



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Efecto de un programa de rehabilitación multimodal en pacientes en lista de espera de trasplante cardíaco

Manuel López Baamonde

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Medicina
i Ciències de la Salut



EFFECTO DE UN PROGRAMA DE PREHABILITACIÓN MULTIMODAL EN PACIENTES EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE CARDÍACO

*Memoria de tesis doctoral presentada por **Manuel López Baamonde**
para optar al grado de doctor por la Universidad de Barcelona*

Dirigida por:

Dra. María José Arguis Giménez

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona.

Investigadora asociada Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

Dra. María Ángeles Castel Lavilla

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Servicio de Cardiología. Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona.

Investigadora acreditada Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

Investigadora acreditada CIBER-CV, Instituto de Salud Carlos III.

Tutora:

Dra. Irene Rovira Canudas

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona.

Profesora asociada. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona

**Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional.
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona.**

MAYO 2024

Agradecimientos

Las primeras palabras de agradecimiento son para todos los pacientes que aceptaron participar de forma altruista en este estudio.

A mi directora de tesis, la Dra. María José Arguis Giménez, por tu máxima implicación, por aportar el orden y exigir constancia, por acompañarme y apoyarme durante todo el proceso, por ser mi confidente y amiga. Gracias María José, sin ti no lo habría conseguido.

A mi directora de tesis, Dra. María Ángeles Castel Lavilla, y mi tutora, Dra. Irene Rovira Canudas, gracias por su dedicación y capacidad de trabajo, sin su ayuda y colaboración este trabajo no hubiese sido posible.

A la Dra. Graciela Martínez Pallí, *alma mater* del programa de rehabilitación, por su dirección y todas sus aportaciones que han permitido desarrollar este proyecto con la máxima calidad científica posible y por su incombustible capacidad de trabajo y liderazgo.

A mis compañeros de la Unidad de Prehabilitación: María José, Anael, Betina, David, Miquel, Fernando, Elena, Toni, Graciela, Monique, María Ona, Mar, Ricard, Juan, Raquel Risco, Bárbara, Amaia, Raquel Sebio, Marina, Bea, Silvia, Marta, Fran, por ser no sólo mi equipo e inspiración sino muchos, amigos, por vuestra colaboración y dedicación.

A mi amigo Juan por ser soporte fundamental. Sin olvidarme de Cristina. Gracias a los dos por las conversaciones y consejos profesionales y vitales.

A Rocío, a miña compañeira de vida, polo seu apoio incondicional. Por saber estar aí sempre, por apreciar los meus logros, estar presente nos bos e malos momentos e acompañarme nos desvelos. Gracias por respetarme sempre e saber ceder desinteresadamente tódalas horas das que te teño privado. Sen ti non tería chegado ata aquí. Gracias pola túa paciencia, consellos e ánimos. Gracias por todo o vivido e polo que virá. Gracias por tanto, gracias por todo.

A meus pais Roberto e Susi, que mo deron todo. E a miña irmá Sabela. Gracias polo voso cariño e soporte, por toda a vosa dedicación. Son quen son gracias a vós. Gracias ós tres por quererme, apoiarme e animarme; por estar sempre aí. A miña avoa Teófila e ó resto da familia.

Financiación

Las investigaciones expuestas en esta tesis doctoral se realizaron gracias a una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias y, por tanto, bajo la financiación Instituto de Salud Carlos III en el seno del proyecto titulado “Implementación de un programa de prehabilitación trimodal como estrategia de optimización prequirúrgica en cirugía cardiaca” con número de expediente PI17/00852.

Índice

1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	9
2. ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS.....	10
3. RESUMEN DE LA TESIS.....	11
4. INTRODUCCIÓN.....	15
4.1.1. INSUFICIENCIA CARDIACA.....	16
4.1.2. INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA.....	20
4.1.3. EL TRASPLANTE CARDIACO COMO TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	24
4.2. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE DE ALTO RIESGO QUIRÚRGICO.....	26
4.3. FRAGILIDAD Y CIRUGÍA EN EL PACIENTE EN LA LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE CARDIACO.....	28
4.4. LA RESERVA AERÓBICA Y LOS NIVELES DE ACTIVIDAD FÍSICA COMO PREDICTORES DEL RIESGO QUIRÚRGICO.....	30
4.5. IMPACTO DE LA CIRUGÍA SOBRE EL INDIVIDUO. EL TRASPLANTE CARDIACO.....	32
4.6. LAS COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS: IMPACTO ECONÓMICO.....	36
4.7. LA PREHABILITACIÓN COMO ESTRATEGIA DE OPTIMIZACIÓN PERIOPERATORIA Y DE MANEJO DEL RIESGO QUIRÚRGICO.....	38
5. HIPÓTESIS.....	44
6. OBJETIVOS.....	46
7. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS. MANUSCRITOS.....	48
MANUSCRITO 1. MULTIMODAL PREHABILITATION AS A PROMISING STRATEGY FOR PREVENTING PHYSICAL DECONDITIONING ON THE HEART TRANSPLANT WAITING LIST.....	48
MANUSCRITO 2. MULTIMODAL PREHABILITATION IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS IMPROVES SHORT-TERM POST-TRANSPLANT OUTCOMES WITHOUT INCREASING COSTS.....	55
8. DISCUSIÓN.....	77
9. CONCLUSIONES.....	97
10. BIBLIOGRAFÍA.....	99

1. Abreviaturas y acrónimos

IC: Insuficiencia cardiaca

TC: Trasplante cardiaco

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

CPET: prueba de esfuerzo cardiopulmonar (*Cardiopulmonary Exercise Test*)

NYHA: *New York Heart Association*

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

RAP: *Right Atrial Pressure*

PCWP: *Pulmonary Capillary Wedge Pressure*

BNP: *B-type natriuretic peptide*

6-MWT: 6-minute walking test

VO₂máx: consumo máximo de oxígeno

INTERMACS: *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*

SD: desviación estándar, *Standard Deviation*

YPAS: encuesta de actividad física de Yale (*Yale Physical Activity Survey*)

HADS: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)

MLHFQ: *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*

CCI: *Comprehensive Complication Index*

IQR: rango intercuartílico, *interquartile range*

2. Enumeración de los artículos de la tesis

Tesis en formato de compendio de publicaciones. La tesis consta de cinco objetivos y dos artículos:

MANUSCRITO 1.

Gimeno-Santos E, Coca-Martínez M, Arguis MJ, Navarro R, López-Hernández A, Castel MA, Romano B, **López-Baamonde M**, Sandoval E, Farrero M, Sanz M, Bofill A, Martínez-Pallí G.

Multimodal prehabilitation as a promising strategy for preventing physical deconditioning on the heart transplant waiting list

European Journal of Preventive Cardiology. Año: 2020. Volumen: 27. Número: 19. Páginas: 2367-2370 (Journal Citation Report. Impact Factor: 7.8; JIF quartile: Q1; JIF percentile: 85.7. Scimago: Q1, cuartil 1)

MANUSCRITO 2.

López-Baamonde M, Arguis MJ, Navarro-Ripoll R, Gimeno-Santos E, Romano-Andrioni B, Sisó M, Terès-Bellès S, López-Hernández A, Burniol-García A, Farrero M, Sebio-García R, Sandoval E, Sanz-de la Garza M, Librero J, García-Álvarez A, Castel MÁ, Martínez-Pallí G; Hospital Clínic de Barcelona Prehabilitation Group (Surgifit).

Multimodal Prehabilitation in Heart Transplant Recipients Improves Short-Term Post-Transplant Outcomes without Increasing Costs

Journal Of Clinical Medicine. Año: 2023. Volumen: 12. Número: 11. Artículo: 3724 (Journal Citation Report. Impact Factor: 3.9; JIF quartile: Q2; JIF percentile: 66. Scimago: Q1, cuartil 1)

3. Resumen de la tesis

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud global con alta prevalencia y mortalidad. Pese al tratamiento médico el 1-10% de los pacientes con IC progresan a una fase avanzada que afecta significativamente a la calidad de vida, ocasiona una mortalidad elevada al año (25-75%) y consume considerables recursos sanitarios. Se caracteriza por síntomas graves y persistentes, disfunción cardíaca grave y episodios recurrentes de congestión o bajo gasto.

El trasplante de corazón (TC), considerado la terapia "*gold standard*" para la IC avanzada, mejora la supervivencia y la calidad de vida. Sin embargo, la limitada disponibilidad de órganos aumenta el tiempo en lista de espera y el riesgo de deterioro clínico.

Los pacientes con IC avanzada en lista de espera para TC con frecuencia presentan una baja capacidad aeróbica y fragilidad. Estos aspectos se correlacionan de forma negativa con la morbimortalidad tras el trasplante y con sus costes asociados. La prehabilitación multimodal incluye la realización de ejercicio físico y soporte nutricional y psicológico con el objetivo de optimizar al paciente en el período preoperatorio y ha demostrado eficacia en disminuir las complicaciones postoperatorias y mejorar la recuperación en determinadas poblaciones quirúrgicas de alto riesgo. No existe experiencia previa acerca del efecto de la prehabilitación como estrategia de optimización perioperatoria en pacientes en lista de espera de TC.

Hipótesis

Un programa de prehabilitación multimodal personalizado aplicado a pacientes con IC avanzada en lista de espera de trasplante cardíaco produce una mejoría preoperatoria de su capacidad aeróbica y calidad de vida, y una disminución de las complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria tras el trasplante.

Objetivos

Principales:

- 1- Evaluar la seguridad, factibilidad y eficacia de la prehabilitación multimodal consistente en un programa de entrenamiento físico

personalizado para la mejora de la capacidad funcional preoperatoria, soporte nutricional y mindfulness realizado durante el tiempo en lista de espera para trasplante cardiaco y su impacto en la reducción de las complicaciones postoperatorias (variable diana).

- 2- Determinar la relación coste-efectividad de un programa de rehabilitación multimodal en la población a estudio.

Secundarios:

- 1- Evaluar el efecto del programa en la duración de la estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y de la estancia hospitalaria total tras el trasplante.
- 2- Valorar el impacto de la rehabilitación en la sintomatología de los pacientes y su calidad de vida.
- 3- Valorar el impacto en la supervivencia al mes y al año tras el trasplante.

Métodos

La presente tesis se basa en dos estudios de investigación complementarios. El primero es un estudio piloto de 19 pacientes que evalúa la viabilidad y efectividad de un programa de rehabilitación de ocho semanas para mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes en espera de TC.

El segundo estudio consiste en un estudio de cohortes ambispectivo que examina el impacto de un programa de rehabilitación en los resultados postoperatorios del TC y su coste-efectividad. El programa se compone de una fase inicial intensiva de ocho semanas con una frecuencia de entrenamiento de dos días a la semana consistente en ejercicio supervisado interválico de moderada-alta intensidad y entrenamiento de fuerza muscular y continúa con una fase de mantenimiento con entrenamiento una vez a la semana. Los resultados se han comparado con un registro histórico de pacientes que se trasplantaron en el periodo 2014-2017 antes del inicio del programa de rehabilitación y un grupo prospectivo de pacientes (2017-2021) que no pudo realizar el programa por cuestiones logísticas.

Se evaluó la capacidad de ejercicio utilizando la prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET) incremental y el tiempo de resistencia en CPET a carga constante, la prueba de la marcha de 6 minutos y el *sit-to-stand test*. La actividad física se valoró con el cuestionario de actividad física de Yale y la calidad de vida relacionada con la salud con el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*. Para el estado emocional se utilizó la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión y para el nutricional la Evaluación Global Subjetiva Generada por el Paciente.

Resultados

El estudio piloto muestra una mejoría significativa en la capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes a las ocho semanas sin registrar ningún evento adverso durante el programa.

En el segundo estudio 46 candidatos a trasplante cardíaco realizaron el programa de prehabilitación y mostraron una mejoría significativa en la capacidad funcional preoperatoria y su calidad de vida tras la fase intensiva. Tras la fase intensiva cinco pacientes mejoraron su capacidad funcional y calidad de vida lo suficiente para salir de la lista de espera. Los pacientes del grupo prehabilitación experimentaron menos complicaciones postoperatorias, menos tiempo de ventilación mecánica y estancias más cortas tanto de UCI como de hospitalización total comparados con el grupo control. El destino al alta hospitalaria fue el domicilio en el 94% de los pacientes en el grupo intervención, mientras que el 31% del grupo control necesitaron ser trasladados a centros de rehabilitación. No se encontraron diferencias en la supervivencia al mes ni al año del trasplante. En el análisis de coste-consecuencia la prehabilitación no aumentó los costes totales del proceso quirúrgico.

Conclusiones

1.-Un programa de prehabilitación multimodal basado en entrenamiento físico personalizado de alta intensidad, soporte nutricional y *mindfulness* en pacientes en lista de espera para TC es seguro y mejora la capacidad funcional y la calidad de vida durante el periodo de espera hasta el trasplante.

2.-La prehabilitación multimodal disminuye las complicaciones postoperatorias y su gravedad, el tiempo de ventilación mecánica, estancia en UCI y tiempo de hospitalización total tras el TC.

3.-La prehabilitación multimodal consigue una recuperación más precoz tras el TC con mayor probabilidad de alta a domicilio y menor necesidad de estancia en centros de rehabilitación.

4.-La prehabilitación no influye en la supervivencia al mes ni al año del trasplante.

5.-La prehabilitación multimodal en los pacientes en lista de espera para TC es eficiente. La introducción de la prehabilitación añade costes al trasplante de corazón, pero este sobre coste parece compensarse con la reducción de complicaciones y estancia hospitalaria. Por tanto, la intervención genera valor y tiene potencial para ser coste eficiente.

4. INTRODUCCIÓN

4.1.1. Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye un importante problema de salud a nivel mundial, con una prevalencia de más de 64 millones de pacientes en todo el mundo (1), afectando a alrededor del 1-2% de los adultos (2). Constituye la primera causa de ingreso hospitalario en personas de más de 65 años y, a pesar de que su pronóstico ha mejorado, la mortalidad puede alcanzar el 67% a los 5 años (3).

Se trata de un síndrome clínico complejo, caracterizado por unos síntomas y signos y causado por diferentes etiologías. Se debe a una alteración estructural o funcional del corazón, que resulta en un aumento de las presiones intracavitarias y/o en un inadecuado gasto cardíaco en reposo o durante el ejercicio (4,5) En el inicio de la enfermedad se producen una serie de mecanismos adaptativos que incluyen la activación neuro-humoral del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El gasto cardíaco se mantiene gracias a diversos factores compensadores como son una mayor retención de sal y agua, vasoconstricción arterial periférica, desequilibrio de óxido nítrico o biodisponibilidad energética, aumento del estrés oxidativo mediante mediadores inflamatorios que están involucrados en la reparación y remodelación cardíaca, y aumento de la contractilidad (6).

Los estadios de la IC según la *American College of Cardiology/American Heart Association* (Figura 1) hacen hincapié en el desarrollo y el carácter progresivo de la enfermedad (7). Los estados avanzados y su progresión se asocian con una supervivencia reducida (8). Las intervenciones terapéuticas en cada estadio apuntan a modificar los factores de riesgo (estadio A), tratar las cardiopatías estructurales y de riesgo para prevenir la IC (estadio B), y reducir los síntomas, la morbilidad y la mortalidad (estadios C y D).

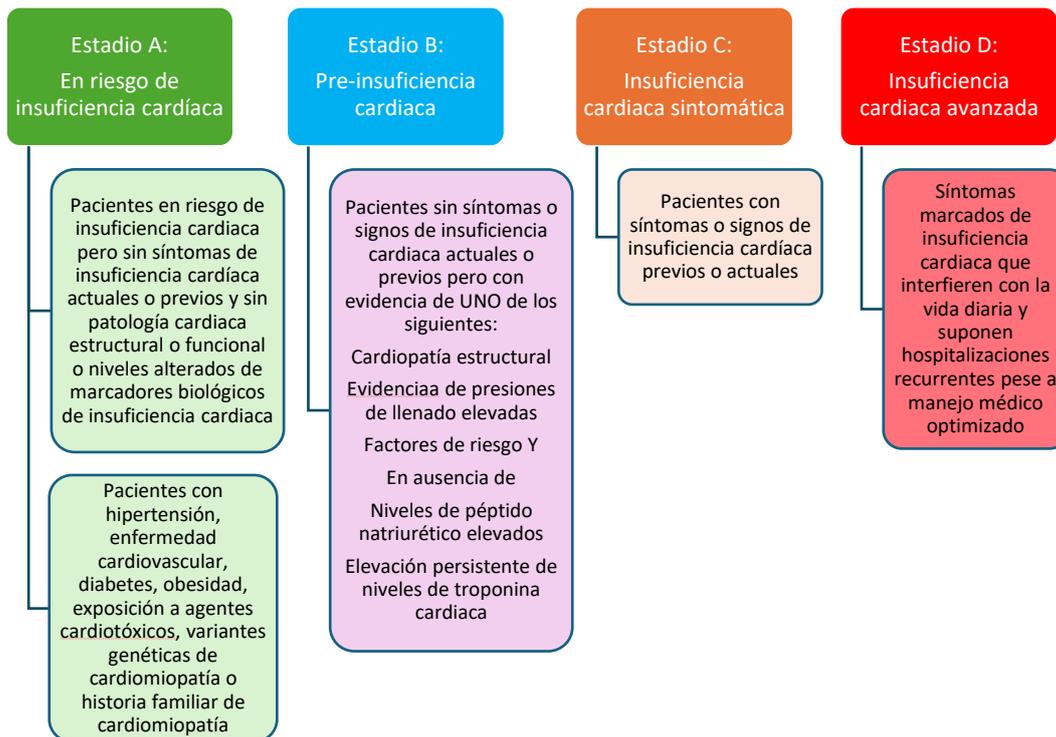


Figura 1. Estadios de la insuficiencia cardíaca según American College of Cardiology/American Heart Association. Adaptada de Paul A. Heidenreich et al. *Circulation*. 2022 May 3; 145(18): e895-e1032.

La clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) categoriza los síntomas y la capacidad funcional de los pacientes con IC sintomática (estadio C) o IC avanzada (estadio D). Consiste en una evaluación subjetiva realizada por un médico según los síntomas descritos por el paciente y puede cambiar con el tiempo. Aunque la reproducibilidad y la validez pueden ser limitadas (9), la clasificación funcional de la NYHA es un predictor independiente de mortalidad (10) y su utilización está generalizada en la práctica clínica para determinar si un paciente es candidato a las estrategias de tratamiento.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se considera otro de los elementos importantes en la clasificación de los pacientes con IC ya que condiciona el diferente pronóstico y respuesta a los tratamientos. La IC se clasifica en los siguientes tipos: IC con fracción de eyección reducida (FEVI $\leq 40\%$) (7), pacientes con IC ligeramente reducida (FEVI entre 41% y 40%) e IC con FEVI preservada, que incluye pacientes con FEVI $\geq 50\%$. Este último grupo de pacientes representa al menos el 50% de la población con IC y se estima que su prevalencia está en aumento (11).

Actualmente la incidencia de la IC en Europa es aproximadamente de 3/1000 personas-año en todos los grupos de edad o alrededor de 5/1000 personas-año en adultos (12,13). La prevalencia de esta entidad parece alcanzar el 1-2% de los adultos (1,2,14). Como los estudios solo suelen incluir casos de IC diagnosticados, es probable que la verdadera prevalencia sea todavía mayor (15). La prevalencia aumenta con la edad desde alrededor del 1% para los menores de 55 años a mayor al 10% en los mayores de 70 años (15). Algo más del 50% de los pacientes con IC son mujeres (14). La enfermedad arterial coronaria y la hipertensión arterial son las etiologías predominantes en los países occidentales y desarrollados (1), aunque existen otras causas como las valvulopatías, las cardiomiopatías familiares o genéticas, las infiltrativas secundarias a amiloidosis, sarcoidosis y hemocromatosis, cardiotoxicidad por cáncer u otros tratamientos, secundarias a abuso de sustancias (como alcohol, cocaína o metanfetamina), las miocarditis, las secundarias a enfermedades autoinmunes, enfermedad tiroidea y otras causas endocrinas, metabólicas y nutricionales. En los países desarrollados, la incidencia de IC ajustada por la edad podría estar disminuyendo, reflejando presumiblemente un mejor manejo de la enfermedad cardiovascular, pero, debido al envejecimiento de la población, la incidencia global está aumentando (6,14).

El manejo de la IC es complejo y se realiza con múltiples medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas. El objetivo del tratamiento es reducir la mortalidad, prevenir las hospitalizaciones recurrentes por empeoramiento de la IC y mejorar los síntomas y la capacidad funcional, además de evitar la evolución de la enfermedad dentro de lo posible. Las recomendaciones para el manejo de la IC se actualizan periódicamente, y se dispone de extensas guías clínicas realizadas por sociedades científicas a nivel internacional (4,16). A pesar del tratamiento, con el tiempo, la evolución de las alteraciones estructurales y/o fisiológicas, acaban generando una respuesta reducida a los mecanismos adaptativos, ocasionando de forma progresiva una disminución del gasto cardíaco. De esta forma, muchos pacientes progresan a una fase de IC avanzada, caracterizada por síntomas persistentes a pesar de la terapia máxima optimizada (17).

La IC produce una notable reducción de la calidad de vida y es, además, una entidad responsable de un importante consumo de recursos sanitarios, lo que crea una presión considerable sobre los sistemas de salud y conlleva una importante morbimortalidad.

4.1.2. Insuficiencia cardiaca avanzada

Los pacientes con IC avanzada representan aproximadamente del 1% al 10% de la población con IC (18). Esta prevalencia está aumentando debido al creciente número de pacientes con IC, el envejecimiento de la población y un mejor tratamiento y supervivencia a la propia patología. El pronóstico sigue siendo limitado, con una mortalidad a 1 año que oscila entre el 25 % y el 75 % (19,20).

La IC avanzada se define según el *American College of Cardiology/American Heart Association* como un cuadro clínico caracterizado por once variables clínicas que incluyen el requerimiento de hospitalizaciones recurrentes, descargas frecuentes de los dispositivos desfibriladores automáticos que se implantan a estos pacientes, limitación grave al ejercicio físico, hipotensión, pérdida de peso, necesidad de aumentar el tratamiento diurético o reducir la inhibición del sistema de renina-angiotensina-aldosterona/betabloqueantes, hiponatremia y empeoramiento de la función renal.

La *European Society of Cardiology* incluye medidas más objetivas de disfunción cardíaca grave, como FEVI <30%, Presión de la Aurícula Derecha (*Right Atrial Pressure*, RAP) >12 mmHg, Presión de Enclavamiento Capilar Pulmonar (*Pulmonary Capillary Wedge Pressure*, PCWP) >16 mmHg, péptido natriurético tipo B (*B-type natriuretic peptide*, BNP) elevado, distancia en la prueba de la marcha de los seis minutos (6-minute walking test, 6-MWT) \leq 300 m y consumo máximo de oxígeno ($VO_{2\text{máx}}$) <12–14 ml/kg/min. Los criterios actualizados de la *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology* 2018 para la definición de IC avanzada se recogen en la Tabla 2 (17). Una FEVI gravemente reducida es común pero no necesaria para un diagnóstico de IC avanzada, ya que también puede desarrollarse en pacientes con IC con FEVI preservada. Además de estos criterios, la disfunción de órganos extra-cardíacos debido a IC (por ejemplo, caquexia cardíaca, disfunción hepática o renal) o hipertensión pulmonar pueden estar presentes, pero no son necesarios para la definición de IC avanzada (17).

Todos los siguientes criterios deben estar presentes a pesar de tratamiento médico óptimo:

1. Síntomas graves y persistentes de insuficiencia cardíaca [NYHA clase III (avanzada) o IV].

2. Disfunción cardíaca grave definida por al menos uno de los siguientes:

- FEVI <30%
- Disfunción aislada del VD (p. ej., CAVD)
- Anomalías valvulares severas no operables
- Anomalías congénitas graves no operables
- Valores de BNP o NT-pro-BNP persistentemente altos (o en aumento) y disfunción diastólica del VI grave o anomalías estructurales (según las definiciones de insuficiencia cardíaca con FEVI preservada).

3. Episodios de congestión pulmonar o sistémica que requieran dosis altas IV. diuréticos (o combinaciones de diuréticos) o episodios de bajo gasto que requieren fármacos inotrópicos o vasoactivos o arritmias malignas que causan >1 visita no planificada u hospitalización en los últimos 12 meses.

4. Deterioro grave de la capacidad de ejercicio con incapacidad para hacer ejercicio o distancia de 6-MWT baja (<300 m) o pVO₂ <12 ml/kg/min o <50 % del valor teórico, estimado como de origen cardíaco.

Figura 2. Criterios para la definición de insuficiencia cardíaca avanzada. Adaptado de McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726 (16)

6-MWT=6-minute walk test; CAVD=cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; BNP=B-type natriuretic peptide; IV. = intravenoso; VI = ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NT-pro-BNP= N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; pVO₂ = consumo de oxígeno pico/máximo; VD = ventrículo derecho.

Los pacientes con IC avanzada o en fase terminal a pesar del tratamiento médico óptimo, pueden ser candidatos a terapias avanzadas. Estas son fundamentalmente dos alternativas terapéuticas: el soporte circulatorio mecánico y el trasplante cardíaco (TC). El TC constituye la terapia “gold standard” para el tratamiento de la IC avanzada en ausencia de contraindicaciones.

El soporte circulatorio mecánico puede ser a corto plazo o a largo plazo. El soporte circulatorio mecánico a corto plazo o de corta duración está indicado para revertir la hipoperfusión e hipoxia críticas de órganos diana en el contexto de un shock cardiogénico agudo. Se puede usar por un período de tiempo corto (días o semanas) con el objetivo de asegurar la correcta perfusión del sistema nervioso central y otros órganos, para revertir la acidosis e insuficiencia multiorgánica hasta que el estado del paciente sea más estable y la capacidad

de recuperación más clara. Se puede hablar de una estrategia como puente a recuperación, puente a transición a soporte circulatorio a largo plazo, puente a TC o, en algunos casos, como puente a decisión en pacientes en que no está clara la situación clínica o las posibilidades de terapias avanzadas o recuperación.

El soporte circulatorio a largo plazo, o de larga duración, está indicado en pacientes seleccionados cuando el tratamiento médico óptimo es insuficiente o cuando el soporte circulatorio mecánico a corto plazo no ha conducido a una recuperación cardíaca o a una mejoría clínica, para prolongar la vida y mejorar la calidad de vida, o para mantener al paciente con vida hasta el trasplante o revertir contraindicaciones al TC (terapia puente a trasplante), o como terapia de destino, en pacientes no candidatos a trasplante (16).

La estratificación pronóstica es importante para identificar el momento ideal para derivar al paciente a un centro adecuado, capaz de proporcionar terapias avanzadas para la IC, y para poder transmitir adecuadamente las expectativas a los pacientes y sus familias, así como para planificar la estrategia de tratamiento y seguimiento. Los pacientes con contraindicaciones para soporte circulatorio mecánico o TC deben ser considerados para tratamiento mediante cuidados paliativos (16).

A pesar de disponer de algunos parámetros pronósticos, la predicción de los resultados sigue siendo difícil. La identificación de signos de alarma en pacientes con síntomas no avanzados puede permitir la derivación temprana para ofrecer soporte circulatorio mecánico y trasplante de corazón antes del desarrollo de una IC terminal (17).

Los pacientes con IC avanzada se caracterizan por la limitación funcional en su desempeño diario debido a la sintomatología producida por su condición cardíaca y la alta mortalidad a corto plazo. Los perfiles del *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS), se desarrollaron inicialmente para clasificar a los pacientes con una posible indicación para el implante de dispositivos de soporte circulatorio mecánico o asistencia ventricular de larga duración, describen parámetros clínicos y características consistentes

con la necesidad de terapias avanzadas (21). Esta clasificación también ha demostrado ser útil para estimar el pronóstico de los pacientes que se someten a un trasplante cardíaco urgente (22) o al implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (23) y para la evaluación del riesgo en pacientes ambulatorios con IC avanzada (24).

4.1.3. El trasplante cardiaco como tratamiento de la insuficiencia cardiaca

El trasplante de corazón constituye la terapia “*gold standard*” para el tratamiento de la IC avanzada en ausencia de contraindicaciones (16), mejorando la supervivencia, la calidad de vida y el estado funcional del paciente con IC (25). La supervivencia al año después de la cirugía es de alrededor del 80-90% con una mediana de supervivencia de 12,5 años (25,26).

La mortalidad temprana se sitúa entre el 15 y el 20 % en el año posterior a la operación (25,26). A partir del año, la tasa de mortalidad es constante, alrededor del 4% anual durante los siguientes 18 años, con una previsión de supervivencia del 45-50% (27–29) a los 10 años y del 15% después de 20 años (30). La supervivencia media, aunque se ha incrementado progresivamente, en el momento actual escasamente supera los 12 años (26,31). Este hecho probablemente se deba a la ampliación de las indicaciones quirúrgicas y al incluir en ellas pacientes de poblaciones de alto riesgo, mayores y con mayor comorbilidad asociada (32,33).

La indicación de TC se limita a aquellos pacientes con enfermedad cardíaca en etapa terminal que ya han agotado todas las opciones de tratamiento alternativas (34,35). Sin embargo, el número de pacientes que podrían beneficiarse del mismo excede la disponibilidad de órganos para donación (36). Clásicamente, el acceso al TC estaba limitado a los pacientes más jóvenes con edad menor a 65 años, que constituyen menos del 20% de la población mundial con IC (37). Con el paso de los años la tasa de éxito del trasplante de corazón ha aumentado, lo que ha permitido aumentar los criterios de inclusión en la lista de espera. Como consecuencia, la población de pacientes que podrían potencialmente beneficiarse del TC ha aumentado de forma importante. Actualmente, incluso pacientes mayores de 70 años son referidos para valoración y se podrían considerar candidatos al trasplante (38). El incremento de pacientes aptos conlleva un aumento en el tiempo de espera hasta la cirugía, que puede conducir en algunos casos a su deterioro clínico hasta el momento del trasplante. La irrupción del soporte circulatorio mecánico o de asistencia ventricular han

brindado a muchos pacientes con IC, tanto jóvenes como mayores, otra alternativa de tratamiento que puede funcionar como puente al trasplante o como terapia de destino, en caso de considerarse el paciente no apto para trasplante de corazón por edad o comorbilidades (39,40).

Tanto el implante de dispositivos de asistencia ventricular como el TC son procedimientos quirúrgicos mayores que suponen un factor estresante de gran intensidad en una población de pacientes especialmente sensible que conllevan un riesgo sustancial de morbilidad y mortalidad (38–40). Entre las posibles complicaciones precoces de ambos procedimientos se encuentran la disfunción del ventrículo derecho, el síndrome de bajo gasto cardíaco, la hemorragia, coagulopatía, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, la infección y la sepsis, entre otras (38–42), añadiendo, en el caso del trasplante, el fallo primario del injerto. Una consideración clave para decidir si recomendar estas terapias a pacientes con IC avanzada es la evaluación individualizada del riesgo-beneficio con la intención de determinar su capacidad para tolerar la intervención quirúrgica. La edad avanzada en el momento de la cirugía y la presencia de comorbilidades aumentan el riesgo quirúrgico (43). Se han desarrollado una serie de escalas de riesgo para cirugía cardiotorácica que incorporan estas y otras características (44,45); sin embargo, las puntuaciones de riesgo más utilizadas no incorporan la fragilidad, que recientemente ha demostrado ser un predictor independiente del aumento de morbilidad, mortalidad y estancia hospitalaria después de una cirugía mayor incluyendo el implante de asistencia circulatoria mecánica y el trasplante cardíaco (35,46).

El aumento de tiempo en la lista de espera debido al incremento de las indicaciones, la ampliación de la edad, y el uso de dispositivos de soporte circulatorio de corta duración (al constituir casos de “urgencia 0”, y por tanto priorización) afecta a otros pacientes, haciendo que en algunos casos pueda aparecer un deterioro clínico del candidato durante el tiempo en lista de espera pudiendo, potencialmente, dejar de ser apto para trasplante cardíaco y salir de lista por empeoramiento o precipitar la necesidad de soporte circulatorio de corta duración y priorización, con mayor riesgo quirúrgico del trasplante urgente.

4.2. Identificación del paciente de alto riesgo quirúrgico

El riesgo quirúrgico se define como la probabilidad de aparición de complicaciones en el periodo perioperatorio, ya sea de nuevas condiciones médicas o deterioro de condiciones preexistentes como consecuencia directa de la cirugía y el proceso quirúrgico (47). La situación de riesgo se produce en función de la interacción entre el estado de salud preoperatorio y la capacidad fisiológica de hacer frente a la agresión quirúrgica y los cambios fisiológicos que ésta supone. Dicha interacción se encuentra modulada por la calidad de la técnica quirúrgico-anestésica y los cuidados perioperatorios recibidos por el paciente. Por tanto, adquiere vital importancia el evaluar el riesgo-beneficio del proceso quirúrgico de cara a la adecuada toma de decisiones. De esta forma, se define el paciente de alto riesgo quirúrgico como aquel individuo con una mayor probabilidad de presentar complicaciones postoperatorias y por tanto mayor riesgo de morbimortalidad secundario a alguna de esas complicaciones (48). Un amplio estudio reciente con más de 4 millones de pacientes analizados sometidos a cirugía mostró que la mayoría de las muertes en el proceso perioperatorio (83.8%) se concentró en el subgrupo de pacientes de alto riesgo quirúrgico que representan alrededor del 13% de la población quirúrgica global (49).

El riesgo quirúrgico está determinado por diversos factores que son clave para predecir la capacidad del paciente para resistir de una forma adecuada a la situación de aumento de demanda metabólica que genera el proceso quirúrgico. Estos factores son, por un lado, aquellos relacionados con la propia cirugía o procedimiento (tipo, magnitud, duración, situación de urgencia, entorno quirúrgico...) (50) y por otro, aquellos dependientes del paciente (51). La capacidad de influir o modificar los factores dependientes de la cirugía es mínima. Entre los factores dependientes del paciente hay algunos no modificables (edad, comorbilidades, base genética) (52,53) y otros modificables como el tabaquismo (54), el estado psicológico (55), la presencia de anemia preoperatoria (56), el estado nutricional (57), la capacidad funcional/aeróbica (58), los niveles de actividad física (59) o la fragilidad (60).

En la población quirúrgica general, una evaluación preoperatoria que incluya estos aspectos permite estimar el riesgo quirúrgico de una forma individualizada (53,61). La identificación preoperatoria de los pacientes más vulnerables o con mayor riesgo quirúrgico constituye un elemento esencial de la valoración preoperatoria para guiar la toma de decisiones terapéuticas, la inversión de recursos sanitarios y la utilización de medidas preventivas en aquellos pacientes con un beneficio potencialmente mayor. La evaluación cuidadosa, a su vez, de todos aquellos factores potencialmente modificables en el periodo preoperatorio debe estar dirigida a identificar a los pacientes más susceptibles de responder a estrategias de optimización preoperatoria.

La IC se asocia frecuentemente a fragilidad, sobre todo en fases avanzadas (62). A su vez, la fragilidad se asocia con mayores tasas de hospitalización y mortalidad (35,63). El paciente con IC avanzada candidato a trasplante cardíaco constituye el paradigma de paciente frágil y de alto riesgo (35).

4.3. Fragilidad y cirugía en el paciente en la lista de espera para trasplante cardíaco

Los pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco suelen presentar una mala calidad de vida (25,64). Se caracterizan por una capacidad aeróbica limitada, bajos niveles de actividad física, malnutrición, sarcopenia y fragilidad (64). Estos factores tienen un impacto negativo en los resultados clínicos y en el consumo de recursos de la salud antes y después del TC, presentando una alta morbilidad y mortalidad tras el trasplante (64).

La fragilidad se define como un síndrome clínico complejo y multidimensional asociado con el envejecimiento y la enfermedad crónica, como resultado del deterioro de múltiples órganos. En este contexto, aumenta la vulnerabilidad ante las potenciales situaciones de estrés o factores estresantes externos como resultado de una disminución de la reserva funcional fisiológica de órganos y sistemas (65,66). Se manifiesta, por tanto, como una capacidad alterada para mantener la homeostasis después de un evento desestabilizador de la situación clínica basal del individuo (67,68). Habitualmente está asociada a sarcopenia y a una disminución de la fuerza, resistencia y nivel de actividad física (69).

La fragilidad es una entidad que comúnmente coexiste con la IC. Ambas entidades son estados proinflamatorios (70) que comparten anomalías fisiopatológicas predisponentes que incluyen una alta carga de comorbilidad, envejecimiento y hospitalizaciones. Esto contribuye al deterioro funcional acelerado y a la sarcopenia. Resulta difícil establecer una definición precisa de fragilidad en la IC debido al hecho de que ambas condiciones comparten muchas características comunes que pueden superponerse. Además, cuando la fragilidad y la IC se presentan juntas, se asocian con peor calidad de vida, resultados clínicos y pronóstico (66).

Entre la población de candidatos a trasplante cardíaco, el número de pacientes que presentan disminución de la capacidad física y/o fragilidad es elevado. En este grupo, la prevalencia de fragilidad varía entre el 15-89% y se estima que es de al menos el 50% (71).

Además, la fragilidad es por sí misma un fuerte predictor de morbilidad en el primer año tras la cirugía (72) ya que su presencia traduce una reserva orgánica limitada e incrementa la vulnerabilidad ante los estresores que conlleva la cirugía (32,33). Constituye un factor independiente de predicción de mortalidad en pacientes con IC (69,73), asociándose con un aumento aproximado del 50 % en el riesgo de muerte y hospitalización (74). La fragilidad puede identificarse bien como un fenotipo reconocible (75) o bien como una acumulación de déficits específicos (76).

La fragilidad y el desacondicionamiento normalmente conducen a conductas de evitación de la actividad física debido a la propia limitación física, el malestar y el agotamiento auto-percibido secundarios a la propia enfermedad, lo que empeora todavía más la capacidad funcional. Esta situación tiende a empeorar durante el tiempo en que los pacientes se encuentran en lista de espera para trasplante cardíaco. Por este motivo frecuentemente llegan al momento de la cirugía en un pobre estado funcional, nutricional y psicológico (64).

4.4. La reserva aeróbica y los niveles de actividad física como predictores del riesgo quirúrgico

La capacidad de respuesta del organismo a la agresión quirúrgica está claramente relacionada con su reserva cardiorrespiratoria. Esta está, a su vez, estrechamente relacionada con la capacidad aeróbica del individuo que refleja la capacidad del organismo para realizar el transporte de oxígeno desde la atmósfera hasta los tejidos y su utilización a nivel mitocondrial. El término capacidad aeróbica se utiliza indistintamente en referencia tanto a la reserva cardiorrespiratoria como a la capacidad funcional. Varios estudios han demostrado que la reserva cardiorrespiratoria es un factor predictivo independiente de morbilidad postoperatoria y estancia hospitalaria, existiendo por tanto una relación directa entre capacidad aeróbica y pronóstico quirúrgico (58,77).

La medida o cuantificación de la reserva cardiorrespiratoria puede realizarse mediante diferentes pruebas funcionales en las que se reproduce una situación de elevada demanda metabólica o estrés metabólico emulando lo que podría pasar en el postoperatorio y tratando de explorar la respuesta del organismo a esta situación. El “*gold standard*” para cuantificar la capacidad aeróbica de un paciente es la ergo-espirometría o prueba de esfuerzo cardiopulmonar (Cardiopulmonary Exercise Test, CPET). Esta prueba se caracteriza por ser mínimamente invasiva y dinámica. Evalúa la capacidad de ejercicio del individuo integrando la respuesta al ejercicio máximo de las funciones respiratoria, cardiovascular y musculoesquelética (78). De esta manera es posible cuantificar la capacidad aeróbica de un individuo, con o sin patología asociada, y explorar cuáles son los factores limitantes del ejercicio. Son herramientas de soporte al diagnóstico de diferentes patologías y se les atribuye valor pronóstico en muchos escenarios, de ahí su importancia a la hora de la toma de decisiones clínicas (78). Su utilidad está ampliamente demostrada para realizar la evaluación funcional y pronóstica en pacientes con patologías como la IC o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en el estudio diagnóstico de pacientes con disnea y en la intolerancia al ejercicio (79,80). Además, la CPET ha demostrado utilidad en la estratificación individualizada del riesgo quirúrgico, con capacidad para

predecir morbilidad, mortalidad y la estancia media en cirugía mayor tanto cardiotorácica como en otras poblaciones quirúrgicas (81). Las indicaciones de la CPET en el contexto perioperatorio son cada vez más amplias e incluso existen guías para su aplicación (78). A través de la medida y el análisis detallado de variables fisiológicas que incluyen parámetros ventilatorios, frecuencia cardíaca y volúmenes de gases inspiratorios y espiratorios se pueden determinar parámetros que se han relacionado con la posibilidad de aparición de complicaciones postoperatorias en cirugía como son el consumo máximo de oxígeno ($VO_{2máx}$) y el umbral anaeróbico disminuidos y el equivalente ventilatorio de dióxido de carbono (VE/VCO_2) elevado (82–84).

La capacidad aeróbica y la actividad física se relacionan con la aparición de complicaciones postoperatorias y la recuperación tras la cirugía (82). Bajos niveles de capacidad aeróbica o de actividad física preoperatoria, así como la presencia de fragilidad, aspectos claramente relacionados con la reserva funcional de un individuo, se asocian a peor pronóstico quirúrgico en cuanto a la aparición de complicaciones y estancia hospitalaria.

Aunque los efectos beneficiosos de una vida activa son extensamente conocidos y se realizan campañas de promoción de la actividad física, las tasas de sedentarismo continúan siendo elevadas (85,86). De hecho, en la actualidad uno de los mayores problemas de salud pública son los niveles inadecuadamente bajos de actividad física en la población general (86). En Estados Unidos sólo un 30% de las personas mayores de 65 años declaran realizar ejercicio físico diariamente (87). Estudios realizados en las poblaciones de pacientes sometidos a cirugía oncológica mayor (colorrectal y esofágica) han demostrado que un nivel adecuado de actividad física en el momento preoperatorio se asocia con menor morbimortalidad postoperatoria, con un valor predictivo incluso superior a la edad y a la presencia de comorbilidades (59,88).

Los pacientes con IC son menos activos físicamente en la vida diaria en comparación con los adultos sanos (29,89) y la probabilidad de que esta población alcance un nivel diario recomendado de actividad física moderada es baja (29). Los pacientes que están en lista de espera para trasplante cardíaco constituyen el paradigma de dicha situación por su menor reserva y fragilidad.

4.5. Impacto de la cirugía sobre el individuo. El trasplante cardiaco

Los avances médicos que se han producido en las últimas décadas en cuanto a las técnicas quirúrgica y anestésica, así como en los cuidados postoperatorios han contribuido a disminuir las complicaciones en todas las poblaciones quirúrgicas. Esto ha permitido mejorar la seguridad del proceso quirúrgico, haciéndolo aplicable a un mayor rango de población. Pese a haber mejorado la realidad de la población quirúrgica global, todavía sigue existiendo una proporción no despreciable de pacientes que presenta complicaciones postoperatorias.

Incluso en ausencia de aparición de complicaciones perioperatorias, el proceso quirúrgico se asocia a una reducción de la capacidad funcional y de la calidad de vida (figura 4) y estos elementos requieren de un tiempo para volver a su situación basal, que se estima de al menos entre tres y seis meses cuando se trata de intervenciones de cirugía abdominal mayor (90,91).

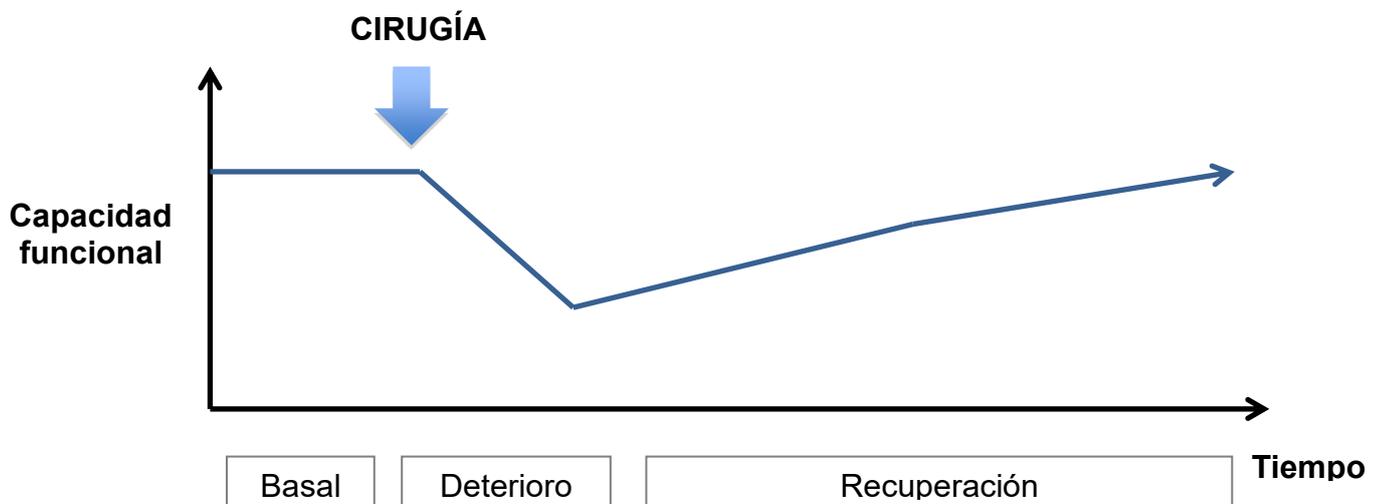


Figura 4. Trayectoria esperada de la recuperación funcional. Adaptada de Lee et al. *Surgery* 2014; Feb;155(2):211-6 (90)

Un número significativo de pacientes tras una cirugía abdominal mayor presenta fatiga física, reducción de la masa muscular, anorexia, alteraciones del sueño, dolor, bajo estado de ánimo, ansiedad y disminución de la capacidad de concentración. Este estado puede condicionar la capacidad para realizar actividades básicas de la vida diaria y persiste hasta varias semanas tras el alta hospitalaria (92). *Lawrence et al.* evaluaron la capacidad funcional en pacientes

intervenidos de cirugía abdominal mayor y objetivaron que sólo el 30% de pacientes mayores de 60 años alcanzan los niveles preoperatorios a las 8 semanas postcirugía y un 50% no lo hacen hasta 6 meses de la cirugía (93). Aunque estas investigaciones no se han realizado específicamente en la población de cirugía cardíaca estos datos podrían ser extrapolables.

La aparición de complicaciones postoperatorias y el riesgo de mortalidad están fundamentalmente condicionados por la magnitud de la agresión quirúrgica o *estrés quirúrgico* y por el estado funcional del paciente, que a su vez se encuentra frecuentemente condicionado por sus condiciones basales y la presencia de comorbilidades. Son especialmente relevantes aquellas que afectan a la esfera cardiorrespiratoria ya que condicionan mayor morbilidad y riesgo de muerte (94).

La cirugía representa una importante agresión sobre el organismo y a menudo conlleva potenciales efectos adversos no relacionados con los objetivos del tratamiento. La cirugía induce la activación de una respuesta contra el estrés que conlleva la activación del *eje inmuno-hipotalámico-pituitario-adrenal* y la activación del sistema simpático (95,96). La intensidad de esta respuesta está directamente relacionada con la duración de la cirugía y la complejidad o magnitud de la agresión. Además de la lesión tisular directa, se desencadena una respuesta inflamatoria sistémica con efectos hematológicos, inmunológicos y neuroendocrinos que producen un incremento inmediato de la liberación de sustancias como citoquinas, catecolaminas, cortisol y hormona adrenocorticotropa, entre otras, y asocia un incremento de la resistencia a la insulina (97). Esta respuesta al estrés quirúrgico induce un incremento de la demanda metabólica durante todo el periodo perioperatorio. La manifestación fundamental es un marcado aumento en el consumo de oxígeno de al menos un 35-40% (98,99) y el consecuente incremento del gasto cardíaco como respuesta para preservar el aporte de nutrientes y sangre rica en oxígeno y una mayor retención de sodio y agua, todavía más marcada por el efecto del flujo no pulsátil durante el *bypass* cardiopulmonar, (100) para mantener un adecuado volumen plasmático. Además, esta situación activa la movilización de las reservas energéticas (glucógeno, tejidos adiposo y muscular...) para dar respuesta al aumento de la demanda de energía y mantener los procesos orgánicos, permitir

la reparación celular y de los tejidos y sintetizar las proteínas implicadas en la respuesta inmune (97). Estos cambios se exacerban en la cirugía cardíaca (98), donde la disfunción cardíaca predispone al desequilibrio entre la perfusión tisular y la demanda de oxígeno. Por ello, cobra relevancia un acople cuidadoso entre el flujo de la bomba y el contenido de oxígeno durante el *bypass* cardiopulmonar, siendo importante y todavía más crítico el asegurar el aporte suficiente de oxígeno a los tejidos periféricos (101).

Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca presentan mayor morbilidad perioperatoria si la comparamos con la evolución de otras poblaciones quirúrgicas (45,102). Los pacientes con comorbilidades importantes y/o edad avanzada son más susceptibles a presentar complicaciones postoperatorias (103). Las complicaciones postoperatorias pueden implicar diversos órganos y tienen un importante efecto sobre la estancia hospitalaria tras la cirugía y la calidad de vida de los pacientes tras el alta (104). Tienen un impacto negativo sobre los resultados clínicos, la calidad de vida, la supervivencia a corto y medio plazo y conllevan, además, un elevado coste económico que recae sobre los recursos sanitarios utilizados (90,105,106).

En este contexto se hace necesaria una adecuada reserva fisiológica preoperatoria, entendida como la capacidad del individuo de mantener un correcto funcionamiento de los órganos para hacer frente a la respuesta que se produce ante la agresión quirúrgica, especialmente para afrontar el aumento de las demandas metabólicas y el consumo de oxígeno (57,100). El mecanismo compensatorio por parte del organismo para hacer frente a este marcado incremento de la demanda metabólica y de oxígeno es el aumento del gasto cardíaco y la extracción tisular de oxígeno. En general, la mayoría de los pacientes puede satisfacer el aumento en la demanda de oxígeno que supone el periodo perioperatorio. Sin embargo, los pacientes con una baja reserva cardiorrespiratoria preoperatoria presentan mayor dificultad para hacer frente al incremento de la demanda metabólica generado por la cirugía, por lo que son más susceptibles a la aparición de complicaciones perioperatorias (82,107).

El trasplante cardíaco implica una cirugía agresiva que representa un importante estrés tanto físico como psicológico en una población de pacientes que

generalmente se encuentra en una situación de baja capacidad funcional. La mortalidad a los 30 días de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco es alta (108,109), encontrándose entre el 2-4% (110) (hasta 5.6%, en España) (111); aunque si se estratifica por niveles de riesgo puede aumentar todavía más significativamente, superando el 20% en aquellos subgrupos de mayor riesgo, en especial en condiciones de trasplante urgente (112).

4.6. Las complicaciones perioperatorias: impacto económico

La aparición de complicaciones postoperatorias aumenta los costes económicos de la atención sanitaria y conlleva un gasto significativo (106). Este incremento del gasto económico se debe a los costes directos de la realización de pruebas de laboratorio, exploraciones radiológicas, consumo de fármacos y hemoderivados, reintervenciones quirúrgicas y estancia en unidades de cuidados intensivos (UCI) y estancia hospitalaria total.

En pacientes sometidos a cirugía abdominal la aparición de complicaciones mayores en el postoperatorio incrementa el gasto sanitario pudiendo llegar a triplicar el coste total del ingreso hospitalario (113). En este análisis de costes realizado por *Straatman et al.* no se tuvieron en cuenta los costes indirectos relacionados con la morbilidad postoperatoria (por ejemplo, los días laborables perdidos por convalecencia, la necesidad de rehabilitación, institucionalización o cuidadores) que son difíciles de estimar y calcular pero que, indudablemente, incrementarían todavía más el impacto económico del proceso.

Recientemente *Mehaffey et al.*, en la subpoblación de pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, estimaron el coste de una cirugía sin complicaciones en unos 36 580€ , aumentando los costes de forma exponencial con la aparición de complicaciones hasta los 194 043€ en caso de presentar 3 o más complicaciones mayores (38 345€ en caso de complicaciones menores, 64 542€ con una complicación mayor, 111 239€ con dos complicaciones mayores), lo que supone multiplicar por cinco el coste derivado del procedimiento (114). Las complicaciones que ocurren tras la cirugía cardíaca pueden tener consecuencias sanitarias también a largo plazo con una mayor utilización de los recursos de atención sanitaria y, por tanto, de los costes para los sistemas de salud (115).

Existe cierta variabilidad entre los diferentes grupos, centros y tipos de cirugías a nivel de estancia media en cirugía cardíaca (116). La información en la literatura acerca de la estancia media tras el trasplante cardiaco es escasa, en

nuestra institución un estudio sobre los costes del trasplante cardiaco reportó una estancia media de 26,2 (SD=18,6) días (117). Otro estudio más reciente realizado en los pacientes que recibieron un trasplante cardiaco entre 2010 y 2015 en nuestro centro describió una estancia media en trasplante electivo de 32 (SD=24) días y de 69 (SD=53) días en trasplante urgente (118). Una vez el paciente ha sido dado de alta hospitalaria, bien a su domicilio o a un centro de convalecencia, necesitará un periodo determinado de tiempo de recuperación antes de ser capaz de retomar sus actividades habituales con una cierta normalidad. El tiempo medio habitual para volver al puesto de trabajo tras un TC es de alrededor de 6 meses (119). Resulta razonable pensar que la reducción de la estancia hospitalaria y/o la recuperación precoz de la condición basal del paciente, a parte de un mejor resultado clínico individual, comportará presumiblemente un menor consumo de recursos sanitarios y económicos, contribuyendo a un sistema probablemente más eficiente (115,120).

4.7. La prehabilitación como estrategia de optimización perioperatoria y de manejo del riesgo quirúrgico

La prehabilitación surge en los últimos años como una estrategia de optimización preoperatoria prometedora centrada en aumentar la resiliencia fisiológica y psicológica de cara a hacer frente al estrés quirúrgico con el principal objetivo de mejorar el pronóstico quirúrgico (121–126). Se ha propuesto también como una estrategia capaz de generar valor en salud puesto que su coste parece quedar compensado por la reducción de la incidencia de complicaciones (127). La piedra angular de la prehabilitación es un programa de entrenamiento físico en el periodo preoperatorio. La mejora de la capacidad funcional esperada minimizaría el impacto de la cirugía sobre el individuo haciéndolo menos susceptible a presentar complicaciones, y acelerando su recuperación funcional (figura 3) (128).

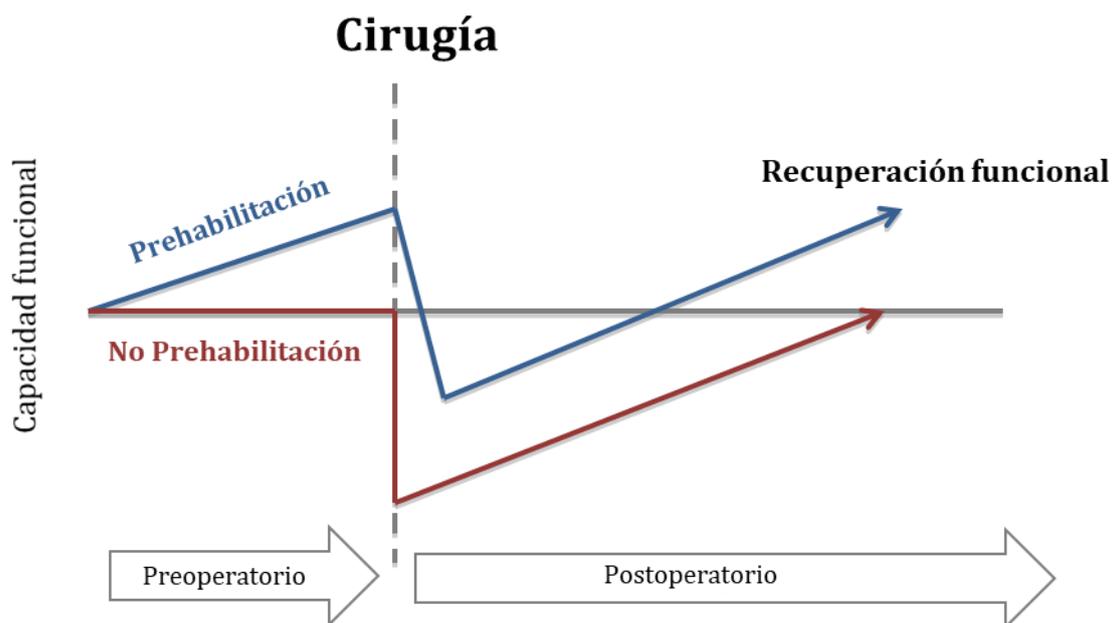


Figura 3. Impacto de un programa de prehabilitación en la recuperación funcional en el contexto de un proceso quirúrgico. El programa prevendría o minimizaría el deterioro funcional y aceleraría la recuperación en el postoperatorio mediante el aumento de la capacidad funcional. Adaptada de Carli F et al. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8(1):23-32 (129)

La prehabilitación multimodal se define como una intervención centrada en la optimización de la resiliencia fisiológica y psicológica para resistir el estrés inminente de la cirugía e implica un programa integral a corto plazo centrado en

el paciente. Su diseño se dirige a actuar de una forma multimodal sobre diferentes esferas como son la capacidad funcional o los estados nutricional y psicológico (97,130,131) a través del entrenamiento físico, intervenciones específicas y técnicas de reducción de la ansiedad, respectivamente, para mejorar su función. Otro de sus propósitos es el de optimizar el manejo de las comorbilidades existentes (132). Los objetivos de la intervención son la anticipación al estrés quirúrgico para disminuir la incidencia y gravedad de las complicaciones postoperatorias con la intención final de reducir la morbimortalidad perioperatoria y mejorar la recuperación después de la cirugía (131).

El periodo preoperatorio ofrece una ventana de oportunidad realmente propicia para las intervenciones de optimización. En este momento los pacientes suelen estar especialmente receptivos ante las potenciales oportunidades de participar activamente en su propio cuidado y el hecho de querer conseguir un mejor resultado quirúrgico constituye un objetivo por el cual esforzarse. Por este motivo el preoperatorio es el momento ideal no sólo para identificar y optimizar la condición médica, sino también para intentar implementar políticas de promoción de vida saludable y enseñar prácticas y conductas que puedan no sólo influir en el pronóstico quirúrgico, así como, al mismo tiempo, mantenerse a medio y largo plazo como elementos de promoción de la salud. Además, este tipo de estrategias permite el aprovechamiento activo y efectivo de los tiempos de espera quirúrgicos (133).

El ejercicio físico mejora la función cardiorrespiratoria. Entre otros efectos positivos, destaca la optimización de la captación, transporte y entrega de oxígeno a los tejidos (134). Los beneficios de la actividad física están ampliamente documentados en diversos escenarios clínicos, habiéndose establecido la relación inversa entre la capacidad de ejercicio y mortalidad por todas las causas (135). Mediante el uso de estudios de cohortes se ha detectado que las personas que hacen ejercicio, en general, suelen tener un mejor estado global de salud, menos ingresos hospitalarios y mejor calidad de vida en comparación con las personas sedentarias (136). En los últimos años se han demostrado los resultados favorables de la actividad física en pacientes con cáncer, enfermedades crónicas, demencia o artritis, entre otras (137). Cabe

destacar el efecto positivo de diversos programas de entrenamiento físico y promoción de la actividad física en pacientes crónicos con afectación de su capacidad aeróbica, fundamentalmente aquellos afectados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica o IC, siendo capaces de mejorar la capacidad aeróbica, la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida (138,139).

Las intervenciones de prehabilitación propuestas habitualmente no son homogéneas. Algunos programas se basan en la promoción de la actividad física, lo que generalmente se refiere al ámbito de la comunidad (incremento de número de pasos al día, evitar el uso de ascensores, etc.). Si hablamos de ejercicio físico nos referimos a programas de ejercicio reglados, supervisados y con una duración concreta. Los programas de entrenamiento de la musculatura respiratoria suelen referirse a entrenamientos con dispositivos especiales para la resistencia al flujo inspiratorio, el entrenamiento con umbral de carga inspiratoria y la hiperpnea voluntaria isocápnic.

El efecto beneficioso de la prehabilitación sobre la capacidad funcional preoperatoria ha sido demostrado fundamentalmente en la población de pacientes candidatos a cirugía abdominal (122,140,141). Esta mejoría puede observarse con un tiempo de entrenamiento medio de unas 4 semanas de duración (122). Un programa de entrenamiento de entre 4-6 semanas logra revertir el deterioro funcional asociado al tratamiento con neoadyuvancia en algunas poblaciones como el cáncer rectal (142). Otro de los efectos destacados del entrenamiento físico prequirúrgico, sobre todo si se asocia a estrategias de soporte nutricional y apoyo psicológico, es una recuperación funcional más rápida tras el alta hospitalaria (131).

Cabe destacar que en la mayoría de los protocolos se excluyen pacientes mayores y/o con importante comorbilidad asociada que potencialmente serían los que más se podrían beneficiar. Por estos motivos, parece que el beneficio de este tipo de programas podría ser mayor en aquellos pacientes con peor condición física (ancianos, sedentarios y/o frágiles) (143,144).

Un mal estado de salud física antes de la cirugía cardíaca se asocia con un periodo de ventilación mecánica postoperatoria y estancia hospitalaria más

prolongado y con una mayor incidencia de morbilidad y mortalidad perioperatoria (145,146).

El metaanálisis de *Steinmetz et al.* en 2023 concluye que una intervención de prehabilitación basada en ejercicio físico ha demostrado mejorar la capacidad funcional medida por 6-MWT, manteniéndose estos beneficios tras cirugía cardiaca electiva, incluyendo revascularización coronaria, cirugía de reparación o sustitución valvular y cirugía combinada de revascularización y valvular (147). Todavía no se ha esclarecido de forma clara su impacto sobre los resultados postoperatorios, aunque algunos estudios muestran una tendencia a la reducción de los tiempos de estancia en UCI y de hospitalización total (147–149).

La revisión realizada por *Hulzebos et al.* en 2012 muestra que una intervención basada en el aumento de la actividad física preoperatoria reduce las complicaciones respiratorias y la estancia hospitalaria (125). Estos resultados son congruentes con el trabajo de *Drudi et al.* en 2014 que señala que la prehabilitación mejora los resultados clínicos asociando una reducción de la estancia hospitalaria y de las complicaciones postoperatorias y además mejora de forma objetiva la capacidad funcional y la calidad de vida relacionada con la salud (126).

Akowuah et al. en 2023 evaluaron la eficacia de la prehabilitación en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca electiva de revascularización miocárdica y valvular mediante una intervención en forma de ejercicio físico y entrenamiento de la musculatura respiratoria, al que se han atribuido específicamente propiedades inmunomoduladoras que podrían conducir a la protección pulmonar después de una cirugía cardíaca (150). Pudieron demostrar una mejoría significativa en aquellos pacientes del grupo intervención que presentaban también sarcopenia preoperatoriamente (151). Recientemente, *Smoor et al.* demostraron que un abordaje multidisciplinar, incluyendo prehabilitación, mejora los resultados de aquellos pacientes frágiles de edad mayor o igual a 70 años que requieren cirugía cardiaca electiva, disminuyendo las complicaciones graves y los días de hospitalización, en esta población concreta (152).

Hasta el momento, no existe evidencia en cuanto al efecto de los programas de prehabilitación en los pacientes con IC en lista de espera para TC. Sí existe

evidencia de la aplicación de la rehabilitación cardiopulmonar en pacientes crónicos con IC tanto con fracción de eyección preservada como con fracción de eyección reducida (153). En cuanto a la evidencia de los efectos de la rehabilitación cardiaca en pacientes con IC avanzada (NYHA IV o estadio D) y candidatos a trasplante cardiaco no existen datos suficientes para demostrar su eficacia o seguridad, aunque sí parece haber beneficios en aquellos con clase funcional NYHA III (153). También existen resultados positivos de la aplicación de rehabilitación cardiaca usando ejercicio interválico de alta intensidad después del TC (153,154). No existe experiencia previa con programas de entrenamiento planteados de forma que su objetivo sea el de mejorar el estado del paciente mientras se encuentra en lista de TC con la intención de optimizar su situación previa al trasplante, llegar al momento del TC en las mejores condiciones y con ello reducir las complicaciones y mejorar la recuperación.

La rehabilitación cardiopulmonar consiste en una intervención multidisciplinar personalizada para pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares, como cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio o angina crónica estable), IC, o pacientes que se han sometido a intervenciones cardiovasculares como angioplastia coronaria, revascularización quirúrgica, cirugía valvular o trasplante cardiaco (155,156). Se trata de programas médicos supervisados diseñados para mejorar la salud cardiovascular a través de recomendaciones de ejercicio físico y entrenamiento para ayudar a la función cardiaca, educación para una vida cardiosaludable a nivel higiénico-dietético y técnicas de reducción de estrés. La rehabilitación cardíaca tiene muchos beneficios fisiológicos debido al ejercicio físico. Se ha demostrado que el entrenamiento físico aumenta el consumo máximo de oxígeno ($VO_{2m\acute{a}x}$) y mejora la función endotelial y el flujo de reserva miocárdica. Los objetivos de la rehabilitación cardiaca consisten en el control de los síntomas cardiovasculares, la mejoría de la capacidad funcional, limitar los efectos psicológicos y fisiológicos desfavorables asociados a la enfermedad cardiaca y mejorar el estado psíquico.

La rehabilitación en los pacientes con IC parece ser eficaz en reducir tanto la mortalidad ligada a las causas cardiovasculares como la hospitalización asociada a la IC (153). Ha demostrado eficacia en la reversión o atenuación de la activación neuro-hormonal e inflamatoria y del remodelado ventricular. Asimismo, favorece una mejora en la función vasomotora y endotelial, en las

características morfológicas y en la función del músculo esquelético, así como en las presiones de llenado ventricular, el rendimiento durante el ejercicio y la calidad de vida en pacientes con IC (153). Además, consigue reducir el riesgo de hospitalización por todas las causas y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (157). El ejercicio físico produce efectos sobre la disfunción física central y periférica, y se recomienda tanto a través de las sociedades científicas como en las guías actuales para el tratamiento de la IC (158). Por tanto, la rehabilitación cardíaca se ha aplicado y se recomienda en pacientes con IC con características que podríamos considerar similares a los pacientes en lista de espera de TC, de una forma viable, con los beneficios probados y habiendo demostrado seguridad, sin aumentar los riesgos o generar complicaciones significativas.

Desde un punto de vista fisiopatológico y centrándonos en la función física, el entrenamiento mediante ejercicio físico se ha propuesto como una terapia prometedora para el manejo de la fragilidad, capaz tanto de prevenir su aparición como útil en su tratamiento (159,160). En este contexto, aparece la prehabilitación como una terapia innovadora de optimización preoperatoria a través del ejercicio físico, asociado a una intervención multimodal.

No existe evidencia sobre la aplicación de la prehabilitación en los pacientes con IC candidatos a TC, sin embargo, este conjunto de estrategias de optimización parece estar idealmente hecho a medida para contrarrestar el deterioro clínico y la pobre capacidad funcional que presentan los pacientes candidatos a TC, paradigma de baja capacidad aeróbica, fragilidad y sarcopenia (123,126,161), lo que implica una limitación importante al ejercicio físico y también a las actividades de la vida diaria. Con frecuencia estos pacientes presentan deterioro físico durante el tiempo de espera, lo que en ocasiones puede ocasionar un empeoramiento clínico que impida el trasplante o la necesidad de escalar a medidas con mayor riesgo como el trasplante urgente bajo soporte ventricular. La prehabilitación podría ser beneficiosa a nivel de prevención de dicho deterioro para conseguir llegar al momento del trasplante en las mejores condiciones posibles para poder afrontarlo, pudiendo mejorar el pronóstico quirúrgico. El tiempo que el paciente pasa en la lista de espera antes del trasplante cardíaco puede ser una magnífica ventana de oportunidad para la prevención del deterioro físico y optimización del receptor.

5. HIPÓTESIS

Los pacientes con IC avanzada en lista de espera para trasplante cardíaco con frecuencia presentan una baja capacidad aeróbica y fragilidad. Estos aspectos se correlacionan de forma negativa con la morbimortalidad tras el trasplante, así como con los costes del mismo.

La prehabilitación ha demostrado ser eficaz en la prevención de las complicaciones postoperatorias en determinadas poblaciones quirúrgicas de alto riesgo. Actualmente no existe experiencia previa acerca del efecto de una intervención de prehabilitación como estrategia de optimización perioperatoria dirigida a mejorar los resultados en esta población.

La **hipótesis** de la presente tesis doctoral es: **Un programa de prehabilitación multimodal personalizado aplicado a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada en lista de espera de trasplante cardíaco es seguro y produce una mejoría preoperatoria de su capacidad aeróbica y su calidad de vida, y una disminución de las complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria tras el trasplante.**

6. OBJETIVOS

Objetivos principales:

- 1- Evaluar la seguridad, factibilidad y eficacia de la prehabilitación multimodal consistente en un programa de entrenamiento físico personalizado para la mejora de la capacidad funcional preoperatoria, soporte nutricional y mindfulness realizado durante el tiempo de permanencia en lista de espera para trasplante cardiaco y su impacto en la reducción de las complicaciones postoperatorias (variable diana).
- 2- Determinar la relación coste-efectividad de un programa de prehabilitación multimodal en la población a estudio.

Objetivos secundarios:

- 1- Evaluar el efecto del programa en la duración de la estancia en Unidad de Cuidados Intensivos y de la estancia hospitalaria total tras el trasplante.
- 2- Valorar el impacto de la prehabilitación en la sintomatología de los pacientes y su calidad de vida.
- 3- Valorar el impacto en la supervivencia al mes y al año tras el trasplante.

7. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS. MANUSCRITOS

Manuscrito 1. Multimodal prehabilitation as a promising strategy for preventing physical deconditioning on the heart transplant waiting list.

Autores: Gimeno-Santos E, Coca-Martínez M, Arguis MJ, Navarro R, López-Hernández A, Castel MA, Romano B, **López-Baamonde M**, Sandoval E, Farrero M, Sanz M, Bofill A, Martínez-Pallí G.

Eur J Prev Cardiol. 2020 Dec;27(19):2367-2370.

DOI: 10.1177/2047487319889709. PMID: 31766879

Resumen:

Antecedentes y objetivo: El trasplante cardíaco es considerado el tratamiento definitivo para los pacientes con IC terminal en los que ha fallado la terapia médica convencional. Los pacientes en lista de espera para trasplante de corazón tienen una mala calidad de vida y la morbimortalidad postrasplante es alta. Los programas de prehabilitación han demostrado eficacia para aumentar la capacidad funcional y prevenir complicaciones posoperatorias en poblaciones quirúrgicas seleccionadas de alto riesgo. Este es un estudio piloto que evalúa la viabilidad de un programa de prehabilitación multimodal y los efectos sobre la capacidad funcional, de ejercicio y la calidad de vida en pacientes que esperan un trasplante de corazón. Métodos: Se propuso de forma consecutiva a todos los pacientes adultos en lista de trasplante cardíaco electivo incorporarse al programa de prehabilitación en un hospital terciario. Se realizó un estudio piloto exploratorio de ocho semanas con una evaluación basal y una reevaluación al final del programa. Se evaluó la capacidad de ejercicio (mediante prueba de esfuerzo cardiopulmonar), la capacidad funcional (mediante el 6-MWT y *sit-to-stand test*), actividad física (utilizando la encuesta de actividad física de Yale, YPAS), calidad de vida relacionada con la salud (ponderada por cuestionario Minnesota), estado emocional (mediante escala de ansiedad-depresión hospitalaria, HADS) y estado nutricional valorado por un nutricionista. Resultados: Diecinueve pacientes consecutivos fueron incluidos entre julio de 2017 y abril de 2019, de los que once terminaron el estudio. La adherencia global fue del 86%. La intervención fue bien tolerada, sin observarse eventos relacionados con el ejercicio. Se pudo observar una mejoría significativa en la capacidad funcional (mayor número de repeticiones en *sit-to-stand*, mayor

consumo máximo de oxígeno, potencia de ejercicio, pulso de oxígeno y tiempo de resistencia medidos en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar) y en la calidad de vida medida por cuestionario Minnesota y cuestionario HADS. Conclusiones: un programa de prehabilitación en pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco es factible, seguro y puede prevenir el deterioro de la capacidad de ejercicio, la capacidad funcional y la calidad de vida durante la espera del trasplante. Este estudio piloto proporciona hallazgos alentadores que deberían impulsar una consideración de la prehabilitación como una intervención central para llevar a cabo en el entorno preoperatorio en candidatos a trasplante de corazón.

Multimodal prehabilitation as a promising strategy for preventing physical deconditioning on the heart transplant waiting list

Elena Gimeno-Santos^{1,2}, Miquel Coca-Martinez³,
Maria J Arguis^{2,3}, Ricard Navarro³, Antonio Lopez-Hernandez³,
Maria A Castel⁴, Barbara Romano⁵, Manuel Lopez-Baamonde³,
Elena Sandoval⁶, Marta Farrero⁴, Maria Sanz^{2,7,8},
Ana Bofill⁹ and Graciela Martinez-Palli^{2,3,10}

Heart transplantation is considered the definitive treatment for patients with end-stage heart failure in whom conventional medical therapy has failed. Patients awaiting heart transplantation exhibit poor quality of life (QoL) and the post-transplant morbi-mortality is high.^{1,2} A recent study showed the protective effect of physical activity on mortality in elderly patients with advanced heart failure.³ Frailty and physical deconditioning generate a vicious circle leading to avoidance of physical activity, which in turn worsens their functional capacity. This situation progresses while waiting for heart transplantation and patients are commonly transplanted in a very poor functional, nutritional and emotional status.¹

Prehabilitation programmes showed efficacy to increase functional capacity and to prevent postoperative complications in selected high-risk surgical populations.^{4–6} However, patients on the waiting list for heart transplantation are often considered ineligible for these programmes because there is a widespread view that they are too sick to exercise. This is a pilot study evaluating the feasibility of a multimodal prehabilitation programme and the effects on functional and exercise capacity and QoL in patients waiting for heart transplantation.

Consecutive adult patients listed for heart transplantation were proposed to join the prehabilitation programme in a tertiary hospital. Exclusion criteria were unstable cardiac or respiratory disease, and locomotor and/or logistical difficulties precluding exercise training. The Ethics Committee for Clinical Research of Hospital Clinic of Barcelona approved the study (HCB/2017/0708) and all participants signed written informed consent.

This was an exploratory pilot study of eight weeks of intervention. Baseline assessment was done before starting the prehabilitation programme and all

participants were reassessed at the end of the eight-week programme. The comprehensive assessment consisted of an exercise capacity evaluation (by standard incremental cardiopulmonary exercise testing on cycle ergometer, and endurance time measured by a cycling constant work-rate exercise test performed at a load equivalent of 80% of the baseline peak power output (PPO)), functional capacity evaluation (by 6-min walking test and sit-to-stand test), physical activity (by the Yale physical Activity Survey), health-related QoL (by Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), emotional status (by the Hospital Anxiety And Depression Scale) and nutritional status (by the Patient-Generated Subjective Global Assessment, a three-day food intake diary and

¹Respiratory Clinic Institute, Hospital Clinic de Barcelona, Spain

²August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain

³Anaesthesiology Department, Hospital Clinic de Barcelona, Spain

⁴Advanced Heart Failure and Transplant Unit, Cardiovascular Institute, Hospital Clinic de Barcelona, Spain

⁵Nutrition and Clinical Dietetics, Hospital Clinic de Barcelona, Spain

⁶Cardiovascular Surgery Department, Hospital Clinic de Barcelona, Spain

⁷Cardiovascular Institute, Hospital Clinic de Barcelona, Spain

⁸Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades

Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain

⁹Donor Centre-Barcelona Tissue Bank, Hospital Clinic de Barcelona, Spain

¹⁰Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain

Corresponding author:

Graciela Martinez-Palli, Hospital Clinic de Barcelona, Anaesthesiology

Department, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain.

Email: gmartin@clinic.cat

Twitter: @EleGim; @HCLinicPrehab

nutritional profile by blood sample (albumin, haemoglobin and ferritin).

The supervised exercise training consisted of 1-h sessions, two sessions per week at the hospital outpatient gym facility. Interval endurance training was performed on a stationary bicycle and it was personalized according to baseline PPO (5 min of warm-up and of cool-down pedalling at low intensity (40% of baseline PPO), at least eight bouts combining 2 min of moderate-to-high intensity exercise (starting at 70% and progressing to 90–100% of baseline PPO throughout the programme) interspersed with 2-min recovery periods at low intensity). Strength training consisted of 2–3 upper and lower-limb exercises based on 2–3 sets of 8–12 repetitions avoiding Valsalva manoeuvres. All patients were instructed on breathing exercises with an incentive spirometer (Coach 2; Smith Medical). Feasibility of the programme was assessed by the adherence to the programme (defined as attendance at 80% of exercise training sessions) and the occurrence of complications attributable to exercise training. The nutritional intervention included personalized dietary plan and whey protein isolate supplementation (1.5–2 g/kg per day) when necessary. Patients were also invited to attend one weekly session of mindfulness-based stress reduction.

Group means were compared using Student's *t*-test or McNemar tests as appropriate.

Nineteen consecutive patients were included in the prehabilitation programme from July 2017 to April 2019. Two patients were transplanted before starting the programme and six before the final evaluation. Eleven finished the study, the mean \pm SD age was 55 ± 11 years and two were women. All of them were in functional class New York Heart Association (NYHA) III–IV and five of the patients in the study required treatment with levosimendan monthly because of advanced NYHA IV-INTERMACS Stage IV (frequent flyer). Overall adherence was 86%. No cardiovascular or other exercise-related events were observed during supervised exercise training. Five patients were receiving levosimendan as a standard of care when they started the prehabilitation programme and no change was made regarding its administration. All patients were on optimized therapy for heart failure. During the programme a reduction in the diuretic dose was possible in three patients and beta-blocker therapy was reduced in one patient due to hypotension. There were no other modifications on baseline treatment. Six patients attended at least one mindfulness session and eight patients required protein supplementation. Patients increased significantly their functional and exercise capacities and physical activity, as well as QoL and anxiety status (Table 1, Figure 1).

Missing data in some parameters was due to schedule problems to perform the assessment. One patient decreased the endurance time after an eight-week intervention from 393 to 290 seconds. One patient deteriorated during the programme period and was excluded from the heart transplantation waiting list. One patient was excluded from the waiting list because of his improvement in QoL. Nine patients underwent heart transplantation after the end of the programme with a satisfactory and uneventful post-operative course.

This is the first study evaluating a multimodal prehabilitation intervention in heart failure patients awaiting heart transplantation. Our findings suggest that an eight-week programme may prevent functional deterioration during this period.

Exercise training has been widely demonstrated to improve physical fitness, functional capacity and QoL in chronic heart failure patients.^{7,8} In fact, even in the absence of robust evidence, guidelines have been advocating for a multimodal approach to optimize heart transplantation candidates.⁹ However, there is not previously reported experience in patients awaiting heart transplantation because they are conventionally considered too sick to exercise. Our high-intensity exercise training was well tolerated by all patients without adverse events. Nutritional intervention guaranteed enough substrate to allow optimal effects of exercise, and the mindfulness therapy helped to reinforce a positive patient attitude. Physical and mental benefits may favour the high adherence to the programme and its efficacy, as has been proven in other settings.⁴ A recent review establishes that the preoperative period is the best context in which to implement prehabilitation programmes aiming to maximize the outcomes related to heart transplantation.¹⁰

Surprisingly, one patient decreased the endurance time after the eight-week programme. This patient was the only one with a diagnosis of restrictive cardiomyopathy and had a different response in comparison with the other patients. It could be argued that the different aetiology of the cardiomyopathy may have an important role in the progression of the disease and also in the response to the exercise intervention. Although this result does not allow to establish a conclusion, it may provide a new hypothesis for further studies.

Although the results of the pilot study are very promising, the small sample size and the lack of control group are limitations that may affect the quality of the evidence. However, we could argue that the benefits obtained, both measured by clinical test and self-reported by patients, are mainly related to the multimodal intervention provided. Our results also may suggest that an eight-week programme could be

Table 1. Functional and exercise capacity parameters, quality of life and emotional status before and after eight weeks of a prehabilitation programme (n = 11).

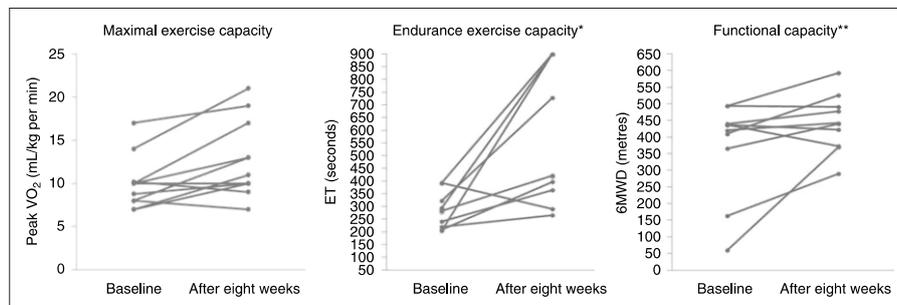
	Baseline	Post-intervention	p-value
Functional capacity			
6MWD, m ^a	372 ± 144	442 ± 86	0.061
STS, repetitions ^a	12 ± 4	15 ± 5	0.01
YPAS ^a	30 ± 14	60 ± 20	0.003
Exercise capacity			
Peak VO ₂ , mL/kg per min	10 ± 3.0	12.7 ± 4.5	0.011
Peak WR, watts	57 ± 25	79 ± 33	0.002
Pulse O ₂ , mL/bpm per min	7.7 ± 2.2	9.7 ± 3.4	0.034
VE/VCO ₂ slope ^a	43.2 ± 7.1	39.6 ± 8.8	0.211
ET, seconds ^b	284 ± 74	574 ± 278	0.013
Quality of life and emotional status			
MLHFQ ^b	60.6 ± 21.4	49.8 ± 23.2	0.020
HADS anxiety ^a	7.1 ± 3.7	5.1 ± 3.2	0.023
HADS depression ^a	5.2 ± 5.3	5.2 ± 2.9	1.000

Data expressed as mean ± SD.

^aData available for 10 subjects.

^bData available for 9 subjects.

6MWD: distance walked in the 6-min walking test; BMI: body mass index; bpm: beats per minute; ET: endurance time; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; STS: sit-to-stand; VE/VCO₂: minute ventilation/carbon dioxide production; VO₂: oxygen consumption; WR: work rate; YPAS: Yale Physical Activity Survey.

**Figure 1.** Individual changes for peak exercise, endurance exercise* and functional** capacities at baseline and after eight weeks of exercise training in 11 patients with heart failure.

*Data available for 9 subjects.

**Data available for 10 subjects.

VO₂: oxygen consumption; ET: endurance time; 6MWD: distance walked in the 6-min walking test.

effective in the same way as longer programmes (three months).^{10,11}

In conclusion, a prehabilitation programme in patients listed for heart transplantation is feasible, safe and may prevent the deterioration in exercise, functional

capacity and quality of life while waiting for transplantation. This pilot study provides encouraging findings that should prompt a consideration of prehabilitation as a core intervention to carry out in the preoperative setting in heart transplantation candidates.

Author contribution

EG-S and MC-M prepared the first draft of the manuscript. MC-M, EG-S and MJA had full access to the data and carried out statistical analysis. MC-M, EG-S, MJA, RN, AL, ML-B, GM-P, BR, MAC, MF, ES, MS, AB contributed to data collection and coordination. All authors read the final version of the manuscript, fully approve it, and qualify for authorship.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Instituto de Salud Carlos III (grant numbers PI17/00852, PI17/01515). Elena Gimeno-Santos had personal funding from Instituto de Salud Carlos III, Sara Borrell contract (Acción Estratégica en Salud 2013–2016).

References

1. Bottiger BA, Nicoara A, Snyder LD, et al. Frailty in the end-stage lung disease or heart failure patient: Implications for the perioperative transplant clinician. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 33: 1382–1392.
2. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third adult heart transplantation report—2016; focus theme: Primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1158–1169.
3. Cacciatore F, Amarelli C, Ferrara N, et al. Protective effect of physical activity on mortality in older adults with advanced chronic heart failure: A prospective observational study. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 481–488.
4. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: A randomized blinded controlled trial. *Ann Surg* 2018; 267: 50–56.
5. Scheede-Bergdahl C, Minnella EM and Carli F. Multimodal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia* 2019; 74(Suppl. 1): 20–26.
6. Marmelo F, Rocha V and Gonçalves D. The impact of prehabilitation on post-surgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular surgical intervention: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 404–417.
7. Chen Y-W, Wang C-Y, Lai Y-H, et al. Home-based cardiac rehabilitation improves quality of life, aerobic capacity, and readmission rates in patients with chronic heart failure. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e9629.
8. Sabbag A, Mazin I, Rott D, et al. The prognostic significance of improvement in exercise capacity in heart failure patients who participate in cardiac rehabilitation programme. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 354–361.
9. Jessup M, Banner N, Brozena S, et al. Optimal pharmacologic and non-pharmacologic management of cardiac transplant candidates: Approaches to be considered prior to transplant evaluation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1003–1023.
10. Drudi LM, Tat J, Ades M, et al. Preoperative exercise rehabilitation in cardiac and vascular interventions. *J Surg Res* 2019; 237: 3–11.
11. Fleg JL, Cooper LS, Borlaug BA, et al. Exercise training as therapy for heart failure. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 209–220.

Manuscrito 2. Multimodal Prehabilitation in Heart Transplant Recipients Improves Short-Term Post-Transplant Outcomes without Increasing Costs

Autores: **López-Baamonde M**, Arguis MJ, Navarro-Ripoll R, Gimeno-Santos E, Romano-Andrioni B, Sisó M, Terès-Bellès S, López-Hernández A, Burniol-García A, Farrero M, Sebio-García R, Sandoval E, Sanz-de la Garza M, Librero J, García-Álvarez A, Castel MÁ, Martínez-Pallí G; Hospital Clínic de Barcelona Prehabilitation Group (Surgifit).

J Clin Med. 2023 May 28;12(11):3724.

DOI: 10.3390/jcm12113724. PMID: 37297919

Resumen:

Antecedentes y objetivo: los pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco presentan una mala calidad de vida y la morbimortalidad postrasplante es alta. Un estudio piloto mostró la prehabilitación como una intervención prometedora, demostrando que programa de prehabilitación en este grupo de pacientes es factible, seguro y puede prevenir el deterioro de la capacidad de ejercicio, la capacidad funcional y la calidad de vida durante la espera del trasplante. El objetivo de este estudio es investigar el impacto de la prehabilitación en los resultados postoperatorios del trasplante de corazón y su coste-efectividad.

Métodos: se trata de un estudio de cohortes, ambispectivo, unicéntrico que incluye cuarenta y seis candidatos a trasplante cardíaco electivo entre 2017 y 2021 que participaron en un programa de prehabilitación multimodal consistente en entrenamiento físico supervisado, promoción de la actividad física, optimización nutricional y apoyo psicológico. Los resultados postoperatorios se compararon con una cohorte-control constituida por pacientes trasplantados entre 2014 y 2017 antes de la implementación del programa de prehabilitación en nuestro centro y aquellos pacientes trasplantados en el periodo 2017-2021 que no participaron en el programa de prehabilitación. Resultados: Los pacientes que realizaron el programa de prehabilitación multimodal presentaron una mejoría significativa en la capacidad funcional preoperatoria (tiempo de resistencia medido mediante prueba de esfuerzo cardiopulmonar a carga constante de 281 frente a 728 s, $p < 0,001$) y la calidad de vida (puntuación de Minnesota 58 frente a 47, $p=0,046$) después del programa. No se registraron

eventos relacionados con el ejercicio durante la intervención. La cohorte de prehabilitación mostró una menor tasa y gravedad de las complicaciones postoperatorias (*Comprehensive Complication Index* 37 vs 31, $p=0,033$), menor tiempo de ventilación mecánica (37 vs 20 h, $p=0,032$), estancia en UCI (7 vs 5 días, $p=0,01$), estancia hospitalaria total (23 vs 18 días, $p=0,008$) y menor necesidad de traslado a centros de enfermería/rehabilitación al alta hospitalaria (31% vs 3%, $p=0,009$). Un análisis de coste-consecuencia mostró que la prehabilitación no incrementó los costes totales del proceso quirúrgico. Conclusiones: la prehabilitación multimodal antes del trasplante de corazón tiene beneficios en los resultados postoperatorios a corto plazo potencialmente atribuibles a la mejora del estado físico, sin aumentar los costes.

Article

Multimodal Prehabilitation in Heart Transplant Recipients Improves Short-Term Post-Transplant Outcomes without Increasing Costs

Manuel López-Baamonde ^{1,2,3,*}, María José Arguis ^{1,2,3,†}, Ricard Navarro-Ripoll ^{1,2,3}, Elena Gimeno-Santos ^{2,3,4}, Bárbara Romano-Andrioni ^{2,5,6}, Marina Sisó ^{2,5,6}, Silvia Terès-Bellès ^{2,6}, Antonio López-Hernández ^{1,2}, Adrià Burniol-García ⁷, Marta Farrero ^{8,9}, Raquel Sebío-García ^{2,3,10}, Elena Sandoval ¹¹, María Sanz-de la Garza ⁹, Julián Libroero ^{12,13,14}, Ana García-Álvarez ^{9,15}, María Ángeles Castel ^{8,9,15} and Graciela Martínez-Pallí ^{1,2,3,16,*} †
on behalf of the Hospital Clínic de Barcelona Prehabilitation Group (Surgifit)

- ¹ Anesthesiology and Intensive Care Department, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain
 - ² Prehabilitation Group (Surgifit), Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain
 - ³ Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona (UB), 08193 Barcelona, Spain
 - ⁴ Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), 08036 Barcelona, Spain
 - ⁵ Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain
 - ⁶ Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
 - ⁷ Econometrics Department, Universitat Pompeu Fabra, 08002 Barcelona, Spain
 - ⁸ Heart Failure and Heart Transplantation Unit, Cardiology Department, Hospital Clínic Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
 - ⁹ Cardiology Department, Cardiovascular Institute, Hospital Clínic de Barcelona—IDIBAPS, 08036 Barcelona, Spain
 - ¹⁰ Physical Medicine and Rehabilitation Department, Hospital Clínic de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
 - ¹¹ Cardiovascular Surgery Department, Hospital Clínic de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
 - ¹² Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), 31008 Pamplona, Spain
 - ¹³ Navarrabiomed, Hospital Universitario de Navarra (HUN), Universidad Pública de Navarra (UPNA), 31008 Pamplona, Spain
 - ¹⁴ Red de Investigación en Servicios Sanitarios y Enfermedades Crónicas (REDISSEC), 28029 Madrid, Spain
 - ¹⁵ CIBER-CV, Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain
 - ¹⁶ Biomedical Research Networking Center on Respiratory Diseases (CIBERES), 28029 Madrid, Spain
- * Correspondence: lopez10@clinic.cat (M.L.-B.); gmartin@clinic.cat (G.M.-P.); Tel.: +34-932-275-558 (G.M.-P.)
† These authors contributed equally to this work.
‡ Collaborators of the Hospital Clínic de Barcelona Prehabilitation Group (Surgifit) are provided in the Acknowledgments.



Citation: López-Baamonde, M.; Arguis, M.J.; Navarro-Ripoll, R.; Gimeno-Santos, E.; Romano-Andrioni, B.; Sisó, M.; Terès-Bellès, S.; López-Hernández, A.; Burniol-García, A.; Farrero, M.; et al. Multimodal Prehabilitation in Heart Transplant Recipients Improves Short-Term Post-Transplant Outcomes without Increasing Costs. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 3724. <https://doi.org/10.3390/jcm12113724>

Academic Editor: Teruhiko Imamura

Received: 21 April 2023
Revised: 21 May 2023
Accepted: 26 May 2023
Published: 28 May 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background and aim: This study aimed to investigate the impact of prehabilitation on the postoperative outcomes of heart transplantation and its cost-effectiveness. (2) Methods: This single-center, ambispective cohort study included forty-six candidates for elective heart transplantation from 2017 to 2021 attending a multimodal prehabilitation program consisting of supervised exercise training, physical activity promotion, nutritional optimization, and psychological support. The postoperative course was compared to a control cohort consisting of patients transplanted from 2014 to 2017 and those contemporaneously not involved in prehabilitation. (3) Results: A significant improvement was observed in preoperative functional capacity (endurance time 281 vs. 728 s, $p < 0.001$) and quality-of-life (Minnesota score 58 vs. 47, $p = 0.046$) after the program. No exercise-related events were registered. The prehabilitation cohort showed a lower rate and severity of postoperative complications (comprehensive complication index 37 vs. 31, $p = 0.033$), lower mechanical ventilation time (37 vs. 20 h, $p = 0.032$), ICU stay (7 vs. 5 days, $p = 0.01$), total hospitalization stay (23 vs. 18 days, $p = 0.008$) and less need for transfer to nursing/rehabilitation facilities after hospital discharge (31% vs. 3%, $p = 0.009$). A cost-consequence analysis showed that prehabilitation did not increase the total surgical process costs. (4) Conclusions: Multimodal prehabilitation before

heart transplantation has benefits on short-term postoperative outcomes potentially attributable to enhancement of physical status, without cost-increasing.

Keywords: heart transplantation; prehabilitation; preoperative optimization; aerobic capacity; postoperative complications; cost-analysis

1. Introduction

Heart transplantation is currently the gold-standard therapy for selected patients with advanced refractory heart failure [1,2]. However, heart transplantation requires an aggressive surgery and represents enormous physiological stress for the patient with both immediate and long-term consequences [3,4].

Frailty is particularly prevalent among heart transplantation candidates; it represents a status of global physical dysfunction characterized by limited aerobic capacity, reduced exercise tolerance, and in advanced stages, malnutrition, and sarcopenia [5–7]. This physical deconditioning generates a vicious circle leading to avoidance of physical activity which, in turn, further worsens functional capacity leading to impaired quality of life [5,8,9]. This situation may progress while patients are on the waiting list as donor heart availability is limited and waiting times can be long. Consequently, patients undergo heart transplantation with a very poor functional, nutritional, and emotional status, which negatively contributes to morbidity and mortality after heart transplantation [9–11]. In advanced cases, this situation may even preclude heart transplantation. Moreover, frailty is one of the strongest predictors of increased post-transplant mortality and is associated with a higher number of complications, prolonged hospitalizations, and higher health-resources consumption [12].

Multimodal prehabilitation has emerged in recent years as an innovative intervention that focuses on optimizing physiological and psychological resilience to withstand the upcoming stress of surgery. It involves a comprehensive, short-term, patient-centered program designed to improve the patient's physical function, nutritional and psychological status [13,14], and to optimize the management of existing comorbidities [15], eventually aiming at decreasing the incidence and severity of postoperative complications and enhancing recovery after surgery. Over the last few years, prehabilitation programs have shown efficacy to prevent postoperative complications in selected high-risk surgical populations [16–19]. Time spent on the waiting list prior to heart transplantation provides an opportunity to optimize the recipient's condition reducing preoperative risk factors. Intuitively, this bundle of care appears to be ideally suited to counterbalance the clinical deterioration and poor functional capacity of these patients [17,20].

Guidelines and Scientific Societies recommend exercise training for heart failure patients as a part of their treatment to both prevent and reverse frailty [21–23], preventing the heart failure syndrome-related progressive physical decline [24–26]. However, for patients with advanced heart failure, especially those on the heart transplantation waiting list, there is currently limited data available, likely because they are frequently considered overly feeble to train. The fear of complications during the exercise and the need for monitoring and personalized training by experienced personnel complicates its implementation as a part of their standard therapy. Moreover, the costs of establishing a prehabilitation program might be considered an economic burden requiring extra resources.

In this sense, our group recently showed in a pilot study the feasibility and efficacy of prehabilitation in heart transplantation candidates for improving functional capacity and quality of life [27]. Encouraged by these results, we designed the present study aiming to investigate the impact of a personalized multimodal prehabilitation intervention in heart transplantation candidates to minimize both pre and postoperative morbidity and enhance recovery. Secondly, we performed a cost analysis of the program to test the hypothesis that

a prehabilitation program in heart transplantation candidates reduces hospitalization costs and is cost-effective.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

A single-center, ambispective cohort study was designed involving consecutive elective heart transplantation candidates from July 2017 to July 2021 once officially included in the waiting list. The trial obtained local ethical committee approval (HCB/2017/0708) and was registered on ClinicalTrials.gov (NCT03466606). Written consent was obtained for all patients participating in the prehabilitation group.

2.2. Participants

From July 2017, all patients included in the waiting list for elective heart transplantation were considered for inclusion in the prehabilitation program. Exclusion criteria were clinical instability precluding exercise training, refusal, or unavailability to participate. Exercise training sessions were delivered at the outpatient clinic and patients' agreement to attend twice weekly for at least eight weeks (intensive phase) was considered a mandatory requirement.

The control group consisted of a historical cohort of 39 consecutive elective heart transplantation recipients from 2014 to 2017 (prior to the implementation of the prehabilitation program on July 2017), and 12 contemporaneous elective heart transplantation recipients who were not involved in the prehabilitation program due to logistic issues (waiting-list period <2 weeks or not being able to attend twice a week). Data from those patients were obtained from the transplant database and hospital medical records.

2.3. Intervention

A baseline assessment of prehabilitation patients was performed during the first week after being included in the heart transplantation waiting list and all participants were reassessed eight weeks thereafter, once the intensive training phase was completed.

The assessment consisted of (i) clinical history and physical examination; (ii) Clinical Frailty Scale (CFS) [28]; (iii) forced spirometry test (BodyBox Plethysmography; Medisoft; Sorinnes, Belgium); (iv) functional capacity evaluation by standard incremental cycle ergometer cardiopulmonary exercise testing (CPET) and endurance time (ET) measured by a cycling constant work-rate exercise testing at 80% of peak oxygen uptake (Ergocard Professional; Medisoft; Sorinnes, Belgium), 6-Minute Walking Test (6MWT), hand-grip strength, and 30" Sit-To-Stand (STS) test; (v) physical activity by the Yale Physical Activity Survey (YPAS); (vi) health-related quality of life by Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ); (vii) emotional status by Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); and (viii) nutritional status by Patient-Generated Subjective Global Assessment, a 3-day food record, and nutritional profile determined by blood sample analysis.

2.4. Prehabilitation Program

The intervention was designed to improve (i) functional capacity by exercise training and promotion of physical activity, (ii) nutritional status by nutritional counseling and whey protein supplementation, and (iii) psychological resilience using mindfulness therapy.

The physical program included three main actions: (i) a motivational interview, (ii) a moderate to high-intensity exercise training program, and (iii) promotion of daily physical activity. The exercise training consisted of one-hour sessions of individualized, supervised moderate to high-intensity interval training (HIIT) and resistance training at the hospital outpatient gym facility twice weekly for eight weeks. A sports cardiologist performed the exercise training prescription, and the sessions were conducted by a physical therapist.

HIIT was performed on a stationary bicycle (Bike Forma; Technogym; Cesena, Italy). The program was personalized to subjects according to their peak work rate (WR) performed on CPET at baseline assessment. Each session included 5 min of warm-up and

5 min of cool-down pedaling at 30–40% of the peak WR. The interval training consisted of at least five rounds combining 2 min of high-intensity exercise (starting at 70% of peak WR and progressing to 90–100% of peak WR through the program) interspersed with 3 min of low-intensity recovery periods (40–50% of the peak WR). WR progress during the sessions was tailored on an individual basis, according to the subjects' symptoms and response to the exercise in previous sessions, to maximize the training effect. All subjects were monitored during the HIIT using a 3-lead electrocardiogram, pulse-oximetry, non-invasive arterial pressure, and levels of self-perceived exertion using the modified Borg scale. Strength training was performed (if not contraindicated) and consisted of upper-limb and core muscle exercise based on local muscular exhaustion within the range of 6 to 12 repetitions and avoiding Valsalva maneuvers. The intensity and/or the number of repetitions increased every week when symptomatology allowed it. In addition, all patients were instructed on breathing exercises with an incentive spirometer (Coach 2; Smith Medical; London, UK).

After completing the first eight weeks and until heart transplantation, patients followed a mixed maintenance program consisting of one session per week of supervised exercise training and were encouraged to maintain a physical activity plan using community-based facilities or home-based exercising.

The nutritional intervention included nutritional education and a tailored dietary plan according to clinical nutrition in surgery ESPEN guidelines [29] based on the Mediterranean diet. Moreover, participants were prescribed dietetic recommendations to enhance protein intake including whey protein supplementation (Fresubin[®] protein powder, Fresenius-Kabi, Madrid, Spain) within 1 h after exercise to maximize muscle protein synthesis [30], and before going to sleep to achieve an intake of 1.5–2 g/kg/day of protein. These recommendations were prescribed to all patients if not contraindicated and individualized advice was given if any other supplementation was needed.

All patients were invited to attend a weekly mindfulness group session. This anxiety-coping intervention was strongly recommended to those patients showing signs of anxiety/depression (defined by a HADS score >8). A weekly 60-min group session of breathing and relaxation exercises was conducted by a mindfulness-based stress reduction expert psychologist.

Usual care for both groups consisted of regular cardiological follow-up with medical and heart failure nurse visits, physical activity recommendations, intravenous iron administration if iron deficiency anemia, and nutritional intervention if needed.

2.5. Costs

The analysis included heart transplantation surgical procedures, direct hospitalization (until discharge), and prehabilitation costs. Data were obtained through micro-costing techniques according to resource use, combined with diagnostic-related center-specific hospital fees. Prehabilitation costs included specialists' fees (physical therapist, nutritionist, and psychologist), gym structural costs (hospital-specific fee), and protein costs.

2.6. Outcomes

Predefined main study outcome variables assessment was blinded to the interventional groups and included: in-hospital complications according to Clavien-Dindo Classification [31,32] and Comprehensive Complication Index (CCI) [33], postoperative mechanical ventilation time, intensive care unit (ICU) length-of-stay and total hospitalization stay, destination at hospital discharge (home vs. rehabilitation facility), and hospital readmissions during the first 30 days as well as mortality at 30 days, 3 months, and 1 year. To minimize variability, it is important to note that decisions about ventilation time, ICU length of stay, and total length of stay as well as the discharge from ICU to a normal ward, and the destination at hospital discharge follow standardized procedures according to the center protocol.

2.7. Statistical Analysis and Sample Size Estimation

Study data were exhaustively collected and managed using Research Electronic Data Capture (REDCap) tools [34,35].

Considering CCI as the primary outcome and assuming a pooled standard deviation of 20 units, the study would require at least a sample size of 28 for each group to achieve a power of 80% and a level of significance of 5% (two-sided), for detecting a true difference in means between the test and the reference group of -15 (from 50 to 35) units [36].

Continuous variables are described by mean (standard deviation) or median (interquartile range (Q1–Q3)) as appropriate, while categorical variables are presented as frequencies (percentages). Costs are described by median (interquartile range (IQR)), and the difference between control and intervention (prehabilitation) groups, so positive values should be interpreted as savings.

The normality of distribution was assessed with the Shapiro-Wilk Test. Between-group comparison of continuous variables and costs was performed using either Student's *t*-test or the Mann-Whitney U test according to their distribution while Pearson's χ^2 test or Fischer's test was used for categorical variables. Quantile regression was used for medians. To control for the usually skewed distribution of costs, a bootstrapping analysis was performed to increase the robustness of the analysis.

All comparisons were two-sided, with a significance level of 0.05. All statistical analyses were made with R version 4.0.2 [37], (R-Foundation, Vienna, Austria) software or STATA v.17 software [38].

3. Results

Between July 2017 and July 2021, 46 heart transplantation candidates were invited to participate in the prehabilitation program as displayed in the study flowchart (Figure 1). All of them gave consent and underwent baseline assessments (Table S1, Supplementary Materials).

However, four patients underwent transplantation before starting the program and were analyzed as part of the control group and two voluntarily abandoned the program within the first week. It is important to note that none of these four patients was prioritized due to clinical need, and we also performed the analysis with them and without them and the results did not change, thus we decided to maintain them in the control group. Five heart transplantation candidates were eventually removed from the waiting list due to significant improvement in their functional capacity after the prehabilitation program intensive phase; five patients were still on the waiting list at the time of performing the analysis (including those two ones who voluntarily abandoned within the first week) and one last patient was excluded because he received a combined cardio-hepatic transplant. Thus, from the initial sample of 46 patients, 31 completed the intensive phase of the prehabilitation program and were transplanted during the study period. These 31 patients were compared to a control group of consecutive 51 heart transplantation recipients as described before.

The demographics and baseline clinical characteristics of both groups are summarized in Table 1. Patients' characteristics were balanced between study groups including etiology of heart failure, presence of moderate to severe pulmonary hypertension, and use of levosimendan, or INTERMACS classification at the time of heart transplantation, among others. Of note, pulmonary vascular resistance was higher in the prehabilitation group (1.9 ± 1 vs. 2.6 ± 2 , $p = 0.014$) and 42% of heart transplantation candidates in this group received intermittent inotropic treatment with levosimendan. Interestingly, prehabilitation group showed a significant trend for lower INTERMACS classification at last month's previous HT. The median time on the waiting list was longer in the prehabilitation group compared to the control group (186 (93–368) vs. 100 (28–277) days, $p = 0.016$).

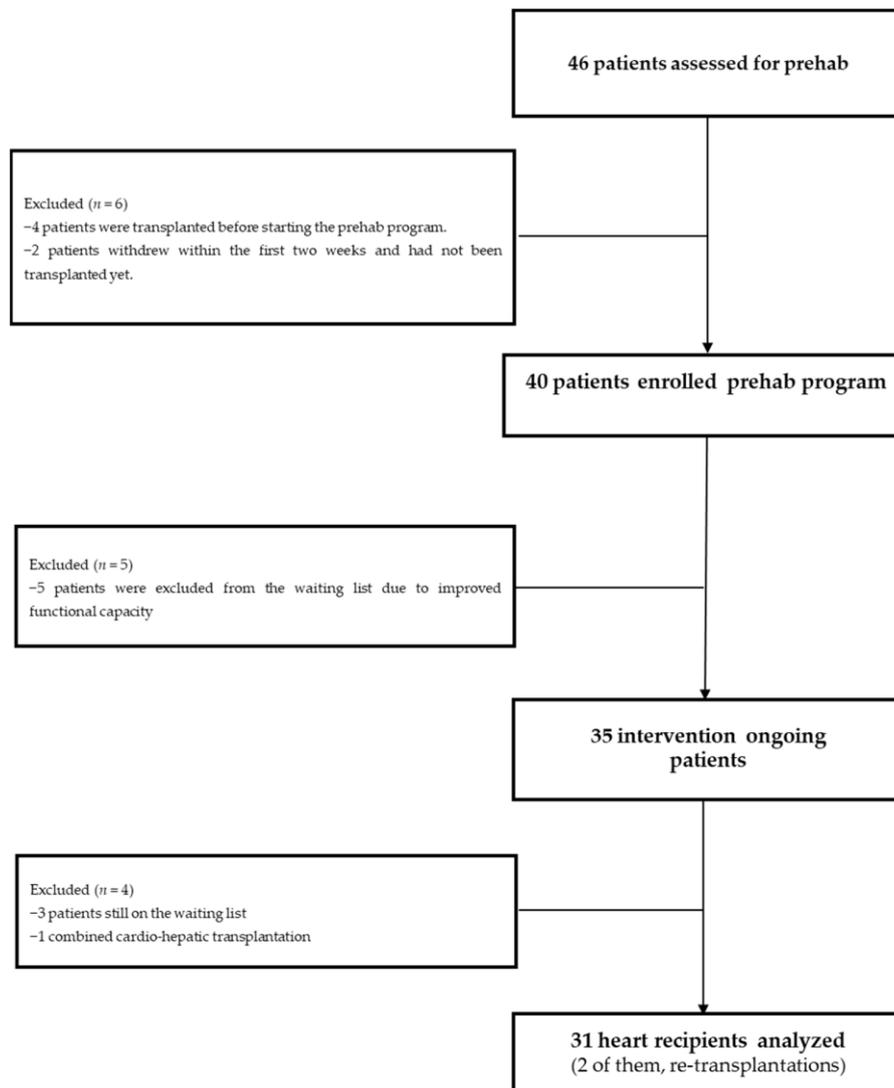


Figure 1. Flowchart.

Table 1. Demographics and Baseline Clinical Characteristics.

	Control Group (N = 51)	preHAB Group (N = 31)	p-Value
Age (years)	56 ± 12	54 ± 13	0.580
Male n (%)	30 (59)	25 (81)	0.072
Smoker Status n (%)			0.346
Former Smoker	27 (53)	21 (68)	
End-Stage Heart Failure Etiology n (%)			0.639
Ischemic cardiomyopathy	18 (35)	13 (42)	
Dilated cardiomyopathy	17 (33)	8 (26)	
Hypertrophic cardiomyopathy	6 (12)	5 (16)	
Amyloid cardiomyopathy	1 (2)	2 (7)	
Toxic	2 (4)	0 (0)	
Others	7 (14)	3 (10)	
Charlson Comorbidity Index	3.00 (2–5)	4.00 (3–6)	0.376
Obesity (IMC >30) n (%)	8 (16)	7 (23)	0.625
Previous cardiac surgery n (%)	13 (26)	10 (32)	0.683
Levosimendan chronic treatment	14 (28)	13 (42)	0.267
Pulmonary hypertension			0.911
Moderate n (%) (PSAP 40–60 mmHg)	13 (26)	7 (23)	
Severe n (%) (PSAP > 60 mmHg)	15 (29)	10 (32)	
Specific pulmonary hypertension treatment n (%)	16 (31)	11 (36)	0.887
Bosentan	8 (16)	8 (26)	0.404
Sildenafil	10 (20)	6 (19)	1.000
Right heart catheterization			
Cardiac index (L/min/m ²)	2.4 ± 1	2.2 ± 6	0.190
Pulmonary vascular resistance (Wood units)	1.9 ± 1	2.6 ± 2	0.014
Left ventricle ejection fraction %	25 (20–29)	22 (20–35)	0.693
Arrhythmia history n (%)			
No previous arrhythmia history	10 (20)	11 (36)	0.181
Atrial fibrillation	31 (61)	16 (52)	0.559
Cardiac resynchronization therapy	9 (18)	5 (16)	1.000
Implantable cardioverter-defibrillator	41 (80)	25 (81)	1.000
CFS-CSHA	Not available	4 [4,5]	N/A
Frailty (CFS-CSHA ≥5)	Not available	13 (42)	N/A
INTERMACS (Last month previous to HT)			0.080
3	4 (8)	1 (3)	
4	17 (34)	9 (29)	
5	20 (40)	14 (45)	
6	9 (18)	3 (10)	
7	0 (0.0)	4 (13)	
Time in waiting list (days)	100 (28–277)	186 (93–368)	0.016

Data are presented as means ± SDs, N (%), and medians (Q1–Q3) appropriately. Abbreviations: SD, standard deviation; NYHA, New York Heart Association; CFS-CSHA, Clinical Frailty Score from the Canadian Study of Health and Aging; INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; HT, heart transplantation.

3.1. Preoperative Effects of Prehabilitation

The median duration of the program was 14 (8–22) weeks and during this time patients attended a median of 25 (13–33) supervised training sessions. Overall, patients attended a mean of 81% (18) of the planned sessions. No cardiovascular or other exercise-related adverse events were registered during the training. All patients received the nutritional intervention, and 22 patients attended a median of 3 (1–8) mindfulness sessions.

Twenty-four patients were re-assessed eight weeks after starting the prehabilitation program as they remained on the waiting list (Table 2). The other seven patients underwent heart transplantation prior to the scheduled reassessment at eight weeks. Patients showed an improvement in functional capacity measured by CPET (ET, from 281 (208, 380) to 728 (397, 900) seconds, $p < 0.001$, and peak oxygen uptake (VO₂max), from 10.1 (8, 13) to 12.5 (10, 14.78) mL/kg/min, $p = 0.034$) as well as physical activity levels (YPAS, from 24 (15, 37) to 49 (38, 60), $p < 0.001$) and quality of life (MLHFQ from 58 ± 19 to 47 ± 19 , $p = 0.046$) compared to baseline measurements (Table 2).

Table 2. Impact of prehabilitation program on functional capacity, physical activity, hand grip, psychological status, and quality of life.

	Before Intervention	Post-Program	p-Value
CPET parameters			
Peak oxygen pulse (VO ₂ /HR) (mL/beats)	8 (5.92–10.05)	10.4 (8.35–11.1)	0.01
Ventilatory efficiency (VE/VCO ₂) at anaerobic threshold	39.06 ± 6.19	35.85 ± 6.11	0.077
Oxygen uptake at anaerobic threshold (AT VO ₂) (mL/kg/min)	7.91 ± 2.22	9.25 ± 1.94	0.033
Peak oxygen uptake (VO ₂ max) (mL/kg/min)	10.1 (8–13)	12.5 (10–14.78)	0.034
Peak oxygen uptake (VO ₂ max) % ref	33 (25–45)	42 (33–50)	0.026
Peak work-rate (watts)	66.85 ± 27.56	85.67 ± 30.20	0.013
Endurance time (seconds)	281 (208–380)	728 (397–900)	<0.001
6MWT (meters)	411 (355.5–490.5)	453 (424–514.3)	0.081
Sit-to-stand (repetitions)	10 ± 4	14 ± 6	0.013
YPAS total	24 (15–37)	49 (38–60)	<0.001
Hand grip dominant hand (kg)	33 ± 10	37 ± 10	0.248
Hand grip non-dominant hand (kg)	31 ± 10	33 ± 9	0.518
HADS-anxiety	5 (3–8)	4 (2–7)	0.34
HADS-depression	4 (2–7)	4 (3–7)	0.87
MLHFQ	58 ± 19	47 ± 19	0.046

Data are presented as means ± SDs, N (%), and medians (Q1–Q3) appropriately. Abbreviations: SD, standard deviation; YPAS, Yale Physical Activity Score; 6MWT, 6-min walking test; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

3.2. Impact of the Intervention on Postoperative Outcomes

At hospital discharge, the rate of postoperative complications per patient was lower in patients undergoing prehabilitation compared to controls (3 vs. 5, $p = <0.001$) attributable to fewer medical complications (2 vs. 5, $p < 0.001$). Patients attending prehabilitation also experienced lower severity of total complications (CCI 31 (23–41 vs. 37 (30–2), $p = 0.033$) (Figure 2) (Table 3).

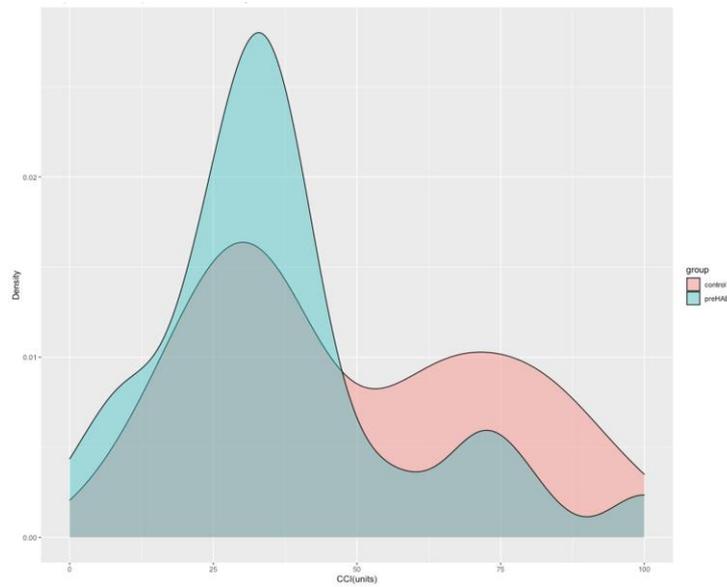


Figure 2. Probability density distribution of the Comprehensive Complication Index according to prehabilitation intervention. The figure shows the probability density function (PDF) of the CCI score according to prehabilitation intervention. The integral over the entire PDF space (area under the curve) is equal to 1. It can be interpreted as providing a relative likelihood that a person from each group would be close to that CCI unit.

Table 3. Postoperative Outcomes.

	Control Group (N = 51)	preHAB Group (N = 31)	p-Value
Total number of complications per patient	5 (3–8)	3 (2–3)	<0.001
Minor complications (Clavien-Dindo 1 or 2) per patient	4 (3–6)	2 (1–3)	<0.001
Major complications (Clavien-Dindo ≥3) per patient	0 (0–2)	0 (0–1)	0.242
Medical complications	5 (3–7)	2 (1–3)	<0.001
Surgical complications	0 (0–1)	0 (0–1)	0.167
Comprehensive Complication Index (CCI)	37 (30–72)	31 (23–41)	0.033
Mechanical ventilation time (hours)	37 (12–143)	20 (12, 52)	0.032
ICU length of stay (days)	7 (5–14)	5 (3, 7)	0.010
Primary graft failure (%)	5 (10)	1 (3)	0.502
Surgical reinterventions during HT hospitalization	7 (14)	5 (16)	1.000
Hospitalization length of stay (days)	23 (18–38)	18 (16–22)	0.008
Discharge destination (%)			0.009
Home	33 (65)	29 (94)	
Nursing/rehabilitation facilities	16 (31)	1 (3)	

Table 3. Cont.

	Control Group (N = 51)	preHAB Group (N = 31)	p-Value
In-hospital mortality	2 (4)	1 (3)	1.000
30-days after HT mortality	1 (2)	0 (0)	1.000
3-months after HT mortality	1 (2)	2 (7)	0.657
1-year after HT mortality	3 (6)	3 (10)	0.839

Data are presented as means ± SDs, N (%), and medians (Q1–Q3) appropriately. Abbreviations: CCI, Comprehensive Complication Index; ICU, Intensive Care Unit; HT, heart transplantation; SD, standard deviation.

When analyzing the disaggregated complications, the intervention group showed a lower rate of severe patient myopathy requiring intensified rehabilitation (2 (7%) vs. 15 (29%), $p = 0.027$), paralytic ileus (0 (0%) vs. 10 (19.6%), $p = 0.022$), and rate of arrhythmia requiring antiarrhythmic drugs (1 (3%) vs. 15 (29%), $p = 0.009$) (Table 4).

Table 4. Specified/Disaggregated complications.

	Control Group (N = 51)	preHAB Group (N = 31)	p-Value
Arrhythmia requiring antiarrhythmic drugs	15 (29)	1 (3)	0.009
Arrhythmia requiring electrical cardioversion	3 (6)	0 (0)	0.442
Myocardial infarction	1 (2)	0 (0)	1.000
Cardiac arrest	1 (2)	1 (3)	1.000
Primary graft failure	5 (10)	1 (3)	0.502
ECMO/LVAD	6 (12)	1 (3)	0.350
Respiratory insufficiency requiring NIV/HFNC	5 (10)	0 (0)	0.186
Respiratory insufficiency requiring intubation	2 (4)	2 (7)	1.000
Difficult weaning/tracheostomy	2 (4)	2 (7)	1.000
Respiratory tract infection	14 (28)	3 (10)	0.100
Pleural effusion requiring chest-tube placement	5 (10)	1 (3)	0.502
Critical patient myopathy requiring intensified rehabilitation	15 (29)	2 (7)	0.027
Acute kidney injury requiring furosemide perfusion	26 (51)	10 (32)	0.154
Acute kidney injury requiring kidney replacement therapy	9 (18)	6 (19)	1.000
Nausea/vomiting	20 (39)	7 (23)	0.190
Paralytic ileus	10 (20)	0 (0)	0.022
Hyperglycemia requiring insulin infusion	22 (43)	8 (26)	0.179
Pressure ulcers	3 (6)	0 (0)	0.442
Digestive hemorrhage	6 (12)	0 (0)	0.122
Delirium	16 (31)	5 (16)	0.203
Deep venous thrombosis	4 (8)	3 (10)	1.000
Pulmonary thromboembolism	0 (0)	0 (0)	not applicable
Stroke	1 (2)	1 (3)	1.000
Urinary tract infection	3 (6)	0 (0)	0.442
Catheter-related bloodstream infection	7 (14)	2 (7)	0.511
Other infections	14 (28)	5 (16)	0.364

Table 4. Cont.

	Control Group (N = 51)	preHAB Group (N = 31)	p-Value
Reintervention	7 (14)	5 (16)	1.000
Post-surgical hemorrhage	6 (12)	2 (7)	0.687
Surgical site infection	4 (8)	1 (3)	0.710
Cardiac effusion/cardiac tamponade requiring drainage	4 (8)	5 (16)	0.424
Pneumothorax/hemothorax	5 (10)	2 (7)	0.905

Data are presented as means ± SDs, N (%), and medians (Q1–Q3) appropriately. Abbreviations: ECMO/LVAD, ExtraCorporeal Membrane Oxygenation/Left Ventricular Assist Device; NIV/HFNC, Non-Invasive Ventilation/High-Flow Nasal Cannula.

Moreover, the intervention group required less time for mechanical ventilation after heart transplantation surgery (20 (12–52) vs. 37 (12–143) hours, $p = 0.03$), had lower ICU length of stay (5 (3–7) vs. 7 (5–14) days, $p = 0.01$), as well as reduced total hospitalization length of stay (18 (16–22) vs. 23 (18–38) days, $p = 0.008$). Almost all patients in the prehabilitation group were discharged home (94%), whereas, in the control group, 31.4% of them were required to be transferred to nursing/rehabilitation facilities ($p = 0.009$) after hospital discharge (Table 3). There were no differences in primary graft failure, 30-day re-hospitalization after discharge, or in-hospital 30-day, 3-month, and 1-year mortality between groups.

3.3. Costs and Economic Impact

The median cost per patient of the prehabilitation program was 2032€ (1393–3480) (mainly driven by supervised exercise training (1670 € (1020–3154))). The healthcare-related median cost for the HT index hospitalization, including the cost of the prehabilitation program, did not show differences between groups (prehabilitation group: 49,770 € (44,999–54,432) vs. control group: 54,748 € (45,765–79,777); $p = 0.254$) (Table 5).

Table 5. Descriptive cost statistics.

Group	N	Median	1st Quartile	3rd Quartile	p-Value
Prehab	31	49,771 €	44,999 €	54,432 €	0.254
Standard Care	51	54,748 €	45,765 €	79,777 €	

p-value: calculated through quantile regression; non significant at 90%.

Both study groups showed a marked skewness in the distribution of costs (Figure 3). To provide a robust analysis a bootstrapping approach (10,000 iterations) was performed to calculate the means and 95% CI of the difference in per-patient costs between the two groups (Figure 4). The difference in costs was non-statistically significant (2137 € 95% CI: −11,073–15,360), however, over 60% of iterations showed smaller costs for the prehab-group (Figure 4). This difference was presumably driven by the reduction in postoperative complications, the ICU and total length of stay, and pharmacy and blood costs.

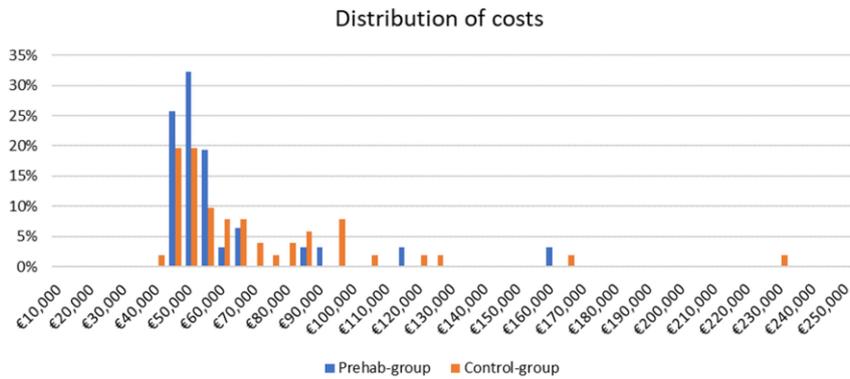


Figure 3. Distribution of costs between groups. The vertical axis shows the proportion of observations in each cost level.

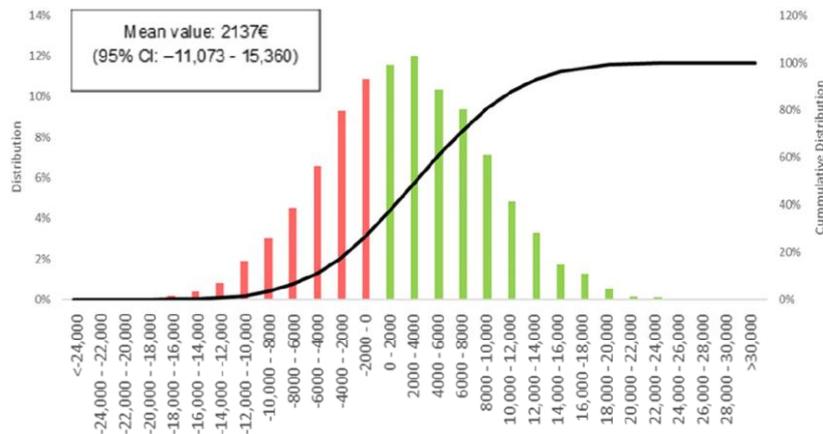


Figure 4. Distribution of bootstrapping results. Red columns represent the iterations where the prehabilitation group had higher costs, and green columns represent those in which the prehabilitation group had lower costs. The black line represents the cumulative distribution of the results, we can see how red columns represent only 38% of iterations. CI: Confidence interval.

4. Discussion

Our main findings support the beneficial impact of a multimodal prehabilitation intervention in the short-term postoperative outcome of heart transplantation recipients without increasing direct healthcare costs, which may be interpreted as evidence of higher value for money (cost-effective intervention).

While cardiopulmonary rehabilitation programs have become highly standardized for cardiac patients after an event or a major health episode [22], prehabilitation is a novel concept that proposes physical and psychological training as a preparatory intervention prior to a scheduled surgery/therapy aiming to optimize/improve risk profile [17,20,39]. Since there is a strong relationship between the preoperative functional status (measured as aerobic capacity, frailty, physical activity, etc.) and postoperative outcome [9,10], the ratio-

nale for prehabilitation implementation in the heart transplantation setting is appropriate and seems desirable. For instance, in our study, more than 40% of heart transplantation candidates were considered frail (CFS > 5). Benefits of prehabilitation have been already demonstrated in other surgical patients such as cardiac revascularization [40], colorectal [41,42], lung resection [43], vascular and abdominal aorta aneurysm [17,44], major abdominal [16,45,46], and lumbar fusion surgeries [47]. There is also an increasingly reported experience showing the benefit of prehabilitation in patients before other solid organ transplantations [48,49]. Exercise training has been shown to be effective in improving fitness conditions, functional capacity, and quality of life in patients suffering from heart failure [50,51]. Hence, even in the absence of solid evidence, guidelines have been advocating for multimodal preoperative approaches to optimize heart transplantation outcomes and cardiac surgery candidates [52–54].

Consistently, we had already reported the feasibility and efficacy of prehabilitation on the enhancement of physical status in patients waiting for heart transplantation [27]. According to our previous experience [27], aerobic capacity measured by CPET substantially improved after the 8-week intensive phase of the program. In addition, the level of physical activity (YPAS) and quality of life (MLHFQ) improved as well. Thus, our data support the claim that a prehabilitation program can prevent the clinical deterioration of heart transplantation candidates while on the waiting list. Indeed, it is worth noting that five patients improved their functional capacity parameters enough to be withdrawn from the waiting list. Considering that long-term survival after heart transplantation is limited (10-year survival surrounding 53% [55], and median survival, although progressively improving, scarcely exceeds 12 years) [11,56], delaying the time until transplantation may result in increased overall survival.

More importantly, the current study shows that a prehabilitation program prior to heart transplantation improves postoperative outcomes by reducing postoperative complications (lower rate of medical complications) and their severity (lower CCI) compared to the control cohort. CCI, which has been recently validated in cardiac surgery [57], summarizes postoperative complications and is more sensitive than existing morbidity endpoints, serving as a standardized and widely applicable primary endpoint in research [33]. In addition, the total duration of mechanical ventilation, ICU, and total hospitalization length of stay were significantly reduced. In this same line, patients in the intervention group presented lower rates of critical patient myopathy (defined as a clinical picture of exaggerated diffuse muscle weakness, paresis, and dysphagia, with failure to wean from mechanical ventilation, the need for intensive physiotherapy to recover, and/or accelerated reduction of corticoid therapy) and paralytic ileus, also observed in a previous investigation in patients undergoing major abdominal surgery [16], potentially suggesting that prehabilitation could aid early mobilization after surgery. Besides, the reduction of discharged patients to rehabilitation facilities in the prehabilitation group points out a possible reduction of disability after heart transplantation, as previous literature suggests [19,53].

Although we did not monitor the impact of nutritional and psychological interventions with an objective measure, presumably both would have influenced functional capacity improvement. Nutritional intervention presumably helped to ensure enough substrate to take profit from the optimal effects of exercise [13], and the psychologic support with mindfulness-based therapy helped to boost and maintain a positive patient attitude. As already demonstrated in other settings [16], high adherence to the program and its efficacy may have been favored by the positive physical and mental benefits. A recent review in cardiovascular surgeries emphasizes that the perspective of an upcoming major surgery offers unique opportunities (“teachable moments”) to improve patient attitude by adopting healthy lifestyle habits to optimize clinical outcomes [17].

In elective surgery, the reported length of the prehabilitation programs ranges from 3 to 6 weeks in cancer abdominal surgery and from 2 to 10 weeks in cardiac surgery. However, heart transplantation candidates who are malnourished, sarcopenic, and/or frail might need longer training periods. In this sense, it is important to note that the long-term sustain-

ability of the beneficial effects of prehabilitation on physical status has not been evaluated. Our study evaluated the effects of prehabilitation immediately following the intensive phase (8 weeks), not just before the heart transplantation. In the heart transplantation context, the patient may be waiting for several months, and thereby surgery can occur after a significant interval has elapsed following the end of the structured program. Presumably, the benefits of prehabilitation on postoperative outcomes can be highly dependent on the development of enduring health habits that persist until transplantation and into the post-transplant phase. Based on this assumption, we decided to extend the program (maintenance phase) to reinforce these habits and maintain the observed benefits over time until transplantation.

The impact of exercise training on healthcare use and medical costs in chronically stable patients has been widely assessed within the context of cardiopulmonary rehabilitation programs but never investigated in the setting of pre-transplant patients. Similarly to our previous study in major abdominal surgery [58], the economic analysis of the current investigation showed that introducing prehabilitation adds cost to the heart transplantation procedure, but this over-cost seems to be offset by the reduction of complications and hospital stay.

Cost/value analysis should support clinical recommendations in an era of increasing healthcare costs in heart failure but remains infrequent [59]. Approximately 75–80% of the direct costs for heart failure are attributable to inpatient hospital stays but are also related to more discharges to long-term care facilities [60]. Unfortunately, our study did not assess indirect (societal) costs and it was not designed with the statistical power to prove the potential cost-saving effect of prehabilitation thus preventing the generalization of the results.

Whereas the benefit of the multimodal prehabilitation program on postoperative outcomes seems to be clear, the precise mechanism underlying, and the degree to which preoperative modification of such factors (i.e., functional capacity (VO₂), frailty score, nutritional status, etc.) affect postoperative outcome have not been clarified. The aim of our study was not to elucidate this; hence, some aspects were not reassessed after the program. The authors hypothesize that the benefits of prehabilitation are mainly attributable to the already established enhancement of functional capacity; however, the improvement of frailty, sarcopenia, or nutritional status, which has not been assessed, would also contribute to explaining the benefits of the program.

We recognize the limitations as it is a single-center design, small sample size, potential for recruitment bias, difficulties in comparing with a retrospective no-intervention cohort, and the generalization of its findings. As a non-randomized study, our results are subject to confounding and potential patient selection bias. We addressed this by including many candidates in the control group, including those patients admitted to the waiting list since January 2014 and undergoing heart transplantation in a 7-year period, when there have been no relevant changes neither in the surgical technique nor in the clinical management, so treatment and standard of care have been similar in both groups. Besides, a randomized control trial design in this population may be ethically debatable regarding the harmful effects of physical inactivity during the weeks or even months of the waiting list period. In fact, the groups were clinically comparable, the only remarkable difference was the time on the waiting list, significantly longer in the prehabilitation group. This may be explained in part by the COVID-19 pandemic situation (time on the waiting list was influenced (enlarged) by the COVID-19 situation).

Given the study design, it lacks frailty assessment in the control group, and hypothetically the experimental group may have been in better physical shape or “less frail” causing improved outcomes. However, we might assume that both groups are comparable since other aspects that characterize the frail status (i.e., functional capacity, exercise tolerance, age, prognostic score, etc.) were not different.

5. Conclusions

In summary, the current study points out that personalized multimodal prehabilitation in advanced heart failure patients awaiting heart transplantation is safe, favorably impacts the short-term postoperative outcome and it is likely cost-effective. Although further multicenter, larger, and cost-benefit analyses are needed to strengthen evidence and assess limitations of the scalability of prehabilitation programs, the heart transplantation waitlist period takes place in a setting with substantial opportunities to rationalize and redesign pathways of care towards this population benefit. Prehabilitation programs offer the opportunity to go beyond the traditional “waiting-list status” and shift to an “active waiting-list status”, thereby improving the patient’s condition before and after heart transplantation. Prehabilitation would also offer the possibility of long-term behavioral changes with the consequent improvement in long-term survival and quality of life.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm12113724/s1>. Table S1. Baseline characteristics from the baseline assessment performed on 46 patients that initially consented to participate (extended group).

Author Contributions: M.L.-B., M.J.A., E.G.-S., M.S.-d.I.G., R.N.-R. and G.M.-P. contributed to the trial design and conception. M.J.A., G.M.-P. co-lead investigators, obtained ethics approval. M.L.-B., M.J.A., R.N.-R., A.L.-H., B.R.-A., M.S., S.T.-B., M.F., E.S., M.S.-d.I.G., M.Á.C. and G.M.-P. contributed to data collection and coordination. M.L.-B., M.J.A., J.L., A.B.-G. and G.M.-P. performed data analysis and statistics. M.L.-B., M.J.A., M.Á.C., G.M.-P., A.G.-Á. and R.S.-G. contributed to manuscript conception and drafting. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Funding for the trial was provided by a grant from the Spanish Public Government Fondos de Investigación en Salud (FIS) from Instituto de Salud Carlos III (PI17/00852), after a peer-reviewed process. The grant was awarded as a means for implementing multimodal prehabilitation in cardiac surgery. The present trial is the main receiver of its funds along with the subproject of prehabilitation for cardiac transplant candidates presented in this article. Elena Gimeno-Santos had a competitive personal grant from Instituto de Salud Carlos III, Sara Borrell contract (AES 2013–2016), Government of Spain. Protein supplementation with Fresubin Protein powder was provided and supported by Fresenius-Kabi España. The authors are also grateful for the support from the partners of the PAPRIKA project (<https://eithealth.eu/project/paprika> (accessed on 20 April 2023)).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of Hospital Clínic de Barcelona (HCB/2017/0708; 13 September 2017).

Informed Consent Statement: Written informed consent for participation and publication was obtained from all subjects involved in the prehabilitation group.

Data Availability Statement: All data is contained within the current article. The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: We would like to acknowledge the staff members of the Prehabilitation group and Josefina Casal (heart failure and transplantation nurse coordinator) at Hospital Clínic de Barcelona for their collaboration to the achievement of this work. I, Graciela Martínez Pallí, the corresponding author of this manuscript, certify that I have listed everyone who contributed significantly to the work. Hospital Clínic de Barcelona Prehabilitation Group: María José Arguis, Anael Barberán-García, Betina Campero, Isaac Cano, David Capitán, Miquel Coca, Fernando Dana, Elena Gimeno-Santos, Manuel López-Baamonde, Antonio López-Hernández, Graciela Martínez-Pallí, Monique Messaggi-Sartor, Mar Montané-Muntané, Ricard Navarro-Ripoll, Juan Perdomo Linares, Raquel Risco, Josep Roca, Bárbara Romano-Andrioni, Amaia Peláez Sainz-Rasines, Raquel Sebio-García, Marina Sisó, Beatriz Tena, Sílvia Terès-Bellés, Marta Ubré, and Francisco J. Vega.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

- Crespo-Leiro, M.G.; Metra, M.; Lund, L.H.; Milicic, D.; Costanzo, M.R.; Filippatos, G.; Gustafsson, F.; Tsui, S.; Barge-Caballero, E.; De Jonge, N.; et al. Advanced heart failure: A position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* **2018**, *20*, 1505–1535. [\[CrossRef\]](#)
- Yancy, C.W.; Jessup, M.; Bozkurt, B.; Butler, J.; Casey, D.E., Jr.; Colvin, M.M.; Drazner, M.H.; Filippatos, G.S.; Fonarow, G.C.; Givertz, M.M.; et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70*, 776–803. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kittleson, M.M.; Kobashigawa, J. Long-term care of the heart transplant recipient. *Curr. Opin. Organ Transplant.* **2014**, *19*, 515–524. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kittleson, M.M.; Kobashigawa, J.A. Cardiac Transplantation: Current Outcomes and Contemporary Controversies. *JACC Heart Fail.* **2017**, *5*, 857–868. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Bottiger, B.A.; Nicoara, A.; Snyder, L.D.; Wischmeyer, P.E.; Schroder, J.N.; Patel, C.B.; Daneshmand, M.A.; Sladen, R.N.; Ghadimi, K. Frailty in the End-Stage Lung Disease or Heart Failure Patient: Implications for the Perioperative Transplant Clinician. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **2019**, *33*, 1382–1392. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Leng, S.X.; Kittleson, M.M. Beyond the eyeball test: Impact and potential mechanisms of frailty in heart transplant candidates. *J. Heart Lung Transplant.* **2021**, *40*, 95–98. [\[CrossRef\]](#)
- Kobashigawa, J.; Shah, P.; Joseph, S.; Olymbios, M.; Bhat, G.; Dhital, K.; Eisen, H.; Kransdorf, E.; Patel, J.; Skorka, R.; et al. Frailty in heart transplantation: Report from the heart workgroup of a consensus conference on frailty. *Am. J. Transplant.* **2021**, *21*, 636–644. [\[CrossRef\]](#)
- Mauthner, O.; Claes, V.; Deschodt, M.; Jha, S.R.; Engberg, S.; Macdonald, P.S.; Newton, P.J.; De Geest, S. Handle with care: A systematic review on frailty in cardiac care and its usefulness in heart transplantation. *Transplant. Rev.* **2017**, *31*, 218–224. [\[CrossRef\]](#)
- Macdonald, P. Frailty of the Heart Recipient. *Transplantation* **2021**, *105*, 2352–2361. [\[CrossRef\]](#)
- Jha, S.R.; Hannu, M.K.; Chang, S.; Montgomery, E.; Harkess, M.; Wilhelm, K.; Hayward, C.S.; Jabbour, A.; Spratt, P.M.; Newton, P.; et al. The Prevalence and Prognostic Significance of Frailty in Patients With Advanced Heart Failure Referred for Heart Transplantation. *Transplantation* **2016**, *100*, 429–436. [\[CrossRef\]](#)
- Khush, K.K.; Hsieh, E.; Potena, L.; Cherikh, W.S.; Chambers, D.C.; Harhay, M.O.; Hayes, D.; Perch, M.; Sadavarte, A.; Toll, A.; et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report—2021; Focus on recipient characteristics. *J. Heart Lung Transplant.* **2021**, *40*, 1035–1049. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Lietz, K.; John, R.; Burke, E.A.; Ankersmit, J.H.; McCue, J.D.; Naka, Y.; Oz, M.C.; Mancini, D.M.; Edwards, N.M. Pretransplant Cachexia and Morbid Obesity Are Predictors of Increased Mortality after Heart Transplantation. *Transplantation* **2001**, *72*, 277–283. [\[CrossRef\]](#)
- Gillis, C.; Carli, F. Promoting Perioperative Metabolic and Nutritional Care. *Anesthesiology* **2015**, *123*, 1455–1472. [\[CrossRef\]](#)
- Levett, D.Z.H.; Grimmett, C. Psychological factors, prehabilitation and surgical outcomes: Evidence and future directions. *Anaesthesia* **2019**, *74*, 36–42. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Carli, F. Prehabilitation for the Anesthesiologist. *Anesthesiology* **2020**, *133*, 645–652. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Barberan-Garcia, A.; Ubré, M.; Roca, J.; Lacy, A.M.; Burgos, F.; Risco, R.; Momblán, D.; Balust, J.; Blanco, I.; Martínez-Pallí, G. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: A randomized blinded controlled trial. *Ann. Surg.* **2018**, *267*, 50–56. [\[CrossRef\]](#)
- Drudi, L.M.; Tat, J.; Ades, M.; Mata, J.; Landry, T.; MacKenzie, K.S.; Steinmetz, O.K.; Gill, H.L. Preoperative Exercise Rehabilitation in Cardiac and Vascular Interventions. *J. Surg. Res.* **2019**, *237*, 3–11. [\[CrossRef\]](#)
- Scheede-Bergdahl, C.; Minnella, E.M.; Carli, F. Multi-modal prehabilitation: Addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia* **2019**, *74* (Suppl. S1), 20–26. [\[CrossRef\]](#)
- Myers, J.; Niebauer, J.; Humphrey, R. Prehabilitation Coming of Age implications for cardiac and pulmonary rehabilitation. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* **2021**, *41*, 141–146. [\[CrossRef\]](#)
- McCann, M.; Stamp, N.; Ngui, A.; Litton, E. Cardiac Prehabilitation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **2019**, *33*, 2255–2265. [\[CrossRef\]](#)
- O'Connor, C.M.; Whellan, D.J.; Lee, K.L.; Keteyian, S.J.; Cooper, L.S.; Ellis, S.J.; Leifer, E.S.; Kraus, W.E.; Kitzman, D.W.; Blumenthal, J.A.; et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* **2009**, *301*, 1439–1450. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Taylor, R.S.; Sagar, V.A.; Davies, E.J.; Briscoe, S.; Coats, A.J.; Dalal, H.; Lough, F.; Rees, K.; Singh, S.J.; Mordi, I.R. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *2014*, CD003331. [\[CrossRef\]](#)
- Ponikowski, P.; Voors, A.A.; Anker, S.D.; Bueno, H.; Cleland, J.G.F.; Coats, A.J.S.; Falk, V.; González-Juanatey, J.R.; Harjola, V.-P.; Jankowska, E.A.; et al. 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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 2129–2200. [\[CrossRef\]](#)

24. Piepoli, M.F.; Conraads, V.; Corrà, U.; Dickstein, K.; Francis, D.P.; Jaarsma, T.; McMurray, J.; Pieske, B.; Piotrowicz, E.; Schmid, J.-P.; 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Gerhardt, A.; Weidner, G.; Grassmann, M.; Spaderna, H. Everyday Physical Activity in Ambulatory Heart Transplant Candidates: The Role of Expected Health Benefits, Social Support, and Potential Barriers. *Int. J. Behav. Med.* **2014**, *21*, 248–257. [[CrossRef](#)]
26. Fleg, J.L.; Cooper, L.S.; Borlaug, B.A.; Haykowsky, M.J.; Kraus, W.E.; Levine, B.D.; Pfeffer, M.A.; Piña, I.L.; Poole, D.C.; Reeves, G.R.; et al. Exercise Training as Therapy for Heart Failure current status and future directions. *Circ. Heart Fail.* **2015**, *8*, 209–220. [[CrossRef](#)]
27. Gimeno-Santos, E.; Coca-Martinez, M.; Arguis, M.J.; Navarro, R.; Lopez-Hernandez, A.; Castel, M.A.; Romano, B.; López-Baamonde, M.; Sandoval, E.; Farrero, M.; et al. Multimodal prehabilitation as a promising strategy for preventing physical deconditioning on the heart transplant waiting list. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2019**, *27*, 2367–2370. [[CrossRef](#)]
28. Rockwood, K.; Song, X.; MacKnight, C.; Bergman, H.; Hogan, D.B.; McDowell, I.; Mitnitski, A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* **2005**, *173*, 489–495. [[CrossRef](#)]
29. Weimann, A.; Braga, M.; Carli, F.; Higashiguchi, T.; Hübner, M.; Klek, S.; Laviano, A.; Ljungqvist, O.; Lobo, D.N.; Martindale, R.; et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 623–650. [[CrossRef](#)]
30. Campbell, W.W.; Leidy, H.J. Dietary Protein and Resistance Training Effects on Muscle and Body Composition in Older Persons. *J. Am. Coll. Nutr.* **2007**, *26*, 696S–703S. [[CrossRef](#)]
31. Dindo, D.; Demartines, N.; Clavien, P.-A. Classification of Surgical Complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* **2004**, *240*, 205–213. [[CrossRef](#)]
32. Clavien, P.A.; Barkun, J.; de Oliveira, M.L.; Vauthey, J.N.; Dindo, D.; Schulick, R.D.; de Santibañes, E.; Pekolj, J.; Slankamenac, K.; Bassi, C.; et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-year experience. *Ann. Surg.* **2009**, *250*, 187–196. [[CrossRef](#)]
33. Slankamenac, K.; Graf, R.; Barkun, J.; Puhan, M.A.; Clavien, P.-A. The Comprehensive Complication Index: A novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann. Surg.* **2013**, *258*, 1–7. [[CrossRef](#)]
34. Harris, P.A.; Taylor, R.; Thielke, R.; Payne, J.; Gonzalez, N.; Conde, J.G. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J. Biomed. Inform.* **2009**, *42*, 377–381. [[CrossRef](#)]
35. Harris, P.A.; Taylor, R.; Minor, B.L.; Elliott, V.; Fernandez, M.; O’Neal, L.; McLeod, L.; Delacqua, G.; Delacqua, F.; Kirby, J.; et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J. Biomed. Inform.* **2019**, *95*, 103208. [[CrossRef](#)]
36. Dhand, N.K.; Khatkar, M.S.; Statulator: An Online Statistical Calculator. Sample Size Calculator for Comparing Two Independent Means. 2014. Available online: <https://statulator.com/SampleSize/ss2M.html> (accessed on 20 April 2023).
37. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2020. Available online: <https://www.R-project.org/> (accessed on 20 April 2023).
38. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 17*; StataCorp LLC: College Station, TX, USA, 2021.
39. Gillis, C.; Fenton, T.R.; Sajobi, T.T.; Minnella, E.M.; Awasthi, R.; Loiselle, S.; Liberman, A.S.; Stein, B.; Charlebois, P.; Carli, F. Trimodal prehabilitation for colorectal surgery attenuates post-surgical losses in lean body mass: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 1053–1060. [[CrossRef](#)]
40. Herdy, A.H.; Marzchi, P.L.B.; Vila, A.; Tavares, C.; Collaço, J.; Niebauer, J.; Ribeiro, J.P. Pre- and Postoperative Cardiopulmonary Rehabilitation in Hospitalized Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery a randomized controlled trial. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **2008**, *87*, 714–719. [[CrossRef](#)]
41. Mayo, N.E.; Feldman, L.; Scott, S.; Zavorsky, G.; Kim, D.J.; Charlebois, P.; Stein, B.; Carli, F. Impact of preoperative change in physical function on postoperative recovery: Argument supporting prehabilitation for colorectal surgery. *Surgery* **2011**, *150*, 505–514. [[CrossRef](#)]
42. Molenaar, C.J.L.; Minnella, E.M.; Coca-Martinez, M.; Ten Cate, D.W.G.; Regis, M.; Awasthi, R.; Martínez-Palli, G.; López-Baamonde, M.; Sebio-García, R.; Feo, C.V.; et al. Effect of Multimodal Prehabilitation on Reducing Postoperative Complications and Enhancing Functional Capacity Following Colorectal Cancer Surgery: The PREHAB Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* **2023**. [[CrossRef](#)]
43. Nagarajan, K.; Bennett, A.; Agostini, P.; Naidu, B. Is preoperative physiotherapy/pulmonary rehabilitation beneficial in lung resection patients? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2011**, *13*, 300–302. [[CrossRef](#)]
44. Myers, J.; Mcelrath, M.; Jaffe, A.; Smith, K.; Fonda, H.; Vu, A.; Hill, B.; Dalman, R. A Randomized Trial of Exercise Training in Abdominal Aortic Aneurysm Disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2014**, *46*, 2–9. [[CrossRef](#)]
45. Coca-Martinez, M.; Barberan-García, A.; Risco, R.; Lopez-Baamonde, M.; Martínez-Palli, G. Fit for surgery? Evidence supporting prehabilitation programs. *Br. J. Anaesth.* **2018**, *120*, 1429. [[CrossRef](#)]
46. Herrera-Santelices, A.; Argüello-Florencio, G.; Westphal, G.; Junior, N.N.; Zamunér, A.R. Effects of Supervised Physical Exercise as Prehabilitation on Body Composition, Functional Capacity and Quality of Life in Bariatric Surgery Candidates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 5091. [[CrossRef](#)]

47. Lotzke, H.; Brisby, H.; Gutke, A.; Hägg, O.; Jakobsson, M.; Smeets, R.; Lundberg, M. A Person-Centered Prehabilitation Program Based on Cognitive-Behavioral Physical Therapy for Patients Scheduled for Lumbar Fusion Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Phys. Ther.* **2019**, *99*, 1069–1088. [\[CrossRef\]](#)
48. McAdams-DeMarco, M.A.; Ying, H.; Rasmussen, S.V.P.; Schrack, J.; Haugen, C.E.; Chu, N.M.; Fernández, M.G.; Desai, N.; Walston, J.D.; Segev, D.L. Prehabilitation prior to kidney transplantation: Results from a pilot study. *Clin. Transplant.* **2019**, *33*, e13450. [\[CrossRef\]](#)
49. Hoffman, M.; Chaves, G.; Ribeiro-Samora, G.A.; Britto, R.R.; Parreira, V.F. Effects of pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates: A systematic review. *BMJ Open* **2017**, *7*, e013445. [\[CrossRef\]](#)
50. Chen, Y.W.; Wang, C.Y.; Lai, Y.H.; Liao, Y.C.; Wen, Y.K.; Chang, S.T.; Huang, J.L.; Wu, T.J. Home-based cardiac rehabilitation improves quality of life, aerobic capacity, and readmission rates in patients with chronic heart failure. *Medicine* **2018**, *97*, e9629. [\[CrossRef\]](#)
51. Sabbag, A.; Mazin, I.; Rott, D.; Hay, I.; Gang, N.; Tzur, B.; Goldkorn, R.; Goldenberg, I.; Klempfner, R.; Israel, A. The prognostic significance of improvement in exercise capacity in heart failure patients who participate in cardiac rehabilitation programme. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2018**, *25*, 354–361. [\[CrossRef\]](#)
52. Jessup, M.; Banner, N.; Brozena, S.; Campana, C.; Costard-Jäckle, A.; Dengler, T.; Hunt, S.; Metra, M.; Rahmel, A.; Renlund, D. Optimal Pharmacologic and Non-pharmacologic Management of Cardiac Transplant Candidates: Approaches to Be Considered Prior to Transplant Evaluation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates. *J. Heart Lung Transplant.* **2006**, *25*, 1003–1023. [\[CrossRef\]](#)
53. Mathur, S.; Janaudis-Ferreira, T.; Wickerson, L.; Singer, L.G.; Patcai, J.; Rozenberg, D.; Blydt-Hansen, T.; Hartmann, E.L.; Haykowsky, M.; Helm, D.; et al. Meeting Report: Consensus Recommendations for a Research Agenda in Exercise in Solid Organ Transplantation. *Am. J. Transplant.* **2014**, *14*, 2235–2245. [\[CrossRef\]](#)
54. Sousa-Uva, M.; Head, S.J.; Milojevic, M.; Collet, J.-P.; Landoni, G.; Castella, M.; Dunning, J.; Gudbjartsson, T.; Linker, N.J.; Sandoval, E.; et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* **2018**, *53*, 5–33. [\[CrossRef\]](#)
55. Suarez-Pierre, A.; Lui, C.; Zhou, X.; Giuliano, K.; Etchill, E.; Almaraz-Espinoza, A.; Crawford, T.C.; Fraser, C.D.; Whitman, G.J.; Choi, C.W.; et al. Long-term Survival After Heart Transplantation: A Population-based Nested Case-Control Study. *Ann. Thorac. Surg.* **2021**, *111*, 889–898. [\[CrossRef\]](#)
56. Khush, K.K.; Cherikh, W.S.; Chambers, D.C.; Goldfarb, S.; Hayes, D.; Kucheryavaya, A.Y.; Levvey, B.J.; Meiser, B.; Rossano, J.W.; Stehlik, J. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* **2018**, *37*, 1155–1168. [\[CrossRef\]](#)
57. Hébert, M.; Cartier, R.; Dagenais, F.; Langlois, Y.; Coutu, M.; Noiseux, N.; El-Hamamsy, I.; Stevens, L.-M. Standardizing Postoperative Complications—Validating the Clavien-Dindo Complications Classification in Cardiac Surgery. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2021**, *33*, 443–451. [\[CrossRef\]](#)
58. Barberan-Garcia, A.; Ubre, M.; Pascual-Argente, N.; Risco, R.; Faner, J.; Balust, J.; Lacy, A.; Puig-Junoy, J.; Roca, J.; Martinez-Palli, G. Post-discharge impact and cost-consequence analysis of prehabilitation in high-risk patients undergoing major abdominal surgery: Secondary results from a randomised controlled trial. *Br. J. Anaesth.* **2019**, *123*, 450–456. [\[CrossRef\]](#)
59. Ostrominski, J.W.; Hirji, S.; Bhatt, A.S.; Butler, J.; Fiuzat, M.; Fonarow, G.C.; Heidenreich, P.A.; Januzzi, J.L.; Lam, C.S.; Maddox, T.M.; et al. Cost and Value in Contemporary Heart Failure Clinical Guidance Documents. *JACC Heart Fail.* **2022**, *10*, 1–11. [\[CrossRef\]](#)
60. Heidenreich, P.A.; Fonarow, G.C.; Opsha, Y.; Sandhu, A.T.; Sweitzer, N.K.; Warraich, H.J.; Butler, J.; Hsieh, E.; Pressler, S.B.; Shah, K.; et al. Economic Issues in Heart Failure in the United States. *J. Card. Fail.* **2022**, *28*, 453–466. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Supplementary material

Table S1. Baseline characteristics from the baseline assessment performed on 46 patients that initially consented to participate (extended group).

	Prehab Baseline assessment (N=46)
Age (years)	54 ± 14
Male	30 (80)
Transplantation type= Re-transplantation	2 (4.3)
Smoker Status	
Former Smoker	43 (93.4)
End-Stage Heart Failure Etiology	
Ischemic cardiomyopathy	19 (41.3)
Dilated cardiomyopathy	12 (26.1)
Hypertrophic cardiomyopathy	6 (13)
Amyloid cardiomyopathy	2 (4.3)
Others	6 (13)
Time in heart transplantation waiting list (days)	247 (21 - 735)
Charlson Comorbidity Index	4 (1 - 9)
CFS-CSHA	4 (4 - 5)
Frailty (CFS-CSHA ≥5)	16 (40)
Arterial hypertension	20 (43.4)
Dyslipidemia	20 (43.4)
Diabetes Mellitus	14 (30.4)
Arterial peripheral disease	7 (15.2)
Ischemic heart disease	20 (43.4)
Hypothyroidism	5 (10.8)
Obstructive sleep apnea	5 (10.8)
Stroke	7 (15.2)
COPD/Asthma	10 (21.7)
Chronic kidney disease	18 (39.1)
Obesity (IMC >30) n (%)	9 (19.5)
Previous cardiac surgery	14 (30.4)
Levosimendan	17 (36)
Pulmonary hypertension	
No	12 (26)
Mild	8 (17.4)
Moderate	11 (23.9)
Severe	14 (30.4)
Pulmonary hypertension treatment	15 (32.6)
Bosentan	12 (26.1)
Sildenafil	8 (17.4)
Left ventricle ejection fraction %	21 (12 - 65)
Arrhythmia history	
No previous arrhythmia history	14 (30.4)
Atrial fibrillation	25 (54.3)
Auriculoventricular block	2 (4.3)
Other arrhythmias	11 (23.9)

Pacemaker	5 (16.1)
Implantable cardioverter-defibrillator	35 (76.1)
INTERMACS (last month previous to HT)	
3	2 (4.3)
4	14 (30.4)
5	14 (30.4)
6	6 (13)
7	7 (15.2)

Data are presented as means \pm SDs, N (%), and medians (Q1–Q3) appropriately. Abbreviations: NYHA, New York Heart Association; INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease.

8. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral y su análisis nos permiten afirmar que se han cumplido los objetivos planteados para la misma. Basándonos en la hipótesis de que un programa de prehabilitación multimodal personalizado aplicado a pacientes con IC avanzada en lista de espera de trasplante cardiaco produce una mejoría preoperatoria de su capacidad aeróbica y de su calidad de vida, así como una disminución de las complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria tras el trasplante, hemos encontrado como principales hallazgos que: 1) un programa de prehabilitación multimodal en la población de pacientes con IC avanzada candidatos a trasplante cardiaco es factible, seguro y previene el deterioro en la capacidad funcional, de ejercicio y calidad de vida durante el tiempo en lista de espera hasta la cirugía; 2) el programa es seguro ya que no se ha registrado ningún efecto adverso o complicación; 3) la intervención de prehabilitación multimodal es eficaz e influye positivamente en los resultados postoperatorios, siendo capaz de reducir el número de complicaciones postoperatorias y su gravedad, el tiempo de ventilación mecánica, el tiempo de estancia en UCI y el tiempo de hospitalización total; 4) los pacientes que realizan prehabilitación multimodal requieren menos traslado a centros de rehabilitación al alta, al contrario que el grupo control, siendo el destino mayoritario al alta el domicilio familiar; y 5) estos beneficios se alcanzaron sin incrementar los costes sanitarios directos, lo que puede interpretarse como una intervención de gran valor desde el punto de vista económico; 6) la prehabilitación no influye en la supervivencia al año.

Esta tesis doctoral aporta datos que consideramos importantes para la información científica existente hasta el momento porque por primera vez se evalúa y se demuestra la eficacia de una intervención de prehabilitación en la prevención de las complicaciones postoperatorias en pacientes en lista de espera de trasplante cardiaco.

Los programas de rehabilitación cardiopulmonar se han estandarizado ampliamente para pacientes con patología cardiovascular en el contexto de la IC o tras un evento o episodio de salud importante (160). Estos programas médicos supervisados están diseñados para potenciar la salud del corazón mediante ejercicio físico y entrenamiento, promoviendo una vida cardiosaludable a través de educación higiénico-dietética y técnicas para manejar el estrés tras un evento

cardiovascular. La rehabilitación cardíaca genera diversos beneficios fisiológicos gracias al ejercicio físico, incrementando el consumo máximo de oxígeno ($VO_{2m\acute{a}x}$) y mejorando la función cardiovascular (162,163). Está ampliamente demostrado que el entrenamiento físico mejora la aptitud física, la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes con IC crónica (164,165). La implementación de la rehabilitación específicamente en pacientes con IC parece reducir la mortalidad relacionada con problemas del corazón y la hospitalización vinculada a esta condición y ha demostrado eficacia en revertir o disminuir la activación neuro-hormonal e inflamatoria, favorecer la reversión del remodelado cardíaco, mejorar la función de los vasos sanguíneos y el aparato músculo-esquelético, controlar las presiones de llenado del corazón, mejorar la aptitud física y el rendimiento durante el ejercicio (153,166). Además, la rehabilitación cardíaca ha demostrado ser eficaz en disminuir el riesgo de hospitalización por cualquier causa y mejorar la calidad de vida de los pacientes relacionada con la salud (157).

La prehabilitación es un concepto novedoso que propone el entrenamiento físico y psicológico como una intervención preparatoria previa a una cirugía o terapia programada con el objetivo de optimizar el perfil de riesgo del paciente (123,126,167). Existe una fuerte relación entre el estado funcional preoperatorio y los resultados postoperatorios (35,69).

Los beneficios de la prehabilitación han sido demostrados en otros grupos de pacientes quirúrgicos: disminución de las complicaciones médicas y de su gravedad así como mejor recuperación postoperatoria en pacientes sometidos a resección colorrectal, (121), mejoría de la capacidad de ejercicio y preservación de la función pulmonar en cirugías de resección pulmonar (168), incremento de la capacidad de ejercicio en cuanto a tiempo y equivalentes metabólicos en cirugía vascular y de aneurisma de aorta abdominal (169), incremento de tiempo de resistencia y reducción de complicaciones en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor (122). También se han reportado experiencias en la realización de programas de prehabilitación en trasplante de órganos sólidos. Estos programas también han demostrado ser factibles y seguros, sin aparición de efectos secundarios, y beneficiosos en términos de mejoría de capacidad funcional y reducción de tiempos de hospitalización en trasplante renal (170) y

mejoría de capacidad de ejercicio y calidad de vida en trasplante pulmonar (171). A destacar que son experiencias limitadas con estudios de pequeño tamaño y que requieren de estudios de mayor tamaño y calidad metodológica que confirmen estos hallazgos.

Existe evidencia de la realización de una intervención de prehabilitación en cirugía cardíaca electiva. Su aplicación en cirugía de revascularización coronaria, valvular o combinada ha mostrado una mejoría en la capacidad funcional preoperatoria y su efecto se mantiene incluso en el postoperatorio. Diversos autores muestran una tendencia a la reducción de los tiempos de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y del período total de hospitalización, tras cirugía cardíaca en pacientes que han realizado prehabilitación (147–149).

Drudi et al. en 2014 señalan que la preparación previa mediante programas de ejercicio, incluyendo programas supervisados o no, mejora los resultados clínicos al reducir la estancia hospitalaria y las complicaciones tras la operación, además de objetivamente mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida relacionada con la salud (126). Previamente, *Hulzebos et al.* ya habían concluido en una revisión sistemática en 2012 que la actividad física antes de la cirugía reduce las complicaciones respiratorias y acorta la estancia hospitalaria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca programada (125). Más recientemente *Akowuah et al.* evaluaron la efectividad de la preparación antes de la cirugía cardíaca en pacientes sometidos a intervenciones de revascularización miocárdica y cirugía valvular cardíaca mediante ejercicios físicos y entrenamiento de la respiración demostrando mejoría significativa en pacientes con sarcopenia antes de la intervención. En la misma línea, *Smoor et al.* demostraron que un enfoque multidisciplinario incluyendo prehabilitación mejora los resultados postoperatorios en pacientes frágiles de 70 años o más sometidos a cirugía cardíaca electiva, reduciendo complicaciones graves y días de hospitalización tras la cirugía (152).

No existe experiencia previa reportada en pacientes con IC avanzada en lista de espera de trasplante de corazón, ya que frecuentemente se han considerado pacientes demasiado enfermos para hacer ejercicio. Sin embargo, la evidencia del beneficio de los programas de prehabilitación en pacientes intervenidos de

cirugía cardiaca con la mejora de la calidad de vida asociada y la demostración de la seguridad de los programas de rehabilitación cardiaca en pacientes con IC crónica, apoyan la teoría de la factibilidad y eficacia esperable de un programa de prehabilitación en pacientes con IC avanzada en lista de espera de trasplante cardiaco.

El trabajo expuesto en la presente tesis doctoral intenta responder a la pregunta de si un programa de prehabilitación multimodal personalizado consistente en un programa de entrenamiento físico, soporte nutricional y mindfulness en pacientes con IC en espera para trasplante cardiaco realizado durante el tiempo en lista es eficaz para mejorar la capacidad funcional preoperatoria, así como analizar su impacto en la reducción de las complicaciones postoperatoria.

Dado que este es el primer estudio que evalúa una intervención de prehabilitación multimodal en pacientes con IC avanzada candidatos a trasplante cardiaco, el objetivo inicial fue evaluar la factibilidad y seguridad. Se llevó a cabo un estudio piloto exploratorio durante ocho semanas aplicando un programa de prehabilitación multimodal (incluyendo ejercicio físico supervisado, intervención nutricional y sesiones de reducción del estrés basadas en mindfulness). El entrenamiento físico supervisado durante la fase intensiva consistió en 2 sesiones semanales de 1 hora de duración, realizadas en el gimnasio de prehabilitación. El entrenamiento se realizó mediante ejercicio interválico de moderada-alta intensidad en bicicleta estática y se personalizó según la potencia máxima basal medida por CPET (5 min de calentamiento inicial con pedaleo a baja intensidad (40% de la potencia máxima basal), al menos ocho series combinando 2 min de ejercicio de intensidad moderada a alta (comenzando al 70% y progresando hasta el 90-100% de la potencia máxima inicial a lo largo del programa) intercaladas con períodos de recuperación de 2 minutos a baja intensidad) y finalizando y con 5 minutos de enfriamiento a baja intensidad. El ejercicio aeróbico se complementó con entrenamiento de fuerza consistente en ejercicios para las extremidades superiores e inferiores basados en 2-3 series de 8-12 repeticiones evitando las maniobras de Valsalva. Todos los pacientes recibieron instrucciones sobre ejercicios respiratorios con un espirómetro-incentivador. La intervención nutricional incluyó un plan dietético personalizado con suplementación de proteína de suero de leche (1,5 a 2 g/kg

por día) cuando se estimaba necesario. También se invitó a los pacientes a asistir a una sesión semanal de reducción del estrés basada en la atención plena-*mindfulness*.

Este estudio piloto constituye el primer artículo de la presente tesis doctoral y muestra la viabilidad del programa y su efecto sobre la capacidad funcional y de ejercicio, así como sobre la calidad de vida, además de la buena tolerancia y la seguridad del entrenamiento aeróbico de alta intensidad en estos pacientes. Nuestros hallazgos del estudio piloto presentado en el primer artículo ponen de manifiesto que un programa de ocho semanas mejora la capacidad aeróbica y podría prevenir el deterioro funcional durante el período de espera siendo el entrenamiento propuesto, con ejercicios interválicos de alta intensidad, bien tolerado por todos los pacientes sin la aparición de eventos adversos.

En relación con la modalidad de ejercicio utilizada, los estudios publicados hasta el momento revelan una gran diversidad, abarcando diferentes intervenciones: ejercicio intenso frente a ejercicio moderado, ejercicios supervisados frente a los no supervisados, entrenamiento aeróbico, fortalecimiento muscular, entrenamiento de la musculatura respiratoria o una combinación de estos métodos (172,173). Estas intervenciones no generan efectos fisiológicos iguales. Por ejemplo, el entrenamiento de la musculatura respiratoria no altera la capacidad funcional medida por el consumo máximo de oxígeno o el umbral anaeróbico (174), mientras que los programas de entrenamiento aeróbico están destinados a mejorar la capacidad aeróbica del sujeto (175). Una parte esencial de nuestro programa de preparación fue el uso de entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad en un cicloergómetro bajo supervisión. Nuestros resultados confirman el impacto de esta intervención en la capacidad aeróbica, medida mediante una CPET. Al finalizar el programa piloto de prehabilitación los pacientes experimentaron un aumento significativo en su capacidad aeróbica.

Los estudios de prehabilitación publicados hasta el momento, muestran diseños heterogéneos también tanto en términos de duración (176,177). En estas experiencias previas, la duración media de un programa de prehabilitación está muy condicionada por el tiempo de espera hasta la intervención quirúrgica que, a su vez, está fuertemente influenciado por aspectos organizativos de los

sistemas sanitarios y por el tipo de intervención quirúrgica y el motivo de la indicación de la misma (por ejemplo, cirugía oncológica). La duración de los programas de prehabilitación reportados varían de dos a seis semanas en cirugía abdominal (178) y de dos a diez semanas en cirugía cardíaca (147). No existe experiencia previa en la literatura acerca de la aplicación de una intervención de prehabilitación multimodal en pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco. En cuanto a otros tipos de trasplante de órgano sólido, no existe todavía evidencia robusta (179), y muchos de los estudios evalúan la eficacia de intervenciones de ejercicio físico, no específicamente prehabilitación multimodal, a pesar de ello parece ser un método efectivo para mejorar la capacidad funcional en candidatos a trasplante de riñón, pulmón e hígado (180). Dada la diferente naturaleza de la indicación y los tiempos de espera como receptor de órgano sólido, las duraciones preestablecidas no son comparables a nuestro grupo de pacientes. Además, los candidatos a trasplante de corazón suelen presentar diversos grados de desnutrición, sarcopenia y/o fragilidad y pueden necesitar períodos de entrenamiento más prolongados. En nuestro programa, la duración mínima fue de ocho semanas y la media de catorce semanas. De los 19 pacientes incluidos en el estudio piloto, 11 completaron la fase intensiva y fueron evaluados al completar la misma. 8 pacientes fueron trasplantados antes de completar el programa. La adherencia global al programa fue del 86% y no se registró ningún evento adverso cardiovascular o relacionado al ejercicio. Los resultados revelan una mejoría significativa de los pacientes a nivel de capacidad funcional y de ejercicio (mayor número de repeticiones en *sit-to-stand*, mayor consumo máximo de oxígeno, potencia de ejercicio, pulso de oxígeno y tiempo de resistencia medidos en la CPET), así como del estado de ansiedad-depresión medida por HADS y la calidad de vida medida con el cuestionario de Minnesota que evalúa la calidad de vida específicamente en personas con IC (MLHFQ, *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*). Estos hallazgos sugieren que un programa de prehabilitación de ocho semanas podría prevenir el deterioro funcional durante el periodo crítico que supone la lista de espera para el trasplante cardíaco. Los resultados de esta investigación sentaron las bases para el diseño y desarrollo del estudio principal de esta tesis doctoral.

El segundo estudio de la presente tesis doctoral tiene como objetivo principal investigar el impacto de la prehabilitación en los resultados postoperatorios del

trasplante de corazón y su coste-efectividad. En el contexto del trasplante de corazón, el paciente puede tener que esperar varios meses y, por lo tanto, la cirugía puede realizarse después de que haya transcurrido un intervalo significativo después de finalizar el programa estructurado de 8 semanas. Presumiblemente, los beneficios de la prehabilitación sobre los resultados postoperatorios pueden depender en gran medida del desarrollo de hábitos de salud duraderos que persistan hasta el trasplante y en la fase postrasplante. Con base a este supuesto, decidimos realizar el programa con una fase intensiva de 8 semanas, con la intervención descrita realizada con una frecuencia de 2 veces por semana, y extender el programa mediante una fase de mantenimiento, en la que las sesiones de entrenamiento tenían una frecuencia de 1 vez por semana, hasta la cirugía de trasplante para reforzar estos hábitos y mantener los beneficios observados hasta el momento de la cirugía. En este sentido, es importante señalar que no se ha evaluado la sostenibilidad a largo plazo de los efectos beneficiosos de la prehabilitación sobre el estado físico.

La evaluación al final de la fase intensiva del programa 8 semanas mostró una mejoría de la capacidad aeróbica en los siguientes parámetros de CPET:

-Consumo máximo de oxígeno ($VO_{2m\acute{a}x}$), que representa la cantidad máxima de oxígeno que el organismo es capaz de utilizar por unidad de tiempo, ponderada por peso. Este parámetro se relaciona con la tolerancia al esfuerzo, la intensidad del ejercicio. Valores bajos se han relacionado con aumento de la morbimortalidad y es un predictor de mortalidad. Observamos un incremento significativo de 10,1 (IQR 8-13) basal a 12,5 (IQR 10-14,78) mL/kg/min ($p=0,034$).

-Pulso de oxígeno pico (VO_2/HR). Se obtiene al dividir el consumo máximo de oxígeno por la frecuencia cardíaca máxima. Proporciona información sobre la función cardíaca durante el ejercicio. Valores bajos, se han relacionado con la posibilidad de eventos cardiovasculares y aumento de mortalidad. En nuestro estudio se observó una mejoría del valor basal 8 (IQR 5,92-10,05) a 10,4 (IQR 8,35-11,1) mL/latido ($p= 0,01$) tras la fase intensiva.

-Umbral anaeróbico o captación de oxígeno en el umbral anaeróbico (ATVO₂). Es el valor de captación de oxígeno a partir del cual un organismo produce un aumento de la concentración de ácido láctico debido al agotamiento de la capacidad aeróbica y necesidad de aporte de energía mediante el aporte del metabolismo anaeróbico. Es un indicador objetivo y reproducible de la capacidad funcional, independiente de la motivación del sujeto a la hora de realizar la CPET. Es un indicador útil para determinar el nivel de aptitud física, prescribir el ejercicio y controlar el efecto del mismo. Tras 8 semanas de fase intensiva se cuantificó una mejoría del valor basal 7,91 (SD=2,22) a 9,25 (SD=1,94) mL/kg/min, (p=0,033).

-Carga máxima de ejercicio. Es la carga máxima de ejercicio que el individuo puede alcanzar durante el ejercicio. Se objetivó una mejoría del valor basal de 66,85 (SD=27,56) a 85,67 (SD=30,2) watts (p=0,013) tras la fase intensiva.

-Tiempo de resistencia. Es el tiempo máximo que un individuo puede mantenerse realizando un ejercicio a una carga dada. Se relaciona con la capacidad aeróbica, siendo directamente proporcional a la misma. En el caso de nuestra investigación se duplicó el tiempo basal desde 281 (IQR 208-380) hasta 728 (IQR 397-900) segundos (p<0,001) tras 8 semanas de fase intensiva.

El cambio en la distancia en el 6-MWT, prueba ampliamente utilizada para evaluar la respuesta submáxima al ejercicio, no fue estadísticamente significativo (411 (IQR 355,5-490,5) vs. 453 (IQR 424-514,3) segundos, p=0,081), la tendencia a la mejoría es clara con un incremento de 65,8 m después de la intervención prehabilitación, hecho que, aunque no es estadísticamente significativo, sí es considerado clínicamente significativo en IC (181).

Tras la fase intensiva de ocho semanas, los pacientes también presentaron mejoría significativa en las repeticiones en la prueba *sit-to-stand* de 10 (SD=4) a 14 (SD=6) repeticiones (p=0,013). Esta prueba consistente en pedir al paciente que se ponga en pie desde la posición de sedestación y contar las repeticiones que un paciente puede realizar en un tiempo de treinta segundos. También mostraron mejoría significativa en los niveles de actividad física medidos por la

escala YPAS (de 24 (IQR 15-37) a 49 (IQR 38-60), $p < 0,001$). Ambos parámetros se relacionan con la capacidad de ejercicio, que se mostró de esta forma objetivamente mejorada. Tras la fase intensiva también se pudo objetivar una mejoría significativa de la calidad de vida medida por el cuestionario de Minnesota (MLHFQ) de 58 (SD=19) a 47 (SD=19) ($p=0,046$).

Teniendo en cuenta los importantes beneficios demostrados en nuestro estudio, el periodo preoperatorio desde la indicación hasta el momento de la cirugía se convierte en una importante ventana de oportunidad para la optimización del paciente para prevenir la aparición de complicaciones postoperatorias. Por ello, es importante señalar que la implementación de la prehabilitación en el contexto del trasplante de corazón es apropiada y parece altamente recomendable.

Los efectos de mejoría de la capacidad funcional y de ejercicio, así como de la calidad de vida tienen impacto en la progresión de la enfermedad. Es esperable que debido al curso de la enfermedad los pacientes se deterioren durante el tiempo de espera hasta el trasplante. Sin embargo, los pacientes que realizaron el programa de prehabilitación no sólo no se deterioraron, sino que mejoraron su capacidad funcional, tolerancia al ejercicio y calidad de vida. De esta forma, nuestros datos respaldan la afirmación de que un programa de prehabilitación puede prevenir el deterioro clínico de los candidatos a trasplante de corazón mientras se encuentran en lista de espera.

Un hallazgo relevante de la investigación consiste en que cinco de los pacientes que realizaron la intervención de prehabilitación mejoraron su capacidad funcional y su calidad de vida de manera que pudieron ser retirados de la lista de espera. La supervivencia a largo plazo tras el trasplante de corazón es limitada siendo la supervivencia a 10 años en torno al 53% (28), y la supervivencia media, aunque mejora progresivamente con los avances de la medicina, todavía apenas supera los 12 años (31,166). Teniendo en este hecho en cuenta, retrasar el tiempo hasta el trasplante puede provocar un aumento de la supervivencia general.

El estudio actual muestra que un programa de prehabilitación antes del trasplante de corazón mejora los resultados postoperatorios al reducir las

complicaciones postoperatorias (menor tasa de complicaciones médicas, sin diferencias en la aparición de complicaciones quirúrgicas) y su gravedad (menor CCI, *Comprehensive Complication Index*) en comparación con la cohorte de control (31 (IQR 23-41 vs. 37 (IQR 30-2), $p=0,033$). El CCI, que ha sido validado recientemente en cirugía cardíaca (182), resume las complicaciones postoperatorias y es más sensible que los criterios de valoración de morbilidad existentes, sirviendo como criterio de valoración principal estandarizado y ampliamente aplicable en investigación clínica (183). Otros hallazgos relevantes son la reducción significativa en el tiempo de duración total de la ventilación mecánica (37 vs. 20 h, $p=0,032$), con una reducción de diecisiete horas en aquellos pacientes que hicieron prehabilitación, una disminución de la estancia en la unidad de cuidados intensivos en dos días (7 vs. 5 días, $p=0,01$) y la reducción en cinco días de la duración de la estancia hospitalaria total (23 vs. 18 días, $p=0,008$) tras el trasplante. Estos hallazgos pueden considerarse de suma importancia, al presentar no sólo relevancia clínica, sino que suponen un impacto que podría ser significativo a nivel de eficiencia de recursos sanitarios y experiencia del paciente, mejorando la atención integral del paciente en el contexto del trasplante cardíaco.

De los resultados postoperatorios obtenidos cabe destacar que la reducción en los tiempos de ventilación mecánica postoperatoria representa un avance en la recuperación respiratoria de los pacientes tras el trasplante cardíaco. Una disminución significativa en estos tiempos significa una recuperación respiratoria más rápida y también una reducción del impacto sobre el sistema respiratorio del paciente y disminución del riesgo de complicaciones relacionadas. La ventilación mecánica prolongada no sólo aumenta el riesgo de complicaciones respiratorias, como neumonía o atelectasia, sino que también puede contribuir a un aumento en el tiempo de estancia en la UCI y estancia hospitalaria total con la implicación a nivel de coste económico asociado que conlleva.

En segundo lugar, la reducción de la estancia en la UCI y la duración total de la hospitalización después del trasplante cardíaco tiene implicaciones a nivel tanto de costes como de calidad de vida del paciente. La UCI es una unidad de alto coste a nivel de recursos y personal médico especializado, por lo que reducir la estancia no sólo contribuye a aliviar la presión sobre el sistema de salud, sino

que también puede resultar en ahorro significativo en el coste sanitario. Además, una estancia hospitalaria más corta se asocia generalmente con una recuperación más rápida y un menor riesgo de exposición a infecciones nosocomiales y otras complicaciones relacionadas con la hospitalización. Esto puede contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente y permitirles regresar más rápidamente a sus actividades cotidianas normales.

Los pacientes que realizaron el programa de prehabilitación presentaron menor tasa de aparición de arritmia postoperatoria que requirió de fármacos antiarrítmicos, fundamentalmente fibrilación auricular (3% vs. 29%, $p=0,009$). Este hallazgo ya había sido descrito en investigaciones previas. Primero *Herdy et al.* en 2008 y, posteriormente, *Hartog et al.* en 2021 y *Steinmetz et al.* en 2023 describieron que un programa prehabilitación de al menos tres semanas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva (revascularización, valvular o combinada) presentaba una reducción de la aparición de fibrilación auricular postoperatoria en la población de pacientes con edad inferior o igual a 65 años (147,184,185), si bien este efecto no se ha demostrado en los pacientes mayores de 65 años. De forma similar, la inactividad física en el año previo a cirugía cardíaca de revascularización coronaria había sido relacionada con una mayor incidencia de aparición de fibrilación auricular en el periodo de rehabilitación postoperatorio (186). Esta disminución en la aparición de fibrilación auricular tiene relevancia no sólo por la prevención de una complicación médica en sí sino también porque el reciente metaanálisis de *Eikelboom et al.* señala el aumento del riesgo de mortalidad a un año en pacientes con fibrilación auricular postoperatoria (187), lo que incrementa el interés y la relevancia de este hallazgo.

Los pacientes que realizaron prehabilitación, mostraron también una reducción en la incidencia de íleo paralítico postoperatorio con una menor tasa de aparición (0% vs. 19,6%, $p=0,022$). Este hallazgo ya había sido descrito por *Barberán-García et al.* en otro contexto, no en la cirugía o trasplante cardiacos sino en el de programas de prehabilitación previos a cirugía abdominal mayor (122).

Asimismo, los pacientes del grupo de intervención presentaron menor tasa de miopatía del paciente crítico, definida como un cuadro clínico de debilidad

muscular difusa exagerada, paresia y disfagia, con incapacidad para la retirada de la ventilación mecánica, con necesidad de fisioterapia intensiva y/o de una reducción acelerada de la corticoterapia (7% vs. 29%, $p=0,027$), Estos tres hallazgos sugieren que la prehabilitación podría ayudar potencialmente a la movilización precoz después de la cirugía.

Otro hallazgo realmente relevante se encuentra en el destino al alta hospitalaria. Se observa una reducción de pacientes dados de alta a centros de rehabilitación en el grupo de prehabilitación donde un 94% de los pacientes son dados de alta a domicilio, mientras en el grupo control hasta un 31% de los pacientes requieren alta a centros de rehabilitación para continuar con los cuidados y su recuperación física. Este hecho señala una posible reducción de la discapacidad después del trasplante de corazón con la prehabilitación. No existe experiencia previa reportada del impacto de una intervención de prehabilitación en el grupo de pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco, sin embargo, sí en otros grupos de pacientes incluyendo cirugía cardíaca. La literatura existente sugiere que intervenciones de ejercicio físico o prehabilitación han demostrado mejorar la capacidad funcional (121,122,124,148,168,184), disminuir las complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria postoperatoria en cirugía de revascularización coronaria (124,184) y cirugía cardíaca y vascular (126), así como cirugía colorrectal (121) y pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía abdominal mayor (122), entre otros. Además, la realización de prehabilitación ha demostrado mejorar la calidad de vida en cirugía cardíaca y vascular (124,126), disminuir el grado de preocupación emocional asociado a la cirugía mayor y disminuir el grado de incapacidad en el postoperatorio de diferentes cirugías (144).

Aunque no monitorizamos el impacto de las intervenciones nutricionales y psicológicas con una medida objetiva, presumiblemente ambas influyen en la mejora de la capacidad funcional. La intervención nutricional ayuda a garantizar suficiente sustrato para permitir efectos óptimos del ejercicio (97), y el soporte psicológico-conductual con terapia basada en la atención plena ayuda a impulsar y reforzar una actitud positiva del paciente. Se ha descrito que una condición física y/o nutricional deterioradas y la presencia de ansiedad son todos ellos predictores de peor recuperación y potencialmente disminuyen la adherencia a

los programas de ejercicio en otros entornos como la cirugía colorrectal oncológica (176,188,189). Como ya se pudo observar en los resultados del estudio piloto incluido como primer trabajo de la presente tesis doctoral, la intervención nutricional garantizó suficiente sustrato para permitir los efectos del ejercicio y la terapia psicológico-conductual basada en mindfulness ayudó a reforzar la actitud positiva del paciente. Los efectos beneficiosos físicos y mentales podrían favorecer la alta adherencia a estos programas y sus beneficios, al menos en el entorno del trasplante cardíaco, tal y como ya se ha demostrado en otros escenarios (122). La adherencia al programa en nuestro estudio fue del 81%, con una asistencia media de 25 (IQR 13-33) sesiones, similar a la adherencia presentada en el estudio piloto que fue del 86%. Definimos adherencia como número de sesiones a las que asistió cada paciente en relación al número de sesiones que se le habían programado.

Una revisión reciente en cirugía cardíaca y vascular enfatiza que el periodo preoperatorio ofrece una oportunidad y contexto extraordinarios para la adopción por parte del paciente de hábitos de vida saludable e implementar medidas de optimización como los programas de prehabilitación encaminados a maximizar el beneficio relacionado con los resultados clínicos perioperatorios y la recuperación postoperatoria (126).

Nuestro estudio demuestra que un programa de prehabilitación multimodal mejora los resultados postoperatorios tras el trasplante cardíaco. El objetivo de nuestro estudio no fue dilucidar los mecanismos por los que la prehabilitación mejora los resultados postoperatorios por lo que el mecanismo preciso subyacente y el grado en que la optimización preoperatoria de los factores modificables (capacidad funcional ($VO_{2máx}$), puntuación de fragilidad, estado nutricional, etc.) ha afectado al resultado postoperatorio no se ha aclarado. Creemos que los beneficios de la prehabilitación son atribuibles principalmente a la mejora de la capacidad funcional. Sin embargo, la posible mejoría de la fragilidad y de la sarcopenia, que no ha sido evaluada, también podrían contribuir a explicar los beneficios del programa.

El coste de la atención médica para la IC es alto. Fundamentalmente se genera con los costes de hospitalización y de tratamientos crónicos. Los tratamientos para la IC varían en cuanto a su beneficio y coste. La relación coste-efectividad

de las terapias se puede determinar comparando el coste del tratamiento requerido para obtener un determinado beneficio, a menudo definido como un aumento en un año de vida. Los costes derivados de la atención médica no son fáciles de determinar y muchas veces no se dispone de los cálculos, estimaciones y bibliografía suficiente para comparar.

Un informe de la asociación estadounidense de IC (*Heart Failure Society of America*) en 2022 describió la carga económica de la IC para los pacientes y el sistema de atención médica en Estados Unidos, proporcionando también un resumen de la carga económica que supone la IC y la rentabilidad de los medicamentos, dispositivos, pruebas diagnósticas, atención hospitalaria y transiciones de atención para pacientes con IC (190). Estos costes son cada vez mayores tanto en Estados Unidos como en otros países desarrollados debido, en gran parte, al envejecimiento poblacional. Se estima que, el coste anual del cuidado de un paciente con IC es de cerca de \$30 000 en los Estados Unidos (190), con una amplia gama de estimaciones para otros países que van entre los US \$868 en Corea del Sur (191) y los 14 297–19 762€ (US \$18 472–25 532) en Alemania (192), pasando por los 12 995-18 220€ (US \$16 789-23 540) estimados en España (193,194). La mayor parte de este coste se produce durante la atención de pacientes hospitalizados.

No existe una literatura clara abordando los costes del procedimiento del trasplante cardiaco. Según un informe del *Registro de Actividad Sanitaria de Atención Especializada - RAE-CMBD* del Ministerio de Sanidad del año 2021 el coste medio de un trasplante cardiaco en España es de 85 554€ (Procesos adaptados parcialmente del sistema de clasificación de pacientes APR-GRD v36) (195).

El cálculo de los costes depende del país, la institución, los recursos y las circunstancias que la combinación de estos elementos genera, además de la metodología empleada. Al haber muchos elementos implicados (gastos de ingreso/hostelería, pruebas diagnósticas, gastos estructurales, de tratamiento, coste del personal implicado en la atención, etc.), el cálculo del coste total no es tarea fácil y puede variar considerablemente. En 2006, *Trilla A. et al.* estimaron el coste medio de un trasplante cardiaco en 59 349€ (oscilando entre: 29 380-

113 470€) en España (117), *Droogne W. et al.* lo cifraron en 56 778€ (19 854-97 570€) en Bélgica en 2014 (196), mientras que *Carvalho Barreto MF et al.* en 2019 estimaron que el coste medio de hospitalización alcanza los US \$ 220 003, en Brasil (42). En un estudio más reciente realizado en nuestro centro, se analizaron los pacientes trasplantados entre 2010 y 2015 y se describió el precio medio global del trasplante cardíaco en la institución en 62 203 ± 47 976€; además, se analizaron por separado en función del grado de urgencia, especificando que en el caso del trasplante electivo el coste medio fue de 47 540 ± 25 140€ mientras que el emergente se estimó en 102 733 ± 68 050€ (118).

Existe cierta variabilidad en los costes reportados, pero, en todo caso, el procedimiento de trasplante cardíaco y su ingreso inicial generan un coste significativo. Estos costes pueden variar e incrementarse enormemente en función de la aparición de complicaciones en el periodo postoperatorio y de la necesidad de prolongar los días de ingreso en UCI y/o de estancia hospitalaria total, derivada de dichas complicaciones. Cualquier medida destinada a reducir las complicaciones y el ingreso asociado al episodio de trasplante pueden suponer un beneficio, no sólo clínico y de calidad de vida del paciente sino también del gasto en sanidad que permite la disponibilidad de dicho ahorro para reinversión en otras actividades.

El impacto del entrenamiento físico sobre el uso de la atención sanitaria y los costes médicos en pacientes crónicamente estables se ha evaluado ampliamente en el contexto de los programas de rehabilitación cardiopulmonar (153), pero nunca se ha investigado en el contexto de pacientes previo al trasplante. El análisis económico de la investigación actual muestra que la introducción de la prehabilitación añade costes al procedimiento de trasplante de corazón, pero este sobrecoste parece compensarse con la reducción de las complicaciones y la estancia hospitalaria.

El análisis de coste/valor debería respaldar las recomendaciones clínicas en una era de crecientes costes sanitarios en la IC, pero sigue siendo poco frecuente (197). Aproximadamente entre el 75% y el 80% de los costes directos de la IC son atribuibles a las estancias hospitalarias, pero también están relacionados con un mayor número de altas en centros de atención a largo plazo (190).

Desafortunadamente, nuestro estudio no evaluó los costes indirectos (sociales) y no fue diseñado con el poder estadístico para demostrar el posible efecto de ahorro de costes de la prehabilitación, lo que impide la generalización de los resultados.

En nuestro estudio el coste medio del programa de prehabilitación multimodal por paciente fue de 2 032€. Pese al coste añadido de la intervención, los costes totales en el grupo intervención no fueron superiores a los generados en el grupo control (49 771 (44 999-54 432) vs. 54 748 (45 765-79. 777) €, $p=0,254$). Según nuestros resultados, la prehabilitación es una inversión probablemente rentable en los pacientes en lista de espera para trasplante de corazón. Aunque inicialmente aumenta los costes, estos gastos adicionales parecen equilibrarse con la disminución de complicaciones y la estancia en el hospital. Por consiguiente, esta intervención no solo aporta valor, sino que también tiene el potencial de ser altamente eficiente en términos de costes.

En nuestro análisis de costes no incluimos los gastos derivados de ingreso en centros de convalecencia o atención a largo plazo. El porcentaje de pacientes que requirió el uso de estos servicios fue del 31% en el grupo control frente a un 3% en el grupo intervención por lo que consideramos que los costes derivados del uso de este tipo de instalaciones fueron menores en el grupo intervención. Las estrategias destinadas a disminuir la morbilidad postoperatoria constituyen un aspecto clave para la eficiencia de los sistemas sanitarios. Esto, si bien es cierto en cualquier circunstancia, se hace especialmente relevante en el contexto económico actual en el que podrían ser clave para la sostenibilidad y mantenimiento de los sistemas de salud. Además, si tenemos en cuenta que el tiempo medio para volver al puesto de trabajo tras un trasplante cardiaco es de alrededor de seis meses (119), existe un gasto social sobreañadido, probablemente complejo de calcular, pero indudablemente existente. Cualquier medida destinada a disminuir las complicaciones, la morbilidad postoperatoria, favorecer la recuperación y readaptación de los pacientes a su entorno habitual ayudaría probablemente a reducir este tipo de coste. Evitar la morbilidad postoperatoria en los procesos quirúrgicos debe de ser un objetivo clínico, ético y también económico para los servicios de salud. Por estos motivos, el diseño e implementación de programas eficientes para la prevención de la

aparición de complicaciones postoperatorias debería ser una cuestión prioritaria de los sistemas sanitarios.

Limitaciones del estudio

La principal limitación de esta tesis doctoral es que el estudio no es aleatorizado y se ha realizado en un único hospital, lo que conlleva una limitación en el tamaño de la muestra. En nuestro centro se realizan habitualmente entre 15 y 25 trasplantes al año, de los que 30-40% son urgentes, por lo que para obtener la muestra calculada tomando como referencia la reducción de complicaciones postoperatorias, diseñamos un estudio ambispectivo con una fase de inclusión de pacientes prospectiva de tres años que posteriormente se prolongó un año más debido a la falta de reclutamiento de pacientes durante la pandemia COVID-19. El grupo control estuvo formado por pacientes que durante el periodo de inclusión no pudieron realizar prehabilitación por motivos logísticos y por los pacientes trasplantados desde enero de 2014 hasta que inició el programa de prehabilitación en nuestro centro en julio de 2017. Se consideró la inclusión de pacientes en el grupo control desde enero de 2014 porque desde esa fecha se considera que no ha cambiado de forma relevante el manejo de estos pacientes ni desde el punto de vista de la técnica quirúrgica ni del tratamiento médico, por lo que el manejo perioperatorio es similar en los dos grupos. Sin embargo, al no ser un estudio aleatorizado, los resultados están sujetos a factores de confusión y a un posible sesgo de selección de pacientes. Los grupos a nivel basal fueron clínicamente comparables, siendo la única diferencia destacable el tiempo en lista de espera que fue significativamente más largo en el grupo que realizó prehabilitación, hecho influido porque los pacientes que se trasplantaron antes de iniciar prehabilitación se incluyeron en el grupo control y probablemente porque la pandemia COVID-19 aumentó el tiempo en lista de espera al reducirse el número de trasplantes realizados durante este periodo de tiempo. No hubo ninguna otra diferencia a nivel basal entre los grupos por lo que consideramos que son comparables.

Al incluir pacientes de forma retrospectiva no disponemos de algunos datos del grupo control como es la fragilidad, que puede influir en el pronóstico quirúrgico. En el grupo que realizó prehabilitación más del 40% se clasificó como frágil, con una puntuación en el *Clinical Frailty Score* mayor a 5 puntos, similar al descrito en otras series, por lo que consideramos que el grupo control podría tener una puntuación de fragilidad comparable al grupo intervención.

Otra limitación es inherente al diseño del estudio ambispectivo, relacionado con que el registro de complicaciones no fue ciego en los pacientes incluidos de forma retrospectiva. El haber realizado el estudio en un único centro limita además la extrapolación generalizada de resultados.

Fortalezas del estudio

Esta tesis doctoral aporta datos que consideramos importantes para la información científica existente hasta el momento. Se ha demostrado que un programa de prehabilitación multimodal en pacientes con IC en lista de espera de trasplante cardíaco consistente en una fase intensiva de 8 semanas y una fase de mantenimiento hasta la cirugía es factible y eficaz, consiguiendo una mejoría de la capacidad funcional, de la tolerancia al ejercicio y de la calidad de vida hasta el momento del trasplante cardíaco. La prehabilitación multimodal ha demostrado ser eficaz en disminuir las complicaciones postoperatorias, el tiempo de ventilación mecánica, de estancia en UCI y de estancia hospitalaria total tras el trasplante cardíaco. Así mismo, los pacientes que realizan prehabilitación consiguen una mejor recuperación postoperatoria pudiendo ser dados de alta a domicilio la mayoría de ellos, sin necesidad de estancia en centros de convalecencia o rehabilitación.

Los costes del programa de prehabilitación se equilibran con la disminución de complicaciones y la estancia en UCI y hospitalización total por lo que tiene el potencial de ser eficiente. Además, los costes generados por la estancia de los pacientes en los centros de rehabilitación tras el alta hospitalaria no se han contabilizado, por lo que podría aumentar dicha eficiencia al haber sido mayor en el grupo de pacientes que no realizaron prehabilitación.

9. CONCLUSIONES

1.-Un programa de prehabilitación multimodal basado en entrenamiento físico personalizado de alta intensidad, soporte nutricional y mindfulness en pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco electivo es seguro y es eficaz en mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida durante el periodo de espera hasta el trasplante.

2.-La prehabilitación multimodal disminuye las complicaciones postoperatorias y su gravedad, el tiempo de ventilación mecánica, estancia en unidad de cuidados intensivos y tiempo de hospitalización total tras el trasplante cardiaco.

3.-La prehabilitación multimodal consigue una recuperación más precoz tras el trasplante cardíaco con mayor probabilidad de alta a domicilio y menor necesidad de estancia en centros de rehabilitación.

4.-La prehabilitación no influye en la supervivencia al mes ni al año del trasplante.

5.-La prehabilitación multimodal en los pacientes en lista de espera para trasplante cardiaco es eficiente. La introducción de la prehabilitación añade costes al trasplante de corazón, pero este sobrecoste parece compensarse con la reducción de las complicaciones y la estancia hospitalaria. Por lo tanto, la intervención genera valor y tiene potencial para ser coste eficiente.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2023 Jun 6];392(10159):1789–858. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496104/>
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2021 Feb 23 [cited 2023 Jun 25];143(8):E254–743. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33501848/>
3. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Jan 20];6(8):678–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007560/>
4. 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* [Internet]. 2022 May 3 [cited 2023 Jun 6];79(17):e263–421. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.12.012>
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Jan 20];44(37):3627–39. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
6. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2023 Jan 18 [cited 2023 Jun 6];118(17):3272–87. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DEJ, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Ame. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug;70(6):776–803.
8. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* [Internet]. 2007 Mar [cited 2023 Jun 25];115(12):1563–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17353436/>
9. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*

- [Internet]. 2019 Dec 3 [cited 2023 Jun 25];8(23). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31771438/>
10. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J* [Internet]. 2006 Feb [cited 2023 Jun 25];151(2):444–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442912/>
 11. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Jun 25];14(10):591–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28492288/>
 12. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Jun 25];104(4):342–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398254/>
 13. Brouwers FP, De Boer RA, Van Der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 May 21 [cited 2023 Jun 25];34(19):1424–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23470495/>
 14. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* [Internet]. 2018 Feb 10 [cited 2023 Jun 25];391(10120):572–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174292/>
 15. Van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, Van Der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 25];16(7):772–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24863953/>
 16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
 17. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018 Nov;20(11):1505–35.
 18. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, et al. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jun 25];4(10):808–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27395350/>
 19. Severino P, Mather PJ, Pucci M, D’Amato A, Mariani MV, Infusino F, et al. Advanced Heart Failure and End-Stage Heart Failure: Does a Difference Exist. *Diagnostics* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jun 3];9(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35666179/>
 20. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug 1;22(8):1342–56.
 21. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2009 Jun [cited 2023 Jun 26];28(6):535–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19481012/>

22. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arranz A, Delgado-Jimenez J, et al. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation analysis of the Spanish national heart transplant registry. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Jun 26];6(4):763–72. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000237>
23. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, et al. Third Annual Report From the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: A comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Jun 26];38(4):352–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30945637/>
24. Kittleson MM, Shah P, Lala A, McLean RC, Pamboukian S, Horstmanshof DA, et al. INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: A report from the REVIVAL Registry. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2023 Jun 26];39(1):16–26. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC6942215>
25. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Oct;35(10):1158–69.
26. Khush KK, Hsich E, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Oct;40(10):1035–49.
27. Chamberlain AM, Dunlay SM, Gerber Y, Manemann SM, Jiang R, Weston SA, et al. Burden and Timing of Hospitalizations in Heart Failure: A Community Study. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Jun 6];92(2):184–92. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619616307650/fulltext>
28. Suarez-Pierre A, Lui C, Zhou X, Giuliano K, Etchill E, Almaraz-Espinoza A, et al. Long-term Survival After Heart Transplantation: A Population-based Nested Case-Control Study. *Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 2021;111(3):889–98. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.05.163>
29. Jordan C, Charman SJ, Batterham AM, Flynn D, Houghton D, Errington L, et al. Habitual physical activity levels of adults with heart failure: systematic review and meta-analysis. *Heart* [Internet]. 2023 Feb 27 [cited 2023 Jun 6];0:heartjnl-2022-321943. Available from: <https://heart.bmj.com/content/early/2023/02/26/heartjnl-2022-321943>
30. Anyanwu A, Treasure T. Prognosis after heart transplantation : Transplants alone cannot be the solution for end stage heart failure. *BMJ : British Medical Journal* [Internet]. 2003 Mar 3 [cited 2023 Jun 3];326(7388):509. Available from: </pmc/articles/PMC1125407/>
31. K. Khush K, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation.

- Journal of Heart and Lung Transplantation [Internet]. 2018;37(10):1155–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.07.022>
32. Sepehri A, Beggs T, Hassan A, Rigatto C, Shaw-Daigle C, Tangri N, et al. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Dec;148(6):3110–7.
 33. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation*. 2010 Mar;121(8):973–8.
 34. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Jun 30];35(1):1–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776864/>
 35. Macdonald P. Frailty of the Heart Recipient. *Transplantation* [Internet]. 2021 Nov 21;105(11):2352–61. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/TP.0000000000003692>
 36. Hsich EM. Matching the Market for Heart Transplantation. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jun 30];9(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27072859/>
 37. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Jun 30];8(1):30–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060326/>
 38. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Jun 30];36(10):1037–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779893/>
 39. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC, Colombo PC, et al. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2023 Jun 30];376(5):440–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959709/>
 40. Rogers JG, Pagani FD, Tatroles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, et al. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2023 Jun 30];376(5):451–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146651/>
 41. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Mar 27 [cited 2023 Jul 12];370(13):1198–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24670166/>
 42. Carvalho Barreto MF, Gomes Dellaroza MS, Parron Fernandes KB, de Souza Cavalcante Pissinati P, Quina Galdino MJ, Lourenço Haddad M do CF. Cost and Factors Associated With the Hospitalization of Patients Undergoing Heart Transplantation. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jul 9];51(10):3412–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733797/>
 43. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2006 Dec [cited 2023 Jun 30];203(6):865–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116555/>

44. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Jun 30];88(1 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19559823/>
45. Nashef SAMM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2022 Dec 29];41(4):734–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22378855/>
46. Hewitt J, Moug SJ, Middleton M, Chakrabarti M, Stechman MJ, McCarthy K. Prevalence of frailty and its association with mortality in general surgery. *Am J Surg* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Jun 30];209(2):254–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173599/>
47. Shaydakov ME, Tuma F. Operative Risk. 2023 May 2 [cited 2023 Aug 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532240/>
48. Talmor D, Kelly B. How to better identify patients at high risk of postoperative complications? *Curr Opin Crit Care*. 2017 Oct;23(5):417–23.
49. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care*. 2006;10(3):10–5.
50. Noordzij PG, Poldermans D, Schouten O, Bax JJ, Schreiner FAG, Boersma E. Postoperative mortality in The Netherlands: a population-based analysis of surgery-specific risk in adults. *Anesthesiology*. 2010 May;112(5):1105–15.
51. Grocott MPW, Edwards M, Mythen MG, Aronson S. Peri-operative care pathways: re-engineering care to achieve the “triple aim”. *Anaesthesia*. 2019 Jan;74 Suppl 1:90–9.
52. Minto G, Biccard B. Assessment of the high-risk perioperative patient. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain* [Internet]. 2014;14(1):12–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt020>
53. Boehm O, Baumgarten G, Hoefl A. Epidemiology of the high-risk population: perioperative risk and mortality after surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2015 Aug;21(4):322–7.
54. Yoshikawa R, Katada J. Effects of active smoking on postoperative outcomes in hospitalised patients undergoing elective surgery: a retrospective analysis of an administrative claims database in Japan. *BMJ Open*. 2019 Oct;9(10):e029913.
55. Villa G, Lanini I, Amass T, Bocciero V, Scirè Calabrisotto C, Chelazzi C, et al. Effects of psychological interventions on anxiety and pain in patients undergoing major elective abdominal surgery: a systematic review. *Perioper Med (Lond)*. 2020 Dec;9(1):38.
56. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg*. 2015 Oct;102(11):1314–24.
57. Gillis C, Wischmeyer PE. Pre-operative nutrition and the elective surgical patient: why, how and what? *Anaesthesia*. 2019 Jan;74 Suppl 1:27–35.
58. Snowden CP, Prentis J, Jacques B, Anderson H, Manas D, Jones D, et al. Cardiorespiratory fitness predicts mortality and hospital length of stay after major elective surgery in older people. *Ann Surg*. 2013 Jun;257(6):999–1004.

59. Dronkers JJ, Chorus AMJ, van Meeteren NLU, Hopman-Rock M. The association of pre-operative physical fitness and physical activity with outcome after scheduled major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 2013 Jan;68(1):67–73.
60. Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2016 Aug;16(1):157.
61. Carli F, Minnella EM. Preoperative functional assessment and optimization in surgical patient: changing the paradigm. *Minerva Anestesiol*. 2017 Feb;83(2):214–8.
62. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Jun 1;236:283–9.
63. Jha SR, Hannu MK, Gore K, Chang S, Newton P, Wilhelm K, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of physical frailty for mortality in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016 Sep 1;35(9):1092–100.
64. Bottiger BA, Nicoara A, Snyder LD, Wischmeyer PE, Schroder JN, Patel CB, et al. Frailty in the End-Stage Lung Disease or Heart Failure Patient: Implications for the Perioperative Transplant Clinician. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 May;33(5):1382–92.
65. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Jun;14(6):392–7.
66. Vitale C, Spoletini I, Rosano GM. Frailty in Heart Failure: Implications for Management. *Card Fail Rev [Internet]*. 2018 [cited 2023 Jun 7];4(2):104. Available from: /pmc/articles/PMC6125710/
67. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Jun;54(6):991–1001.
68. Graham A, Brown CH. Frailty, aging, and cardiovascular surgery. *Anesth Analg*. 2017;124(4):1053–60.
69. Jha SR, Hannu MK, Chang S, Montgomery E, Harkess M, Wilhelm K, et al. The Prevalence and Prognostic Significance of Frailty in Patients With Advanced Heart Failure Referred for Heart Transplantation. *Transplantation*. 2016 Feb;100(2):429–36.
70. Bellumkonda L, Tyrrell D, Hummel SL, Goldstein DR. Pathophysiology of heart failure and frailty: a common inflammatory origin? *Aging Cell [Internet]*. 2017 Jun 1 [cited 2023 Jun 7];16(3):444. Available from: /pmc/articles/PMC5418206/
71. Kobashigawa J, Shah P, Joseph S, Olymbios M, Bhat G, Dhital K, et al. Frailty in heart transplantation: Report from the heart workgroup of a consensus conference on frailty. *Am J Transplant [Internet]*. 2021 Feb;21(2):636–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32659872>
72. Macdonald P. Frailty of the Heart Recipient. Vol. Publish Ah, Transplantation. 2021.
73. Hewitt J, Moug SJ, Middleton M, Chakrabarti M, Stechman MJ, McCarthy K. Prevalence of frailty and its association with mortality in general surgery. *Am J Surg [Internet]*. 2015;209(2):254–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.05.022>

74. Yang X, Lupón J, Vidán MT, Ferguson C, Gastelurrutia P, Newton PJ, et al. Impact of Frailty on Mortality and Hospitalization in Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Jun 5];7(23). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571603/>
75. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):146–57.
76. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Jul;62(7):738–43.
77. Cook JW, Pierson LM, Herbert WG, Norton HJ, Fedor JM, Kiebzak GM, et al. The influence of patient strength, aerobic capacity and body composition upon outcomes after coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Apr;49(2):89–93.
78. Levett DZH, Jack S, Swart M, Carlisle J, Wilson J, Snowden C, et al. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br J Anaesth* [Internet]. 2018;120(3):484–500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.10.020>
79. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Mahler DA. Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *European Respiratory Review* [Internet]. 2016 Sep 31;25(141):333–47. Available from: <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0054-2016>
80. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1618–36.
81. Older PO, Levett DZH. Cardiopulmonary exercise testing and surgery. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(July):S74–83.
82. Wilson RJTT, Davies S, Yates D, Redman J, Stone M. Impaired functional capacity is associated with all-cause mortality after major elective intra-abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2010 Sep;105(3):297–303.
83. Prentis JM, Manas DMD, Trenell MI, Hudson M, Jones DJ, Snowden CP. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts 90-day survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012 Feb;18(2):152–9.
84. West MA, Asher R, Browning M, Minto G, Swart M, Richardson K, et al. Validation of preoperative cardiopulmonary exercise testing-derived variables to predict in-hospital morbidity after major colorectal surgery. *Br J Surg*. 2016 May;103(6):744–52.
85. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Aug;39(8):1423–34.
86. Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, et al. The pandemic of physical inactivity: Global action for public health. *The Lancet* [Internet]. 2012;380(9838):294–305. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60898-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60898-8)
87. Heath JM, Stuart MR. Prescribing exercise for frail elders. *J Am Board Fam Pract*. 2002;15(3):218–28.

88. Feeney C, Reynolds J V, Hussey J. Preoperative physical activity levels and postoperative pulmonary complications post-esophagectomy. *Dis Esophagus*. 2011 Sep;24(7):489–94.
89. Klompstra L, Jaarsma T, Strömberg A. Physical activity in patients with heart failure: barriers and motivations with special focus on sex differences. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2015 Nov 9 [cited 2023 Jun 6];9:1603. Available from: /pmc/articles/PMC4646589/
90. Lee L, Tran T, Mayo NE, Carli F, Feldman LS. What does it really mean to “recover” from an operation? *Surgery* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Dec 29];155(2):211–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2013.10.002>
91. Brinson ZS, Tang VL, Finlayson E. Postoperative functional outcomes in older adults. *Curr Surg Rep*. 2016;4(6):1–6.
92. Jensen MB, Houborg KB, Nørager CB, Henriksen MG, Laurberg S. Postoperative changes in fatigue, physical function and body composition: An analysis of the amalgamated data from five randomized trials on patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Disease*. 2011;13(5):588–93.
93. Lawrence VA, Hazuda HP, Cornell JE, Pederson T, Bradshaw PT, Mulrow CD, et al. Functional independence after major abdominal surgery in the elderly. *J Am Coll Surg*. 2004 Nov;199(5):762–72.
94. Moonesinghe SR, Mythen MG, Grocott MPW. High-Risk Surgery: Epidemiology and Outcomes. *Survey of Anesthesiology* [Internet]. 2012 Apr;56(2):81–2. Available from: <http://journals.lww.com/00132586-201204000-00029>
95. Bateman A, Singh A, Kral T, Solomon S. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Rev*. 1989 Feb;10(1):92–112.
96. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology*. 1990 Aug;73(2):308–27.
97. Gillis C, Carli F. Promoting Perioperative Metabolic and Nutritional Care. *Anesthesiology* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Aug 26];123(6):1455–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248016>
98. Parolari A, Alamanni F, Juliano G, Polvani G, Roberto M, Veglia F, et al. Oxygen metabolism during and after cardiac surgery: Role of CPB. *Annals of Thoracic Surgery*. 2003;76(3):737–43.
99. Older P, Smith R. Experience with the preoperative invasive measurement of haemodynamic, respiratory and renal function in 100 elderly patients scheduled for major abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care*. 1988;16(4):389–95.
100. Jakob SM, Stanga Z. Perioperative metabolic changes in patients undergoing cardiac surgery. *Nutrition* [Internet]. 2010;26(4):349–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2009.07.014>
101. Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Mühlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2010 Jan;97(1):92–7.
102. Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, Santini F, Ponschab M, Pasero D, et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: Results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(3):259–66.
103. Chan SP, Ip KY, Irwin MG. Peri-operative optimisation of elderly and frail patients: a narrative review. *Anaesthesia*. 2019;74(1):80–9.
104. Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(4):386–92.

105. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg*. 2005 Sep;242(3):323–6.
106. Vonlanthen R, Slankamenac K, Breitenstein S, Puhan MA, Muller MK, Hahnloser D, et al. The impact of complications on costs of major surgical procedures: a cost analysis of 1200 patients. *Ann Surg*. 2011 Dec;254(6):907–13.
107. Davies SJ, Wilson RJT. Preoperative optimization of the high-risk surgical patient. *Br J Anaesth* [Internet]. 2004;93(1):121–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/ae164>
108. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Long-term care of the heart transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(5):515–24.
109. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Cardiac Transplantation: Current Outcomes and Contemporary Controversies. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2017;5(12):857–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.021>
110. Mazzeffi M, Zivot J, Buchman T, Halkos M. In-hospital mortality after cardiac surgery: Patient characteristics, timing, and association with postoperative length of intensive care unit and hospital stay. *Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 2014;97(4):1220–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.10.040>
111. López Menéndez J, Polo López L, Silva Guisasola J, Centella Hernández T. Cirugía cardiovascular en España en el año 2016. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cirugía Cardiovascular*. 2017;24(6):381–97.
112. Pons JM, Espinas JA, Borrás JM, Moreno V, Martín I, Granados A. Cardiac surgical mortality: comparison among different additive risk-scoring models in a multicenter sample. *Arch Surg* [Internet]. 1998 Oct;133(10):1053–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790200>
113. Straatman J, Cuesta MA, De Lange-De Klerk ESM, Van Der Peet DL. Hospital cost-analysis of complications after major abdominal surgery. *Dig Surg*. 2015;32(2):150–6.
114. Mehaffey JH, Hawkins RB, Byler M, Charles EJ, Fonner C, Kron I, et al. Cost of individual complications following coronary artery bypass grafting. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. 2018;155(3):875–882.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.08.144>
115. Stevens M, Shenoy A V., Munson SH, Yapici HO, Gricar BLA, Zhang X, et al. Healthcare utilization and costs of cardiopulmonary complications following cardiac surgery in the United States. *PLoS One*. 2019;14(12):1–15.
116. Papachristofi O, Klein AA, Mackay J, Nashef S, Fletcher N, Sharples LD. Effect of individual patient risk, centre, surgeon and anaesthetist on length of stay in hospital after cardiac surgery: Association of Cardiothoracic Anaesthesia and Critical Care (ACTACC) consecutive cases series study of 10 UK specialist centres. *BMJ Open*. 2017;7(9):1–11.
117. Trilla A, Bertrán MJ, Prat A, Bruni L, Roig E, Asenjo MA. [Cost analysis of cardiac transplantation in a Spanish hospital]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2006 Mar 18 [cited 2023 Jul 10];126(10):373–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750126/>
118. Farrero M, Flores-Umanzor EJ, Pomar JL, Sagarra J, Santiago E, Perez-Villa F. Elective or emergency heart transplantation: Cost comparison in a single center.

- Clin Transplant [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 May 4];33(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102488/>
119. Kavanagh T, Yacoub MH, Kennedy J, Austin PC. Return to work after heart transplantation: 12-year follow-up. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 1999 Sep [cited 2023 Aug 25];18(9):846–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10528746/>
 120. Snowden CP, Anderson H. Preoperative optimization: rationale and process: is it economic sense? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012 Apr;25(2):210–6.
 121. Molenaar CJL, Minnella EM, Coca-Martinez M, Ten Cate DWG, Regis M, Awasthi R, et al. Effect of Multimodal Prehabilitation on Reducing Postoperative Complications and Enhancing Functional Capacity Following Colorectal Cancer Surgery: The PREHAB Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* [Internet]. 2023 Mar 29 [cited 2023 May 28];1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36988937>
 122. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery : A Randomized Blinded Controlled Trial. *Ann Surg*. 2018 Jan 1;267(1):50–6.
 123. McCann M, Stamp N, Ngui A, Litton E. Cardiac Prehabilitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Aug;33(8):2255–65.
 124. Arthur HM, Daniels C, McKelvie R, Hirsh J, Rush B. Effect of a preoperative intervention on preoperative and postoperative outcomes in low-risk patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000 Aug 15;133(4):253–62.
 125. Hulzebos EHJ, Smit Y, Helders PPJM, van Meeteren NLU. Preoperative physical therapy for elective cardiac surgery patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Nov 14 [cited 2023 Jul 13];11(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152283/>
 126. Drudi LM, Tat J, Ades M, Mata J, Landry T, MacKenzie KS, et al. Preoperative Exercise Rehabilitation in Cardiac and Vascular Interventions. *Journal of Surgical Research* [Internet]. 2019;237(514):3–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.11.042>
 127. Barberan-Garcia A, Ubre M, Pascual-Argente N, Risco R, Faner J, Balust J, et al. Post-discharge impact and cost-consequence analysis of prehabilitation in high-risk patients undergoing major abdominal surgery: secondary results from a randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2019 Oct 1;123(4):450–6.
 128. Scheede-Bergdahl C, Minnella EM, Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia*. 2019 Jan;74 Suppl 1:20–6.
 129. Carli F, Zavorsky GS. Optimizing functional exercise capacity in the elderly surgical population. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005 Jan;8(1):23–32.
 130. Levett DZH, Grimmett C. Psychological factors, prehabilitation and surgical outcomes: evidence and future directions. *Anaesthesia*. 2019;74:36–42.
 131. Awasthi R, Minnella EM, Ferreira V, Ramanakumar A V, Scheede-Bergdahl C, Carli F. Supervised exercise training with multimodal pre-habilitation leads to earlier functional recovery following colorectal cancer resection. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019 Apr;63(4):461–7.
 132. Carli F. Prehabilitation for the Anesthesiologist. *Anesthesiology* [Internet]. 2020 Sep 1;133(3):645–52. Available from:

- <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/133/3/645/108226/Prehabilitation-for-the-Anesthesiologist>
133. Grocott M. Pathway redesign: Putting patients ahead of professionals. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2019;19(6):468–72.
 134. Burton DA, Stokes K, Hall GM. Physiological effects of exercise. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain* [Internet]. 2004;4(6):185–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh050>
 135. Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, Yang YC, Cheng TYD, Lee MC, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011 Oct;378(9798):1244–53.
 136. Luben R, Hayat S, Wareham N, Pharoah P, Khaw KT. Usual physical activity and subsequent hospital usage over 20 years in a general population: the EPIC-Norfolk cohort. *BMC Geriatr*. 2020 May;20(1):165.
 137. Naci H, Ioannidis JPA. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *Br J Sports Med*. 2015 Nov;49(21):1414–22.
 138. Sabapathy S, Kingsley RA, Schneider DA, Adams L, Morris NR. Continuous and intermittent exercise responses in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2004 Dec;59(12):1026–31.
 139. Barberan-Garcia A, Vogiatzis I, Solberg HS, Vilaró J, Rodríguez DA, Garåsen HM, et al. Effects and barriers to deployment of telehealth wellness programs for chronic patients across 3 European countries. *Respir Med*. 2014 Apr;108(4):628–37.
 140. Gillis C, Li C, Lee L, Awasthi R, Augustin B, Gamsa A, et al. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology* [Internet]. 2014 Nov 1;121(5):937–47. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L605252062%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000000661%5Cnhttp://pm6mt7vg3j.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=15281175&id=doi:10.1097/ALN.0000000000000661&atitle=Preh>
 141. Dunne DFJ, Jack S, Jones RP, Jones L, Lythgoe DT, Malik HZ, et al. Randomized clinical trial of prehabilitation before planned liver resection. *British Journal of Surgery*. 2016;103(5):504–12.
 142. West MA, Loughney L, Lythgoe D, Barben CP, Sripadam R, Kemp GJ, et al. Effect of prehabilitation on objectively measured physical fitness after neoadjuvant treatment in preoperative rectal cancer patients: a blinded interventional pilot study. *Br J Anaesth*. 2015 Feb;114(2):244–51.
 143. Minnella EM, Awasthi R, Gillis C, Fiore JFJ, Liberman AS, Charlebois P, et al. Patients with poor baseline walking capacity are most likely to improve their functional status with multimodal prehabilitation. *Surgery*. 2016 Oct;160(4):1070–9.
 144. Myers J, Niebauer J, Humphrey R. Prehabilitation coming of age implications for cardiac and pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2021;41(3):141–6.
 145. Cook JW, Pierson LM, Herbert WG, Norton HJ, Fedor JM, Kiebzak GM, et al. The influence of patient strength, aerobic capacity and body composition upon outcomes after coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg*

- [Internet]. 2001 [cited 2023 Jul 14];49(2):89–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339458/>
146. Smith JL, Verrill TA, Boura JA, Sakwa MP, Shannon FL, Franklin BA. Effect of cardiorespiratory fitness on short-term morbidity and mortality after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013 Oct 15 [cited 2023 Jul 14];112(8):1104–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849973/>
 147. Steinmetz C, Bjarnason-Wehrens B, Walther T, Schaffland TF, Walther C. Efficacy of Prehabilitation before Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Jul 13];102(4):323–30. Available from: https://journals.lww.com/ajpmr/Fulltext/2023/04000/Efficacy_of_Prehabilitation_Before_Cardiac.6.aspx
 148. Yau DKW, Underwood MJ, Joynt GM, Lee A. Effect of preparative rehabilitation on recovery after cardiac surgery: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Jul 13];64(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446762/>
 149. Chatterjee S, Arora RC, Crisafi C, Crotwell S, Gerdisch MW, Katz NM, et al. State of the art: Proceedings of the American Association for Thoracic Surgery Enhanced Recovery After Cardiac Surgery Summit. *JTCVS open* [Internet]. 2023 Jun [cited 2023 Sep 4];14:205–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37425466/>
 150. Furon Y, Dang Van S, Blanchard S, Saulnier P, Baufreton C. Effects of high-intensity inspiratory muscle training on systemic inflammatory response in cardiac surgery - A randomized clinical trial. *Physiother Theory Pract* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 4]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36637368/>
 151. Akowuah EF, Wagnild JM, Bardgett M, Prichard JG, Mathias A, Harrison SL, et al. A randomised controlled trial of prehabilitation in patients undergoing elective cardiac surgery. *Anaesthesia* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 4];78(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37402352/>
 152. Smoor RM, van Dongen EPA, Daeter EJ, Emmelot-Vonk MH, Cremer OL, Vernooij LM, et al. The association between preoperative multidisciplinary team care and patient outcome in frail patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2023 Jun [cited 2023 Sep 4]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37302466/>
 153. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, Guglin M, Josephson RA, Forman DE, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure: JACC Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 23;77(11):1454–69.
 154. Yardley M, Gullestad L, Bendz B, Bjørkelund E, Rolid K, Arora S, et al. Long-term effects of high-intensity interval training in heart transplant recipients: A 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Clin Transplant* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Mar 24];31(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865004/>
 155. SERVEY JT, STEPHENS M. Cardiac Rehabilitation: Improving Function and Reducing Risk. *Am Fam Physician* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Oct 22];94(1):37–43. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0701/p37.html>

156. Balady GJ, Ades PA, Bittner VA, Franklin BA, Gordon NF, Thomas RJ, et al. Referral, Enrollment, and Delivery of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs at Clinical Centers and Beyond. *Circulation* [Internet]. 2011 Dec 20 [cited 2023 Oct 22];124(25):2951–60. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0b013e31823b21e2>
157. Molloy CD, Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure - 2023 Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2023 Oct 18 [cited 2023 Oct 22]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37850321/>
158. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 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) Developed with the special contribution o. *Eur Heart J*. 2016 Jul;37(27):2129–200.
159. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Apr;301(14):1439–50.
160. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJS, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr;2014(4):CD003331.
161. Svetikiene M, Aliukaite S. Pro: Can we influence postoperative outcomes of frail patients after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 4]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37030988/>
162. McMahon SR, Ades PA, Thompson PD. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Mar 26];27(6):420–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28318815/>
163. Grochulska A, Glowinski S, Bryndal A. Cardiac Rehabilitation and Physical Performance in Patients after Myocardial Infarction: Preliminary Research. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Mar 26];10(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34067480/>
164. Sabbag A, Mazin I, Rott D, Hay I, Gang N, Tzur B, et al. The prognostic significance of improvement in exercise capacity in heart failure patients who participate in cardiac rehabilitation programme. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 Mar;25(4):354–61.
165. Chen YW, Wang CY, Lai YH, Liao YC, Wen YK, Chang ST, et al. Home-based cardiac rehabilitation improves quality of life, aerobic capacity, and readmission rates in patients with chronic heart failure. *Medicine*. 2018 Jan;97(4):e9629.
166. Squires RW, Bonikowske AR. Cardiac rehabilitation for heart transplant patients: Considerations for exercise training. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Dec 18];70:40–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34942234/>
167. Gillis C, Fenton TR, Sajobi TT, Minnella EM, Awasthi R, Loiselle SÈ, et al. Trimodal prehabilitation for colorectal surgery attenuates post-surgical losses in lean body mass: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*. 2019;38(3):1053–60.
168. Nagarajan K, Bennett A, Agostini P, Naidu B. Is preoperative physiotherapy/pulmonary rehabilitation beneficial in lung resection patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13(3):300–2.

169. Myers J, Mcelrath M, Jaffe A, Smith K, Fonda H, Vu A, et al. A randomized trial of exercise training in abdominal aortic aneurysm disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(1):2–9.
170. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Van Pilsum Rasmussen S, Schrack J, Haugen CE, Chu NM, et al. Prehabilitation prior to kidney transplantation: Results from a pilot study. *Clin Transplant.* 2019 Jan;33(1):e13450.
171. Hoffman M, Chaves G, Ribeiro-Samora GA, Britto RR, Parreira VF. Effects of pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates: a systematic review. *BMJ Open.* 2017 Feb;7(2):e013445.
172. Santa Mina D, Clarke H, Ritvo P, Leung YW, Matthew AG, Katz J, et al. Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy [Internet].* 2014 [cited 2023 Dec 18];100(3):196–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24439570/>
173. Tew GA, Ayyash R, Durrand J, Danjoux GR. Clinical guideline and recommendations on pre-operative exercise training in patients awaiting major non-cardiac surgery. *Anaesthesia [Internet].* 2018 Jun 1 [cited 2023 Dec 18];73(6):750–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330843/>
174. Edwards AM. Respiratory muscle training extends exercise tolerance without concomitant change to peak oxygen uptake: physiological, performance and perceptual responses derived from the same incremental exercise test. *Respirology [Internet].* 2013 Aug [cited 2023 Dec 18];18(6):1022–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23600609/>
175. Barakat HM, Shahin Y, Khan JA, Mccollum PT, Chetter IC. Preoperative Supervised Exercise Improves Outcomes After Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg [Internet].* 2016 Jul 1 [cited 2023 Dec 18];264(1):47–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26756766/>
176. Molenaar CJL, van Rooijen SJ, Fokkenrood HJP, Roumen RMH, Janssen L, Slooter GD. Prehabilitation versus no prehabilitation to improve functional capacity, reduce postoperative complications and improve quality of life in colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2022 May 19 [cited 2024 Feb 18];2022(5). Available from: [/pmc/articles/PMC9118366/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34593498/)
177. Perry R, Herbert G, Atkinson C, England C, Northstone K, Baos S, et al. Pre-admission interventions (prehabilitation) to improve outcome after major elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open [Internet].* 2021 Sep 30 [cited 2024 Feb 18];11(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34593498/>
178. Luther A, Gabriel J, Watson RP, Francis NK. The Impact of Total Body Prehabilitation on Post-Operative Outcomes After Major Abdominal Surgery: A Systematic Review. *World J Surg [Internet].* 2018;42(9):2781–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4569-y>
179. Mathur S, Janaudis-Ferreira T, Wickerson L, Singer LG, Patcai J, Rozenberg D, et al. Meeting report: Consensus recommendations for a research agenda in exercise in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2014 Oct 1;14(10):2235–45.
180. Quint EE, Ferreira M, van Munster BC, Nieuwenhuijs-Moeke G, te Velde-Keyzer C, Bakker SJL, et al. Prehabilitation in Adult Solid Organ Transplant Candidates. *Curr Transplant Rep [Internet].* 2023 Jun 1 [cited 2024 Mar 26];10(2):70. Available from: [/pmc/articles/PMC10039771/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34593498/)

181. Täger T, Hanholz W, Cebola R, Fröhlich H, Franke J, Doesch A, et al. Minimal important difference for 6-minute walk test distances among patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014;176(1):94–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.035>
182. Hébert M, Cartier R, Dagenais F, Langlois Y, Coutu M, Noiseux N, et al. Standardizing Postoperative Complications—Validating the Clavien-Dindo Complications Classification in Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;33(2):443–51.
183. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: A novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg*. 2013;258(1):1–7.
184. Herdy AH, Marcchi PLB, Vila A, Tavares C, Collaço J, Niebauer J, et al. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2008 Sep [cited 2023 Jul 13];87(9):714–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18716482/>
185. Hartog J, Mousavi I, Dijkstra S, Fleer J, van der Woude LHV, van der Harst P, et al. Prehabilitation to prevent complications after cardiac surgery - A retrospective study with propensity score analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(7 July):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0253459>
186. Giaccardi M, MacChi C, Colella A, Polcaro P, Zipoli R, Cecchi F, et al. Postacute rehabilitation after coronary surgery: the effect of preoperative physical activity on the incidence of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Feb 24];90(4):308–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21765246/>
187. Eikelboom R, Sanjanwala R, Le ML, Yamashita MH, Arora RC. Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Jul 14];111(2):544–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32687821/>
188. Scheede-Bergdahl C, Minnella EM, Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia*. 2019 Jan;74:20–6.
189. Bousquet-Dion G, Awasthi R, Loisel SÈ, Minnella EM, Agnihotram R V., Bergdahl A, et al. Evaluation of supervised multimodal prehabilitation programme in cancer patients undergoing colorectal resection: a randomized control trial. *Acta Oncol (Madr)*. 2018 Jun 3;57(6):849–59.
190. Heidenreich PA, Fonarow GC, Opsha Y, Sandhu AT, Sweitzer NK, Warraich HJ, et al. Economic Issues in Heart Failure in the United States. *J Card Fail*. 2022 Mar 1;28(3):453–66.
191. Lee H, Oh SH, Cho H, Cho HJ, Kang HY. Prevalence and socio-economic burden of heart failure in an aging society of South Korea. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2023 Jul 2];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27832754/>
192. Zugck C, Müller A, Helms TM, Wildau HJ, Becks T, Hacker J, et al. [Health economic impact of heart failure: An analysis of the nationwide German database]. *Dtsch Med Wochenschr* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jul 2];135(13):633–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20333603/>

193. Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J, et al. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2014 Aug [cited 2023 Jul 2];67(8):643–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037543/>
194. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2018 May 2 [cited 2023 Jul 2];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29716540/>
195. Ministerio de Sanidad - Statical Site of the NHS - Hospitales de Agudos del Sistema Nacional de Salud (SNS): coste medio* (C.M.) en euros según tipo de actividad asistencial y procesos de mayor coste [Internet]. [cited 2023 Jul 2]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/en/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla24_1.htm
196. Droogne W, Jacobs S, Van Den Bossche K, Verhoeven J, Bostic RR, Vanhaecke J, et al. Cost of 1-year left ventricular assist device destination therapy in chronic heart failure: A comparison with heart transplantation. *Acta Clin Belg* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 10];69(3):165–70. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=yacb20>
197. Ostrominski JW, Hirji S, Bhatt AS, Butler J, Fiuzat M, Fonarow GC, et al. Cost and Value in Contemporary Heart Failure Clinical Guidance Documents. *JACC Heart Fail*. 2022 Jan 1;10(1):1–11.