



**Universidad de Sevilla**

Programa de doctorado en Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica

Línea de Investigación: Investigación Clínica

## **TESIS DOCTORAL**

**Identificación de Factores de Riesgo Genéticos y  
Anatómicos Orofaríngeos en pacientes con Síndrome  
Coronario Agudo que acuden a un Programa de  
Rehabilitación Cardíaca y Prevención Secundaria**

**Doctoranda:** Almudena Aguilera Saborido

**Directora de Tesis:** Nieves Romero Rodríguez

**Tutor de la Tesis:** Manuel Romero Gómez

2024



“La vida no es fácil para ninguno de nosotros. Debemos tener perseverancia y, sobre todo, confianza en nosotros mismos. Creer que estamos dotados para algo y que esto debe ser alcanzado”

*Marie Curie*

*A mi padre Antonio, del que he  
aprendido a ser constante y luchar para  
conseguir mis objetivos en la vida.*

*A mi compañero de vida, José  
Antonio, siempre apoyándome y  
estimándome para lograr realizar este  
trabajo (¿escribir esta tesis, “este día es más  
importante que el día de nuestra boda”  
(¿recuerdas?).*

*A mis hijas, María y Almudena,  
quienes dan sentido a mi vida. Son la felicidad  
en persona, pura vida, mi alegría infinita.*

## **Agradecimientos**

Me gustaría agradecer a todos los que han hecho posible este trabajo de una u otra forma. La elaboración ha sido posible gracias a la colaboración directa e indirecta de muchas personas, a las cuales estoy enormemente agradecida.

En primer lugar, a mi tutor, Manuel Romero y a mi directora Nieves Romero, “compañera de fatigas”, siempre ayudándome y contribuyendo en mi desarrollo profesional, sin tu ayuda hubiera sido muy difícil conseguir mis metas en el campo de la medicina y sobre todo llegar a ser Doctora, “La Tesis, Almu”, es un antes y un después”, siempre me decías.

A mis enfermeras, Patricia, Pepi, Nuria, Rocío e Inmaculada, gracias a las que he podido realizar el trabajo de campo, colaborando en las extracciones de sangre y en la realización de las pruebas de esfuerzo. Siempre deseosas de contribuir conmigo al presente proyecto.

Mis compañeros de la Unidad del Dolor Torácico, Pablo Cristobo y Carmen Collado, por el reclutamiento de la población el grupo control.

Colaboración especial, en la cumplimentación de la base de datos del proyecto, sin la que el trabajo no hubiera sido posible, realizada por mis residentes de cardiología, Juan Luis Domínguez Cano (ya magnífico adjunto y becario en nuestra unidad de imagen), Pablo Martín y Miguel Ángel Ríos.

A mis compañeros radiólogos, Rafael y Ángela por su colaboración en la medición de parámetros para determinar tamaño de placa en arterias carótidas.

A mis compañeros de la Unidad de Maxilofacial, Daniel Torres y José Luis Gutiérrez por la valoración del tamaño de vía aérea en nuestros pacientes.

Como no destacar el trabajo de Juan Antonio Cordero, bioinformático del Ibis, por la determinación de los polimorfismos, así como el análisis de estos. Henry metodólogo excelente. Mención especial a Raquel Gómez Díaz del servicio de apoyo a las investigaciones Biomédicas SAIBIS, no solo por la recogida de muestras y procesado de estas, sino por su ayuda constructiva en este trabajo, así como su amabilidad y paciencia cuando una cardióloga de preguntaba cosas simples como ¿Qué son los Polimorfismos?

A mi compañera, María Luisa Peña, de la unidad de cardiopatías familiares y compañera en la unidad de imagen cardíaca (durante la realización de la tesis) por su ayuda inestimable y consejos sobre estudios de genética en cardiopatía isquémica.

Y como no a todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio. Gracias por contribuir en la investigación cardiovascular.

Mil Gracias a todos.

## **Abreviaturas y Acrónimos**

AOS: Apnea Obstructiva del Sueño

AIT: Accidente Isquémico Transitorio

DM: Diabetes mellitus

EAPC: European Association of Preventive Cardiology

ECV: Enfermedad Cardiovascular

CC: Circunferencia de la Cintura

CI: Cardiopatía Isquémica

c-LDL: Colesterol Lipoproteínas Baja Densidad

FRCV: Factor de Riesgo Cardiovascular

HTA: Hipertensión arterial

HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IAMCEST: Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST

IAMSEST: Infarto Agudo de Miocardio sin Elevación del Segmento ST

IBiS: Instituto de biomedicina de Sevilla

IC: Insuficiencia Cardíaca

IMC: Índice de Masa Corporal

IQR: Índice Rango Intercuartílico

MET: Equivalente Metabólico (1 met= 3,5ml/O<sub>2</sub>/Kg/min) (representa la cantidad de oxígeno que consume un sujeto promedio en reposo)

MINOCA: infarto de miocardio sin obstrucción coronaria

PPSyRC: Programas de Prevención Secundaria y Rehabilitación Cardíaca

PRS: Score de Riesgo Poligénico

SAIBiS: Servicio de Apoyo a las Investigaciones biomédicas

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SCC: Síndrome Coronario Crónico

SCACEST: Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento ST

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST

SNP: (single-nucleotide polymorphism): Polimorfismo de un solo nucleótido

FRCV: Factor de Riesgo Cardiovascular

RHC: Rehabilitación Cardíaca

TAS: Tensión Arterial Sistólica

TAD: Tensión Arterial Diastólica

TV/FV: Taquicardia Ventricular / Fibrilación Ventricular

## **Resumen**

**Introducción:** La cardiopatía isquémica presenta alta incidencia y mortalidad. Debemos conocer los factores de riesgo no clásicos para su prevención. La genética y la aterosclerosis extracoronaria, no ha demostrado ser útiles para la estratificación inicial del riesgo de cardiopatía isquémica. La apnea obstructiva del sueño (AOS) y la cardiopatía isquémica podrían estar relacionadas.

**Objetivo:** El objetivo de la tesis fue comparar el score de riesgo genético (PRS) para el desarrollo de cardiopatía isquémica, entre un grupo de pacientes que completaron un programa de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca tras presentar un evento coronario (grupo casos) y un grupo control que no había presentado dicho evento, aunque presentaban factores de riesgo clásicos similares. Calculamos si el estilo de vida saludable era más frecuente en los pacientes de bajo riesgo genético. Analizamos si existía diferencia en el tamaño de placa a nivel de arterias carótidas entre el grupo casos y el grupo control. Examinamos el tamaño de las vías aéreas superiores en ambos grupos, y su relación con la AOS. Se realizó un seguimiento a largo plazo en ambos grupos para valorar el desarrollo de nuevos eventos coronarios y los factores relacionados con su aparición.

## **Hipótesis**

1. El score de riesgo genético de cardiopatía isquémica es mayor en individuos con evento coronario que acuden a un programa de rehabilitación cardíaca respecto a individuos con factores de riesgo, pero sin evento isquémico.

2. El grado de calcificación de arterias extracoronarias es más intensa y mayor en pacientes isquémicos respecto a sanos.

3. La anatomía orofaríngea, tamaño vías aéreas superiores es menor en pacientes con apnea obstructiva del sueño y enfermedad coronaria, respecto a pacientes no isquémicos.

**Material y método:** Estudio observacional, analítico, de casos y controles, unicéntrico. Se determinó el PRS al grupo casos, derivados a rehabilitación cardíaca y al grupo control (sanos: valorados en unidad del dolor torácico). También se les realizó tomografía computerizada sin contraste de cuello, para valorar tamaño de placa en arterias carótidas (volumen, densidad, unidades Agatston), así como tamaño de vías aéreas (sección mínima, máxima y volumen). Seguimiento a largo plazo para valorar desarrollo de eventos isquémicos y necesidad de nueva revascularización coronaria.

## **Resultados**

100 pacientes derivados a rehabilitación cardíaca formaron el grupo casos y 25 individuos fueron el grupo control (sin evento cardíaco). El PRS fue mayor con p-valor de 0.018 en el grupo casos respecto al control. El estilo de vida fue saludable en el grupo de bajo riesgo genético (p 0,016). Los pacientes más jóvenes tenían PRS en el quintil de alto riesgo, aunque no significativo (ns) Respecto al sexo las mujeres del grupo casos tenían mayor riesgo genético con p-valor de 0.008. El tamaño de placa calcificada fue mayor en el grupo casos (ns). Respecto al tamaño de vía aérea, éste fue menor en su parámetro volumen, en el grupo casos y menor, aunque sin significación estadística en los pacientes isquémicos con antecedente de AOS.

Respecto al seguimiento de 44 meses, el 5% de los pacientes del grupo casos presentó eventos isquémicos. El grupo control no presentó eventos. No obtuvimos relación significativa con ningún parámetro, aunque el 60% de los pacientes que

presentaron eventos eran diabéticos y tenían peor capacidad funcional en la ergometría de fin de programa con p-valor de 0.053. Además, tenían estilo de vida poco saludable (60%). En el grupo casos, mejoraron de forma significativa la capacidad funcional en METs y tiempo de ejercicio, además el perfil lipídico, al finalizar el programa de rehabilitación cardíaca y prevención secundaria.

## **Conclusiones**

1. El score de riesgo genético para cardiopatía isquémica es mayor en pacientes que acuden a un programa de rehabilitación cardíaca frente a individuos sin cardiopatía isquémica
2. Los pacientes isquémicos con estilo de vida saludable presentan score de riesgo genético bajo
3. Los pacientes que han presentado evento isquémico tienen aterosclerosis carotídeo mayor que los que no lo han presentado, por lo que medirla podría predecir los individuos con mayor riesgo de isquemia coronaria.
4. El estilo de vida saludable se relaciona con menor aterosclerosis carotídea por lo que una adherencia a una vida saludable podría disminuir el riesgo coronario.
5. La apnea obstructiva del sueño y la cardiopatía isquémica están relacionadas, ya que los pacientes con cardiopatía isquémica presentan menor volumen en sus vías aéreas superiores, por lo tanto, tratando factores de riesgo comunes como la obesidad disminuiríamos la incidencia de ambas patologías.

**Palabras Clave:** “cardiopatía isquémica”, “rehabilitación cardíaca”, “prevención secundaria; “enfermedad cardiovascular”, “riesgo genético”, “calcificación carotídea”, “apnea obstructiva del sueño”.

**Key Words:** “myocardial ischemia”, “cardiac rehabilitation”, “secondary prevention”, “cardiovascular disease”, “genetic risk”, “carotid calcification”, “obstructive sleep apnea”

# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....   | 16 |
| <i>1.1 Las enfermedades cardiovasculares</i> .....   | 17 |
| <i>1.2 Cardiopatía isquémica</i> .....   | 19 |
| 1.2.1 Epidemiología .....  | 19 |
| 1.2.2 Definición y presentaciones clínicas .....   | 20 |
| 1.2.2.1 Síndrome coronario crónico.....  | 20 |
| 1.2.2.2 Síndrome coronario agudo con elevación del ST .....                                      | 22 |
| 1.2.2.3 Síndrome coronario agudo sin elevación del ST .....                                      | 23 |
| <i>1.3 Factores de riesgo cardiovascular no modificables</i> .....                               | 23 |
| 1.3.1 Edad y sexo.....   | 23 |
| 1.3.2 Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz .....                              | 25 |
| <i>1.4 Factores de riesgo cardiovascular modificables relacionados con hábitos de vida</i> ..... | 26 |
| 1.4.1 Hábito tabáquico .....   | 26 |
| 1.4.2 Dieta .....  | 26 |
| 1.4.3 Sedentarismo .....   | 28 |
| 1.4.4 Estrés y características de la personalidad.....   | 28 |
| 1.4.5 Exposición medioambiental .....  | 29 |

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| 1.5       | <i>Factores de riesgo cardiovascular modificables (factores fisiológicos y bioquímicos)</i> | 29 |
| 1.5.1     | Hipertensión Arterial   | 29 |
| 1.5.2     | Diabetes Mellitus   | 31 |
| 1.5.3     | Dislipemia  | 32 |
| 1.5.4     | Obesidad  | 33 |
| 1.6       | <i>Riesgo genético y enfermedad coronaria</i>   | 34 |
| 1.7       | <i>Calcificación arterias extracoronarias y riesgo cardiovascular</i>                       | 36 |
| 1.8       | <i>Anatomía orofaríngea y evento coronario</i>  | 38 |
| 1.8.1     | Epidemiología y patogenia   | 38 |
| 1.9       | <i>Los programas de rehabilitación cardíaca y prevención secundaria</i>                     | 42 |
| <b>2.</b> | <b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>  | 44 |
| 2.1       | <i>Hipótesis de trabajo</i>   | 45 |
| 2.2       | <i>Objetivos primarios</i>  | 46 |
| 2.3       | <i>Objetivos secundarios</i>  | 47 |
| <b>3.</b> | <b>MATERIALES Y MÉTODO</b>  | 48 |
| 3.1       | <i>Diseño y población de estudio</i>  | 49 |
| 3.2       | <i>Protocolo del estudio</i>  | 53 |
| 3.3       | <i>Definición de variables</i>  | 58 |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 3.4       | <i>Muestra sanguínea para analizar polimorfismos.....</i>  | 61        |
| 3.5       | <i>Tomografía axial computerizada sin contraste de cuello, para realizar valoración de calcificación de arterias carótidas y Tamaño de vías aéreas ..</i>                                  | 64        |
| 3.6       | <i>Valoración tamaño vías aéreas: protocolo de reconstrucción y análisis de imágenes .....</i>   | 65        |
| 3.7       | <i>Análisis de datos .....</i>   | 68        |
| 3.8       | <i>Principios éticos .....</i>   | 70        |
| <b>4.</b> | <b>RESULTADOS .....</b>  | <b>72</b> |
| 4.1       | Población del estudio .....  | 73        |
| 4.2       | Estudio descriptivo .....  | 75        |
| 4.3       | Score de riesgo poligénico .....   | 79        |
| 4.4       | Relación estilo de vida cardiosaludable y score de riesgo poligénico.  | 82        |
| 4.5       | Score de riesgo poligénico y factores de riesgo cardiovascular no modificables .....   | 84        |
| 4.6       | FRCV modificables, cardiopatía isquémica previa y PRS .....  | 87        |
| 4.7       | TAC cuello sin contraste para valoración del calcio depositado en arterias carótidas (común e interna, derecha e izquierda) así como volumen total, masa y unidades Agatston totales)..... | 89        |
| 4.8       | Valoración tamaño vías aéreas en grupo casos (RHC) y controles ....  | 93        |
| 4.9       | Tiempo de seguimiento y eventos cardiovasculares a largo plazo.....  | 99        |

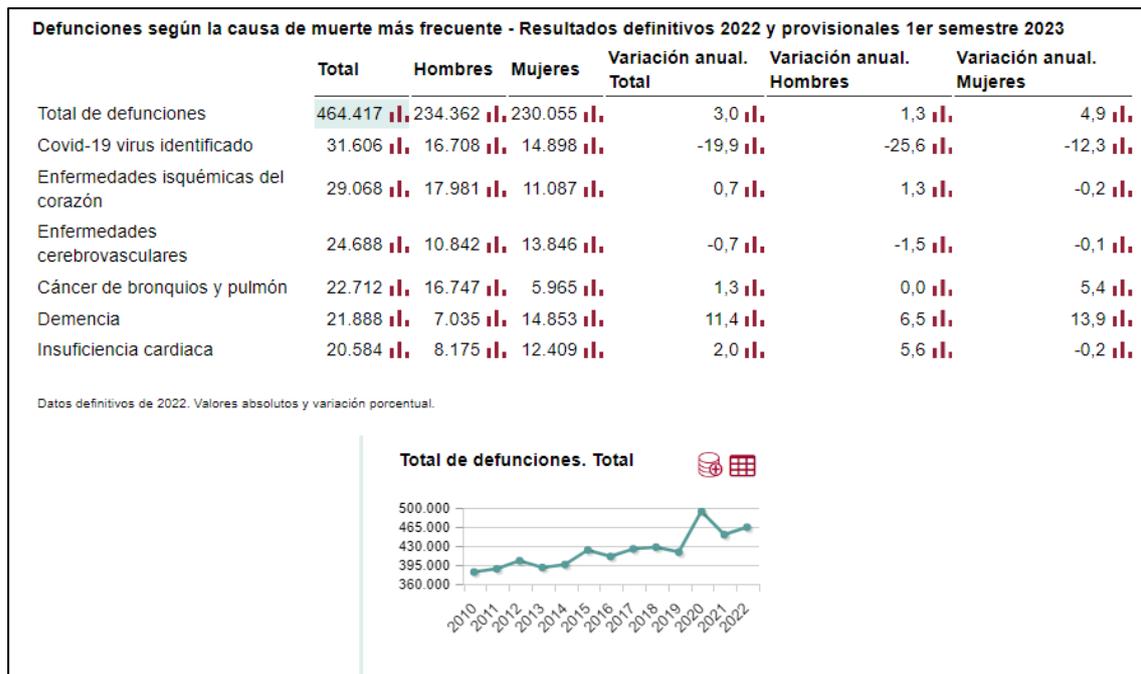
|      |   |     |
|------|---|-----|
| 4.10 | Comportamiento de variables antes y después del programa de RHC | 103 |
| 5    | <b>DISCUSIÓN</b>  | 106 |
| 6    | <b>CONCLUSIONES</b>   | 117 |
| 7    | <b>ANEXOS</b>   | 121 |
|      | 7.1 Ejemplo cálculo score de riesgo genético                    |     |
|      | 7.2 Aceptación por el comité de ética                           |     |
|      | 7.3 Consentimiento informado al paciente                        |     |
| 8    | <b>BIBLIOGRAFÍA</b>   | 125 |

# **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo responsables de una gran morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Su prevalencia no ha dejado de incrementarse en los últimos años, debido al envejecimiento de la población y a la mejora en los tratamientos aplicados, consecuencia de haber logrado una mayor supervivencia en general. Aun así, la enfermedad cardiovascular es responsable de la mortalidad de más de 4 millones de personas en Europa cada año (1). En Estados Unidos la enfermedad cardiovascular fue la causa de muerte en 874,613 habitantes en 2019, siendo mayor a la mortalidad por cáncer (2).

En España, según el Instituto Nacional de Estadística (3), como podemos ver en la [figura 1](#), el 27,1% de las defunciones en el año 2022 se debieron a enfermedades del sistema circulatorio (el 25,8% a tumores y 11,5% a enfermedades del sistema circulatorio). Aumentó la mortalidad un 20,5% respecto al año previo a la pandemia, debido principalmente a enfermedades hipertensivas y diabetes.



*Figura 1. Causas más frecuentes de defunciones en España en el año 2022 y provisionales primer semestre 2023, variaciones respecto a años previos. Extraído de: Instituto Nacional de Estadística. (INE) Defunciones según causa de muerte. Últimos datos. Disponible en <http://www.ine.es/uc/b9BHM5zj>.*

Las enfermedades cardiovasculares son el grupo de enfermedades que representan el coste sanitario más elevado en la sanidad europea, representando en 2016, el 16% del gasto en los países europeos con altos ingresos (4), siendo en estos, cuatro veces más que en los países con ingresos medios.

## 1.2 La Cardiopatía Isquémica

### 1.2.1 Epidemiología

La enfermedad cardiovascular más común es la cardiopatía isquémica y su principal causa, la aterosclerosis.

En España más del 28% del total de defunciones se deben a enfermedad cardiovascular, a pesar de que desde 1980 hasta 2017 se ha constatado un descenso en algo más de la mitad en la mortalidad por cardiopatía isquémica. Pero, aun así, ha sido en 2022 (3) como podemos ver en la [figura 1](#), la mayor causa de morbilidad y mortalidad tras la infección por SARS-CoV-2.

En lo que respecta a Andalucía, las tasas ajustadas por edad, de mortalidad por cardiopatía isquémica son mayores que en el resto de España, con una diferencia más acusada en mujeres ((Razón de Tasas (RT) Andalucía/Resto de España) 1.45) que en hombres (RT 1.24) (5)

Con el envejecimiento de la población, se espera un aumento en el número de casos en los próximos años, por ello su prevención es un elemento importante en las políticas sanitarias.

## **1.2.2 Definición y presentaciones clínicas**

La enfermedad coronaria es un proceso patológico caracterizado por la acumulación de placa aterosclerótica obstructiva o no, en las arterias epicárdicas. La naturaleza de la enfermedad es dinámica, pudiendo presentar periodos largos de estabilidad y teniendo un comportamiento crónico, aunque progresivo y en ocasiones desestabilizándose, generalmente debido a un evento aterotrombótico agudo, el cual es causado por la rotura o erosión de la placa. Además de crónica, es progresiva, y por lo tanto grave, incluso durante periodos aparentemente silentes.

La enfermedad coronaria tiene distintas presentaciones clínicas, categorizándose como síndromes coronarios agudos (SCA) o síndromes coronarios crónicos (SCC).

### **1.2.2.1 Síndrome coronario crónico**

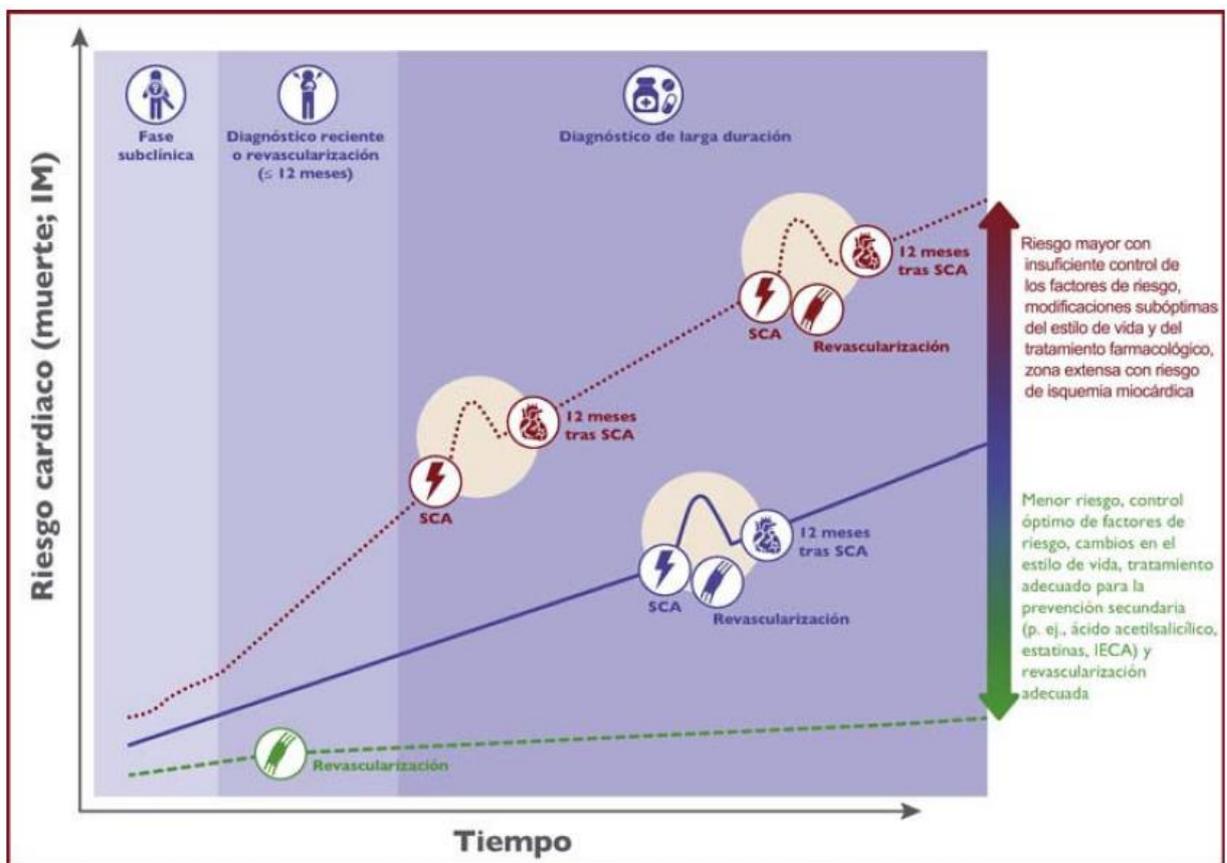
Los espectros clínicos más frecuentes en pacientes con SCC sospechada o establecida se representan en la [figura 2](#) y son los siguientes:

- a) pacientes con síntomas de angina estable o disnea
- b) pacientes con un nuevo episodio de insuficiencia cardíaca (IC) o disfunción del ventrículo izquierdo y sospecha de enfermedad coronaria
- c) pacientes con síntomas estables menos de 1 año tras un SCA o sometidos recientemente a revascularización

d) pacientes tras más de 1 año o después del diagnóstico inicial o revascularización

e) pacientes con angina y sospecha de enfermedad vasoespástica o microvascular

f) asintomáticos en los que se detecta una enfermedad coronaria durante el cribado



*Figura 2. Esquema de la historia natural de los síndromes coronarios agudos. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; SCA: Síndrome Coronario Agudo; SCC: Síndrome Coronario Crónico. Rev Esp Cardiol. 2020;73(6): 495.e1-495.e61*

Cuando se produce una desestabilización aguda en dichos contextos, estamos ante un SCA. El riesgo puede aumentar como consecuencia de la falta de control de los factores de riesgo cardiovascular, insuficientes modificaciones en el estilo de vida, tener un tratamiento farmacológico o revascularización no óptimas.

El manejo de estos pacientes, en función del contexto clínico, descrito en párrafos anteriores, se especifica en las guías de práctica clínica de la sociedad europea de cardiología (6).

#### **1.2.2.2 Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST**

Se habla de infarto agudo de miocardio (IAM) cuando existe daño miocárdico, definido como elevación de troponinas cardíacas por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y además hay necrosis con clínica sugestiva de isquemia miocárdica. Los pacientes que presentan infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) en al menos dos derivaciones contiguas, precisan reperusión inmediata (7) y generalmente son producidos por enfermedad aterosclerótica, pero puede ocurrir sin obstrucción coronaria (Infarto de miocardio sin obstrucción coronaria: MINOCA).

La incidencia de IAMCEST está disminuyendo (8) y afecta generalmente a pacientes más jóvenes y sobre todo varones (9).

### **1.2.2.3 Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST**

Puede presentarse como IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST), o sin daño miocárdico, pero con isquemia: angina inestable (AI).

Respecto a su epidemiología, el porcentaje de pacientes en los registros ha aumentado debido a la mayor precisión en diagnóstico del IAMSEST (7) Como consecuencia de la actualización en las guías de práctica clínica (10), se ha llevado a cabo el uso precoz de la angiografía, antes de las 72 horas del ingreso, obteniendo así una disminución de la mortalidad a los 6 meses del 17,2 al 6.3% (11).

## **1.3 Factores de riesgo cardiovascular no modificables**

### **1.3.1 Edad y sexo**

La edad es el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Las mujeres menores de 50 años y los hombres menores de 40 presentan, casi siempre, bajo riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque algunos, pueden tener factores de riesgo modificables que aumenten el riesgo.

A mayor edad, es decir, las mujeres mayores de 75 años y los hombres mayores de 65 años presentan alto riesgo de presentar enfermedad coronaria a los 10 años. La evaluación sistemática de riesgo cardiovascular en varones mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 sin otros factores de riesgo cardiovascular conocidos no es rentable para reducir eventos vasculares futuros (figura 3). Aunque se recomienda reevaluar a los 5 años con nivel de recomendación C, clase IIb (12).

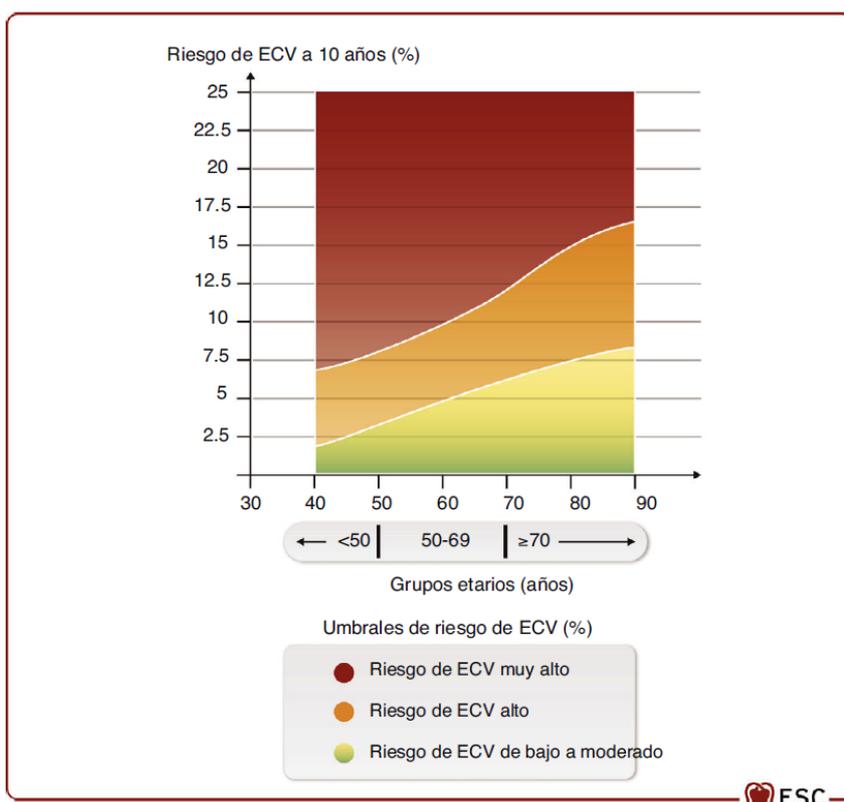


Figura 3. Representación del aumento de los umbrales de riesgo cardiovascular por grupos de edad. ECV: Enfermedad Cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2022;75(5): 429.e1–429.e104

Según el instituto nacional de estadística (INE) del 2022 las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de mortalidad femenina

(261,9 muertes por 100.000), siendo la segunda en varones (242,1) (3). Las mujeres han estado infrarrepresentadas en los estudios sobre morbilidad y discapacidad de la cardiopatía isquémica, por lo que el conocimiento sobre la evolución de la enfermedad es menor (13).

La fisiopatología generalmente es diferente al hombre, con mayor incidencia de Infarto de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas (Myocardial Infarction with non-obstructive coronary arteries: MINOCA)(14) . Además, la presentación clínica suele ser atípica, sobre todo en mujeres jóvenes. Se suma una baja percepción por parte de la mujer, de que puede tener un infarto lo que supone un retraso en la asistencia sanitaria y por ello en ocasiones demora en realizar coronariografía y teniendo peor evolución el síndrome coronario agudo en estos casos(15).

### **1.3.2 Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz**

Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura son una información sencilla que permite evaluar el riesgo de cardiopatía isquémica, en personas que los presentan(16), siendo factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad cardiovascular futura. Reclasificando a un modesto aumento de riesgo en los pacientes de riesgo moderado.

Considerándose este factor cuando el individuo presenta un familiar de primer grado masculino con antecedente de cardiopatía isquémica antes de los 55 años o femenino antes de los 65 años.

## **1.4 Factores de riesgo cardiovascular modificables relacionados con hábitos de vida**

### **1.4.1 Hábito tabáquico**

El tabaquismo produce el 50% de todas las muertes evitables en fumadores, la mitad de ellas por enfermedad aterosclerótica. Los fumadores menores de 50 años tienen multiplicado por 5 veces el riesgo cardiovascular, respecto a los no fumadores (17), siendo más perjudicial para las mujeres. Tras la tensión arterial sistólica elevada, es el principal factor de años de vida ajustados por discapacidad (18). El tabaquismo pasivo, también aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular (19).

### **1.4.2 Dieta**

Se ha demostrado que la adherencia a la dieta mediterránea disminuye la mortalidad cardiovascular en un 10% (20). Esta dieta incluye consumo elevado de frutas, verduras, legumbres, aceite de oliva, productos integrales, pescado, con bajo consumo de carne roja y de ácidos grasos saturados.

Las características de una dieta saludable se especifican en la [tabla 1](#).

|  |
|--|
| Adoptar un patrón alimentario basado en productos vegetales en lugar de animales   |
| Los ácidos grasos saturados deben representar menos del 10% de la ingesta energética total sustituyéndolos por AGP, AGM y carbohidratos de cereales integrales |
| Se debe minimizar los ácidos grasos insaturados trans, y ninguno debe provenir de alimentos procesados   |
| Consumo total de sal < 5 g/día   |
| 30-45 g de fibra al día, preferiblemente de granos integrales  |
| ≥200 g de fruta al día (≥2-3 raciones)   |
| ≥200 g de verduras al día (≥ 2-3 raciones)   |
| Se debe reducir el consumo de carne roja a un máximo de 350-500 g a la semana, especialmente de carne roja procesada   |
| Se recomienda el consumo de pescado 1-2 veces por semana, en especial pescado graso  |
| 30 g diarios de frutos secos sin sal   |
| El consumo de alcohol debe estar limitado a 100g a la semana   |
| Se debe desaconsejar las bebidas azucaradas, como los refrescos y los zumos  |

AGM: ácidos grasos monoinsaturados; AGP: ácidos grasos poliinsaturados.

©ESC 2021

*Tabla 1* Características de una dieta saludable. Guías ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2022; 75(5):429e1-429.e104

### **1.4.3 Sedentarismo**

El hábito sedentario se asocia con mayor riesgo de enfermedades crónicas y mortalidad (21). La realización de solo 15 minutos diarios, de actividad física de baja intensidad, en personas no activas, son beneficiosas.

Se ha demostrado que la actividad física consigue controlar otros factores de riesgo cardiovascular, reduciendo el riesgo de mortalidad, sobre todo en los individuos más sedentarios.

### **1.4.4 Estrés y Características de Personalidad**

El estrés psicosocial (ya sea por estresores como acontecimientos vitales importantes, o síntomas de trastornos mentales) se asocia con desarrollo y progresión de Enfermedad Aterosclerótica, de forma independiente. En las guías de práctica clínica de la sociedad europea de cardiología de prevención cardiovascular (22), se establece con indicación clase IIa y Nivel de recomendación B, evaluar los estresores psicológicos y los síntomas de estrés ya que estos modifican el riesgo de Enfermedad cardiovascular (23).

Tras un evento cardíaco, la prevalencia de síntomas depresivos subclínicos puede alcanzar hasta un 40%, presentando depresión mayor clínica un 15-30%. Si no se trata puede empeorar el pronóstico tras el evento cardíaco, al comprometer la adherencia al tratamiento cardiológico. La Depresión Mayor es un factor de riesgo independiente y es considerada un factor a la hora de estratificar el grupo de riesgo en los programas de rehabilitación cardíaca.

Los rasgos de personalidad también son factor de riesgo, como el patrón de conducta tipo A (agresividad). El tipo D (inhibición social) afecta a la morbimortalidad cardíaca (24) .

### **1.4.5 Exposición medioambiental**

La mayoría de los estudios de cohortes realizados vinculan la contaminación atmosférica a largo plazo con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria mortal, no mortal y con aterosclerosis subclínica. La reducción de partículas de 2,5  $\mu\text{m}$ , mejora la trombosis, inflamación y estrés oxidativo, disminuyendo la mortalidad por cardiopatía isquémica (25).

## **1.5 Factores de riesgo cardiovascular modificables**

**(factores fisiológicos y bioquímicos)**

### **1.5.1 Hipertensión arterial**

Se define hipertensión arterial (HTA) como valores repetidos de lectura en consulta de presión arterial sistólica  $\geq 140\text{mmHg}$  y/o  $\geq 90\text{mmHg}$  para la presión arterial diastólica (26), como podemos observar en la tabla 2.

| Category                                     | Systolic (mmHg) |        | Diastolic (mmHg) |
|--|-----------------|--------|------------------|
| Optimal                                      | <120            | and    | <80              |
| Normal                                       | 120-129         | and    | 80-84            |
| High-normal                                  | 130-139         | and/or | 85-89            |
| Grade 1 hypertension                         | 140-159         | and/or | 90-99            |
| Grade 2 hypertension                         | 160-179         | and/or | 100-109          |
| Grade 3 hypertension                         | ≥180            | and/or | ≥110             |
| Isolated systolic hypertension <sup>a</sup>  | ≥140            | and    | <90              |
| Isolated diastolic hypertension <sup>a</sup> | <140            | and    | ≥90              |

*Tabla 2 Clasificación de tensión arterial en consulta y definición de grados de hipertensión. <sup>a</sup> hipertensión sistólica o diastólica aislada. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Disponible en [www.jhypertension.com](http://www.jhypertension.com)*

Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la tensión arterial elevada es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial de miembros inferiores, insuficiencia renal crónica y fibrilación auricular. El riesgo de muerte por EC o ictus aumenta de forma lineal a partir de cifras de tensión arterial sistólica (TAS) de 90mmHg y 75mmHg de tensión arterial diastólica (TAD).

Causa 9,4 millones de muertes en el mundo y es responsable del 7% del total de años de vida ajustados por discapacidad (27). Es una de las principales causas evitables de morbilidad y mortalidad prematuras. Su prevalencia es de 30-45% en adultos, aumentando con la edad, hasta más del 60% en mayores de 60 años.

Para el control de la HTA es necesario mantener valores < 140/80 mmhg, mejor si en rango de 120 a 129mmHg de TAS, con cifras algo más elevadas en ancianos y pacientes frágiles (140-160mmhg) (26).

A pesar de la eficacia demostrada de fármacos, el porcentaje de control de los pacientes es muy bajo, uno de cada tres hipertensos logra cifras < 140/90mmhg. Bien existe inercia terapéutica, falta de adherencia al tratamiento, o ambas causas.

### **1.5.2 Diabetes mellitus**

Es un factor de riesgo independiente de enfermedad aterosclerótica, duplicando dicho riesgo (28) Las mujeres con diabetes mellitus (DM) tipo 2 tienen más riesgo de ictus (29).

Los pacientes con DM suelen asociar otros factores de riesgo cardiovascular como dislipemia e hipertensión. Por ello la consecución de objetivos de tensión arterial y colesterol de baja densidad (LDL) es muy importante.

La prevalencia de DM en el mundo está aumentando, siendo del 10% en China e India, debido a la adquisición de hábitos de vida occidentales. Se predice que para el año 2045, 700 millones de personas serán diabéticas tipo 2(30), lo que supone un aumento de muerte prematura por enfermedad cardiovascular.

Se recomienda en las guías europeas de prevención cardiovascular (22) (indicación IIa, recomendación B), evitar hipoglucemias y ganancia de peso excesiva, así como tratamiento con agonista de glicoproteína-1 (aGLP-1) o Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), en pacientes con DM2 y enfermedad

coronaria por reducción del riesgo cardiovascular y eventos cardiorrenales de forma independiente al control de la hemoglobina glicosilada (Hb1AC) (indicación IA).

Las incidencias cardiológicas no mortales en pacientes diabéticos, durante la realización de un programa de rehabilitación cardíaca y prevención secundaria (PPSyRC) tras presentar un síndrome coronario agudo, comparado con pacientes no diabéticos (31), son mayores, por lo que se estima que presentar diabetes mellitus Mellitus pudiera ser un factor predictor de riesgo en los grupos de rehabilitación cardíaca.

### **1.5.3 Dislipemia**

Está claramente demostrada la relación causal de las lipoproteínas de alta densidad (cLDL) y otras lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, con el desarrollo de EA (32).

El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) está en relación inversa con el riesgo cardiovascular. Generalmente aumenta al realizar ejercicio físico y con la pérdida de peso Las guías europeas de dislipemias (33) 2019 hacen hincapié en el control de cifras de cLDL y no HDL.

Hay que tener en cuenta que el SCORE2 (34) (Systematic Coronary Risk Estimación 2) que estima el riesgo a 10 años de ECV mortal y no mortal (ictus, infarto de miocardio, no pueden aplicarse a pacientes con hipercolesterolemia familiar.

El objetivo terapéutico de cLDL para pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida es de 55mg/dl y si han tenido ya un evento cardíaco, se puede considerar < 40mg/dl (22).

El aumento de lipoproteína a (Lp (a)) se asocia con mayor riesgo ECV (35). Generalmente valores superiores a 50mg/dl.

### 1.5.4 Obesidad

El índice de masa corporal (IMC), medido como peso en kg, dividido por el cuadrado de la estatura (medida en metros) ha aumentado en todo el mundo, desde 1975 se ha triplicado(36) . Según la organización mundial de la salud (OMS) en 2016 el 39% de los adultos mayores de 18 años tenían sobrepeso siendo obesos el 13%.

Existe obesidad cuando el IMC es  $\geq 30$ . En la [tabla 3](#) se expresan los diferentes tipos de obesidad en función del este parámetro.

| Adults (>18 years of age) | Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) |
|---------------------------|--------------------------------------|
| Underweight               | <18.5                                |
| Normal                    | 18.5–24.9                            |
| Overweight                | 25.0–29.9                            |
| Obese                     | $\geq 30.0$                          |
| Class 1                   | 30.0–34.9                            |
| Class 2                   | 35.0–39.9                            |
| Class 3                   | $\geq 40.0$                          |

© ESC 2021

*Tabla 3 World Health Organization classification of body weight according to body mass index in adults. Available on the European Heart Journal (2021) supplementary material. 00, 1-21. doi:10.1093/eurheartj/ehab484*

El IMC y la circunferencia de la cintura (CC) se asocian con enfermedad aterosclerótica y DM tipo 2 (37). Se recomienda  $CC \leq 94\text{cm}$  en varones y  $\leq 80\text{cm}$  en mujeres.

La obesidad infantil ( $>2$  desviaciones típicas por encima de la mediada establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS, se asocia a mayor probabilidad de obesidad, muerte prematura y discapacidad en la edad adulta. Además de otras enfermedades, respiratorias, hipertensión, resistencia al insulina y efectos psicológicos (38).

## **1.6 Riesgo genético y enfermedad coronaria**

Los factores genéticos y el estilo de vida son los responsables claves en el desarrollo de enfermedad coronaria. El patrón familiar en el riesgo de enfermedad coronaria se describió por primera vez en 1938 (39), siendo posteriormente confirmado en estudios a gran escala, con participación de gemelos y cohortes prospectivas (40). Se han identificado más de 50 loci independientes asociados con el riesgo de enfermedad coronaria(41). Estos alelos de riesgo, cuando se agregan en una puntuación de riesgo poligénico, predicen la incidencia de eventos coronarios y nos dan una medida cuantitativa sobre la susceptibilidad genética individual (42).

El componente genético de la enfermedad coronaria es conocido, pero no se utiliza en la actualidad desde el punto de vista de prevención, se podrían aplicar con el uso de las puntuaciones de riesgo poligénicas. No existe consenso sobre que polimorfismos de un único nucleótido o que genes se deben emplear en la enfermedad

coronaria ni que puntuaciones de riesgo específica emplear. Se necesitan más estudios para mejorar la predicción, en ambos sexos (43). El uso de las escalas de riesgo poligénicos en prevención secundaria precisa, en la actualidad, de mayor evidencia para el empleo sistemático (44) en dichos pacientes.

La identificación de personas con mayor riesgo de enfermedad coronaria, preferiblemente antes de su aparición es una necesidad de salud pública, debido a su prevalencia y morbimortalidad. En el artículo publicado en "nature medicine" (45) en julio 2023 desarrollan una puntuación poligénica nueva y mejorada denominada GPSMult, la cual incorpora datos de asociación de todo el genoma en cinco ancestros para enfermedad coronaria, identificando al 20% de la población con riesgo tres veces mayor en los individuos de alto riesgo (pertenecientes al quintil más alto).

Se ha empleado el score de riesgo poligénico para cuantificar riesgo genético de enfermedad coronaria en cohortes de 55.685 individuos (46). En dicho estudio se observó que el riesgo de eventos coronarios fue 91% mayor en participantes que pertenecían al quintil alto del score), comparado con aquellos de bajo riesgo. En dicho estudio se realizó el análisis de 50 polimorfismos asociados con enfermedad coronaria. Identificaron el riesgo individual de cada participante, el número de alelos en riesgo de cada polimorfismo se multiplicó por una estimación de riesgo ponderado (logaritmo natural del odds ratio publicado) para cada variante genética.

Un estilo de vida saludable, consistente en no fumar, evitar la obesidad, realizar actividad física regular y seguir una dieta saludable, disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares (47).

El riesgo genético puede ser atenuado por un estilo de vida saludable (46). En el estudio de Khera et al, se demostró que el riesgo genético y el estilo de vida

eran factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedad coronaria y los participantes con alto riesgo genético, pero estilo de vida saludable tenían un 50% de menor riesgo relativo que los pacientes con estilo de vida no saludable.

## **1.7 Calcificación arterias extracoronarias y riesgo cardiovascular**

La aterosclerosis es la principal causa de enfermedad cardiovascular, siendo la responsable de morbilidad y mortalidad de la misma (48) .

El score de riesgo de eventos cardiovasculares mediante la valoración del calcio en arterias coronarias ha sido demostrado. A mayor valor de calcificación en el score de Agatston, mayor riesgo (49).

La evidencia actual sobre la importancia pronóstica de la calcificación extracoronaria, sobre todo el valor añadido a la calcificación coronaria es limitado. Hay estudios (50) que han evaluado el espesor de la íntima-media carotídea, así como la calcificación aórtica, en relación con el riesgo de enfermedad cardiovascular, demostrando incremento en la predicción del riesgo de evento cardiovascular más allá de las imágenes de la calcificación en arterias coronarias. La determinación de placas carotídeas puede reclasificar el riesgo de EC, sobre todo en pacientes con riesgo intermedio (51).

Los depósitos de calcio en arterias extracoronarias, pueden ser un marcador relacionado con la incidencia y también con el pronóstico de los pacientes con

cardiopatía isquémica (52) relacionado con la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardíaca.

Nos podría añadir información respecto al score de riesgo de mortalidad cardiovascular, en función de la carga de aterosclerosis en arterias no coronarias.

Las guías europeas de práctica clínica (22) , recomiendan con clase de recomendación IIb y Nivel B, la puntuación del calcio coronario y la detección de placas por ecografía carotídea como alternativa cuando la puntuación de calcio coronario no es posible.

| Recomendaciones  | Clase <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
|--|--------------------|--------------------|
| Los síntomas de estrés y los estresores psicológicos modifican el riesgo de ECV. Se debe considerar una evaluación de estos estresores <sup>100-102</sup>  | IIa                | B                  |
| La puntuación de CAC se puede considerar para mejorar la clasificación del riesgo en los umbrales de tratamiento. La detección de placas por ecografía carotídea es una alternativa cuando la puntuación de CAC no es posible <sup>103,104</sup>                     | IIb                | B                  |
| Se debe considerar la multiplicación del RR calculado por RR para subgrupos étnicos específicos <sup>105</sup>   | IIa                | B                  |
| No se recomienda la recopilación sistemática de otros modificadores tales como puntuaciones de riesgo genéticas, biomarcadores en sangre u orina, pruebas vasculares o de imagen (más allá de la puntuación de CAC o la detección de placas por ecografía carotídea) | III                | B                  |

CAC: calcio coronario; ECV: enfermedad cardiovascular; RR: riesgo relativo.  
<sup>a</sup> Clase de recomendación.  
<sup>b</sup> Nivel de evidencia.

©ESC 2021

*Tabla 4 Recomendaciones sobre modificadores del riesgo ECV Guías ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2022; 75(5):429e1-429.e104*

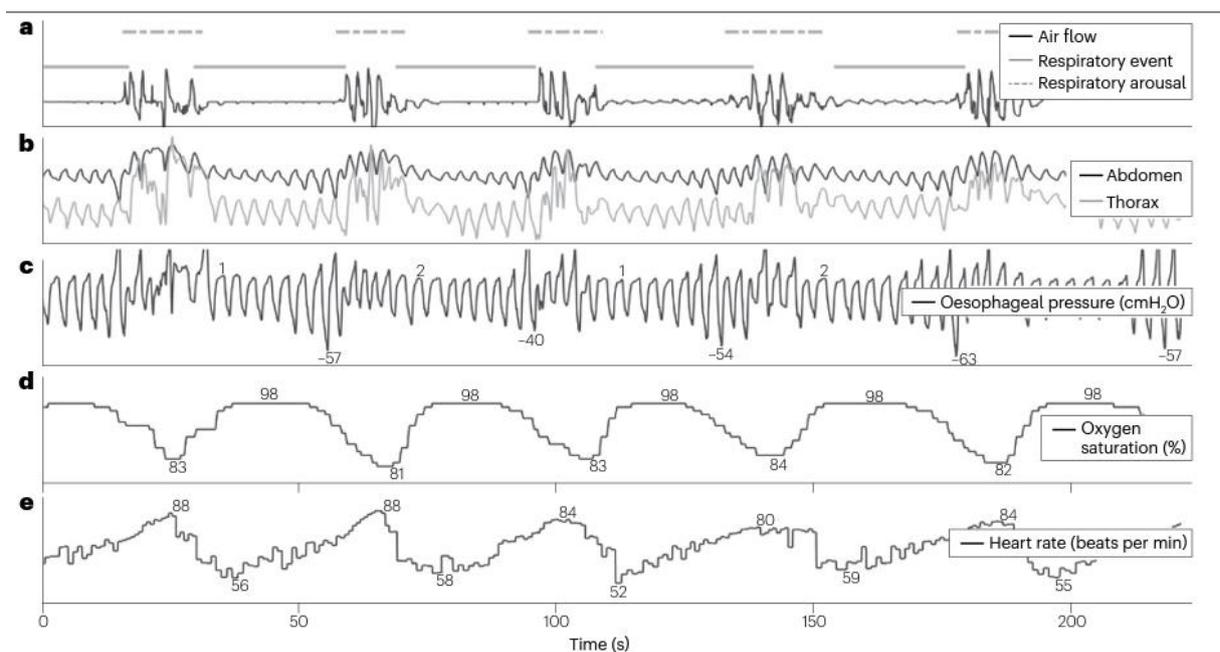
La utilidad de técnicas de imagen más allá de valorar aterosclerosis en arterias coronarias y placa aterosclerótica en otros vasos nos permitirá establecer con mayor precisión el riesgo de enfermedad cardiovascular en un futuro.

## **1.8 Anatomía orofaríngea y evento coronario**

### **1.8.1 Epidemiología y patogenia**

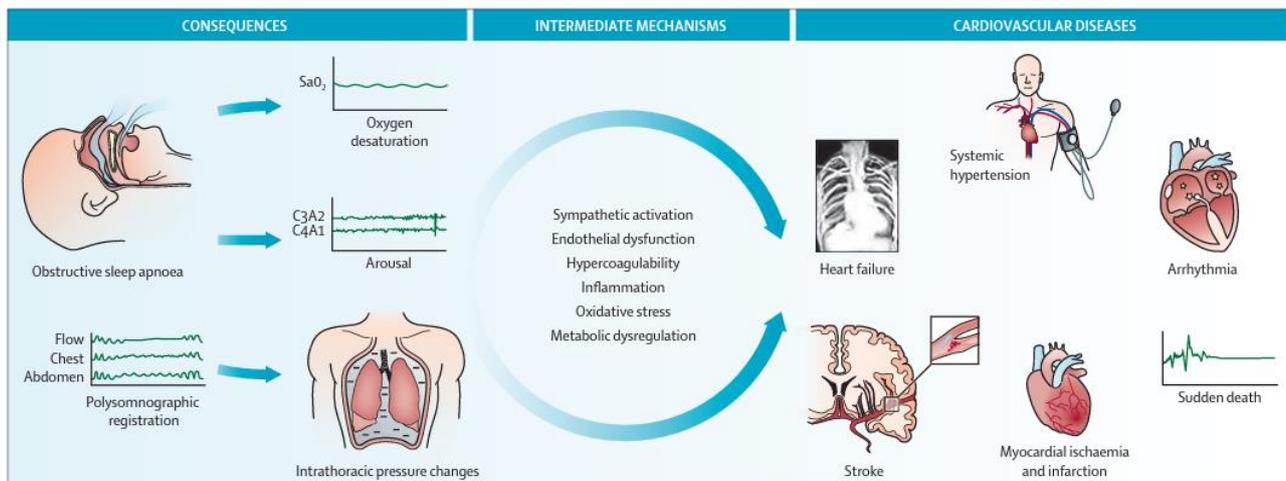
La apnea obstructiva del sueño (AOS), es una patología común que afecta al 3-7% de la población de edad media y su prevalencia aumenta con la edad (53)

Dichas pausas, apneas o hipopneas, tienen como consecuencias inmediatas la producción de desaturaciones y resaturaciones de oxígeno, cambios de la presión intratorácica y microdespertares frecuentes ([figura 4](#)).



*Figura 4: Obstrucciones frecuentes parciales o completas de las vías aéreas (a), acompañadas de movimientos desfasados de las vías respiratorias, el tórax y el abdomen (b). Estos eventos respiratorios provocan caídas intermitentes en la saturación de oxígeno (d), despertares del sueño (a) y aumentos repentinos de frecuencia cardíaca (e) Nature reviews cardiology, 20, august 2023; 560-573. Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00846-6>.*

Estos tres mecanismos desencadenan una cascada de alteraciones intermedias consistentes en un incremento de la actividad simpática, el aumento del estrés oxidativo y la creación de un estado proinflamatorio.



**Figure: Obstructive sleep apnoea consequences and intermediate mechanisms that potentially contribute to risk of cardiovascular disease**  
 The events associated with collapse of the upper airway lead to brain arousal, intrathoracic pressure changes, and hypoxaemia and reoxygenation. Several intermediate mechanisms link obstructive sleep apnoea with the initiation and progression of cardiovascular diseases. SaO<sub>2</sub>=oxygen saturation. C3A2 and C4A1=electroencephalographic channels.

*Figura 5 Obstructive sleep apnea consequences and intermediate mechanisms that potentially contribute to risk of cardiovascular disease. Lancet Respir Med 2013; 1:61-72*

La medición de la presión de cierre durante el sueño ha demostrado que la mayoría de las personas con AOS tienen vías respiratorias superiores anatómicamente pequeñas (54).

Es un trastorno heterogéneo, debido a oclusión intermitente y repetitiva de la vía aérea superior durante el sueño, puede originarse debido a anomalías estructurales del tracto respiratorio superior, así como por la obesidad.

Por ello es un problema importante de salud pública, ya que es responsable de desarrollo de eventos cardiovasculares, empeoramiento de calidad de vida y provoca, debido a somnolencia diurna, accidentes de tráfico. Solo el 10% de los que la presentan son diagnosticadas y tratadas.

Existen estudios epidemiológicos y longitudinales que muestran una morbimortalidad de origen cardiovascular mayor en pacientes con AOS grave no tratados que en los tratados con los dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratoria (CPAP) y los que no padecían AOS grave (55).

Por lo tanto, hay evidencia de que la AOS se relaciona con riesgo cardiovascular. Estudios observacionales la han relacionado como factor de riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y arritmias, incluyendo especialmente la fibrilación auricular. Dentro de las consecuencias cardiovasculares puede producir hipertensión arterial rebelde al tratamiento médico. Además, puede producir accidente cerebrovascular y muerte súbita.

El riesgo cardiovascular varía con la edad, el sexo y el perfil de síntomas, así como la gravedad de la alteración fisiológica relacionada con la AOS. Hay estudios que demuestran que en varones con AOS grave no tratados, el riesgo de la incidencia de eventos cardiovasculares fatales era 2,9 veces mayor y 3,2 veces mayor en caso de eventos cardiovasculares no fatales, en comparación con grupo control (56).

## 1.9 Los programas de rehabilitación cardíaca y

### prevención secundaria

Las guías de práctica clínica (22) europeas sobre prevención cardiovascular 2021, recomiendan la participación en un Programa de Rehabilitación Cardíaca y Prevención Secundaria (PPSyRC), supervisado, estructurado, integral y multidisciplinar de todos los pacientes que han sufrido un evento cardiovascular, revascularización coronaria y aquellos con insuficiencia cardíaca (IC) (especialmente con fracción de eyección reducida, con nivel de evidencia A y clase de recomendación I (tabla 5).

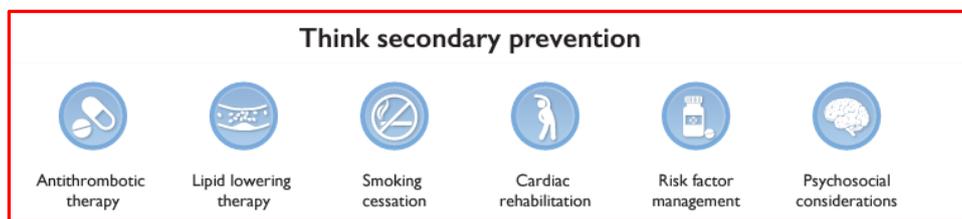
| Recomendaciones sobre rehabilitación cardíaca   |                    |                    |
|---|--------------------|--------------------|
| Recomendaciones   | Clase <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
| Se recomienda la participación en un programa de RC supervisado médicamente, estructurado, integral y multidisciplinar de todos los pacientes que han sufrido un evento CV o revascularización coronaria y aquellos con IC (especialmente IC-Fer) <sup>638-642</sup>  | I                  | A                  |
| Se deben considerar métodos para incrementar la derivación a RC y prevención (p. ej., recordatorios electrónicos o derivaciones automáticas, derivaciones e interconsultas, seguimiento estructurado por profesionales de enfermería o sanitarios e inicio temprano del programa tras el alta) <sup>643-646</sup> | IIa                | B                  |
| La RC con programas domiciliarios, la telemedicina y las intervenciones con dispositivos móviles de salud pueden incrementar la participación de los pacientes y la adherencia a largo plazo a los hábitos saludables <sup>647,648</sup>  | IIb                | B                  |

EA: enfermedad aterosclerótica; IC: insuficiencia cardíaca; IC-Fer: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; RC: rehabilitación cardíaca.  
<sup>a</sup>Clase de recomendación.  
<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

©ESC 2021

*Tabla 5* Recomendaciones sobre rehabilitación cardíaca. Guías ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2022; 75(5):429e1-429.e104

Los programas de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca incluyen intervención multidisciplinar, programando ejercicio físico individualizado, educación en salud, modificación de factores de riesgo cardiovascular, asesoramiento nutricional, consejo laboral y psicosocial. Han demostrado disminuir hospitalizaciones, infartos de miocardio y mortalidad cardiovascular (57). Se ha demostrado que la rehabilitación cardíaca es coste-efectiva (58).



*Figura 6 Medidas de prevención secundaria. Mejora estilo de vida, optimización tratamiento médico y rehabilitación cardíaca, así como factores psicosociales. European Heart Journal (2023) 00, 1–107 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>*

La European Association of Preventive Cardiology (EAPC) en 2020, propuso unos estándares mínimos y óptimos para la mejora de la prevención secundaria con los programas de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca en Europa (59), estableciendo indicadores de calidad, con el objetivo de mejorar la prevención cardíaca y por ello la salud cardiovascular. Se promueve para ello, la acreditación de los centros de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca de los miembros de la sociedad europea de cardiología. Consiguiendo así unos programas de rehabilitación cardíaca homogéneos y de mayor calidad.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **2.1 Hipótesis de trabajo**

La hipótesis de este trabajo surge tras una búsqueda exhaustiva, como se pone de manifiesto en la introducción redactada anteriormente, de factores de riesgo cardiovascular que influyen en el desarrollo de eventos cardiovasculares.

Hay evidencia demostrada sobre la causalidad entre factores de riesgo clásicos como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, hábito tabáquico, etc.

Existen otros posibles factores de riesgo, no tan estudiados como los citados anteriormente, que pueden interferir en la evolución de pacientes que han presentado un síndrome coronario agudo.

1. El score de riesgo genético es mayor en los pacientes que han presentado un evento cardíaco agudo y han completado a un programa de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca, respecto a los pacientes que no lo han presentado.
2. El grado de calcificación de las arterias extracoronarias es más intensa y frecuente en los pacientes que acuden a rehabilitación cardíaca tras un evento coronario, comparado con los pacientes que no han tenido evento cardíaco y esto influye en la evolución.

3. La anatomía orofaríngea, es decir, el tamaño de las vías aéreas (volumen, sección mínima y sección axial), es menor en los pacientes con apnea obstructiva del sueño y enfermedad coronaria comparado con los individuos con factores de riesgo cardiovascular clásicos y sin evento coronario previo y está relacionado con el desarrollo de eventos cardíacos a largo plazo.

## 2.2 Objetivos primarios

- ❖ Comparar el score de riesgo genético entre el grupo de pacientes que acuden a un programa de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca y un grupo control que no ha presentado evento cardíaco.

- ❖ Calcular si los individuos que siguen un estilo de vida saludable en el grupo rehabilitación cardíaca, tienen un score de riesgo genético menor de enfermedad coronaria, respecto a los que no lo tienen.

- ❖ Calcular diferencias en tamaño de placa a nivel de arterias extracoronarias entre pacientes que han presentado evento cardíaco y los que no.

❖ Examinar las vías aéreas en los pacientes que acuden a un programa de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca y en personas con factores de riesgo clásicos, pero sin evento cardíaco previo, valorando diferencias entre ambos grupos.

❖ Analizar el desarrollo de eventos cardíacos en el grupo rehabilitación cardíaca y grupo sin evento cardíaco inicial (control), en el seguimiento a largo plazo.

### **2.3 Objetivos secundarios**

❖ Valorar la capacidad funcional en el grupo rehabilitación cardíaca, basal y tras completar el programa de rehabilitación cardíaca, evaluando tiempo de ejercicio y equivalentes metabólicos (METs) alcanzados.

❖ Examinar el índice de masa corporal, perímetro abdominal y perfil lipídico (colesterol total, LDL-c, HDL-c y Triglicéridos) en los pacientes antes y después del programa de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca.

# **3. MATERIALES Y MÉTODO**

## **3.1 Diseño y población de estudio**

### **3.1.1 Diseño**

Estudio observacional, analítico, de casos y controles, unicéntrico.

### **3.1.2 Sujetos del Estudio**

#### **3.1.2.1 Población del Estudio**

Los pacientes, fueron reclutados de forma consecutiva, tras sufrir un síndrome coronario agudo y ser derivados a la unidad de rehabilitación cardíaca y prevención secundaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR). Se les explicó el estudio y entregó consentimiento informado. Tras firmar, fueron incluidos en el estudio, en el **grupo RHC** (casos, grupo rehabilitación cardíaca), siempre y cuando no cumplieran criterios de exclusión (se describen en el siguiente apartado).

El período de reclutamiento fue desde el 1 de noviembre del 2020 al 30 de abril del 2021. Se llevó a cabo de forma prospectiva.

La población el **grupo control**, se obtuvo de forma prospectiva y consecutiva, tras acudir a la unidad del dolor torácico, situada en urgencias del HUVR, para valoración y despistaje de cardiopatía isquémica, por haber presentado dolor torácico y no tener antecedentes de enfermedad coronaria.

### **3.1.3 Criterios de Inclusión y Exclusión**

- **Criterios de Inclusión**

Se incluyeron en el *Grupo RHC* del estudio, pacientes mayores de edad, con capacidad para firmar consentimiento informado que habían sido derivados a la unidad de rehabilitación cardíaca tras sufrir un evento cardíaco, ya fuera SCACEST, SCASEST o angina inestable.

En el *Grupo Control*, se incluyeron individuos que presentaban en sus antecedentes personales, al menos dos factores de riesgo cardiovascular y no tenían cardiopatía isquémica previa. Habían sido derivados a la unidad de dolor torácico para despistaje de enfermedad coronaria. Tras realización de pruebas complementarias, (ecocardiografía y ergometría) y no siendo diagnosticado de cardiopatía isquémica se le ofreció entrar en el estudio, en el que participaron previa firma de consentimiento informado.

- **Criterios de Exclusión** (en ambos grupos)

Fueron criterios de exclusión:

- estar embarazada
- imposibilidad de realizar seguimiento
- concurrencia de patología asociada que impidiera realizar prueba de esfuerzo (ergometría)
- alteración del estado cognitivo que incapacitara para entender el estudio

Los individuos incluidos en el reclutamiento podían retirar consentimiento informado en cualquier momento del estudio.

### 3.1.4 Cálculo del tamaño muestral

La mayoría de los estudios realizados sobre score de riesgo genético en cardiopatía isquémica (PRS) (60), parten de población sana y predicen el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica. Nuestro grupo de estudio partía de pacientes que habían desarrollado un síndrome coronario agudo y eran derivados a la unidad de rehabilitación cardíaca, por lo que no partíamos de estudios previos en dicho grupo, para predecir el tamaño muestral.

Para calcular el tamaño de nuestra muestra nos basamos en una revisión de la revista Nature (61) , del 2020, donde explica en el artículo un tutorial sobre cómo realizar una puntuación poligénica o de riesgo poligénico de acuerdo con el perfil de genotipo y los datos relevantes del estudio de asociación de todo el genoma (GWAS). Según la cual la muestra objetivo debía ser  $\geq 100$  para estudios de casos y controles.

Además, como podemos ver en la [figura 7](#), utilizamos el Software G\*POWER versión 3.1.9.7 y se calculó mediante la prueba t de muestras independientes para comparar medias de dos grupos (control y experimental) Se ha considerado nivel de significación (riesgo alfa) de 0,05 y una potencia o riesgo beta de 0,80, para un tamaño del efecto de 0,65(tamaño conservador).

Siguiendo estos cálculos el tamaño muestral necesario para estimar diferencias entre grupo RHC y grupo control, respecto al PRS, fue de 120 pacientes, distribuidos 96 en el grupo experimental y 24 en el control

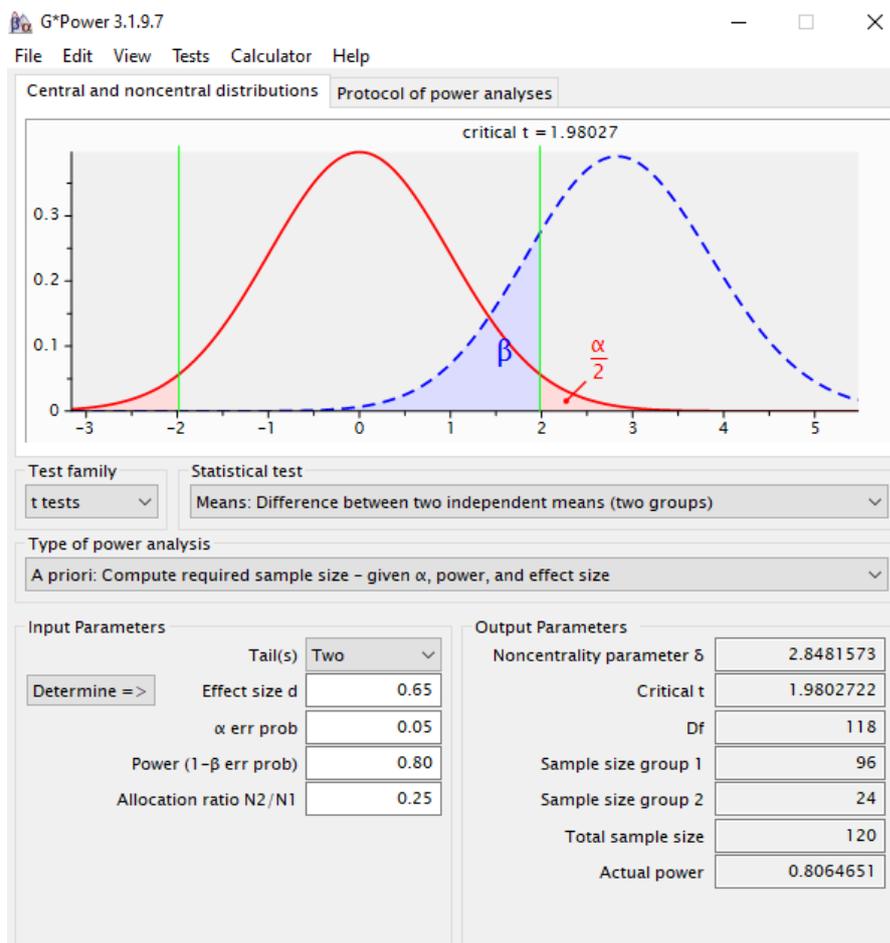


Figura 7 Cálculo del tamaño muestral

## **3.2 Protocolo de Estudio**

### **3.2.1 Grupo RHC**

A los pacientes que habiendo sufrido un síndrome coronario agudo y eran derivados a la unidad de rehabilitación cardíaca del hospital universitario Virgen del Rocío, se les realizaba inicialmente una prueba de esfuerzo y eran valorados en la consulta de dicha unidad posteriormente. Se les explicaba el estudio a aquellos que no cumplían criterios de exclusión y se les entregaba el consentimiento informado, dándoles copia de este si aceptaban, procediendo entonces a la inclusión en el estudio.

Los pacientes eran valorados en la consulta de rehabilitación cardíaca antes de iniciar el programa, para la estratificación del riesgo y planificación del ejercicio en sala en función de dicho riesgo. Al finalizar el programa eran valorados de nuevo:

- *Historia Clínica* completa:
  - En la visita inicial: recogiendo antecedentes familiares y personales (factores de riesgo cardiovascular, hábitos tóxicos...), así como recogida de datos sobre el evento cardíaco: tipo de revascularización y tratamiento médico que realizaba. También datos de la ecocardiografía realizada durante el ingreso.
  - En la revisión fin de programa se valoraba también síntomas, y si había presentado nuevo evento cardíaco. Así como si existía abandono del consumo de tabaco (en caso de que fuera previamente fumador) y si realizaba ejercicio físico aprendido en sala.

- *Exploración física*: incluyendo registro de tensión arterial, perímetro abdominal, peso y talla (IMC) (en visita basal y fin de programa).
- *Ecocardiografía transtorácica*: solo a aquellos pacientes que tenían disfunción ventricular izquierda inicial, para valorar si había existido cambios en la función ventricular tras el programa.
- *Prueba de Esfuerzo* para valorar resultado respecto a isquemia miocárdica, capacidad funcional (METS) y tiempo de ejercicio. Se realizó antes y al final del programa.
- *Extracción sanguínea con fines de investigación* que era conservada y procesada en el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) para estudio de polimorfismos asociados con enfermedad coronaria (a partir de DNA extraído) (solo en la visita basal).
- *Extracción sanguínea*, con realización de analítica que incluye:
  - Hemograma completo
  - Bioquímica con perfil renal, hepático, lipídico y Hb1AC.
- *Tomografía computerizada (TAC) de cuello sin contraste*, para analizar tamaño de placa aterosclerótica a nivel arterias carótidas y valoración del tamaño de las vías aéreas.

### 3.2.2 Grupo Control

Los individuos con al menos dos factores de riesgo cardiovascular, sin cardiopatía isquémica previa y habiendo presentado dolor torácico, que eran derivados a la unidad de dolor torácico situado en urgencias del HUVR.

Se les realizaba:

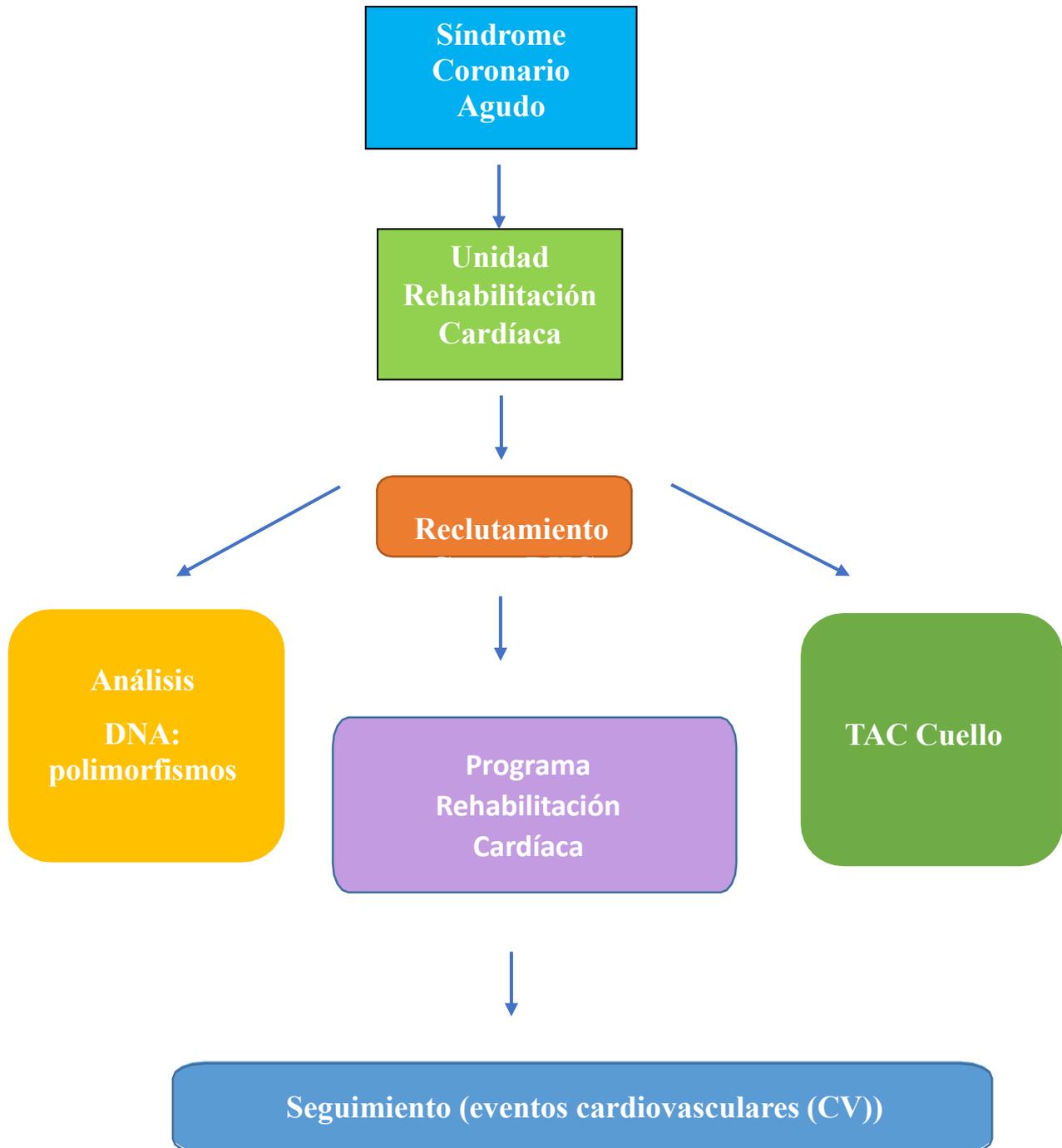
- Prueba de esfuerzo
- Ecocardiografía

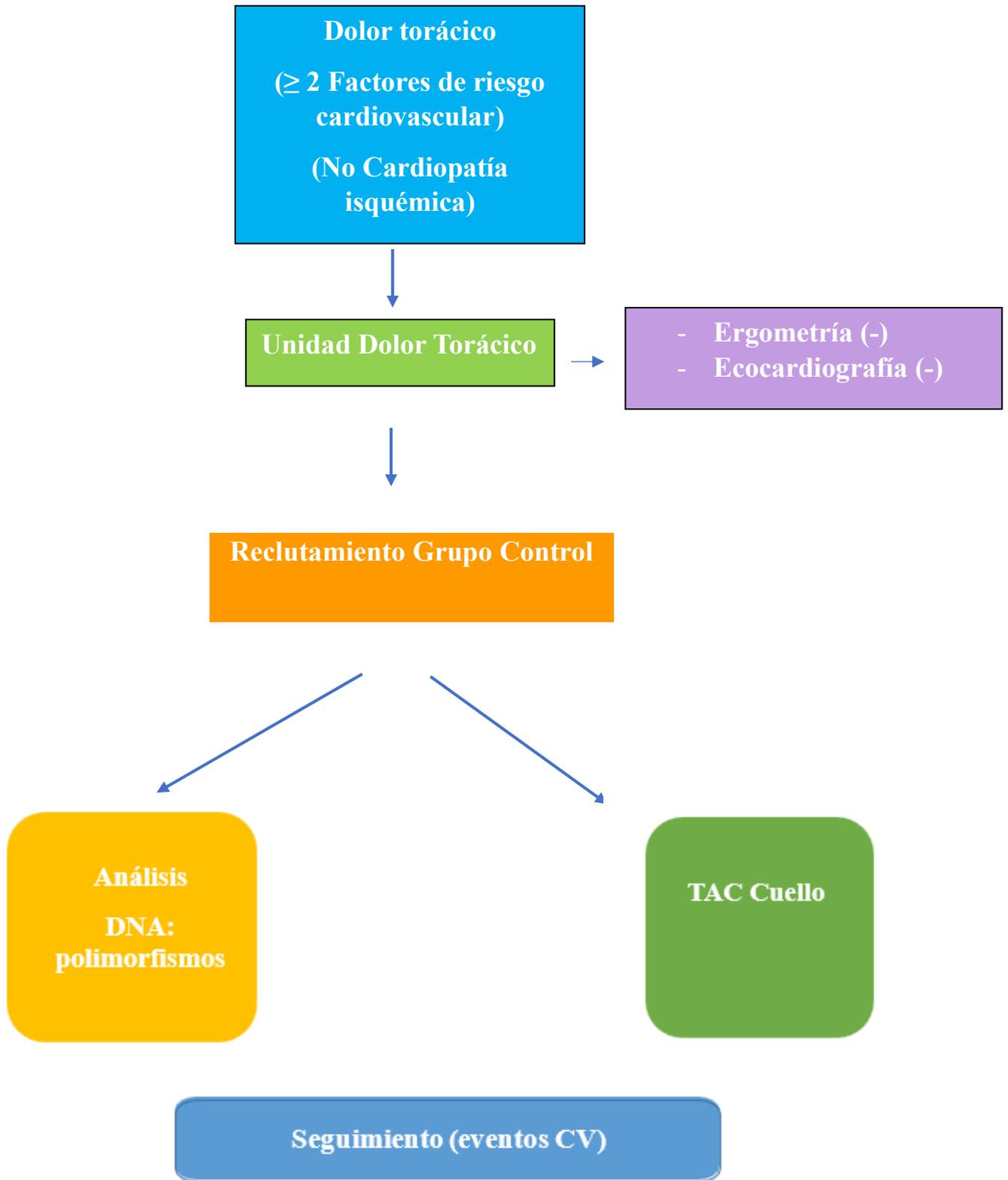
Si tras dichas pruebas no era diagnosticado de cardiopatía isquémica, se les explicaba el estudio a aquellos que no cumplían criterios de exclusión y se les entregaba el consentimiento informado, dándoles copia de este si aceptaban, procediendo entonces a la inclusión en el estudio.

Con realización de:

- *Historia clínica* que reflejaba antecedentes personales y familiares.
- *Exploración Física*
- *Extracción sanguínea con fines de investigación* era conservada y procesada en el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIs) para estudio de polimorfismos asociados con enfermedad coronaria (a partir de DNA extraído).
- *TAC de cuello sin contraste*, para analizar tamaño de placa aterosclerótica a nivel arterias carótidas y tamaño de vía aérea,

## Esquema del protocolo del estudio





### **3.3 Definición de Variables**

#### **3.3.2 Variables Clínicas Basales**

##### ***a. Variables Sociodemográficas***

- Edad
- Género

##### ***b. Variables Clínicas relacionadas con factores de riesgo cardiovascular***

- Consumo de *tabaco*: Fumador activo y Exfumador ( $\geq 1$  año antes del evento cardíaco) (también al final del programa de rehabilitación)
- Presencia o no de *HTA, DM, Dislipemia* (variables dicotómicas)
- Presencia de *cardiopatía isquémica previa* al evento actual: variable dicotómica
- *Antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura*.  
Definida como familiar de primer grado masculino  $< 55$  años y/o femenino  $< 65$  años.
- *Actividad física previa*: variable categórica, considerando sedentario (sin actividad),  $\leq 3$  días a la semana o  $> 3$  días a la semana).

##### ***c. Comorbilidades previas:***

- *Diagnóstico previo apnea obstructiva del sueño*
- *Insuficiencia renal previa*
- *Enfermedad vascular previa*: categorizando a: no presenta, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o ambas

- *Enfermedad pulmonar previa*

d. *Patología relacionada con el evento cardíaco que le deriva a RHC*

- *Tipo Evento: Categorías: SCACEST, SCASEST, Angina Inestable*

- *Enfermedad coronaria diagnosticada: sin lesiones, vasoespasmos, disección coronaria, enfermedad de un vaso, dos, tres, tronco coronario izquierdo + otro vaso.*

- *Tipo de revascularización: quirúrgica, percutánea completa o percutánea incompleta.*

- *Ecocardiografía: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo:  $\geq 50\%$ ; 40-49;  $\leq 40\%$ .*

e. *Relacionado con el programa de rehabilitación cardíaca*

- Grupo de riesgo: bajo, moderado o alto

- *Valoración de exploración física, pruebas complementarias y analíticas (inicial y final de programa):*

○ Peso (Kgs), IMC (kg/m<sup>2</sup>)

○ Tensión arterial: controlada (<140/90) o no

○ Perímetro Abdominal(cms)

○ Ergometría: negativa clínica y eléctrica, positiva clínica y eléctrica, positiva clínica, positiva eléctrica

- Capacidad funcional: METS

- Tiempo de ejercicio: segundos

○ Analíticas (variables cuantitativas):

- Colesterol total (mg/dl)
  - LDL-c (mg/dl)
  - HDL-c (mg/dl)
  - Triglicéridos (mg/dl)
  - Hb1AC (%)

***f. Variables relacionadas con el seguimiento a largo plazo***

- Fecha Revisión (dd/mm/aa)
- Evento isquémico en revisión: No, SCACEST, SCASEST
- Fecha evento isquémico (dd/mm/aa)
- Necesidad de nueva revascularización: no, percutánea, quirúrgica
- Ingreso por insuficiencia cardíaca: dicotómica
- Exitus en el seguimiento: dicotómica

***g. Variables relacionadas con el TAC cuello sin contraste***

- *Valoración del calcio depositado en arterias carótidas (común e interna, derecha e izquierda, así como volumen total, masa y Unidades Agatston totales):*
  - Volumen (cc)
  - Masa (gramos)
  - Unidades Agatston (UA)

- **Valoración Tamaño Vías Aéreas**

- Volumen (cc)
- Sección Mínima (mm<sup>2</sup>)
- Sección Axial (mm<sup>2</sup>)

### 3.4 Muestra sanguínea para analizar Polimorfismos

**(SNPs: single-nucleotide polymorphisms) del genoma asociados a cardiopatía isquémica.**

La muestra de sangre tanto para el estudio genético, como para los perfiles generales, explicados anteriormente, se extraían en la sala de ergometría (grupo RHC en ergometría en planta baja del hospital y grupo control en unidad de dolor torácico, situada en urgencias).



*Figura 8. Representación del procesado de las muestras del estudio. Una vez extraída se lleva el mismo día al Instituto de Biomedicina de Sevilla (SAIBIS: Servicio de apoyo a las investigaciones biomédicas) donde se conservan en ultracongelación en crio tubos a -80°C hasta su uso para extracción de DNA.*

La recolección de muestra consistió en extracción de DNA a partir de sangre en tubos de Vacuette de 3ml con anticoagulante EDTA. Las muestras fueron trasladadas al IBiS que, tras ser centrifugadas a 3000 revoluciones por minuto durante 15 minutos, quedando en la parte superior el plasma que hasta su uso fue conservado en ultracongelación en crio tubos a -80°C. El equipo para el procesado consistió en un Centrifuga de Sorvall ST 40 R Fisher, del servicio de apoyo a la investigación biomédica del IBiS.

La *extracción de DNA* se realizó partiendo de 200ul de sangre y sin procesado, de forma manual, según las indicaciones del Kit QIAmp MINI KIT 50 de QIAGEN. Protocolo automatizado en un extractor de ácidos nucleicos (QIAcube de QIAGEN). Se cuantificaron las concentraciones del DNA, viendo también la calidad del mismo, con el Espectrofotómetro de luz Nanodrop 2000C de Fisher. La conservación del DNA hasta su uso fue en el buffer del Kit en ultracongeladores a -20°C.

La preparación de las genotecas de ADN se realizó mediante el protocolo xGen Amplicon Core (IDT). Para el genotipado se diseñaron oligos con IDT para la captura selectiva de las regiones genómicas de interés que comprenden los 50 polimorfismos relacionados con enfermedad arterial coronaria en estudios previos (60). Se realizó secuenciación masiva (NGS) en la plataforma MISEq de Illumina con el Kit V2 micro de 600 ciclos.

Los **polimorfismos evaluados** (50 SNP) asociados según estudios previos a riesgo de enfermedad arterial coronaria fueron los siguientes:

rs10455872, rs10947789, rs10953541, rs11206510, rs1122608, rs11556924, rs12190287, rs12413409, rs12526453, rs12936587, rs1561198, rs17114036, rs17465637, rs17514846, rs17609940, rs1878406, rs2023938, rs2047009, rs2048327, rs216172, rs2246833, rs2252641, rs2259816, rs2505083, rs273909, rs2895811, rs2954029, rs3184504, rs3217992, rs3798220, rs3825807, rs4252120, rs46522, rs4773144, rs4845625, rs4977574, rs501120, rs515135, rs579459, rs599839, rs6544713, rs6725887, rs7173743, rs7692387, rs9319428, rs9515203, rs964184, rs974819, rs9818870, rs9982601

Los archivos en formato FASTQ generados durante la secuenciación fueron sometidos a un control de calidad y mapeados al genoma de referencia (GATK GRCh38) usando el flujo de trabajo de análisis de detección de variantes *Sarek* (62) (versión 3.1.2), perteneciente al conjunto de pipelines de análisis de *nf-core*. Las lecturas se alinearon a intervalos del genoma determinados por las coordenadas teóricas de las regiones secuenciadas extendidas 100 pares de bases por delante y 100 por detrás.

La identificación de variantes se llevó a cabo con el método *deepvariant*, mientras que la unión de todas las variantes en un solo archivo, así como la anotación de las mismas y de la selección de aquellas de interés se realizó con *bcftools* (63) (versión 1.16). Por último, se usó *plink* (64) (versión 2.00a4LM AVX2 AMD) para realizar el cálculo del score genético, excluyendo variantes con una frecuencia del alelo

menor inferior al 1% y que no estuvieran en equilibrio Hardy-Weinberg (con un p-valor inferior a  $10^{-50}$ ).

### **3.5 Tomografía axial computerizada para realizar valoración de calcificación en arterias carótidas y tamaño de vías aéreas.**

Los pacientes de ambos grupos (casos y controles) fueron citados posteriormente para la realización de una tomografía axial computerizada (TAC) de cuello, sin contraste intravenoso.

El equipo empleado fue Toshiba Aquilon 64, V.3.35 ([figura 9](#)).

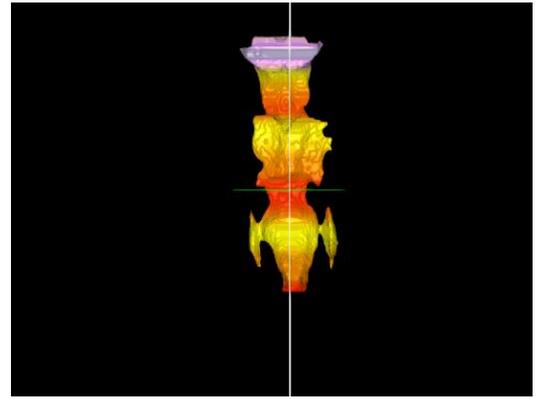
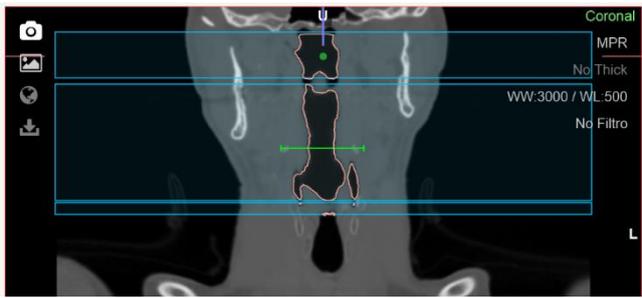
Se realizó una adquisición volumétrica multidetector desde desfiladeros cérvico-torácicos a techos orbitarios. Adquisición 0.5\*64 detectores, grosor de corte de 1.00mm con reconstrucciones de 0.5mm, matriz 1024\* 1024, field- of – view (FOV) 240mm.



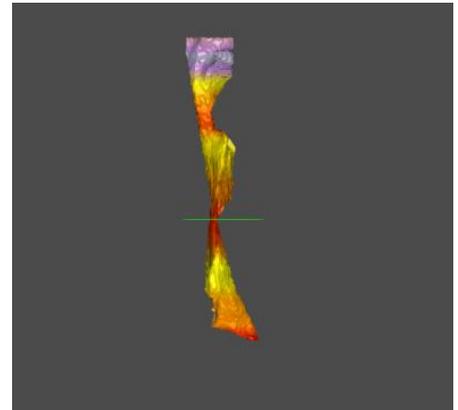
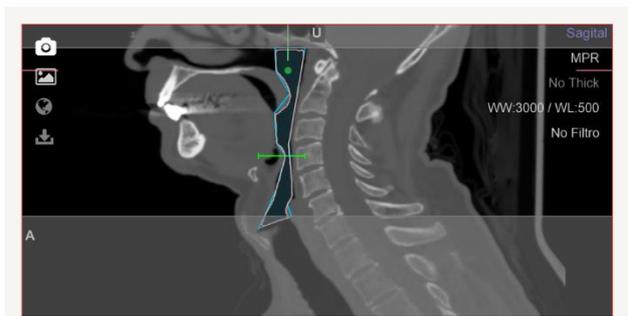
*Figura 9* Equipo TAC Toshiba Aquilon 64, V.3.35.

### **3.6 Valoración del tamaño de las vías aéreas: protocolo de reconstrucción y análisis de imágenes.**

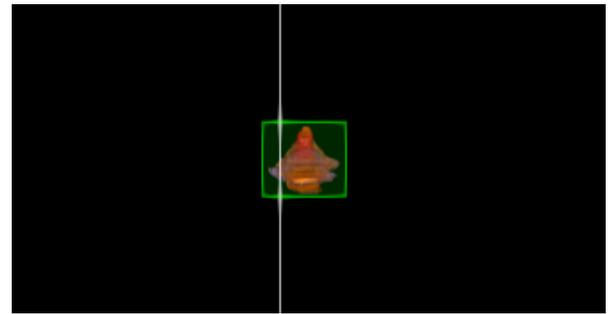
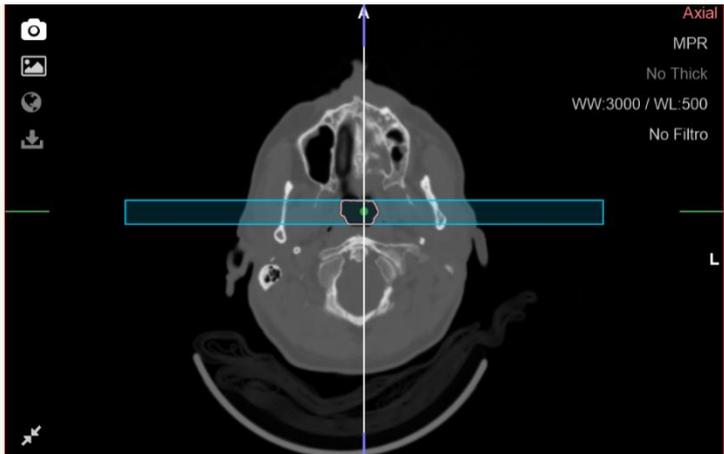
Para la medición del tamaño de vía aérea mediante volumen, sección mínima y sección axial se empleó el software NemoFAB ([figura 10](#)).



*Frontal*



*Lateral*



*Coronal*

**Parámetros de detección**

1. Def. Vol. límite
  - Definir prisma
2. Def. Punto Semilla
  - Situar Punto
  - Hounsfield:  HU.
3. Def. Tolerancia
  - HU.

**Detectar Volumen**

---

**Propiedades**

Volumen:  C.C.

Min. Sección:  mm<sup>2</sup>.

Sección Axial:  mm<sup>2</sup>.

**Color para cada Area en Cm2**

0 1 2 3

*Figura 10 Ejemplo de medición vías aéreas*

### 3.7 Análisis de los datos

Los datos descritos anteriormente fueron recogidos en una base de datos de IBM SPSS Statistics Versión.29 con el que posteriormente también se realizó al análisis estadístico, empleándose también el Software R(65) (versión 4.2.2).

En cuanto a *variables categóricas*, se realizó un análisis descriptivo mediante el cálculo del número de pacientes en cada grupo y el porcentaje que suponían sobre el total de los que se disponían datos, frecuencias absolutas y relativas. Para ver la asociación entre variables categóricas se utilizó un test de Chi-cuadrado( $X^2$ ).

Por otro lado, *para variables cuantitativas* se llevó a cabo un análisis descriptivo con medidas de tendencia central o posición y medidas de variabilidad, representando la media y la desviación típica (las podemos ver reflejadas como  $(X (DS))$ ), en caso de que la distribución de los datos fuera normal (verificados los supuestos de normalidad mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov), o la mediana y el rango intercuartílico en caso contrario (siguiendo este formato: “mediana (Q1-Q3)”).

Para variables cuantitativas cuando no se cumplió el supuesto de normalidad, para comparar variables cuantitativas entre variables categóricas se utilizó la prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon. Así mismo para determinar la relación entre dos variables cuantitativas, se utilizó el Coeficiente de Correlación de Spearman.

En *estadística inferencial* se realizaron análisis bivariantes, utilizando la prueba t para variables con normalidad o la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas para variables no normales, así como la prueba Chi-cuadrado para la relación entre las variables cualitativas.

A nivel *multivariante* se realizó *regresión logística* con las variables que presentaron significancia en el análisis bivalente, con el fin de determinar la relación de estas con el ingreso en el grupo experimental (casos).

En el marco del estudio de supervivencia, se describieron las curvas de incidencia acumulada de eventos y no comparaciones mediante el método de Kaplan-Meier, debido a que el número de eventos cardiovasculares fue limitado.

La significación estadística se estableció para p-valor <0,05.

### ***Score de Riesgo Poligénico***

Se calculó el score de riesgo genético (PRS), según el artículo del New England Journal Medicine (46)Obtuvimos una puntuación de riesgo genético a partir del análisis de los 50 polimorfismos descritos anteriormente. Dicha puntuación individual se creó sumando el número de alelos de riesgo en cada SNP y luego multiplicando la suma por el tamaño del efecto. Un ejemplo de cómo se calculó el score se añade en Anexo 1.

Se establecieron tres grupos de riesgo en base a quintiles de los valores del PRS: riesgo bajo (primer quintil), riesgo moderado (quintiles 2, 3 y 4) y riesgo alto (5° quintil).

### ***Factores de Estilo de Vida Saludable***

Se consideraron factores de estilo de vida saludable, el no fumar, tener las cifras de tensión arterial controladas ( $<140/90$ mmhg),  $IMC < 30$  y  $LDL \leq 55$  en la revisión fin de programa. Este dato solo pudo ser obtenido en los pacientes del grupo casos (rehabilitación cardíaca)

Se establecieron 3 categorías:

- Vida saludable: si cumplían al menos 3 ( $\geq 3$ )
- Vida moderadamente saludable: si cumplían 2
- Vida poco saludable:  $\leq 1$  (1 o ninguno)

### **3.8 Principios Éticos**

Se han garantizado los principios éticos aceptados en investigación biomédica con humanos: respeto a la persona y autonomía. La participación fue siempre voluntaria, libre e informada. Tras las pertinentes explicaciones se solicitaron los correspondientes consentimientos informados, de forma independiente para cada prueba según lo aprobado por la Consejería de Salud de Andalucía (prueba de esfuerzo y TAC) y para la inclusión en el estudio (Anexo 2).

Se informó a los pacientes sobre las restricciones a terceros en el acceso a los datos y procedimientos para preservar la confidencialidad según la Ley Orgánica de Protección de Datos.

Se asumieron los requisitos de la Declaración de Helsinki y los principios establecidos por el Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Sevilla: *Obligación de respeto a la integridad del ser humano y a la dignidad de la persona. Los intereses de la ciencia y de la sociedad nunca prevalecerán sobre el bienestar del sujeto participante en el estudio. Se respetará siempre el derecho del sujeto a proteger su integridad. Se tomarán todas las precauciones para preservar la integridad física y psicológica de las personas que participan como sujetos experimentales.*

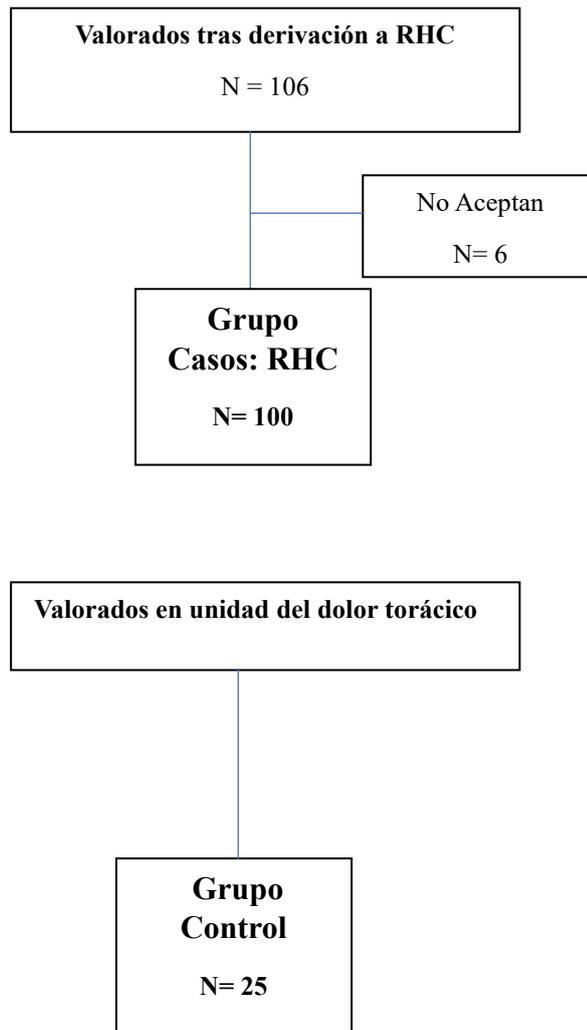
Los investigadores han asumido su responsabilidad individual derivada de la práctica investigadora presentada en el presente proyecto, que en ningún caso ha conducido a ningún tipo de lucro, y han velado por que se ajuste a la legalidad y a los principios éticos que rigen la investigación científica con sujetos humanos. Cada investigador ha tenido la responsabilidad de asegurar el bienestar de los sujetos participantes en las actividades de esta investigación.

## **4. RESULTADOS**

## 4.1 Población del Estudio

**La población final del grupo casos, rehabilitación cardíaca (RHC)** se reclutó de forma prospectiva y consecutiva desde la unidad de Rehabilitación Cardíaca. Un total de 106 pacientes fueron valorados por dicha unidad, de los cuales 6 no aceptaron entrar en el estudio tras explicar el mismo y dar información escrita (3 de ellos por no querer realizarse más pruebas complementarias, 2 por dificultad para caminar y por ello no poder realizar la prueba de esfuerzo. El otro paciente no aceptó entrar en el estudio por no poder venir a la sala de rehabilitación, al no estar subvencionado el transporte). Quedando así la muestra quedó constituida por 100 pacientes.

**La población del grupo control**, fueron personas que acudieron a la unidad del dolor torácico, tras realizar prueba de esfuerzo y cuyo resultado fue negativo. Quedando constituida por 25 individuos ([figura 11](#)).



*Figura 11 Diagrama de Flujo de la Población. RHC: rehabilitación cardíaca*

## 4.2 Estudio Descriptivo

### 4.2.1 Características basales de los grupos de población

Las características basales, variables demográficas, de ambos grupos se describen en la [tabla 6](#).

Como podemos ver ambos grupos son *homogéneos* con respecto a las características basales, tanto demográficas (edad, sexo), como factores de riesgo cardiovascular modificables (HTA, DM, Dislipemia, fumador) y no modificables como antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz.

No hubo diferencias respecto a antecedentes de enfermedad vascular previa (ictus, enfermedad arterial periférica) o insuficiencia renal.

Respecto a la presencia de enfermedad respiratoria, en el grupo casos (rehabilitación cardíaca) hubo 9 pacientes: 6 de ellos apneas obstructivas del sueño (AOS), 1 enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 1 tromboembolismo pulmonar y otra debilidad diafragmática con restricción pulmonar. En el grupo control fueron 5 individuos: 4 con apnea obstructiva del sueño y un paciente con neumopatía intersticial en contexto de esclerodermia.



|   | <b>Grupo RHC<br/>(n=100)</b> | <b>Grupo Control<br/>(n=25)</b> | <b>P valor</b> |
|---|------------------------------|---------------------------------|----------------|
| <b>Edad (años), media<br/>(desviación estándar)</b> | 58 (8,1)                     | 56 (12,4)                       | 0,324          |
| <b>Mujeres (n (%))</b>                              | 14 (14)                      | 6 (24)                          | 0,232          |
| <b>AF CI precoz (n (%))</b>                         | 25 (25)                      | 4 (16)                          | 0,340          |
| <b>Hipertensión arterial (n (%))</b>                | 51 (51)                      | 18 (72)                         | 0,138          |
| <b>Diabetes Mellitus (n (%))</b>                    | 24 (24)                      | 4 (16)                          | 0,391          |
| <b>Dislipemia (n (%))</b>                           | 57 (57)                      | 10 (40)                         | 0,127          |
| <b>Fumador (n (%))</b>                              | 55 (55)                      | 10 (40)                         | 0,337          |
| <b>Enfermedad Vascular<br/>Previa (n (%))</b>       | 7 (7)                        | 0                               | 0,211          |
| <b>Enfermedad Respiratoria<br/>Previa (n (%))</b>   | 9 (9)                        | 5 (20)                          | 0,281          |
| <b>Insuficiencia Renal<br/>Previa (n (%))</b>       | 1 (1)                        | 0                               | 1              |

*Tabla 6. Características basales de Grupo RHC y Grupo Control. RHC: Rehabilitación Cardíaca; AF: Antecedentes Familiares; CI: Cardiopatía Isquémica*

El principal factor de riesgo cardiovascular en el grupo casos fue la *dislipemia* y el ser fumador, mientras que en el grupo *control*, la *hipertensión arterial* fue el más prevalente. El presentar en los antecedentes personales diabetes mellitus, fue el factor de riesgo cardiovascular modificable menos prevalente en ambos grupos (24 y 16% respectivamente).

#### **4.2.2 Características basales del grupo casos (RHC)**

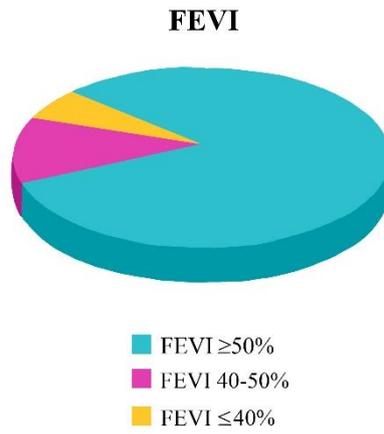
Respecto a la actividad física que realizaban antes del evento cardíaco en el grupo RHC, un 22% de los pacientes practicaban ejercicio  $\leq 3$  días a la semana y un 19%  $> 3$  días a la semana.

El principal motivo de derivación a la sala de RHC fue el SCACEST (46%), seguido de SCASEST en un 26% de los casos.

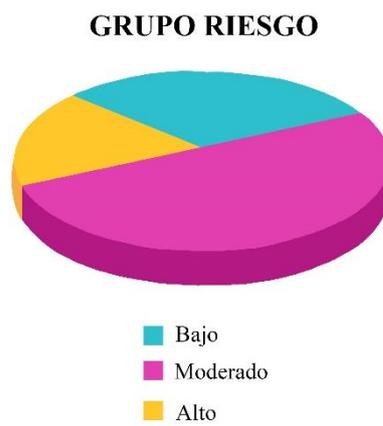
El 56% presentó enfermedad de un vaso y se realizó revascularización percutánea completa (74%). Solo 2 pacientes presentaron revascularización coronaria quirúrgica.

La mayoría presentaban fracción de eyección del VI preservada (78%), solo un 8% de los casos tenía FEVI  $\leq 40\%$  ([figura 12](#)).

El 50% de los pacientes, tras la estratificación de riesgo, pertenecieron al grupo moderado (35% bajo y 15% alto) ([figura 13](#)).



*Figura 12* Fracción de Eyección VI



*Figura 13* Grupo de Riesgo en Rehabilitación Cardíaca

En el grupo control todos presentaban fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal.

### 4.3. Score de riesgo poligénico en ambos grupos

Se calculó el score de riesgo poligénico (PRS) en cada grupo. Pudimos observar que existían diferencias estadísticamente significativas con un p-valor de 0.018, siendo las medianas 0.035 en grupo control y 0.038 en el grupo RHC. Es decir, el PRS con los polimorfismos valorados, fue mayor en el grupo de pacientes con evento cardíaco respecto al grupo control con factores de riesgo cardiovascular similares y sin haber desarrollado cardiopatía isquémica (figura 14).

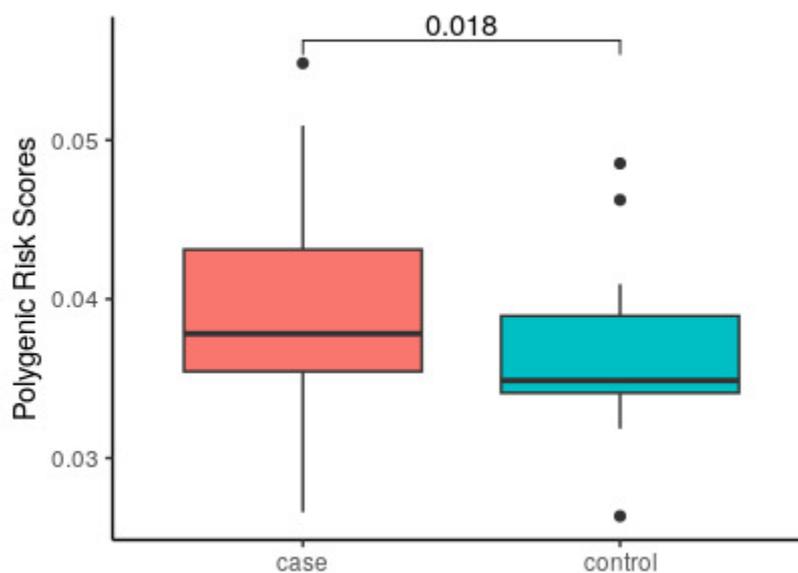


Figura 14 PRS en grupo Casos (case) (RHC) y Control

Se establecieron **tres grupos de score de riesgo genético**, en cada población de estudio, según los quintiles a los que pertenecían (**bajo, moderado, alto**) como se refleja en la [tabla 7](#).

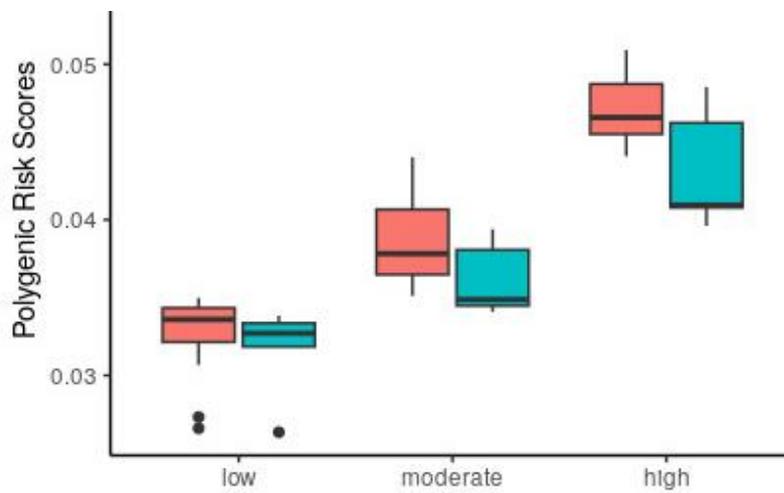
| Grupo  | PRS (Media (DS)) | Bajo Riesgo    | Moderado      | Alto          |
|--|------------------|----------------|---------------|---------------|
| <b>RHC (casos)</b><br> | 0.039 (0.0024)   | 0.032(0.0024)  | 0.038(0.0025) | 0.047(0.0027) |
| <b>Controles</b><br>  | 0.037 (0.0046)   | 0.033 (0.0025) | 0.038(0.0024) | 0.047(0.0016) |

*Tabla 7 Media (DS: Desviación Estándar) en cada grupo de riesgo poligénico (PRS: score de riesgo poligénico) distribuido en grupo Rehabilitación Cardíaca (RHC) (casos) y Grupo Control.*

En ambos grupos el quintil más frecuente fue el de **moderado riesgo** según **PRS** ([tabla 8](#)), seguido del alto riesgo en el grupo casos y del bajo en el grupo controles.

| Grupo         | Bajo Riesgo | Moderado Riesgo | Alto Riesgo |
|---------------|-------------|-----------------|-------------|
| Casos (%)     | 16          | 62              | 22          |
| Controles (%) | 36          | 56              | 8           |

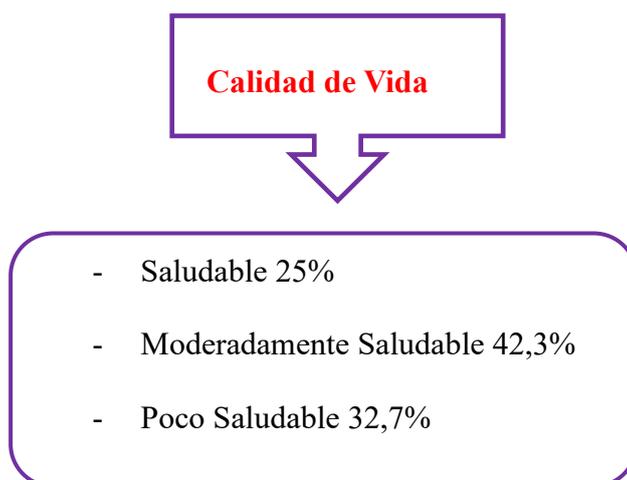
*Tabla 8* Porcentaje (%) en cada grupo de riesgo genético en función de la población de estudio.



*Figura 15* Grupos de Score de Riesgo Poligénico (PRS) en población Casos (RHC) y Controles.

#### 4.4. Relación estilo de vida cardiosaludable y score de riesgo poligénico.

En el grupo de casos, pudimos comprobar que la mayoría de los pacientes presentaban un estilo de vida **moderadamente saludable** al finalizar el programa de rehabilitación cardíaca, es decir, cumplían al menos dos de los cuatro factores considerados como calidad de vida saludable.



Se relacionó el quintil de grupo de riesgo de score genético (bajo, moderado y alto) con la calidad de vida y se observó que los pacientes que tenían menor riesgo genético para desarrollar cardiopatía isquémica en función del quintil al que pertenecían del PRS, eran los que tenían factores de estilo de vida saludable según la estratificación que habíamos realizado, cumplían 3 o más de los criterios establecidos como podemos observar en la [tabla 9](#).

Al realizar la prueba de Chi-Cuadrado ( $X^2$ ) pudimos comprobar que la diferencia era estadísticamente significativa con *p-valor de 0.016*. Los pacientes en las tres categorías de vida saludable, frecuentemente tenían score de riesgo genético moderado.

| Score de Riesgo PRS | Calidad de Vida |                             |                    |
|---------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------|
|                     | Saludable (%)   | Moderadamente Saludable (%) | Poco Saludable (%) |
| Bajo                | 23,1            | 9,1                         | 5,9                |
| Moderado            | 69,2            | 59,1                        | 94,1               |
| Alto                | 7,7             | 31,8                        | 0,0                |

*Tabla 9* Calidad de vida y score de riesgo genético (PRS)

**4.5. Score de riesgo poligénico y factores de riesgo cardiovascular no modificables: edad, sexo y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz.**

**4.5.1 Sexo y score de riesgo poligénico(PRS)**

|           | Score de Riesgo PRS |      |              |      |          |     | p            |
|-----------|---------------------|------|--------------|------|----------|-----|--------------|
|           | Bajo (%)            |      | Moderado (%) |      | Alto (%) |     |              |
|           | ♂                   | ♀    | ♂            | ♀    | ♂        | ♀   |              |
| Casos     | 18,6                | 0    | 55,8         | 92,9 | 25,6     | 7,1 | <b>0,008</b> |
| Controles | 36,8                | 33,3 | 52,6         | 66,7 | 10,5     | 0   | 0.531        |

*Tabla 10* Score de riesgo genético (PRS) por sexos en cada grupo de estudio.

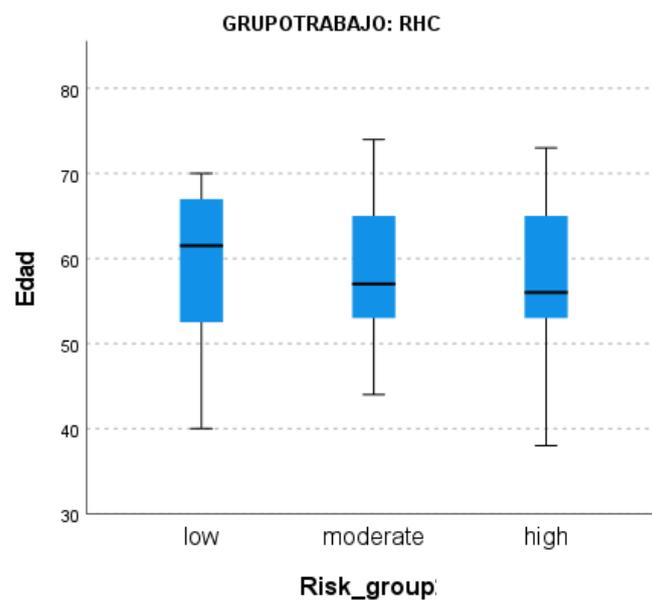
Al realizar prueba de Chi-Cuadrado ( $X^2$ ), por presentar normalidad, observamos que en el grupo control no había diferencias (p valor de 0,531), pero en cambio en el *grupo casos, que han realizado rehabilitación cardíaca, si las había, con una p-valor de 0,008*, es decir, *existían* diferencias significativas estadísticamente entre riesgo genético de desarrollar isquemia coronaria y el sexo en cada grupo de riesgo genético.

#### 4.5.2 Edad y Score de riesgo poligénico

|                                  | Score de Riesgo PRS |               |               |
|----------------------------------|---------------------|---------------|---------------|
|                                  | Bajo                | Moderado      | Alto          |
| Casos (Edad: (Mediana (IRQ))     | 61,5 (52,2,67,7)    | 57 (53,65)    | 56 (52,7, 65) |
| Controles (Edad: (Mediana (IRQ)) | 58 (55,5,70,5)      | 57 (39,7, 61) | 48,5 (47,49)  |

*Tabla 11* Edad y score riesgo (PRS) en cada grupo (Mediana (IRQ: Índice de Rango Intercuartílico).)

La variable edad, seguía una distribución normal por lo que realizamos la prueba de t de student para ver si existía significación estadística, obteniendo p-valor de 0,44. Pudimos observar (figura 16) que en el grupo de pacientes que habían presentado un síndrome coronario agudo (grupo casos, RHC), la mediana de edad fue mayor en los pacientes de bajo riesgo genético. Los pacientes con alto riesgo genético eran más jóvenes aunque no había relación estadísticamente significativa.



*Figura 16* Relación Grupo PRS y Edad en Grupo Casos

### **4.5.3. Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz y score de riesgo poligénico**

Al cruzar las tablas de grupos de riesgo poligénico y antecedentes familiares en cada grupo del estudio, casos y controles, no se encontraron diferencias estadísticamente

significativas. En el grupo casos el 60% de los pacientes con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz pertenecían al score de riesgo genético moderado.

#### **4.6. FRCV modificables, cardiopatía isquémica previa y score de riesgo poligénico**

##### **4.6.1. HTA y grupos de score de riesgo poligénico**

En el grupo control el 61,1% de los hipertensos pertenecían al grupo de riesgo poligénico moderado, 33,3% al bajo y 5,6% al alto riesgo. Las diferencias no fueron significativas.

En el grupo casos el 54,9% de los hipertensos tienen riesgo moderado genético, el 25,5% riesgo bajo y 19,6% alto riesgo. Al realizar un modelo de regresión logística ordinal, pudimos observar que existía relación estadísticamente significativa entre grupo de riesgo genético e hipertensión arterial, con **p- valor de 0,024**.

##### **4.6.2. Diabetes mellitus, dislipemia, actividad física previa y grupos de score de riesgo poligénico**

En ellos no se encontró diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo de riesgo genético y grupos de trabajo. Aunque el p-valor fue siempre mejor en el grupo casos.

#### 4.6.3. Cardiopatía isquémica previa y grupos de score de riesgo

##### poligénico

13 pacientes del grupo RHC y ninguno del grupo casos tenían antecedentes de cardiopatía isquémica previa (era un criterio de exclusión en este último grupo). Seis de ellos (el 46,2%) tenían score de riesgo genético bajo, cuatro, riesgo genético moderado que representaban el 30,8% y tres de ellos, alto riesgo genético (23,1%).

#### 4.6.4. Grupos de riesgo poligénico y antecedente de enfermedad

##### respiratoria

La mayoría de los pacientes del grupo casos con enfermedad respiratoria tenían riesgo **genético moderado** (RHC: 77,8%). En el grupo control el 60% de los pacientes con enfermedad respiratoria tenía bajo riesgo genético, como podemos apreciar en la [tabla 12](#).

| Grupo   | Enfermedad Respiratoria | Score de Riesgo PRS |      |              |      |          |      | p     |
|---------|-------------------------|---------------------|------|--------------|------|----------|------|-------|
|         |                         | Bajo (%)            |      | Moderado (%) |      | Alto (%) |      |       |
| RHC     | Sí                      | 11,1                | 16,5 | 77,8         | 59,3 | 11,1     | 24,2 | 0,515 |
|         | No                      |                     |      |              |      |          |      |       |
| Control | Sí                      | 60                  | 30   | 20           | 65   | 20       | 5    | 0,167 |
|         | No                      |                     |      |              |      |          |      |       |

*Tabla 12* Score de Riesgo poligénico (PRS) y Antecedente de Enfermedad Respiratoria o no, en cada grupo del estudio.

**4.7. TAC cuello sin contraste para valoración del calcio depositado en arterias carótidas** (*común e interna, derecha e izquierda*) *así como volumen total, masa y Unidades Agatston (UA) totales*).

Se realizaron tomografía axial computerizada (TAC) de cuello sin contraste, el 85% de los pacientes del grupo RHC y el 72% (18 de los 25) del grupo control.

|                              |         | Mediana (IRQ <sup>3</sup> ) | p            |
|------------------------------|---------|-----------------------------|--------------|
| AGATSTON ACC DER             | Control | 0,00 (0,00-3,93)            | <b>0,019</b> |
|                              | RHC     | 3,30 (0,00-48,00)           |              |
| VOLUMEN ACC DER <sup>1</sup> | Control | 0,00 (0,00-4,28)            | <b>0,018</b> |
|                              | RHC     | 4,30 (0,00-38,10)           |              |
| MASA ACC DER <sup>2</sup>    | Control | 0,00 (0,00-0,75)            | <b>0,022</b> |
|                              | RHC     | 0,70 (0,00-9,25)            |              |
| AGATSTON ACI DER             | Control | 0,00 (0,00-0,00)            | <b>0,003</b> |
|                              | RHC     | 0,10 (0,00-72,18)           |              |
| VOLUMEN ACI DER              | Control | 0,00 (0,00-0,00)            | <b>0,003</b> |
|                              | RHC     | 0,30 (0,00-61,30)           |              |
| MASA ACI DER                 | Control | 0,00 (0,00-0,00)            | <b>0,003</b> |
|                              | RHC     | 0,05 (0,00-13,28)           |              |
| AGATSON ACC IZQ              | Control | 0,00 (0,00-8,90)            | <b>0,005</b> |
|                              | RHC     | 9,25 (0,00-79,40)           |              |
| VOLUMEN ACC IZQ              | Control | 0,00 (0,00-10,28)           | <b>0,006</b> |
|                              | RHC     | 11,55 (0,00-62,15)          |              |
| MASA ACC IZQ                 | Control | 0,00 (0,00-1,73)            | <b>0,001</b> |
|                              | RHC     | 1,95 (0,00-16,33)           |              |
| AGATSON ACI IZQ              | Control | 0,00 (0,00-0,00)            | <b>0,001</b> |
|                              | RHC     | 0,75 (0,00-57,53)           |              |
| VOLUMEN ACI IZQ              | Control | 0,00 (0,00-0,00)            | <b>0,001</b> |
|                              | RHC     | 1,45 (0,00-49,48)           |              |
| MASA ACI IZQ                 | Control | 0,00 (0,00-0,00)            | <b>0,001</b> |
|                              | RHC     | 0,15 (0,00-11,75)           |              |
| AGATSON TOTAL                | Control | 1,95 (0,00-12,90)           | <b>0,001</b> |
|                              | RHC     | 61,8 (1,00-199,50)          |              |
| VOLUMEN TOTAL                | Control | 1,95 (0,00-13,76)           | <b>0,002</b> |
|                              | RHC     | 58,20 (1,20-163,70)         |              |
| MASA TOTAL                   | Control | 0,35 (0,00-2,20)            | <b>0,002</b> |
|                              | RHC     | 11,25 (0,20-51,98)          |              |

● <sup>1</sup> mm<sup>3</sup> / <sup>2</sup> mg / <sup>3</sup> IRQ: Rango Intercuartílico  
● ACI : Arteria Carótida Interna

● DER: derecha/ IZQ: izquierda  
● ACC : Arteria Carótida Común

*Tabla 13 Comparación parámetros TAC Carótidas entre grupo control y grupo RHC*

Como podemos observar en la [tabla 13](#), obtuvimos la mediana y rango intercuartílico de las medidas en cada grupo. Al realizar pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) vimos que existían diferencias estadísticamente significativas entre grupo casos (RHC) y controles (sanos), *siendo mayor el tamaño de placa de calcio por UA, volumen y masa, tanto en arteria carótida común izquierda, derecha, así como en arteria carótida interna izquierda y derecha en el grupo de pacientes que habían padecido un evento agudo cardiovascular respecto al grupo control.*

#### **4.7.1. TAC para valoración de placa de calcio en arterias carótidas y score de riesgo poligénico (PRS)**

Valoramos si existía correlación entre PRS y las medidas del tamaño de placa ya descritas entre grupo control y grupo casos, pero no se observaron. Analizamos si existían diferencias entre cada grupo de score de riesgo genético y las medidas del TAC para valorar tamaño de placa calcificada pero tampoco encontramos diferencias en ninguno de nuestros grupos de trabajo (RHC ni controles).

Cuando se analizó si existía correlación no paramétrica (mediante el coeficiente de correlación Rho de Spearman) en función del **sexo** y pudimos ver que existía correlación lineal positiva entre PRS y Agatston, volumen y masa en *arteria carótida interna derecha* (coeficiente de correlación de 0,7) con p-valor de 0,023 y las mismas medidas en *arteria carótida interna izquierda* (coeficiente de correlación (0,62) con **p-valor de 0,042 en las mujeres del grupo RHC**, no así en los hombres.

Es decir, el score de riesgo genético en las mujeres que habían tenido un evento era mayor y se correlaciona con el aumento de tamaño de placa de calcio en arteria carótida interna derecha y arteria carótida interna izquierda.

#### 4.7.2. TAC para valoración de placa de calcio en arterias carótidas y estilo de vida.

Pudimos observar que, aunque no existía relación significativa entre estilo de vida y Agatston total, volumen y Masa totales, los pacientes con estilo de vida poco saludable presentaban en todas estas medidas menor mediana respecto a los moderadamente saludables. Las cifras mayores aparecían en los pacientes con estilo de vida poco saludable, como podemos ver en la [tabla 14](#).

|                               | <b>ESTILO DE VIDA</b>   | <b>Mediana</b> |
|-------------------------------|-------------------------|----------------|
| <b>AGATSTON TOTAL</b>         | Saludable               | 27,850         |
|                               | Moderadamente saludable | 40,100         |
|                               | Poco saludable          | <b>88,900</b>  |
| <b>VOLUMEN TOTAL<br/>(cc)</b> | Saludable               | 26,950         |
|                               | Moderadamente saludable | 57,050         |
|                               | Poco saludable          | <b>73,300</b>  |
| <b>MASA TOTAL<br/>(mg)</b>    | Saludable               | 5,000          |
|                               | Moderadamente saludable | 10,000         |
|                               | Poco saludable          | <b>17,450</b>  |

*Tabla 14* Relación estilo de vida y Agatston , volumen y masa total en Arteria Carótida

## 4.8. Valoración del tamaño de las vías aéreas en los

### grupos casos (RHC) y controles

Se determinó el volumen de la vía aérea (cc), sección mínima (mm<sup>2</sup>) y sección axial (mm<sup>2</sup>) en los dos grupos de trabajo. Al realizar las pruebas de normalidad, las variables volumen y sección mínima, no seguían una distribución normal. Por ello se realizó contraste de hipótesis con tests no paramétricos (U de Mann-Whitney para muestras independientes) (figura 17) donde no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

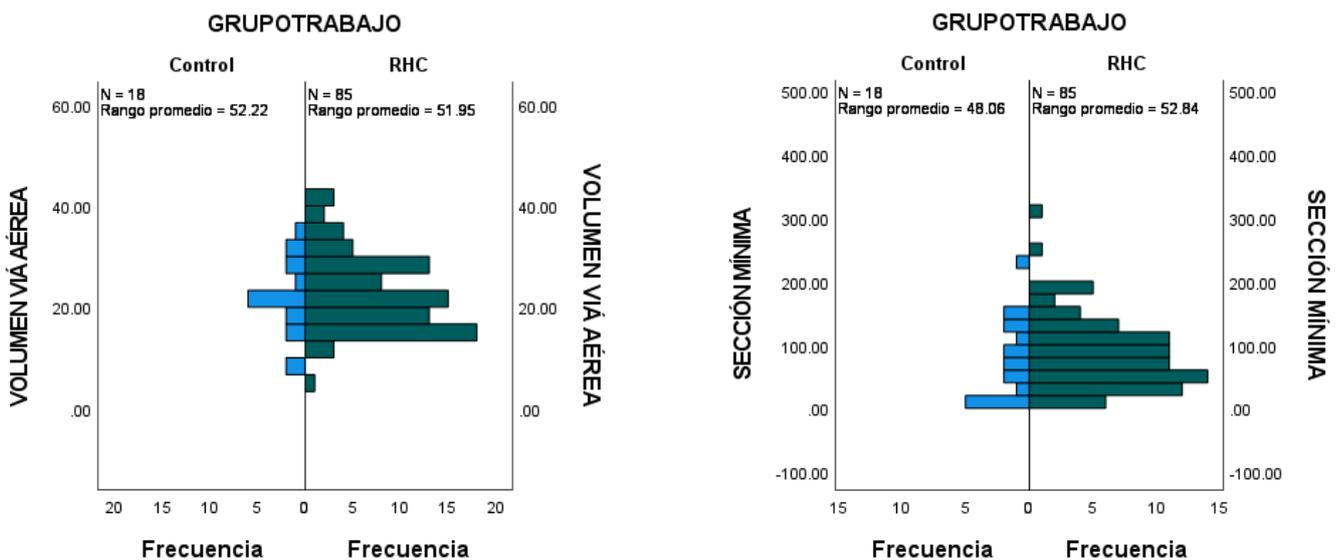


Figura 17. Pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) comparación volumen vía aérea y sección mínima, en ambos grupos de trabajo.

|                                   | Grupo RHC                               | Grupo Control        | p     |
|-----------------------------------|---|----------------------|-------|
| Volumen (cc)                      | <b>21,81</b> (16,51-28,46) <sup>1</sup> | 22,30 (18,00-27,37)  | 0,972 |
| Sección Mínima (mm <sup>2</sup> ) | <b>79,44</b> (45,72-119,42)             | 77,54 (16,22-132,13) | 0,538 |

● <sup>1</sup> /Mediana (IRQ)

*Tabla 15 Comparación volumen (cc) y sección mínima (mm<sup>2</sup>) en grupo RHC y control. P (significación estadística). IRQ (Índice de Rango Intercuartílico).*

Como podemos observar en la [tabla 15](#), el volumen de la vía aérea fue menor en el grupo RHC, al contrario que la sección mínima.

La variable **sección axial** si presentaba una distribución normal por lo que se por lo que utilizamos como descriptivo media y desviación estándar.

|                                  | Grupo RHC                           | Grupo Control   | p     |
|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------|-------|
| Sección Axial (mm <sup>2</sup> ) | <b>364,07</b> (119,02) <sup>1</sup> | 332,14 (123,00) | 0,324 |

● <sup>1</sup> /Media (DS)

*Tabla 16 Sección axial (mm<sup>2</sup>) en ambos grupos (p: significación estadística). DS: Desviación Estándar.*

Cuando realizamos la prueba de la t para igualdad de medias no hubo diferencias significativas, siendo mayor el tamaño de la vía aérea en su parámetro sección axial, en el grupo de los pacientes que habían completado un programa de rehabilitación cardíaca. (tabla 16).

En definitiva como resultado del tamaño de vía aérea medido por TAC de cuello sin contraste, el grupo RHC presentó mayor sección axial y sección mínima, con menor volumen, respecto al grupo control, no siendo significativa la diferencia.

#### 4.8.1 Relación tamaño vías aéreas y antecedentes de patología respiratoria (AOS)

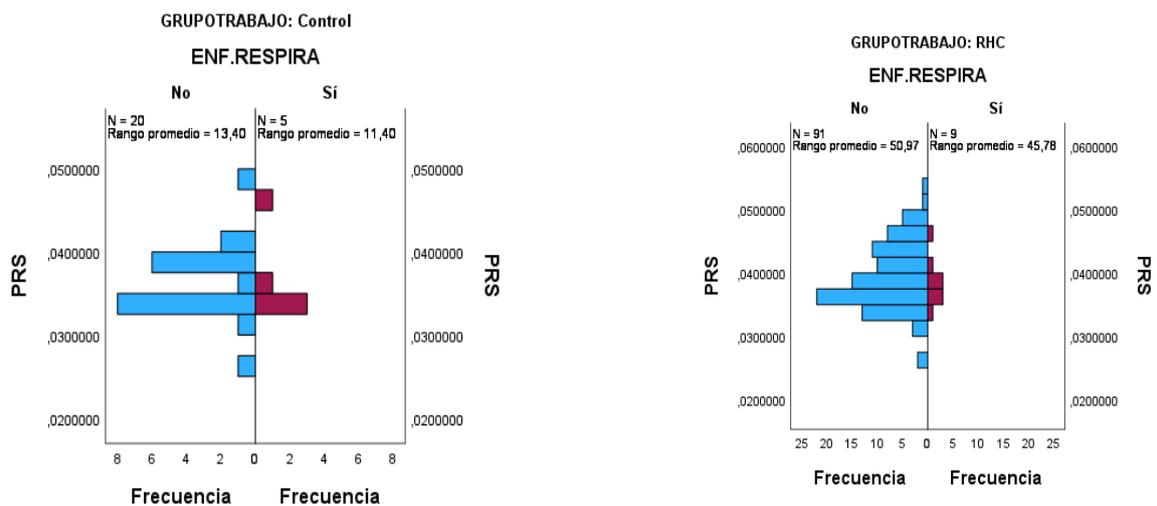
| Grupo   | Enfermedad Respiratoria | Medida                            | Mediana (IRQ <sup>3</sup> ) | Enfermedad Respiratoria | Medida                            | Mediana (IRQ <sup>3</sup> ) | p    |
|---------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|------|
| Control | No AOS<br>n=14          | Volumen (cc)                      | 22,30<br>(18,00-27,23)      | AOS<br>n=4              | Volumen (cc)                      | 23,84<br>(11,00-30,16)      | 1,00 |
|         |                         | Sección Mínima (mm <sup>2</sup> ) | 80,47<br>(16,21-133,20)     |                         | Sección Mínima (mm <sup>2</sup> ) | 65,04<br>(19,24-120,80)     | 0,72 |
|         |                         | Sección Axial (mm <sup>2</sup> )  | 345,40<br>(244,93-434,28)   |                         | Sección Axial (mm <sup>2</sup> )  | 308,40<br>(142,19-385,55)   | 0,38 |
| RHC     | No AOS<br>n=79          | Volumen                           | 22<br>(16,71-28,47)         | AOS<br>n=6              | Volumen                           | 17,17<br>(14,18-25,53)      | 0,23 |
|         |                         | Sección Mínima                    | 80,39<br>(47,06-119,53)     |                         | Sección Mínima                    | 45,67<br>(8,34-131,44)      | 0,26 |
|         |                         | Sección Axial                     | 364,45<br>(287,76-456,25)   |                         | Sección Axial                     | 332,03<br>(211,12-395,24)   | 0,38 |

Tabla 17 Relación entre antecedente de apnea obstructiva del sueño (AOS) y tamaño vía aérea en grupo control y RHC. IQR= Rango Intercuartílico.

Como podemos observar en la [tabla 17](#), no hubo diferencias significativas (prueba U de Mann -Whitney para muestras independientes) pero la significación fue mayor respecto a los tres parámetros (volumen, sección axial y sección mínima) entre los pacientes que habían tenido evento cardiovascular y tenían en sus antecedentes apnea obstructiva del sueño a diferencia de los que no la tenían. Todos los parámetros fueron menores en los pacientes con AOS.

#### 4.8.2. Relación tamaño vías aéreas, PRS y antecedentes de patología respiratoria (AOS)

Al valorar la distribución del score de riesgo genético (PRS) entre las categorías de AOS (Si/No) en los dos grupos de trabajo (RHC y control), no obtuvimos diferencias significativas en ninguno ([tabla 18](#)).



*Figura 18 Prueba no paramétrica PRS (score riesgo poligénico) y Apnea Obstructiva del Sueño (AOS: Si, No) en grupos de trabajo: control y RHC (Rehabilitación Cardíaca).*

| Grupo   | P    |
|---------|------|
| Control | 0,62 |
| RHC     | 0,61 |

*Tabla 18 P (significación estadística) entre score de riesgo poligénico y apnea obstructiva del sueño en ambos grupos. RHC: rehabilitación cardíaca.*

#### **4.8.3. Relación tamaño vías aéreas y estilo de vida**

Al relacionar estilo de vida saludable o no y tamaño de vía aérea, observamos que los pacientes con estilo de vida saludable presentaban mayor volumen, sección mínima y sección axial, respecto a los moderada o poco saludables, como podemos observar en la [tabla 19](#) y presentaba significación estadística.

|                                      | ESTILO DE VIDA          | Me (IRQ)               | p-valor |
|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|---------|
| VOLUMEN VÍA AÉREA<br>(cc)            | Saludable               | 29,13 (23,29-35,21)    | 0,011   |
|                                      | Moderadamente saludable | 21,51 (17,09-27,33)    |         |
|                                      | Poco saludable          | 19,40 (15,70-26,30)    |         |
| SECCIÓN MÍNIMA<br>(mm <sup>2</sup> ) | Saludable               | 112,89 (75,28-175,52)  | 0,038   |
|                                      | Moderadamente saludable | 100,00 (77,68-119,48)  |         |
|                                      | Poco saludable          | 58,40 (33,97-102,25)   |         |
| SECCIÓN AXIAL<br>(mm <sup>2</sup> )  | Saludable               | 444,70 (364,37-539,6)  | 0,009   |
|                                      | Moderadamente saludable | 407,43 (328,23-473,79) |         |
|                                      | Poco saludable          | 333,02 (196,89-395,99) |         |

*Tabla 19* Relación tamaño vía aérea y estilo de vida (Me: mediana (IRQ: Índice de Rango Intercuartílico)) Volumen vía aérea (cc), Sección mínima y Axial (mm<sup>2</sup>).

#### 4.9. Tiempo de seguimiento y eventos cardiovasculares a largo plazo.

El tiempo medio de seguimiento fue de 33,87 (2.36) meses. No hubo mortalidad cardíaca (un paciente del grupo RHC falleció por cáncer a los 24 meses del evento coronario que motivo ingreso en programa de rehabilitación cardíaca). Durante el seguimiento total (44 meses) se registró una incidencia acumulada de **eventos agudos cardiovasculares con necesidad de ingreso del 5%**. El tiempo hasta el desarrollo del

evento fue de 14,40 (10,24) meses. 4 pacientes ingresan por SCACEST y uno por SCASEST. Precisando nueva revascularización percutánea en 3 de ellos.

Dos pacientes ingresaron por insuficiencia cardíaca, uno presentaba disfunción ventricular izquierda moderada (FEVI: 35%) y otro ligera, precisando diuréticos intravenosos para estabilización sin necesidad de aminos. 1 paciente ingresa por taquicardia ventricular precisando ablación, tenía disfunción ventricular moderada.

El grupo control no desarrolló ningún evento cardiovascular durante el periodo de seguimiento.

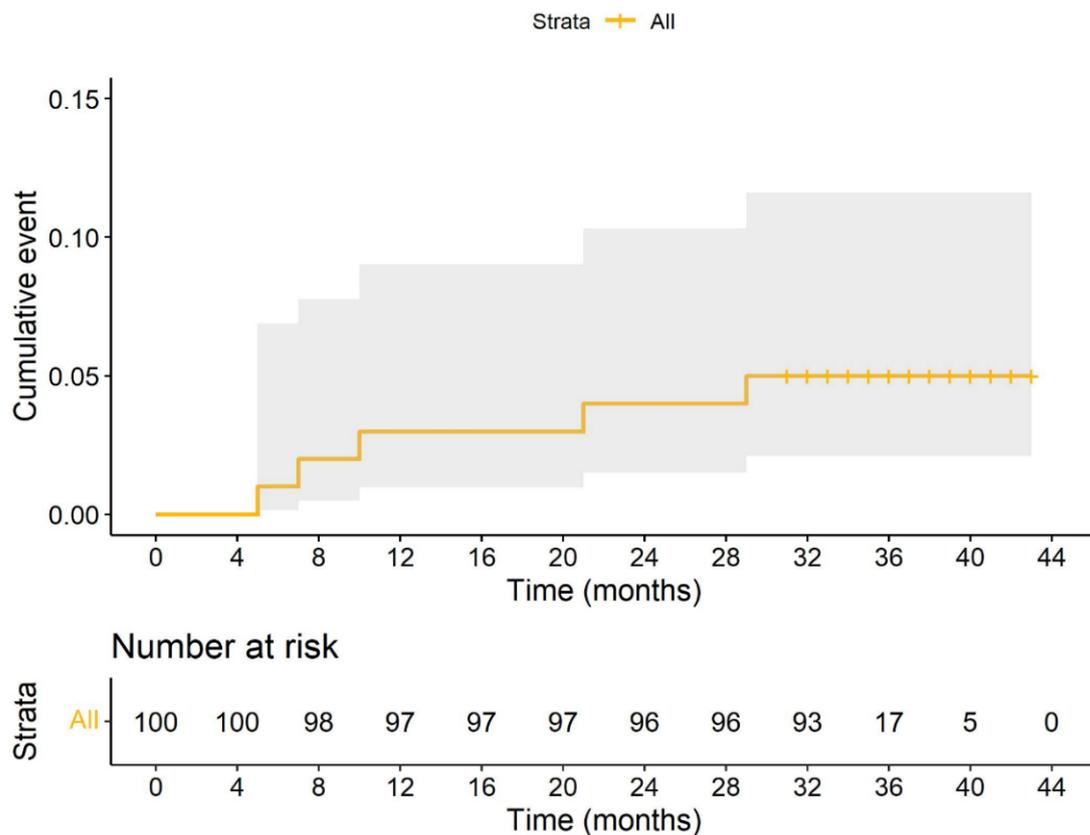


Figura 19. Curva de Kaplan Meier: incidencia acumulada de eventos agudos cardiovasculares

#### **4.9.1. Relación entre eventos coronarios en el seguimiento y PRS**

La mediana y rango intercuartílico del PRS en los pacientes con eventos coronarios fue de 0,036 (0,035-0,044) y en los pacientes sin eventos 0,038 (0,035-0,043). Con la prueba de Mann-Whitney obtuvimos un valor de p de 0,75.

#### **4.9.2. Relación entre eventos coronarios en el seguimiento y otros factores**

Al realizar una tabla cruzada para ver si había factores relacionados con el desarrollo de eventos cardiovasculares en el seguimiento, pudimos observar que no había diferencia estadísticamente significativa.

En el caso de los pacientes diabéticos obtuvimos un p-valor de 0.088, entre el ser diabético y desarrollar eventos cardiovasculares a largo plazo. El ***60% de los pacientes que desarrollaron eventos cardiovasculares eran diabéticos.***

Tampoco hubo relación entre sexo (p-valor de 0,36), hipertensión arterial (p-valor de 0,68), antecedentes familiares cardiopatía isquémica precoz (p-valor de 0,064), antecedentes de cardiopatía isquémica previa (p-valor de 0,065), enfermedad respiratoria previa (0,66).

Al realizar la prueba de la Chi-Cuadrado ( $X^2$ ), no hubo diferencias significativas (p valor de 0.964) entre *los grupos de riesgo de RHC*, aunque el desarrollo de eventos fue mayor en los pacientes que pertenecían a la estratificación de riesgo moderado (60%) frente a bajo y alto (20% en cada uno de ellos).

Con la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes para ver si había relación entre *capacidad funcional (METS) en la ergometría de fin de programa* y desarrollo de eventos isquémicos en el seguimiento, la p fue de 0.053 (no significativa, aunque cercana a la misma).

Se observó en los pacientes con calidad de vida poco saludable, la aparición de 3 eventos, uno en moderadamente saludable y otro en saludable. Por lo que el 60% de los eventos ocurrió en los pacientes con estilo de vida poco saludable. Siendo no significativo (p-valor de 0,7).

## 4.10 Comparación de variables antes y después del programa de rehabilitación cardíaca.

### 4.10.1 Capacidad funcional (METS) y tiempo de ejercicio

Respecto a la valoración antes y después del programa de RHC, los pacientes mejoraron de forma significativa, tanto en METs como en tiempo de ejercicio (tabla 20).

| VARIABLE  | BASAL        | FIN PROGRAMA | p-valor   |
|---|--------------|--------------|-----------|
| Capacidad Funcional (METs) <sup>1</sup>                   | 7,7 (7-10,4) | 10 (7,4-11)  | p < 0,000 |
| Tiempo de Ejercicio (segundos)<br>Media (DE) <sup>2</sup> | 432 (157)    | 483 (149)    | p < 0,000 |

● <sup>1</sup>/ prueba de Wilcoxon, IRQ: Rango Intercuartílico; METs: Equivalentes Metabólicos

● <sup>2</sup>/ prueba t muestras apareadas, DE: Desviación Estándar

*Tabla 20 Comparación prueba de esfuerzo, basal y fin de programa en los pacientes que completan un programa de rehabilitación cardíaca.*

#### 4.10.2 Perfil lipídico, Hb1AC, IMC, peso y perímetro abdominal

Respecto al perfil lipídico, disminuyeron tanto las cifras de colesterol total, como las de c-LDL y TG, también siendo la diferencia estadísticamente significativa (tabla 21).

| ANALÍTICA                                | BASAL         | FIN PROGRAMA  | p-valor             |
|--|---------------|---------------|---------------------|
| Colesterol Total (mg/dl) <sup>1</sup>    | 165 (140-197) | 119 (104-138) | <b>p &lt; 0,001</b> |
| Colesterol LDL (mg/dl) <sup>1</sup>      | 87 (66-130)   | 51 (39-69)    | <b>p &lt; 0,001</b> |
| Colesterol HDL (mg/dl) <sup>1</sup>      | 37 (32-45)    | 39 (32-48)    | 0,274               |
| Triglicéridos (mg/dl) <sup>1</sup>       | 132 (102-221) | 115 (90-165)  | <b>p &lt; 0,001</b> |
| Hemoglobina Glicosilada (%) <sup>1</sup> | 6,1 (5,7-7,1) | 6,2 (5,8-6,9) | 0,9                 |

● <sup>1</sup>/ prueba de Wilcoxon, IRQ=Rango Intercuartílico

*Tabla 21 Comparación perfil lipídico y Hemoglobina Glicosilada, basales y fin de programa*

Como podemos observar en la tabla 22, no hubo diferencias significativas en ninguna de las variables antropométricas medidas (peso, IMC y PA).

| VARIABLE                                 | BASAL            | FIN PROGRAMA     | p-valor |
|--|------------------|------------------|---------|
| <b>Peso</b> (Mediana (IRQ)) <sup>1</sup> | 86,7 (76,1-95,5) | 86 (75,4-95,9)   | 0,624   |
| <b>IMC</b> (Mediana (IRQ)) <sup>1</sup>  | 29,9 (27-33)     | 29,2 (27,2-33,2) | 0,649   |
| <b>PA</b> (Media (DE)) <sup>2</sup>      | 105,4 (11,1)     | 104,1 (11,1)     | 0,09    |

- <sup>1/</sup> prueba de Wilcoxon, IRQ=Rango Intercuartílico, PA: Perímetro Abdominal;
- DE=Desviación Estándar. <sup>2/</sup>prueba t muestras apareadas

*Tabla 22 Comparaciones variables antropométricas basales y fin de programa.*

# **5. DISCUSIÓN**

## 5.1. Score de Riesgo Genético

En el presente trabajo, hemos puesto de manifiesto que el score de riesgo genético para desarrollar cardiopatía isquémica, en pacientes que ya han presentado un evento coronario y realizan un programa de rehabilitación cardíaca es mayor de forma significativa ( $p 0.018$ ) al de una población control sin haberlo presentado, siendo ambas poblaciones homogéneas, ya que tenían características similares en cuanto a edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular, como podemos observar en la tabla 6.

Con respecto al **sexo**, las mujeres que habían presentado un evento y cumplieron un programa de rehabilitación cardíaca presentaban mayor riesgo poligénico de forma significativa respecto a los hombres con un  $p$  valor de 0.008. Este resultado difiere del estudio de casos y controles, publicado en Lancet (66) donde se testó un score de riesgo genético con 13 polimorfismos siendo el porcentaje de hombres y mujeres similar en ambas cohortes y no había diferencias de riesgo genético respecto al género.

Las mujeres generalmente están infrarrepresentadas en los estudios de cardiopatía isquémica, además de ser remitidas un 32% menos a los programas de RHC(67), entre otros motivos por responsabilidades familiares, a pesar de que como demostraron Colbert et al, (68) en 25,958 individuos, con 24.6% de mujeres, las mujeres que completaban el programa de rehabilitación cardíaca tenían menos mortalidad de forma significativa respecto a los hombres. En nuestro estudio el grupo casos (rehabilitación cardíaca) estuvo representado por el 14 % de mujeres y en el grupo control por el 24% (6 de 25), algo inferior al estudio de Colbert.

Nosotros hemos determinado 50 polimorfismos relacionados con cardiopatía isquémica, como en el artículo publicado en New England Journal (46). en dicho estudio parten de tres cohortes y se determina la relación entre score genético y riesgo de desarrollar evento coronario, estando claramente relacionados y siendo factor de riesgo independiente. Fue por ello por lo que empleamos los mismos polimorfismos, al ser una cohorte potente de un gran número de pacientes y seguimiento prolongado

### **5.1.1 Score de riesgo genético y calidad de vida en el grupo casos**

Los pacientes que presentaban menor riesgo genético (PRS) de forma significativa eran los que tenían estilo de vida saludable. Se conoce que existe relación entre calidad de vida y riesgo genético en el desarrollo de enfermedad coronaria a largo plazo, de manera que el riesgo genético para desarrollar enfermedad coronaria a largo plazo puede estar atenuado por un estilo de vida saludable.

En el estudio mencionado en el párrafo anterior (46), se observó en las tres cohortes estudiadas, que, en el grupo de alto riesgo genético, los pacientes con estilo de vida saludable presentaban un 50% menos de riesgo de desarrollar eventos coronarios respecto a los que tenían estilo de vida no saludable. Por lo que indicamos que no podemos modificar el riesgo genético, pero si podemos decir que la adherencia a hábitos de vida saludable disminuye el riesgo de eventos cardíacos a largo plazo.

### **5.1.2 Edad y PRS**

En nuestro trabajo, los individuos que pertenecían al score de riesgo genético alto eran los que presentaban menor edad, en ambos grupos (casos y controles). Los individuos de mayor edad estaban en el grupo de bajo riesgo genético, aunque no fue significativo. Es decir, al aumentar la edad el score de riesgo genético podría no ser tan útil para identificar a individuos con mayor riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica.

El artículo de Seyedmohammad, et al, publicado en *current atherosclerosis reports* (69), hace una revisión sobre las limitaciones de predicción de riesgo de cardiopatía isquémica en adultos jóvenes y cómo podemos identificar a los individuos de mayor riesgo. Entre otras herramientas, indica que se puede realizar utilizando el score de riesgo genético.

Al aumentar la edad el riesgo genético de desarrollar eventos coronarios puede no influir tanto debido a la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos.

### **5.1.3 Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz y score de riesgo poligénico.**

No hubo diferencias significativas entre los individuos con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz y los diferentes grupos de score de riesgo poligénico. Lo mismo ocurre en el estudio de Ripatti S., et al publicado en *Lancet* (66), donde al ajustar por historia familiar, el riesgo genético no se modificó.

#### **5.1.4 HTA, DM, Dislipemia y PRS**

Encontramos relación estadísticamente significativa, entre hipertensión arterial y grupo de score de riesgo genético, tanto en grupo casos como en controles, siendo la mayoría de los hipertensos del grupo de moderado genético. Coincide que el principal factor de riesgo cardiovascular era la hipertensión arterial.

El tener las cifras de tensión arterial controlada al finalizar el programa de rehabilitación cardíaca, era uno de los cuatro factores que empleamos para considerar a los pacientes con estilo de vida saludables.

#### **5.1.5 Cardiopatía isquémica previa y PRS**

La relación en este caso si fue significativa, en el grupo casos, ya que en el grupo controles no tenían el antecedente, encontrando que los pacientes que la presentaban (13) el 30,8% pertenecían al grupo de riesgo genético moderado. La muestra es pequeña, solo 13 de 100 y de ellos solo tres pacientes tenían cardiopatía isquémica previa y pertenecían al grupo de alto riesgo genético. Como se describe en la editorial de *Circulation* (44) en pacientes con cardiopatía isquémica previa se demuestra el rol de uso de score de riesgo poligénico (usando 27 polimorfismos (SNPs) en la evaluación del resultado cardiovascular tras síndrome coronario agudo durante el tratamiento con Alirocumab, aunque son resultados posthoc, proporcionan evidencia del valor de PRS en predicción de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica previa, beneficiándose más del tratamiento hipolipemiante (PCSK9) aquellos con PRS alto.

## **5.2. Valoración tamaño placa calcificada por TAC cuello sin contraste en arterias carótidas (ACComún izq, drcha., ACInterna Izq y derecha) en grupos de trabajo. Relación con PRS así como con estilo de vida.**

En los pacientes que completaron el programa de rehabilitación cardíaca, comparados con el grupo control (pacientes sin cardiopatía isquémica) presentaron de forma significativa mayor tamaño de placa en las arterias carótidas es decir los pacientes con isquemia coronaria tenían tienen mayor grado de aterosclerosis carotídea que los que no eran isquémicos.

La mayoría de los estudios se han realizado en prevención primaria, para estratificar riesgo de enfermedad cardiovascular y sobre todo mediante ecografía. Es bien conocido que los biomarcadores de aterosclerosis subclínica basados en imágenes mejoran la estratificación del riesgo cardiovascular, siendo el más estudiado el score de calcio en arterias coronarias que permite reclasificar el riesgo de eventos cardiovasculares a largo plazo, aunque las guías europeas(22) recomiendan solo con nivel de evidencia B y recomendación IIa la valoración de placa carotídea mediante ecografía.

Una limitación de nuestro trabajo es que por tomografía axial computarizada valoramos solo placas calcificadas, no las lipídicas. Aunque son las más estables en el tiempo.

Al relacionarla con *el riesgo genético*, observamos en mujeres del grupo rehabilitación, correlación con riesgo genético a nivel de arterias carótidas internas, tanto derecha como izquierda, es decir, había una correlación positiva y significativa en las mujeres que, habiendo tenido un evento coronario, tenían mayor tamaño de placa, no así en los hombres. Coincide con el resultado que encontramos en cuanto al sexo y riesgo genético, las mujeres tenían score de riesgo genético más alto que los hombres.

Así mismo el tamaño de placa era mayor en pacientes con estilo de vida poco saludable, lo que significa que los pacientes con mal control de factores de riesgo cardiovascular tienen mayor riesgo de aterosclerosis carotídea y probablemente de desarrollo de evento cardiovascular.

### **5.3 Valoración del tamaño de las vías aéreas en el grupo casos (rehabilitación) y controles. Relación con PRS y Estilo de Vida**

En el grupo rehabilitación cardíaca, los pacientes que presentaban entre sus antecedentes apnea obstructiva del sueño, tenían menor tamaño de vía aérea al compararlos con los que no tenían dicho antecedente. En el grupo control los que si lo presentaban, tenían menor dos de los 3 parámetros valorados (sección axial y mínima), aunque de forma no significativa. El artículo de Nature(54) publicado en agosto 2023, realizó una revisión exhaustiva de los trabajos publicados hasta el momento, sobre apnea obstructiva del sueño y enfermedad cardiovascular, al ser enfermedades que suelen coexistir y comparten factores de riesgo y asociaciones bidireccionales. En dicha revisión se demuestra que se ha estudiado con resonancia magnética nuclear durante la vigilia y medición de presión de cierre durante el sueño y se observa que la mayoría de las personas

con apnea obstructiva del sueño presentan una vía aérea superior anatómicamente más pequeña.

No obtuvimos en nuestro estudio, relación entre vía aérea y score de riesgo genético, pero si con el estilo de vida, es decir, los pacientes que habían completado un programa de rehabilitación cardíaca y tenían adherencia a un estilo de vida considerado saludable, presentaban significativamente mayor volumen, sección axial y mínima de las vías aéreas que aquellos que tenían estilo de vida poco saludable. Es un resultado esperable, ya que como hemos dicho anteriormente la apnea obstructiva del sueño y los eventos cardiovasculares comparten factores de riesgo. Uno de los ítems para considerar estilo de vida saludable es el IMC  $<30$  y la obesidad ha demostrado ser un factor (70) de riesgo para desarrollar apnea obstructiva del sueño.

#### **5.4 Tiempo de seguimiento y eventos cardiovasculares a largo plazo. Relación con riesgo poligénico y otros factores de riesgo.**

Hubo pocos eventos isquémicos en el seguimiento, solo un 5% de los pacientes del grupo rehabilitación los presentaron. Esto puede justificar nuestros resultados, no existiendo relación entre score de riesgo poligénico (PRS) de desarrollar isquemia coronaria y grupo de PRS como si se ha demostrado en otros estudios (46,60), donde en las tres cohortes prospectivas con individuos sanos, los que pertenecían al grupo de alto riesgo genético desarrollaban más eventos de forma independiente (cociente de riesgo de 1.91). En el estudio de Ripatti (66) comparando casos y controles como en el nuestro, el score de riesgo poligénico se asoció con tener un riesgo de enfermedad coronaria en 1.7 veces mayor.

Lo mismo ocurre con el resto de los factores, no encontramos diferencias significativas en el desarrollo de eventos cardiovascular en el seguimiento, probablemente por ser escaso el número de eventos a largo plazo. Probablemente los pacientes diabéticos si tengan mayor probabilidad ya que había un 60% de diabéticos en los pacientes con eventos a largo plazo. El grupo de riesgo moderado de rehabilitación también desarrollaron más eventos (aunque con p-valor de 0,088).

Los pacientes que tenían mayor capacidad funcional al finalizar el programa de rehabilitación tuvieron menos eventos de forma no significativa, pero acercándose a ello (p valor de 0,053). Lo que demuestra que al mejorar su capacidad funcional tienen menos probabilidad de desarrollo de eventos isquémicos en un futuro.

No hubo tampoco relación significativa entre calidad de vida saludable y evento a largo plazo. Este resultado de nuestro estudio pensamos que es debido a la escasa incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento, ya que si se observó que los pacientes con estilo de vida poco saludable presentaban más eventos (50%).

## **5.5 Comparación de variables antes y después del programa de rehabilitación cardíaca.**

Observamos en nuestro estudio mejoría significativa del perfil lipídico, en valores de colesterol total, LDL-c y TG, al igual en el artículo de Vázquez-Arce (71) donde se estudió la efectividad del programa de rehabilitación cardíaca en 401 pacientes, siendo la mayoría de grupo moderado, al igual que nuestro trabajo. No obtuvimos diferencias significativas en cuanto a parámetros antropométricos de peso, índice de masa corporal ni perímetro abdominal. El peso es uno de los factores de riesgo más importante en nuestra población de estudio, con una mediana de IMC, antes de iniciar el programa, de 30kg/m<sup>2</sup>. Coincide con la prevalencia elevada de obesidad en la población española

según el observatorio de la nutrición y estudio de la obesidad que describe un porcentaje de Obesidad en adultos del 18.7%. En nuestro estudio el 46% de la población que había realizado el programa tenía  $IMC \geq 30$ . No variando prácticamente al finalizar el programa. Esto se ha observado en otros estudios, como en el publicado en 2017 (72), en una muestra de 455 pacientes, donde se compara la reducción de peso  $\geq 2\%$  al finalizar el programa, solo en el 21% de los pacientes, presentando estos pacientes mejoría en capacidad funcional de forma significativa respecto a los que no reducían dicho peso.

En nuestra población que completó el programa de rehabilitación observamos también mejoría en capacidad funcional, en METS y tiempo de ejercicio, concretamente 2.3 METs y 51 segundos, de manera significativa. Este hecho es concordante con la revisión realizada por Sandercock et al (73), donde en 31 estudios muestran mejoría en 1,55 METs. En nuestros pacientes la mejoría en capacidad funcional fue mayor, probablemente por tener alto porcentaje de sedentarismo previo (59%).

## 5.6 Limitaciones del estudio

En nuestro trabajo, en lo que respecta al marco del estudio de supervivencia, se ha optado por presentar únicamente las curvas de incidencia acumulada hasta el momento, dado que el número de eventos cardiovasculares es limitado, con tan solo 5 eventos observados en un conjunto de 100 pacientes. La elección de no realizar comparaciones mediante el método de Kaplan-Meier se fundamenta en la premisa de que, con una cantidad tan reducida de eventos, la obtención de resultados concretos o precisos podría resultar desafiante y carecer de significancia estadística.

Adicionalmente, la aplicación de una regresión de Cox (hazard ratio) en este contexto carecería de sentido debido a la escasez de eventos y la posibilidad de obtener estimaciones poco confiables. Por lo tanto, el enfoque se centra en la presentación de las curvas de incidencia acumulada como una descripción inicial de la dinámica temporal de los eventos en la muestra. Cabe destacar que, en futuras etapas del estudio con un mayor seguimiento y acumulación de eventos, se podrían considerar análisis más detallados y robustos.

Esta decisión metodológica busca mantener una aproximación cautelosa y reflexiva en la interpretación de los resultados, reconociendo las limitaciones actuales del conjunto de datos.

Teniendo en cuenta dicha la decisión en la metodología, basada en la muestra del estudio no es posible determinar un modelo estadístico que permita calcular hazard ratio.

## **6. CONCLUSIONES**

Los resultados obtenidos a partir del presente trabajo de investigación, centrado en la valoración de factores de riesgo no clásicos: genéticos, anatómicos orofaríngeos y valoración de placa de ateroma en arterias carótidas, en pacientes que acuden a un programa de rehabilitación cardíaca y su consiguiente discusión, nos permiten establecer las siguientes conclusiones:

1. El score de riesgo poligénico de enfermedad coronaria en pacientes que completan un programa de rehabilitación cardíaca tras un evento coronario agudo es superior respecto a un grupo control sin cardiopatía isquémica.
2. Los pacientes que realizan un programa de rehabilitación cardíaca y muestran adherencia a un estilo de vida saludable son los que tienen menor score de riesgo genético. Por lo que debemos insistir en modificaciones intensivas del estilo de vida, con adherencia a hábitos de vida cardiosaludables tras un evento cardíaco agudo.
3. Los individuos que han presentado un evento cardiovascular y acuden a un programa de rehabilitación cardíaca tienen mayor tamaño de placa calcificada en arterias carótidas frente a los pacientes que no han presentado evento coronario y tienen factores de riesgo cardiovascular similar.

La valoración de tamaño de placa en carótidas podría ser un factor de riesgo cardiovascular más a tener en cuenta.

4. Los pacientes con apnea obstructiva del sueño, que han presentado un evento cardiovascular y completan un programa de rehabilitación cardíaca, tienen menor tamaño de vías aéreas (volumen, sección mínima y máxima), que aquellos pacientes con evento cardiovascular que no tienen entre sus antecedentes dicha patología respiratoria. Por lo que ambas patologías se relacionan, debemos controlar factores de riesgo comunes como la obesidad.
  
5. Los pacientes con estilo de vida saludable tras completar un programa de rehabilitación cardíaca tienen de forma significativa mayor tamaño de sus vías aéreas superiores. La adherencia a hábitos saludables controla factores relacionados con desarrollo de apnea obstructiva del sueño y eventos cardiovasculares como la obesidad. Por lo que podríamos evitar eventos cardiovasculares en prevención secundaria con la adherencia a una vida saludable.
  
6. La incidencia de eventos isquémicos a largo plazo es baja, siendo mayor en pacientes diabéticos y en pacientes con estilo de vida poco saludable. La aparición de eventos isquémicos es menor en pacientes que presentan mayor capacidad funcional tras finalizar el programa de rehabilitación cardíaca.
  
7. Los programas de rehabilitación cardíaca son efectivos, con mejoría de la capacidad funcional en METs y tiempo de ejercicio.

8. Los programas de rehabilitación cardíaca y prevención secundaria consiguen controlar factores de riesgo cardiovascular como perfil lipídico, pero no alcanzan a controlar los parámetros antropométricos como el peso, índice de masa corporal y perímetro abdominal.

## **7. ANEXOS**

## ANEXO 1 Ejemplo Cálculo Score de Riesgo Genético

El número de alelos de riesgo era multiplicado por el peso de riesgo estimado (logaritmo publicado Odd Ratio) para cada variante genética

| Locus    | Gene Locus        | Lead SNP (Literature) | WGHS Proxy        | Ln(Published Odds Ratio) | # of Risk Alleles | # of Risk Alleles * Ln(OR) |
|----------|-------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|
| 1p13.3   | SORT1             | rs599839              |                   | 0.104                    | 1                 | 0.104                      |
| 1p32.2   | PPAP2B            | rs17114036            |                   | 0.104                    | 2                 | 0.209                      |
| 1p32.3   | PCSK9             | rs11206510            |                   | 0.077                    | 2                 | 0.154                      |
| 1q21.3   | IL6R              | rs4845625             |                   | 0.039                    | 2                 | 0.078                      |
| 1q41     | MIA3              | rs17465637            |                   | 0.131                    | 2                 | 0.262                      |
| 2p11.2   | GGCX/VAMP8        | rs1561198             |                   | 0.049                    | 0                 | 0                          |
| 2p21     | ABCG8             | rs6544713             |                   | 0.058                    | 0                 | 0                          |
| 2p24.1   | APOB              | rs515135              |                   | 0.077                    | 1                 | 0.077                      |
| 2q22.3   | ZEB2-AC074093.1   | rs2252641             |                   | 0.039                    | 2                 | 0.078                      |
| 2q33.1   | WDR12             | rs6725887             | rs2351524 (0.95)  | 0.113                    | 2                 | 0.227                      |
| 3q22.3   | MRAS              | rs9818870             |                   | 0.068                    | 1                 | 0.068                      |
| 4q32.1   | GUCY1A3           | rs7692387             |                   | 0.058                    | 2                 | 0.117                      |
| 5q31.1   | SLC22A4/SLC22A5   | rs273909              |                   | 0.086                    | 0                 | 0                          |
| 6p21.2   | KCNK5             | rs10947789            |                   | 0.058                    | 2                 | 0.117                      |
| 6p21.31  | ANKS1A            | rs17609940            | rs12205331 (0.85) | 0.068                    | 1                 | 0.068                      |
| 6p24.1   | PHACTR1           | rs12526453            | rs9369640 (0.90)  | 0.095                    | 0                 | 0                          |
| 6q25.3   | SLC22A3/LPAL2/LPA | rs2048327             |                   | 0.058                    | 1                 | 0.058                      |
| 6q25.3   | LPA               | rs3798220             |                   | 0.412                    | 0                 | 0                          |
| 6q26     | PLG               | rs4252120             |                   | 0.058                    | 2                 | 0.117                      |
| 7p21.1   | HDAC9             | rs2023938             |                   | 0.068                    | 0                 | 0                          |
| 7q22.3   | BCAP29            | rs10953541            |                   | 0.077                    | 1                 | 0.077                      |
| 7q32.2   | ZC3HC1            | rs11556924            |                   | 0.086                    | 1                 | 0.086                      |
| 8q24.13  | TRIB1             | rs2954029             |                   | 0.039                    | 1                 | 0.039                      |
| 9p21.3   | CDKN2B4S          | rs3217992             |                   | 0.148                    | 2                 | 0.297                      |
| 9p21.3   | CDKN2A            | rs4977574             |                   | 0.255                    | 2                 | 0.509                      |
| 9q34.2   | ABO               | rs579459              |                   | 0.068                    | 0                 | 0                          |
| 10p11.23 | KIAA1462          | rs2505083             |                   | 0.058                    | 0                 | 0                          |
| 10q11.21 | CXCL12            | rs501120              |                   | 0.068                    | 1                 | 0.068                      |
| 10q23.31 | LIPA              | rs2246833             | rs2246942 (1.0)   | 0.058                    | 0                 | 0                          |
| 10q24.32 | CYP17A1           | rs12413409            |                   | 0.113                    | 2                 | 0.227                      |
| 11q22.3  | PDGFD             | rs974819              |                   | 0.068                    | 2                 | 0.135                      |
| 11q23.3  | APOA5             | rs964184              |                   | 0.122                    | 2                 | 0.244                      |
| 12q24.1  | HNF1A             | rs2259816             |                   | 0.077                    | 1                 | 0.077                      |
| 12q24.12 | SH2B3             | rs3184504             |                   | 0.068                    | 1                 | 0.068                      |
| 13q12.3  | FLT1              | rs9319428             |                   | 0.049                    | 0                 | 0                          |
| 13q34    | COL4A1            | rs4773144             |                   | 0.068                    | 0                 | 0                          |
| 14q32.2  | HHIP1L            | rs2895811             |                   | 0.058                    | 0                 | 0                          |
| 15q25.1  | ADAMTS7           | rs7173743             |                   | 0.068                    | 2                 | 0.135                      |
| 15q26.1  | FURIN/FES         | rs17514846            |                   | 0.049                    | 1                 | 0.049                      |
| 17p11.2  | RASD1             | rs12936587            |                   | 0.058                    | 1                 | 0.058                      |
| 17p13.3  | SMG6              | rs216172              |                   | 0.068                    | 2                 | 0.135                      |
| 17q21.32 | UBE2Z             | rs46522               |                   | 0.058                    | 1                 | 0.058                      |
| 19p13.2  | LDLR              | rs1122608             |                   | 0.095                    | 2                 | 0.191                      |
| 21q22.11 | KCNF2             | rs9982601             |                   | 0.122                    | 0                 | 0                          |
|          |                   |                       |                   | <b>Total:</b>            | <b>48</b>         | <b>4.187</b>               |

Extraído de (46) Tabla S2 material suplementario

## ANEXO 2 Aceptación por el Comité de Ética



Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. TESIS\_PL\_CGyRC\_2021 - C.I. 0387-N-21

13 de mayo de 2021

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

### CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 22/04/2021, acta CEI VM-VR\_07/2021 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** Identificación de Factores de Riesgo Genéticos y Anatómicos Orofaríngeo en pacientes con Síndrome Coronario Agudo que acuden a un Programa de Rehabilitación Cardíaca y Prevención Secundaria

**Código Promotor:** TESIS\_PL\_CGyRC\_2021 **Código Interno:** 0387-N-21

**Promotor:** Investigador

**Versión Protocolo Evaluada:** 1.1 DE FECHA 15/02/2021

**Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:** HIP-CI / 1.1 DE FECHA 15/02/2021

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío      Almudena Aguilera Saborido  
Universidad de Sevilla

*\*Al ejecutar este proyecto, el investigador contrae una serie de compromisos con respecto al Comité, que se detallan en el Anexo.\**

Lo que firmo en Sevilla, en la fecha reseñada en la firma electrónica.

Fdo: **GARCIA PEREZ** Firmado digitalmente  
**JOSE CARLOS** por GARCIA PEREZ JOSE  
CARLOS - 52664213D  
Fecha: 2021.05.13  
- 52664213D 11:30:39 +02'00'

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

## ANEXO 3 CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

### Hoja de Consentimiento de Participante/CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del estudio** Identificación de Factores de Riesgo Genéticos y Anatómicos Orofaringeos en pacientes con Síndrome Coronario Agudo que acuden a un Programa de Rehabilitación Cardíaca y Prevención Secundaria.

**Código de protocolo** PI\_CGYRC\_2021. Versión 1.1 Fecha 15 febrero 2021

Yo,

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con <<Dra. Almudena Aguilera Saborido>>

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.

- Sin tener que dar explicaciones.

- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

*(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el paciente)*

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016. Vol. 37, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016. p. 3232-45.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report from the American Heart Association. Vol. 145, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. E153-639.
3. Defunciones según la causa de muerte. Definitivos 2022 y provisionales semestre 1/2023. Instituto nacional de estadística .2022 (citado 19 diciembre 2023). Disponible en: <https://www.ine.es/uc/b9BHM5zj>.
4. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J* [Internet]. 21 de febrero de 2022 [citado 14 de agosto de 2023];43(8):716-99. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/8/716/6472699>
5. Servicio de Vigilancia y Salud. (2019). Vol. 24, N°39. Mortalidad por Cardiopatía isquémica en Andalucía 1980-2017. Tendencia y Comparación con resto de España. <http://hdl.handle.net/10668/3063>.
6. Virani SS, Newby LK, Arnold S V., Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. julio de 2023; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109723052816>
7. Kristian Thygesen JSAASJ, BRC, JJBDA et al. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2019 [citado 22 de agosto de 2023];72(1):72.e1-e27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.11.009>
8. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, De Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: Description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. abril de 2010;31(8):943-57.
9. Khera S, Kolte D, Gupta T, Selvan Subramanian K, Khanna N, Aronow WS, et al. Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. 2015.
10. Comentarios a la guía ESC 2020 sobre el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 1 de junio de 2021;74(6):482-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893220306990>
11. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et al. Acute myocardial infarction: Changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French registry of acute ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136(20):1908-19.

12. Comments on the 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol.* 1 de mayo de 2022;75(5):364-9.
13. López-Lozano AM, Aguilera-Saborido A, Echevarría-Ruiz-De-Vargas C, Expósito-Tirado JA. Impacto de género en los programas de rehabilitación cardíaca y prevención secundaria. *Rehabilitacion (Madr)* [Internet]. abril de 2011 [citado 23 de agosto de 2023];45(2):182-3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048712011000466>
14. Perea CM, García De Castro AM, Santos González B, Burgos JM, Rodríguez Padial L, Cámara AM. 6009-113-MINOCA: ¿EXISTEN DIFERENCIAS POR GÉNERO? [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org>
15. Mauvais-Jarvis F, Merz NB, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, Demeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine [Internet]. Vol. 396, *www.thelancet.com*. 2020. Disponible en: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
16. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJP, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart.* diciembre de 2010;96(24):1985-9.
17. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 Years' observations on male British doctors. *Br Med J.* 26 de junio de 2004;328(7455):1519-28.
18. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global [Internet]. 2018. Disponible en: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
19. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 15 de septiembre de 2015;199:106-15.
20. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. Vol. 92, *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010. p. 1189-96.
21. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, Troiano RP, Piercy K, Tennant B. Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sports Exerc.* 1 de junio de 2019;51(6):1227-41.
22. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 3227-337.
23. Luepker R V., Charles Schulz S. Vital exhaustion: Ready for prime time? Vol. 36, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2015. p. 1361-3.
24. Bancalero Romero C, Aguilera Saborido A, Navarro Arenas M, Carrión Expósito L, Quirós López A, Ruiz Doblado S, et al. Theoretical basis of psychiatric and psychological liaison intervention in cardiac rehabilitation units (I). *C. Med. Psicosom*, 105-2013

25. Argacha JF, Mizukami T, Bourdrel T, Bind MA. Ecology of the cardiovascular system: Part II – A focus on non-air related pollutants. *Trends Cardiovasc Med*. 1 de julio de 2019;29(5):274-82.
26. Brunstr€ M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, et al. ESH Guidelines. *J Hypertens* [Internet]. 2023;41:0-000. Disponible en: [www.jhypertension.com](http://www.jhypertension.com)
27. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
28. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
29. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *The Lancet*. 2014;383(9933):1973-80.
30. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. diciembre de 2011;94(3):311-21.
31. Expósito-Tirado JA, Aguilera-Saborido A, López-Lozano AM, Vallejo-Carmona J, Piqueras-Gorbano MT, Martínez-Martínez A, et al. Efectividad de la rehabilitación cardiaca en pacientes con diabetes mellitus tipo ii. *Rehabilitacion (Madr)*. octubre de 2012;46(4):295-302.
32. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 21 de agosto de 2017;38(32):2459-72.
33. Comments on the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Rev Esp Cardiol*. 1 de mayo de 2020;73(5):348-53.
34. Tokgozoglu L, Torp-Pedersen C. Redefining cardiovascular risk prediction: Is the crystal ball clearer now? Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 2468-71.
35. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction [Internet]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/>
36. 1. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Organización Mundial de la Salud . 2021 [citado 9 junio 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/> .

37. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. Disponible en: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
38. <http://who.int/es/health-topics/obesity>.
39. Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris. - Müller - 1938 - Acta Medica Scandinavica - Wiley Online Library.
40. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'agostino RB, Levy D, Murabito JM, Thomas S, et al. Parental Cardiovascular Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Middle-aged Adults A Prospective Study of Parents and Offspring [Internet]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/>
41. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, et al. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet.* 29 de septiembre de 2015;47(10):1121-30.
42. Assimes TL, Goldstein BA. Genetic cardiovascular risk prediction: Are we already there? Vol. 37, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016. p. 3279-81.
43. Mosley JD, Gupta DK, Tan J, Yao J, Wells QS, Shaffer CM, et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared with a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 18 de febrero de 2020;323(7):627-35.
44. Levin MG, Rader DJ. Polygenic Risk Scores and Coronary Artery Disease: Ready for Prime Time? Vol. 141, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 637-40.
45. Patel AP, Wang M, Ruan Y, Koyama S, Clarke SL, Yang X, et al. A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease. *Nat Med.* 1 de julio de 2023;29(7):1793-803.
46. Khera A V., Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 15 de diciembre de 2016;375(24):2349-58.
47. Åkesson A, Larsson SC, Discacciati A, Wolk A. Low-Risk Diet and Lifestyle Habits in the Primary Prevention of Myocardial Infarction in Men A Population-Based Prospective Cohort Study. 2014.
48. Lusis AJ. Atherosclerosis. Vol. 407, *Nature*. 2000. p. 233-41.
49. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DCEE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups A b s t r a c t [Internet]. Vol. 358, *N Engl J Med*. 2008. Disponible en: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
50. Wong ND, Lopez VA, Allison M, Detrano RC, Blumenthal RS, Folsom AR, et al. Abdominal aortic calcium and multi-site atherosclerosis: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. febrero de 2011;214(2):436-41.
51. Peters SAE, Den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: A systematic review. Vol. 98, *Heart*. 2012. p. 177-84.

52. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Budoff MJ, Polak JF, Blaha MJ, et al. Comparison of carotid plaque score and coronary artery calcium score for predicting cardiovascular disease events: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2).
53. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta Á. /1176) of the Ministry of Health, Department of Health, Basque Government [Internet]. Vol. 163, *Am J Respir Crit Care Med.* 2001. Disponible en: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)
54. Redline S, Azarbarzin A, Peker Y. Obstructive sleep apnoea heterogeneity and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 10 de agosto de 2023 [citado 3 de septiembre de 2023];20(8):560-73. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-023-00846-6>
55. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. Vol. 1, *The Lancet Respiratory Medicine.* 2013. p. 61-72.
56. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Reyes-Nunéz N, Caballero-Martinez I, Catalan-Serra P, Almeida-Gonzalez C V. Role of sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de junio de 2014;189(12):1544-50.
57. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, van Domburg R, Kotseva K, Wood D. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 1 de abril de 2017;232:294-303.
58. Shields GE, Wells A, Doherty P, Heagerty A, Buck D, Davies LM. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation: A systematic review. Vol. 104, *Heart.* BMJ Publishing Group; 2018. p. 1403-10.
59. Abreu A, Frederix I, Dendale P, Janssen A, Doherty P, Piepoli MF, et al. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol.* 1 de mayo de 2021;28(5):496-509.
60. Khera A V., Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *New England Journal of Medicine.* 15 de diciembre de 2016;375(24):2349-58.
61. Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. Vol. 15, *Nature Protocols.* Nature Research; 2020. p. 2759-72.
62. Nystedt B, Garcia M, Juhos S, Larsson M, Olason PI, Martin M, et al. Sarek: A portable workflow for whole-genome sequencing analysis of germline and somatic variants. *F1000Res.* 2020;9.
63. Danecek P, Bonfield JK, Liddle J, Marshall J, Ohan V, Pollard MO, et al. Twelve years of SAMtools and BCFtools. *Gigascience.* 1 de febrero de 2021;10(2).
64. Chang CC, Chow CC, Tellier LCAM, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: Rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience.* 25 de febrero de 2015;4(1).

65. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2022. Available from: <https://www.R-project.org/>.
66. Lokki ML, Wellcome ) ;, Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses [Internet]. Vol. 376, Lancet. 2010. Disponible en: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
67. Supervía M, Medina-Inojosa JR, Yeung C, Lopez-Jimenez F, Squires RW, Pérez-Terzic CM, et al. Cardiac Rehabilitation for Women: A Systematic Review of Barriers and Solutions. Vol. 92, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2017. p. 565-77.
68. Colbert JD, Martin BJ, Haykowsky MJ, Hauer TL, Austford LD, Arena RA, et al. Cardiac rehabilitation referral, attendance and mortality in women. Eur J Prev Cardiol. 11 de agosto de 2015;22(8):979-86.
69. Saadatagah S, Varughese MG, Nambi V. Coronary Artery Disease Risk Prediction in Young Adults: How Can We Overcome the Dominant Effect of Age? Vol. 25, Current Atherosclerosis Reports. Springer; 2023. p. 257-65.
70. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, et al. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health HHS Public Access. Vol. 1, Sleep Med Disord. 2017.
71. Vázquez-Arce MI, Marqués-Sulé E, Marqués-Defez JL, Ferrando-Bolado C, Naranjo-Blanco MJ. Rehabilitación cardíaca postinfarto mediante programa Euroaction. Rehabilitacion (Madr). julio de 2013;47(3):154-61.
72. Almudena Aguilera Saborido y Raquel García López. Pérdida de peso y beneficios en pacientes con sobrepeso u obesidad en una unidad de rehabilitación cardíaca y prevención secundaria. En: Conocimientos, Investigación y Prácticas en el Campo de la Salud . 2017. p. 1057-62.
73. Sandercock G, Hurtado V, Cardoso F. Changes in cardiorespiratory fitness in cardiac rehabilitation patients: A meta-analysis. Int J Cardiol. 10 de agosto de 2013;167(3):894-902.

