



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

INSPIRATORY MUSCLE TRAINING AND FUNCTIONAL ELECTRICAL
STIMULATION IN HEART FAILURE WITH
PRESERVED EJECTION FRACTION:
THE TRAINING-HF TRIAL

Dra. Patrícia Palau i Sampio
Hospital General Universitario de Castellón
Universitat Jaume I

Guión de la presentación

- Introducción
- Hipótesis y Objetivos
- Resultados del trabajo premiado por la RAMCV 2018

Rev Esp Cardiol. 2019;72(4):288–297

Original article

Inspiratory Muscle Training and Functional Electrical Stimulation for Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TRAINING-HF Trial



Patricia Palau,^a Eloy Domínguez,^a Laura López,^b José María Ramón,^c Raquel Heredia,^c Jessika González,^c Enrique Santas,^c Vicent Bodí,^c Gema Miñana,^c Ernesto Valero,^c Anna Mollar,^c Vicente Bertomeu González,^d Francisco J. Chorro,^c Juan Sanchis,^c Josep Lupón,^{e,f} Antoni Bayés-Genís,^{e,f} and Julio Núñez^{c,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Castellón, Universitat Jaume I, Castellón, Spain

^bFacultad de Fisioterapia, Departamento de Fisioterapia, Universitat de València, Valencia, Spain

^cServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de València, CIBERCV, Valencia, Spain

^dServicio de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Universidad Miguel Hernández, CIBERCV, San Juan de Alicante, Alicante, Spain

^eServicio de Cardiología, Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

^fDepartment of Medicine, Autonomous University of Barcelona, CIBERCV, Barcelona, Spain

IC: Un problema de salud creciente

EPIDEMIOLOGÍA

- Prevalencia **1-2%** países desarrollados.
- Prevalencia **> 10%** en **> 70 años**.
- **1/5** personas desarrollará IC.
- **26 millones** a nivel mundial con IC

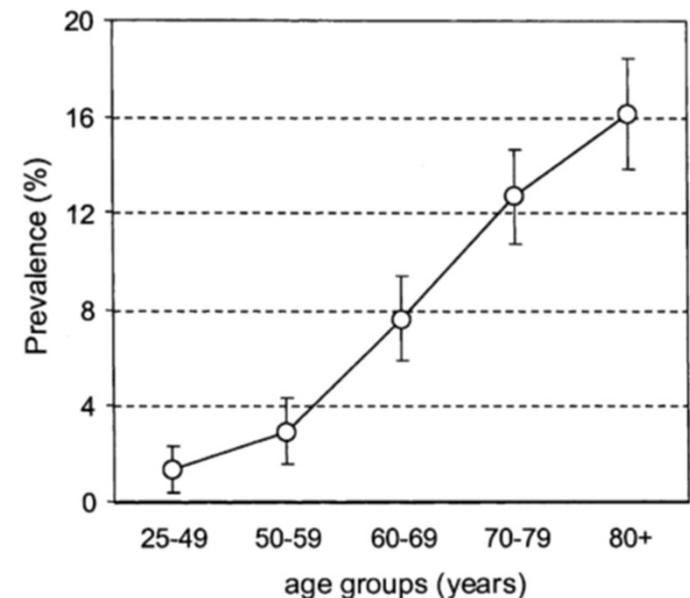
Ponikowski P et al. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975. Ceia F et al *Eur J H Fail* 2002;4:531-6



European Heart Journal (2015) 36, 395–397
doi:10.1093/eurheartj/ehv004

Heart failure: the cardiovascular epidemic of the 21st century

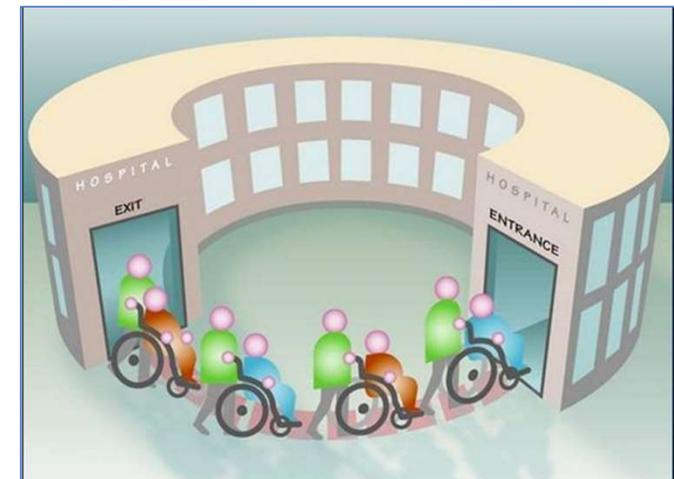
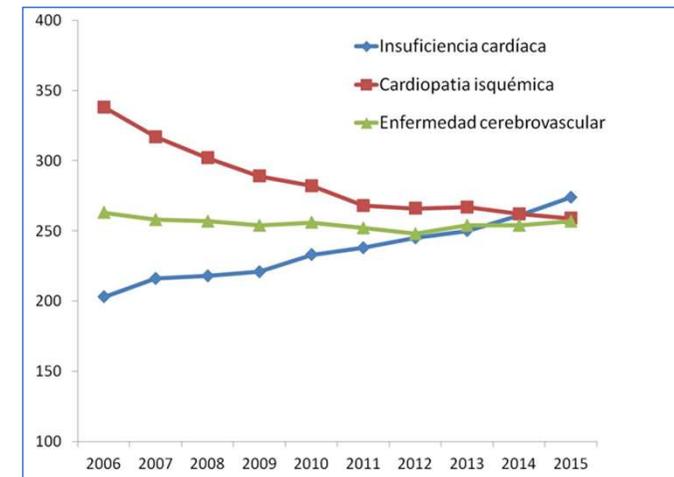
Thomas F. Lüscher, MD, FESC



IC: Un problema de salud creciente

HOSPITALIZACIONES

- España
 - 3-5% ingresos hospitalarios
 - 1ª causa hospitalización > 65 años
- 1/4 pacientes reingresa al mes
- 1-3 % gasto sanitario debido a IC



Maggioni AP et al. Eur J Heart Fail 2016;18:402-410

O' Connor CM et al Am Heart J 2010;159:841-849

IC con función sistólica preservada



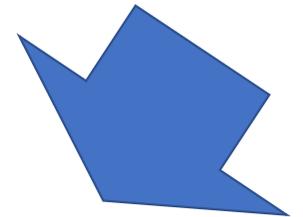
European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200
doi:10.1093/eurheartj/ehw128

ESC GUIDELINES



2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

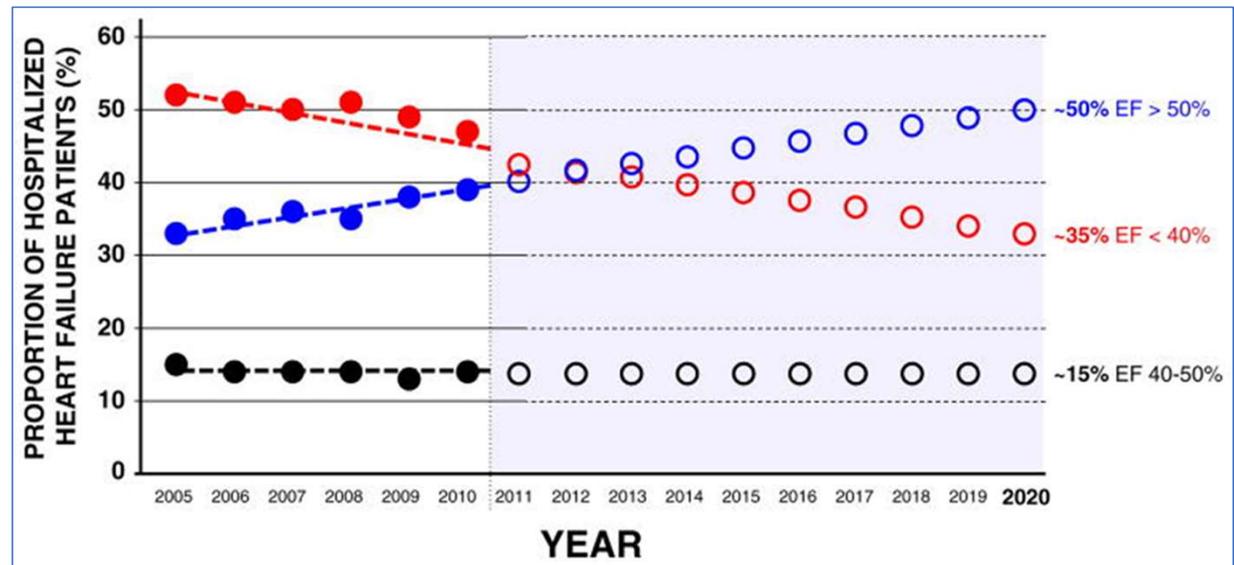


Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).
			1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

IC con función sistólica preservada

EPIDEMIOLOGÍA

- 50% IC
- ↑ Prevalencia (edad)
- Edad avanzada
- Predominio mujeres
- Comorbilidad (HTA, DM, anemia, obesidad, IRC, EPOC, FA).



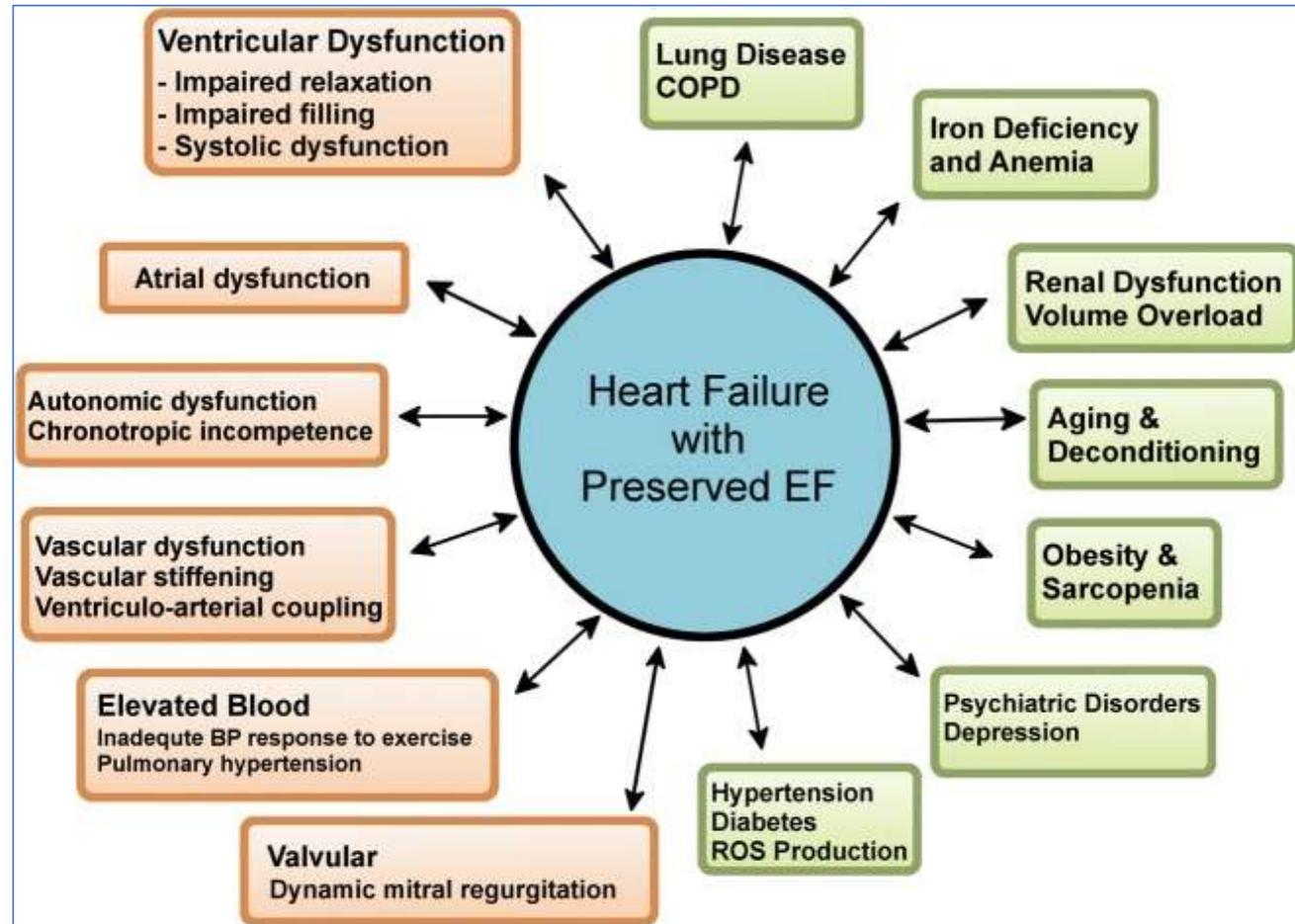
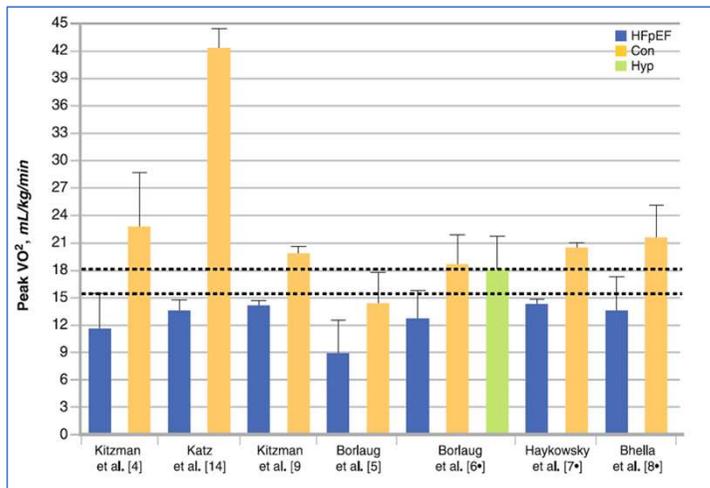
Oktay A et al. Curr. Cardiol. Rev. 2013 Dec;10(4):401-10

Ponikowski P. et al. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975.

IC con función sistólica preservada

FISIOPATOLOGÍA

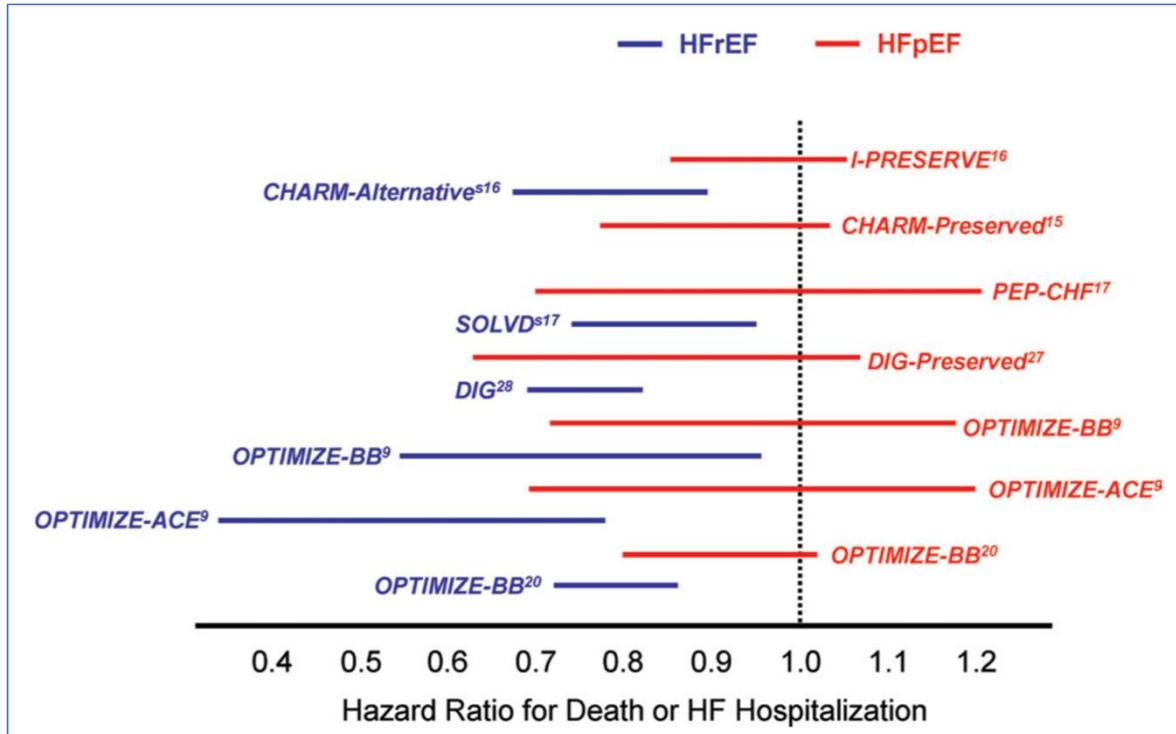
- Disnea e intolerancia ejercicio
- Fisiopatología multifactorial
- Parcialmente esclarecida



Mark Haykowsky et al. *Curr Heart Fail Rep* (2012) 9:101–106

Senni M, et al. *Eur Heart J*. 2014;35:2797–811.

IC-FSp: Estrategias terapéuticas



Borlaug et al. *Circ* 2011;123:2006-2014.

IC-FSp: Estrategias terapéuticas



European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200
doi:10.1093/eurheartj/ehw128

ESC GUIDELINES



2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).



- Recomendaciones **diuréticos** para mejorar los signos y síntomas congestivos.
- **Tratamiento comorbilidades** asociadas: HTA, isquemia, DM, control FC en taquiarritmias

IC-FSp: Estrategias terapéuticas



TERAPIAS NO
FARMACOLÓGICAS

REHABILITACIÓN CARDIACA

Programas de RhC en IC

CONVENCIONALES

Programas de **RhC**:

- Aeróbico continuo moderada intensidad
- Aeróbico interválico.
- Resistencia/fuerza

NO CONVENCIONALES

**ELECTROESTIMULACIÓN
MUSCULAR FUNCIONAL (EMF)**

**ENTRENAMIENTO MUSCULATURA
INSPIRATORIA (EMI)**

Programas de RhC en IC

CONVENCIONALES

- ↓ cumplimentación, ↓ adherencia (HF-ACTION 30-40%).
- Clases funcionales avanzadas o mayores comorbilidades.
- **Realidad:** RHC restringida a escasos centros precisando de equipo y personal cualificado.



Programa RHC **complejo y costoso**



R-EUReCa II

Programas de RhC en IC

NO CONVENCIONALES

- ↓ consumo recursos
- No aparataje específico costoso:
 - **Threshold Inspiratory Muscle Trainer (incentivador)**
 - **Electroestimulador**
- Aplicación universal (IC avanzada, comorbilidades severas, alt. músculoesqueléticas)
- ↑ tratamiento largo plazo (domiciliario)
- Implementación, tolerancia y complementaria TMH
- Terapia “puente”
- Plausibilidad biológica (ICFSr)
- Segura, sin contraindicaciones (portadores dispositivos)



Hipótesis

- En congruencia con una limitada evidencia de pequeños ensayos clínicos en pacientes con IC y basada en aspectos fisiopatológicos plausibles, hipotetizamos que:

EMI o EMF empleados de forma aislada o conjunta pueden mejorar en estos pacientes parámetros de capacidad funcional a corto y medio plazo.

Objetivos

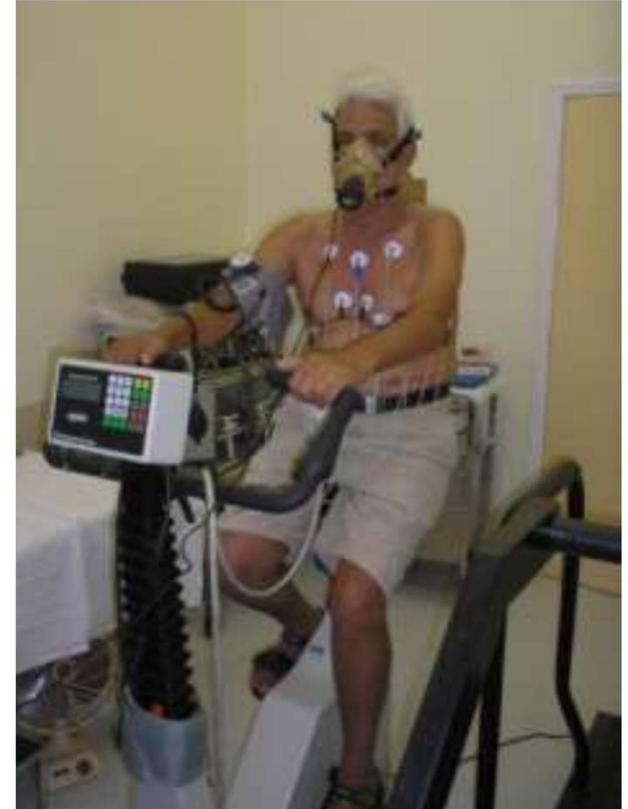
- Evaluar efecto de EMI y EMF como coadyuvante al tratamiento estándar en pacientes con **IC-FSp avanzada (NYHA basal II-III/IV)** en relación con la capacidad funcional y otros marcadores de severidad de la enfermedad tras finalizar el entrenamiento (3 meses) y a los 6 meses de la inclusión

Objetivos

Objetivo primario:

- Valoración cambio en **capacidad funcional máxima**

La capacidad funcional se determinará mediante CPET a través de las modificaciones del VO_2 máx respecto a los valores basales ($\Delta\text{-VO}_2$ máx) a los 3 y 6 meses



Objetivos

Objetivos secundarios:

3 y 6 meses

- Cambio **puntuación calidad de vida**: cuestionario de Minnesota (*Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire -MLWHFQ-*).
- Cambio absoluto **biomarcadores pronósticos IC** (NT-proBNP y CA 125).
- Modificación **parámetros ecocardiográficos** (relación E/e' y volumen de la aurícula izquierda ajustada por superficie corporal -VAIsc-).

MATERIAL Y MÉTODOS: Diseño

ClinicalTrial.gov
NCT02638961

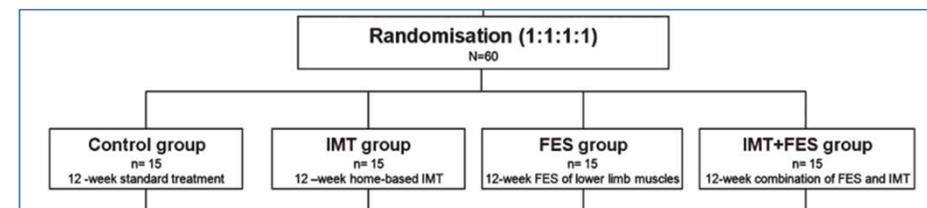
- EC aleatorizado a 4 brazos (1:1:1:1)
- Cálculo del tamaño muestral
(12 pacientes por brazo con 20% de pérdidas = 15 pacientes)
- HCUV (09/2015-12/2016). CEIC
- Diseño registrado en *clinical trial*.
- ***Publ. metodología (Clin Cardiol)***
- Financiación: **beca investigación SEC**
- Reclutamiento: Unidad IC HCUV. Criterios ICFSp ESC
- Análisis estadísticos: *MedStat Consulting, Reading, Pennsylvania*

Trial Designs

Clin. Cardiol. 39, 8, 433–439 (2016)

Inspiratory Muscle Training and Functional Electrical Stimulation for Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Study Design of a Prospective Randomized Controlled Trial

Patricia Palau, MD; Eloy Domínguez, MD; Laura López, MD; Raquel Heredia, MD; Jessika González, MD; Jose María Ramón, BSN; Pilar Serra, MD; Enrique Santas, MD; Vicente Bodi, MD; Juan Sanchis, MD; Francisco J. Chorro, MD; Julio Núñez, MD



MATERIAL Y MÉTODOS: Grupo de estudio

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Signos y síntomas típicos IC.
- Función sistólica VI \geq 50%.
- Clase NYHA \geq II/IV (mes previo inclusión).
- NT-proBNP $>$ 125 pg/ml, último mes.
- Alteración ecocardiográfica:
 - Cardiopatía estructural relevante (HVI o dilatación AI) y/o
 - Parámetros disfunción diastólica.
- **Al menos 1 episodio documentado ICA.**
- Estabilidad clínica sin ingresos (3 meses).
- Mayoría edad ($>$ 18 años).
- Capacidad firmar CI

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Otras causas cardiacas (valvulopatías, coronariopatía no revascularizada, miocardiopatías primarias, HTA o arritmias incontroladas).
- Trasplante cardiaco, sustitución válvula cardiaca o intervención revascularización coronaria (3 meses).
- Patología pulmonar moderada o severa.
- Infarto de miocardio (3 meses).
- Comorbilidad extracardiaca ($<$ 1 año).
- Angina de esfuerzo.
- Participación en otro ensayo clínico.
- Incapacidad realización de test de esfuerzo (pruebas de valoración funcional).

MATERIAL Y MÉTODOS: Protocolo actuación

Criterios inclusión/exclusión

Aleatorización



Valoración clínica inicial

- Datos epidemiológicos
- Datos clínicos

Variables a estudio

- Cuestionario Minnesota
- Ecocardiografía-Doppler
- Determinación PIM
- Prueba de esfuerzo cardiopulmonar
- Extracción muestra sanguínea

Basal

3 meses

6 meses

TMH



EMI

EMF



EMI + EMF

- Fisioterapeuta.
- Información/adiestramiento.
- Incentivador inspiratorio.
- 2/día, 20 min/sesión (3 meses).
- Carga ajuste semanal (25-30% PIM).
- Cumplimentación semanal y hojas de autoseguimiento.

- Fisioterapeuta.
- 2/sem 45min supervisadas cuádriceps-gastrocnemios (3 meses).
- 4 canales estimulación.
- Corriente bifásica baja frec (10-50Hz) durante 5s seguido de 5s de reposo.
- Ajuste intensidad contracción muscular visible sin molestias.

MATERIAL Y MÉTODOS: Análisis estadístico

Stata 14.2

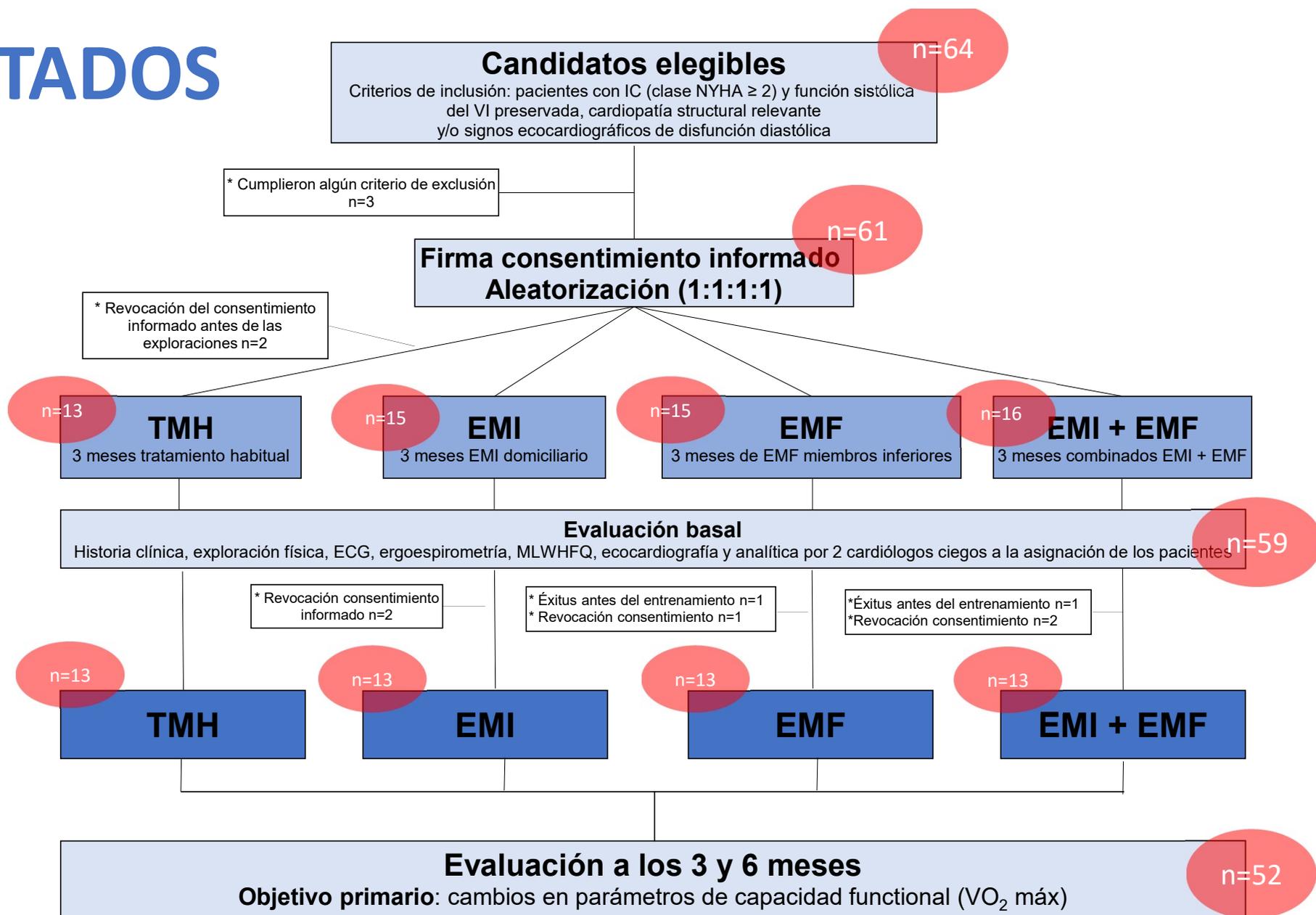
ANÁLISIS DESCRIPTIVO

- Variables continuas: media \pm DE (distribución normal), mediana (RIC).
- Variables categóricas: porcentajes.
- Variables continuas se compararon entre los grupos utilizando
 - ANOVA unidireccional (distribución normal)
 - Test de Kruskal-Wallis (distribuciones asimétricas no normales)
- Las variables discretas se compararon mediante la prueba del χ^2 .

ANÁLISIS INFERENCIAL

- Principio de intención de tratar.
- Comparación delta $-\Delta-$ (diferencia absoluta respecto a valores basales) de los objetivos primarios y secundarios entre los diferentes grupos y antes-después dentro de cada grupo, se utilizó un **modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM)**.
- Estadísticamente significativo: valor de p bilateral < 0.05 .

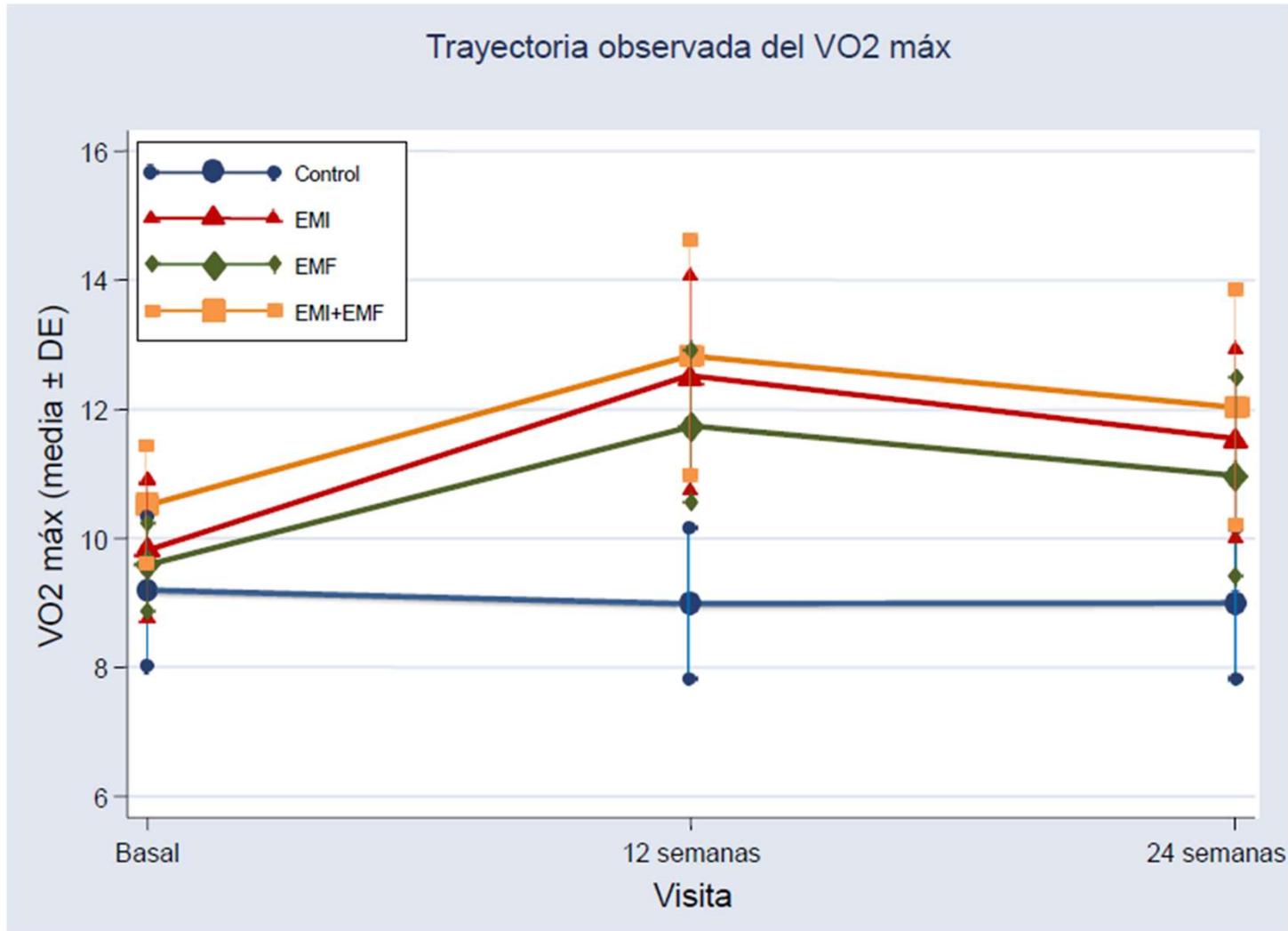
RESULTADOS



RESULTADOS: V. demográficas y clínicas

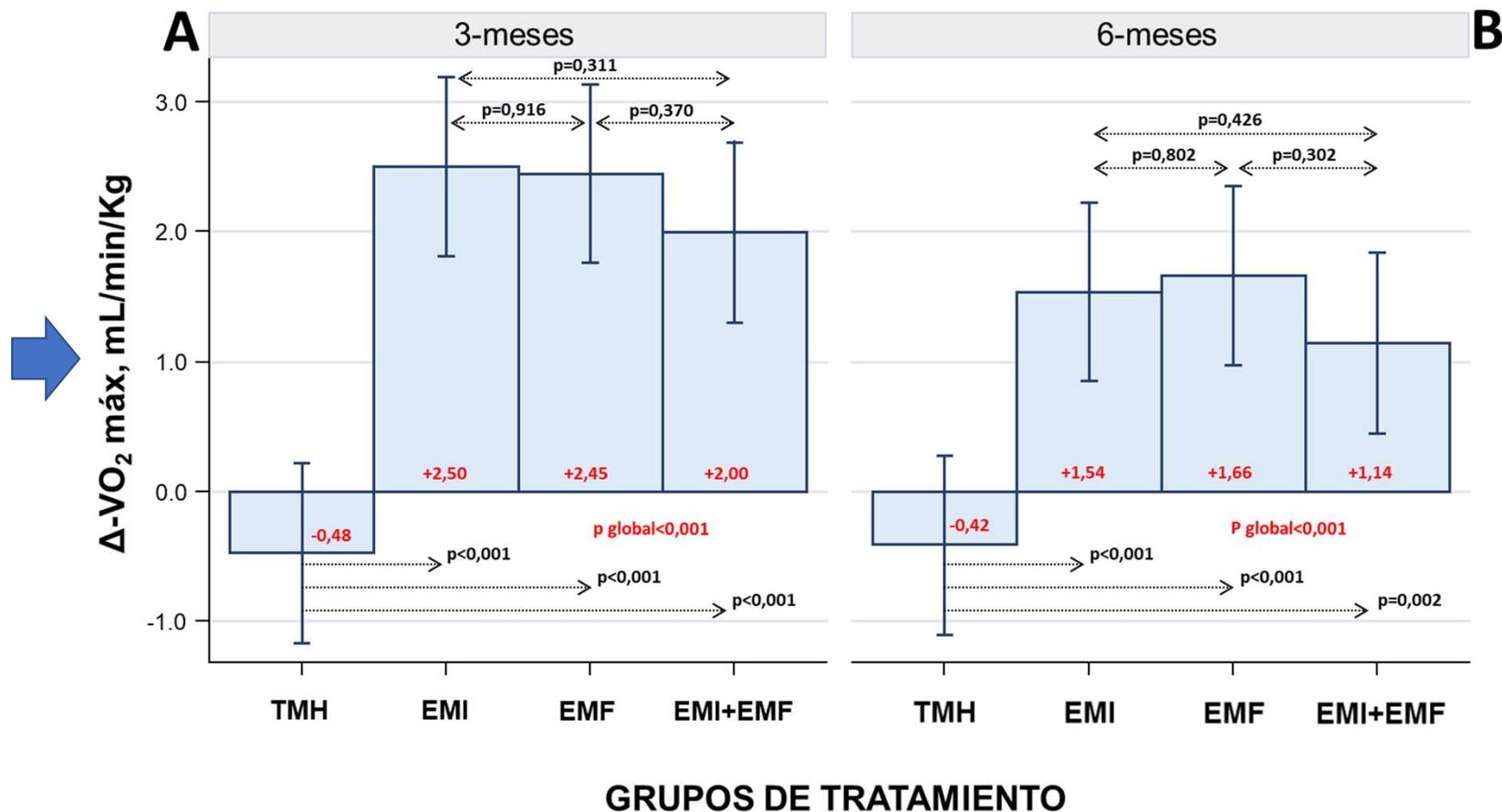
VARIABLES	TMH	EMI	EMF	EMI+EMF	Total	p
n (%)	13 (22,0)	15 (25,4)	15 (25,4)	16 (27,1)	59	
Edad, años	75 (±9)	75 (±10)	72 (±9)	73 (±10)	74 (±9)	0,7437
Peso, kg	89 (±18)	78 (±15)	79 (±14)	82 (±18)	82 (±16)	0,2677
Altura, cm	160 (±8)	160 (±9)	159 (±6)	160 (±11)	160 (±9)	0,9438
IMC, kg/m ²	34,8 (±5,4)	30,5 (±4,3)	31,5 (±4,4)	31,6 (±5,9)	32,0 (±5,2)	0,1523
SC, m ²	1,98 (±0,22)	1,85 (±0,21)	1,86 (±0,18)	1,90 (±0,25)	1,90 (±0,22)	0,3929
Varones, n (%)	4 (30,8)	7 (46,7)	6 (40,0)	8 (50,0)	25 (42)	0,7420
Ingreso previo por IC, n (%)	13 (100)	15 (100)	15 (100)	16 (100)	59 (100)	1
Clase NYHA III, n (%)	5 (38,5)	3 (20,0)	5 (33,3)	5 (31,3)	18 (30,5)	0,7459
HTA, n (%)	13 (100,0)	14 (93,3)	12 (80,0)	14 (87,5)	53 (89,8)	0,3400
DM, n (%)	5 (38,5)	5 (33,3)	8 (53,3)	8 (50,0)	26 (44)	0,6553
Dislipemia, n (%)	8 (61,5)	13 (86,7)	14 (93,3)	13 (81,3)	48 (81,4)	0,1672
Fumador activo, n (%)	1 (7,7)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (12,5)	4 (6,8)	0,5856
Exfumador, n (%)	1 (7,7)	4 (26,7)	5 (33,3)	5 (31,3)	15 (25,4)	0,3995
Cardiopatía isquémica, n (%)	3 (23,1)	5 (33,3)	6 (40,0)	5 (31,3)	19 (32,2)	0,8184
Portador de marcapasos, n (%)	1 (7,7)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (6,3)	3 (5,1)	0,7686
Fibrilación auricular, n (%)	9 (69,2)	6 (40,0)	8 (53,3)	13 (81,3)	36 (61)	0,0987
BCRIHH, n (%)	3 (23,1)	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (12,5)	7 (11,9)	0,3067
BCRDHH, n (%)	2 (15,4)	5 (35,7)	2 (14,3)	3 (18,8)	12 (20,3)	0,4755

RESULTADOS



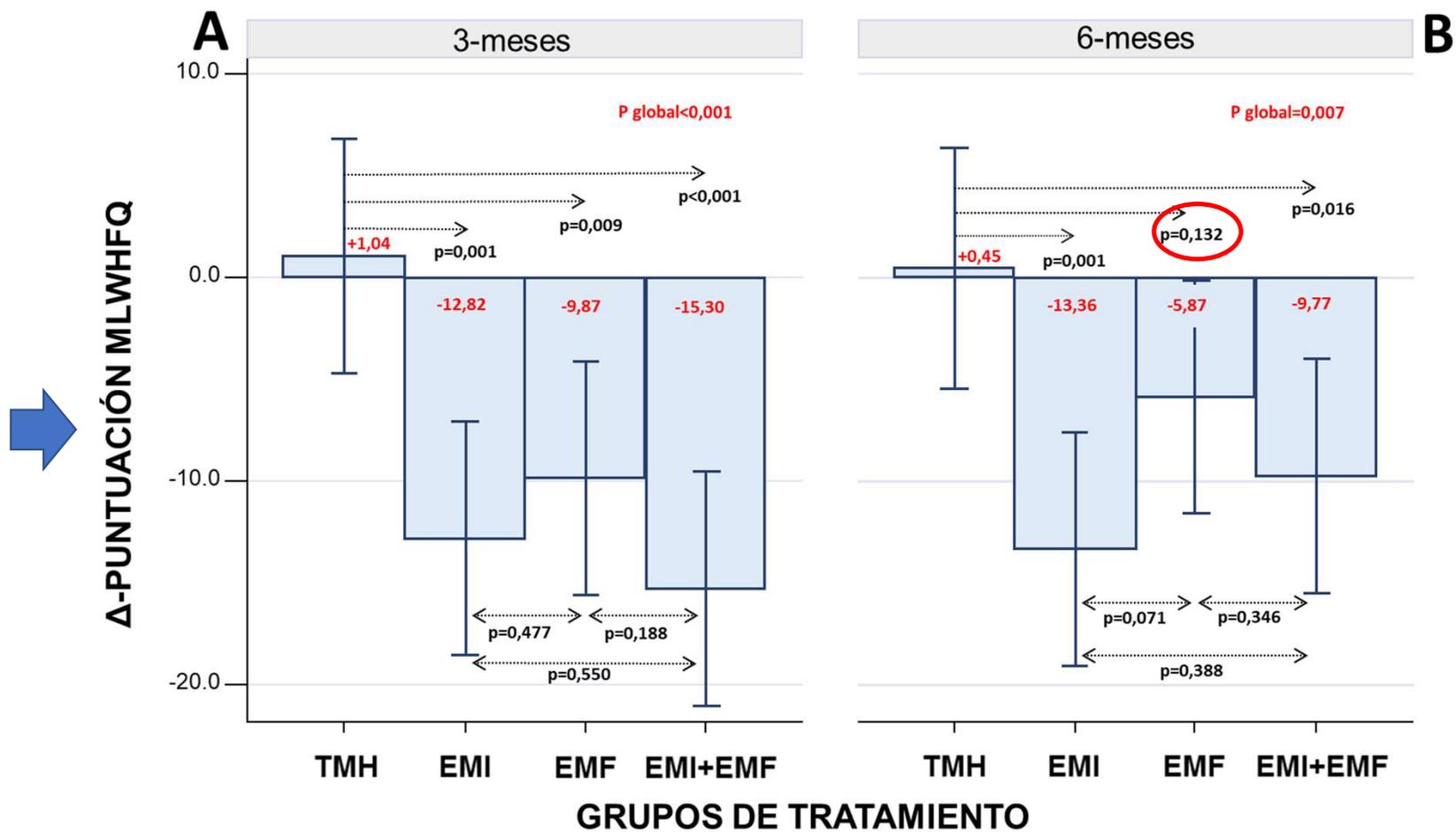
RESULTADOS

VALORES PREDECIDOS EN EL MODELO LINEAL MIXTO



RESULTADOS

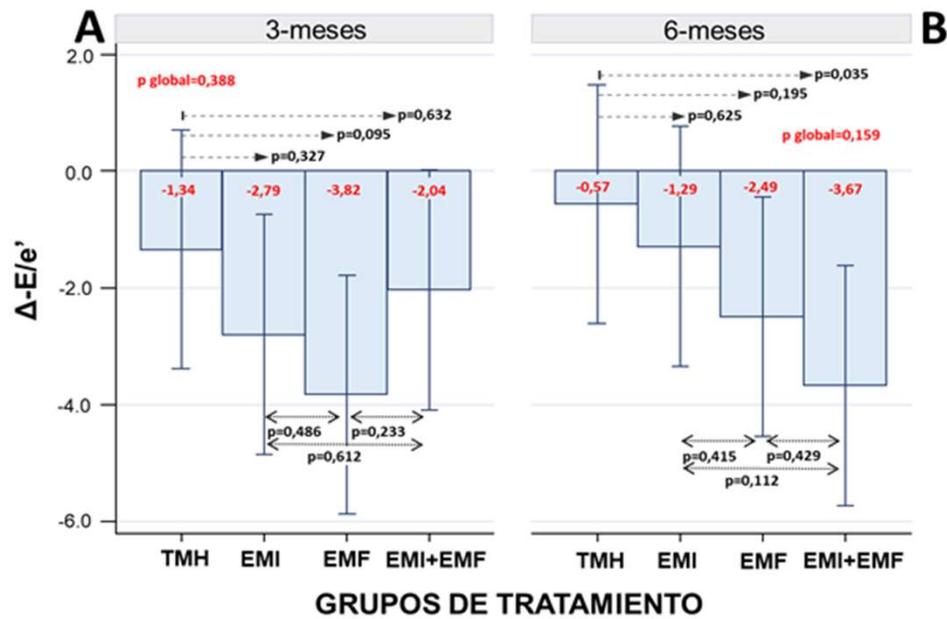
VALORES PREDECIDOS EN EL MODELO LINEAL MIXTO



p de la interacción tratamiento*tiempo = 0,0009

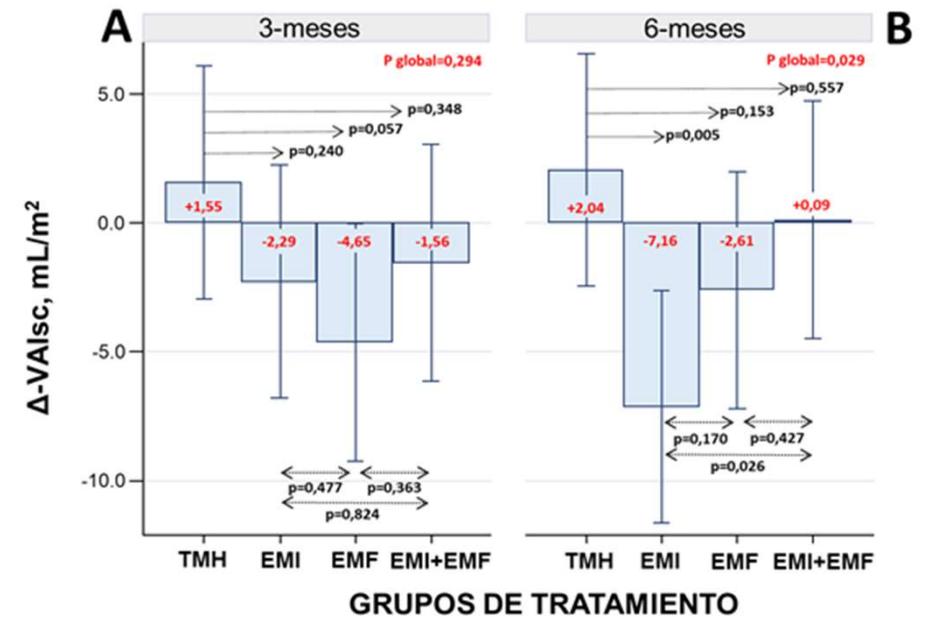
RESULTADOS

VALORES PREDECIDOS EN EL MODELO LINEAL MIXTO



p de la interacción tratamiento*tiempo = 0,1004

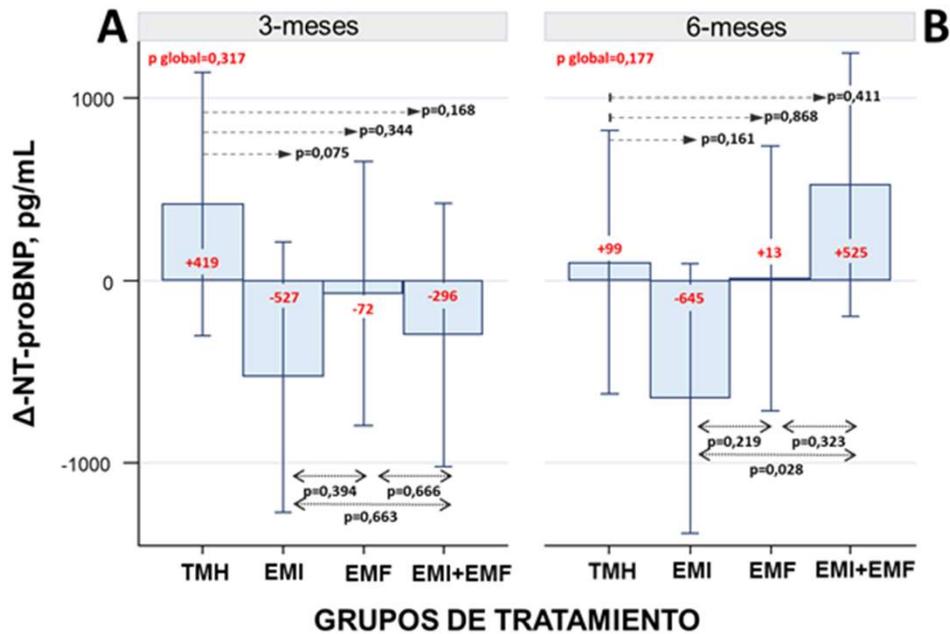
VALORES PREDECIDOS EN EL MODELO LINEAL MIXTO



p de la interacción tratamiento*tiempo = 0,0496

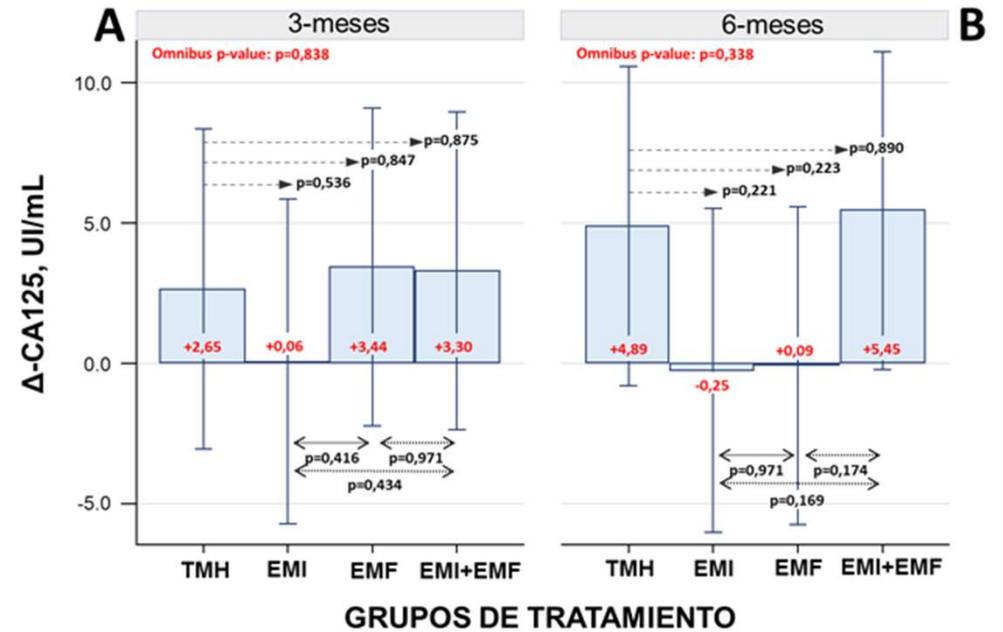
RESULTADOS

VALORES PREDECIDOS EN EL MODELO LINEAL MIXTO



p de la interacción tratamiento*tiempo = 0,1272

VALORES PREDECIDOS EN EL MODELO LINEAL MIXTO



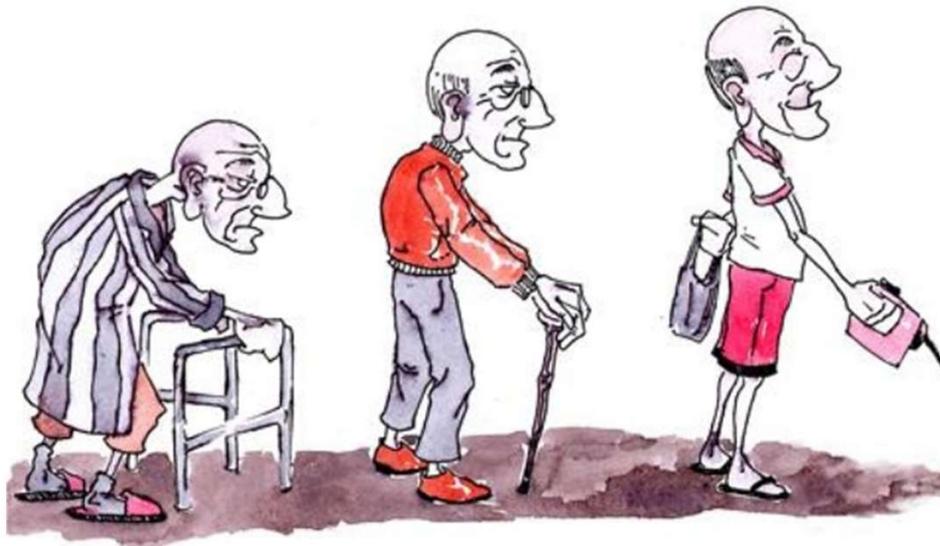
p de la interacción tratamiento*tiempo = 0,7069

Limitaciones

- Estudio unicéntrico. N^o reducido pacientes.
- Potencia estadística: resultados negativos en objetivos variables ecocardiográficas y analíticas.
- Aplicabilidad resultados: formas más incipientes de ICFSp.

Conclusiones

- Un programa de entrenamiento de 3 meses de EMI, EMF o ambas se asocia a mejora de capacidad funcional y calidad de vida
- Se trata de terapias simples, de bajo coste e inocuas que después de un corto periodo de adiestramiento, el paciente puede realizar en su domicilio.
- La búsqueda de nuevas terapias que mejoren la autonomía en la IC-FSp se ha convertido en una prioridad en el cuidado de la salud



Agradecimientos

- Cada uno de los pacientes que han participado en este estudio

- A mi familia

Rev Esp Cardiol. 2019;72(4):288–297

Original article

Inspiratory Muscle Training and Functional Electrical Stimulation for Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TRAINING-HF Trial



- A mis compañeros

Patricia Palau,^a Eloy Domínguez,^a Laura López,^b José María Ramón,^c Raquel Heredia,^c Jessika González,^c Enrique Santas,^c Vicent Bodí,^c Gema Miñana,^c Ernesto Valero,^c Anna Mollar,^c Vicente Bertomeu González,^d Francisco J. Chorro,^c Juan Sanchis,^c Josep Lupón,^{e,f} Antoni Bayés-Genís,^{e,f} and Julio Núñez^{c,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Castellón, Universitat Jaume I, Castellón, Spain

^bFacultad de Fisioterapia, Departamento de Fisioterapia, Universitat de València, Valencia, Spain

^cServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de València, CIBERCV, Valencia, Spain

^dServicio de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Universidad Miguel Hernández, CIBERCV, San Juan de Alicante, Alicante, Spain

^eServicio de Cardiología, Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

^fDepartment of Medicine, Autonomous University of Barcelona, CIBERCV, Barcelona, Spain