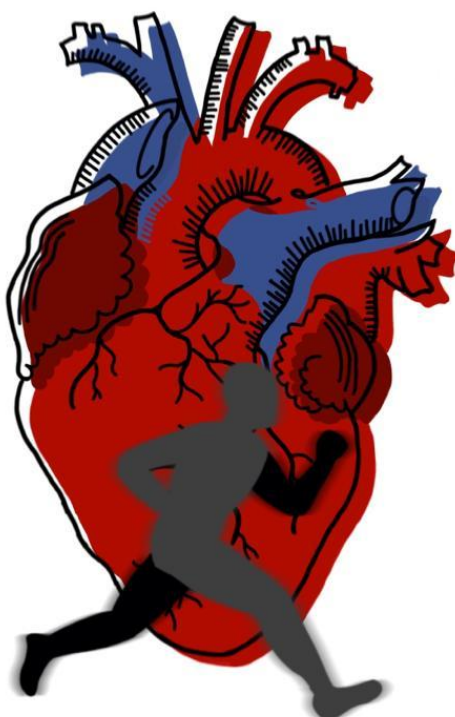


# **EFFECTOS CLÍNICOS Y FUNCIONALES DEL EJERCICIO FÍSICO EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA CON FUNCIÓN SISTÓLICA PRESERVADA.**

Revisión sistemática y metaanálisis de estudios clínicos experimentales.



## **AUTORES**

Bentancor, Brian<sup>1</sup>. Correa, Martin<sup>1</sup>. La Torre, Leticia<sup>1</sup>. Libanés, Mayra<sup>1</sup>. Senatore, Bruno<sup>1</sup>. Sosa, Renzo<sup>1</sup>. Florio, Lucía<sup>2</sup>.

1- Ciclo de Metodología Científica II 2022 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

2- Departamento de Cardiología Hospital de Clínicas Dr.Manuel Quintela.

Ciclo de Metodología Científica II - 2022

Grupo 20

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>6</b>
Objetivos específicos	6
<b>MÉTODO</b>	<b>6</b>
Diseño	6
Metodología de búsqueda	6
Criterios de inclusión	7
Criterios de exclusión	7
<b>RESULTADOS</b>	<b>7</b>
Figura 1 - Diagrama de flujo de la selección de estudios.	8
Tabla 1. Características basales de los 11 estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis.	9
Resultados primarios y secundarios	10
Figura 2. Resultado primario del metaanálisis: clase funcional.	10
Figura 3. Resultados secundarios del metaanálisis: Calidad de Vida	10
Figura 4. Resultados secundarios del metaanálisis: Parámetros de función diastólica	11
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>11</b>
<b>LIMITACIONES</b>	<b>13</b>
<b>CONCLUSIONES Y PERSPECTIVA</b>	<b>14</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>14</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>15</b>

## RESUMEN

La insuficiencia cardíaca(IC) es una patología de alta prevalencia con evolución progresiva y alta mortalidad. Se clasifica según su fisiopatología en IC con fracción de eyección de ventrículo izquierdo disminuida(FEVI<sub>d</sub>) o preservada(FEVI<sub>p</sub>). El tratamiento efectivo para la IC FEVI<sub>p</sub> es menos conocido. Nuestro objetivo es evaluar el efecto del ejercicio físico comparando clase funcional, calidad de vida, parámetros de función diastólica, número de internaciones y consultas a emergencia entre sujetos con IC FEVI<sub>p</sub> expuestos a ejercicio vs sujetos no activos.

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis utilizando como criterios de inclusión a estudios observacionales y experimentales con pacientes humanos con IC FEVI<sub>p</sub> expuestos a un programa de ejercicio de duración mayor o igual a 12 semanas. La búsqueda se realizó con las palabras claves: physical exercise AND heart failure AND preserved ejection fraction; en: Pubmed, Cochrane, ClinicalTrials.gov, Scielo y seguimiento manual de autores.

Se identificaron 1398 estudios y fueron incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis 11 estudios experimentales. El análisis incluye 687 sujetos, media edad 64 años y 57% sexo femenino.

Para clase funcional y calidad de vida, la diferencia de media estandarizada beneficia al grupo ejercicio en forma significativa (0.47, IC: 95% [0.17,0.76]  $p=0.002$ ) (-0.39, IC: 95% [-0.71,-0.07]  $p=0.02$ ). La diferencia para la función diastólica beneficia al grupo ejercicio pero no resultó estadísticamente significativa. No hay resultados para internaciones y consultas en emergencia.

Se concluye que el ejercicio físico aeróbico mejora la capacidad funcional y la calidad de vida en sujetos con IC FEVI<sub>p</sub>. Destacamos la importancia del ejercicio físico y la necesidad de incluirlo en el consejo médico, promoviendo recomendaciones más precisas sobre frecuencia, intensidad, tipo y tiempo de ejercicio(FITT) en pacientes con IC FEVI<sub>p</sub>.

**Palabras claves:** physical exercise, heart failure, preserved ejection fraction.

## **ABSTRACT**

Heart failure (HF) is a highly prevalent pathology with progressive evolution and high mortality. It is classified according to its pathophysiology as HF with reduced (HFrEF) or preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF). The effective treatment for HFpEF is less known. Our objective is to evaluate the effect of physical exercise by comparing functional class, quality of life, diastolic function parameters, number of hospitalizations and emergency visits between subjects with HFpEF exposed to exercise vs non-active subjects.

A systematic review and meta-analysis was carried out using observational and experimental studies with human patients with HFpEF exposed to an exercise program lasting more or equal than 12 weeks as inclusion criteria. The search was performed with keywords: physical exercise AND heart failure AND preserved ejection fraction; was carried out in: Pubmed, Cochrane, ClinicalTrials.gov, Scielo and manual follow-up of authors.

1398 studies were identified and finally 11 experimental studies were included in the systematic review and meta-analysis. The analysis includes 687 subjects, mean age 64 years and 57% female.

Functional class and quality of life benefit exercise group showing a significant standardized mean difference (0.47, CI: 95% [0.17,0.76]  $p=0.002$ )(-0.39, CI: 95% [-0.71,-0.07]  $p = 0.02$ ). The difference for diastolic function benefits the exercise group, without statistical significance. There are no results for hospitalizations and emergency consultations.

It is concluded that aerobic physical exercise improves functional capacity and quality of life in subjects with HFpEF. We emphasize the importance of physical exercise and the need to include it in medical advice, promoting more precise recommendations on frequency, intensity, type and time of exercise (FITT) in patients with HFpEF.

**Keywords:** physical exercise, heart failure, preserved ejection fraction.

## INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La IC es una de las enfermedades más frecuentes que afecta al ser humano. Tiene una alta tasa de morbilidad, siendo la primera causa de internación hospitalaria en adultos (1–3). A su vez, es un padecimiento que provoca las mayores demandas a los servicios de salud. De acuerdo a las guías clínicas actuales, la ICFEVIp es muy frecuente, conformando el 50% de los sujetos dentro de esta entidad (3,4), siendo su morbilidad comparable a la ICFEVId. Por otro lado, no hay un tratamiento demostrado que disminuya la mortalidad en este grupo.

Se cuenta con trabajos e investigaciones importantes que contemplan la importancia del ejercicio físico en la ICFEVId (5), y su evidente relación con la mejora de la calidad de vida y otros resultados clínicos como disminución del número de internaciones y mejoría de la clase funcional. No obstante, se sabe que no hay cambios en la FEVI.

El ejercicio físico forma parte de las conductas cardio-saludables, en personas sedentarias normales, la práctica de ejercicio revierte las condiciones fisiopatológicas que llevan a la insuficiencia cardíaca; en deportistas se observa como parte de la adaptación cardíaca al deporte un remodelado de las cavidades cardíacas y particularmente de la aurícula izquierda, sin aumento de la rigidez auricular ni las presiones de llenado. En población general que practica ejercicio o deporte recreativo se observa también dilatación de la aurícula izquierda, aunque no son claros los efectos en la rigidez auricular (6).

Sin embargo, existe un vacío teórico en cuanto a los sujetos con ICFEVIp, donde la evidencia de tratamientos efectivos es limitada. El objetivo de esta revisión es buscar, resumir y analizar la evidencia disponible acerca de la práctica de ejercicio en este grupo de sujetos, y su impacto en resultados clínicos.

Definimos las siguientes variables de investigación:

- IC con FEVIp: Signos y síntomas que expresan incapacidad de mantener adecuado gasto cardíaco sin aumentar las presiones de llenado por cualquier afectación estructural o funcional cardíaca y  $FEVI \geq 50\%$ .
- Clase funcional: Por cualquier método validado que la cuantifique, ejemplo: prueba de marcha en 6 minutos (6MWT) o escala de la New York Heart Association (NYHA).
- Calidad de vida: por cualquier método validado que la cuantifique, ejemplo: tests validados de calidad de vida (Minnesota).

- Número de Internaciones y consultas en emergencia.
- Parámetros de función diastólica ecocardiográficos: volumen de la aurícula izquierda (AI), strain pico sistólico AI (función de reservorio), índice E/e'; y humorales: dosificación BNP o NT proBNP.

## **OBJETIVOS**

Revisar y analizar en la información disponible si un plan de ejercicio físico de al menos 12 semanas de duración, ya sea aeróbico, de fuerza o combinado; es beneficioso en sujetos con ICFEVlp.

### **Objetivos específicos**

Primario: Comparar la clase funcional entre sujetos expuestos al programa de ejercicio físico vs sujetos no activos.

Secundarios:

1. Comparar la calidad de vida entre sujetos expuestos al programa de ejercicio físico vs sujetos no activos.
2. Contrastar los datos sobre el número de internaciones y consultas en emergencia entre sujetos expuestos al programa de ejercicio físico vs sujetos no activos.
3. Comparar parámetros de función diastólica ecocardiográficos y humorales entre sujetos expuestos al programa de ejercicio físico vs sujetos no activos.

## **MÉTODO**

### **Diseño**

Revisión sistemática y metaanálisis.

### **Metodología de búsqueda**

Se utilizaron las palabras claves de búsqueda: physical exercise AND heart failure AND preserved ejection fraction; sin filtros.

La búsqueda de información se realizó en las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane, ClinicalTrials.gov y Scielo. A su vez, se realizó seguimiento manual de autores.

La fase de selección fue realizada por dos equipos independientes dentro de los autores. Se realizó concordancia de la selección a través del índice kappa. Las diferencias en los estudios seleccionados se resolvieron por consenso.

### **Criterios de inclusión**

Estudios originales observacionales y experimentales publicados hasta el 6 de junio de 2022, pacientes humanos con IC FEVlp expuestos a un programa de ejercicio físico.

### **Criterios de exclusión**

- Programa de ejercicio menor a 12 semanas.
- Imposibilidad de independizar sujetos con IC con FEVlp vs otros.
- Estudios donde no se encuentren los resultados específicos primarios ni secundarios.
- Estudios observacionales fueron excluidos para el meta-análisis.

Se siguieron las recomendaciones PRISMA 2020 (7) para la ejecución de la revisión sistemática y su publicación.

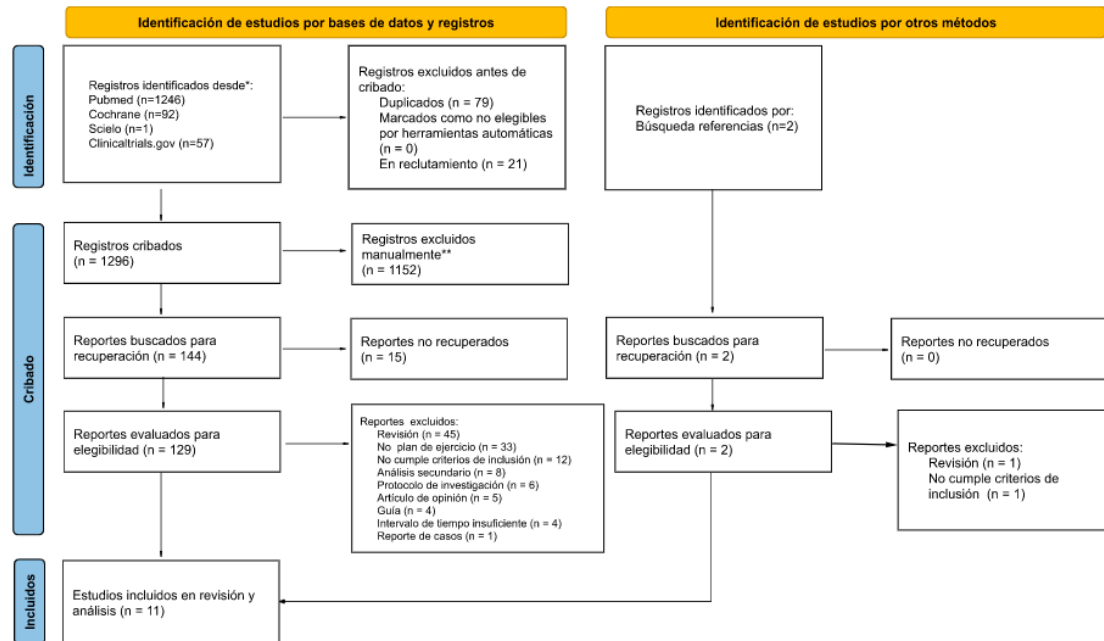
El metaanálisis de resultados primario y secundarios se realizó utilizando el software libre RevMan 5.0. Se utilizó un análisis de efecto random y se obtuvo un resultado combinado expresado en diferencia estandarizada de medias con su intervalo de confianza 95%, tomando como significativo una  $p < 0.05$ . Los resultados se muestran en gráficos de bosque.

## **RESULTADOS**

Se identificaron inicialmente 1398 estudios y se incluyeron finalmente 11 estudios experimentales para esta revisión sistemática y metaanálisis (Figura 1).

Los dos grupos tuvieron una concordancia entre ellos con índice kappa de 0.5517 (moderada concordancia en la selección).

**Figura 1 - Diagrama de flujo de la selección de estudios.**



Once estudios fueron incluidos considerando los objetivos específicos (Alonso 2022 (8), Alves 2012 (9) Brubaker 2020 (10), Donelli da Silveira 2020 (11), Edelmann 2011 (12), Fu 2015 (13), Fujimoto 2012 (14), Kitzman 2010 (15), Mueller 2021 (16), Nolte 2015 (17), Smart 2012 (18)); de los cuales nueve son ensayos controlados aleatorizados y dos estudios experimentales de tipo antes-después. Se incluyeron un total de 687 sujetos, con mediana de edad 64 años y prevalencia de sexo femenino 57%.

Los 687 sujetos poseían ICFEVIp y la mayoría de ellos presentaban básicamente una clase funcional de la NYHA II y III (Fu 2015 (13), Kitzman 2010 (15), Mueller 2021 (16), Nolte 2015 (17)), mientras que, el estudio de Smart 2012 (18) se focalizó en las clases I y II.

Todos los trabajos implementaron un plan de ejercicio físico aeróbico y sólo un estudio (Alonso 2022) (8) realizó un plan de ejercicio físico combinado (aeróbico y fuerza). La mediana de tiempo en la que se ejecutaron dichos planes fue de 4 meses.

En la tabla 1 se resumen las características basales de los estudios incluidos.



**Tabla 1. Características basales de los 11 estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis.**

Estudio	Diseño	N	Edad media ± DE (años)	Porcentaje mujeres (%)	Características basales de los sujetos	Tipo de ejercicio físico	Tiempo (meses)	Resultado primario
Alonso 2022	ECA	59	63.3 ± 9.4	46.0	IC compensada	Combinado (aeróbico y fuerza)	18.0	6MWT
Alves 2012	ECA	31	62.8 ± 10.3	25.6	IC compensada	Aeróbico	6.0	Función diastólica ecocardiográficos
Brubaker 2020	ECA	116	≥ 60	81.0	IC compensada	Aeróbico	4.0	MLHF y SF-36
Donelli da silveira 2020	ECA	19	60 ± 9	63.0	IC compensada	Aeróbico	3.0	Función diastólica ecocardiográficos
Edelmann 2011	ECA	64	65 ± 7	56.0	Al menos un FRCV (obesidad, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo)	Aeróbico	3.0	MLHF y SF-36
Fu 2015	AD	60	60.5	33.0	NYHA Clase II a III	Aeróbico	3.0	Relación E/E'
Fujimoto 2012	AD	20	74.9 ± 6	76.9	IC compensada	Aeróbico	12.0	PCP invasivo
Kitzman 2010	ECA	53	70.0 ± 6	75.0	NYHA Clase II a III	Aeróbico	4.0	MLHF y SF-36
Mueller 2021	ECA	176	70.0	66.3	Sedentarismo y NYHA Clase II a III.	Aeróbico	9.0	VO2 pico
Nolte 2015	ECA	64	65 ± 7	56.0	NYHA Clase II a III y al menos un FRCV (obesidad, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo)	Aeróbico	3.0	MLHF y SF-36
Smart 2012	ECA	25	64 ± 8	48.0	NYHA Clase I a II	Aeróbico	4.0	VO2 pico

AD - estudio antes-después; ECA - ensayo controlado aleatorizado; DE - desvío estándar; FRCV - factor de riesgo cardiovascular; NYHA - New York Heart Association; 6MWT - 6 minute walk test; MLHF - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; SF-36 - 36 item Short Form Health Survey; PCP - presión capilar pulmonar; VO2 pico - consumo pico de oxígeno.

## Resultados primarios y secundarios

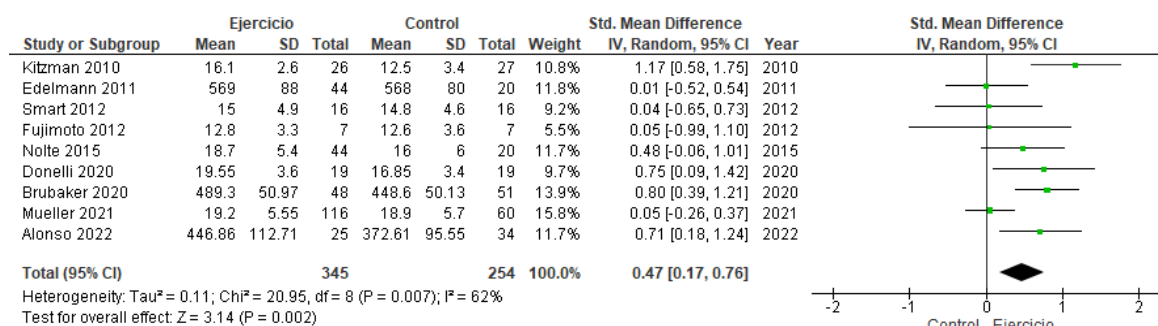
Se observa una diferencia de media estandarizada de 0.47, IC: 95% [0.17,0.76]  $p=0.002$ , expresando mejor clase funcional en el grupo ejercicio (Figura 2).

El resultado secundario de calidad de vida es también significativo y beneficia al grupo ejercicio -0.39, IC: 95% [-0.71,-0.07]  $p=0.002$  (Figura 3).

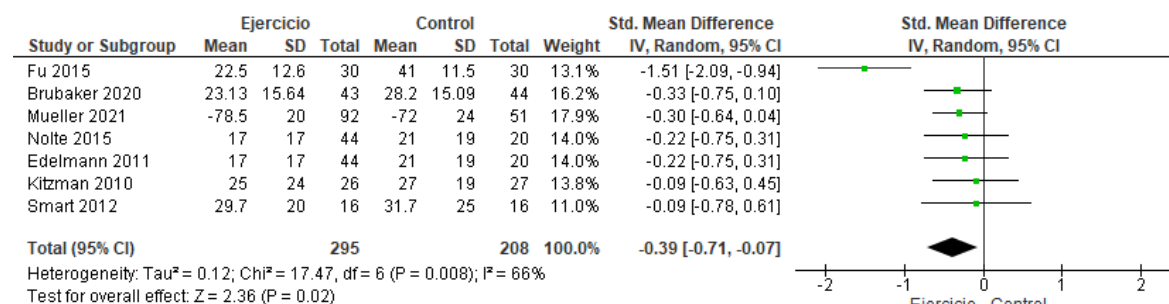
Respecto a la función diastólica la diferencia de media estandarizada también beneficia al grupo ejercicio, pero sin diferencias estadísticamente significativas -0.72, IC: 95% [-1.5,0.06]  $p=0.07$  (Figura 4).

No hay resultados para internaciones y consultas en emergencia.

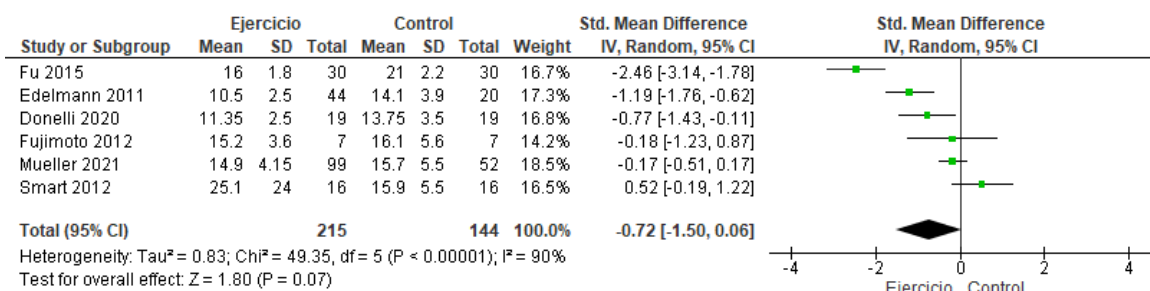
**Figura 2. Resultado primario del metaanálisis: clase funcional.**



**Figura 3. Resultados secundarios del metaanálisis: Calidad de Vida**



**Figura 4. Resultados secundarios del metaanálisis: Parámetros de función diastólica**



## DISCUSIÓN

Presentamos un metaanálisis de estudios experimentales que demostró que el ejercicio físico aeróbico mejora la capacidad funcional y calidad de vida de los sujetos con ICFEVlp.

Destacamos que la patología ICFEVlp, epidemiológicamente, es más prevalente en mayores de 60 años y mujeres, lo que se ve reflejado en las características basales de la población estudiada con mediana de edad de 64 años y mayor representación de mujeres en la muestra. Es interesante este punto pues, en la mayoría de los estudios de enfermedad cardiovascular, las mujeres están subrepresentadas por diferentes motivos, entre ellos, la menor prevalencia de enfermedad coronaria en mujeres menores de 60 años respecto a los varones. Por este mismo motivo, las investigaciones realizadas en rehabilitación cardiovascular (la mayoría en contexto de infarto agudo de miocardio o cardiopatía isquémica) incluyen mayoría de varones en la muestra.

La comunidad científica había demostrado los beneficios del ejercicio físico en sujetos con ICFEVId (3,4), pero la evidencia para ICFEVlp es mucho menos profusa. Nuestro trabajo buscó como resultado primario, la existencia o no, de una mejora significativa en la clase funcional de la ICFEVlp. Para esto, fueron incluidos en el análisis dos parámetros que se relacionan con la clase funcional: el 6MWT (Test de marcha de 6 minutos) (19) y el VO2 (Consumo de oxígeno) (20). Ambos parámetros expresan mejor clase funcional cuánto mayor sea el valor obtenido; por lo tanto, un valor mayor a 0 es significativo para la media estandarizada, expresando una mejor clase funcional.

Anteriores revisiones sistemáticas con sus consiguientes meta-análisis han arrojado resultados similares al nuestro sobre la clase funcional, encontrando una tendencia estadísticamente significativa. Taylor et al.(21) en su revisión sistemática, observaron que en

los trabajos originales analizados, la variante VO2 también mostraba una asociación estadísticamente significativa entre la instauración de un programa de ejercicio físico, entre 12 y 24 semanas, y la mejora de la clase funcional en sujetos con IC FEVlp. En tanto Leggio et al. (22) en su revisión sistemática, obtuvieron también una asociación estadísticamente significativa en la clase funcional, en los estudios originales que la midieron, mediante el 6MWT y el VO2 en sujetos expuestos a ejercicio físico. En nuestro metaanálisis se incluyeron un mayor número de artículos y sujetos, obteniendo un resultado primario más consistente desde el punto de vista estadístico, como también generalizable desde el punto de vista clínico.

Con respecto al parámetro de calidad de vida, el test más utilizado fue el Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), compuesto por una parte física y otra emocional, con valores entre 0 - 105. Mientras más baja sea la puntuación, indica una mejor calidad de vida de los sujetos (23). Nuestro metaanálisis muestra una mejor calidad de vida del grupo ejercicio vs el grupo control. Este resultado coincide con el de otros metaanálisis realizados previamente por otros investigadores (Taylor (21), Williams (24), Fukuta (25), Sharifov (26), Chan (27), Dieberg (28), Guo (29)). Sin embargo, Williams y Pozehl, 2015 (24) concuerdan en el resultado y realizan una crítica, donde interpreta que muchos ensayos clínicos no obtuvieron una diferencia significativa en la calidad de vida porque no la tomaron como un criterio de valoración primaria. La calidad de vida, pese a ser un parámetro subjetivo y que incluye muchas variables, es un parámetro clínicamente valioso, siempre y cuando, se utilicen scores de calidad de vida validados en la práctica. Haciendo énfasis en los resultados recabados en cada ensayo, el ítem que más se destacaba era un mejor estado físico de los sujetos, tal como se puede ver en los estudios Kitzman 2010 (15) y Nolte 2015 (17), lo cual, concuerda también con el metaanálisis de Fukuta et. al. 2019 (25).

Sobre los parámetros de función diastólica, los valores analizados fueron los de Volumen de Aurícula Izquierda, NT proBNP y el E/e'; siendo este último el más utilizado para la estimación de la presión de llenado del ventrículo izquierdo (PDVI) y la disfunción diastólica (DD)(26). El resultado de nuestro metaanálisis para estos valores muestra que la diferencia no alcanza un nivel significativo, pero tiende a mostrar un resultado positivo para el grupo ejercicio con respecto al grupo control. Otros metaanálisis (Taylor (21), Fukuta (25) y Chan (27)) concluyeron este mismo resultado. No obstante, los metaanálisis de Dieberg (28) y Guo (29) plantean un beneficio significativo para el grupo ejercicio en los estudios originales que analizaron.

¿Cómo explicamos la mejora de la clase funcional y de la calidad de vida (sobre todo en las variables físicas) sin demostrar una mejoría de la función diastólica? La mejor clase funcional depende de una mejora de la disnea de esfuerzo, relacionada directamente con la mejora de los parámetros de función diastólica. La buena función diastólica expresa la capacidad del corazón de no aumentar las presiones de llenado más allá de los límites fisiológicos. Por lo tanto, es razonable considerar lógico que mejora la clase funcional y la función diastólica, aunque no se llegue a la significación estadística. Asimismo, sabemos que la clase funcional no está sólo definida por la función cardíaca general, sino también por la función respiratoria y musculoesquelética. Sabemos que el ejercicio físico modifica éstos tres niveles principales (30–35), por lo tanto, reconocemos que podemos mejorar la clase funcional y calidad de vida, sin mejorar la función diastólica, por haberse modificado cualquiera o ambos de los otros parámetros.

Por último, no se encontraron resultados sobre el beneficio del ejercicio físico en el número de internaciones y consultas en emergencia para discutir.

### **LIMITACIONES**

La heterogeneidad moderada-alta de los resultados obtenidos es una limitante para el análisis de conclusiones. Podemos explicarla por distintos motivos: diferentes tipos de ejercicio realizado (aeróbico, de fuerza o combinado) y los diferentes tiempos empleados para los estudios y la obtención del resultado a medir. No tenemos capacidad de analizar resultados a largo plazo en pacientes con IC FEVIp que incorporen la práctica de ejercicio a su rutina diaria. A su vez, el diseño de los estudios tomados en cuenta no son equivalentes, con algunos estudios sujetos a mayores sesgos por no tratarse de estudios clínicos controlados randomizados. Aceptamos que cuando se trata de investigar rutinas de ejercicio físico, la posibilidad de cegar al grupo de asignación en la investigación, es un desafío difícil de solucionar.

Los estudios incluidos son todos pequeños y, aunque en el metanálisis se alcanza un “n” combinado que mejora la capacidad de obtener resultados significativos, la heterogeneidad de los resultados observados sigue siendo una limitante a destacar. La población analizada parece ser representativa de la población general de pacientes con IC FEVIp, sin embargo, surge la interrogante de en qué grado la adherencia a la propuesta de ejercicio físico fué óptima (14), o si la intensidad del ejercicio excede la capacidad de los sujetos (10,16). El estudio de Edelman 2011 (12) implementó un diario estandarizado para cada

sujeto y así llevar un correcto seguimiento para resolver este problema, que terminó en una alta adherencia en comparación con los otros trabajos analizados.

### **CONCLUSIONES Y PERSPECTIVA**

En pacientes con ICFEVIp la práctica de ejercicio físico aeróbico por al menos 12 semanas mejora la capacidad funcional y la calidad de vida. Observamos un posible beneficio en la función diastólica pero con resultados estadísticamente no significativos.

Creemos necesario llevar a cabo nuevos estudios con muestras más extensas, tiempos más prolongados y seguimientos más estrictos del ejercicio físico, que permitan fortalecer la evidencia respecto a la clase funcional, pero sobre todo que permitan demostrar la mejoría o no de la función diastólica y ayuden a comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

Se debería hacer mayor hincapié en la importancia del ejercicio físico en las guías de tratamiento de esta patología. A su vez, optimizando las recomendaciones a futuro sobre la frecuencia, intensidad, tipo y tiempo de ejercicio (FITT) que mejore clínicamente a los sujetos con ICFEVIp.

### **AGRADECIMIENTOS**

Los autores agradecen a Glenn Bean (MSc) y Dra Andrea Salzano (MD, PhD) por facilitar sus artículos buscados por seguimiento manual de esta revisión.

Gracias a Rocío Deana por la realización del logo para este trabajo.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Insuficiencia cardiaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y prevención. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(3):245–8.
2. Ural D, Çavuşoğlu Y, Eren M, Karaüzüm K, Temizhan A, Yılmaz MB, et al. Diagnosis and management of acute heart failure. *Anatol J Cardiol*. 2015 Nov;15(11):860–89.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263–421.
4. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020 Aug;42(1):17–96.
5. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, Støylen A, Dalen H, Delagardelle C, et al. High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2017 Feb 28;135(9):839–49.
6. Florio L, Rivoir S. How does physical exercise with health purposes or recreational sports affect the left atrium? Meta-analysis of observational and experimental studies. *SPORT TK-Euroam J Sport Sci*. 2022 Oct;11:1.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790–9.
8. Alonso WW, Kupzyk KA, Norman JF, Lundgren SW, Fisher A, Lindsey ML, et al. The HEART Camp Exercise Intervention Improves Exercise Adherence, Physical Function, and Patient-Reported Outcomes in Adults With Preserved Ejection Fraction Heart Failure. *J Card Fail*. 2022 Mar;28(3):431–42.
9. Alves AJ, Ribeiro F, Goldhammer E, Rivlin Y, Rosenschein U, Viana JL, et al. Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 May;44(5):776–85.
10. Brubaker PH, Avis T, Rejeski WJ, Mihalko SE, Tucker WJ, Kitzman DW. Exercise Training Effects on the Relationship of Physical Function and Health-Related Quality of Life Among Older Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2020 Nov;40(6):427–33.
11. Donelli da Silveira A, Beust de Lima J, da Silva Piardi D, Dos Santos Macedo D, Zanini M, Nery R, et al. High-intensity interval training is effective and superior to moderate continuous training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Nov;27(16):1733–43.
12. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 18;58(17):1780–91.
13. Fu TC, Yang NI, Wang CH, Chong WJ, Chou SL, Pan TL, et al. Aerobic Interval Training Elicits Different Hemodynamic Adaptations Between Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016 Jan;95(1):15–27.
14. Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL, Bhella PS, Shibata S, Palmer D, et al. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am Heart J*. 2012 Dec;164(6):869–77.
15. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older

- patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail*. 2010 Nov;3(6):659–67.
16. Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, Gevaert AB, Edelmann F, Haller B, et al. Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity Advice on Peak Oxygen Consumption in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Feb 9;325(6):542–51.
  17. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Düngen HD, Duvinage A, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 May;22(5):582–93.
  18. Smart NA, Haluska B, Jeffriess L, Leung D. Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congest Heart Fail Greenwich Conn*. 2012 Dec;18(6):295–301.
  19. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Michalis LK, Naka KK. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019 Dec;13:1753944719870084.
  20. 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;261:134–41.
  21. Taylor RS, Davies EJ, Dalal HM, Davis R, Doherty P, Cooper C, et al. Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int J Cardiol*. 2012 Dec 15;162(1):6–13.
  22. Leggio M, Fusco A, Loreti C, Limongelli G, Bendini MG, Mazza A, et al. Effects of exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: an updated systematic literature review. *Heart Fail Rev*. 2020 Sep 1;25(5):703–11.
  23. Lugo-Agudelo LH, Ortiz-Rangel SD, Rodríguez-Guevara C, Vargas-Montoya DM, Aguirre-Acevedo DC, Vera-Giraldo CY, et al. Validación del Minnesota Living with Heart Failure questionnaire (MLFHQ) en pacientes con falla cardíaca en Colombia. *Rev Colomb Cardiol-A*. 2020 Dec;27:567–75.
  24. Williams MA, Pozehl B. Reasonable expectations: how much aerobic capacity, muscle strength, and quality of life can improve with exercise training in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2015 Jan;11(1):37–57.
  25. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2019 Jul;24(4):535–47.
  26. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jan 25;5(1).
  27. Chan E, Giallauria F, Vigorito C, Smart NA. Exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace*. 2016 Oct 14;86(1–2):759.
  28. Dieberg G, Ismail H, Giallauria F, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 2015 Sep 15;119(6):726–33.
  29. Guo Y, Xiao C, Zhao K, He Z, Liu S, Wu X, et al. Physical Exercise Modalities for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022 May 1;79(5):698–710.



30. Tucker WJ, Haykowsky MJ, Seo Y, Stehling E, Forman DE. Impaired Exercise Tolerance in Heart Failure: Role of Skeletal Muscle Morphology and Function. *Curr Heart Fail Rep*. 2018 Dec;15(6):323–31.
31. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015 Mar;8(2):286–94.
32. Haykowsky MJ, Tomczak CR, Scott JM, Paterson DI, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 2015 Sep 15;119(6):739–44.
33. Ramalho SHR, Lima ACGB de, Silva FMF da, Souza FSJ de, Cahalin LP, Cipriano GFB, et al. Relationship of Lung Function and Inspiratory Strength with Exercise Capacity and Prognosis in Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Apr;118(4):680–91.
34. Palau P, Núñez E, Domínguez E, Sanchis J, Núñez J. Physical therapy in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Jan;23(1):4–13.
35. McConnell TR, Mandak JS, Sykes JS, Fesniak H, Dasgupta H. Exercise training for heart failure patients improves respiratory muscle endurance, exercise tolerance, breathlessness, and quality of life. *J Cardpulm Rehabil*. 2003 Feb;23(1):10–6.