves. La respuesta al ejercicio se evaluó con la mediana de VO<sub>2</sub> pico de cambio (post- frente a preejercicio) en toda la cohorte estratificada en NBR al ejercicio frente a alta respuesta.

**Resultados:** Se incluyó a 50 pacientes en el análisis (EIAI-BV, n = 23; ECIM, n = 18; cuidados habituales, n = 9), el 74% eran varones. La proporción de NBR fue mayor en el EIAI-BV en comparación con el grupo ECIM y el grupo de cuidados habituales (el 61 frente al 21 y el 80%, respectivamente; p = 0,0040). Las variables dependientes del VO<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub> pico y porcentaje VO<sub>2</sub> pico predicho) mejoraron en ambos grupos de entrenamiento (p = 0,002 y p < 0,0001 para EIAI-BV y ECIM, respectivamente), pero la mejora fue más pronunciada con ECIM (p = 0,004 y p = 0,001 para la interacción, respectivamente). El ΔVO<sub>2</sub> / Δ pendiente de la carga de trabajo ha mejorado únicamente con ECIM (p = 0,021).

**Conclusiones:** En pacientes con un SCA reciente, varias variables pronósticas dependientes del VO<sub>2</sub> pico mejoraron después de EIAI-BV, pero la mejora fue más pronunciada o bien mejoró únicamente después de ECIM. El EIAI-BV resultó en una mayor proporción de NBR en comparación con el ECIM isocalórico.

Ensayos registrados en ClinicalTrials.gov (Identificadores: NCT03414996 and NCT02048696)

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Moderate-intensity continuous exercise is superior to high-intensity interval training in the proportion of VO<sub>2peak</sub> responders after ACS

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** We compared the effects of 12 weeks of low-volume high-intensity interval training (LV-HIIT) vs moderate-intensity continuous exercise training (MICET) on cardiopulmonary exercise test parameters and the proportion of non/low responders (NLR) to exercise training in post-acute coronary syndrome (ACS) patients.

**Methods:** Patients with a recent ACS were randomized to LV-HIIT, MICET, or a usual care group. LV-HIIT consisted of 2 to 3 sets of 6 to 10 minutes with repeated bouts of 15 to 30 seconds at 100% of peak workload alternating with 15 to 30 seconds of passive recovery. Cardiopulmonary exercise test parameters were assessed, and key exercise variables were calculated. Training response was assessed according to the median VO<sub>2peak</sub> change post vs pretraining in the whole cohort (stratification NLR vs high response).

**Results:** Fifty patients were included in the analysis (LV-HIIT, n = 23; MICET, n = 18; usual care, n = 9) and 74% were male. The proportion of NLR was higher in the LV-HIIT group than in the MICET group (LV-HIIT 61%, MICET 21%, and usual care 80%; P = .0040). VO<sub>2peak</sub>-dependent variables (VO<sub>2peak</sub>,

## Keywords:

Acute coronary syndrome

High-intensity interval training

Continuous exercise training

VO<sub>2peak</sub>

Training response

\* Autor para correspondencia: Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Center (EPIC) Montreal Heart Institute, and Université de Montréal, 5055 St Zotique Street East, Montreal, Quebec, H1T 1N6, Canadá.

Correo electrónico: [mathieu.gayda@icm-mhi.org](mailto:mathieu.gayda@icm-mhi.org) (M. Gayda).

percent-predicted  $VO_{2peak}$ ) improved in both training groups ( $P = .002$  and  $P < .0001$  for time with LV-HIIT and MICET, respectively), but the improvement was more pronounced with MICET ( $P = .004$  and  $P = .001$  for interaction, respectively). The  $\Delta VO_2/\Delta workload$  slope improved only with MICET ( $P = .021$ ).

**Conclusions:** In patients with a recent ACS, several prognostic  $VO_{2peak}$ -dependent variables were improved after LV-HIIT, but the improvement was more pronounced or only found after MICET. Low-volume HIIT resulted in a higher proportion of NLR than isocaloric MICET.

Clinical trials registered at ClinicalTrials.gov (Identifiers: NCT03414996 and NCT02048696)

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

EC: enfermedad coronaria  
 ECIM: ejercicio continuo de intensidad moderada  
 EIAI-BV: ejercicio interválico de alta intensidad y bajo volumen  
 NBR: no respondedores o con baja respuesta  
 PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar  
 SCA: síndrome coronario agudo

## INTRODUCCIÓN

Los programas de prevención secundaria a base de ejercicio reducen la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares de los pacientes con enfermedad coronaria (EC), como los que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA)<sup>1,2</sup>. La aptitud cardiorrespiratoria máxima (es decir, el  $VO_{2pico}$ ) es un buen factor de predicción de la mortalidad por cualquier causa en pacientes con EC<sup>3,4</sup>, y una mejora del  $VO_{2pico}$  se relaciona con una reducción de la mortalidad, la morbilidad y los costes de la asistencia sanitaria<sup>4-7</sup>. No obstante, se constata una heterogeneidad individual considerable en la mejora del  $VO_{2pico}$  en lo que respecta a programas de ejercicio estandarizados en pacientes con EC<sup>8-11</sup>. En esta población, del 14 al 22% pueden clasificarse como no respondedores o con baja respuesta (mejora del  $VO_{2pico}$ )<sup>8,10,11</sup>, lo cual recientemente se ha relacionado con mayor riesgo de muerte<sup>8</sup>.

El ejercicio continuo de intensidad moderada (ECIM) es una modalidad de ejercicio de resistencia aeróbica basada en rutinas para pacientes con EC<sup>12-14</sup>. El ejercicio interválico de alta intensidad (EIAI) se propone como una modalidad complementaria al ECIM<sup>14,15</sup>. Para pacientes con EC, se han clasificado previamente los protocolos del EIAI como con intervalos cortos ( $\leq 60$  s), medios (1-3 min) o largos ( $> 3$  min)<sup>16</sup>. En un metanálisis reciente que comparaba las mejoras del  $VO_{2pico}$  con EIAI o con ECIM en pacientes con EC estable, se observaron efectos más pronunciados con el EIAI<sup>17</sup>. Cabe destacar que la mayoría de los estudios incluían protocolos de EIAI de intervalos largos (70%) y la superioridad del EIAI sobre el ECIM desapareció cuando se utilizaron protocolos isocalóricos. Por otro lado, la intensidad del protocolo de EIAI (4 min al 90-95% de la frecuencia cardiaca máxima) del estudio SAINTEX-CAD fue difícil de mantener para la mayoría de los pacientes con EC<sup>18</sup>. Asimismo se observó que los protocolos de EIAI de intervalo más largo (60-90 s) se toleraban menos y se relacionaban con menos tiempo total de ejercicio en la EC<sup>19</sup>.

En consecuencia, se elaboró un protocolo de EIAI optimizado con intervalos cortos (15-30 s) que es seguro, muy bien tolerado por los pacientes con EC y con respuestas fisiológicas muy parecidas a las del ECIM<sup>20,21</sup>. No obstante, este protocolo de EIAI-BV optimizado no se ha comparado con el ECIM isocalórico en lo que respecta a la proporción de no respondedores o con baja respuesta (NBR) según los cambios en el  $VO_{2pico}$  y las variables de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) en pacientes tras un

SCA. Se estableció la hipótesis de que con el EIAI-BV optimizado se obtendría una proporción parecida de NBR al ejercicio y cambios similares en el  $VO_{2pico}$  respecto al ECIM.

Los principales objetivos de este estudio fueron: a) evaluar las proporciones de NBR y alta respuesta (en función del  $VO_{2pico}$ ), en pacientes que han sufrido un SCA, tras ejercicio aeróbico estructurado (EIAI-BV, ECIM) o cuidados habituales; b) comparar los parámetros máximo y submáximo de la PECP entre las 2 modalidades de ejercicio, y c) evaluar los factores de predicción de NBR independientes del  $VO_{2pico}$  en pacientes tras un SCA.

## MÉTODOS

### Participantes

Todos los pacientes fueron remitidos a un programa multidisciplinario de prevención secundaria en el Centro de Prevención Cardiovascular y Rehabilitación del Instituto de Cardiología de Montreal y se los incluyó en un estudio aleatorizado de intervención del ejercicio. Los detalles de los criterios de inclusión y exclusión ya se han descrito en otra parte<sup>22,23</sup>. Básicamente, todos los pacientes con EC se hallaban en tratamiento médico óptimo tras revascularización coronaria por SCA. Los pacientes tenían que estar estables en lo que respecta a síntomas y dosis de medicación durante las 4 semanas previas a su inclusión en el estudio. Para el presente análisis, se combinaron los datos de 2 estudios aleatorizados y prospectivos de intervención del ejercicio. El primer estudio constaba de pacientes que habían sufrido un SCA aleatorizados (1:1) a EIAI-BV o a ECIM. El objetivo primario fue el  $VO_{2pico}$ . En el segundo estudio piloto, se aleatorizó (1:1) a los pacientes que sufrieron un SCA a EIAI-BV o a cuidados habituales, con el objetivo primario de la expresión linfocitaria de GRK2. Esto explica el número desproporcionado de pacientes aleatorizados a cada grupo (EIAI-BV, ECIM, cuidados habituales). Los protocolos del estudio fueron aprobados por el Comité de ética en la investigación y el desarrollo de nuevas tecnologías del Instituto Cardiológico de Montreal. Ambos estudios se registraron en ClinicalTrials.gov (NCT03414996 y NCT02048696). Todos los pacientes proporcionaron el consentimiento informado.

### Diseño y medición del estudio

Los datos clínicos de referencia y la PECP se evaluaron al inicio y después de completar el programa. La evaluación de los datos clínicos de referencia incluyó datos relativos a los antecedentes clínicos personales, los detalles de los episodios y el perfil del factor de riesgo cardiovascular.

### Prueba de esfuerzo cardiopulmonar máximo

La PECP máximo se llevó a cabo en una bicicleta ergométrica (Ergoline 800S, Bitz, Alemania) según recomendaciones de la American Heart Association y publicaciones anteriores<sup>19,21,24,25</sup>.

Tras una fase de calentamiento de 3 min con una carga de trabajo inicial de 20 W, se realizó una prueba de ejercicio progresivo con incrementos de 15 W/min hasta el agotamiento, a una velocidad de pedaleo > 60 rpm. La fase de recuperación consistió en 2 min de recuperación activa a 20 W a una velocidad de pedaleo de 50-60 rpm, seguidos de 3 min de recuperación pasiva. Los parámetros del intercambio de gases se midieron de manera continua en reposo, durante el ejercicio y durante la recuperación utilizando un sistema metabólico (Oxycon Pro, CareFusion, Jaeger, Alemania) como se había publicado recientemente<sup>19,21,25</sup>. Se realizó control continuo del ECG (Marquette, case 12, St. Louis, Missouri, Estados Unidos). La presión arterial y el índice de esfuerzo percibido se midieron cada 3 min durante toda la prueba. El valor más alto del  $\text{VO}_2$  alcanzado durante la fase de ejercicio se consideró el  $\text{VO}_{2\text{pico}}$  y como carga de trabajo pico se estableció la carga de trabajo alcanzada en la última etapa completada. La pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno, la pendiente de eficiencia respiratoria ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ) y la pendiente  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{carga}$  de trabajo se calcularon según las recomendaciones recientes<sup>26</sup>.

### Intervención de ejercicio

Todos los pacientes realizaron de 2-3 sesiones de ejercicio semanales con bicicleta ergométrica. El ejercicio aeróbico consistió en 2 modalidades de ejercicio distintas: EIAI-BV o ECIM, los cuales eran isocalóricos según los métodos publicados anteriormente<sup>21</sup>. Tras cada sesión de ejercicio aeróbico, se realizó ejercicio adicional de resistencia. Todo el ejercicio se realizaba en el centro y bajo la supervisión de un kinesiólogo certificado.

### Ejercicio interválico de alta intensidad y bajo volumen

El protocolo del EIAI se evaluó en un estudio aleatorizado prospectivo y optimizado en lo que respecta a la población específica (es decir, pacientes con EC), tal como se publicó recientemente<sup>19,21</sup>. Tras un calentamiento de 5 min al 30% de la

carga de trabajo pico obtenida en la PECP, los pacientes realizaron de 2-3 tandas de 6-10 min con repeticiones de 15-30 s al 100% de la carga de trabajo pico, alternando con 15-30 s de recuperación pasiva. El índice objetivo de ejercicio percibido (tasa de ejercicio percibido, 6-20) se estableció en 15 durante las sesiones de EIAI. Las tandas se separaron por una fase de recuperación activa de 5 min al 30% de la carga de trabajo pico. La sesión de ejercicio finalizó con una fase de enfriamiento de 5 min al 30% de la carga de trabajo pico (figura 1)<sup>27</sup>. El término bajo volumen hace referencia a que el volumen de ejercicio semanal con los protocolos utilizados fue < 150 min (ECIM) o < 75 min (EIAI-BV) para la intensidad alta/muy alta, que son los umbrales mínimos recomendados por la mayor parte de las guías internacionales<sup>28,29</sup>.

### Ejercicio continuo de intensidad moderada

Tras un calentamiento de 5 min al 30% de la carga de trabajo pico, los pacientes realizaron ejercicio continuo al 60% de la carga de trabajo pico durante 24 min. Al final de la sesión, los pacientes realizaron 5 min de recuperación al 30% de la carga de trabajo pico (figura 1). El tiempo total fue de 34 min y el ejercicio fue isocalórico con la sesión de EIAI-BV<sup>21</sup>. Un metanálisis reciente con pacientes con EC subrayó la importancia de la adecuación del gasto energético durante el ejercicio cuando se compararon las distintas modalidades (EIAI frente a ECIM)<sup>17</sup>. En realidad, la superioridad del EIAI frente al ECIM en la mejora del  $\text{VO}_{2\text{pico}}$  desaparece cuando ambos protocolos son isocalóricos<sup>17</sup>. El método de cálculo isocalórico se basó en una medición directa del gasto de energía metabólica con intercambio de gases ( $\text{VO}_2$ ) durante protocolos intensos similares de EIAI y de ECIM en pacientes con EC<sup>21</sup>.

### Programa de ejercicio de resistencia

El ejercicio de resistencia consistió en 20 min de un circuito de ejercicio con pesas realizado con gomas elásticas y pesas libres adaptadas a la capacidad de cada paciente. Para cada grupo

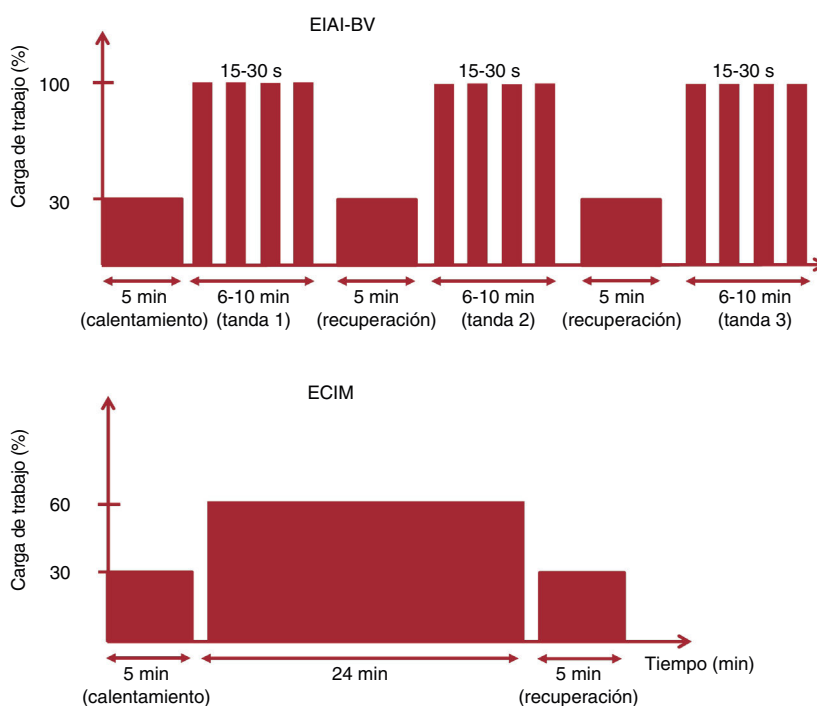


Figura 1. Protocolo del EIAI-BV y del ECIM. ECIM: ejercicio continuo de intensidad moderada; EIAI-BV: ejercicio interválico de alta intensidad y bajo volumen.

muscular, los pacientes realizaron una tanda de 15 a 20 repeticiones, seguida de un reposo de 30 s a un índice objetivo de ejercicio percibido de 15<sup>27</sup>.

### Grupo de cuidados habituales

El grupo de control recibió recomendaciones del cardiólogo que les concedió el alta sobre la actividad física para un periodo de 12 semanas. Si no se dieron recomendaciones en el momento del alta, se dieron recomendaciones sobre actividad física coherentes con las últimas instrucciones. Se animó a los pacientes a realizar de 30 a 60 min de ejercicio de intensidad moderada como mínimo 5 días a la semana (índice objetivo de ejercicio percibido de 12-14)<sup>30</sup>.

### Análisis estadísticos

Los datos expresan media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según proceda para variables continuas, mientras que las frecuencias y porcentajes expresan variables categóricas. Las características iniciales se compararon entre los 3 grupos utilizando el ANOVA unidireccional y las variables categóricas se compararon utilizando la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. Los modelos ANOVA con medidas repetidas sirvieron para estudiar los parámetros de la PECP a lo largo del tiempo y entre grupos. Se utilizaron modelos con variables independientes tales como tiempo, grupo e interacción entre el grupo y el tiempo. El principal objetivo del análisis fue la interacción entre el grupo y el tiempo porque analizaba la diferencia en la variación (después-antes) entre los 3 grupos. Además, con el modelo ANOVA con medidas repetidas, la variación (después-antes) dentro de cada grupo se analizaba formalmente frente al cero. Para el análisis de la respuesta al ejercicio, se definió como valor medio el  $VO_{2pico}$  de alta

respuesta frente a NBR en lo que respecta a la variación en el consumo de oxígeno pico ( $\Delta VO_{2pico}$  en ml/min/kg) después y antes del ejercicio en toda la cohorte<sup>8</sup>. Un  $\Delta VO_{2pico} < 2,1$  ml/min/kg se consideró de NBR, mientras que un  $\Delta VO_{2pico} > 2,1$  ml/min/kg se consideró un  $VO_{2pico}$  de alta respuesta. Se utilizó el análisis de regresión logística univariante y multivariante para generar un modelo predictivo de NBR al ejercicio. Los factores de predicción de NBR al ejercicio para el análisis de regresión logística univariante se seleccionaron tal como sigue: sexo, edad, porcentaje predicho del  $VO_{2pico}$  al inicio, presencia de diabetes mellitus tipo 2 y modalidad de ejercicio. Todos los análisis se realizaron con SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, Estados Unidos) y un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Características clínicas

El diagrama de flujo del estudio se presenta en la figura 2. En el análisis final, se incluyó a un total de 50 pacientes (EIAI-BV, n = 23; ECIM, n = 18; cuidados habituales, n = 9). Los pacientes del grupo de EIAI solían tener menos masa corporal y masa corporal magra que los pacientes de los grupos de ECIM y cuidados habituales. Sin embargo, no se observaban diferencias con respecto a las características clínicas iniciales (tabla 1).

### Proporción de no respondedores o con baja respuesta en los grupos (EIAI-BV, ECIM, cuidados habituales)

El valor medio del  $\Delta VO_{2pico}$  (en ml/min/kg) después y antes del ejercicio fue de 2,1 ml/min/kg en toda la cohorte. El ECIM se relacionó con una proporción considerablemente inferior de NBR al ejercicio comparado con el EIAI-BV y los cuidados habituales (el 21% en el ECIM, el 61% en el EIAI-BV y el 80% en el grupo de

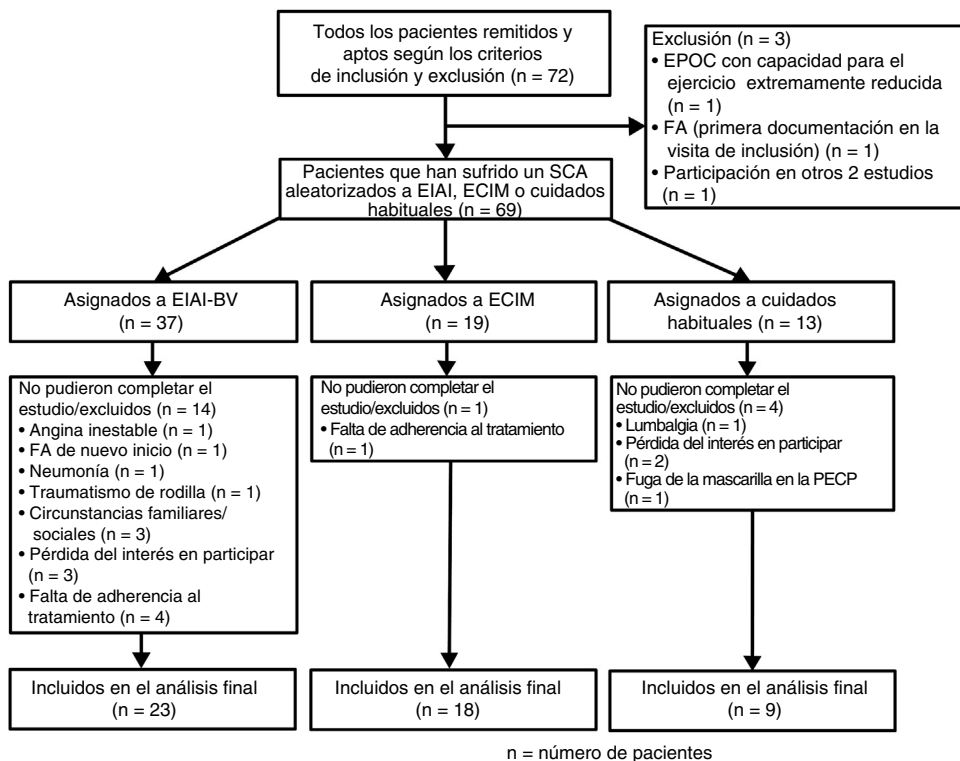


Figura 2. Diagrama de flujo del estudio. ECIM: ejercicio continuo de intensidad moderada; EIAI-BV: ejercicio interválico de alta intensidad y bajo volumen; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; SCA: síndrome coronario agudo.

**Tabla 1**

Características basales de los pacientes que habían sufrido un SCA aleatorizados a EIAI-BV, ECIM o cuidados habituales

Variable	EIAI-BV, n = 23	ECIM, n = 18	Cuidados habituales, n = 9	p
<b>Edad (años)</b>	63,6 ± 9,0	59,2 ± 9,7	58,7 ± 11,3	0,260
<b>Varones</b>	15 (65)	15 (83)	7 (78)	0,405
<b>Estatura (m)</b>	1,68 ± 0,10	1,72 ± 0,09	1,70 ± 0,10	0,358
<b>Masa corporal (kg)</b>	76,4 ± 8,2	86,6 ± 17,0	81,4 ± 9,0	0,064
<b>MCM (kg)</b>	54,5 ± 9,2	62,3 ± 13,3	55,6 ± 10,6	0,086
<b>Índice de masa corporal</b>	27,3 ± 3,5	29,1 ± 4,8	28,3 ± 3,5	0,364
<b>Características periprocedimentales</b>				
<i>IAMCEST</i>	11 (48)	11 (61)	7 (78)	0,287
Anterior	5 (45)	5 (45)	3 (43)	
Inferior/posterior	6 (55)	6 (55)	4 (43)	
Lateral	0 (0)	0 (0)	1 (14)	
<i>ICP</i>	23 (100)	18 (100)	9 (100)	ND
<i>FEVI (%)</i>	60 ± 8	57 ± 8	60 ± 6	0,352
<i>VTDVI (ml/m<sup>2</sup>)</i>	53,0 ± 13,0	51,5 ± 13,0	54,1 ± 20,4	0,907
<i>IMVI (g/m<sup>2</sup>)</i>	89,8 ± 25,3	89,0 ± 16,8	74,8 ± 16,4	0,190
<b>Perfil del riesgo cardiovascular</b>				
<i>Tabaquismo activo</i>	1 (4)	4 (22)	2 (22)	0,192
<i>Hipertensión</i>	15 (65)	10 (56)	5 (56)	0,785
<i>Dislipemia</i>	17 (74)	15 (83)	9 (100)	0,221
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	1 (4)	2 (11)	1 (11)	0,679
<i>Obesidad/sobrepeso</i>	19 (83)	15 (83)	7 (78)	0,934
<i>Antecedentes familiares de ECV</i>	8 (35)	9 (50)	6 (67)	0,243
<b>Medicación inicial</b>				
<i>Ácido acetilsalicílico</i>	21 (91)	18 (100)	9 (100)	0,294
<i>TAPD</i>	23 (100)	17 (94)	9 (100)	0,403
<i>Tratamiento hipolipemiente</i>	22 (96)	18 (100)	9 (100)	0,549
<i>Inhibidores del SRAA</i>	15 (65)	16 (89)	7 (78)	0,210
<i>Bloqueadores beta</i>	18 (78)	16 (89)	8 (89)	0,593
<i>Antagonistas del calcio</i>	2 (9)	1 (6)	1 (11)	0,869

ECIM: ejercicio continuo de intensidad moderada; ECV: enfermedad cardiovascular; EIAI-BV: ejercicio interválico de alta intensidad y bajo volumen; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; IMVM: índice de masa ventricular izquierda; MCM: masa corporal magra; SCA: síndrome coronario agudo; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

Los datos expresan media ± desviación estándar o n (%).

cuidados habituales;  $p = 0,004$ ). Cabe destacar que, para el programa de EIAI-BV y ECIM, la adherencia al tratamiento (porcentaje) se definió como el número de sesiones atendidas dividido por el total de sesiones planificadas  $\times 100$ . Solo se incluyó en el análisis a los pacientes cuando asistieron como mínimo al 75% de las sesiones de ejercicio y a 1,5 sesiones de ejercicio a la semana. Los pacientes completaron  $2,4 \pm 0,5$  y  $2,4 \pm 0,4$  sesiones de ejercicio semanales en los grupos de EIAI-BV y ECIM respectivamente ( $p = 0,946$ ). La duración semanal del ejercicio fue de  $83 \pm 12$  min en el EIAI-BV y  $80 \pm 14$  min en el ECIM ( $p = 0,487$ ). La adherencia al tratamiento fue del 100 (97) en el grupo de EIAI-BV y de 100 (95) en el grupo de ECIM respectivamente ( $p = 0,456$ ).

### Parámetros de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en los grupos (EIAI-BV, ECIM, cuidados habituales)

Tal como se muestra en la [tabla 2](#), el  $VO_{2\text{pico}}$  (normalizado para la masa corporal y la masa magra corporal), el  $VO_{2\text{pico}}$  predicho y la carga de trabajo pico (absoluta y normalizada para la masa magra corporal) mejoraron con el ejercicio en los grupos de EIAI-BV y ECIM ( $p < 0,05$  por tiempo), mientras que no hubo ningún efecto en el grupo de cuidados habituales. Se observó una interacción

significativa entre el grupo y el tiempo ( $p < 0,05$ ) para estos parámetros. La pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno y el pulso de  $O_2$  mejoraron con el EIAI-BV y el ECIM ( $p < 0,05$  por tiempo), pero no en el grupo de cuidados habituales. Además, la pendiente  $\Delta VO_2/\Delta$ carga de trabajo aumentó únicamente en el grupo de ECIM ( $p < 0,05$  por tiempo), mientras que no hubo ningún cambio en los grupos de EIAI-BV y cuidados habituales. Hubo una interacción significativa entre el grupo y el tiempo para esta variable ( $p < 0,05$ ). En la [tabla 3](#), la aptitud física inicial (expresada como porcentaje del  $VO_{2\text{pico}}$  predicho) no se relacionó con los NBR al ejercicio en el análisis univariante ni en el multivariante. En el modelo de regresión multivariante, la edad se mantuvo como un factor de predicción de NBR al ejercicio ( $p < 0,05$ ), aunque se observó una tendencia del EIAI-BV frente al ECIM ( $p = 0,054$ ).

### DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del presente estudio pueden resumirse como sigue: *a*) por primera vez, se muestra que el EIAI-BV optimizado mostró una mayor proporción de NBR al ejercicio que el ECIM isocalórico (el 61% en el EIAI frente al 21% en el grupo de ECIM); *b*) las variables dependientes del  $VO_{2\text{pico}}$  (es decir,  $VO_{2\text{pico}}$ ,

**Tabla 2**

Parámetros de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes que han sufrido un SCA aleatorizados a EIAI-BV, ECIM o cuidados habituales

Variable		EIAI-BV n=23	ECIM n=18	Cuidados habituales n=9	p de interacción entre el grupo y el tiempo
VO <sub>2</sub> pico (ml/min/kg)	Pre	20,4 ± 4,6	21,7 ± 5,5	20,2 ± 4,2	0,004
	Post	22,1 ± 5,8	25,2 ± 6,8	20,4 ± 4,9	
	Δ (post-pre)	1,7 ± 2,5	3,6 ± 2,6	0,2 ± 2,1	
	Δp (post-pre)*	0,002	< 0,0001	0,767	
VO <sub>2</sub> pico/MCM (ml/min/kg)	Pre	28,2 ± 5,0	29,8 ± 5,3	29,6 ± 4,4	0,0005
	Post	30,3 ± 5,5	34,9 ± 7,5	29,6 ± 4,7	
	Δ (post-pre)	2,1 ± 3,0	5,1 ± 3,6	0,0 ± 2,4	
	Δp (post-pre)*	0,002	< 0,0001	0,995	
VO <sub>2</sub> pico (% predicho)	Pre	86 ± 15	87 ± 16	94 ± 26	0,001
	Post	93 ± 17	101 ± 19	92 ± 25	
	Δ (post-pre)	6 ± 10	14 ± 10	-1 ± 8	
	Δp (post-pre)*	0,002	< 0,0001	0,678	
PECO	Pre	1.553 ± 382	1.853 ± 491	1.800 ± 410	0,056
	Post	1.757 ± 452	2.003 ± 503	1.772 ± 490	
	Δ (post-pre)	149 ± 182	150 ± 203	-28 ± 189	
	Δp (post-pre)*	0,001	0,001	0,660	
Pendiente VE/VCO <sub>2</sub>	Pre	30,3 ± 3,5	28,2 ± 4,2	30,6 ± 5,2	0,278
	Post	29,2 ± 4,0	28,1 ± 3,7	31,0 ± 3,0	
	Δ (post-pre)	-0,8 ± 1,9	-0,1 ± 2,0	0,4 ± 3,1	
	Δp (post-pre)*	0,072	0,874	0,571	
Pendiente ΔVO <sub>2</sub> /Δcarga de trabajo (ml/min/W)	Pre	9,2 ± 1,4	9,2 ± 1,6	10,4 ± 1,2	0,022
	Post	9,1 ± 1,1	9,9 ± 1,5	9,7 ± 1,0	
	Δ (post-pre)	-0,3 ± 1,4	0,7 ± 1,0	-0,7 ± 1,6	
	Δp (post-pre)*	0,403	0,021	0,162	
Pulso de O <sub>2</sub> (ml/latido)	Pre	12,6 ± 3,2	14,3 ± 4,3	12,7 ± 2,2	0,050
	Post	14,0 ± 2,8	17,7 ± 5,0	12,9 ± 2,9	
	Δ (post-pre)	0,9 ± 1,5	3,4 ± 4,3	0,2 ± 1,8	
	Δp (post-pre)*	0,005	0,003	0,725	
VO <sub>2</sub> en el VT1 (%)	Pre	56 ± 16	51 ± 14	63 ± 22	0,371
	Post	64 ± 18	55 ± 17	66 ± 21	
	Δ (post-pre)	8 ± 10	4 ± 12	3 ± 9	
	Δp (post-pre)*	0,001	0,108	0,434	
Carga de trabajo pico (W)	Pre	109 ± 39	133 ± 43	127 ± 42	0,031
	Post	125 ± 43	156 ± 51	135 ± 46	
	Δ (post-pre)	17 ± 11	23 ± 16	8 ± 13	
	Δp (post-pre)*	< 0,0001	< 0,0001	0,063	
Carga de trabajo pico/MCM (W/kg)	Pre	1,97 ± 0,53	2,08 ± 0,49	2,26 ± 0,46	0,044
	Post	2,28 ± 0,55	2,49 ± 0,57	2,40 ± 0,45	
	Δ (post-pre)	0,31 ± 0,20	0,38 ± 0,27	0,14 ± 0,21	
	Δp (post-pre)*	< 0,0001	< 0,0001	0,653	
RIR pico	Pre	1,19 ± 0,08	1,16 ± 0,10	1,16 ± 0,08	0,718
	Post	1,17 ± 0,08	1,16 ± 0,07	1,15 ± 0,05	
	Δ (post-pre)	-0,01 ± 0,07	0,00 ± 0,10	0,01 ± 0,05	
	Δp (post-pre)*	0,282	1,000	0,992	
PA sistólica pico (mmHg)	Pre	180,5 ± 26,8	183,4 ± 27,4	182,1 ± 25,3	0,128
	Post	185,4 ± 25,4	183,1 ± 20,8	171,1 ± 18,5	
	Δ (post-pre)	4,9 ± 17,9	-0,3 ± 23,9	-11,0 ± 12,6	
	Δp (post-pre)*	0,235	0,942	0,098	
PA diastólica pico (mmHg)	Pre	75,6 ± 9,4	80,4 ± 14,1	77,6 ± 9,6	0,205
	Post	75,7 ± 11,6	74,2 ± 10,3	73,8 ± 8,2	
	Δ (post-pre)	0,1 ± 9,1	-6,2 ± 13,1	-3,7 ± 11,8	
	Δp (post-pre)*	0,970	0,022	0,330	

**Tabla 2** (Continuación)

Parámetros de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes que han sufrido un SCA aleatorizados a EIAI-BV, ECIM o cuidados habituales

Variable		EIAI-BV n=23	ECIM n=18	Cuidados habituales n=9	p de interacción entre el grupo y el tiempo
FC pico (lpm)	Pre	124,7 ± 19,6	127,6 ± 18,7	130,7 ± 22,5	0,766
	Post	127,9 ± 21,7	129,5 ± 18,2	130,1 ± 23,8	
	Δ (post-pre)	3,2 ± 15,5	1,9 ± 10,8	-0,6 ± 9,0	
	Δp (post-pre)*	0,247	0,540	0,898	
RFC tras 1 min (lpm)	Pre	18,3 ± 6,7	17,2 ± 6,9	19,2 ± 9,0	0,473
	Post	18,3 ± 9,5	19,3 ± 6,0	18,7 ± 5,8	
	Δ (post-pre)	0 ± 7,3	2,1 ± 4,6	-0,6 ± 8,6	
	Δp (post-pre)*	1,000	0,076	0,851	

ECIM: ejercicio continuo de intensidad moderada; EIAI-BV: ejercicio interválico de alta intensidad y bajo volumen; FC: frecuencia cardíaca; MCM: masa corporal magra; PA: presión arterial; PECO: pendiente de eficiencia del consumo de oxígeno; pendiente VE/VCO<sub>2</sub>: pendiente de eficiencia respiratoria; RFC: recuperación de la frecuencia cardíaca; RIR: tasa de intercambio respiratorio; SCA: síndrome coronario agudo; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno; VT1: primer umbral respiratorio.

Los datos expresan media ± desviación estándar.

\* Δp (post-pre) dentro del grupo.

**Tabla 3**

Factores predictivos de respuesta al ejercicio ausente o baja

Variable	Odds ratio	IC95%	p
<b>Regresión logística univariante</b>			
Edad	1,099	1,019-1,184	0,0140
Sexo	1,882	0,518-6,845	0,3369
Diabetes mellitus tipo 2	1,000	0,130-7,717	1,0000
VO <sub>2pico</sub> predicho	1,002	0,970-1,034	0,9199
Grupo de ejercicio			0,0152
EIAI-BV frente a ECIM	5,444	1,354-21,889	0,0170
EIAI-BV frente a cuidados habituales	0,444	0,075-2,637	0,3721
Cuidados habituales frente a ECIM	12,250	1,788-83,944	0,0107
<b>Regresión logística multivariante</b>			
Edad	1,122	1,023-1,230	0,0141
Grupo de ejercicio			0,0173
EIAI-BV frente a ECIM	4,359	0,971-19,562	0,0546
EIAI-BV frente a cuidados habituales	0,175	0,018-1,673	0,1302
Cuidados habituales frente a ECIM	24,922	2,366-262,467	0,0074
EIAI-BV frente a cuidados habituales	0,175	0,018-1,673	0,1302

ECIM: ejercicio continuo de intensidad moderada; EIAI-BV: ejercicio interválico de alta intensidad y bajo volumen; IC95%: intervalo de confianza del 95%; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno.

Los análisis de regresión logística univariante y multivariante incluyen edad, sexo, diabetes mellitus tipo 2 (0=no, 1=sí), VO<sub>2pico</sub> predicho y grupo de ejercicio.

porcentaje del VO<sub>2pico</sub> predicho), carga de trabajo pico y pulso de O<sub>2</sub> mejoraron tras el EIAI-BV, pero la mejora fue más pronunciada en el grupo de ECIM; c) la pendiente ΔVO<sub>2</sub>/Δcarga de trabajo aumentó únicamente en el grupo de ECIM, y d) la edad y el grupo de ejercicio fueron factores de predicción independientes de respuesta ausente o baja en los pacientes con un SCA reciente.

El presente es el primer estudio que compara la proporción de respondedores (no respondedores/baja respuesta frente a alta respuesta) al ejercicio aeróbico con distintas modalidades en pacientes con un SCA reciente. Contrariamente a la hipótesis inicial supuesta, los datos revelaron una tasa desproporcionadamente mayor de NBR al VO<sub>2pico</sub> con el EIAI-BV que con el ECIM isocalórico. Los resultados coinciden con los del estudio SAINTEX-CAD, donde la proporción de no respondedores (14%) fue equivalente tras el EIAI y el ECIM<sup>10</sup>. No obstante, los criterios para la ausencia de respuesta al VO<sub>2pico</sub> fueron menos conservadoras en este estudio (ΔVO<sub>2pico</sub> < 1 ml/min/kg), y el volumen de ejercicio fue mayor

(114 min/semana a 141 min/semana) que en el presente estudio (80 frente a 83 min)<sup>10</sup>. Recientemente, un estudio multicéntrico con adultos en distinta situación cardiovascular mostró que el EIAI de alto volumen llevó a una menor proporción de no respondedores frente a ECIM y EIAI-BV<sup>31</sup>. Por último, se ha demostrado de manera consistente que la menor intensidad del ejercicio es un factor de predicción independiente de la ausencia de respuesta al ejercicio en pacientes cardíacos (junto con la edad, el VO<sub>2pico</sub> inicial y la comorbilidad)<sup>10,11</sup>. En consecuencia, la cohorte de pacientes realizó un volumen de ejercicio que se situó en la parte inferior del intervalo de las recomendaciones internacionales actuales, pero esto refleja la práctica clínica habitual en el ámbito de la prevención cardiovascular secundaria en nuestro centro y de un modo más general en nuestra provincia<sup>28,29</sup>.

Las recomendaciones de prescripción de ejercicio basadas en el principio FITT (FITT: frecuencia, intensidad, tipo y tiempo)<sup>29,32</sup> pueden influir en la proporción de respondedores al ejercicio, tal

como se ha señalado recientemente sobre jóvenes y adultos obesos<sup>33,34</sup>. En adultos obesos, Ross et al.<sup>34</sup> demostraron que, a una intensidad y una frecuencia de ejercicio determinadas, aumentar el volumen de ejercicio (duración de la sesión) reduce la proporción de no respondedores en un 50% al cabo de 24 semanas. En el mismo estudio, para un volumen de ejercicio determinado (frecuencia/duración), aumentar la intensidad del ejercicio eliminó por completo los no respondedores. Asimismo, en jóvenes adultos, Montero et al.<sup>33</sup> mostraron una mayor proporción de no respondedores en sujetos que realizaron 1-3 sesiones semanales de ejercicio aeróbico, comparados con los que realizaron 4-5 sesiones semanales (6 semanas de ejercicio). La ausencia de respuesta al ejercicio se eliminó por completo añadiendo otros 120 min/semana a las 4-5 sesiones durante otro periodo de ejercicio de 6 semanas<sup>33</sup>.

A partir de estos elementos previos, los resultados con una mayor proporción de NBR tras EIAI-BV podrían explicarse con varias hipótesis: Primero, es posible que el EIAI-BV no representara un tiempo total de ejercicio suficiente debido a la recuperación pasiva utilizada<sup>35</sup>. Los pacientes del presente estudio pedalearon realmente solo la mitad del tiempo durante el EIAI-BV (9-15 min por sesión), mientras que el ejercicio no se detuvo durante el ECIM (24 min por sesión). Dada la naturaleza del EIAI-BV (fase muy corta/recuperación pasiva), podría tener un menor impacto en las adaptaciones a las funciones respiratoria y cardiaca (es decir, gasto cardiaco respiratorio, principal determinante del  $VO_{2pico}$ ) comparado con el ECIM, tal como quedó plenamente demostrado<sup>19,21</sup>.

Con respecto a las variables de la PECP, se observaron mejoras considerables inducidas por el ejercicio tras EIAI-BV y ECIM comparado con los cuidados habituales en pacientes que habían sufrido un SCA. Contrariamente a la hipótesis inicial, el ECIM consiguió una mayor mejoría con respecto a las variables dependientes del  $VO_{2pico}$  (es decir,  $VO_{2pico}$ , porcentaje de  $VO_{2pico}$  predicho) comparado con el EIAI-BV. En realidad, la mejora media del  $\Delta VO_{2pico}$  fue de 1,7 ml/min/kg (o 8,3%) para el EIAI-BV y de 3,6 ml/min/kg (o 16,1%) en el grupo de ECIM. Esta mejora en el grupo de EIAI-BV es inferior a las observadas en un metanálisis reciente que comparó el EIAI y el ECIM en pacientes con EC<sup>17</sup>. Algunos factores del protocolo de EIAI-BV, tales como el uso de recuperación pasiva, menor frecuencia de sesiones (2-3/semana) y, en consecuencia, menor volumen de ejercicio, pueden haber influido los resultados del estudio, tal como se documentó recientemente en un metanálisis con pacientes cardíacos<sup>35</sup>. Aunque previamente optimizado con respecto a las respuestas fisiológicas y clínicas, el protocolo de EIAI-BV no fue equivalente en relación con la mejora del  $VO_{2pico}$  comparado con el ECIM isocalórico. No obstante, se han documentado algunas ventajas clínicas para mejoras moderadas del  $VO_{2pico}$  en pacientes con EC: un aumento del  $VO_{2pico}$  de 1 ml/min/kg confiere una reducción de la mortalidad del 15% y ser un respondedor bajo (< 2,5 ml/min/kg) se relaciona con un mejor pronóstico comparado con un no respondedor<sup>8,36</sup>.

Con respecto a otras variables PECP, la pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno mejoró de un modo parecido en el ECIM y el EIAI-BV, lo que indica un impacto parecido de ambas modalidades en relación con este parámetro de eficiencia respiratoria. En realidad, la pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno refleja la eficiencia con que los pulmones extraen  $O_2$  que el músculo periférico utiliza y es también un factor independiente predictivo de la mortalidad cardiovascular y total en pacientes con EC<sup>37</sup>. Un aumento en la pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno de 100 puede relacionarse con una reducción del 4,4% en la mortalidad cardiovascular de los pacientes con EC. Los pacientes del estudio mejoraron la pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno en un valor promedio de 150 (tabla 2) en ambos grupos<sup>37</sup>. Se observó una mejora de la pendiente  $\Delta VO_2$

$\Delta$ carga de trabajo solo en el grupo ECIM, lo que refleja una mejora en la idoneidad del transporte de  $O_2$  al músculo periférico<sup>26</sup>. Además, el pulso de  $O_2$  mejoró en mayor grado en el grupo de ECIM (tabla 2) que en el de EIAI-BV. Esto indica una mejora de la función cardiaca central, porque el pulso de  $O_2$  es un sustituto indirecto del volumen sistólico<sup>26</sup>. Por último, el  $VO_2$  en el primer umbral respiratorio ( $VO_2$  en el VT1) solo mejoró en el grupo de EIAI-BV, lo que refleja una mejora de la resistencia aeróbica.

## Limitaciones

En el presente estudio, los datos de 2 estudios de control aleatorizados y prospectivos se agruparon para el análisis de una sola institución y con una población mayormente compuesta por varones. Esto explica que se aleatorizara a un número desproporcionado de pacientes a los 3 grupos. Esto podría haber influido en los resultados. No obstante, se aleatorizó a EIAI frente a ECIM o a EIAI frente a cuidados habituales a una población muy homogénea y seleccionada cuidadosamente que había sufrido un SCA en las 6 semanas anteriores a la inclusión en el estudio. Aunque el protocolo optimizado del EIAI-BV se ha evaluado con respecto a las respuestas intensas en pacientes con EC<sup>19,21</sup>, este protocolo no es el que más suele utilizarse en la investigación clínica en pacientes que han sufrido un SCA recientemente<sup>17,31,35</sup>. En consecuencia, los resultados de los hallazgos del estudio no pueden generalizarse, en particular no a una cohorte que utilice un protocolo distinto de EIAI.

## CONCLUSIONES

En pacientes que habían sufrido un SCA recientemente, el EIAI-BV optimizado dio como resultado una mayor proporción de NBR al ejercicio comparado con el ECIM isocalórico. Se observaron mejoras considerables en ambos grupos de ejercicio aeróbico comparados con el de cuidados habituales, con una frecuencia de ejercicio y una duración situadas en el nivel inferior de las recomendaciones internacionales. Las variables clave dependientes del  $VO_{2pico}$  y la carga de trabajo pico mejoraron significativamente con el EIAI-BV, pero la mejora fue más pronunciada con el ECIM. Otras variables del PECP relacionadas con la eficiencia respiratoria o la resistencia aeróbica (pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno,  $VO_2$  VT1) también mejoraron con el EIAI-BV. A partir de estos hallazgos, se cree que el ECIM sigue siendo una modalidad de ejercicio importante que utilizar en pacientes con un SCA reciente durante la fase de inicio/mejora<sup>16</sup>. Puesto que se tolera bien, el protocolo de EIAI-BV podría utilizarse durante la fase de inicio (1 a 2 semanas) para familiarizar a los pacientes con la modalidad de EIAI. Deberían tenerse en cuenta las investigaciones futuras en este campo y compararse modelos de ejercicio alternativos tales como la periodización de ejercicio (incluidos el EIAI y el ECIM), tal como se ha propuesto recientemente<sup>16</sup>.

## FINANCIACIÓN

El estudio fue financiado por la *Montreal Heart Institute Foundation* y la *EPIC Center Foundation*.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.



## ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El EIAI de intervalo largo puede ser equivalente al ECIM isocalórico para la mejora del  $VO_{2\text{pico}}$  en pacientes con EC.
- El EIAI de intervalo largo se tolera menos y su intensidad es difícil de mantener para los pacientes con EC.
- El EIAI-BV es seguro, lo toleran bien los pacientes con EC y produce respuestas fisiológicas similares a las del ECIM.

## ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El EIAI de bajo volumen resultó en una mayor proporción de NBR al ejercicio frente al ECIM isocalórico.
- En pacientes que habían sufrido un SCA, las variables clave del  $VO_{2\text{pico}}$  mostraron una mayor mejoría tras el ECIM isocalórico que tras el EIAI-BV.
- En pacientes que habían sufrido un SCA, el EIAI-BV y el ECIM mejoraron de un modo parecido la resistencia aeróbica y la eficiencia respiratoria.

## BIBLIOGRAFÍA

- Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1–12.
- Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162:571–584e572.
- 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;346:793–801.
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: A meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:2024–2035.
- Myers J, Herbert W, Ribisl P, Franklin B. Is new science driving practice improvements and better patient outcomes? Applications for cardiac rehabilitation. *Clin Invest Med*. 2008;31:E400–E407.
- Bachmann JM, DeFina LF, Franzini L, et al. Cardiorespiratory fitness in middle age and health care costs in later life. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1876–1885.
- Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation*. 2002;106:666–671.
- De Schutter A, Kachur S, Lavie CJ, et al. Cardiac rehabilitation fitness changes and subsequent survival. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4:173–179.
- Vanhees L, Fagard R, Thijs L, Amery A. Prognostic value of training-induced change in peak exercise capacity in patients with myocardial infarcts and patients with coronary bypass surgery. *Am J Cardiol*. 1995;76:1014–1019.
- Witvrouwen I, Pattyn N, Gevaert AB, et al. Predictors of response to exercise training in patients with coronary artery disease - a subanalysis of the saintex-cad study. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:1158–1163.
- Savage PD, Antkowiak M, Ades PA. Failure to improve cardiopulmonary fitness in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009;29:284–291.
- Balady GJ, Williams MA, Ades PA, 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;115:2675–2682.
- Piepoli MF, Corra U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: From knowledge to implementation. A position paper from the cardiac rehabilitation section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:1–17.
- Stone JAAH, Suskin N. Canadian guidelines for cardiac rehabilitation and cardiovascular disease prevention: Translating knowledge into action, 3rd ed. *Winnipeg Canada: Canadian Association of Cardiac Rehabilitation*; 2009.
- Piepoli MF, Conraads V, Corra U, et al. Exercise training in heart failure: From theory to practice. A consensus document of the heart failure association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:347–357.
- Ribeiro PA, Boidin M, Juneau M, Nigam A, Gayda M. High-intensity interval training in patients with coronary heart disease: Prescription models and perspectives. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017;60:50.
- Gomes-Neto M, Duraes AR, Reis H, Neves VR, Martinez BP, Carvalho VO. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1696–1707.
- Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The saintex-cad study. *Int J Cardiol*. 2015;179:203–210.
- Guiraud T, Juneau M, Nigam A, et al. Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108:733–740.
- Gayda M, Ribeiro PA, Juneau M, Nigam A. Comparison of different forms of exercise training in patients with cardiac disease: Where does high-intensity interval training fit? *Can J Cardiol*. 2016;32:485–494.
- Guiraud T, Nigam A, Juneau M, Meyer P, Gayda M, Bosquet L. Acute responses to high-intensity intermittent exercise in chd patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:211–217.
- Nguyen A, Mamarbachi M, Turcot V, et al. Lower methylation of the angptl2 gene in leukocytes from post-acute coronary syndrome patients. *PLoS One*. 2016;11:e0153920.
- Thorin-Trescases N, Hayami D, Yu C, et al. Exercise lowers plasma angiotensin-like 2 in men with post-acute coronary syndrome. *PLoS One*. 2016;11:e0164598.
- Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:873–934.
- Gayda M, Gremeaux V, Bherer L, et al. Cognitive function in patients with stable coronary heart disease: Related cerebrovascular and cardiovascular responses. *PLoS One*. 2017;12:e0183791.
- Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126:2261–2274.
- Dalzell C, Nigam A, Juneau M, et al. Intensive lifestyle intervention improves cardiometabolic and exercise parameters in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese individuals. *Can J Cardiol*. 2014;30:434–440.
- Price KJ, Gordon BA, Bird SR, Benson AC. A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: Is there an international consensus? *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1715–1733.
- Pescatello LS ed. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. *Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins*. 2014. p 236–259.
- Smith Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC 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 endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2432–2446.
- Williams CJ, Gurd BJ, Bonafiglia JT, et al. A multi-center comparison of vo2peak trainability between interval training and moderate intensity continuous training. *Front Physiol*. 2019;10:19.
- Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (part iii). *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:1333–1356.
- Montero D, Lundby C. Refuting the myth of non-response to exercise training: 'Non-responders' do respond to higher dose of training. *J Physiol*. 2017;595:3377–3387.
- Ross R, De Lannoy L, Stotz PJ. Separate effects of intensity and amount of exercise on interindividual cardiorespiratory fitness response. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:1506–1514.
- Ballesta Garcia I, Rubio Arias JA, Ramos Campo DJ, Martinez Gonzalez-Moro I, Carrasco Poyatos M. High-intensity interval training dosage for heart failure and coronary artery disease cardiac rehabilitation. A systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:233–243.
- Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*. 2008;156:292–300.
- Coeckelberghs E, Buys R, Goetschalckx K, Cornelissen VA, Vanhees L. Prognostic value of the oxygen uptake efficiency slope and other exercise variables in patients with coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:237–244.