



**IMPACTO DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA SOBRE LA MORTALIDAD Y  
LA RECURRENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS TIPO 2 TRAS UN INTERVENCIONISMO CORONARIO  
PERCUTÁNEO**

**María José Romero Reyes  
Universidad de Sevilla, 2018.**

**Directores de tesis:**

**Dr. Antonio Grilo Reina.  
Dr. Luís Francisco Pastor Torres.**

“Esta página se deja intencionadamente en blanco”

## **AGRADECIMIENTOS**

“Esta página se deja intencionadamente en blanco”

A mi familia, principalmente a mis padres, María José y Paco, por todo lo que me han dado, por su cariño y su apoyo incondicional, por haberme transmitido su vocación, su entrega y amor por los demás y por la Medicina. Por enseñarme lo que realmente es importante en la vida.

A mis hermanos, Carlos, Julia, Lidia y Marta, por haberme apoyado y animado siempre en toda mi carrera profesional.

A mis directores de tesis, Antonio y Luís. Profesores, maestros y compañeros. Gracias por haberme acompañado en este camino, por vuestra contribución a mi formación como médico, por inspirarme con vuestra profesionalidad, por la confianza que siempre habéis demostrado en mí.

A mis compañeros de la Unidad de Rehabilitación Cardíaca, José Antonio, Lola, Anabel y Marga, por la labor que hacéis cada día con los pacientes, esta tesis es tan vuestra como mía.

A todos mis compañeros del Servicio de Cardiología del Hospital de Valme, donde llegué como residente en 2011 y donde tengo la suerte de continuar trabajando. Gracias por los buenos momentos compartidos y por el apoyo en los malos. Pero, sobre todo, gracias por haberme formado como cardióloga y por seguir enseñándome cada día.

A todos mis pacientes, por ser el motor que me mueve a intentar superarme cada día.

“Esta página se deja intencionadamente en blanco”

*«El trabajo en equipo es el secreto  
que hace que gente común consiga  
resultados poco comunes»*

*Ifeanyi Onuoha.*

“Esta página se deja intencionadamente en blanco”

## **ÍNDICE DE MATERIAS**

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>15</b>
<b>A. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>17</b>
1. ENFERMEDAD CORONARIA ATROSCLERÓTICA Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	19
1.1. Epidemiología de la enfermedad coronaria y magnitud del problema.....	19
1.2. Fisiopatología.....	23
1.2.1. Formación de la placa de ateroma.....	23
1.2.2. Fisiopatología de los Síndromes Coronarios Agudos.....	28
1.3. Factores de riesgo cardiovascular.....	29
1.4. Cardiopatía isquémica estable.....	30
1.5. Clasificación de los Síndromes Coronarios Agudos.....	31
1.6. Abordaje terapéutico de la cardiopatía isquémica.....	33
1.6.1. Tratamiento médico.....	33
1.6.2. Terapia de revascularización coronaria.....	35
1.6.2.1. Revascularización coronaria en el Infarto Agudo de Miocardio con elevación del ST.....	36
1.6.2.2. Revascularización coronaria en el Infarto Agudo de Miocardio sin elevación del ST.....	36
1.6.2.3. Revascularización coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica estable.....	38
1.6.3. Intervención en el estilo de vida y control de los factores de riesgo.....	39
2. ENFERMEDAD CORONARIA ATROSCLERÓTICA Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	40
2.1. Diagnóstico y clasificación.....	40
2.2. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2.....	41
2.3. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad coronaria.....	43
2.3.1. Epidemiología de la enfermedad coronaria en la diabetes mellitus.....	43
2.3.2. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus.....	43
2.3.3. Pronóstico tras la revascularización coronaria en pacientes con diabetes mellitus.....	45
3. REHABILITACIÓN CARDÍACA.....	47
3.1. Historia y situación actual.....	47
3.2. Definición y objetivos de la rehabilitación cardíaca.....	50
3.3. Indicaciones de la rehabilitación cardíaca.....	52
3.4. Programas de rehabilitación cardíaca.....	53
3.4.1. Componentes de los programas de rehabilitación cardíaca.....	53
3.4.2. Estratificación de riesgo.....	54

3.4.3. Fases de los programas de rehabilitación cardíaca .....	56
3.5. Beneficios de la rehabilitación cardíaca .....	59
3.5.1. Mecanismos implicados en los beneficios obtenidos.....	59
3.5.2. Beneficios de la rehabilitación cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica .....	63
3.5.3. Beneficios de la rehabilitación cardíaca en pacientes diabéticos.....	65
3.6. Seguridad de los programas de rehabilitación cardíaca .....	67
<b>B. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>69</b>
<b>C. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>73</b>
<b>D. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>77</b>
1. METODOLOGÍA.....	79
1.1. Diseño .....	79
1.2. Ámbito de estudio .....	79
1.3. Población de estudio y muestra .....	79
1.3.1. Criterios de inclusión .....	79
1.3.2. Criterios de exclusión.....	80
1.4. Variables a estudio .....	80
1.5. Recogida de variables .....	88
1.6. Descripción del programa de rehabilitación cardíaca .....	88
1.6.1. Descripción de la unidad.....	88
1.6.2. Descripción del programa.....	90
1.7. Cálculo del tamaño muestral .....	93
1.8. Análisis de datos .....	93
2. PRESUPUESTO .....	94
<b>E. ASPECTOS ÉTICOS PARA TENER EN CUENTA .....</b>	<b>95</b>
<b>F. RESULTADOS .....</b>	<b>99</b>
1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	101
1.1. Factores de riesgo cardiovascular .....	102
1.2. Características clínicas.....	103
1.3. Control de la diabetes.....	105
1.4. Tratamiento médico para la cardiopatía isquémica.....	106
1.5. Indicación de la revascularización .....	106
1.6. Características angiográficas .....	108
2. EVENTOS DURANTE EL SEGUIMIENTO .....	110

2.1. Mortalidad por cualquier causa .....	110
2.2. Mortalidad de causa cardiovascular.....	112
2.3. Eventos cardiovasculares no fatales.....	114
2.4. Hospitalización por insuficiencia cardíaca.....	116
2.5. Eventos adversos cardiovasculares mayores combinados.....	120
<b>G. DISCUSIÓN .....</b>	<b>123</b>
1. EFECTO DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA SOBRE LA MORTALIDAD GLOBAL .....	133
2. EFECTO DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA SOBRE LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR .....	135
3. EFECTO DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA SOBRE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES NO FATALES .....	138
4. EFECTO DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA SOBRE LA HOSPITALIZACIÓN POR INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	139
5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	140
<b>H. CONCLUSIONES .....</b>	<b>143</b>
<b>I. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>147</b>
<b>ANEXO I</b> Protocolo de inclusión de pacientes en el estudio.....	163
<b>ANEXO II</b> Causa de muerte cardiovascular en los pacientes incluidos en el estudio .....	165
<b>ANEXO III</b> Consentimiento informado del programa de rehabilitación cardíaca .....	167
<b>ANEXO IV</b> Dictamen del Comité de Ética .....	173

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**AAS:** Ácido acetilsalicílico.

**ADA:** American Diabetes Association.

**AHA:** American Heart Association.

**AIT:** Accidente isquémico transitorio.

**APT:** Activador de plasminógeno tisular.

**ARA-II:** Antagonista de los receptores de la angiotensina II.

**ACV:** Accidente cerebro vascular.

**CABG:** Cirugía de revascularización miocárdica.

**CCS:** Canadian Cardiovascular Society.

**cHDL:** Lipoproteínas de alta densidad.

**DM:** Diabetes mellitus.

**FC:** Frecuencia cardíaca.

**FEVI:** Función sistólica del ventrículo izquierdo.

**HbA1c:** Glucohemoglobina.

**IAM:** Infarto agudo de miocardio.

**IAMCEST:** Infarto agudo de miocardio con elevación del ST.

**IAMSETS:** Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.

**ICAM:** Moléculas de adhesión intercelular.

**ICP:** Intervencionismo coronario percutáneo.

**IECA:** Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**LDL:** Lipoproteínas de baja densidad.

**MET:** Equivalente metabólico.

**NO:** Óxido nítrico.

**NYHA:** New York Heart Association

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PAI-1:** Inhibidor 1 del activador de plasminógeno.

**PCR:** Proteína C reactiva.

**PyRC:** Programas de Prevención Secundaria y Rehabilitación Cardíaca.

**RC:** Rehabilitación cardíaca.

**REACH:** Reduction of Atherothrombosis for Continued Health.

**SCA:** Síndrome Coronario Agudo

**SCACEST:** Síndromes coronarios agudos con elevación persistente del ST.

**SCASEST:** Síndromes coronarios agudos sin elevación del ST.

**SORECAR:** Sociedad Española de Rehabilitación Cardiorrespiratoria.

**VCAM:** Molécula de citoadhesión vascular.

**A. INTRODUCCIÓN**

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

## 1. ENFERMEDAD CORONARIA ATEROSCLERÓTICA Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

### 1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA Y MAGNITUD DEL PROBLEMA.

La incidencia de cardiopatía isquémica en los países desarrollados ha disminuido en la última década. A pesar de ello, la enfermedad coronaria continúa siendo una de las principales causas de muerte en estos países, causando aproximadamente un tercio de todas las muertes en sujetos mayores de 35 años.<sup>1,2</sup>

La prevalencia e incidencia de la cardiopatía isquémica estable son difíciles de determinar y los datos varían entre distintos estudios dependiendo de la definición que se haya utilizado. En términos epidemiológicos, la angina estable es fundamentalmente un diagnóstico clínico, dependiendo por tanto su diagnóstico del juicio clínico. La prevalencia de la angina en estudios poblacionales aumenta con la edad en ambos sexos. Así, se estima una prevalencia de un 5-7 % en mujeres de 45-64 años a un 10-12 % en mujeres de 65-84 años y de un 4-7 % en varones de 45-64 años a un 12-14 % en los de 65-84 años.<sup>3</sup>

Según el estudio OFRECE<sup>4</sup>, la prevalencia de angina estable en la población española de 40 o más años varía entre el 1,4 y el 2,6 % en función de la definición utilizada. Esto indica una disminución de la angina estable en nuestro país en la última década y una prevalencia inferior a la tasa general observada en Europa. La prevalencia aumenta con la edad siendo muy baja entre los 40 y los 50 años (< 1 %) e incrementándose de forma progresiva hasta alcanzar el 7,1 % entre los 70 y los 80 años.<sup>4</sup>

En cuanto a la prevalencia del síndrome coronario agudo (SCA), la incidencia del infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) está disminuyendo, mientras que la de infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSETS) está en aumento. En Estados Unidos, la incidencia de IAMCEST disminuyó de 133 por cada 100 000 habitantes en 1999, a 50 por cada 100 000 habitantes en 2008. En Europa, la

tasa de incidencia anual del IAMCEST varía entre el 43 y 144 por cada 100 000 habitantes. La incidencia del IAMCEST muestra un patrón constante en afectar con mayor frecuencia a personas más jóvenes que a las de más edad y a los varones más que a las mujeres.<sup>5</sup>

En España, se espera un aumento en la incidencia del SCA durante los próximos 35-40 años, paralelo al envejecimiento de la población.<sup>6</sup>

Se estima que la enfermedad cardiovascular causa más de 4 millones de fallecimientos cada año en Europa, lo que representa el 45 % de todas las muertes. La enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular son las causas más comunes de muerte por enfermedad cardiovascular y representan 1,8 millones y 1,0 millones de muertes respectivamente.<sup>7</sup> Las tres quintas partes de todas estas muertes ocurren en personas mayores de 75 años. Sin embargo, más de 1,4 millones de personas menores de 75 años mueren de enfermedad cardiovascular en Europa cada año.<sup>7</sup> Esto conlleva además un elevado impacto económico. En Europa se estima un coste total de la enfermedad cardiovascular de 196 000 millones de euros anuales.<sup>2</sup>

Las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica estandarizadas por edad son mayores en varones que en mujeres en todos los países europeos de los que se disponen de datos y presentan una distribución heterogénea. Así, las tasas en Europa central y Europa del este son relativamente altas respecto al norte, oeste y sur de Europa, que presentan tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica más bajas (Figuras 1 y 2).<sup>8</sup>

Figura 1. Tasas de muerte por cardiopatía isquémica en hombre estandarizadas por edad.<sup>8</sup>

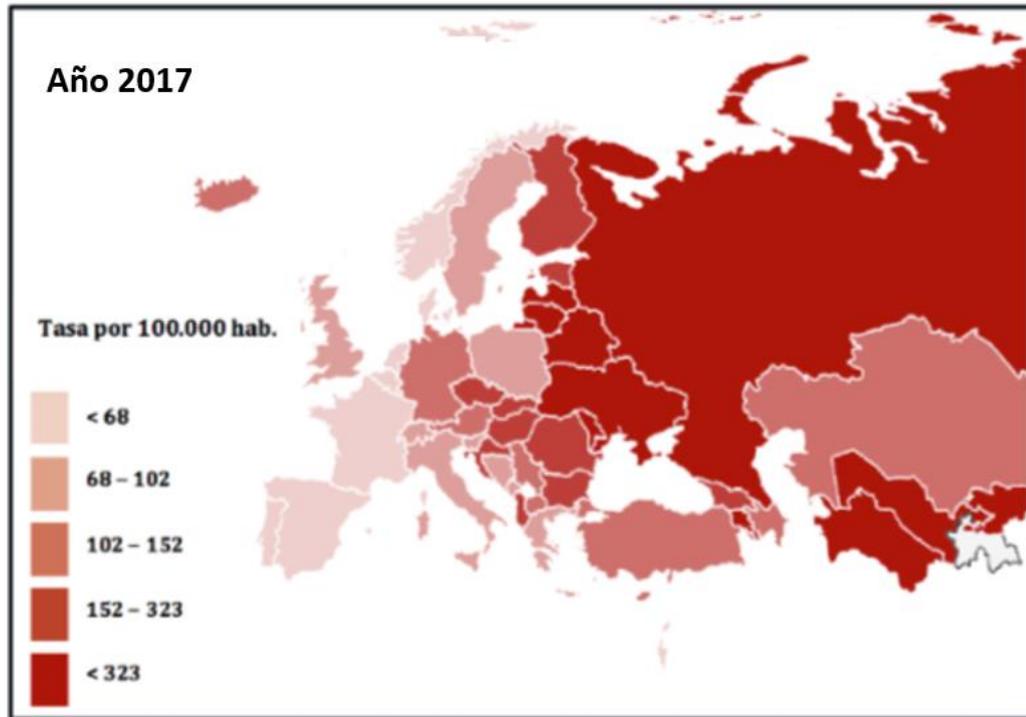
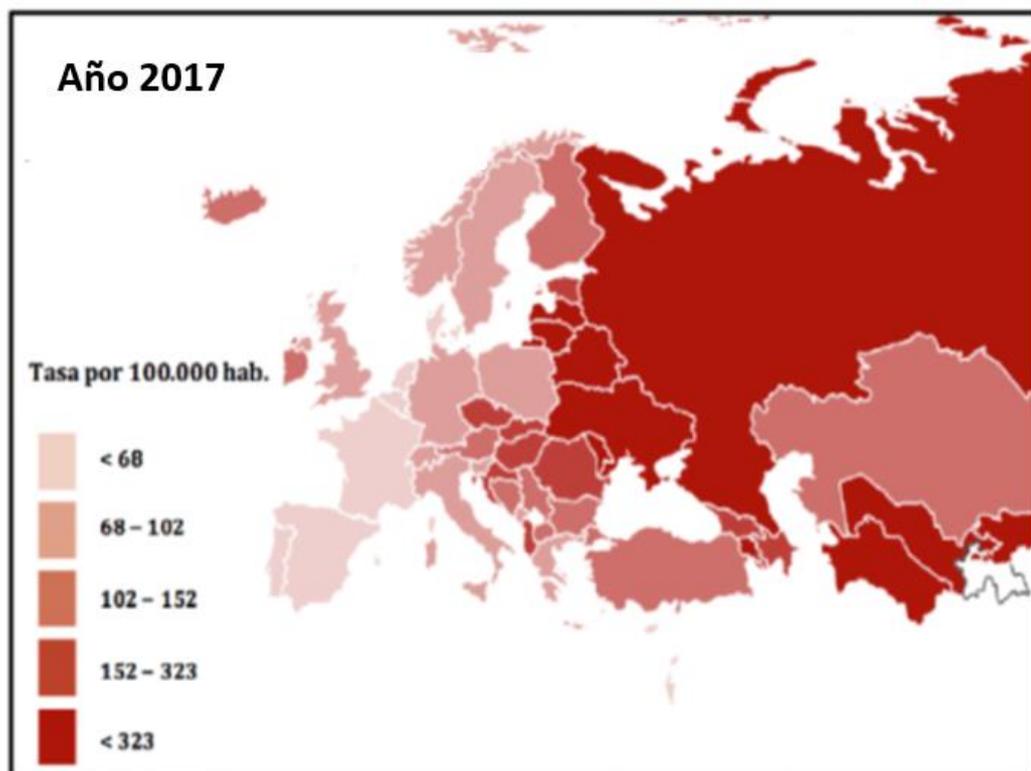
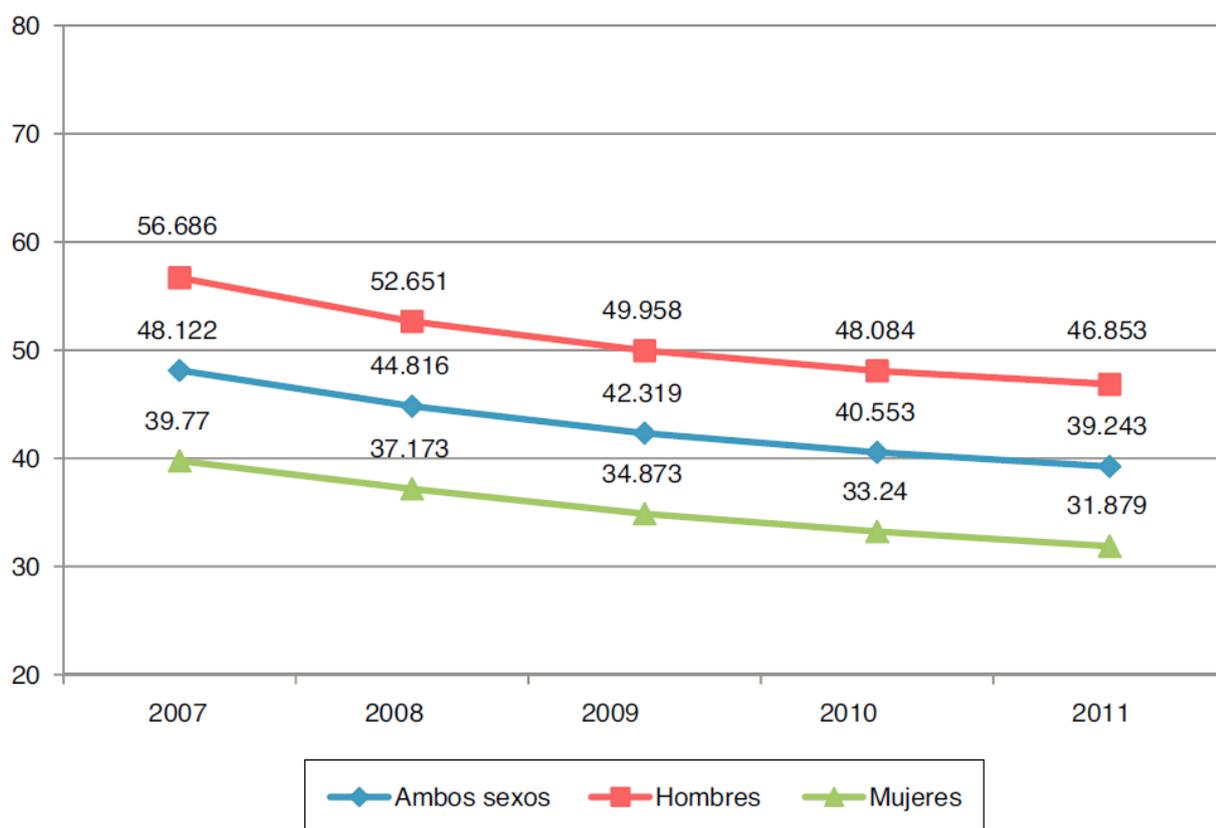


Figura 2. Tasas de muerte por cardiopatía isquémica en mujeres estandarizadas por edad.<sup>8</sup>



La mayoría de los países de la Unión Europea han experimentado una reducción de la mortalidad en las enfermedades cardiovasculares y enfermedad coronaria desde los años setenta de aproximadamente un 32 % en varones y un 30 % en mujeres.<sup>2,7</sup> Del mismo modo, en España se estima que desde 1988 a 2005 se ha producido una reducción en la mortalidad por cardiopatía isquémica del 40 % (figura 3). Los avances en el tratamiento (principalmente del síndrome coronario agudo) y la prevención secundaria son los factores que más han influido en ello.<sup>2</sup>

**Figura 3. Tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares y por infarto agudo de miocardio en la población española (años 2007-2011). Tomado de Brotons *et al.*<sup>9</sup>**



## 1.2. FISIOPATOLOGÍA.

### 1.2.1. Formación de la placa de ateroma.

La arterioesclerosis es un proceso natural que ocurre a lo largo de la vida y se caracteriza por un incremento en el espesor del área de la íntima, pérdida de elasticidad, aumento del contenido en calcio y modificaciones en el diámetro de las arterias del sistema arterial principal. En contraste con este proceso natural, la aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a las grandes arterias.<sup>10</sup>

La primera manifestación funcional de la enfermedad aterosclerótica es la disfunción endotelial. En 1985, Bevilacqua *et al.*<sup>11</sup> demostraron que las citocinas estimulaban el endotelio haciéndose este más adhesivo para los leucocitos. Esta observación dio pie a estudios posteriores que confirmaban que el endotelio es el centro de los acontecimientos que permiten el desarrollo de la lesión inflamatoria.

El endotelio es una monocapa formada por células epiteliales planas que conforman la túnica íntima de los vasos sanguíneos, tapizando su luz y controlando la comunicación entre la pared vascular y los componentes de la sangre. No solo se limita a la capa íntima, ya que los vasos que nutren a la adventicia (*vasa vasorum*) también están recubiertos por células endoteliales.<sup>12, 13</sup>

El endotelio protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular a través de un control continuo de los estímulos que recibe y la adaptación de su estado funcional. Las células endoteliales son capaces de detectar los cambios tanto físicos (estrés mecánico hemodinámico) como químicos (liberación de moléculas en su entorno) y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas. Esta capacidad de adaptación le permite mantener la homeostasis vascular a través de las siguientes funciones: regulación del tono vascular mediante la producción equilibrada de factores vasodilatadores y vasoconstrictores; funciones antitrombóticas mediante la inhibición de la adhesión plaquetaria y la coagulación y la regulación del sistema fibrinolítico y producción de citocinas y moléculas de adhesión que regulan la

función inflamatoria vascular.<sup>14,15</sup> La disfunción endotelial puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular y que puede facilitar el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis.<sup>14,15</sup>

Los factores de riesgo convencionales como la hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, edad y obesidad predisponen a la disfunción endotelial.<sup>16-18</sup> Estos factores de riesgo se relacionan con una producción excesiva de anión superóxido que a su vez inactiva el óxido nítrico (NO). La falta de biodisponibilidad de NO precede al desarrollo de la aterosclerosis y es un predictor independiente de eventos cardiovasculares adversos.<sup>19</sup>

El NO es una de las moléculas sintetizadas por el endotelio que regula un mayor número de procesos homeostáticos locales, siendo vasodilatador, antiagregante plaquetario, inhibidor de la proliferación de las células musculares lisas, antioxidante e inhibidor de la expresión de moléculas de adhesión y de la adhesión de monocitos. De esta manera, la alteración de la producción de NO endotelial perturba la homeostasis vascular y potencia el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.<sup>15</sup>

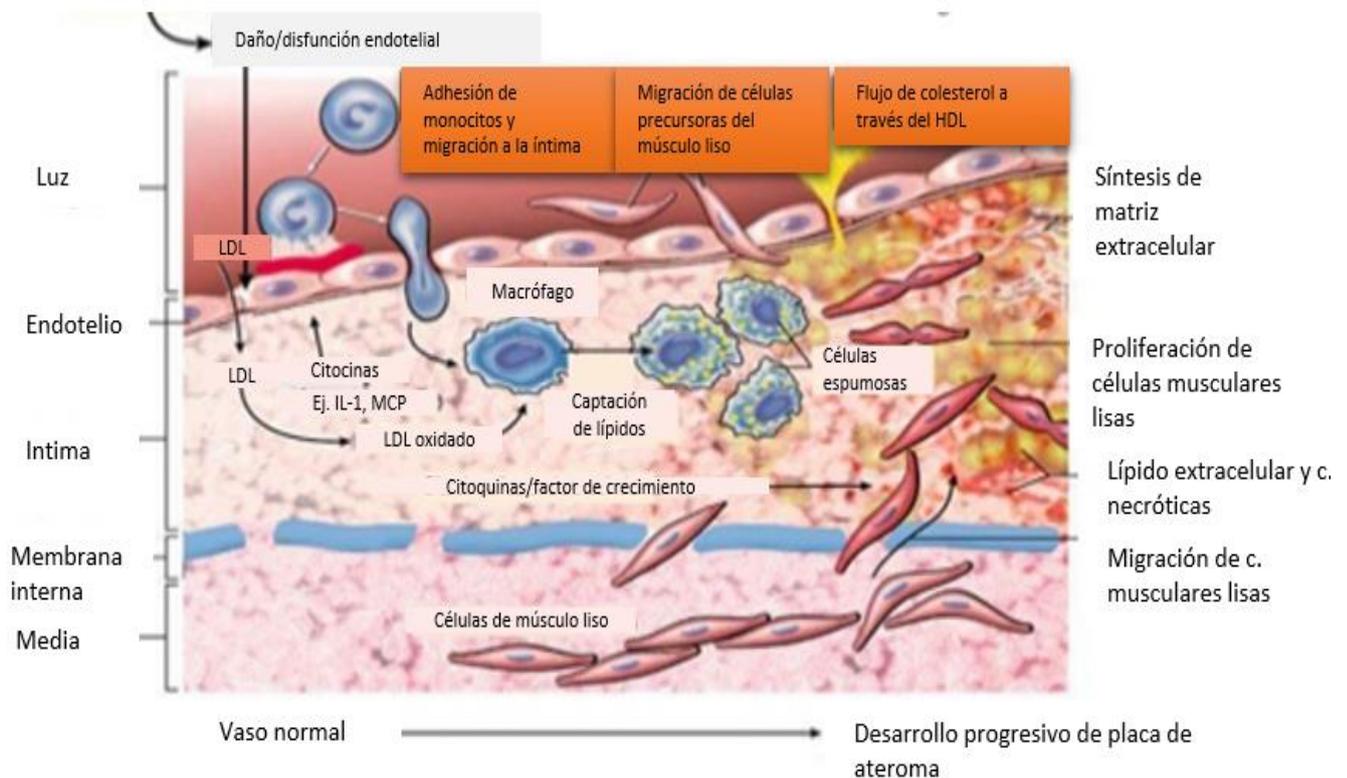
La aterogénesis se inicia en áreas vasculares donde las células endoteliales comienzan a expresar moléculas de adhesión celular (selectinas) en su superficie en respuesta a estímulos anormales como valores elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL), radicales libres, fuerzas hemodinámicas, etc. La adhesión de los leucocitos circulantes (monocitos y linfocitos T) al endotelio vascular mediado por estas moléculas es el paso fundamental en el desarrollo de la aterogénesis.<sup>20,21</sup>

Las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y la molécula de citoadhesión vascular (VCAM) expresadas por el endotelio son las responsables del reclutamiento de células inflamatorias dentro de la íntima arterial.<sup>22</sup>

La síntesis y liberación de citocinas inflamatorias y quimiotácticas contribuyen a la migración y penetración de monocitos y linfocitos T en la pared arterial. Estos

monocitos se activan una vez instalados en el subendotelio y se transforman en macrófagos que, a su vez, reclutan nuevos monocitos mediante la producción de sustancias quimiotácticas. De esta forma, se retroalimenta y perpetua el proceso inflamatorio. Los macrófagos expresan receptores «carroñeros» (scavenger receptors) que fagocitan LDL modificadas por la oxidación (LDL oxidadas), lo que genera las células espumosas (macrófagos cargados de lípidos)<sup>23</sup> (figura 4).

**Figura 4. Representación simplificada de los fenómenos que determinan la constitución de la placa de ateroma. Modificado de Kumar *et al.*<sup>24</sup>**



Los macrófagos, una vez activados, pueden producir enzimas proteolíticas como la metaloproteinasas matriciales (colagenasas, gelatinasas y elastasas) capaces de degradar los componentes de la capa fibrosa protectora del ateroma, adelgazándola, debilitándola y haciéndola susceptible a la rotura.<sup>23</sup>

La American Heart Association (AHA)<sup>25</sup> propuso en 1995 una clasificación de las lesiones de aterosclerosis humana basándose en su composición, histología y estructura (tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación histológica las lesiones de ateroscleróticas.**

Lesión tipo I	Lesión mínima
Lesión tipo II	Estría grasa
Lesión tipo III	Preateroma (lesión intermedia)
Lesión tipo IV	Ateroma
Lesión tipo V	Fibroateroma
Lesión tipo VI	Lesión complicada
Lesión tipo VII	Placa calcificada
Lesión tipo VIII	Placa fibrosa

Las lesiones tipo IV comienzan a aparecer en la segunda mitad de la segunda década de la vida en zonas donde se ha producido previamente un engrosamiento intimal adaptativo de tipo excéntrico. Por tanto, pueden no ser visibles angiográficamente. Sin embargo, son placas vulnerables a la rotura debido a la abundancia de macrófagos por lo que pueden generar síntomas clínicamente relevantes. Estas lesiones son el equivalente a lo que otros autores describen como placa fibrolipídica, placa fibrosa o placa vulnerable.<sup>10</sup> Las lesiones tipo V, VI, VII y VIII son lesiones ateroscleróticas más avanzadas. Aparecen a partir de la cuarta década de la vida. Tienen un alto predominio de tejido conjuntivo fibroso. Normalmente, estas lesiones generan una mayor reducción de la luz arterial que las tipo IV. Sin embargo, no necesariamente son visibles por angiografía y pueden ser subclínicas.<sup>10</sup>

Figura 5. A) Placa de ateroma inestable o vulnerable: placa con cierto grado de remodelado positivo que condiciona una estenosis concéntrica leve y con gran contenido lipídico cubierto por una fina capa fibrosa. B) Detalle de la placa que muestra el abundante contenido lipídico y la fina capa de colágeno. Modificado de Aguiar-Souto *et al.*<sup>26</sup>

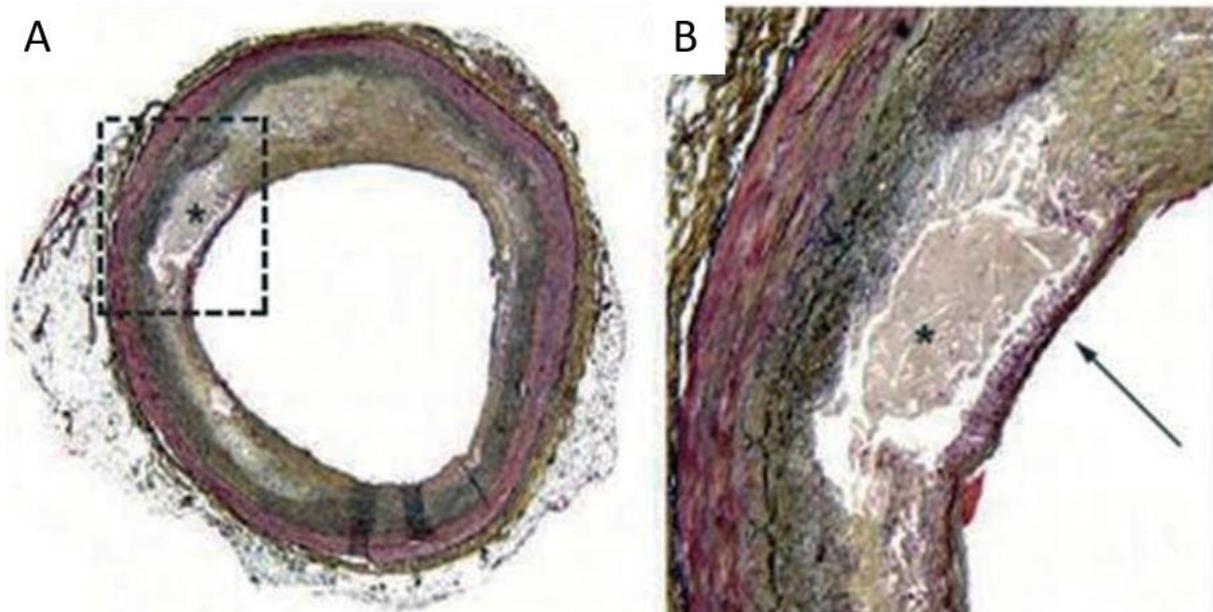
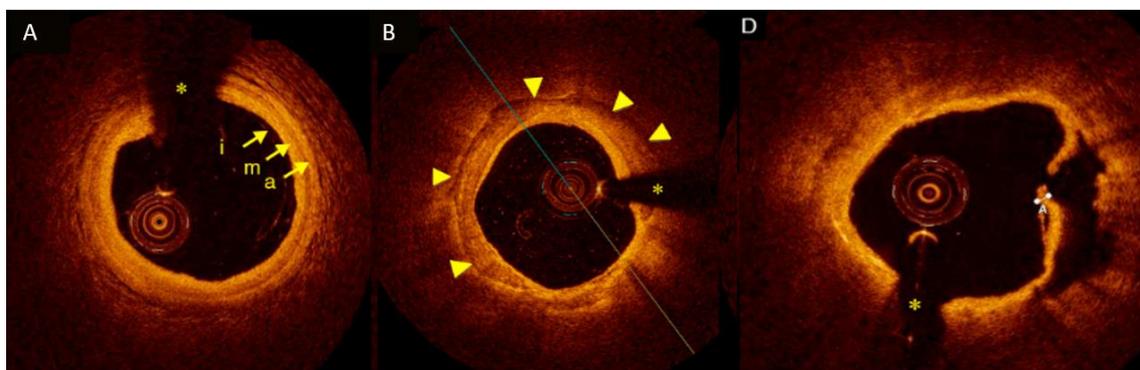


Figura 6. Imágenes de diferentes segmentos de arterias coronarias obtenidas con tomografía de coherencia óptica. (\*) Sombra de la guía intracoronaria. A) Segmento de arteria coronaria donde se pueden determinar con claridad las 3 capas vasculares: íntima (i), media (m) y adventicia (a). B) Gran placa de calcio (flechas) con bordes nítidos. C) Placa rota en un paciente con SCACEST. Se observa la úlcera después de vaciar su contenido lipídico. Modificado de Macías *et al.*<sup>27</sup>



### 1.2.2. Fisiopatología de los Síndromes Coronarios Agudos.

El desarrollo de la aterosclerosis comienza en la infancia (estría grasa) y es considerado un proceso reversible. Incluso existen estudios que relacionan la hipercolesterolemia materna con la aparición de estrías grasas en la pared de la aorta durante el desarrollo fetal.<sup>20</sup>

En la adolescencia, las lesiones aumentan con la acumulación lipídica y se forman las primeras placas fibrosas. En los años siguientes, las placas fibrosas se agrandan, sufren calcificación, hemorragia, ulceración o rotura y trombosis. La oclusión trombótica es la que precipita el evento clínico.<sup>10</sup>

La rotura o erosión de la placa de ateroma es la forma más común de desestabilización de la placa. Consiste en la fisura transmural de la capa fibrosa que conduce a la exposición del núcleo necrótico (trombogénico y proinflamatorio) al torrente circulatorio. Esto conlleva, por tanto, la formación de un trombo y, en consecuencia, la reducción brusca del flujo sanguíneo en una arteria coronaria que es el desencadenante más frecuente de un SCA.<sup>23</sup>

El proceso inflamatorio también contribuye de una forma decisiva a la precipitación de complicaciones trombóticas. El ateroma es rico en macrófagos activados. Estos producen enzimas proteolíticas que degradan la capa fibrosa del ateroma debilitándola y facilitando su ruptura. A su vez, los linfocitos T liberan interferón gamma en el seno de la placa que inhibe la síntesis de colágeno por las células musculares lisas de la pared arterial. Esto limita su capacidad de renovar el colágeno que refuerza la cubierta de la placa. Por último, todas las células que se encuentran en la pared arterial, una vez activadas, pueden producir factor tisular, el cual es clave en la trombogénesis de la placa al ser capaz de desencadenar el proceso de coagulación.<sup>23</sup>

### **1.3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.**

Se define como factor de riesgo un elemento o una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye un factor predictivo independiente y significativo del riesgo de contraer dicha enfermedad.

En los años cincuenta, se pusieron en marcha varios estudios epidemiológicos para aclarar las causas de la enfermedad cardiovascular. De todos ellos, el más conocido fue el estudio Framingham, que contribuyó a identificar los considerados factores de riesgo clásicos: hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, sedentarismo y herencia cardiovascular.<sup>28,29</sup> Cada uno de estos factores es capaz de modificar de forma independiente la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular.

A estos factores de riesgo cardiovascular clásicos se suman nuevos factores o factores de riesgo emergentes. De este modo, se ha informado que numerosos marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva o la interleucina 6, están relacionados con la enfermedad cardiovascular.<sup>30,31</sup> Diversos agentes infecciosos parecen también facilitar el desarrollo de este tipo de enfermedades. Recientemente, se ha publicado un metaanálisis de 34 564 pacientes (4 789 con enfermedad cardiovascular) en el que se demuestra que la exposición a la infección por citomegalovirus está asociada con un aumento del riesgo relativo de enfermedad cardiovascular.<sup>32</sup>

Se han propuesto muchos otros factores que parecen tener un papel en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Entre ellos, cabe destacar la homocisteinemia, la lipoproteína a y algunos factores protrombóticos como el fibrinógeno.<sup>33,34</sup>

#### 1.4. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE.

La cardiopatía isquémica estable se debe a episodios de desajuste reversible entre la demanda y el aporte de oxígeno al miocardio que normalmente son inducidos por el ejercicio, el estado emocional o el estrés y que se traducen en isquemia o hipoxia miocárdica. Estos episodios de isquemia/hipoxia se asocian frecuentemente con dolor torácico transitorio (angina de pecho). La mayoría de las veces, la cardiopatía isquémica estable se debe a una obstrucción de las arterias coronarias epicárdicas por placas de ateroma. Sin embargo, también puede tener causas no ateroscleróticas como la disfunción microvascular, los puentes miocárdicos, las malformaciones coronarias congénitas, el espasmo focal o difuso de arterias coronarias normales, etc.<sup>35</sup>

El término cardiopatía isquémica estable define diferentes fases de evolución de la cardiopatía isquémica a excepción de los síndromes coronarios agudos. Por tanto, la cardiopatía isquémica estable engloba una población extremadamente heterogénea que incluye:

- a) Pacientes con angina de pecho estable u otros síntomas equivalentes de angina como la disnea.
- b) Pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria obstructiva o no obstructiva que están asintomáticos por el tratamiento y requieren un seguimiento periódico.
- c) Pacientes que refieren síntomas por primera vez, pero que ya se encuentran en una condición estable crónica (por ejemplo, los síntomas se presentan durante varios meses).<sup>35</sup>

La clasificación más comúnmente usada para medir la severidad de la angina es la clasificación de la Canadian Cardiovascular Society (CCS) que fue descrita en 1976.<sup>36</sup> Esta clasificación distingue cuatro clases en función de la limitación que la angina supone en la vida cotidiana del paciente:

- Clase I: la angina solo aparece ante esfuerzos extenuantes, por tanto, no hay limitación de la vida normal.

- Clase II: la angina aparece al andar rápido o subir escaleras o cuestas. Puede andar más de una o dos manzanas o subir un piso de escaleras. Por tanto, genera una limitación ligera de la actividad física.
- Clase III: la angina aparece al andar una o dos manzanas o al subir un piso de escaleras. Esto genera una limitación marcada de la actividad física.
- Clase IV: incapacidad para realizar ninguna actividad sin angina. Esta puede aparecer en reposo.

### **1.5. CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.**

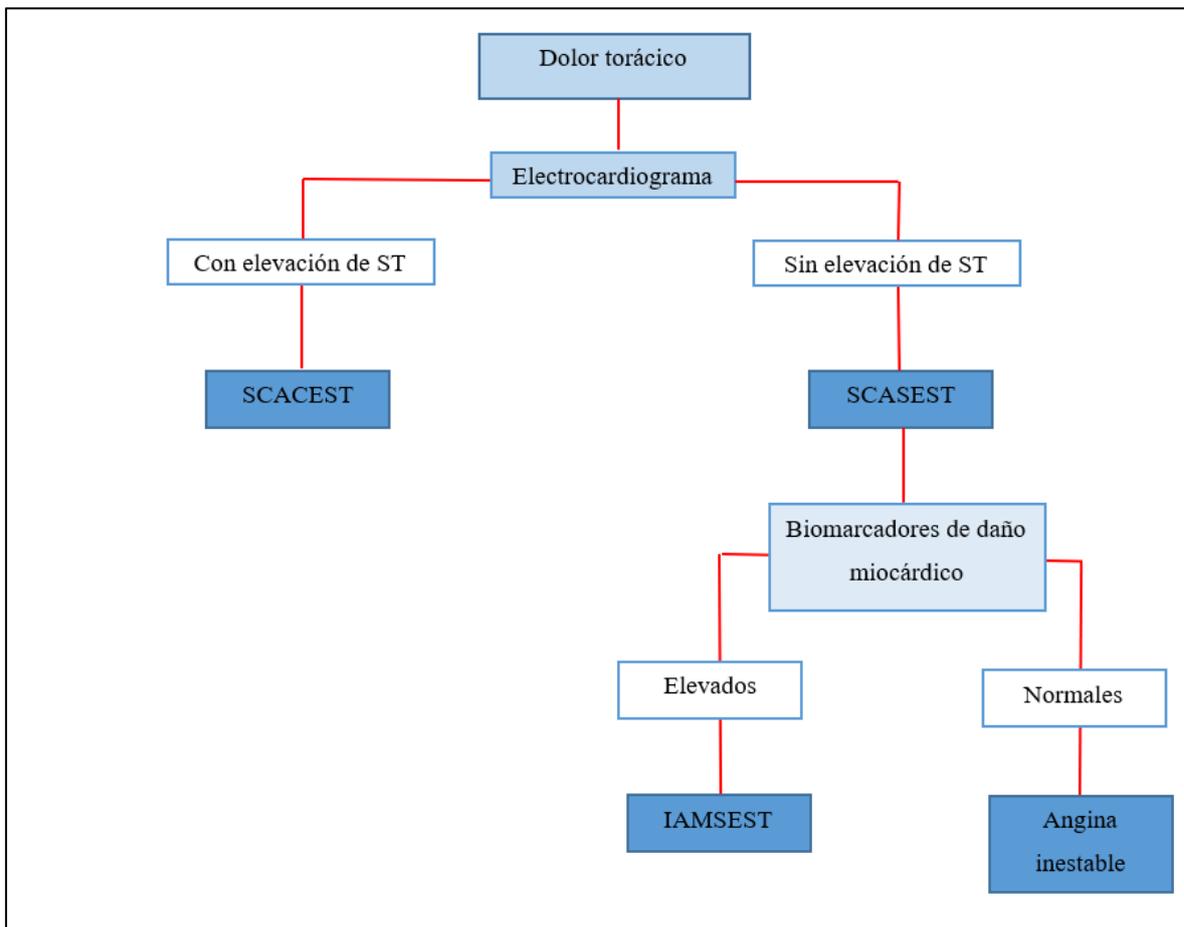
Los síndromes coronarios agudos se clasifican según las características del electrocardiograma inicial en síndromes coronarios agudos con elevación persistente del ST (SCACEST) y síndromes coronarios agudos sin elevación del ST (SCASEST).

El sustrato fisiopatológico de los SCA suele ser la rotura de la una placa de ateroma con la consiguiente formación de un trombo en su superficie, lo que genera una reducción brusca del flujo sanguíneo en una arteria coronaria epicárdica. Esto, a su vez, supone una reducción del aporte de oxígeno al miocardio y, como consecuencia, un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno.

En el SCACEST, el trombo generalmente provoca una oclusión total de la luz de la arteria, que genera una lesión transmural en la pared ventricular en el lecho miocárdico irrigado por la arteria coronaria afectada. Por el contrario, en el SCASEST, la oclusión suele ser subtotal.

Finalmente, en función del desarrollo o no de necrosis miocárdica, se llegará al diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM). Por tanto, si existe una elevación de biomarcadores de daño miocárdico (fundamentalmente la isoenzima MB de la creatincinasa y la troponina), se establecerá el diagnóstico de IAM. En caso contrario, el diagnóstico será angina inestable (figura 7).

**Figura 7. Clasificación de los síndromes coronarios agudos. SCACEST: síndromes coronarios agudos con elevación del ST.**



SCASEST: síndromes coronarios agudos sin elevación del ST. IAMSEST: síndromes coronarios agudos sin elevación del ST.

El dolor anginoso en pacientes con SCASEST puede tener las siguientes presentaciones<sup>37</sup>:

- Dolor anginoso prolongado (> 20 minutos) que aparece en reposo.
- Angina de nueva aparición (clase II o III de la clasificación de la CCS).
- Desestabilización reciente de una angina previamente estable con características de angina como mínimo de clase III (angina in crescendo) de la CCS.
- Angina postinfarto agudo.

## 1.6. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

### 1.6.1. Tratamiento médico.

El tratamiento médico que debe instaurarse en los pacientes con cardiopatía isquémica, tanto en aquellos con cardiopatía isquémica estable como en el contexto de un SCA, está perfectamente protocolizado y se recoge en las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas. Las más utilizadas en nuestro medio son las guías de la Sociedad Europea de Cardiología.<sup>3,5,37</sup>

En todos los pacientes con un SCA que no presenten contraindicaciones, se debe administrar ácido acetilsalicílico (AAS) junto con un inhibidor del receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> plaquetario. Se recomienda el uso de ticagrelor o prasugrel frente al clopidogrel.<sup>5,37</sup> Esto es debido a que ambos fármacos han demostrado en ensayos clínicos aleatorizados su superioridad frente a clopidogrel en este contexto clínico.<sup>38,39</sup> La doble antiagregación deberá mantenerse durante un año en estos pacientes excepto cuando existan contraindicaciones.<sup>40</sup> En pacientes con cardiopatía isquémica estable, tras un intervencionismo percutáneo coronario (ICP) con implante de un *stent*, se recomienda el uso de doble terapia antiagregante con AAS y clopidogrel. La duración de la terapia dual no está clara en este contexto y debe basarse en el perfil de riesgo individual de cada paciente. No se ha investigado la utilidad de ticagrelor ni prasugrel en pacientes con cardiopatía isquémica estable, por lo que, de forma general, no se recomienda su uso sistemático. Sin embargo, en situaciones específicas de alto riesgo (pacientes con alto riesgo de trombosis, diabetes mellitus, implante de *stent* en tronco coronario izquierdo), puede considerarse su uso.<sup>3,40</sup>

En cuanto al uso de betabloqueantes, la gran mayoría de estudios en el SCA se realizaron antes de que estuviese disponible la angioplastia primaria. Actualmente, se está cuestionado el beneficio de estos fármacos en cuanto al pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica a raíz del registro REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health).<sup>41</sup> En este estudio multicéntrico de carácter observacional que incluyó 44 708 pacientes, el uso de betabloqueantes no redujo la tasa de eventos

cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial coronaria con o sin IAM previo. Además, su uso pudo resultar deletéreo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular sin enfermedad coronaria.<sup>41</sup> Estudios posteriores han demostrado un beneficio en cuanto a la reducción de mortalidad en pacientes tratados con betabloqueantes tras un IAM.<sup>42,43</sup> Con base en la evidencia actual, las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso de betabloqueantes en todos los pacientes con fracción de eyección deprimida (< 41%) en ausencia de contraindicaciones.<sup>5</sup> Asimismo, tras un IAMCEST, debe considerarse de forma sistemática el uso precoz (en las primeras 24 horas) de betabloqueantes orales en todos los pacientes hemodinámicamente estables que no presenten contraindicaciones. No pueden establecerse recomendaciones en cuanto a la duración de este tratamiento, ya que, hasta la fecha, no existe ningún estudio adecuado al respecto.<sup>5</sup> En pacientes con cardiopatía isquémica estable, los betabloqueantes son eficaces para controlar la angina inducida por el ejercicio, mejorar la capacidad de ejercicio y limitar los episodios de isquemia tanto sintomática como asintomática.<sup>3</sup>

Los fármacos antiisquémicos actúan reduciendo el consumo miocárdico de oxígeno (disminuyendo la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la precarga o deprimiendo la contractilidad ventricular izquierda) o aumentando su aporte miocárdico al inducir vasodilatación coronaria. Por ello, betabloqueantes, nitratos y calcioantagonistas pueden estar indicados tanto en el momento de un evento agudo como en la evolución posterior como tratamiento antianginoso.<sup>3,5</sup>

Las estatinas juegan un papel importante en la prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica.<sup>44</sup> Su administración precoz en pacientes con un SCA también ha demostrado ser beneficiosa.<sup>45</sup> El uso de estatinas en dosis altas comparado con dosis medias o bajas tiene impacto en la reducción del riesgo de muerte cardiovascular, IAM no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y revascularización coronaria.<sup>46</sup> El objetivo del tratamiento es alcanzar una concentración de colesterol LDL < 70 mg/dl (<1,8 mmol/l) o, como mínimo, alcanzar una reducción del 50%.<sup>5</sup>

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA) reducen la mortalidad total y la incidencia de infarto de miocardio, ictus e insuficiencia cardíaca en los pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular previa no acompañada de otras entidades o un riesgo muy alto de diabetes.<sup>3</sup> Por ello, debe considerarse su administración en todos los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, particularmente en presencia de hipertensión arterial, función sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 40\%$ , diabetes mellitus o enfermedad renal crónica, excepto cuando su uso esté contraindicado. El tratamiento con un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) puede ser una alternativa cuando el tratamiento con IECA está indicado, pero no se tolera.<sup>3,5</sup>

El empleo de bloqueadores de la aldosterona, como la espironolactona o la eplerenona, está recomendado para pacientes con IM previo sin afección renal significativa o hiperpotasemia tratados con dosis terapéuticas de un IECA y un bloqueadora beta, con FEVI  $\leq 40\%$  y diabetes mellitus o insuficiencia cardíaca.<sup>3,5</sup>

### **1.6.2. Terapia de revascularización coronaria.**

La terapia de revascularización coronaria consiste en las distintas estrategias que tienen como objetivo reestablecer o restaurar el flujo coronario normal en una arteria epicárdica.

En 1964, se llevaron a cabo los primeros procedimientos de cirugía de revascularización miocárdica (CABG). Trece años más tarde, tuvo lugar el primer ICP. Desde entonces, ambas técnicas de revascularización han sufrido continuos avances. En el caso de la CABG, con el uso de injertos arteriales. En el caso la ICP, con el implante de *stents* coronarios, principalmente los *stents* liberadores de fármacos de nueva generación.<sup>47</sup>

La revascularización coronaria, bien con cirugía o intervencionismo percutáneo, debe tener como objetivo mejorar el pronóstico en términos de mortalidad, mejorar la sintomatología o la calidad de vida. La elección de la estrategia de revascularización

dependerá fundamentalmente de tres factores: la anatomía de las lesiones coronarias, la presencia de comorbilidades asociadas y la experiencia local de los equipos de hemodinámica y cirugía.

#### **1.6.2.1. Revascularización coronaria en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST.**

En el caso de los IAMCEST, la restauración del flujo coronario debe instaurarse de forma urgente. El ICP primario es el tratamiento de reperfusión preferido en las primeras 12 horas tras el inicio de los síntomas, siempre que se pueda realizar rápidamente (120 min desde el diagnóstico) por un equipo con experiencia. En los casos en los que el ICP primario no se puede realizar en los plazos recomendados tras el diagnóstico de IAMCEST, se recomienda la fibrinólisis en las primeras 12 horas tras la aparición de los síntomas para los pacientes que no presenten contraindicaciones.<sup>5</sup>

#### **1.6.2.2. Revascularización coronaria en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST.**

En los SCASEST, el momento de la revascularización se basará en el perfil de riesgo. De este modo, en pacientes de muy alto riesgo (inestabilidad hemodinámica o shock, dolor torácico refractario al tratamiento médico, arritmias con riesgo vital, etc.) será recomendable adoptar una estrategia invasiva inmediata con realización de coronariografía en las primeras dos horas tras el diagnóstico. En los pacientes que cumplan criterios primarios de alto riesgo (elevación de biomarcadores de daño miocárdico o cambios dinámicos en el electrocardiograma), se recomienda una estrategia invasiva precoz en las primeras 24 horas tras el diagnóstico. En pacientes con riesgo intermedio, se seguirá una estrategia invasiva de rutina (< 72 horas). Para pacientes de riesgo bajo, se recomienda realizar una prueba de estrés no invasiva de isquemia inducible (preferiblemente con imagen) antes de tomar una decisión sobre la estrategia invasiva (figura 8).<sup>37</sup>



### 1.6.2.3. Revascularización coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica estable.

En pacientes con cardiopatía isquémica crónica, la decisión de llevar a cabo una revascularización coronaria percutánea o quirúrgica, debe basarse en la presencia de estenosis coronaria significativa, el grado de isquemia relacionada y el beneficio esperado en cuanto a mejoría del pronóstico y de los síntomas (tabla 2). Antes de la revascularización, los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable deben recibir tratamiento médico óptimo acorde con las guías de práctica clínica. Cuando sea técnicamente factible y se estime un nivel aceptable de riesgo y una buena expectativa de vida, está indicada la revascularización en la angina crónica refractaria al tratamiento médico oral.<sup>3,47</sup> La revascularización y el tratamiento médico deben considerarse por tanto estrategias complementarias.

**Tabla 2. Indicaciones para la revascularización en pacientes con angina estable o isquemia silente.**

1. Enfermedad en tronco común izquierdo con estenosis > 50 %
2. Cualquier estenosis proximal en Arteria Descendente Anterior > 50 %
3. Enfermedad de dos o tres vasos con estenosis > 50 % y función ventricular izquierda deprimida (FEVI < 40 %)
4. Gran zona de isquemia (>10 % del ventrículo izquierdo)
5. Solo una arteria coronaria permeable y estenosis > 50 %
6. Cualquier estenosis coronaria > 50 % en presencia de angina limitante refractaria al tratamiento médico

La revascularización, en cualquiera de sus modalidades, es superior al tratamiento médico en el alivio de síntomas y en la mejoría de la capacidad de ejercicio y la calidad de vida.<sup>49-51</sup> Además, mejora la isquemia miocárdica de manera más eficaz que el tratamiento médico aislado.<sup>52,53</sup>

En cuanto a la selección de la estrategia de revascularización (CABG o ICP), se basará en la predicción del riesgo quirúrgico, la anatomía coronaria y la complejidad de las lesiones coronarias.<sup>47</sup> En pacientes con enfermedad de tronco común izquierdo o con enfermedad de tres vasos, la valoración de la complejidad de las lesiones se realiza mediante la escala SYNTAX, de manera que, a mayor complejidad, mayor puntuación.<sup>54</sup>

De este modo, la CABG estará indicada en aquellos pacientes con bajo riesgo quirúrgico que presenten enfermedad del tronco común izquierdo o enfermedad de tres vasos y una anatomía compleja (puntuación SYNTAX elevada o intermedia), mientras que en pacientes con SYNTAX bajo, pueden adoptarse ambas estrategias. Cuando hay enfermedad de uno o dos vasos con estenosis de la arteria descendente anterior izquierda a nivel proximal, también se puede considerar la CABG.<sup>47,54</sup> La CABG no ha demostrado ventajas sobre la ICP fuera de estos supuestos.

### **1.6.3. Intervenciones en el estilo de vida y control de los factores de riesgo**

La prevención secundaria es esencial para el manejo de los pacientes con enfermedad arterial coronaria porque reducen la morbimortalidad futura. Algunas intervenciones clave en el estilo de vida son el abandono del hábito tabáquico, el control óptimo de la presión arterial, los consejos sobre la dieta, el control del peso y la actividad física. En este sentido, los programas de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca juegan un papel esencial, ya que favorecen la adopción de estilos de vida saludables por parte de estos pacientes.<sup>55</sup>

## 2. DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD CORONARIA.

### 2.1. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN.

La diabetes mellitus (DM) es una condición definida por una concentración alta de glucosa en sangre. La clasificación de DM está basada en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la American Diabetes Association (ADA). Se recomienda utilizar la glucohemoglobina (HbA1c) como el test diagnóstico de DM. Los criterios actuales para el diagnóstico de DM según la ADA son los siguientes:<sup>56</sup>

- HbA1c  $\geq$  6,5 % (48 mmol/mol)
- Glucosa plasmática en ayunas  $\geq$  126 mg/dl ( $\geq$  7,0 mmol/l)
- Glucosa plasmática  $\geq$  200 mg/dl ( $\geq$ 11,1 mmol/l) 2 horas después de una prueba de tolerancia oral a 75 gramos de glucosa anhidra
- Una determinación de glucosa plasmática aleatoria  $\geq$  200 mg /dL ( $\geq$  11.1 mmol/l) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica

En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deben confirmarse mediante pruebas repetidas.<sup>56</sup>

Se han identificado cuatro categorías etiológicas principales de DM:<sup>56,57</sup>

- DM tipo 1 caracterizada por una deficiencia de insulina debida a la destrucción de las células beta pancreáticas, que progresa hacia una deficiencia absoluta de insulina.
- La DM tipo 2 que se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina y un fallo en las células beta que genera un déficit relativo de insulina. Su aparición está estrechamente ligada a la obesidad, principalmente de distribución abdominal y al estilo de vida sedentario.
- DM gestacional que se desarrolla durante el embarazo con retorno posterior al estado euglucémico, lo que supone un riesgo elevado de sufrir DM tipo 2 franca en el futuro.

- Otras formas específicas de DM: mutaciones genéticas puntuales que producen formas raras de DM, DM secundaria a otras enfermedades que afecten al páncreas como la pancreatitis, la fibrosis quística, el síndrome de Cushing, etc., o DM inducidas por fármacos o sustancias químicas.

## 2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

El 90-95% de los diabéticos presentan DM tipo 2 y su prevalencia, tiene una tendencia creciente debido principalmente al envejecimiento de la población, al aumento de la obesidad y a los hábitos de vida sedentarios.<sup>58</sup> En 2011, había aproximadamente 360 millones de personas con DM en el mundo, de los que el 95 % tenían DM tipo 2. Se calcula que este número aumentará hasta 552 millones en el año 2030 (Figuras 9 y 10).<sup>59</sup>

De manera similar, en Europa también se espera un aumento de la prevalencia de DM en los próximos años. Según las estimaciones de la International Diabetes Federation en 2011, 52 millones de europeos de 20 a 79 años tenían DM y se espera que esta cifra aumente a más de 64 millones hacia 2030.<sup>59</sup>

En España, se estima la incidencia de DM tipo 2 en 8/1 000 habitantes/año. La prevalencia es del 6 al 10 % según el grupo de edad y la zona estudiada.<sup>58</sup>

La prevalencia de DM tipo 2 aumenta con la edad en ambos sexos. En Europa, menos del 10 % de las personas menores de 60 años, un 10-20 % de las de 60-69 años y un 15-20 % de los mayores de 70 años tienen DM. Además, en controles rutinarios se han detectado proporciones similares de DM tipo 2 no conocida previamente. Esto significa que el riesgo de DM a lo largo de la vida es de un 30-40 % en las poblaciones europeas.<sup>59</sup>

Figura 9. Prevalencia estimada de diabetes entre adultos en 1997. <sup>60</sup>

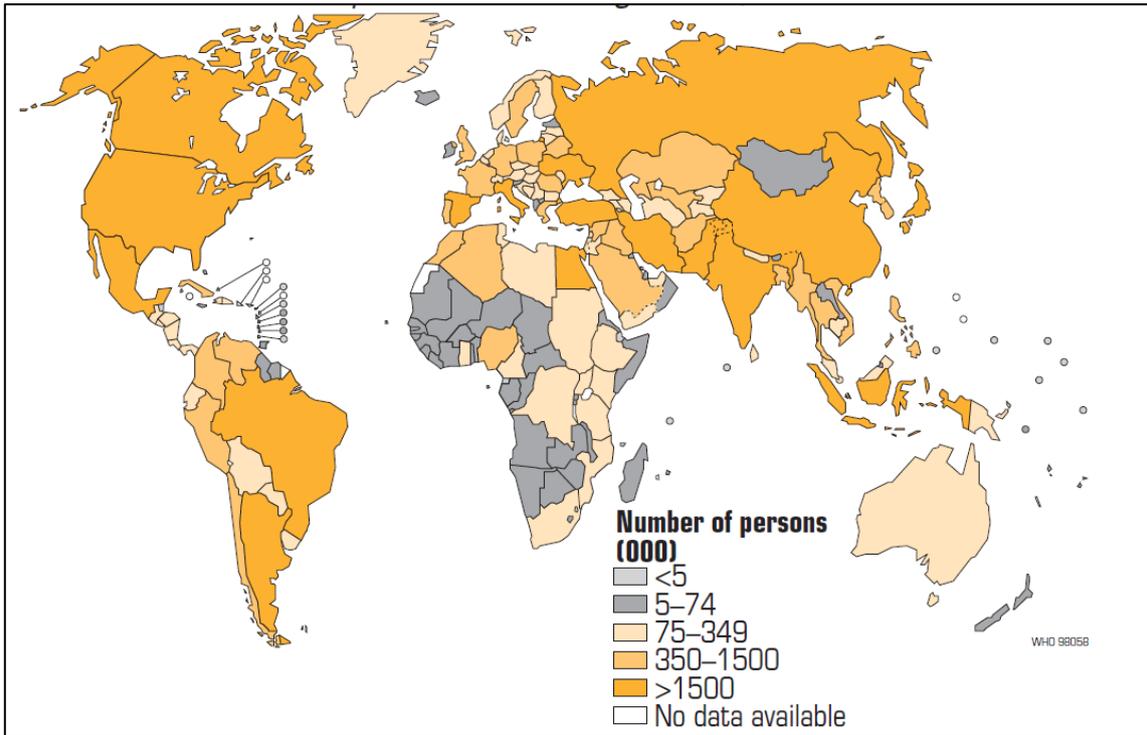
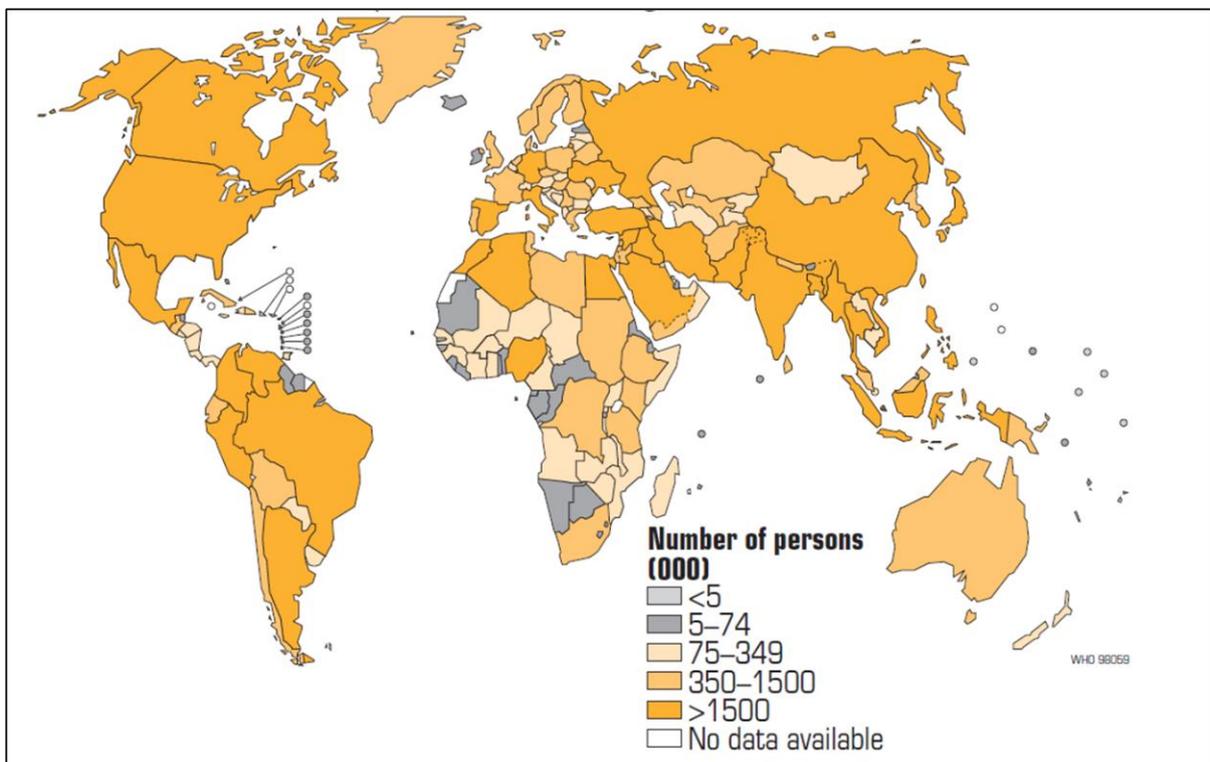


Figura 10. Prevalencia estimada de diabetes entre adultos en 2025. <sup>60</sup>



## **2.3. DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD CORONARIA.**

### **2.3.1. Epidemiología de la enfermedad coronaria en la diabetes mellitus.**

Desde la publicación del estudio de Framingham, es conocido que la presencia de DM eleva de manera considerable el riesgo cardiovascular.<sup>61</sup> Los diabéticos tipo 2 representan el 90 % de la población diabética y la enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en estos pacientes.<sup>62</sup> De hecho, las enfermedades arterioscleróticas explican el 80 % de las muertes en pacientes con DM y el 75 % de las hospitalizaciones.

El riesgo relativo de enfermedad coronaria en la DM tipo 2 es de dos a cuatro veces superior en comparación a la población general. Este incremento del riesgo es mayor en mujeres. En los pacientes jóvenes, la DM es la causa más común de enfermedad coronaria.<sup>62</sup>

Por otro lado, los diabéticos presentan con más frecuencia IAM e isquemia silente, una mayor morbilidad y mortalidad después del IAM.<sup>62</sup>

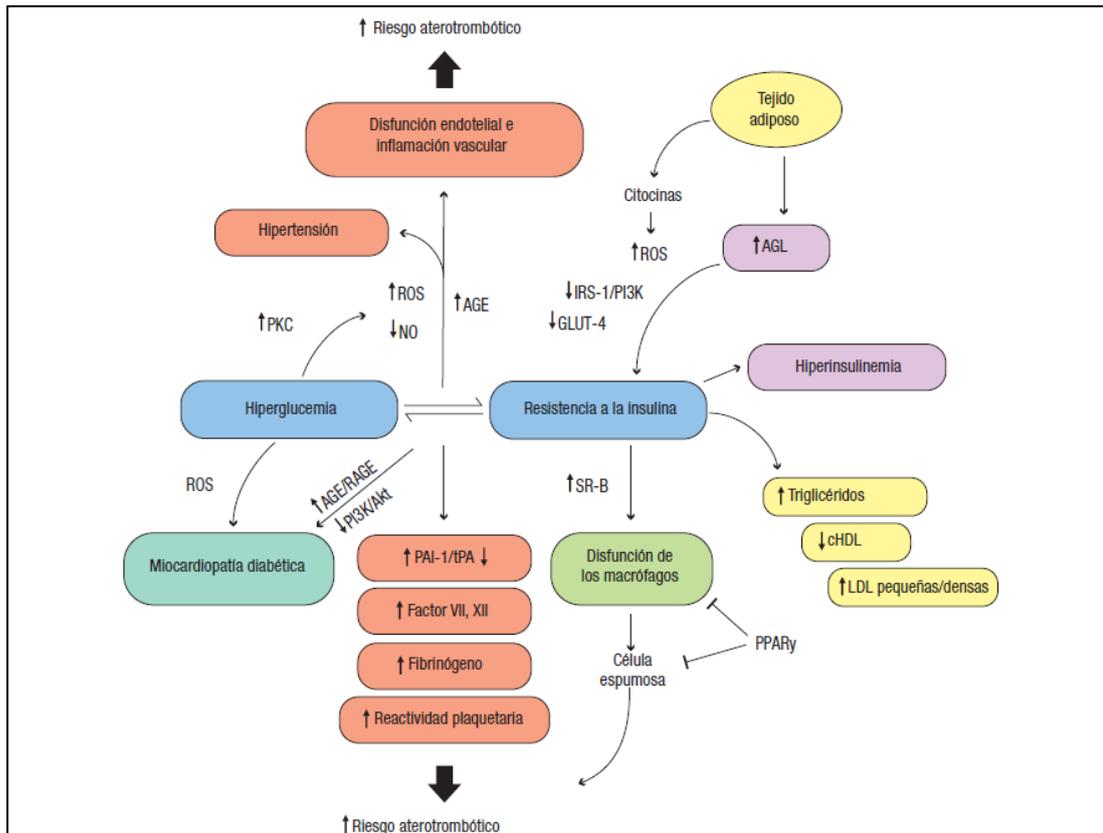
### **2.3.2. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus.**

La DM acelera el proceso de aterogénesis a través de varios mecanismos (figura 11).<sup>63</sup>

- Disfunción endotelial, estrés oxidativo e inflamación vascular: más del 90 % de las personas con DM tipo 2 son obesas y tienen una liberación excesiva de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo. Los ácidos grasos libres impiden la fosforilación de la NO sintasa con la consecuente disminución en la síntesis de NO. Existe además un exceso de producción de especies reactivas del oxígeno que aumentan la expresión de moléculas de adhesión inflamatorias y citoquinas. Todo esto favorece la disfunción endotelial y el remodelado vascular.<sup>17</sup>

- Disfunción de los macrófagos: en el tejido adiposo se produce una acumulación de macrófagos. Los macrófagos resistentes a la insulina aumentan la expresión de los receptores de las LDL oxidadas, lo que promueve la formación de células espumosas y aterosclerosis.<sup>64</sup>

**Figura 11. Mecanismo por los que la hiperglucemia y la resistencia a la insulina contribuyen a la enfermedad cardiovascular. Tomado de Rydén *et al.*<sup>59</sup>**



AGE: productos de glucación avanzada; AGL: ácidos grasos libres; APT: activador del plasminógeno tisular; GLUT-4: transportador 4 de glucosa; PI3K: cinasas del fosfatidilinositol 3; PKC: proteincinasa C; PPAR $\gamma$ : receptor gamma activado por proliferadores de peroxisoma; RAGE: receptor de productos avanzados de la glucación; ROS: especies reactivas del oxígeno; SR-B: receptor scavenger tipo B.

- Anomalías en las concentraciones y la composición de las lipoproteínas: los pacientes con DM tipo 2 tienen un perfil lipídico caracterizado por una concentración elevada de triglicéridos, una baja concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y un aumento de lipoproteínas

residuales, síntesis de apolipoproteína B-100 y partículas de LDL pequeñas y densas que son más propensas a la oxidación.<sup>65</sup>

- Coagulación y función plaquetaria: la hiperglucemia se relaciona con un aumento de la concentración de inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1), factores VII y XII y fibrinógeno y una reducción del activador de plasminógeno tisular (APT). Esto contribuye, por tanto, a la presencia de un estado protrombótico.<sup>63</sup>

### **2.3.3. Pronóstico tras la revascularización coronaria en pacientes con diabetes mellitus.**

La presencia de DM se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad coronaria. Los pacientes diabéticos presentan una mayor extensión de la enfermedad coronaria y una distribución más difusa que los pacientes coronarios sin DM. Como consecuencia, la revascularización miocárdica resulta más compleja, lo que disminuye las posibilidades de conseguir la revascularización completa. Además, los pacientes diabéticos presentan un curso más agresivo de la enfermedad coronaria, con una mayor propensión a la reestenosis tras la angioplastia y a la oclusión de los injertos de safena tras la cirugía de revascularización miocárdica.<sup>62</sup>

Diversos estudios han comparado la revascularización coronaria quirúrgica y percutánea en pacientes diabéticos y han demostrado mejores resultados en la revascularización quirúrgica en cuanto a la mortalidad y a la necesidad de nuevas revascularizaciones, a expensas de un mayor número de ACV.<sup>66-68</sup>

El estudio BARI 2D comparó la revascularización (quirúrgica o percutánea) con el tratamiento médico en 2 368 pacientes diabéticos tipo 2 con agina estable. A los cinco años de seguimiento no hubo diferencias entre ambos grupos en la mortalidad por todas las causas ni en la supervivencia libre de IAM o ictus. Sin embargo, el 42 % de los enfermos incluidos en el grupo de tratamiento conservador precisaron revascularización. En el grupo quirúrgico, la proporción de pacientes libres de eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores fue significativamente mayor que en

el grupo de tratamiento médico, sin diferencias en la supervivencia. Estas diferencias no se observaron al comparar al grupo de revascularización percutánea con el grupo de tratamiento médico, a pesar de que los pacientes seleccionados para cirugía fueron de mayor riesgo. Los enfermos con anatomía más compleja se beneficiaron más de la cirugía temprana.<sup>66</sup>

En el estudio SYNTAX la angioplastia percutánea resultó ser una opción aceptable para pacientes con lesiones menos complicadas, sin embargo, la revascularización quirúrgica ofreció mejores resultados en pacientes con anatomía coronaria más compleja, especialmente en el grupo de pacientes diabéticos.<sup>68</sup>

El estudio FREEDOM es el único ensayo clínico aleatorizado realizado específicamente en pacientes diabéticos. En este estudio se aleatorizaron 1:1 a 1.900 enfermos diabéticos con enfermedad multivaso sin estenosis en el tronco común izquierdo, a recibir un tratamiento de revascularización percutáneo (*stents* farmacoactivos) o quirúrgico. Tras un seguimiento medio de 3.8 años, la estrategia de revascularización quirúrgica fue superior, sobre todo en cuanto a tasas menores de IAM y de fallecimientos de cualquier causa, pero con una tasa significativamente mayor de ictus.<sup>67</sup>

En los pacientes diabéticos que son revascularizados de forma percutánea, los *stent* liberadores de fármacos, especialmente los de nueva generación, han demostrado mejores resultados que los *stent* convencionales de metal desnudo, sobre todo si se mantiene la doble antiagregación durante un periodo de al menos seis meses.<sup>69-72</sup> Aunque actualmente no está claro qué *stent* farmacoactivo ofrezca mejores resultados en pacientes con DM y enfermedad coronaria multivaso, los *stents* liberadores de everolimus y los *stents* liberadores de zotarolimus, parecen ser más eficaces (en cuanto a la reducción en la revascularización del vaso diana) y seguros.<sup>73</sup>

### **3. REHABILITACIÓN CARDÍACA.**

#### **3.1. HISTORIA Y SITUACIÓN ACTUAL.**

Durante muchos años, ha existido una reticencia por parte de los profesionales de la salud a la hora de aconsejar el ejercicio físico a los enfermos cardíacos por miedo a sus posibles efectos secundarios.

En el año 1952, Newman y colaboradores<sup>74</sup> describen el primer programa de ejercicio físico progresivo para pacientes con IAM.

En el año 1957, Hellerstein y Ford<sup>75</sup> hablaron de rehabilitación en pacientes cardiopatas haciendo referencia a la movilización de los enfermos coronarios, acortando al máximo el período de reposo, ocupándose de los problemas emocionales y de la reincorporación laboral.

La primera definición de rehabilitación cardíaca (RC) que se conoce es la que ofrece la OMS en su informe nº 270 donde se definió la RC como «el conjunto de actividades necesarias para asegurar a las personas con cardiopatía una condición física, mental y social óptima, que les permita ocupar por sus propios medios un lugar tan normal como les sea posible en la sociedad».<sup>76</sup>

En la década de los años 70, la RC y la prevención secundaria ganaron difusión, se dejó de considerar la RC como una terapia aislada para pasar a considerarse como parte del tratamiento global de la cardiopatía.

En 1993, la OMS ofrece una nueva definición más completa de la RC como la suma coordinada de intervenciones requeridas para influir favorablemente sobre la enfermedad, asegurando las mejores condiciones físicas, psíquicas y sociales, para que los pacientes, por sus propios medios, puedan conservar o reanudar sus actividades en la sociedad de manera óptima. Esta definición no solo se centra ya en la actividad física, sino que introduce la calidad de vida y la readaptación a un estatus social,

familiar y profesional al menos de igual manera al que tenían antes de su evento coronario.<sup>77</sup>

La RC ha ido cobrando importancia en las últimas décadas y se han creado grupos de trabajo en todas las sociedades de cardiología y se han implantado unidades de RC en numerosos servicios de cardiología. También, han proliferado unidades de RC extrahospitalarias con el objetivo de incrementar la participación de los pacientes en estos programas y cubrir las necesidades que no alcanzan las unidades de RC hospitalarias.

En España, las primeras unidades de RC se crearon en la década de 1970 y el Grupo de Trabajo de Prevención Secundaria y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología se formó en 1994.

En la actualidad, los programas de RC no están dirigidos únicamente a pacientes isquémicos coronarios, sino que se ha ampliado su indicación a pacientes con otras cardiopatías y a individuos con múltiples factores de riesgo sin evidencia clínica de enfermedad coronaria como herramienta de prevención primaria.

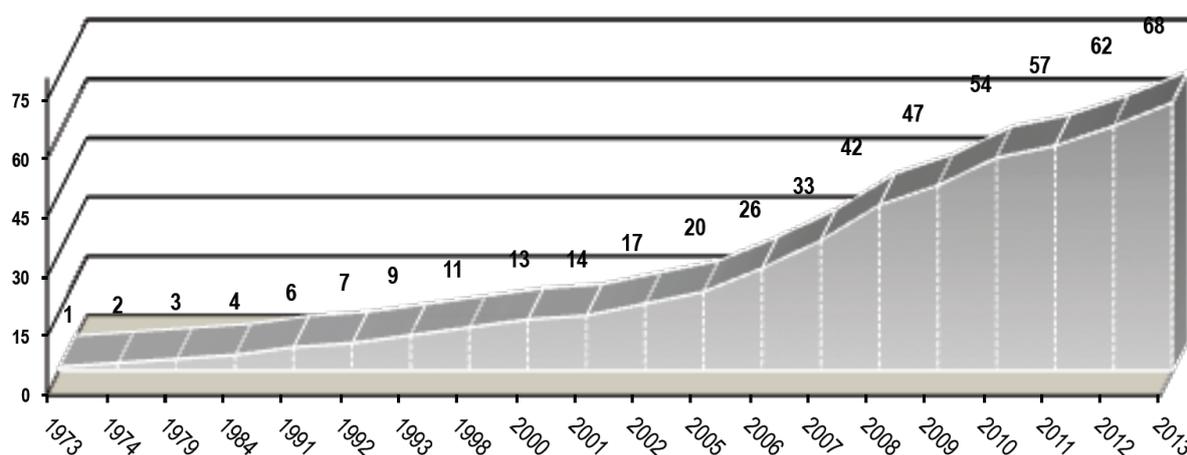
Los Programas de Prevención Secundaria y Rehabilitación Cardíaca (PyRC) han demostrado ser seguros y efectivos, por lo que las sociedades norteamericanas de cardiología American College of Cardiology y American Heart Association<sup>78,79</sup> lo recomiendan como indicación Clase I.

Pese a esto, el desarrollo de los programas de RC en el mundo es insuficiente. En Estados Unidos, solo el 30 % de los pacientes participan en estos programas tras un evento coronario.<sup>80</sup> En Europa, existen grandes diferencias en cuanto a la participación en los programas de RC en los distintos países. Aunque, en general, menos del 50 % de los pacientes candidatos se benefician de la RC según la encuesta efectuada por la European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation<sup>81</sup> en el año 2010. Esta encuesta puso de manifiesto que España es el país de Europa donde menos centros de RC hay y menos RC se realiza, con una participación muy escasa, de menos del 3 %. Según una encuesta de la Sociedad Española de Rehabilitación Cardiorrespiratoria

(SORECAR), en el año 2007 solo había 27 centros en España donde se llevaban a cabo programas de RC y solo tenían acceso a ellos el 5 % de los pacientes que habían sufrido un IAM y menos del 1 % de los posibles candidatos.<sup>82</sup> En la última década, ha habido un importante incremento de los programas de RC en nuestro país, lo que ha conllevado un aumento del número de pacientes tratados (figura 12). Según el registro ESRECA,<sup>83</sup> en 2013 el número de centros que ofrecían programas de RC en nuestro país había aumentado a 74 y el porcentaje de pacientes candidatos tratados a un 6,93 %.

**Figura 12. Crecimiento de las unidades de PyRC en España en las últimas 4 décadas.**

Tomado de García P *et al.*<sup>83</sup>

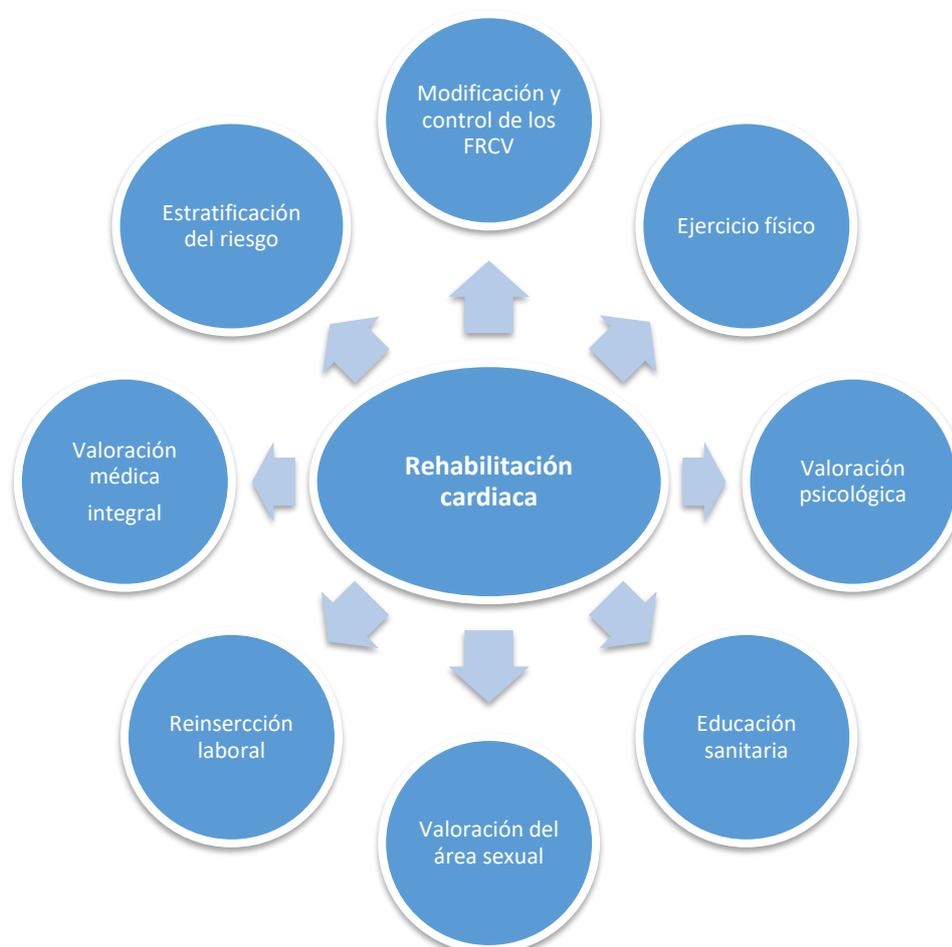


Andalucía es una de las comunidades autónomas con mayor número de unidades de RC. En la actualidad, existen 22 unidades según el estudio EnANPREC (84). Además, el número de pacientes atendidos en las unidades andaluzas ha aumentado en los últimos años.<sup>84</sup> Nuestra Unidad de RC, se fundó en el año 1993 y es una de las unidades pioneras a nivel nacional.

### 3.2. DEFINICIÓN Y OBJETIVOS DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA.

Los programas de RC suponen un conjunto de medidas terapéuticas para el cuidado integral de los pacientes con enfermedades cardiovasculares, ofreciendo un abordaje multidisciplinar que incluye programas de entrenamiento físico, educación sanitaria para promocionar estilos de vida cardiosaludables, intervención sobre los factores de riesgo cardiovascular, abordaje de problemas psicosociales, ayuda para la reinserción laboral, etc.

**Figura 13. Abordaje multidisciplinar de los programas de rehabilitación cardíaca.**



Los programas de RC pretenden conseguir a corto plazo la prevención de la discapacidad que resulta de la enfermedad y la readaptación física que le permita al paciente reincorporarse a sus actividades ordinarias en el ámbito social, profesional y

familiar. El objetivo fundamental a largo plazo es el incremento en la calidad de vida de los enfermos e intentar mejorar el pronóstico mediante la identificación y tratamiento de los factores de riesgo que son determinantes en la enfermedad cardiovascular.

Estos programas pretenden, por tanto, mejorar el estado fisiológico y psicosocial de los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Dentro de las mejorías fisiológicas se encuentra la mejoría de la capacidad funcional; la creación de hábitos para la realización de ejercicio físico; la modificación de los factores de riesgo cardiovascular; el control de peso corporal y el abordaje del tabaquismo, todo ello con el objetivo de reducir la progresión del proceso de aterosclerosis subyacente y mejorar el pronóstico de los pacientes con enfermedad cardiovascular. Los objetivos psicosociales son igualmente importantes y pretenden reducir el estrés, la ansiedad y la depresión asociada a la enfermedad, facilitar la reincorporación laboral y fomentar la independencia funcional.<sup>85</sup>

Por tanto, los objetivos de los programas de rehabilitación cardíaca son:<sup>85</sup>

- Conseguir la estabilización clínica del paciente a corto y medio plazo
- Mejorar el estatus funcional global del paciente
- Incorporar al paciente en su vida cotidiana de la forma más independiente, eficiente y rápida posible, reintegrándolo en todas las áreas de su vida (laboral, familiar, sexual y social) en la medida de sus posibilidades
- Favorecer cambios en el estilo de vida
- Educar e informar a los pacientes sobre su enfermedad, los factores de riesgo relacionados con ella y hacerlos partícipes de cómo modificarlos a su favor
- Dar pautas a los pacientes de prevención cardiovascular primaria y secundaria
- Disminuir la tasa de mortalidad a medio y largo plazo
- Disminuir la morbilidad dependiente de nuevos eventos cardiovasculares
- Disminuir la necesidad de nuevos reingresos

Para conseguir estos objetivos, todas las intervenciones en RC deben estar englobadas en un proceso global multidisciplinar en el que participen distintos profesionales con unas funciones bien definidas.

### 3.3. INDICACIONES DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA.

En sus inicios, los programas de RC estaban principalmente dirigidos a pacientes con cardiopatía isquémica. Posteriormente y ante los excelentes resultados obtenidos, sus indicaciones han ido ampliándose a la vez que el número de contraindicaciones ha disminuido. De esta manera, en la actualidad también participan en estos programas ancianos, pacientes con cardiopatías muy evolucionadas, pacientes con insuficiencia cardíaca y portadores de dispositivos como marcapasos o desfibriladores automáticos implantables.

Según la Sociedad Española de Cardiología<sup>86</sup> y la Sociedad Europea de Cardiología,<sup>87</sup> serán subsidiarios de ser incluidos en un programa de RC aquellos pacientes que hayan experimentado en los últimos doce meses alguna de las siguientes condiciones:

- Enfermedad arterial coronaria
- Cirugía o intervención cardiovascular (postangioplastia coronaria, cirugía de *bypass* aortocoronario, cualquier intervención por cardiopatías estructurales, incluyendo las valvulopatías)
- Trasplante cardíaco
- Insuficiencia cardíaca
- Arteriopatía periférica
- En sujetos sanos con factores de riesgo coronario (DM y síndrome metabólico)
- Implante reciente de un marcapasos, desfibrilador o resincronizador
- Implante reciente de una asistencia ventricular

Las contraindicaciones para efectuar los programas de RC han ido reduciéndose gracias al mejor conocimiento de los resultados y peligros inherentes a la práctica del ejercicio. Actualmente, tan solo se consideran como contraindicaciones absolutas a los aneurismas disecantes de aorta y las obstrucciones severas del tracto de salida del ventrículo izquierdo no quirúrgicas.<sup>86</sup>

### **3.4. PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN CARDÍACA.**

#### **3.4.1. Componentes de los programas de rehabilitación cardíaca.**

En 1995, el grupo de trabajo de Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología<sup>88</sup> publicó un documento de consenso en el que se hace referencia a las indicaciones, fases y actuaciones que se deben llevar a cabo en los programas de RC, así como los medios materiales y profesionales necesarios para crear una Unidad de RC. De este modo, en dicho documento se establece que, en los hospitales de tercer nivel, las Unidades RC deben estar compuestas por los siguientes profesionales: cardiólogos, médico rehabilitador, fisioterapeuta, enfermeros y psicólogo. Además, en momentos puntales puede ser necesaria la intervención de otros profesionales como nutricionistas, asistentes sociales, terapeuta ocupacional, etc.

En los hospitales de menor tamaño, la Unidad de RC puede estar integrada dentro del gimnasio de rehabilitación y el equipo profesional puede estar formado por un enfermero y un fisioterapeuta que trabajarían bajo la supervisión de un cardiólogo. Las competencias de los principales miembros del equipo de RC son las siguientes:

- Cardiólogo: coordinador o director de la unidad. Debe evaluar y estratificar el riesgo de cada paciente para así adaptar el programa de RC a las necesidades y posibilidades de cada individuo. Debe supervisar y optimizar el tratamiento médico durante el programa y estar implicado en que se cumplan los objetivos de prevención secundaria. Deberá participar en la prescripción de ejercicio físico y en el programa educativo.<sup>89</sup>

- Enfermero: debe conocer la historia médica del paciente y reevaluarla en cada sesión. Tiene un papel principal en el programa educativo y debe vigilar el cumplimiento de los objetivos de prevención secundaria.
- Fisioterapeuta: será el encargado de llevar a cabo el programa de entrenamiento físico. Por tanto, deberá tener una formación específica en el entrenamiento de pacientes con problemas cardíacos. Será encargado de evaluar el estado hemodinámico de los pacientes antes, durante y después del entrenamiento, por lo que debe tener conocimientos en el manejo de los pacientes con cardiopatías, conocimientos básicos de electrocardiografía y estar capacitado para la educación y manejo de los pacientes.
- Médico rehabilitador: colaborará en la prescripción del entrenamiento físico y de su supervisión.
- Psicólogo: deberá realizar una evaluación psicológica de los pacientes y en caso de considerarlo necesario, derivarlos a las consultas de psiquiatría. Deberá realizar terapias grupales, así como terapias individuales en los casos necesarios.

#### **3.4.2. Estratificación de riesgo.**

Antes de iniciar un programa de RC, es necesario realizar una estratificación del riesgo individual de cara a seleccionar el tipo de programa más adecuado para cada paciente. Debe tenerse en cuenta el tipo de cardiopatía por la que se indica la RC, la clase funcional del paciente, la función del ventrículo izquierdo, la presencia de isquemia residual, la presencia de arritmias cardíacas y el estado hemodinámico del paciente. Para ello, se deberá realizar una detallada evaluación clínica del paciente, un ecocardiograma que nos permita valorar la función del ventrículo izquierdo y una prueba de esfuerzo. La prueba de esfuerzo juega un papel fundamental en la estratificación de riesgo de estos pacientes y la Sociedad Española de Cardiología recomienda su realización en este contexto con una indicación clase IIa.<sup>86</sup> Mediante la prueba de esfuerzo, podemos valorar la capacidad funcional, alteraciones del ST, el umbral de isquemia, la presencia de

arritmias cardíacas. Además, permite planificar y adecuar el ejercicio a cada paciente según los resultados que obtengamos.<sup>86</sup>

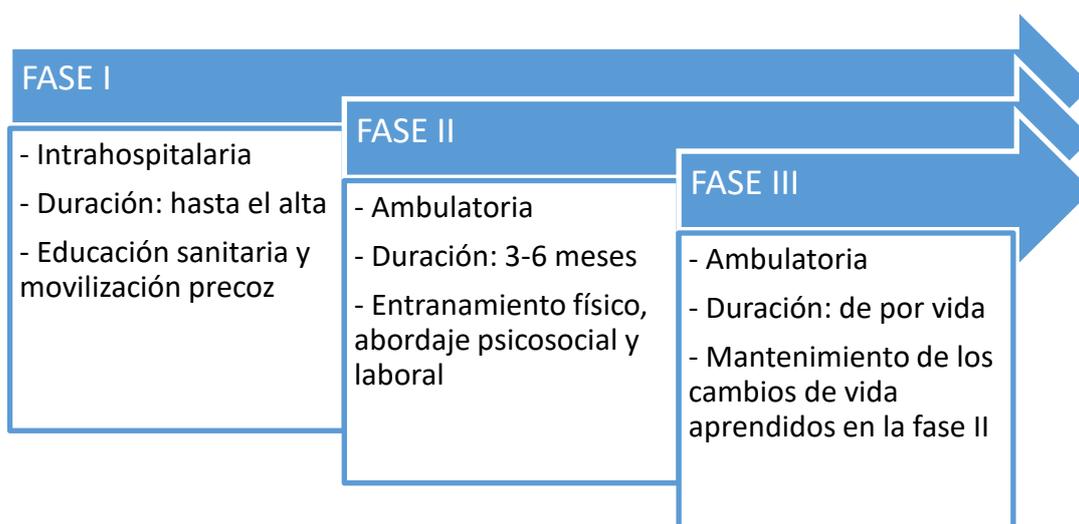
**Tabla 3. Recomendaciones de la American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR) para la estratificación de riesgo en pacientes cardiopatas.**

BAJO RIESGO	RIESGO MODERADO	RIESGO ALTO
IAM o revascularización miocárdica no complicada.	Capacidad funcional < 5-6 METS 3 o más semanas después del evento clínico.	Disfunción ventricular izquierda severa con FEVI < 30 %.
Capacidad funcional $\geq$ 8 METS 3 semanas después del evento clínico.	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 31 a 49 %.	Arritmias ventriculares complejas en reposo o que aparecen o se incrementan con el ejercicio.
Ausencia de isquemia, disfunción ventricular izquierda o arritmias ventriculares complejas.	Incumplimiento de la prescripción del ejercicio.	Pacientes con enfermedad coronaria severa y depresión > 2 mm durante el ejercicio.
Ausencia de isquemia en reposo o en ejercicio, manifestada como alteraciones del segmento ST.	Depresión del segmento ST durante el ejercicio < 1 a 2 mm o isquemia reversible.	Supervivientes a una parada cardiorrespiratoria.

### 3.4.3. Fases de los programas de rehabilitación cardíaca.

Habitualmente los programas de RC se dividen en tres fases (figura 14):

**Figura 14. Fases de un programa de rehabilitación cardíaca.**



#### **FASE I:**

La primera fase incluye el periodo comprendido durante la hospitalización hasta que se produce el alta y se llevan a cabo intervenciones tanto en Unidad de Cuidados Coronarios Intensivos como en la sala de hospitalización.<sup>86</sup> Estas intervenciones consisten en la movilización precoz mediante ejercicios de las diferentes articulaciones y de tipo respiratorio para evitar las complicaciones del reposo prolongado (falta de acondicionamiento físico, hipotensión ortostática, tromboembolismo pulmonar, etc.) y las intervenciones a nivel psicológico. Estas últimas son de vital importancia para ayudar al paciente a afrontar adecuadamente el proceso agudo de su enfermedad. Se realizará mediante visitas por parte de algún miembro de la Unidad de RC dirigidas al enfermo y a su entorno familiar y constituyen el momento ideal para iniciar las actividades de prevención secundaria mediante la instrucción al paciente acerca de su enfermedad, la dieta, los factores de riesgo y su modificación.<sup>90</sup>

## FASE II

La segunda fase tiene como principal objetivo la adquisición de un estilo de vida cardiosaludable. Tiene una duración aproximada de dos meses, aunque determinados pacientes puedan necesitar programas de mayor duración, y se inicia lo más precozmente posible tras el alta hospitalaria.<sup>86</sup>

### a) Entrenamiento físico

En esta fase, se realiza una estratificación del riesgo de cada enfermo mediante sus datos clínicos y los resultados de las distintas exploraciones (ecocardiograma, ergometría, pruebas de medicina nuclear, etc.). La clasificación de los pacientes según su riesgo permite planificar el programa de RC de una manera más individualizada. Así, se aconsejarán programas supervisados para pacientes de riesgo medio y alto mientras que los de bajo riesgo podrían ser tributarios de programas no supervisados, incluyendo los realizados en centros de salud. Durante esta fase, el tipo de ejercicio será predominantemente aeróbico. La intensidad debe determinarse según los resultados de una prueba de esfuerzo y se puede incrementar su intensidad en función de la respuesta del paciente al entrenamiento.<sup>86,90</sup>

La frecuencia cardíaca (FC) de entrenamiento recomendada debe estar entre el 75-85 % de la FC máxima alcanzada en la prueba de esfuerzo si esta es clínica y eléctricamente negativa. En caso de que sea positiva, la FC de entrenamiento recomendada será del 75-85 % de la FC alcanzada en el umbral de isquemia.<sup>86</sup>

Las frecuencias de entrenamiento ideal son de cuatro a cinco días a la semana con sesiones de 45-60 minutos de duración. De ellas, al menos dos o tres de las sesiones se recomienda que sean realizadas en el centro de rehabilitación. Las sesiones incluirán un periodo de calentamiento (diez minutos de acondicionamiento musculoesquelético y cardiovascular) seguido de 30-40 minutos de entrenamiento aeróbico y una fase final de recuperación con una duración estimada de diez minutos.<sup>86</sup>

b) Aspectos psicológicos

La intervención psicológica es crucial en esta fase, ya que es frecuente que los pacientes experimenten ansiedad, depresión, sensación subjetiva de ausencia de futuro y miedo a la muerte tras un SCA. Todo ello, puede mermar su calidad de vida. Esta intervención psicológica incluye el estudio del patrón de conducta tipo A y de los niveles de ansiedad o depresión.<sup>91</sup>

Las actuaciones están orientadas al aprendizaje de técnicas de relajación, modificación de apoyo de grupo y/o individualizada e intervención psiquiátrica en los pacientes que lo precisen.<sup>86</sup>

c) Control de los factores de riesgo cardiovascular

Para el control de factores de riesgo, se deben realizar sesiones informativas dirigidas a los pacientes y familiares sobre la enfermedad y los factores de riesgo asociados a ella, dietas, factores psicosociales, etc.

d) Aspectos sociolaborales

Los aspectos sociolaborales precisan de un estudio individualizado y asesoramiento por personal cualificado que facilite la reinserción sociolaboral del paciente. La reincorporación puede verse favorecida con la puesta en marcha de programas de terapia ocupacional.<sup>86</sup>

**FASE III**

La Fase III comprende el resto de la vida del paciente y no debe ser necesariamente vigilada como las anteriores fases. Se inicia una vez finalizada la convalecencia y, por tanto, con el paciente reincorporado a sus actividades habituales y/o a su trabajo.<sup>92</sup> Esta fase, llamada también de mantenimiento, debe asegurar la continuidad del proceso asistencial y de las recomendaciones y actividades aprendidas en la fase II (entrenamiento físico y control efectivo de los

factores de riesgo junto con las otras medidas destinadas a controlar la enfermedad). La fase III puede llevarse a cabo en clubs coronarios; centros de salud de atención primaria y polideportivos municipales o gimnasios. En todos estos casos, es necesario que exista un cardiólogo consultor, quien decidirá la conveniencia o no de modificar los programas, el tratamiento o la necesidad de realizar pruebas diagnósticas o terapéuticas en el hospital de referencia.<sup>86</sup>

Para llevarla a cabo, es indispensable la adecuada coordinación de los equipos de atención primaria y especializada, además de la colaboración e implicación de las asociaciones de pacientes y el compromiso de las instituciones públicas locales. La importancia de esta fase radica en que los mayores beneficios de la RC se obtienen a largo plazo. A pesar de ello, el número de abandonos por parte de los pacientes en esta fase es elevado, por lo que es crucial conseguir una mayor adherencia de los pacientes a esta fase crónica.<sup>92</sup>

### **3.5. BENEFICIOS DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA.**

#### **3.5.1. Mecanismos implicados en los beneficios obtenidos.**

Existe evidencia científica de que los programas de PyRC no solo favorecen el control de los factores de riesgo<sup>93,94</sup> y a la reinserción laboral, sino que mejoran la calidad de vida, disminuyen la tasa de reinfartos, así como la mortalidad y morbilidad de los pacientes con enfermedad coronaria.<sup>93-96</sup>

Los pacientes que se someten a una revascularización miocárdica, ya sea percutánea<sup>97</sup> o quirúrgica,<sup>98</sup> también se benefician de la RC, con reducciones de la mortalidad del 40 al 50 % a largo plazo.

En pacientes con enfermedad coronaria que presentan DM o con intolerancia a la glucosa, la RC mejora los factores de riesgo cardiovascular, reduce las cifras de HbA1c y mejora la tolerancia al ejercicio.<sup>99</sup>

Los mecanismos por los que la RC y el ejercicio físico reducen la mortalidad y la morbilidad en pacientes con enfermedad coronaria se enumeran a continuación:

- **Control de los factores de riesgo cardiovascular.**

La realización de ejercicio físico de forma regular tiene un efecto beneficioso sobre el control de los factores de riesgo cardiovascular y, por tanto, modifica la evolución natural de la enfermedad coronaria. El ejercicio aeróbico reduce los triglicéridos y aumenta las cHDL, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular.<sup>100,101</sup> Este beneficio parece ser mayor en las mujeres.<sup>102</sup> Su efectos sobre el colesterol total y el LDL son variables.<sup>100, 103</sup> Por otro lado, la realización regular de ejercicio físico puede producir reducciones de las cifras de tensión arterial de entre 5 y 15 mmHg en pacientes con hipertensión esencial<sup>104,105</sup> y ayuda a controlar el peso.<sup>106</sup>

Taylor *et al.*<sup>107</sup> publicaron un metaanálisis de 19 estudios en el que se incluyen a 2 984 pacientes coronarios sometidos a un programa de ejercicio físico. En este metaanálisis se observó una reducción de la mortalidad cardíaca en un 28 % respecto al grupo control. Aproximadamente el 58 % de esa reducción fue atribuible a la reducción de los principales factores de riesgo cardiovascular. El abandono del tabaco fue el principal responsable de la mejoría en la supervivencia, seguido de la disminución del colesterol total y de la reducción de las cifras de tensión arterial.

- **Efecto antiinflamatorio.**

Los procesos de inflamación y trombosis que ocurren en la pared vascular son la base de los SCA. En la aterogénesis intervienen múltiples factores de crecimiento, citoquinas y otras sustancias producidas por las células endoteliales, las células musculares lisas, los macrófagos y los linfocitos T, que regulan la respuesta inflamatoria y la proliferación celular.<sup>108</sup> El ejercicio físico, enmarcado en un programa de RC, ha demostrado reducir los niveles de proteína C reactiva (PCR) (109), de IL-1, IL-6 y de interferón gamma y aumentar la IL-10 de manera

independiente a la modificación de otros factores de riesgo cardiovascular.<sup>110</sup> La reducción de la PCR con el ejercicio parece deberse esencialmente a los siguientes mecanismos: la reducción de la obesidad central se relaciona con una menor producción de IL-6 y TNF derivada de los adipocitos; menor producción de IL-1 e IL-6 en relación a la mejora de la función endotelial; reducción de la activación de monocitos y consecuentemente de citoquinas y, por último, la disminución de la producción de citoquinas en otros tejidos como el músculo esquelético.<sup>111</sup>

- **Efectos sobre el sistema hemostático.**

El ejercicio físico actúa sobre el sistema de coagulación y sobre la fibrinólisis y sus efectos dependerán de la intensidad y duración a la que se efectúe el entrenamiento. Así, el ejercicio de intensidad moderada activa la fibrinólisis y produce una disminución de la agregación plaquetaria, mientras que el entrenamiento de muy alta intensidad además induce un aumento en la coagulación.<sup>112</sup>

Por lo tanto, la práctica regular de ejercicio de intensidad moderada es seguro y eficaz para minimizar el riesgo de enfermedades cardiovasculares mediante la inducción de cambios antitrombóticos beneficiosos.<sup>113</sup>

- **Mejoría de la función endotelial.**

Varios estudios han demostrado una mejoría de la función endotelial con la práctica de ejercicio físico. Uno de los estudios más importantes al respecto es el publicado en el año 2000 por Hambrecht *et al.*<sup>114</sup> en pacientes con disfunción endotelial y enfermedad coronaria sin otros factores de riesgo cardiovascular. Este estudio demostró que la realización de ejercicio físico mejora la función endotelial en pacientes con enfermedad coronaria, atenuando la vasoconstricción coronaria en respuesta a la infusión de acetilcolina. Estudios más recientes y con mayor número de pacientes han demostrado que la RC basada en ejercicio mejora la función endotelial evaluada mediante vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial en pacientes con enfermedad coronaria estable.<sup>115-117</sup>

- **Mejora de la capacidad funcional y del consumo de oxígeno.**

Tras un ICP, aquellos pacientes que realizan un programa de RC basado en el ejercicio presentan una mejoría en la capacidad funcional. En algunos estudios, se ha demostrado un aumento del consumo máximo de oxígeno de hasta un 26%.<sup>118</sup> La mejoría en la capacidad funcional tiene una correlación positiva con el número de sesiones de ejercicio físico completadas.<sup>119</sup>

Esto tiene implicaciones pronósticas, puesto que la capacidad de ejercicio es un factor pronóstico independiente de mortalidad global y cardíaca a largo plazo en pacientes con enfermedad coronaria.<sup>120,121</sup>

- **Efecto sobre el sistema nervioso autónomo.**

En pacientes con enfermedad coronaria, las alteraciones del sistema nervioso autónomo representan un marcador de riesgo. La recuperación de la FC, definida como la caída en la FC durante el primer minuto después del ejercicio, es un marcador del tono vagal y un potente predictor de mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria.<sup>122</sup> Otro parámetro relacionado con la disfunción del sistema autónomo es la variabilidad en la FC. Una escasa variabilidad de la FC es reflejo de una disminución del tono vagal con predominio de la actividad simpática. La realización regular de ejercicio físico y RC tras un IAM aumenta la variabilidad de la FC<sup>123</sup> y mejora la recuperación de la FC tras el ejercicio.<sup>124</sup> La supervivencia en los pacientes que normalizan este valor es similar a la de los individuos con una recuperación normal de la FC basalmente.<sup>125</sup>

- **Efectos sobre el remodelado ventricular y modificación de la función ventricular.**

El ejercicio físico después de un IAM mejora la función sistólica del ventrículo izquierdo y atenúa el remodelado ventricular. En un estudio aleatorizado multicéntrico, en el que se incluyeron a pacientes con FEVI < 40 % tras un IAM, los pacientes que realizaron un programa de RC de seis meses de duración presentaron una mejoría en la función sistólica del ventrículo izquierdo. Sin embargo, en aquellos que no realizaron RC, no solo no mejoró la FEVI, sino que

además se observó un aumento del volumen telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo durante el seguimiento.<sup>126</sup>

Giallauria *et al.*<sup>127</sup> demostraron que el inicio precoz del ejercicio físico tras un SCA reduce la hipoperfusión inducida por el estrés y mejora la función ventricular izquierda y la contractilidad.

### **3.5.2. Beneficios de la rehabilitación cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica.**

En los años 80, Oldridge<sup>128</sup> y O'Connor<sup>129</sup> publican los primeros metaanálisis en los que se demuestra una reducción significativa de la mortalidad con la RC en los pacientes que han sufrido un IAM.

Ambos metaanálisis demostraron una importante reducción de la mortalidad tanto cardíaca como global (del 25 % en el metaanálisis de Oldridge a los 24 meses de seguimiento y de aproximadamente un 20 % a los 36 meses de seguimiento en el de O'Connor) en pacientes a los que, tras un IAM, se le sometía a un programa de RC de distinta intensidad y duración, frente a aquellos pacientes que recibían la terapia convencional. Ninguno de estos metaanálisis demostró una reducción significativa en la tasa de reinfarto no fatal.

Desde los años 80 se han introducido grandes cambios en el tratamiento del SCA (la reperfusión coronaria, los fármacos betabloqueantes, estatinas, etc.) que han supuesto una mejora tanto en el pronóstico como en la supervivencia de estos pacientes, lo que hace que los resultados de estos estudios sean de una dudosa validez en el momento actual.

Sin embargo, a pesar de los avances en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica, la RC sigue demostrando sus beneficios en cuanto a reducción de mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica después de un ICP<sup>97</sup> y tras la cirugía de revascularización coronaria<sup>98</sup> tal y como demuestran estudios más actuales.

En 2004, Taylor *et al.*<sup>94</sup> publicaron un metaanálisis de 48 estudios aleatorizados en el que incluyeron a 8 940 pacientes que habían sufrido un IAM con un seguimiento de 15 meses. Frente a la terapia convencional, la participación en un programa de RC se asoció a una reducción significativa tanto de la mortalidad cardíaca como de la mortalidad global y a un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular (reducción del colesterol total, del nivel de triglicéridos y de las cifras de presión arterial sistólica, así como abandono del hábito tabáquico). Al igual que en los dos metaanálisis previos, no se encontraron diferencias en la reducción del IAM no fatal ni en la necesidad de revascularización durante el seguimiento.

Tras la cirugía de revascularización coronaria, la RC ha demostrado una reducción del riesgo relativo de todas las causas de mortalidad de hasta el 46 % y del riesgo absoluto del 12,7 % a los diez años de seguimiento. Este efecto fue similar en ambos sexos y en todos los grupos de edad.<sup>98</sup>

Tras un ICP, independientemente de la causa que motive su realización, se ha demostrado una reducción de la mortalidad de hasta el 45-47 % con la participación un programa de RC.<sup>97</sup>

En 2011, el grupo Cochrane publicó una revisión sistemática en la que analizaron 47 estudios en los que se aleatorizaron a un total de 10 794 pacientes con enfermedad coronaria, a recibir los cuidados habituales o a la realización de un programa de RC. Se realizó en todos los pacientes un seguimiento mínimo de 12 meses. Al igual que en los estudios previos, en esta revisión sistemática, se demuestra que la RC basada en el ejercicio físico es eficaz para reducir la mortalidad total y cardiovascular a largo plazo y los ingresos hospitalarios a corto plazo, pero no se ha demostrado su eficacia en la reducción de IAM no fatales o revascularización durante el seguimiento (quirúrgica o percutánea).<sup>95</sup>

En 2016, el mismo grupo publicó una nueva revisión que respalda las conclusiones de las previas: la RC basada en el ejercicio reduce el riesgo de mortalidad cardiovascular y el riesgo de hospitalización, pero no ha demostrado

beneficios en el riesgo de IAM o revascularización. Sin embargo, a diferencia de estudios previos, no se encontró un beneficio significativo en la mortalidad total.<sup>130</sup> Los resultados discordantes de esta última revisión han sido atribuidos al diseño de los estudios incluidos en la misma y probablemente a un número subóptimo de sesiones en los pacientes en los que se consideró que completaron el programa de RC.<sup>131</sup>

Recientemente Sunamura *et al.*<sup>132</sup> han publicado un estudio prospectivo que incluyó a 1 159 pacientes sometidos a un ICP tras un SCA entre los años 2003 y 2011. Se consideró que completaron el programa de RC aquellos pacientes que acudieron al menos a un 75 % de sesiones a lo largo de un período de tres meses. A los diez años de seguimiento, los pacientes que realizaron RC presentaron una reducción de la mortalidad del 46 % respecto a los que no hicieron RC (13,6 % vs 18,9 %, HR ajustada 0,54, IC 95 %: 0,42 a 0,70).

En pacientes con enfermedad coronaria estable, el impacto de la RC no está claro. Recientemente se ha publicado una revisión Cochrane que incluye 581 pacientes procedentes de siete ensayos clínicos aleatorizados que comparan el tratamiento convencional frente a la RC en pacientes con angina inestable. Los autores concluyen que los efectos de la RC en pacientes con angina estable en cuanto a la mortalidad, morbilidad, eventos cardiovasculares adversos e ingresos por causa cardíaca son inciertos.<sup>133</sup>

Todos estos estudios, incluidos los más recientes, cuentan con ciertas limitaciones que hacen que no sean totalmente representativos de la práctica clínica habitual: las mujeres y los pacientes ancianos están poco representados y la mayoría de los estudios incluyen pacientes de riesgo bajo o medio.

### **3.5.3. Beneficios de la rehabilitación cardíaca en pacientes diabéticos.**

En los pacientes diabéticos, la RC ha demostrado mejorar la capacidad funcional evaluada mediante la prueba de esfuerzo con mejorías superiores a un

equivalente metabólico (MET) al finalizar el programa<sup>134,135</sup> el consumo máximo de oxígeno, el umbral anaeróbico, el tiempo transcurrido hasta alcanzar el umbral anaeróbico y la distancia recorrida en el test de los seis minutos. Esta mejora es similar a la observada en pacientes no diabéticos.<sup>136</sup>

En cuanto al control de los factores de riesgo cardiovascular, existen datos discordantes. En algunos estudios se ha demostrado una mejora en las cifras de HDL, sin cambios significativos en las cifras de colesterol total y colesterol LDL.<sup>135</sup> En el estudio de Hindman *et al.*,<sup>134</sup> la participación en un programa de RC si se asoció a una reducción en las cifras de colesterol total y colesterol LDL en pacientes diabéticos.

Nuestro grupo realizó un estudio prospectivo en pacientes con cardiopatía isquémica que demostró que los pacientes con DM presentaban mejoría de los parámetros de función endotelial valorada mediante hiperemia postoclusiva tras completar un programa de RC.<sup>137</sup> Recientemente, en un metaanálisis de 477 pacientes, se han confirmado estos hallazgos, demostrando que el entrenamiento físico mejora la función endotelial en pacientes con DM tipo 2, aunque no tanto como en pacientes no diabéticos.<sup>138</sup>

El ejercicio reduce la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa y en pacientes con DM tipo 2 y se ha demostrado una reducción de la HbA1c de 0,5 a 1 % de media.<sup>99,139</sup>

Respecto a la obesidad, no se ha demostrado que en pacientes diabéticos la participación en un programa de RC se acompaña de una pérdida de peso, como ocurre en los pacientes no diabéticos.<sup>134,99,139</sup>

Hay que tener en cuenta que algunos estudios han puesto de manifiesto que los pacientes diabéticos presentan una mayor incidencia de eventos cardiológicos durante el programa de ejercicio,<sup>135</sup> lo que obliga a tomar medidas especiales durante la realización de ejercicio en estos pacientes.

A pesar de que diversos estudios han demostrado que el ejercicio mejora la capacidad funcional, los factores de riesgo cardiovascular, la función endotelial etc., en pacientes diabéticos, pocos estudios han evaluado el impacto de la RC sobre la mortalidad en pacientes diabéticos y menos aún tras un ICP percutáneo.

El primer estudio diseñado específicamente para evaluar los beneficios de la RC sobre la mortalidad en pacientes diabéticos fue publicado por Armstrong *et al.*<sup>140</sup> en 2015. Se trata de un estudio de carácter retrospectivo en el que se incluyeron a 13 158 pacientes con enfermedad coronaria, de los cuales 2 956 eran diabéticos. La RC se asoció a una reducción significativa en las hospitalizaciones y en la mortalidad en los pacientes con DM, similar a la hallada en pacientes sin DM.

Recientemente, un estudio retrospectivo llevado a cabo con pacientes de la Clínica Mayo (Rochester, MN) ha demostrado que tras un ICP la participación en un programa de RC se asocia a una reducción en las tasas de mortalidad por todas las causas a largo plazo en pacientes con DM en un grado similar al de aquellos sin DM. Sin embargo, no se ha demostrado el mismo beneficio en cuanto a reducción de mortalidad cardíaca, IAM o tasas de revascularización en el seguimiento a largo plazo al analizar estos eventos por separado.<sup>141</sup>

### **3.6. Seguridad de los programas de rehabilitación cardíaca.**

Los programas de RC han demostrado ser seguros y tener una baja tasa de complicaciones, estimándose según la American Heart Association que el riesgo de sufrir cualquier complicación cardiovascular mayor como paro cardíaco, muerte o IAM, es de 1 evento por cada 60 000 a 80 000 horas de ejercicio supervisado.<sup>142</sup>

Para evitar la aparición de complicaciones durante las sesiones de entrenamiento físico, es necesario realizar una valoración integral del paciente y una correcta estratificación del riesgo con una ergometría antes de iniciar el programa. De esta manera, se puede detectar a pacientes de moderado y alto riesgo y adaptar los programas de RC a las necesidades de cada uno de los participantes.

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

***B. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO***

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

Aunque la incidencia de la cardiopatía isquémica ha disminuido en la última década, la enfermedad coronaria continúa siendo una de las principales causas de muerte en los países desarrollados, lo que, además de suponer un problema de salud pública, conlleva un importante gasto sanitario.<sup>1-2</sup> De hecho, se estima que en Europa la enfermedad cardiovascular genera un coste total de 196 000 millones de euros anuales<sup>2</sup> y supone el 45 % de todas las muertes.

Los pacientes diabéticos constituyen un grupo de especial riesgo debido a que la DM tipo 2 se asocia generalmente a una enfermedad coronaria más extensa y difusa con un curso más agresivo y un peor pronóstico respecto a los pacientes que no tienen DM.<sup>62</sup>

Tras la revascularización coronaria, los pacientes diabéticos presentan un mayor riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares y un riesgo de mortalidad cuatro veces mayor en los primeros dos años tras la angioplastia respecto a los no diabéticos.<sup>62</sup>

Por otro lado, en España la prevalencia de DM tipo 2 es del 6 al 10 % según el grupo de edad y la zona estudiada<sup>58</sup> y se espera un aumento en los próximos años paralelo al envejecimiento de la población.

Por tanto, nos encontramos ante un importante problema de salud pública, por lo que es crucial buscar nuevas estrategias que mejoren el pronóstico en estos pacientes.

Los programas de PyRC han demostrado ser eficaces en cuanto a la reducción de la mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica.<sup>94,97</sup> Por ello, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda la inclusión en estos programas de aquellos pacientes que han presentado un evento cardiovascular agudo.<sup>37</sup>

En pacientes diabéticos, los programas de PyRC parecen asociarse a una mejora de la capacidad funcional, la función endotelial y el control de algunos de los factores de riesgo cardiovascular. Además, el ejercicio reduce la resistencia a la

insulina y la intolerancia a la glucosa y puede asociarse a una reducción de la HbA1c de 0,5-1 % de media.<sup>99,139</sup>

Por tanto, es de esperar que, al igual que en los pacientes no diabéticos, los programas de PyRC tengan un impacto sobre la morbimortalidad a largo plazo en pacientes con DM tipo 2.

Sin embargo, existen pocos estudios en pacientes con enfermedad coronaria y DM tipo 2 que evalúen el impacto de la RC sobre la mortalidad y los eventos cardiovasculares no fatales a medio o largo plazo.

En la actualidad, ningún estudio ha demostrado que, a largo plazo, la RC reduzca la mortalidad cardíaca y la recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes con DM tipo 2 tras un ICP. Por este motivo, consideramos pertinente analizar si los programas de PyRC pueden mejorar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

## **C. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

## **1. OBJETIVOS E HIPOTESIS DEL ESTUDIO.**

### **1.1. Objetivos:**

#### **Principal:**

- Determinar si la RC disminuye la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en pacientes diabéticos tras un ICP.

#### **Secundarios:**

- Determinar si la RC disminuye la recurrencia de eventos cardiovasculares no fatales (IAM, ACV, reestenosis de las endoprótesis previamente implantadas y necesidad de revascularización) en pacientes diabéticos tras un ICP.
- Determinar si la RC disminuye los ingresos por insuficiencia cardíaca tras un ICP en pacientes diabéticos.
- Determinar si la RC disminuye el evento combinado de IAM no fatal, ACV no fatal e ingresos por insuficiencia cardíaca tras un ICP en pacientes diabéticos.

### **1.2. Hipótesis:**

En pacientes diabéticos, la realización de un programa de PyRC tras un ICP disminuye la mortalidad de causa cardiovascular y por cualquier causa al menos un 20 % respecto a aquellos pacientes que no realizan RC.

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

## ***D. MATERIAL Y MÉTODOS***

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

## **1. METODOLOGÍA.**

### **1.1. Diseño.**

Estudio de cohortes retrospectivo.

### **1.2. Ámbito de estudio.**

Pacientes del área de salud del Hospital Universitario Virgen de Valme, integrado en la red del Servicio Andaluz de Salud que atiende a una población de 349 921 habitantes censados en el Distrito Sanitario Sevilla Sur.

### **1.3. Población de estudio y muestra.**

Pacientes menores de 75 años con DM tipo 2 que fueron consecutivamente sometidos a un ICP entre septiembre de 2004 y enero de 2011 y a los que posteriormente se les derivó a nuestra Unidad de PyRC. Dividimos la muestra en dos cohortes según aceptasen o no la participación en la fase II del programa de RC del Hospital Universitario Virgen de Valme. En cada paciente se analizó la mortalidad (cardiovascular y/o por cualquier causa) y los eventos cardiovasculares sufridos en los años siguientes a la realización del ICP. El tiempo medio de seguimiento fue 9 (rango 7 - 10) años.

#### **1.3.1. Criterios de inclusión:**

- Edad comprendida entre los 18 y los 74 años
- Pacientes sometidos a un ICP (coronariografía con angioplastia transluminal percutánea y/o implante de *stent* coronario)
- Pacientes diagnosticados de DM tipo 2 según los criterios diagnósticos de la ADA antes de la realización de la coronariografía o en el estudio solicitado tras la realización de esta y aquellos que tomaban antidiabéticos orales y/o estaban en tratamiento con insulina
- Pacientes que aceptaron la participación en el estudio

### 1.3.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes  $\geq$  75 años
- Pacientes que no cumplían criterios diagnósticos de DM tipo 2
- Pacientes que no aceptaron la participación en el estudio
- Pacientes con pérdida de seguimiento (ANEXO I)

### 1.4. Variables

Las variables obtenidas de cada paciente fueron las siguientes:

- **Sexo.**- Variable biológica y genética que divide a los seres humanos al nacer en dos posibilidades: hombre/ mujer.  
Tipo: cualitativa, nominal, politómica  
Codificación: hombre/ mujer
- **Edad.**- Años cumplidos al momento de la realización de la coronariografía.  
Tipo: cuantitativa, discreta  
Codificación: edad
- **Datos de filiación.**- Año de nacimiento.
- **Tiempo de evolución de la diabetes mellitus.**- Tiempo en años desde el diagnóstico de la DM hasta la inclusión en el estudio.  
Tipo: cuantitativa, discreta  
Codificación: años
- **HbA1c.**- Niveles de HbA1c de cada paciente en el momento de la inclusión en el estudio.  
Tipo: cuantitativa, continua  
Codificación: nivel de HbAc1

- **Diabetes controlada.-** Consideramos como DM bien controlada a aquellos pacientes que en el momento de la inclusión del estudio presentaban valores de HbA1c < 7 %.  
Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica  
Codificación: sí / no
- **Tratamiento tras el ICP.-** Si tras el ICP se indicó tratamiento con insulina, betabloqueantes, IECAS o ARA II, AAS, clopidogrel y estatinas.  
Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica  
Codificación: sí / no
- **Tabaquismo.-** Consideramos como fumador a los fumadores activos de cualquier cantidad de tabaco y a aquellos pacientes que habían dejado de fumar hacía menos de un año. Consideramos no fumador a todos los individuos que no cumplían las características anteriores.  
Tipo: cualitativa, nominal, politómica  
Codificación: sí / no
- **Hipertensión Arterial.-** En la actualidad existe una falta de consenso sobre la definición de hipertensión arterial ( $\geq 130/80$  mmHg según las últimas guías de la American College of Cardiology/American Heart Association y  $\geq 130/90$  mmHg según la Sociedad Europea de Cardiología). Sin embargo, en pacientes diabéticos las cifras de tensión arterial recomendada son inferiores a 130/80 mmHg. Por este motivo, en nuestro estudio, consideramos como hipertensión arterial cifras de tensión arterial  $> 130/80$  mmHg.  
Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica  
Codificación: sí / no
- **Dislipemia.-** Consideramos dislipémicos a aquellos pacientes que cumplían una o más de las siguientes circunstancias: cifras de colesterol total  $> 200$  mg/dL, cifras de LDL  $> 130$  mg/dl, cifras de triglicéridos  $> 150$  mg/dL o que estuviesen en tratamiento con fármacos hipolipemiantes ya fuesen estatinas, fibratos, ácido nicotínico o ezetimibe.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica.

Codificación: sí / no

- ***Infarto agudo de miocardio previo.***- Pacientes con antecedentes de IAMCEST o IAMSEST.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- ***Cirugía de revascularización coronaria previa.***- Pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria previa revascularizada quirúrgicamente mediante *bypass* aortocoronario.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- ***Revascularización coronaria percutánea previa.***- Pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria revascularizada mediante el implante de un *stent* coronario.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- ***Enfermedad cerebrovascular previa.***- Pacientes con antecedentes de accidente isquémico transitorio (AIT), ACV o implante de *stent* a nivel de troncos supraaórticos.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- ***Arteriopatía periférica.***- Historia de claudicación intermitente o revascularización percutánea o quirúrgica de una arteria periférica.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Insuficiencia renal crónica.-** Según los criterios de la Sociedad Internacional de Nefrología consideramos la presencia de insuficiencia renal en pacientes que presentaban un filtrado glomerular  $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (medido usando la fórmula *Cockcroft-Gault*) durante al menos tres meses.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Clase funcional.-** Clasificamos a los pacientes según su clase funcional en base a la escala de la New York Heart Association (NYHA) en dos grupos: clase funcional I o II de la NYHA (grupo 1) o clase funcional III o IV (grupo 2).

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: 1/ 2

- **Indicación de la coronariografía.-** Cada paciente se clasificó en función de la clínica que motivó la realización de la coronariografía: angina estable, angina inestable, IAM y shock cardiogénico. La definición de IAM, se basó en la tercera definición universal: detección de un aumento de los valores de biomarcadores cardíacos (valor superior al percentil 99 de la población normal de referencia), preferiblemente troponina, con al menos uno de los siguientes: síntomas de isquemia, nuevos cambios significativos del segmento ST-T o nuevo bloqueo de rama izquierda del Haz de Hiss, aparición de ondas Q patológicas en el electrocardiograma, pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared e identificación de un trombo intracoronario en la angiografía.

Tipo: cualitativa, nominal, politómica

Codificación: angina estable/ angina inestable / infarto agudo de miocardio/ shock cardiogénico

- **Disfunción sistólica.**- Se consideró como disfunción sistólica la presencia de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50 % estimada por ecocardiografía transtorácico.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Enfermedad de tres vasos.**- Estenosis de más del 70 % en más de dos grandes arterias epicárdicas que impliquen tres territorios de arterias coronarias separadas.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Extensión de la enfermedad coronaria.**- Número de arterias epicárdicas con estenosis  $\geq 70$  %.

Tipo: cuantitativa, discreta

Codificación: número de vasos afectados

- **Número de lesiones coronarias:** Número de lesiones  $\geq 70$  % en las arterias epicárdicas.

Tipo: cuantitativa, discreta

Codificación: número de lesiones

- **Número de lesiones tratadas.**- Lesiones sobre las que se realizó angioplastia coronaria con balón o implante de *stent* coronario.

Tipo: cuantitativa, discreta

Codificación: número de lesiones tratadas

- **Revascularización incompleta.**- Se consideró revascularización incompleta cualquier estenosis significativa no tratada en cualquier vaso de más de 1,5 mm de diámetro.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.**- Administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa durante la coronariografía o inmediatamente después de ella.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Afectación de una bifurcación.**- Lesión significativa adyacente al origen de una rama secundaria o que la involucra, debiendo ser esta rama de calibre > 1.5 mm.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Presencia de trombo definido.**- Apreciación durante la coronariografía de un defecto de llenado con «tinción o retención» de medio de contraste en al menos, tres proyecciones radiológicas distintas.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Calcificación severa de las arterias coronarias.**- Presencia de calcificación severa en las arterias coronarias valorada mediante coronariografía.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Tipo de stent implantado.-** Se clasificaron los *stents* según fuesen convencionales (de metal desnudo) o *stents* liberadores de fármacos.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: convencional / farmacoactivo

- **Diámetro del stent implantado.-**

Tipo: cuantitativa, discreta

Codificación: diámetro del *stent* implantado

- **Número de stents implantados.-**

Tipo: cuantitativa, discreta

Codificación: número de *stents* implantados

- **Muerte por todas las causas.-**

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Muerte de causa cardiovascular.-** Muerte atribuible a cualquier enfermedad cardiovascular. Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Accidente cerebrovascular no fatal durante el seguimiento.-** ACV o AIT no fatal en los dos años siguientes al intervencionismo coronario percutáneo.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Síndrome coronario agudo no fatal durante el seguimiento.-** IAM no fatal según la tercera definición universal.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Reestenosis de un stent previamente implantado.-** Estenosis de un stent previamente implantado  $\geq 50$  % en la angiografía coronaria.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Necesidad de revascularización coronaria durante el seguimiento.-** Estenosis  $\geq 70$  % de novo en alguna arteria epicárdica que requirió revascularización en el seguimiento.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Ingreso por insuficiencia cardíaca.-** Necesidad de ingreso debido a insuficiencia cardíaca durante el seguimiento.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

- **Evento combinado.-** Presencia de evento combinado formado por IAM no fatal, ACV no fatal e ingreso por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica

Codificación: sí / no

### **1.5. Recogida de variables**

La obtención de los datos clínicos y demográficos se realizó haciendo uso del registro de pacientes derivados al programa de PyRC del Hospital Universitario Virgen de Valme, la información disponible en la base de datos (Medivector) de la Unidad de Hemodinámica del mismo centro hospitalario y mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas de cada uno de los pacientes. Se contactó telefónicamente con aquellos pacientes que habían cambiado su domicilio fuera de nuestra comunidad autónoma y que, por tanto, no podíamos tener acceso a su historia clínica reciente.

La causa de la muerte se obtuvo mediante la revisión de la historia clínica digitalizada de los pacientes. Para la definición de muerte cardiovascular no se utilizó la clasificación internacional de enfermedades (CIE). Se consideró muerte cardiovascular aquellas causadas por cualquier trastornos del corazón y/o de los vasos sanguíneos (ANEXO II).

Todos los pacientes eran incluidos en la base de datos con un número o código que solo era conocido por el investigador principal. De este modo, se aseguró el anonimato de toda la información registrada. Por tanto, para la realización del estudio se ocultó la identidad de los pacientes y se respetó la confidencialidad de su historia.

### **1.6. Descripción del programa de rehabilitación cardíaca.**

#### **1.6.1. Descripción de la unidad:**

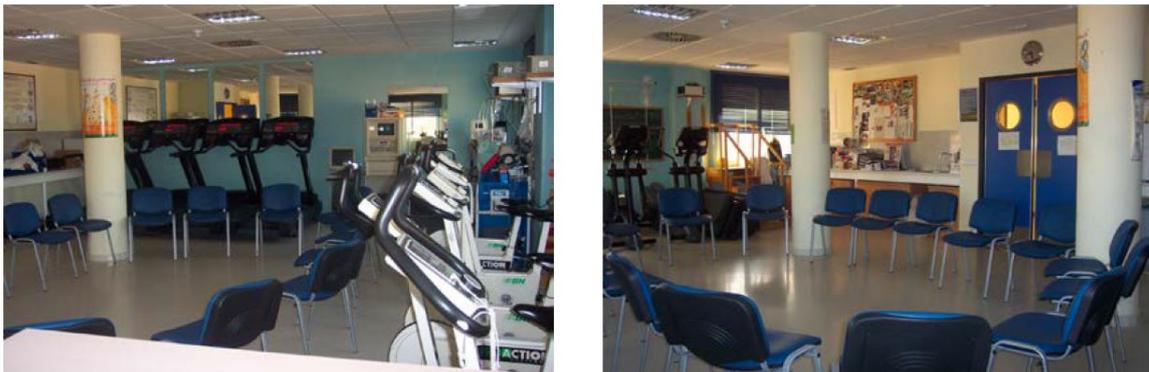
En la actualidad, nuestra Unidad de PyRC se encuentra ubicada dentro de las instalaciones del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de Valme. Está dotada de la siguiente infraestructura:

- Sala gimnasio de uso exclusivo para la Unidad de RC equipada con bicicletas estáticas, tapices rodantes, elípticas, telemetría para registro de ocho pacientes, carro de parada completo con desfibrilador y equipamiento para

emergencias y desfibrilador semiautomático portátil para las salidas a actividades externas

- Disponibilidad de soporte y aparataje para técnicas cardiológicas exploratorias y diagnósticas de nuestro servicio de cardiología
- Soporte informático en la Intranet del hospital
- Aula compartida con el servicio de cardiología para el desarrollo de charlas dentro del programa educativo y sesiones de terapia grupal equipada con soporte audiovisual
- Vestuarios para pacientes con duchas y servicios sanitarios

**Figura 15. Gimnasio de la Unidad de prevención y rehabilitación cardíaca.**



**Figura 16. Aula de formación para los pacientes de la Unidad de prevención y rehabilitación cardíaca.**



### 1.6.2. Descripción del programa:

La primera fase de nuestro programa de PyRC comienza en el instante del ingreso hospitalario y su objetivo se centra en la pérdida del miedo y en la concienciación de los factores de riesgo de la enfermedad.

Durante la estancia hospitalaria, realizamos la selección de pacientes, educación sanitaria, intervención física y la integración “Programa corazón”.

La segunda fase corresponde con la fase ambulatoria tras el alta hospitalaria y persigue adquirir hábitos cardiosaludables mediante el control de los factores de riesgo y la realización de ejercicio físico adecuado. Esta fase se lleva a cabo en el ámbito hospitalario y tiene una duración aproximada de 3-4 meses en los que se llevan a cabo las siguientes actividades:

1. Programa educativo a través de 10 sesiones estructuradas que abarcan las diferentes áreas de conocimiento necesarias para el manejo y autocuidado del paciente:

- Corazón y enfermedad coronaria
- Factores de riesgo coronario
- Sedentarismo y ejercicio físico
- Alimentación cardiosaludable
- Tabaquismo
- Actividad sexual y corazón
- Intervencionismo coronario
- Aspectos psicológicos enfermedad cardíaca
- Medicación habitual en cardiología
- Aspectos sociolaborales en la enfermedad cardíaca

2. Control cardiológico e intervención en factores de riesgo cardiovasculares.

3. Programa de actividad física desarrollada en dos a tres sesiones semanales que consta de tabla de calistenia y protocolo de entrenamiento en cicloergómetro o tapiz, además de sesiones de relajación a demanda.

4. Intervención psicológica a través de ocho sesiones de terapia grupal. El contenido de dichas sesiones es el siguiente:

- Introducción: metodología, cambios de rol paciente-sujeto
- Reacción ante la enfermedad/ afrontamiento: negación, aislamiento, hipomanía, regresión
- Reacciones emocionales negativas: miedo, ansiedad, depresión
- Estrés, identificación y manejo: cognición, tensión física, conducta
- Patrón de conducta tipo A: conceptualización, modificación impaciencia y prisa, ira y hostilidad
- Adherencia, estilo de vida cardiosaludable: dieta, hábitos tóxicos, ejercicio, cumplimiento tratamiento, autonomía
- Reajuste en relaciones familiares
- Evaluación: estrategias para mantener logros alcanzados y afrontamiento de fracasos y/o recaídas

Durante este periodo, se controla el peso, la frecuencia cardíaca, las cifras de tensión arterial y el perfil lipídico del paciente de cara a ajustar el tratamiento médico según las recomendaciones de las guías de la práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología.

Durante la fase II, se realiza una prueba de esfuerzo mediante ergometría con el fin de realizar una adecuada estratificación de riesgo de estos pacientes. El objetivo de la prueba de esfuerzo es valorar la capacidad funcional y el umbral de isquemia de forma individualizada en cada paciente. Además, permite valorar la presencia de alteraciones del ST y/o la presencia de arritmias cardíacas. Esto es fundamental, ya que permite planificar y adecuar el ejercicio a cada paciente según los resultados obtenidos.

Por último, la tercera fase o etapa de mantenimiento, dura toda la vida. En esta fase, el paciente debe mantener las pautas saludables adquiridas para evitar la aparición de eventos cardíacos. En nuestro centro, esta fase adquiere una especial importancia gracias a la potenciación de los clubes o asociaciones de pacientes cardíacos con el objetivo de reforzar los conocimientos ya adquiridos en el hospital que, de forma individual, son difícil de mantener; pero que, de modo grupal, se consigue la adherencia necesaria a las pautas de vida saludables establecidas.

La participación ciudadana es fundamental. Fruto de esta participación es la creación de una Coordinadora de Asociaciones de Pacientes Cardíacos en nuestra área hospitalaria. Esta agrupa un total de 13 asociaciones de pacientes cardíacos que han sido atendidos en la Unidad de PyRC, procedentes de distintas localidades de nuestra área de gestión sanitaria.

En consecuencia, esto ha conllevado un movimiento asociativo integrado por 2 000 pacientes, familiares y demás ciudadanos con los que se mantiene una estrecha colaboración en la organización de jornadas del corazón; se ofrece formación al voluntariado que participa en visitas solidarias a pacientes hospitalizados; optimizan las sesiones de actividad física a realizar en cada asociación; dinamizan los grupos de senderismo con actividades durante todo el año; participan en la escuela de pacientes y mantienen activo el proceso educativo en el tiempo, entre otras.

### **1.7. Cálculo del tamaño muestral.**

Para realizar el cálculo del tamaño muestral nos basamos en los resultados obtenidos en trabajos previos similares y usamos el programa nQuery Advisor 7.0 para Windows (Statistical Solutions Ltd., Boston, EEUU). Consideramos una incidencia esperada de mortalidad global y cardiovascular del 52% y del 30% respectivamente en los pacientes que no realizaron RC y del 30% y el 10% en los pacientes que realizaron RC. Para esta incidencia, se estimó un tamaño muestral mínimo de 87 personas por grupo, considerando un error  $\alpha$  del 5% y una potencia del test bilateral del 80%, para contrastar una diferencia del 22% en la mortalidad global entre los pacientes que realizaron RC y aquellos que no la realizaron y un mínimo de 72 pacientes por grupo para constatar una diferencia del 20% en la mortalidad cardiovascular.

### **1.8. Análisis estadísticos de los datos.**

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Los valores cuantitativos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar si la distribución de la variable es normal o como mediana con rango intercuartílico cuando no sigue una distribución normal y las variables categóricas como porcentajes. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con la prueba de la t de Student o la de la U de Mann-Whitney en caso de variables continuas, según se tratase de distribuciones normales y no normales respectivamente y con la de la  $\chi^2$  o los métodos no asintóticos de Montecarlo y el test exacto de Fisher para variables categóricas.

Posteriormente, se realizó un análisis multivariante mediante un modelo de regresión logística para determinar si la RC era un predictor independiente de mortalidad de causa cardiovascular, mortalidad por cualquier causa, de hospitalización por insuficiencia cardíaca y del evento combinado (IAM no fatal, ACV no fatal e ingreso por insuficiencia cardíaca). Para ello, incluimos la mortalidad cardiovascular, la mortalidad por cualquier causa, las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y los eventos combinados como variables dependientes y

como variables independientes, aquellas variables clínicamente relevantes o asociadas con un nivel de significación menor del 25% en el análisis univariante. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando  $p < 0,05$  bilateral. Todos los análisis se realizaron mediante el programa estadístico SPSS (versión 24,0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## **2. PRESUPUESTO.**

Para llevar a cabo este proyecto no se ha requerido financiación.

***E. ASPECTOS ÉTICOS***

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

En este estudio no existen conflictos éticos, ya que se trata de un estudio retrospectivo. La decisión de participar o no en el programa de RC fue de manera totalmente voluntaria y se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes (ANEXO III).

Todos los pacientes fueron incluidos en la base de datos con un número o código que solo es conocido por el investigador principal. De este modo, se asegura el anonimato de toda la información registrada.

El protocolo de estudio, así como el proyecto de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (ANEXO IV).

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

## ***F. RESULTADOS***

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

## 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

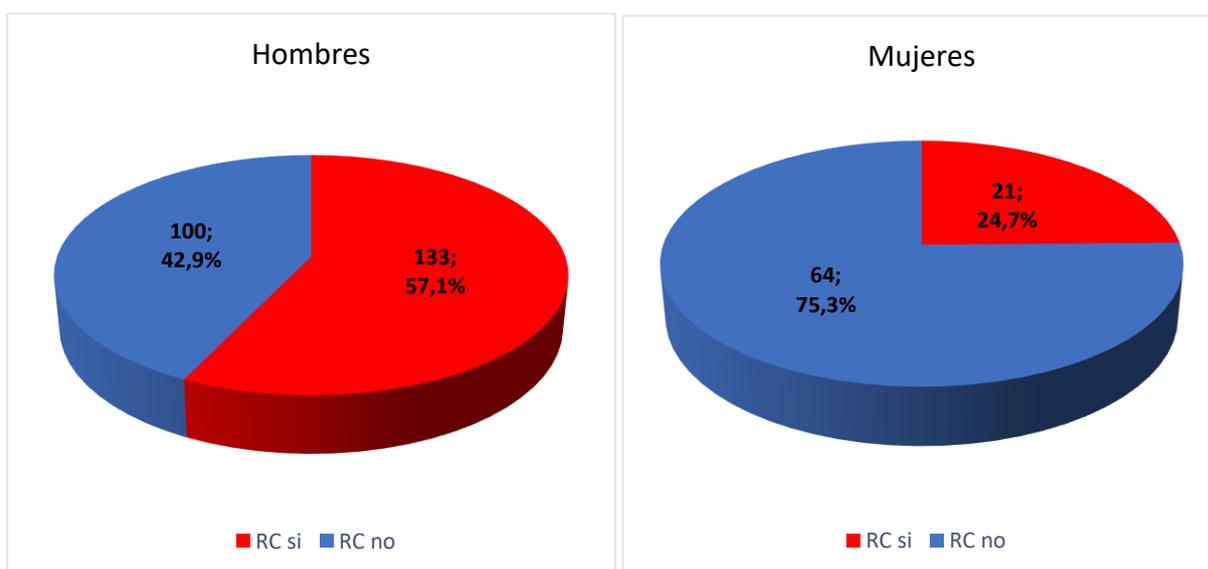
Se estudiaron un total de 395 pacientes con DM tipo 2 a los que se les realizó consecutivamente un ICP entre septiembre de 2004 y enero de 2011 y que cumplían los criterios de inclusión. Se excluyeron 72 pacientes por tener una edad igual o superior a 75 años y cinco pacientes por pérdidas en el seguimiento (ANEXO I). Finalmente, se incluyeron 318 pacientes en el estudio.

Tras el ICP, todos los pacientes recibieron el tratamiento convencional y, además, se les ofreció participar voluntariamente en un programa hospitalario de PyRC de tres meses de duración.

Un total de 154 pacientes (48,4 %) participaron en el programa de PyRC y 164 pacientes (51,6 %) no.

La participación de las mujeres en el programa de PyRC fue baja (figura 17). De los 154 pacientes que realizaron el programa de PyRC, 133 (86,4 %) eran hombres y 21 eran mujeres (13,6 %). En la cohorte de pacientes que recibieron solo el tratamiento convencional, 100 de los 164 pacientes eran hombres (61,0 %) y 64 eran mujeres (39,0 %). De las 85 mujeres incluidas en el estudio, tan solo 21 (24,7 %) realizaron el programa de PyRC.

**Figura 17. Distribución de la muestra en función del sexo y la participación en el programa de PyRC.**



Los pacientes que realizaron el programa de PyRC fueron significativamente más jóvenes que los que no lo realizaron. La mediana de edad era 59 años, con rango entre 38 y 74 años en el primer grupo y de 67, con rango entre 46 y 74 años en el segundo.

### **1.1. Factores de riesgo cardiovascular.**

La hipertensión arterial y la dislipemia fueron los factores de riesgo cardiovascular más frecuentes, con una distribución homogénea entre ambos grupos. El porcentaje de pacientes hipertensos fue del 73,9 % (113 pacientes) en el grupo de pacientes que completaron el programa de PyRC y del 67,7 % (111 pacientes) en el grupo de tratamiento convencional. El porcentaje de pacientes con dislipemia en cada grupo fue del 73,7 % (112 pacientes) y 70,1 % (115 pacientes) respectivamente.

En cuanto al tabaquismo, al inicio del estudio, hubo un porcentaje significativamente mayor de fumadores y exfumadores en el grupo de pacientes que participaron en el programa de PyRC, con un total de 102 pacientes (67,1 %) frente a 75 pacientes (45,7 %) en la cohorte de tratamiento convencional.

En ambos grupos hubo un bajo porcentaje de pacientes con arteriopatía periférica (9,2 % y 11,0 % en el grupo que hizo RC frente al que no) y de pacientes con insuficiencia renal (3,9 % vs. 11,6 % respectivamente). El porcentaje de pacientes con insuficiencia renal fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que no realizó RC. Respecto a los antecedentes de cardiopatía en familiares de primer grado, tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos (11,6 % vs. 9,8 %).

El 15,6 % (24 pacientes) del grupo que realizó RC habían tenido un IAM previo y el 21,4 % (32 pacientes) había sido previamente revascularizado sin que se encontrasen diferencias significativas respecto al grupo que recibió solo tratamiento convencional, en el que el 19,5 % de los pacientes (32 pacientes) tenía

antecedentes de IAM y el 24,4 % (39 pacientes) había sido previamente revascularizado.

**Tabla 4. Características generales de la muestra estudiada.**

Variables	Realizan RC	No realizan RC	Valor de la p
Sexo masculino	133 (86,4 %)	100 (61,0 %)	< 0,0005
Edad (años)	59 (38 - 74)	65 (47 - 74)	<0,0005
Tabaco	102 (67,1 %)	75 (45,7 %)	<0,0005
Hipertensión arterial	113 (73,9 %)	111 (67,7 %)	NS
Dislipemia	112 (73,7 %)	115 (70,1 %)	NS
Historia familiar de C.I.	18 (11,6 %)	16 (9,8 %)	NS
Insuficiencia renal crónica	6 (3,9 %)	19 (11,6 %)	0,012
Arteriopatía periférica	14 (9,2 %)	18 (11,0 %)	NS
ACV previo	10 (6,5 %)	27 (16,5 %)	0,008
IAM previo	24 (15,6 %)	32 (19,5 %)	NS
Revascularización previa	32 (21,4 %)	39 (24,4 %)	NS

Los datos se expresan como el número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como mediana y rango intercuartílico. C.I.: cardiopatía isquémica.

## 1.2. Características clínicas.

La mayor parte de los pacientes se encontraban en clase funcional I o II, tanto en la cohorte de RC como en la cohorte de tratamiento convencional (97,7 % vs. 91,4 %). El porcentaje de pacientes que presentaba una clase funcional avanzada era muy bajo (2,3 % vs. 8,6 %) (tabla 5 y figura 18).

En cuanto a la presencia de disfunción sistólica, fue prácticamente similar en ambos grupos (19,7 % vs. 25,0 %) (tabla 5). La mediana de la FEVI en ambos grupos fue del 60 %, con un rango de 30 a 73 % en los pacientes que hicieron RC y del 20 al 78 % en los pacientes con tratamiento convencional. El porcentaje de pacientes con disfunción sistólica severa (FEVI  $\leq$  35 %) fue bajo en ambos grupos (figura 19).

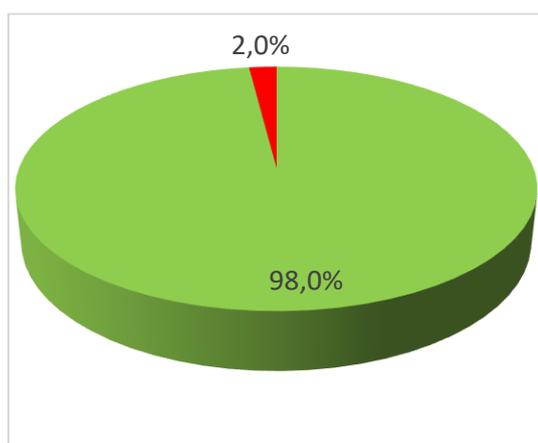
**Tabla 5. Características clínicas de la muestra estudiada**

Variables	Realizan RC	No realizan RC	Valor de la p
Disfunción sistólica	30 (19,7 %)	39 (25,0 %)	NS
NYHA I-II	126 (97,7 %)	149 (91,4 %)	0,018
NYHA III-IV	3 (2,3 %)	14 (8,6 %)	0,018

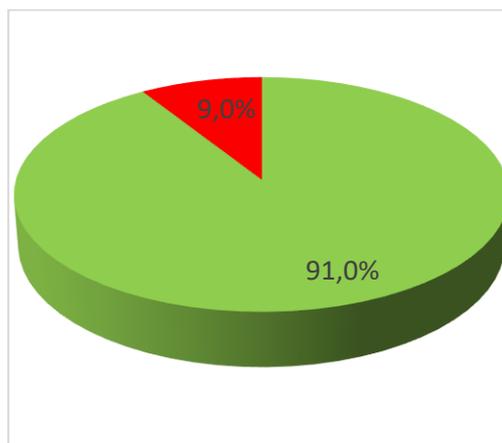
Los datos se expresan como el número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis.

**Figura 18. Distribución de los pacientes de cada grupo según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA)**

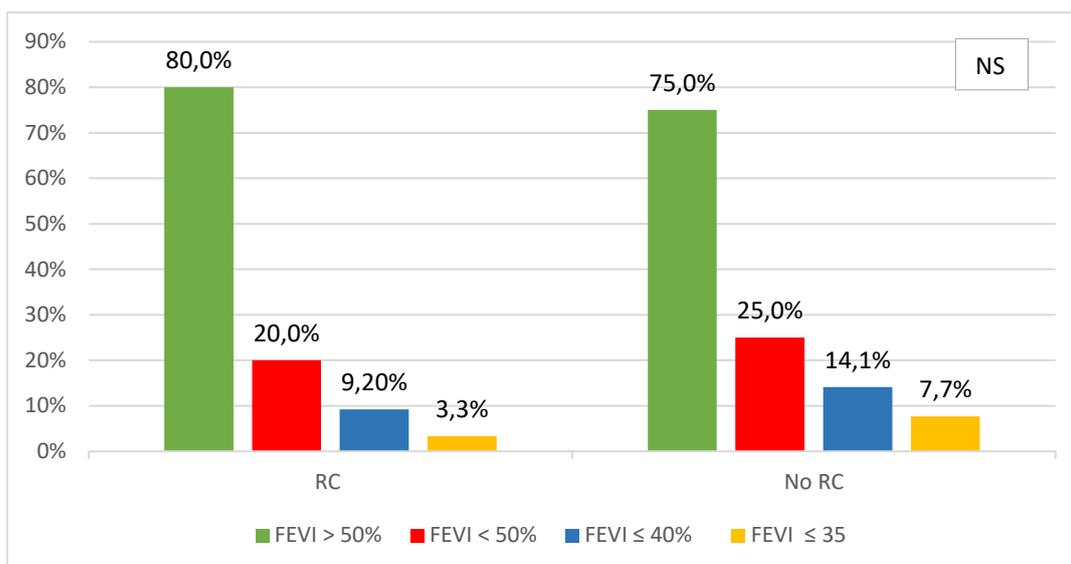
a) Pacientes que realizan RC



b) Pacientes que no realizan RC



■ NYHA I-II    ■ NYHA III-VI

**Figura 19. Distribución de los pacientes en cada grupo en función de la FEVI.**

### 1.3. Control de la diabetes.

Los años de evolución de la DM al inicio del estudio fueron similares en ambos grupos, con una mediana de cuatro años en los pacientes que realizaron RC y de cinco años en los que no. Al inicio del estudio, el 47,9 % de los pacientes que no realizaron el programa de PyRC y el 40,7 % de los que sí lo realizaron presentaban más de cinco años de evolución de la DM (p 0,223).

Consideramos que los pacientes tenían un adecuado control de la DM cuando la HbA1c era inferior al 7 %. En los dos grupos, hubo un elevado porcentaje de pacientes mal controlados (66,2 % vs. 64,6 %). La mediana de la HbA1c en los pacientes que hicieron el programa de PyRC fue de 7,3 % (rango 5,7-12,7 %) y de 7,4 % (rango 5,7-13,3) en los que no participaron en el programa.

El porcentaje de pacientes insulinizados fue mayor en los pacientes que no realizaron RC (64 pacientes, 40,8 %) respecto a los que sí la realizaron (46 pacientes, 30,1 %).

Tabla 6. Control de la diabetes y necesidad de insulina en ambos grupos.

		Rehabilitación				Valor de la p
		NO		SI		
		N	%	N	%	
HbA1c < 7%	No	73	64,6 %	88	66,2 %	NS
	Si	40	35,4 %	45	33,8 %	NS
Insulina	No	93	59,2 %	107	69,9 %	NS
	Si	64	40,8 %	46	30,1 %	NS

#### 1.4. Tratamiento médico para la cardiopatía isquémica.

En cuanto al tratamiento médico recomendado al alta, en ambos grupos, la tasa de recomendación de doble antiagregación y de betabloqueantes fue elevada. Sin embargo, la tasa de recomendación de estatinas y de IECAS o ARA II fue mayor en los pacientes que realizaron el programa de PyRC (tabla 7).

Tabla 7. Tratamiento médico en ambos grupos.

Tratamiento	Realizan RC	No Realizan RC	Valor de la p
Betabloqueantes	138 (90,2 %)	134 (85,4 %)	NS
IECA/ARA-II	146 (95,4 %)	139 (88,5 %)	0,036
AAS	151 (98,1 %)	115 (99,4 %)	NS
Clopidogrel	149 (97,4 %)	153 (97,5 %)	NS
Estatinas	150 (98,0 %)	139 (88,5 %)	0,001

#### 1.5. Indicación de la revascularización.

Entre los pacientes que completaron el programa de PyRC, la indicación más común para la realización de la coronariografía fue el IAMCEST y IAMSEST (92 pacientes, 60,5 %). Mientras que, en la cohorte de pacientes con tratamiento convencional, la indicación más frecuente fue la angina inestable (89 pacientes, 56,0 %).

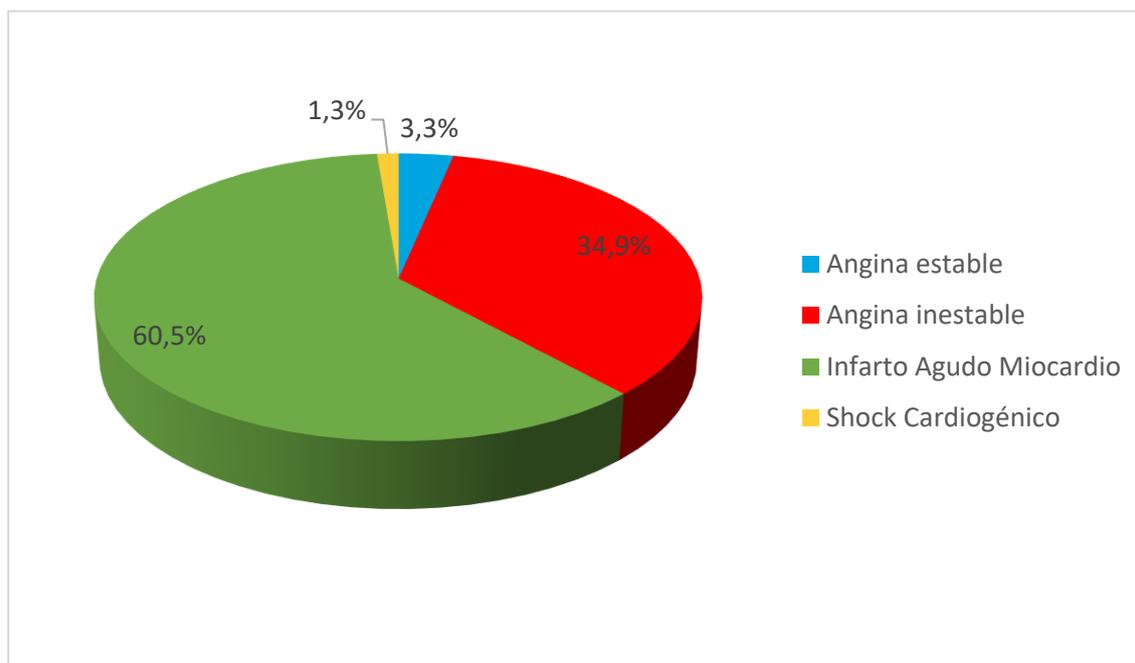
Las causas menos comunes en ambos grupos para realización de la coronariografía fueron la angina estable (3,3 % vs. 4,4 %) y el shock cardiogénico (1,3 % vs. 2,5 %).

La tabla 8 y las figuras 20 y 21 muestran las causas que motivaron la realización de una coronariografía y de la revascularización coronaria en ambos grupos.

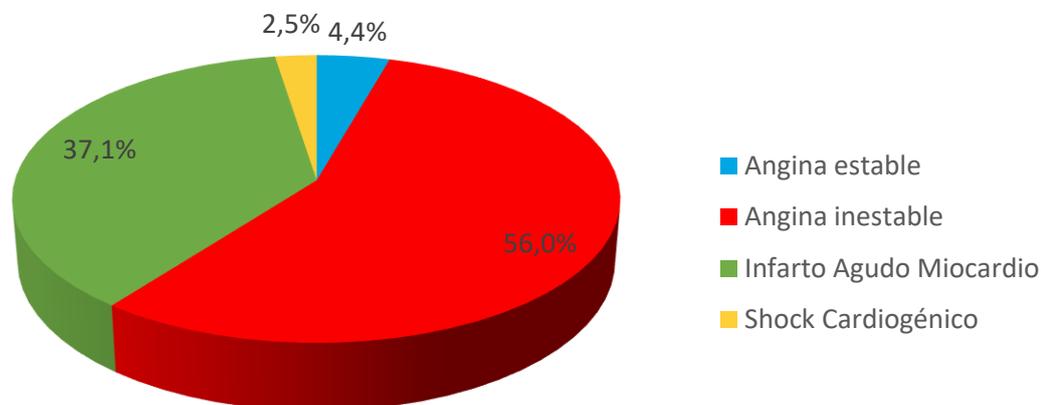
**Tabla 8. Causa de la indicación de la revascularización coronaria**

Variables	Realizan RC	No realizan RC	Valor de la p
Angina estable	5 (3,3 %)	7 (4,4 %)	NS
Angina inestable	53 (34,9 %)	89 (56,0 %)	0,001
Infarto Agudo de Miocardio	92 (60,5 %)	59 (37,1 %)	0,001
Shock cardiogénico	2 (1,3 %)	4 (2,5 %)	NS

**Figura 20. Causa de la indicación de la revascularización coronaria en el grupo de pacientes que realizaron el programa de PyRC.**



**Figura 21. Causa de la indicación de la revascularización coronaria en el grupo de pacientes que no realizaron el programa de PyRC.**



#### 1.6. Características angiográficas.

La distribución de los pacientes en cuanto a la extensión de la enfermedad coronaria fue homogénea, presentado enfermedad de tres vasos aproximadamente el 35 % de los pacientes en ambos grupos. Asimismo, el porcentaje de pacientes en los que se consiguió realizar una revascularización percutánea completa fue también similar (51,9 % vs. 49,4 %).

En cuanto a la complejidad de las lesiones, tampoco se encontraron diferencias entre los dos grupos. El porcentaje de placas severamente calcificadas fue similar (11,0 % vs. 9,6 %) al igual que el de lesiones bifurcadas (10 % en ambos casos aproximadamente).

La estrategia de revascularización fue similar en ambos grupos, sin que se encontrasen diferencias en cuanto al porcentaje de implante directo de *stent* (54,6 % vs. 41,9 %) o de angioplastia previa al implante del *stent* (40,4 % vs. 47,5 %). El porcentaje de *stents* farmacoactivos de 2ª generación utilizados también fue semejante en los dos grupos (78,6 % vs. 80,4 %). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el tamaño y la longitud de los *stents* utilizados (diámetro medio de los *stents* implantados de  $2,7 \pm 0,3$  mm vs  $2,8 \pm 0,4$

mm y longitud media  $22,4 \pm 11,9$  mm vs  $24,6 \pm 14,8$  mm) ni en el número total de *stents* implantados.

La tasa de utilización de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (abciximab) durante el intervencionismo fue baja tanto en los pacientes del grupo que realizó RC como en el grupo de tratamiento convencional (14,9 % vs. 25,2 %).

En la tabla 9 se muestran las características angiográficas en cada uno de los grupos.

**Tabla 9. Características angiográficas de la muestra**

Variables	Realizan RC	No realizan RC	Valor de la p
Enfermedad de tres vasos	53 (34,4 %)	58 (35,4 %)	NS
Enfermedad de > 1 vaso	100 (65,6 %)	115 (70,1 %)	NS
Número de vasos	$2 \pm 1$	$2 \pm 0,8$	NS
Número de lesiones	$2,7 \pm 1,5$	$2,8 \pm 1,6$	NS
Número de lesiones tratadas	$1,82 \pm 1,1$	$1,9 \pm 1,0$	NS
Revascularización incompleta	80 (51,9 %)	81 (49,4 %)	NS
<i>Stent</i> farmacoactivo	110 (78,6 %)	127 (80,4 %)	NS
Diámetro del <i>stent</i> implantado	$2,7 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,4$	NS
Longitud del <i>stent</i> implantado	$22,4 \pm 11,9$	$24,6 \pm 14,8$	NS
GP IIb/IIIa	23 (14,9 %)	41 (25,2 %)	NS
Lesión bifurcada	15 (10,1 %)	16 (9,8 %)	NS
Presencia de trombo definido	30 (20,4 %)	20 (12,2 %)	NS
Lesión muy calcificada	14 (9,6 %)	18 (11,0 %)	NS
Implante de <i>stent</i> directo	77 (54,6 %)	67 (41,9 %)	NS
Angioplastia + implante de <i>stent</i>	57 (40,4 %)	76 (47,5 %)	NS

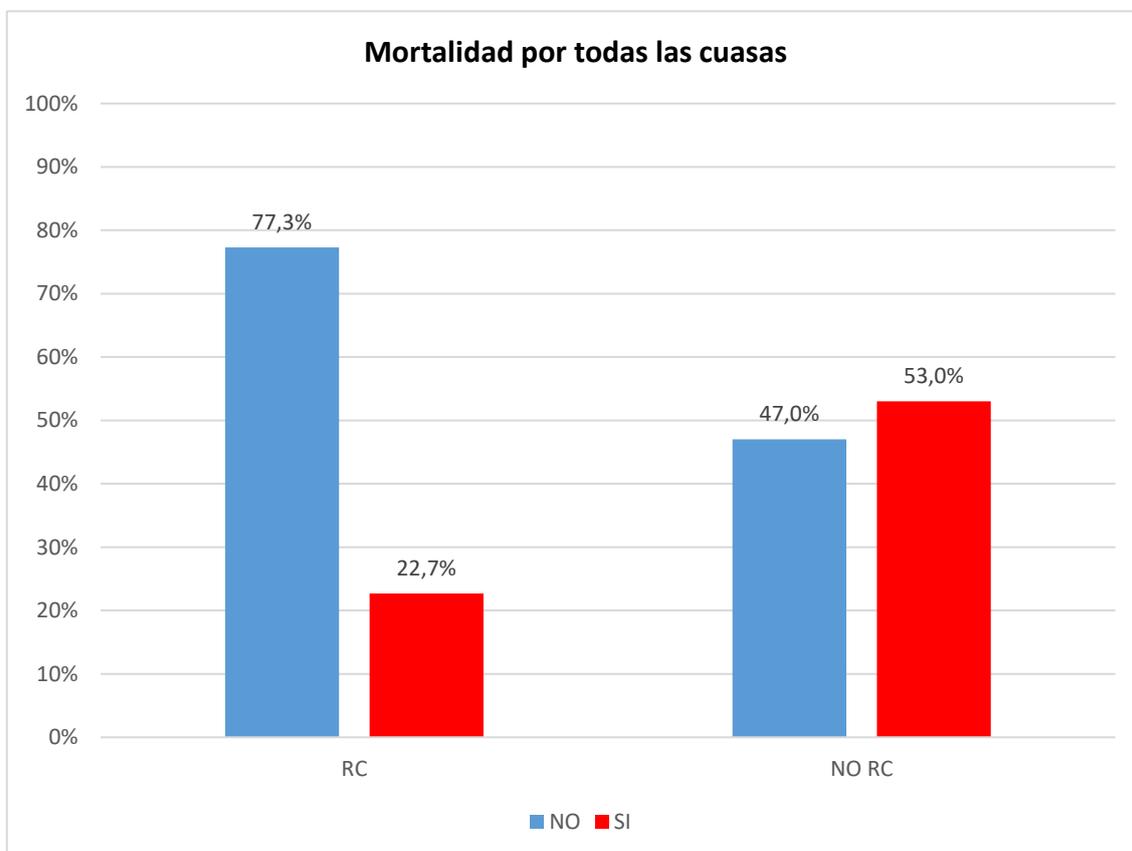
Los datos se expresan como el número de pacientes y el porcentaje del total entre paréntesis o como media  $\pm$  desviación estándar (DE)

## 2. EVENTOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.

### 2.1. Mortalidad por cualquier causa.

Al analizar la mortalidad por cualquier causa en ambos grupos, resultó mayor en el grupo de pacientes que no realizó el programa de PyRC, en el que fallecieron 87 de los 164 pacientes, mientras que en el grupo de pacientes que realizaron RC fallecieron 35 de los 154 pacientes (figura 22). El riesgo de mortalidad por cualquier causa a largo plazo fue cuatro veces mayor en los pacientes que no hicieron RC (53,0 % vs. 22,7 %, OR 3,8; IC 95 %; 2,3-6,2;  $p < 0,0005$ ). En el análisis multivariante, la no participación en el programa de PyRC resultó ser un predictor independiente de mortalidad (OR 2,1; IC 95 %; 1,1 - 3,8;  $p 0,014$ ) junto con la presencia de ACV previo y de enfermedad arterial coronaria de tres vasos (tabla 10).

**Figura 22. Mortalidad por todas causas en función de la participación o no en el programa de PyRC.**

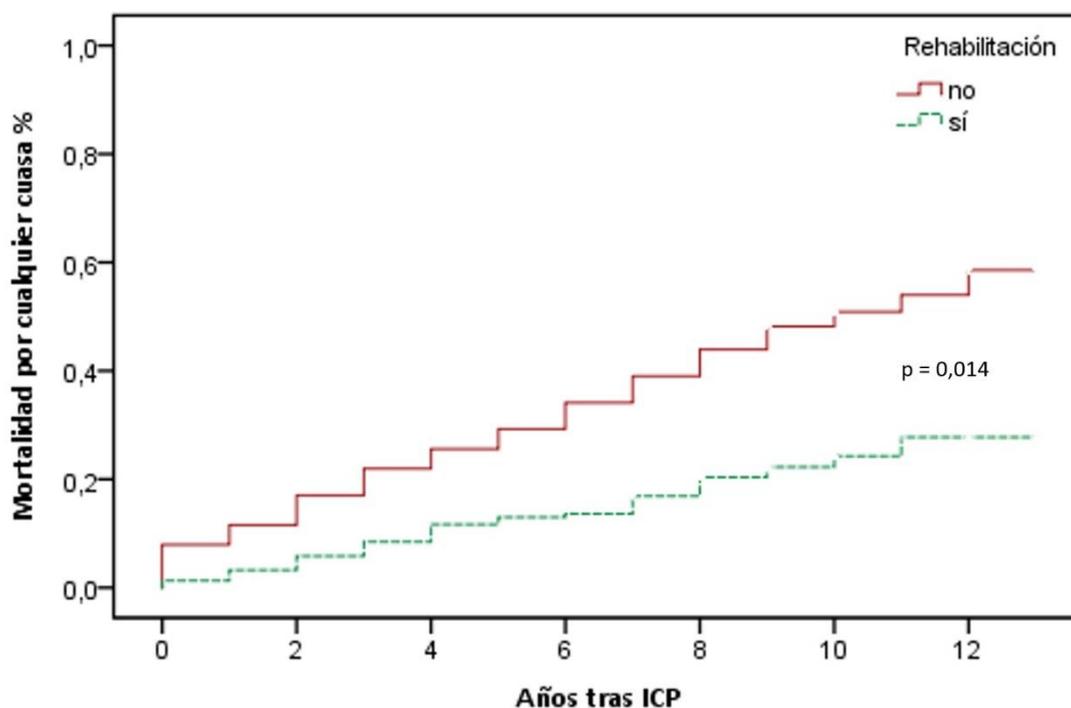


La edad  $\geq 65$  años resultó ser uno de los principales predictores independientes de mortalidad por cualquier causa a largo plazo (OR 3,4; IC 95 % 1,9 - 6,1);  $p < 0,0005$ ).

**Tabla 10. Predictores independientes de mortalidad por cualquier causa en el análisis multivariante mediante regresión logística.**

	OR	95 % C.I.		Valor de la p
		Inferior	Superior	
Edad $\geq 65$ años	3,4	1,9	6,1	< 0,0005
No realización de RC	2,1	1,1	3,8	0,014
Enfermedad de tres vasos	1,5	1,0	2,1	0,016
ACV previo	3,3	1,3	8,2	0,007

**Figura 23. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad global en el seguimiento según la realización o no del programa de PyRC.**

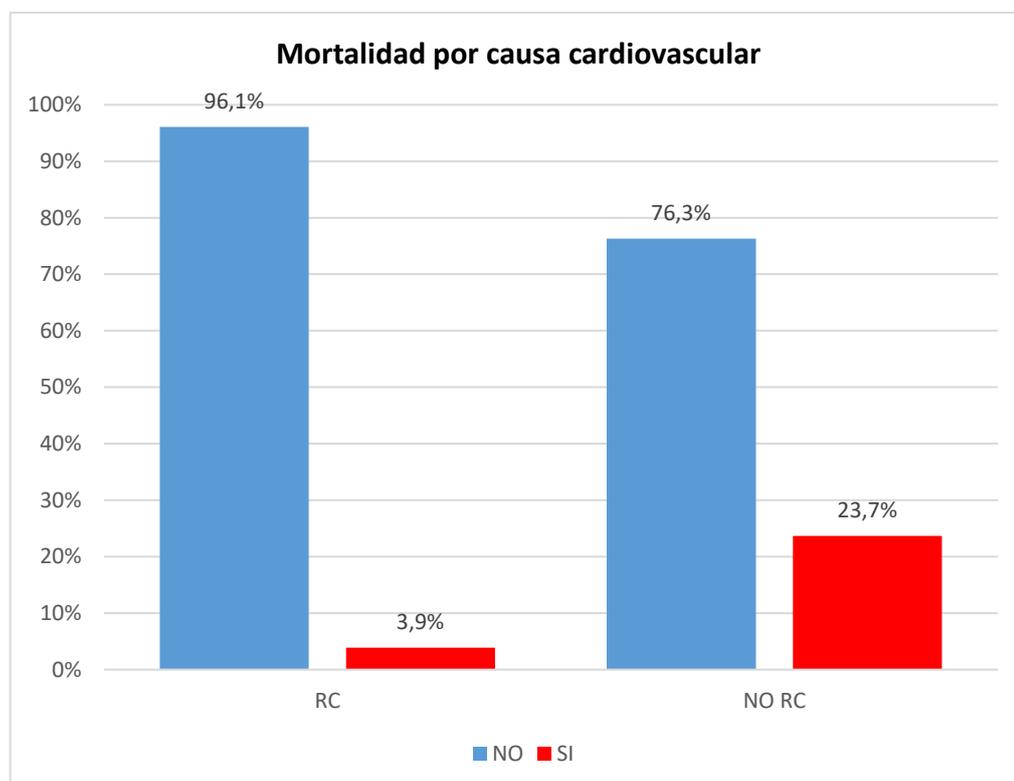


## 2.2. Mortalidad de causa cardiovascular.

Durante el seguimiento, tan solo hubo seis muertes por causa cardiovascular de entre los 154 pacientes que completaron el programa de PyRC, mientras que de los 164 pacientes que no realizaron RC, 39 fallecieron por este motivo.

En el análisis univariado, el riesgo de mortalidad cardiovascular resultó aproximadamente ocho veces menor en los pacientes que completaron el programa de RC (3,9 % vs. 23,7 %, OR 7,7; IC95 % 3,1-18,8;  $p < 0,0005$ ) (figura 24).

**Fig. 24. Mortalidad por causa cardiovascular en función de la participación o no en el programa de PyRC.**



Estos resultados se confirmaron tras ajustarlos a otras variables como la edad, la FEVI, la clase funcional, las características angiográficas y los distintos factores de riesgo cardiovascular. De hecho, tras realizar un análisis multivariante, el riesgo de mortalidad cardiovascular continuó siendo ocho veces mayor en los pacientes que no realizaron el programa de PyRC. La disfunción sistólica severa del ventrículo

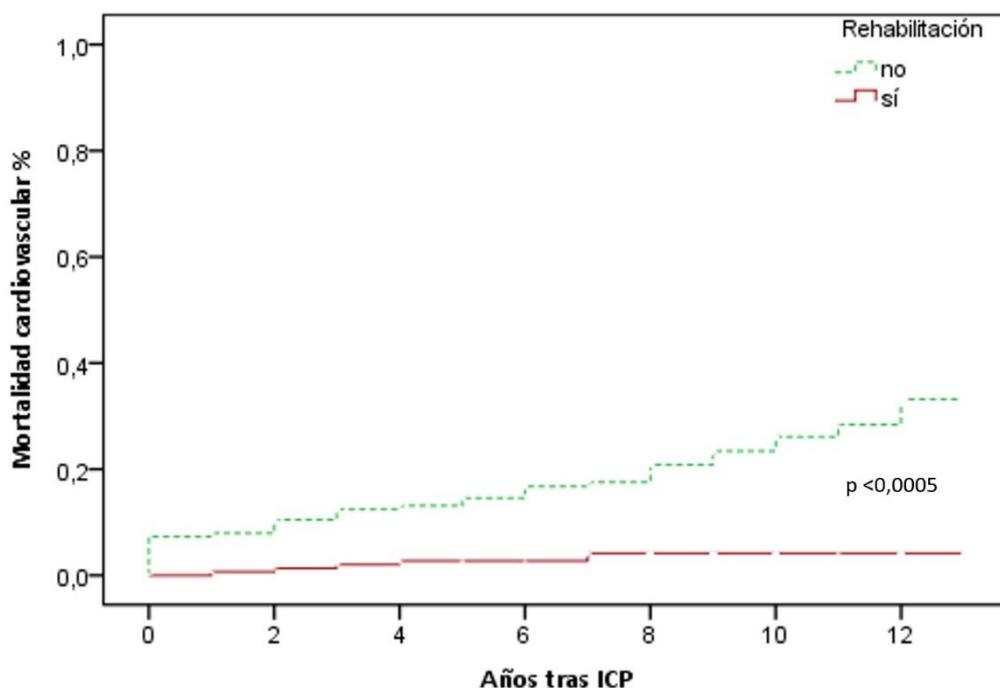
izquierdo, la presencia de enfermedad renal crónica, ACV previo y la enfermedad arterial coronaria de tres vasos, también resultaron ser predictores independientes de mortalidad cardiovascular (tabla 11). A diferencia de los resultados obtenidos en mortalidad por cualquier causa, en el análisis multivariante, la edad  $\geq 65$  años, no resultó ser un predictor independiente de mortalidad cardiovascular ( $p 0,294$ ).

El género tampoco resultó ser un predictor independiente de mortalidad cardiovascular ( $p 0,288$ ), a pesar de que, en análisis univariante el sexo femenino se asoció a un aumento de la mortalidad por esta causa (21,2 % vs. 11,6 %; OR 2,0 (1,0 - 3,9);  $p 0,044$ ).

**Tabla 11. Predictores independientes de mortalidad cardiovascular en el análisis multivariante mediante regresión logística.**

	OR	95 % C.I.		Valor de la p
		Inferior	Superior	
No realización de RC	8,6	2,8	26,9	<0,0005
Insuficiencia renal crónica	3,4	1,2	10,0	0,021
Enfermedad de tres vasos	2,8	1,5	4,9	<0,0005
ACV previo	3,8	1,4	10,6	0,008
FEVI $\leq 35\%$	10,6	2,5	43,3	0,001

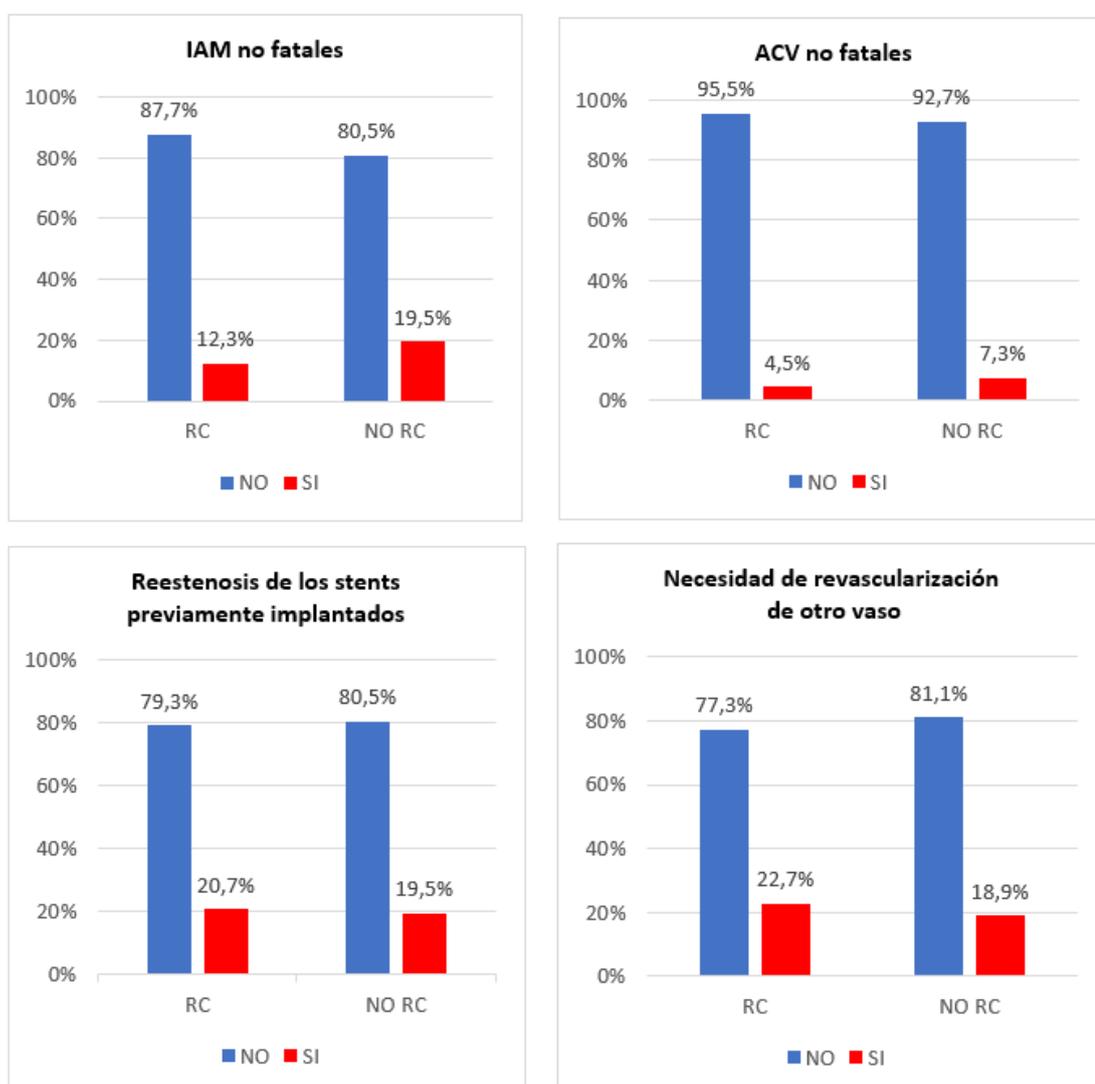
**Figura 25. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad cardiovascular en el seguimiento según la realización o no del programa de PyRC.**



### 2.3. Eventos cardiovasculares no fatales.

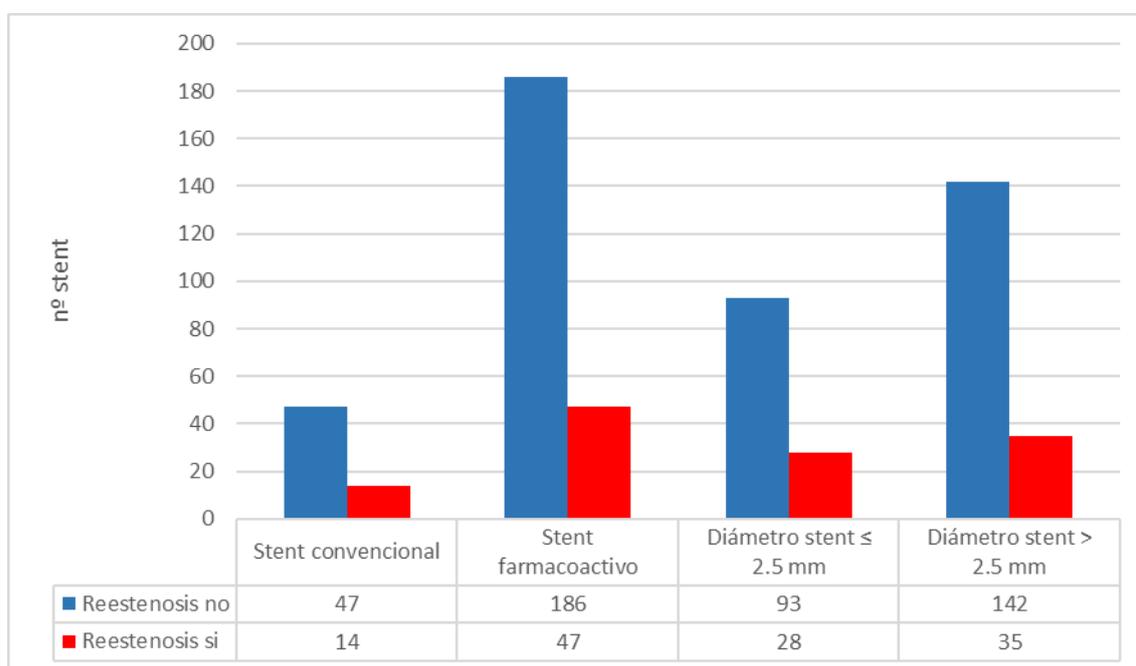
Durante una mediana de seguimiento de nueve años, en el grupo que realizó RC hubo 7 ACV no fatales (4,5 %), 19 IAM no fatales (12,3 %), 32 reestenosis de los *stents* previamente implantados (20,7 %) y 35 pacientes que precisaron revascularización de otro vaso (22,7 %). Entre los pacientes que no realizaron RC, hubo 12 ACV no fatales (7,3 %), 32 IAM no fatales (19,5 %), 32 reestenosis de los *stents* previamente implantados (19,5 %) y 31 pacientes que precisaron revascularización de otro vaso (18,9 %).

**Figura 26. Incidencia de eventos cardiovasculares no fatales en función de la participación o no en el programa de PyRC.**



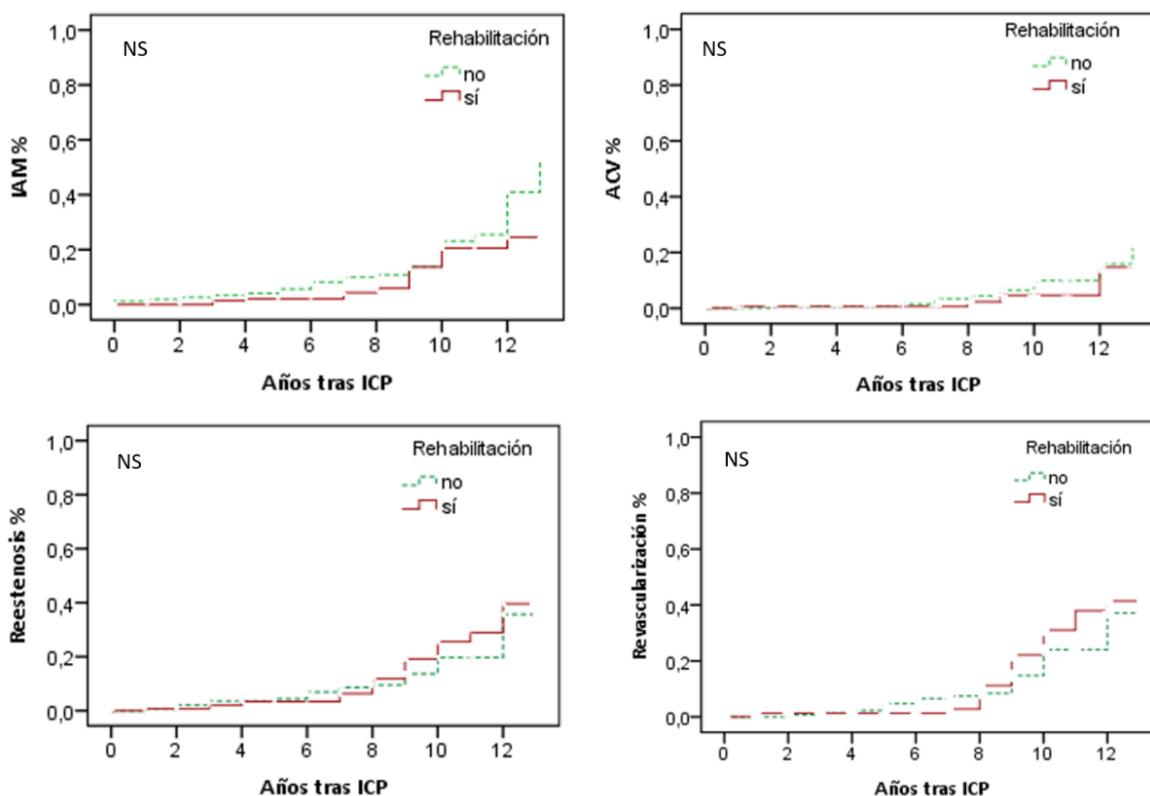
La tasa de reestenosis de los *stents* previamente implantados y la necesidad de revascularización de otro vaso fueron similares en ambos grupos. Los pacientes a los que se les implantó un *stent* convencional tuvieron una mayor tendencia a presentar reestenosis (22,9 % vs 20,1 %) al igual que aquellos a los que se les implantó un *stent* con un diámetro  $\leq 2.5$  mm (23,1 % vs 19,7 %), aunque en ningún caso alcanzó la significación estadística.

**Figura 27. Reestenosis de los *stent* implantados en función del tipo de *stent* y el diámetro.**



A pesar de que la incidencia de IAM no fatal y ACV no fatal fue mayor en el grupo de pacientes que no realizó RC, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Figura 28. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los eventos cardiovasculares no fatales en el seguimiento, según la realización o no del programa de PyRC.

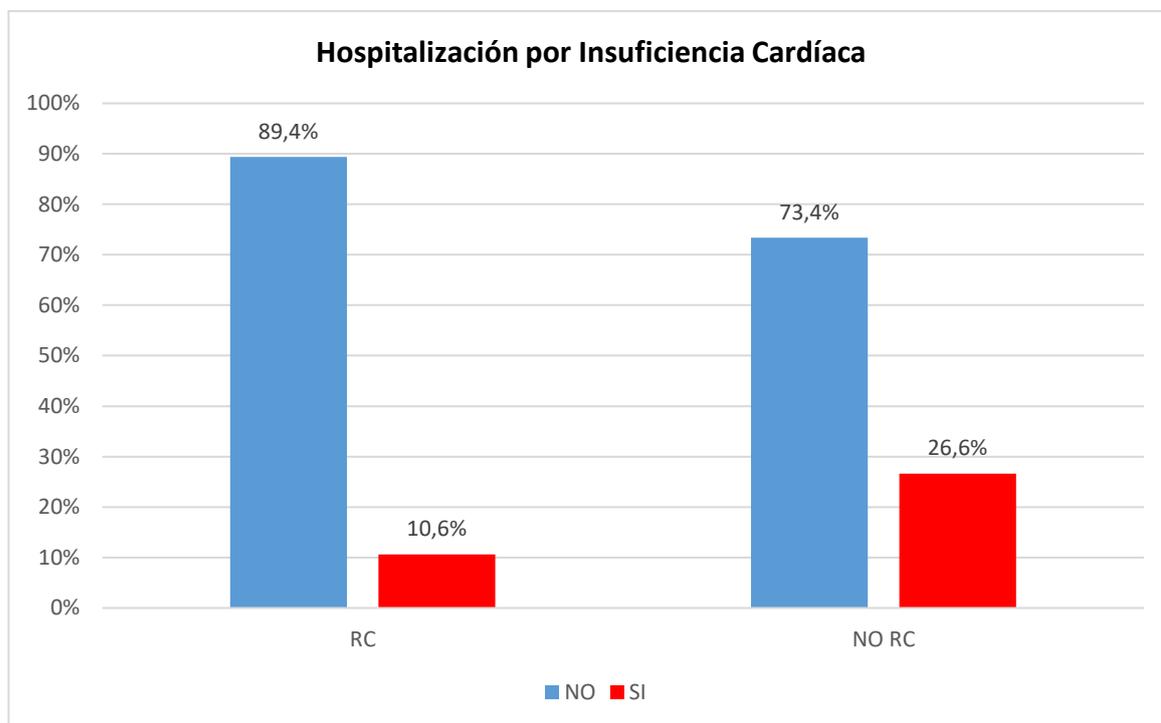


#### 2.4. Hospitalización por insuficiencia cardíaca.

La necesidad de hospitalización debido a insuficiencia cardíaca fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que no realizaron RC, donde el 26,6 % (42 pacientes) ingresó por este motivo frente al 10,6 % (16 pacientes) de los que sí realizaron RC (figura 29).

En el análisis univariado, los pacientes que no realizaron el programa de RC presentaron un riesgo tres veces superior de tener un ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca en el seguimiento a largo plazo (OR 3,0; IC 95 % 1,6- 5,7;  $p < 0,0005$ ).

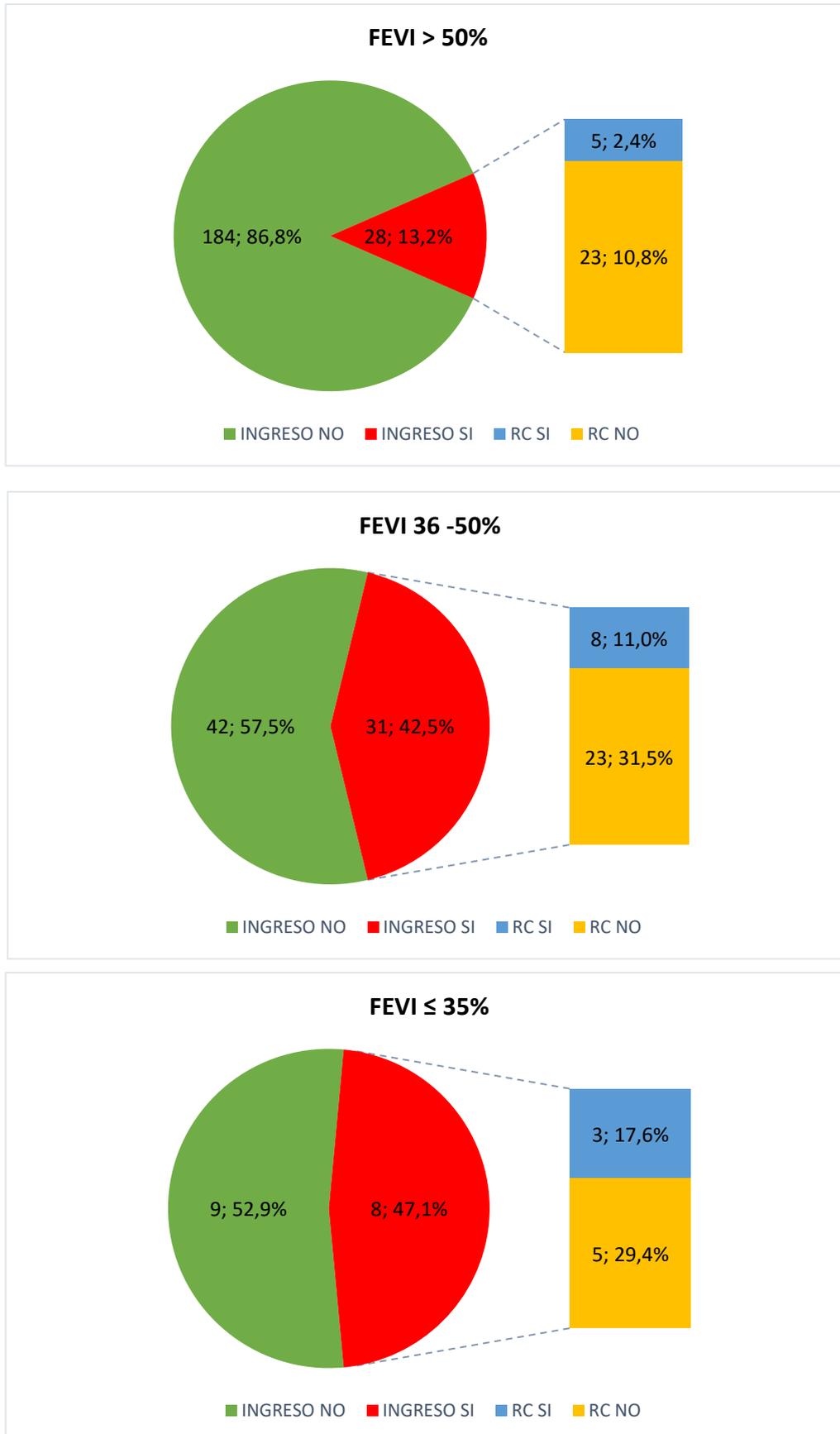
**Figura 29. Hospitalización por insuficiencia cardíaca en función de la realización o no del programa de PyRC.**



Los pacientes que al inicio del estudio presentaban una clase funcional de la NYHA III o IV y aquellos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI < 50 %) tuvieron más ingresos por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento, especialmente aquellos pacientes con disfunción ventricular severa. De hecho, al inicio del estudio 17 pacientes presentaban una FEVI < 35 % y, de estos, 8 pacientes (47,0 %) ingresaron por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento, mientras que de los pacientes con FEVI normal, solo ingresaron el 13 % (figura 30).

De los 17 pacientes que al inicio del estudio presentaban una clase funcional avanzada (NYHA III o IV), 8 precisaron algún ingreso por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento al largo plazo.

Figura 30. Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en función del grado de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y de la realización del programa de PyRC.

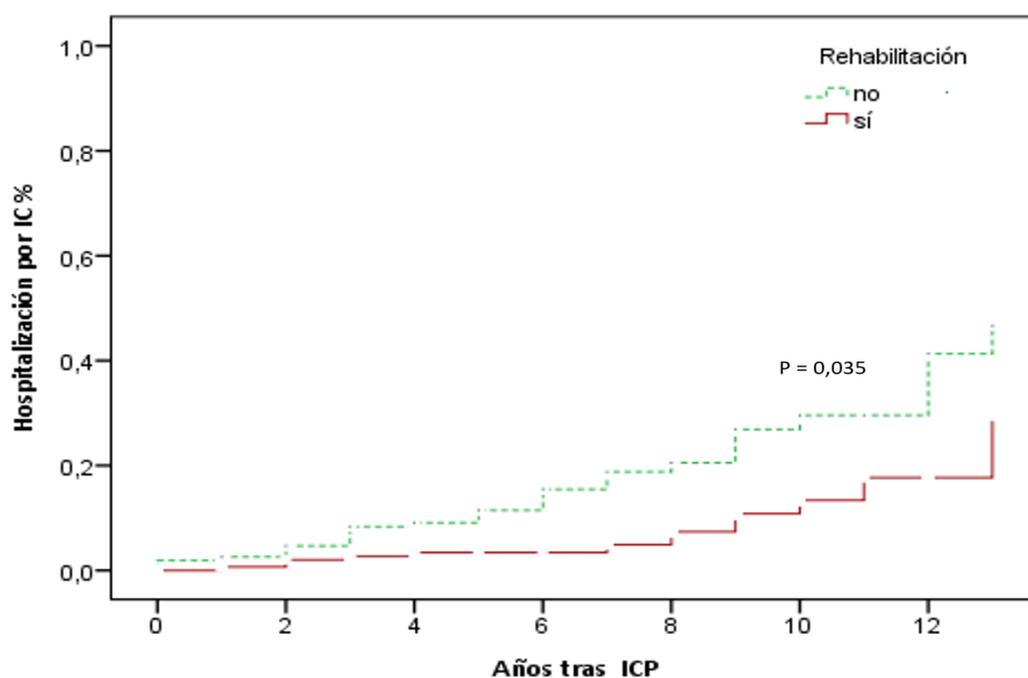


Tras ajustar los resultados por otros factores, entre ellos la edad, FEVI, clase funcional, tratamiento, sexo y HbA1c; el hecho de no realizar RC continuó siendo un predictor independiente de hospitalización por insuficiencia cardíaca junto con la presencia de una FEVI  $\leq 40\%$  y la enfermedad renal crónica (tabla 12). La edad  $\geq 65$  años no resultó ser predictor independiente de hospitalización por insuficiencia cardíaca ( $p 0,079$ ).

**Tabla 12. Predictores independientes de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el análisis multivariante mediante regresión logística.**

	OR	95 % C.I.		Valor de la p
		Inferior	Superior	
No realización de RC	2,4	1,0	5,5	0,035
Insuficiencia renal crónica	3,5	1,2	9,6	0,015
FEVI $\leq 40\%$	3,9	1,5	10,1	0,040

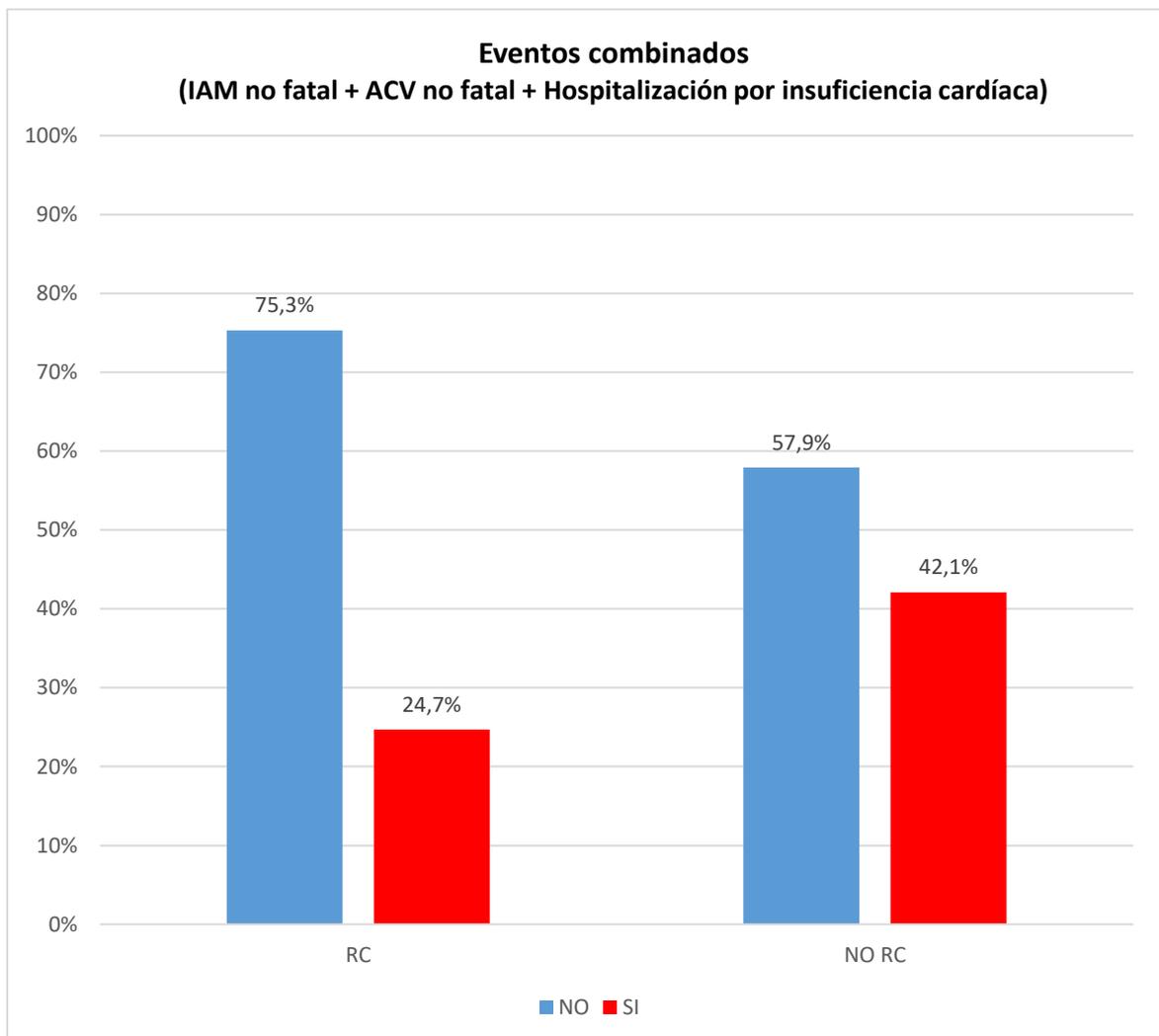
**Figura 31. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para hospitalización por insuficiencia cardíaca según la realización o no del programa de PyRC.**



## 2.5. Eventos adversos cardiovasculares mayores combinados.

Al analizar conjuntamente los IAM no fatales, ACV no fatales y los ingresos por insuficiencia cardíaca acontecidos en cada grupo durante el seguimiento (figura 32), también se observó una reducción significativa de los mismos en el grupo de pacientes que realizaron el programa de PyRC. Los pacientes que no realizaron RC presentaban el doble de riesgo de sufrir alguno de estos eventos a largo plazo (OR 2,2; IC 95 % 1,3 – 3,5,  $p = 0,001$ ).

**Figura 32. Eventos adversos cardiovasculares mayores en función de la realización del programa de PyRC.**

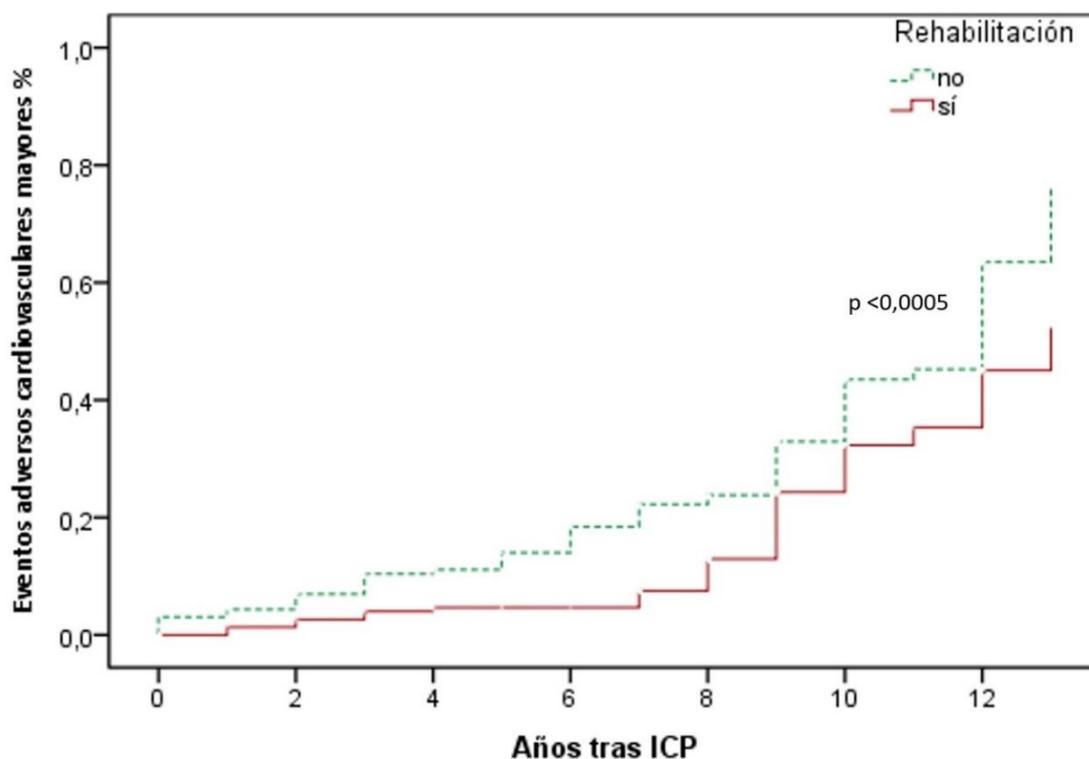


En el análisis multivariante, los predictores independientes de eventos adversos cardiovasculares mayores durante el seguimiento fueron la presencia de disfunción sistólica severa, la no realización del programa de PyRC y el hecho de no realizar tratamiento con IECAS/ARA II (tabla 13). Una vez más, la edad  $\geq 65$  años no resultó ser un predictor independiente de eventos adversos cardiovasculares durante el seguimiento ( $p 0,140$ )

**Tabla 13. Predictores independientes de eventos adversos cardiovasculares mayores en el análisis multivariante mediante regresión logística.**

	OR	95 % C.I.		Valor de la p
		Inferior	Superior	
No realización de RC	3,0	1,7	5,3	< 0,0005
No tratamiento con IECAS/ARA II	2,8	1,0	7,6	0,040
FEVI $\leq 35$ %	4,1	1,3	13,2	0,016

**Figura 33. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para los eventos cardiovasculares no fatales según la realización o no del programa PyRC.**



**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

## **G. DISCUSIÓN**

“Esta página se deja intencionadamente en blanco”

Las enfermedades cardiovasculares y, en concreto, la enfermedad coronaria, son una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. Esto, además de un problema de salud pública, supone un importante gasto sanitario.<sup>2</sup>

La prevención secundaria juega un papel crucial en los resultados a corto y largo plazo en los pacientes con enfermedad coronaria y debe iniciarse lo antes posible. En este sentido, los programas de PyRC han demostrado importantes beneficios y, por ello, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda la inclusión de los pacientes en estos programas tras presentar un evento cardiovascular agudo (recomendación grado I, nivel de evidencia A).<sup>37</sup>

El impacto de los programas de PyRC en pacientes que han sufrido un IAM se conoce desde la década de los 80.<sup>128,129</sup> Desde entonces, se han producido grandes mejoras en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica, tanto a nivel farmacológico (con la introducción de los IECAS, ARA II, betabloqueantes, estatinas, etc.) como en las terapias de reperfusión (primero con la fibrinólisis y posteriormente con los programas de angioplastia primaria y los avances en el intervencionismo coronario). A pesar de estos avances, la RC sigue jugando en la actualidad un papel muy importante, ya que estudios más recientes continúan demostrando una importante reducción en la mortalidad (global y cardíaca) en aquellos pacientes que tras un IAM participan en un programa de PyRC, siendo esta reducción en términos del riesgo relativo del orden del 20 al 50 % en los distintos estudios.<sup>94,97,98</sup>

Los pacientes diabéticos constituyen una población de mayor riesgo debido a que, generalmente, tienen una enfermedad coronaria más extensa y con una distribución más difusa.<sup>62</sup> Además, presentan un peor pronóstico con el doble de mortalidad a los cinco años de seguimiento respecto a los pacientes no diabéticos.<sup>143</sup>

A pesar de ello, la mayoría de los estudios que existen actualmente sobre los beneficios de la RC en pacientes diabéticos, se centran en demostrar beneficios sobre la capacidad funcional o el control de los distintos factores de riesgo cardiovascular.<sup>99, 134,135</sup> Sin embargo, existen pocos estudios en pacientes con enfermedad coronaria y

DM que evalúen el impacto de la RC sobre eventos duros como la mortalidad global y cardíaca o los eventos cardiovasculares no fatales.

De hecho, el primer estudio diseñado para demostrar los beneficios de la RC en cuanto a mortalidad en pacientes diabéticos fue el publicado por Armstrong *et al.*<sup>140</sup> en 2015. Dicho estudio puso de manifiesto que el beneficio de la RC en cuanto a reducción de la mortalidad global y las hospitalizaciones es similar en pacientes con DM y enfermedad coronaria que en los pacientes no diabéticos.

Posteriormente, Jiménez-Navarro *et al.*<sup>141</sup> publicaron un estudio retrospectivo en el que consiguieron demostrar que, a largo plazo, la RC se asocia a una reducción de la mortalidad global en pacientes con DM tras la realización de un ICP, similar a la encontrada en pacientes sin DM. Sin embargo, no encontraron el mismo beneficio en cuanto a mortalidad cardíaca ni al analizar individualmente la tasa de IAM y la necesidad de nueva revascularización coronaria a largo plazo.

Por tanto, parece existir evidencia a favor de que, en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, la participación en programas de PyRC reduce la mortalidad global, aunque el beneficio sobre la mortalidad cardiovascular y los eventos cardiovasculares no fatales es incierto.

Nuestro grupo demostró en un trabajo previo que la RC puede mejorar la supervivencia en pacientes con DM tipo 2 tras un ICP a corto plazo.<sup>144</sup> El trabajo actual pretende valorar si estos beneficios se mantienen a largo plazo sobre la mortalidad global, la mortalidad cardiovascular y los eventos cardiovasculares no fatales.

Para ello, diseñamos un estudio de cohortes retrospectivos en el que incluimos a aquellos pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 a los que tras un ICP se les ofertó participar en la fase II de nuestro programa de RC hospitalario.

Incluimos a 318 pacientes que fueron sometidos a un ICP en nuestro centro, entre septiembre de 2004 y enero de 2011, habiendo realizado un seguimiento posterior

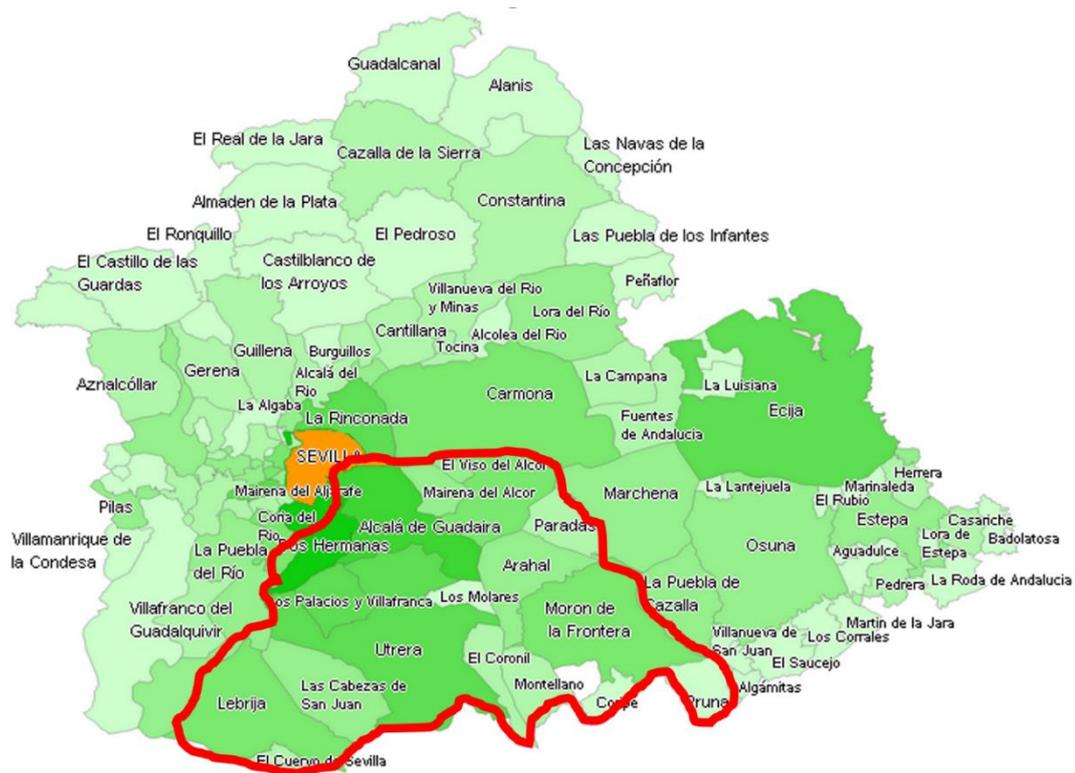
hasta abril de 2018. Por tanto, presentamos una serie con un número importante de pacientes y con un seguimiento a muy largo plazo (mediana de seguimiento de nueve años), algo superior al seguimiento realizado en series previas (seis años en la serie de Armstrong *et al.*<sup>140</sup> y de ocho años en la de la serie de Jiménez-Navarro *et al.*<sup>141</sup>).

Decidimos excluir a los pacientes mayores de 74 años debido a que en nuestro centro la participación de estos pacientes en el programa de PyRC es baja, por lo que consideramos que podría suponer un sesgo importante en nuestro estudio.

A pesar de ello, en nuestro trabajo, los pacientes que realizaron RC eran significativamente más jóvenes (un promedio de siete años) que aquellos que recibieron solo tratamiento convencional. La mediana de edad de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue de 63 años (58 años en el grupo de los pacientes que hicieron RC y 64 años en los que recibieron tratamiento convencional), prácticamente similar a la de los pacientes incluidos en la serie de Jiménez-Navarro *et al.*<sup>141</sup> y algo superior a la de la serie de Armstrong *et al.*<sup>140</sup>

La escasa participación de pacientes ancianos en nuestro programa de RC hospitalario se debe a múltiples factores. En primer lugar, con frecuencia, los pacientes ancianos presentan mayor comorbilidad y limitación para la actividad física, por lo que, en muchas ocasiones, no son remitidos a los programas de PyRC. Por otro lado, la gran dispersión geográfica de nuestra Área de Gestión Sanitaria, que presenta poblaciones muy alejadas de nuestro Centro Hospitalario (entre 50 y 95 kilómetros) comunicadas por una red de carreteras mejorables, supone una barrera importante que limita la accesibilidad a nuestro centro (figura 34).

**Figura 34. Poblaciones que forman parte del Área Sanitaria Sur de Sevilla.**



Por último, la tasa de abandono del programa de RC es mayor en pacientes ancianos, probablemente debido a una menor motivación. En los últimos años, hemos diseñado un programa de RC adaptado a los pacientes de mayor edad, con lo que hemos conseguido aumentar la participación de los ancianos en nuestro programa de PyRC. También es importante señalar que, conscientes de las barreras geográficas de nuestra Área de Gestión Sanitaria, desde los inicios de nuestra Unidad de PyRC, hemos enfocado gran parte de nuestros esfuerzos en desarrollar un importante movimiento de asociaciones de pacientes en estrecha colaboración con nuestra unidad, desde la que se ofrece formación a voluntarios para optimizar las sesiones de actividad física que se realizan en cada asociación. Asimismo, participamos en las escuelas de pacientes y organizamos las Jornadas del Corazón (figura 35). Por tanto, la fase III de la RC tiene una especial importancia en nuestro medio y la participación de pacientes ancianos en esta fase es muy superior a la participación en la fase II, ya que muchos pacientes prefieren acudir a las asociaciones de pacientes de su localidad en lugar de tener que desplazarse a nuestro centro hospitalario.

Aun así, cabe destacar que el 20,5 % de los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían 70 o más años, mientras que en series previas los pacientes mayores de 70 años fueron excluidos o están muy poco representados.<sup>130</sup>

**Figura 35. Pacientes realizando ejercicio físico en una de las Jornadas del Corazón organizadas por nuestra Unidad de PyRC.**



En cuanto a la representación femenina en nuestro estudio, tan solo el 26,7 % de los pacientes eran mujeres y su participación en el programa de RC fue baja (24,7 %). La participación de las mujeres en los programas de RC en general es baja y estudios previos recogen tasas de participación similares a las nuestras. En la última revisión sobre RC del grupo Cochrane, la cual incluyó 63 ensayos aleatorizados, la participación femenina no llegó al 15 %.<sup>130</sup>

En cuanto a la distribución de los factores de riesgo cardiovascular, en nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con hipertensión arterial y dislipemia fue elevado

(en torno al 70 %) con una distribución de ambos factores de riesgo prácticamente similar en ambos grupos.

El número de pacientes con insuficiencia renal fue bajo (25 pacientes, 7,9 %), aunque mayor que en series previas.<sup>140</sup> La distribución en ambos grupos no fue homogénea, de manera que el porcentaje de pacientes con insuficiencia renal fue significativamente mayor en el grupo que no realizó el programa de RC. Esta diferencia es previsible, ya que los pacientes que no realizaron RC eran significativamente más mayores y la prevalencia esperada de insuficiencia renal es mayor en la población anciana.

El 22,4 % de los pacientes de nuestro estudio tenía disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI < 50 %) y el 5,8 % presentaba insuficiencia cardíaca avanzada, definida como una clase funcional de la NYHA III o IV. Aunque el porcentaje de pacientes con disfunción sistólica fue similar en ambos grupos, cabe destacar que tan solo tres pacientes con clase funcional avanzada participaron en el programa de RC, suponiendo aproximadamente el 2 % del total de los pacientes rehabilitados.

En los últimos 30 años, los avances en los tratamientos han mejorado la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida. Esto, junto con el envejecimiento de la población, ha supuesto que el número de pacientes con esta insuficiencia cardíaca cada vez sea mayor, por lo que existe una preocupación creciente en los últimos años por mejorar la atención prestada a los pacientes con esta patología. A pesar de ello, los datos más recientes demuestran que, en Europa, las tasas de mortalidad por todas las causas de los pacientes hospitalizados o estables/ambulatorios con insuficiencia cardíaca son del 17 y el 7 % respectivamente al año de seguimiento.<sup>145</sup> Aunque inicialmente los pacientes con insuficiencia cardíaca estaban infrarrepresentados en los grandes estudios de RC, en los últimos años, numerosos trabajos han demostrado que el ejercicio físico pautado presenta beneficios sobre la calidad de vida en estos pacientes. Por este motivo, los programas de RC se contemplan como parte del tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca, obteniendo un nivel de evidencia IA en las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología.<sup>145</sup> Nuestro grupo, en un trabajo previo, demostró que los

pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda de origen isquémico (FEVI < 40 %) se benefician de la participación en los programas de RC, asociándose con una reducción significativa de la mortalidad global y cardíaca. Este beneficio fue independiente de la edad, sexo, FEVI y clase funcional de la NYHA.<sup>146</sup>

Respecto al tratamiento médico, encontramos un elevado porcentaje en el uso de fármacos con máximo nivel de evidencia clínica en prevención secundaria. La tasa de doble antiagregantes (AAS y clopidogrel) fueron próximas al 100 % en ambos grupos. Cabe destacar que la inclusión de pacientes en nuestro estudio fue hasta enero de 2011 y las recomendaciones sobre el uso de ticagrelor y/o prasugrel tras un SCA son posteriores a esta fecha. La tasa de betabloqueantes fue adecuada teniendo en cuenta que su uso ha demostrado mayor grado de evidencia en pacientes que desarrollan disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y/o insuficiencia cardíaca, condición que reunían 72 (22,6 %) pacientes. De los 72 pacientes que desarrollaron disfunción ventricular, tan solo cinco no recibieron tratamiento con betabloqueantes por intolerancia (bradicardia y/o hipotensión). Un importante número de pacientes sin disfunción ventricular recibió tratamiento con betabloqueantes como tratamiento antianginoso, antihipertensivo y para control de la frecuencia cardíaca. El porcentaje de tratamiento con IECA/ARA II y estatinas fue cercano al 100 % en los pacientes que realizaron el programa de RC. Sin embargo, en los pacientes que no hicieron RC, el uso de estos fármacos no alcanzó el 90 %. Esto probablemente se deba a la diferencia en la edad y en el porcentaje de pacientes con insuficiencia renal en ambos grupos. Con frecuencia, los pacientes con una edad más avanzada presentan una mayor comorbilidad y están polimedicados, lo que los hace más propensos a presentar mialgias o miotoxicidad con las estatinas, restringiendo su uso. Por otro lado, en pacientes con insuficiencia renal, el uso de IECAS/ARA II puede estar limitado. En nuestro estudio, el 11,6 % de los pacientes que no realizaron RC presentaban insuficiencia renal.

Respecto al control y al tratamiento de la DM, nuestros datos son concordantes con los del estudio FREEDOM<sup>67</sup> realizado en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivaso y con los datos recogidos en la encuesta EUROASPIRE IV<sup>147</sup>

destinada a evaluar la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares en Europa. En esta última, tan solo el 58,5 % de los pacientes tratados por DM tipo 2 alcanzó el objetivo de HbA1c de <7,0 %. En nuestro trabajo, un alto porcentaje de pacientes presentaban un control subóptimo de su DM al inicio del estudio, con HbA1c > 7 % en más del 65 % de los casos en ambos grupos. Sin embargo, los pacientes que no realizaron RC estaban insulinizados con más frecuencia (40,8 % vs. 30,1 %). Esta diferencia no se explica por el tiempo de evolución de la DM, ya que fue similar en ambos grupos. Probablemente, la edad y la insuficiencia renal podrían ser una vez más las causantes de las diferencias encontradas.

Aunque también existen estudios que pretenden demostrar la utilidad de la RC en pacientes con cardiopatía isquémica estable, su beneficio no está claro y la mayoría de los trabajos incluyen a pacientes tras un SCA. En nuestro estudio, incluimos a pacientes tanto con cardiopatía isquémica estable como a pacientes tras un evento coronario agudo, aunque, en la mayor parte de los casos, el motivo para la realización de la coronariografía fue la angina inestable o el IAM, prevaleciendo el IAM en los pacientes que realizaron RC. En tan solo 12 pacientes (3,9 %), el evento inicial fue la angina estable.

Cabe recordar que a todos los pacientes incluidos en nuestro estudio se les derivó a la Unidad de PyRC de nuestro centro. Por tanto, se deduce que el número de pacientes con angina estable que tras un ICP son derivados a la Unidad de PyRC es bajo. Mientras que la utilidad de la RC en pacientes tras un SCA ha sido ampliamente demostrada, su beneficio en pacientes con cardiopatía isquémica no está claro. Probablemente, este sea el motivo por el que estos pacientes son derivados con menos frecuencia a la Unidad de PyRC. Sin embargo, en las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre prevención de la enfermedad cardiovascular, se recomienda la participación en un programa de RC a los pacientes hospitalizados por un evento coronario agudo o tras la revascularización con un grado de recomendación IA.<sup>55</sup> Aunque el número de pacientes con angina inestable y con IAM en nuestro estudio fue prácticamente similar (45,7 % vs. 48,6 %), llama la atención que la participación en el programa de PyRC fue mayor en los pacientes que habían sufrido

un IAM. Esto puede deberse a dos motivos: las repercusiones psicológicas y emocionales son posiblemente mayores en el IAM que en la agina inestable debido a la sensación de muerte inminente que se experimenta a menudo en el IAM, por lo que posiblemente los pacientes que han sufrido un IAM tengan más conciencia de su enfermedad y, por tanto, tengan más adherencia al tratamiento y a los programas de PyRC. Por otro lado, los pacientes que habían sufrido un IAM eran significativamente más jóvenes, presentado una edad menor de 65 años el 65,3 % de ellos. Ambos factores (la ansiedad y la edad) han sido identificados en estudios previos como predictores de participación en los programas de RC.<sup>148</sup>

En relación con la extensión de la enfermedad coronaria no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. El porcentaje de pacientes con enfermedad arterial coronaria multivaso fue elevado, presentado enfermedad de dos vasos el 67,9% de los pacientes incluidos y enfermedad de tres vasos el 34,9%. En ambos grupos se logró un porcentaje similar de revascularización completa (cercano al 50%). El porcentaje de revascularización completa logrado fue prácticamente similar al obtenido en otras series. Así, en el estudio SYNTAX<sup>149</sup> se consiguió una revascularización completa en el 56% de los pacientes que se revascularizaron de forma percutánea.

## **1. EFECTO DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA SOBRE LA MORTALIDAD GLOBAL.**

El beneficio de la RC sobre la mortalidad global es de sobra conocido. En concreto, tras un ICP, Goel *et al.*<sup>97</sup> demostraron una reducción de la mortalidad por cualquier causa del orden del 45 % al 47 % tras la participación en un programa de RC.

Sunamura *et al.*<sup>132</sup> en un estudio más reciente confirman estos resultados, evidenciando una reducción de mortalidad del 46 % a largo plazo en aquellos pacientes que completan un programa de RC tras un haber sido sometidos a un ICP por un SCA.

Armstrong *et al.*<sup>140</sup> fueron los primeros en poner de manifiesto que los beneficios de los programas de PyRC sobre la mortalidad global en pacientes con DM son similares a los obtenidos en pacientes no diabéticos. Más tarde, Jiménez-Navarro *et al.*<sup>141</sup> encontraron datos similares en pacientes diabéticos tras un ICP. Hasta ahora, este era el único estudio que había demostrado los beneficios de la RC sobre la mortalidad global en pacientes diabéticos sometidos a un ICP, ya que en el estudio de Armstrong *et al.* se incluyeron a pacientes revascularizados tanto percutánea como quirúrgicamente.

Nuestro trabajo, al igual que el de Jiménez-Navarro *et al.*, se ha centrado en pacientes con DM tipo 2 revascularizados percutáneamente, obteniendo resultados en cuanto a la mortalidad global concordantes con los estudios previamente publicados. La mortalidad por cualquier causa en los pacientes diabéticos que tras un ICP realizaron el programa de RC fue aproximadamente un 30 % menor en términos absolutos respecto a los pacientes que recibieron únicamente tratamiento convencional. A pesar de que los pacientes que completaron el programa de RC fueron más jóvenes respecto a los que no participaron, los beneficios sobre la mortalidad se confirmaron en el análisis multivariante al ajustar los resultados por otras variables, entre ellas, la edad.

Como cabía esperar, la edad mayor de 65 años fue uno de los principales predictores independientes de mortalidad a largo plazo. La presencia de ACV previo y la enfermedad arterial coronaria de tres vasos, al igual que en la mortalidad cardiovascular, también resultaron ser predictores independientes de mortalidad por cualquier causa. Esto puede deberse a que los pacientes que han tenido un ACV y/o tienen enfermedad arterial coronaria de tres vasos a menudo representan a una población de mayor riesgo y con una diabetes de más años de evolución. De hecho, el 62 % de los pacientes con enfermedad de tres vasos presentaba más de 5 años de evolución de la DM al inicio del estudio.

## **2. EFECTO DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA SOBRE LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR.**

Diversos estudios han demostrado importantes beneficios de los programas de PyRC sobre la mortalidad cardiovascular. Así lo pone de manifiesto la última revisión sistemática del grupo Cochrane sobre la RC en pacientes con cardiopatía isquémica, en la que la RC basada en el ejercicio se asoció a una reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular.<sup>130</sup>

Sin embargo, los estudios de los que disponemos, que han sido específicamente diseñados para valorar el beneficio de los programas de RC en pacientes con DM, han demostrado una reducción en la mortalidad global pero no en la mortalidad cardiovascular.<sup>140,141</sup>

En discrepancia con estos resultados, en nuestro trabajo, los pacientes con DM tipo 2 que realizaron el programa de PyRC presentaron en el seguimiento a largo plazo una importante reducción de la mortalidad cardiovascular (un 20 % menos en términos absolutos) respecto a aquellos pacientes que solo recibieron tratamiento convencional. El riesgo de mortalidad cardíaca fue ocho veces mayor en los pacientes que no realizaron RC. Tras ajustar este resultado a otras variables, la RC continuó siendo un predictor independiente de mortalidad cardiovascular con la misma fuerza de asociación que en el análisis multivariante. Esta reducción en la mortalidad cardiovascular fue independiente del control glucémico de los pacientes en función de los valores de la HbA1c.

Por tanto, nuestro estudio es el primero que demuestra que los programas de PyRC pueden asociarse a una reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos tras un ICP.

Al igual que con la mortalidad por cualquier causa, la presencia de enfermedad arterial coronaria de tres vasos y el antecedente de ACV resultaron ser junto con la no realización de RC predictores independientes de mortalidad. Por otro lado, la presencia de insuficiencia renal y la disfunción diastólica severa del ventrículo

izquierdo también se asociaron a un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular. Sin embargo, la edad no se asoció a un aumento de la mortalidad cardiovascular en el análisis multivariante.

Dado que todos los pacientes de nuestra cohorte eran diabéticos con enfermedad arterial coronaria, cabría esperar que la mayoría de las muertes durante el seguimiento fuesen de causa cardíaca. Sin embargo, solo el 36,8 % del total de las muertes fueron atribuidas a una causa cardiovascular. Este porcentaje, aunque prácticamente similar al encontrado en el trabajo de Jiménez-Navarro *et al.*<sup>141</sup> en el que el 42 % de los fallecimientos fue de origen cardíaco, difiere con los hallazgos del estudio FREEDOM,<sup>67</sup> en el que la mortalidad cardiovascular supuso el 63,7 % del total de las muertes a los cinco años de seguimiento. Aunque el perfil de los pacientes del estudio FREEDOM era parecido al de nuestro estudio en cuanto a la edad media de los pacientes, el porcentaje de mujeres y el control de la DM, los pacientes del presente estudio presentaron con mayor frecuencia enfermedad arterial coronaria de tres vasos (82 % vs. 35 %) lo cual, junto con el seguimiento más prolongado de nuestra cohorte, puede explicar estas discrepancias. Por otro lado, la mortalidad cardiovascular en nuestro estudio puede estar infraestimada debido a que algunos pacientes fallecieron en su domicilio sin atención médica y sin autopsia posterior. Por tanto, se desconocía la causa del fallecimiento. Cabe destacar que el número de pacientes fallecidos por causa desconocida fue similar en ambos grupos, lo que disminuye el riesgo de posible sesgo debido a este motivo.

Huxley *et al.*<sup>150</sup> publicaron un metaanálisis de 37 estudios que incluyó a 447 064 pacientes diabéticos con enfermedad coronaria de los que el 45 % eran mujeres. El riesgo relativo de enfermedad coronaria fatal asociada con diabetes fue mayor en las mujeres (un 50 % más alto respecto a los varones). Otros estudios han reportado resultados similares. Aunque el mecanismo por el que la mortalidad cardiovascular parece ser mayor en mujeres diabéticas que en varones es desconocido, Huxley *et al.* sugieren que podría estar en relación con posibles disparidades en el tratamiento que favorecen a los hombres, junto con la presencia de perfiles de riesgo cardiovascular más adversos entre las mujeres diabéticas. En consonancia con esto, en un estudio

multicéntrico en el que participó nuestro hospital, se observó un aumento de la mortalidad en las mujeres con insuficiencia cardíaca respecto a los hombres, así como importantes diferencias en la adecuación del manejo diagnóstico y terapéutico de estos pacientes, con una menor cumplimentación de los estándares recomendados por las guías de práctica clínica en las mujeres.<sup>151</sup> Al igual que en estos estudios, en el nuestro, el riesgo de mortalidad cardiovascular fue el doble en las mujeres respecto a los hombres en el análisis univariante, sin que esto se confirmase tras ajustar la mortalidad cardiovascular a otros factores. Sin embargo, hemos observado que, en nuestra cohorte, la participación en el programa de RC fue mucho mayor en los hombres que en las mujeres (el 57,2 % de los hombres incluidos en el estudio realizaron el programa de RC frente al 24,7 % de las mujeres), lo que probablemente también haya influido en las diferencias entre sexos encontradas en la mortalidad cardiovascular. Esto es también concordante con lo publicado en la literatura<sup>130</sup> y no hace otra cosa que reforzar la idea de que debemos evitar desigualdades según el género en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y buscar estrategias para promover la participación y adherencia de las mujeres a los programas de PyRC.

En nuestro trabajo, no hemos analizado qué porcentaje de los pacientes que realizaron la fase II del programa de RC continuaron posteriormente con la fase de mantenimiento o fase III. Sería interesante plantear nuevos estudios prospectivos en los que se analizase la adherencia a la fase III de la RC de cara a valorar si los pacientes que continúan con la fase de mantenimiento son los que presentan mayor beneficio en términos de mortalidad cardiovascular.

Nuestro grupo realizó un trabajo retrospectivo para valorar la adherencia a la fase III de la RC en pacientes con cardiopatía isquémica que habían completado la fase II, aunque en este trabajo no se realizó específicamente en una cohorte de pacientes diabéticos ni se valoró el impacto sobre la mortalidad. A pesar de que la mayoría de los pacientes reconocieron que tras finalizar la fase II su calidad de vida mejoró, la adherencia a la fase III fue baja (50 % de los pacientes). Los principales motivos para no continuar con la fase III fueron la ausencia de programa de RC en el lugar de procedencia, incompatibilidad con el horario laboral y falta de afinidad con el grupo. La

continuidad con la fase III del programa de RC durante al menos seis meses tras la fase II no se relacionó con una reducción de los eventos cardiovasculares no fatales a largo plazo.<sup>152</sup>

### **3. EFECTO DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA SOBRE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES NO FATALES.**

Los estudios de los que disponemos actualmente han demostrado una reducción de la mortalidad y de los ingresos hospitalarios con la RC en pacientes con cardiopatía isquémica. Sin embargo, no se ha conseguido demostrar claramente su eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares no fatales (IAM y revascularización durante el seguimiento).<sup>94,95,130</sup>

En pacientes diabéticos, Jiménez-Navarro *et al.*<sup>141</sup> tampoco consiguieron demostrar el beneficio de la RC en cuanto a reducción de IAM y de revascularización en el seguimiento a largo plazo.

En nuestro estudio, la realización del programa de RC se asoció a una reducción del compuesto de eventos no fatales (IAM no fatales, ACV no fatales e ingresos por insuficiencia cardíaca) a largo plazo, siendo la presencia de estos mucho más frecuente entre aquellos pacientes que no realizaron RC (24,7 vs. 42,1 %).

Si analizamos por separado cada uno de los eventos, aunque hubo una tendencia a la reducción de IAM y ACV no fatales en los pacientes que hicieron RC, esta diferencia no resultó significativa. Probablemente, esto sea debido a que necesitaríamos un estudio con un mayor tamaño muestral para encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a estos eventos.

En cuanto a la necesidad de nueva revascularización y a la tasa de reestenosis, en nuestro estudio, al igual que en estudios previos, la realización del programa de RC no aportó ningún beneficio sobre el tratamiento convencional.

A pesar de que a los pacientes a los que se les implantó un *stent* convencional o un *stent* con un diámetro  $\leq 2.5$  mm tuvieron una mayor tendencia a presentar reestenosis durante el seguimiento, esta diferencia no alcanzó la significación estadística, probablemente debido que el porcentaje de pacientes a los que se les implantó un *stent* con estas características fue bajo.

#### **4. EFECTO DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA SOBRE LA HOSPITALIZACIÓN POR INSUFICIENCIA CARDÍACA.**

La DM tipo 2 es un fuerte predictor de insuficiencia cardíaca, más aún en aquellos pacientes que presentan enfermedad coronaria. De hecho, en el estudio DIABHYCAR,<sup>153</sup> la insuficiencia cardíaca fue la principal causa de hospitalización en los pacientes con DM tipo 2 y en el estudio MERIT-HF<sup>154</sup> los pacientes diabéticos tuvieron una tasa de ingresos por insuficiencia cardíaca mayor que los pacientes no diabéticos.

Por este motivo, en nuestro estudio analizamos las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca a largo plazo encontrando una reducción significativa de ingresos por insuficiencia cardíaca en los pacientes diabéticos que tras el ICP realizaron el programa de RC. Cabe señalar que la hospitalización por insuficiencia cardíaca fue más frecuente entre aquellos pacientes que presentaban al inicio del estudio una clase funcional más avanzada (NYHA III o IV) y/o una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, especialmente si esta era severa (FEVI  $< 35$  %). Sin embargo, la proporción de pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo fue similar en ambos grupos, por lo que, a pesar de que como es previsible, los pacientes con FEVI  $< 50$  % presenten a largo plazo más riesgo de ser hospitalizados por insuficiencia cardíaca, podemos afirmar que la realización de un programa de RC ayuda a reducir este riesgo.

La mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio realizaban tratamiento con IECAS o ARA II, aunque el uso de estos fármacos fue superior en los pacientes que realizaron el programa de RC. A pesar de ello, el porcentaje de hospitalización por insuficiencia cardíaca no fue mayor en aquellos pacientes a los que no se les prescribió

tratamiento con IECAS o ARA II al alta, por lo que no pensamos que haya actuado como factor confusor en nuestro estudio.

Por otro lado, al igual que en el estudio DIABHYCAR,<sup>153</sup> en nuestra cohorte, la presencia de enfermedad renal crónica fue un factor independiente de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

La reducción en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca encontradas en nuestro estudio son concordantes con el trabajo de Armstrong *et al.*,<sup>140</sup> quienes demostraron una reducción de las hospitalizaciones por cualquier causa y de las hospitalizaciones por causa cardíaca en pacientes diabéticos que realizaron un programa de RC. Sin embargo, aunque dentro de las hospitalizaciones de causa cardíaca incluyeron los ingresos por insuficiencia cardíaca, no se analizaron específicamente como en nuestro trabajo.

## **5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

La principal limitación del trabajo es que se trata de un estudio observacional y de carácter retrospectivo con las desventajas inherentes a este tipo de diseño.

A pesar de no ser un estudio aleatorizado, los dos grupos comparados resultaron homogéneos en la distribución de la mayoría de las características basales, pero no en todas. Algunas de ellas, como la edad y el sexo, podrían suponer un sesgo de selección y haber actuado como factores confusores en los resultados de nuestro estudio. Sin embargo, es importante señalar que todos los resultados obtenidos fueron ajustados a la edad y el sexo en el análisis multivariante, por lo que a pesar de que estas diferencias puedan haber influido en los resultados, nuestro estudio demuestra que la realización de un programa de PyRC puede mejorar el pronóstico de los pacientes diabéticos tras un ICP.

Por otro lado, la baja participación de las mujeres y la exclusión de pacientes mayores de 74 años dificultan la extrapolación de los resultados obtenidos a ambas poblaciones.

En nuestro estudio, no disponemos de datos sobre los cambios en el control de los factores de riesgo, los hábitos de estilo de vida y la adherencia terapéutica, pudiendo todos estos factores haber tenido un impacto en los resultados.

En cuanto a la mortalidad, 11 pacientes fallecieron sin asistencia médica en su domicilio por lo que la causa de su muerte es desconocida. Estas muertes han sido contabilizadas en la mortalidad global pero no en la mortalidad cardiovascular, lo que podría suponer un sesgo de información. Aun así, hay que tener en cuenta que el porcentaje de fallecimientos por causa desconocida fue similar en ambos grupos, lo que disminuye el riesgo de posible sesgo debido a este motivo.

Por último, el escaso número de eventos cardiovasculares no fatales (IAM, ACV, reestenosis y necesidad de revascularización) limitaron el poder estadístico de nuestro estudio para detectar un impacto de la RC sobre ellos.

Dado que nuestro estudio es el primero que demuestra una reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria que tras un ICP realizan RC, sería deseable realizar un estudio aleatorizado que apoyase nuestros hallazgos. Sin embargo, ante los beneficios que la RC ha demostrado en pacientes con enfermedad coronaria, el planteamiento de un estudio aleatorizado en este tipo de pacientes supondría un conflicto ético. La realización de estudios prospectivos en los que además se estudien los cambios en el estilo de vida y la adherencia al tratamiento tras la realización de RC podría arrojar más luz en este asunto. Igualmente, sería deseable valorar la continuidad con la fase III en los pacientes que realizan la fase II del programa de RC y su impacto sobre la mortalidad y los eventos cardiovasculares a largo plazo.

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

## ***H. CONCLUSIONES***

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

1. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad arterial coronaria, la participación en un programa de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca tras un intervencionismo coronario percutáneo se asocia a una reducción de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa a largo plazo.
2. El no participar en el programa de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca junto con la disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo, fueron los principales predictores independientes de mortalidad cardiovascular. A largo plazo, los pacientes que realizaron rehabilitación cardíaca presentaron un riesgo ocho veces menor de mortalidad cardiovascular. La reducción de la mortalidad cardiovascular fue independiente de la edad.
3. Este es el primer estudio que demuestra que la participación en un programa de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca puede asociarse a una reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos tras un intervencionismo coronario percutáneo.
4. Al igual que en los estudios previamente publicados, la rehabilitación cardíaca no demostró beneficios en cuanto a la reducción del riesgo de reestenosis ni de revascularización de otro vaso durante el seguimiento.
5. Los pacientes que realizaron rehabilitación cardíaca tuvieron una tendencia a la reducción de la tasa de infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal durante el seguimiento, sin alcanzar la significación estadística.
6. La realización de rehabilitación cardíaca tras un intervencionismo coronario percutáneo también se asoció a una reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
7. La presencia de eventos adversos cardiovasculares mayores combinados (infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y hospitalización por insuficiencia cardíaca) resultó tres veces mayor en aquellos

pacientes diabéticos que tras un intervencionismo coronario percutáneo no participaron en el programa de prevención y rehabilitación cardíaca.

8. La presencia de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 35\%$ , el no recibir tratamiento con IECAS o ARA II al alta y el hecho de no realizar rehabilitación cardíaca, fueron los principales predictores independientes de eventos adversos cardiovasculares mayores combinados durante el seguimiento a largo plazo.

***I. BIBLIOGRAFÍA***

1. Members WG, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, *et al.* Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54.
2. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(02):139-44.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
4. Alonso JJ, Muñoz J, Gómez-Doblas JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G, *et al.* Prevalence of Stable Angina in Spain. Results of the OFRECE Study. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2015;68(8):691-9.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
6. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2013;66(6):472-81.
7. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45.
8. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. [Internet]. Disponible en: <https://www.bhf.org.uk/publications/statistics/european-cardiovascular-disease-statistics-2017>.
9. Brotons C., Cuende JI., Pardo J., Plana N., y Moral I. Cardiopatía isquémica. *Clin Invest Arterioscl* 2013;25:203-10.
10. Bertomeu Ruiz A, Zambón Rados D. La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas. *Med Integr* 2002;40:394-405.
11. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol*. 1993;11:767-804.
12. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111(3):363-8.

13. Herrmann J, Lerman LO, Rodriguez-Porcel M, Holmes DR, Richardson DM, Ritman EL, *et al.* Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovasc Res.* 2001;51(4):762-6.
14. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6(Supl.A):21-30.
15. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):168-75.
16. Kimura Y, Matsumoto M, Den YB, Iwai K, Munehira J, Hattori H, *et al.* Impaired endothelial function in hypertensive elderly patients evaluated by high resolution ultrasonography. *Can J Cardiol.* 1999;15(5):563-8.
17. Hadi HAR, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):853-76.
18. Van Boven AJ, Jukema JW, Paoletti R. Endothelial dysfunction and dyslipidemia: possible effects of lipid lowering and lipid modifying therapy. *Pharmacol Res.* 1994 Apr;29(3):261-72.
19. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, *et al.* Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* 2011;18(6):775-89.
20. Hakkert BC, Kuijpers TW, Leeuwenberg JFM, Mourik JAV, Roos D. Neutrophil and monocyte adherence to and migration across monolayers of cytokine-activated endothelial cells: the contribution of CD18, ELAM-1. *Blood.* 1991; 78 (10) : 2721-2726.
21. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. *Cell.* 1994;76(2):301-14.
22. Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, *et al.* Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med.* 2002;8(4):403-9.
23. Vilariño JO, Esper R, Badimón JJ. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Rev Esp Cardiol.* 2004;4(Supl.G):13-24.
24. kumar.V, Abbas A. k., Fausto N., Mitchell R.N. Vasos sanguíneos. En *Robbins patología humana.* 8º Ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2018. Pp. 351.

25. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, *et al.* A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74.
26. Aguiar-Souto P, González-Juanatey JR. Angina crónica estable: fisiopatología y formas de manifestación clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;10(Supl.B):11-21.
27. Macías E, Medina MÁ, Gonzalo N, del Angel J, Escaned J. Optical coherence tomography. Bases and applications of a new intravascular imaging technique. *Arch Cardiol Mex*. 2013;83(2):112-9.
28. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951;41(3):279-81.
29. Splansky GL, Corey D, Yang Q, Atwood LD, Cupples LA, Benjamin EJ, *et al.* The Third Generation Cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: design, recruitment, and initial examination. *Am J Epidemiol*. 2007;165(11):1328-35.
30. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, *et al.* C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
31. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, *et al.* Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379(9822):1205-13.
32. Wang H, Peng G, Bai J, He B, Huang K, Hu X, *et al.* Cytomegalovirus Infection and Relative Risk of Cardiovascular Disease (Ischemic Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Death): A Meta-Analysis of Prospective Studies Up to 2016. *J Am Hear Assoc*. 2017; 6 (7):e005025: 1–11.
33. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *BMJ*. 1990;301(6763):1248-51.
34. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(2):219-30.
35. Valgimigli M, Biscaglia S. Stable angina pectoris. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):422.
36. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.

37. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.
38. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-57.
39. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA, *et al.* Effect of the Novel Thienopyridine Prasugrel Compared With Clopidogrel on Spontaneous and Procedural Myocardial Infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: An Application of the Classification System From the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2009;119(21):2758-64.
40. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60.
41. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, *et al.*  $\beta$ -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA.* 2012;308(13):1340-9.
42. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Liu L, Rosenberg Y, Shah PK, *et al.* Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(13):1431-41.
43. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, *et al.*  $\beta$ -blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(3):247-52.
44. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78.
45. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(13):1711-8.

46. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1495-504.
47. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619.
48. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, *et al.* Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999-2007. *Am J Cardiol.* 2011;108(5):617-24.
49. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, *et al.* Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2010;122(10):949-57.
50. Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med.* 2010;152(6):370-9.
51. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, *et al.* Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):476-90.
52. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LEJ, Friedman JD, *et al.* Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 2011;32(8):1012-24.
53. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Möbius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W, *et al.* Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2014;174(2):232-40.
54. Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, *et al.* Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381(9867):629-38.

55. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207-74.
56. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2017;35:5–26.
57. Conget I. Diagnosis, classification and pathogenesis of diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(5):528-35.
58. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes and cardiovascular disease. A comprehensive insight to the new epidemic of the 21st century. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(5):525-7.
59. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, *et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87.
60. WHO. Life in the 21st century. A vision for all. [Internet]. Disponible en: [http://www.who.int/whr/1998/en/whr98\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/1998/en/whr98_en.pdf)
61. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979;2(2):120-6.
62. Zamora A, Marrugat J. Prognosis of diabetic patients with ischemic cardiopathy. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(7):751-62.
63. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007;262(2):157-72.
64. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation--mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(8):1771-6.
65. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol*. 2008;102(12A):5L-9L.
66. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, *et al.* A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.

67. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, *et al.* Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2375-84.
68. Kappetein AP, Head SJ, Morice M-C, Banning AP, Serruys PW, Mohr F-W, *et al.* Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2013;43(5):1006-13.
69. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, *et al.* Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation.* 2005;112(14):2175-83.
70. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, *et al.* Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1331.
71. Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, *et al.* Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of «new-generation» drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J.* 2012;33(5):606-13.
72. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Bacchi-Reggiani L, Smits PC, *et al.* Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(23):2496-507.
73. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, *et al.* Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ.* 2012;345:e5170.
74. Newman LB, Wasserman RR, Borden C. Productive living for those with heart disease: the role of physical medicine and rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1956;37(3):137-49.
75. Morris JN, Crawford MD. Coronary heart disease and physical activity of work; evidence of a national necropsy survey. *Br Med J.* 1958;2(5111):1485-96.
76. Rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1967; 270: 3-45. [Internet]; Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/40577>.
77. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1993;831:1-122.

78. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, *et al.* AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(23):2432-46.
79. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, *et al.* Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2005;111(3):369-76.
80. Menezes AR, Lavie CJ, Milani RV, Forman DE, King M, Williams MA. Cardiac rehabilitation in the United States. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(5):522-9.
81. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler A-D, Piepoli MF, Benzer W, Schmid J-P, *et al.* Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* 2010;17(4):410-8.
82. Pleguezuelos E, Miranda G, Gómez A, Capellas L. Rehabilitación cardíaca en España. Encuesta SORECAR. *Rehabilitación.* 2010;44(1):2-7.
83. García-Hernández P, Álvarez Leiva MI, Martínez Castellanos T, Portuondo Maseda MT, Ramón Carbonell M, Santillán García A *et al.* Grupo de Trabajo de Prevención y Rehabilitación Cardíaca de la Asociación Española de Enfermería en Cardiología. Estudio ESRECA. Situación actual de los programas de prevención y rehabilitación cardíaca en España. *Enferm Cardiol.* 2014; 62:76-84.
84. Fernández Olmo MR, Chulián EO, Llergo JT, Doblas JJG. Situación actual de las Unidades de Rehabilitación Cardíaca en Andalucía: Estudio EnANPREC. *Cardiocre.* 2017;52(2):66-74.
85. Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, Ades PA, Berra K, Blumenthal JA, *et al.* Cardiac rehabilitation as secondary prevention. Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin.* 1995;(17):1-23.
86. Velasco JA, Cosín J, Maroto JM, Muñiz J, Casasnovas JA, Plaza I, *et al.* Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for cardiovascular disease prevention and cardiac rehabilitation. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53(8):1095-120.

87. Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, *et al.* Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(6):664-81.
88. Grupo de Trabajo de Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. Rehabilitación del paciente coronario. Prevención secundaria. *Rev Esp Cardiol* 1995;48:643-9.
89. King ML, Williams MA, Fletcher GF, Gordon NF, Gulanick M, King CN, *et al.* Medical Director Responsibilities for Outpatient Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Association for Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2005;112(21):3354-60.
90. Mora Pardo JA. Programas de prevención y rehabilitación cardíaca. Manual de Enfermería en Prevención y Rehabilitación Cardíaca, Madrid, Asociación Española de Enfermería en Cardiología, 2009. 123-188. [Internet]. Disponible en: [http://www.enfermeriaencardiologia.com/publicaciones/manuales/preven/cap\\_03.pdf](http://www.enfermeriaencardiologia.com/publicaciones/manuales/preven/cap_03.pdf).
91. Maroto Montero JM. Rehabilitación Cardíaca. Sociedad Española de Cardiología, Ed. Acción Médica. 2009. [Internet]. Disponible en: <https://secardiologia.es/images/publicaciones/libros/rehabilitacion-cardiaca.pdf>
92. Reina Sánchez M. Fase III de los programas de prevención y rehabilitación cardíaca. Manual de Enfermería en Prevención y Rehabilitación Cardíaca, Madrid, Asociación Española de Enfermería en Cardiología, 2009. 191-214. [Internet]. Disponible en: [https://www.enfermeriaencardiologia.com/wp-content/uploads/cap\\_04.pdf](https://www.enfermeriaencardiologia.com/wp-content/uploads/cap_04.pdf).
93. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2011;162(4):571-584.e2.
94. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, *et al.* Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116(10):682-92.
95. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD001800.

96. Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD011273.
97. Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, Squires RW, Thomas RJ. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. *Circulation.* 2011;123(21):2344-52.
98. Pack QR, Goel K, Lahr BD, Greason KL, Squires RW, Lopez-Jimenez F, *et al.* Participation in cardiac rehabilitation and survival after coronary artery bypass graft surgery: a community-based study. *Circulation.* 2013;128(6):590-7.
99. Soja AMB, Zwisler A-DO, Frederiksen M, Melchior T, Hommel E, Torp-Pedersen C, *et al.* Use of intensified comprehensive cardiac rehabilitation to improve risk factor control in patients with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance--the randomized DANish StUdy of impaired glucose metabolism in the settings of cardiac rehabilitation (DANSUK) study. *Am Heart J.* 2007;153(4):621-8.
100. Kelley GA, Kelley KS, Franklin B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardpulm Rehabil.* 2006;26(3):131-9; quiz 140-141, discussion 142-144.
101. Cowan GO. Influence of exercise on high-density lipoproteins. *Am J Cardiol.* 1983;52(4):13B-16B.
102. Warner JG, Brubaker PH, Zhu Y, Morgan TM, Ribisl PM, Miller HS, *et al.* Long-term (5-year) changes in HDL cholesterol in cardiac rehabilitation patients. Do sex differences exist? *Circulation.* 1995;92(4):773-7.
103. Heath GW, Ehsani AA, Hagberg JM, Hinderliter JM, Goldberg AP. Exercise training improves lipoprotein lipid profiles in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 1983;105(6):889-95.
104. Stewart KJ, Bacher AC, Turner KL, Fleg JL, Hees PS, Shapiro EP, *et al.* Effect of exercise on blood pressure in older persons: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2005;165(7):756-62.
105. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, *et al.* Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2006;24(2):215-33.
106. Ades PA, Savage PD, Toth MJ, Harvey-Berino J, Schneider DJ, Bunn JY, *et al.* High-calorie-expenditure exercise: a new approach to cardiac rehabilitation for overweight coronary patients. *Circulation.* 2009;119(20):2671-8.

107. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* 2006;13(3):369-74.
108. Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 218-231.
109. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(6):1056-61.
110. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol.* 2005;100(1):93-9.
111. Gielen S, Walther C, Schuler G, Hambrecht R. Anti-inflammatory effects of physical exercise. A new mechanism to explain the benefits of cardiac rehabilitation? *J Cardpulm Rehabil.* 2005;25(6):339-42.
112. El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med Auckl NZ.* 2004;34(3):181-200.
113. Wang J-S. Exercise prescription and thrombogenesis. *J Biomed Sci.* 2006;13(6):753-61.
114. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, *et al.* Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342(7):454-60.
115. Luk T-H, Dai Y-L, Siu C-W, Yiu K-H, Chan H-T, Lee SWL, *et al.* Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(4):830-9.
116. Cornelissen VA, Onkelinx S, Goetschalckx K, Thomaes T, Janssens S, Fagard R, *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation improves endothelial function assessed by flow-mediated dilation but not by pulse amplitude tonometry. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(1):39-48.
117. Van Craenenbroeck EM, Frederix G, Pattyn N, Beckers P, Van Craenenbroeck AH, Gevaert A, *et al.* Effects of aerobic interval training and continuous training on cellular markers of endothelial integrity in coronary artery disease: A SAINTEX-CAD substudy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015 Dec 1;309(11):H1876-82.
118. Belardinelli R, Paolini I, Cianci G, Piva R, Georgiou D, Purcaro A. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1891-900.

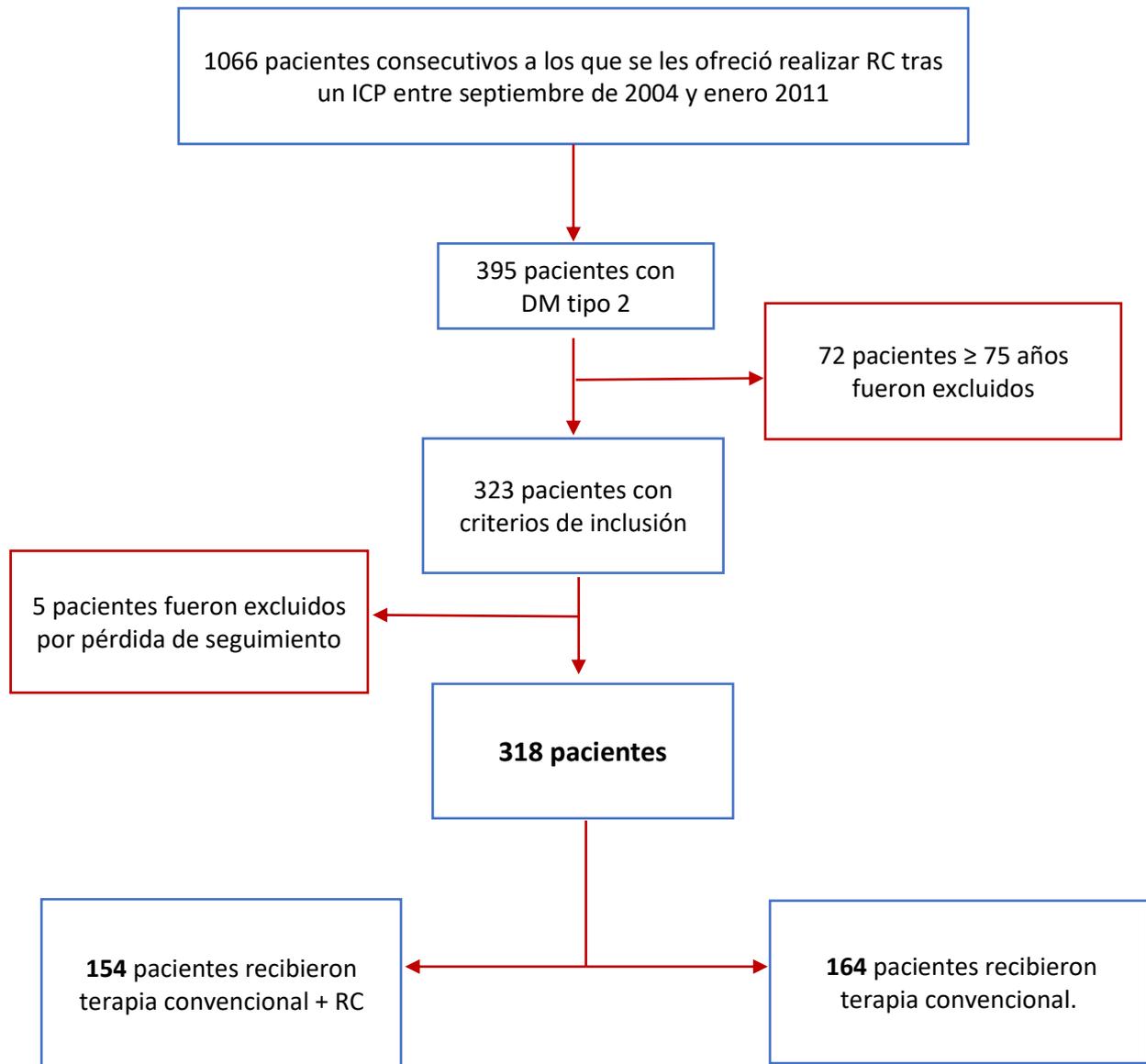
119. Soleimani A, Abbasi A, Salarifar M, Kassaian E, Zeinali AMH, Alidoosti M, *et al.* Effect of different sessions of cardiac rehabilitation on exercise capacity in patients with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2009;45(2):171-8.
120. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, *et al.* Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation.* 2002;106(6):666-71.
121. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, *et al.* Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(12):2139-43.
122. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341(18):1351-7.
123. Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, Raimondi G, Galante A. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: A randomized, controlled study. *Circulation.* 2000;102(21):2588-92.
124. Giallauria F, De Lorenzo A, Pilerici F, Manakos A, Lucci R, Psaroudaki M, *et al.* Long-term effects of cardiac rehabilitation on end-exercise heart rate recovery after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(4):544-50.
125. Jolly MA, Brennan DM, Cho L. Impact of exercise on heart rate recovery. *Circulation.* 2011;124(14):1520-6.
126. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Gattone M, Giordano A, Tavazzi L. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation.* 1997;96(6):1790-7.
127. Giallauria F, Acampa W, Ricci F, Vitelli A, Torella G, Lucci R, *et al.* Exercise training early after acute myocardial infarction reduces stress-induced hypoperfusion and improves left ventricular function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(3):315-24.
128. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA.* 1988;260(7):945-50.
129. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, *et al.* An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation.* 1989;80(2):234-44.

130. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD001800.
131. Taylor R, Dalal H. Editorial: Impact of Cardiac Rehabilitation on Cardiac Mortality. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018. doi: 10.1093/ehjqcco/qcy017. [Epub ahead of print]
132. Sunamura M, Ter Hoeve N, van den Berg-Emons RJ, Boersma E, van Domburg RT, Geleijnse ML. Cardiac rehabilitation in patients with acute coronary syndrome with primary percutaneous coronary intervention is associated with improved 10-year survival. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018. doi: 10.1093/ehjqcco/qcy001. [Epub ahead of print]
133. Long L, Anderson L, Dewhurst AM, He J, Bridges C, Gandhi M, *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with stable angina. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD012786.
134. Hindman L, Falko JM, LaLonde M, Snow R, Caulin-Glaser T. Clinical profile and outcomes of diabetic and nondiabetic patients in cardiac rehabilitation. *Am Heart J.* 2005;150(5):1046-51.
135. Expósito-Tirado JA, Aguilera-Saborido A, López-Lozano AM, Vallejo-Carmona J, Piqueras-Gorbano MT, Martínez-Martínez A, *et al.* Efectividad de la rehabilitación cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo ii. *Rehabil Madr Ed Impr.* 2012;295-302.
136. Mourot L, Boussuges A, Maunier S, Chopra S, Rivière F, Debussche X, *et al.* Cardiovascular rehabilitation in patients with diabetes. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2010;30(3):157-64.
137. González Correa M, Grilo Reina A (dir), Pastor Torres L (dir). Respuesta de la función endotelial y microrreactividad vascular, medidas mediante hiperemia reactiva postoclusiva por flujimetría digital láser, en pacientes coronarios tras completar un programa de rehabilitación cardíaca. [Tesis]. [Sevilla]: Universidad de Sevilla; 2017.
138. Qiu S, Cai X, Yin H, Sun Z, Zügel M, Steinacker JM, *et al.* Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):64.
139. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA.* 2001;286(10):1218-27.
140. Armstrong MJ, Sigal RJ, Arena R, Hauer TL, Austford LD, Aggarwal S, *et al.* Cardiac rehabilitation completion is associated with reduced mortality in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetologia.* 2015;58(4):691-8.

141. Jiménez-Navarro MF, Lopez-Jimenez F, Pérez-Belmonte LM, Lennon RJ, Diaz-Meleán C, Rodríguez-Escudero JP, *et al.* Benefits of Cardiac Rehabilitation on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10).
142. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NAM, *et al.* Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2007;115(17):2358-68.
143. Simpson CR, Buckley BS, McLernon DJ, Sheikh A, Murphy A, Hannaford PC. Five-Year Prognosis in an Incident Cohort of People Presenting with Acute Myocardial Infarction. *PLOS ONE.* 2011;6(10):e26573.
144. Romero Reyes MJ, Cobo Gomez N, Escane Duarte P, Picón Heras R, Guerola Segura R, Molano Casimiro F, Pastor Torres LF. Effectiveness of cardiac rehabilitation in patients with type 2 diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2015; 36 (Abstract Supplement), 517.
145. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
146. Cobo Gómez N, Mora Pardo JA, Picón Heras R, Llamas Gómez H, Romero Reyes MJ, Estrada Parra I, *et al.* Efectos de un programa de rehabilitación cardíaca sobre la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda de origen isquémico. *Cardiocre.* 2017;52(1):16-20.
147. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, *et al.* Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(18):2007-18.
148. Sumner J, Grace SL, Doherty P. Predictors of Cardiac Rehabilitation Utilization in England: Results From the National Audit. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10).
149. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, *et al.* Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(10):961-72.

150. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332(7533):73-8.
151. Navarro Puerto A, Grilo Reina A (dir), Marín León, I (dir). Estudio multicéntrico de la adecuación del manejo diagnóstico y terapéutico de la insuficiencia cardiaca según género. [Tesis]. [Sevilla]: Universidad de Sevilla; 2015.
152. Romero Reyes MJ, Escane Duarte P, Mora Pardo JA, Cobo Gómez N, Pastor Torres LF. Adherencia a la fase III de la rehabilitación cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69 Supl 122.
153. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P, DIABHYCAR Study Group (type 2 DIABetes, Hypertension, CARdiovascular Events and Ramipril) study. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CARdiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care*. 2003;26(3):855-60.
154. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, *et al*. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2005;149(1):159-67.

## ANEXO I. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES EN EL ESTUDIO.



**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

## **ANEXO III. CAUSA DE MUERTE CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.**

### **A. CAUSA DE MUERTE CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES QUE REALIZARON REHABILITACIÓN CARDÍACA:**

1. Infarto Agudo de Miocardio: 2 pacientes
2. Insuficiencia cardíaca: 2 pacientes
3. Edema agudo de pulmón: 1 paciente
4. Muerte súbita cardíaca (arritmia ventricular): 1 paciente

### **B. CAUSA DE MUERTE CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES QUE NO REALIZARON REHABILITACIÓN CARDÍACA:**

1. Infarto Agudo de Miocardio: 16 pacientes
2. Insuficiencia cardíaca: 13 pacientes
3. Edema agudo de pulmón: 3 pacientes
4. Muerte súbita cardíaca (arritmia ventricular): 3 pacientes
5. Accidente cerebrovascular: 2 pacientes
6. Isquemia arterial aguda: 1 paciente
7. Estenosis aórtica severa: 1 paciente

**“Esta página se deja intencionadamente en blanco”**

## **ANEXO III. COSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDÍACA**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE EJERCICIO FÍSICO EN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDÍACA**

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla. Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida.

Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente. Díganos si tiene alguna duda o necesita más información.

#### **1.- LO QUE USTED DEBE SABER:**

##### ***EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:***

El tratamiento al que usted va a someterse se llama reentrenamiento al esfuerzo y consigue el fortalecimiento global, a través del ejercicio físico.

Sirve para ayudar a la recuperación funcional de las personas con enfermedad del corazón (tras un infarto de miocardio, valvulopatía operada, insuficiencia cardíaca o trasplante).

##### ***CÓMO SE REALIZA:***

Para ello, su médico hará una valoración de todas las enfermedades Relacionadas con el corazón, pulmón, circulación y aparato músculo-osteo-articular que usted padezca.

Realizará ejercicio físico de miembros superiores e inferiores, con o sin pesas, durante 10 a 30 minutos y ejercicio en bicicleta estática o en cinta rodante, con resistencia progresiva, de 10 a 30 minutos, en función de su tolerancia.

En toda la sesión, usted estará monitorizado y supervisado por el personal del equipo de rehabilitación.

Se controla la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el ritmo o la saturación de oxígeno según la enfermedad que presente.

El ejercicio se realizará de forma progresiva, limitado por síntomas como dolor, dificultad respiratoria o mareos. Debe avisar al médico, enfermero o fisioterapeuta presente en la sala en caso de que aparezca alguna de estas manifestaciones.

Acudirá en días alternos o diariamente, durante 1-3 meses dependiendo de la enfermedad.

### ***QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:***

Este ejercicio físico, practicado de forma regular:

- Disminuye la sensación de ahogo y de cansancio.
- Retarda la aparición de dolor torácico y de arritmias.
- Mejora el control de la tensión arterial y de la glucemia.
- Facilita el control del peso.
- Tendrá mayor capacidad para realizar ejercicio físico.
- Mayor tolerancia para realizar las actividades de la vida diaria (pasear, asearse, vestirse...) e incluso laborales.
- Mejora su estado de ánimo.
- Mejora su estado físico global y por tanto su calidad de vida.

### ***EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:***

Control de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, obesidad, hipercolesterolemia y tabaquismo).

Reduce la incidencia de enfermedad cardiovascular y sus complicaciones (mejora la función del corazón y de los vasos sanguíneos, reduce la progresión de lesiones coronarias, reduce el riesgo de trombosis, mejora la circulación colateral y disminuye el riesgo de arritmias).

Mejora la capacidad de oxigenación de los tejidos.

Mejora la fuerza y resistencia muscular, lo que incrementa la capacidad para realizar otras actividades físicas de la vida diaria.

Mejora y previene la osteoporosis.

Ayuda a retrasar o prevenir las enfermedades crónicas y las asociadas con el envejecimiento.

Ayuda a combatir la ansiedad y la depresión y aumenta el entusiasmo y el optimismo.

Ayuda a conciliar el sueño y mejorar su calidad de vida.

Disminuye el riesgo de muerte y aumenta la esperanza de vida.

### ***OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:***

Las Guías de Práctica Clínica de rehabilitación cardíaca y pulmonar aconsejan este tipo de tratamiento por su evidencia científica demostrada.

Una alternativa al reentrenamiento al esfuerzo supervisado es la realización de ejercicio aeróbico no supervisado, siguiendo un programa de marchas.

### ***QUÉ RIESGOS TIENE:***

La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

### *LOS MÁS FRECUENTES:*

- Cansancio
- Aumento de la tensión arterial (en personas con mal control previo de la tensión arterial)
- Mareos
- Crisis hipoglucémica (diabéticos mal controlados)
- Dolor torácico inespecífico
- Angina de pecho
- Alteraciones arrítmicas leves (extrasistolia supra o ventricular aislada)
- Crisis de broncoespasmo o aumento de la dificultad respiratoria, si realiza un ejercicio intenso o brusco.
- Aumento de dolor en las articulaciones o inflamación en los tendones por sobrecarga, si tiene lesiones previas.

### *LOS MÁS GRAVES:*

La realización de ejercicio físico, sobre todo brusco e intenso, puede dar lugar a complicaciones graves como:

- síncope
- alteraciones del ritmo grave (fibrilación ventricular)
- insuficiencia cardíaca
- crisis de broncoconstricción severa con dificultad para la respiración.
- rabdomiólisis (daño en el tejido muscular con descompensación generalizada y fallo renal)
- hipertermia (aumento severo de la temperatura)
- hipotermia (disminución de la temperatura)
- deshidratación
- urticaria
- anafilaxia (reacción alérgica severa de todo el cuerpo).

El riesgo de muerte súbita es excepcional.

Infarto de miocardio y parada cardio-respiratoria es muy raro.

Para evitar estas complicaciones, se realiza una adecuada valoración y estratificación de su riesgo antes de comenzar el programa de entrenamiento.

En su actual estado clínico, los beneficios derivados de la realización de este tratamiento superan los posibles riesgos. Por este motivo se le indica la conveniencia de su realización.

### *LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:*

Pueden existir circunstancias que aumenten la frecuencia y gravedad del riesgo y complicaciones a causa de enfermedades que usted ya padece. Para ser valoradas debe informar a su médico de sus posibles alergias medicamentosas, alteraciones de coagulación, enfermedades, medicaciones actuales o cualquier circunstancia.

Para minimizar los riesgos el paciente debe tener en cuenta:

- Antes de comenzar la sesión de entrenamiento, es absolutamente esencial que transmita al profesional del programa (médico, enfermera, fisioterapeuta) cualquier tipo de

anormalidad (dolores, mareos, sudoración fría, malestar general, etc.) que pudiera haber presentado el día anterior.

-Durante la sesión de ejercicio debe informar al personal sanitario de cualquier anomalía que presente.

-Seguirá las normas que se describen en los documentos que se administran.

### ***OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS:***

Si tiene usted una enfermedad de corazón, las complicaciones más frecuentes son cansancio, alteraciones del ritmo cardíaco, alteraciones de la tensión arterial, dolor torácico o dificultad respiratoria, que desaparecen con el entrenamiento regular y el control farmacológico.

Si es usted diabético, se recomienda que controle diariamente la glucemia y que evite la inyección de insulina en los músculos entrenados.

Si padece una enfermedad pulmonar, aparecerá cansancio y dificultad respiratoria en las primeras sesiones que mejorará con la realización de descansos frecuentes durante las pautas de ejercicio.

Si presenta alguna enfermedad articular o músculo-tendinosa localizada, se evitarán ejercicios de la zona lesionada.

Si tiene usted obstrucción arterial en los miembros inferiores, aparecerá dolor al realizar el ejercicio en bicicleta o cinta rodante, que desaparecerá con el reposo y los descansos pautados durante el ejercicio.

### ***OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:***

A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usarán directamente para fines comerciales.

Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso, serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

---

**CONSENTIMIENTO:**

Yo, D/Dña. , \_\_\_\_\_  
manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

En Sevilla a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

EL/LA PACIENTE EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

**REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO**

Yo, D/Dña. \_\_\_\_\_ ,  
de forma libre y consciente he  
decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En Sevilla a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

EL/LA PACIENTE EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

“Esta página se deja intencionadamente en blanco”

**DICTAMEN UNICO EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE ANDALUCIA**

**ANTONIO VELÁZQUEZ MARTÍNEZ, COMO SECRETARIO DEL COMITÉ COORDINADOR DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCÍA**

**C E R T I F I C A**

Que este Comité ha evaluado a propuesta de D<sup>a</sup>. María José Romero Reyes, código del protocolo 1896, el estudio de investigación titulado:

**Impacto de un programa de rehabilitación cardíaca sobre la mortalidad y la recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tras un intervencionismo coronario percutáneo**

Protocolo, Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado de 01/10/2015

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que el alcance de las compensaciones económicas previstas no interfieren con respecto a los postulados éticos

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros que se relacionan en el protocolo, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.



<b>Código Seguro De Verificación:</b>	F/000fs05WZPn50iP7FPdA==	<b>Fecha</b>	30/11/2015
<b>Normativa</b>	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
<b>Firmado Por</b>	Antonio Velazquez Martinez		
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://ws058.juntadeandalucia.es/verifirma/code/F/000fs05WZPn50iP7FPdA=">https://ws058.juntadeandalucia.es/verifirma/code/F/000fs05WZPn50iP7FPdA=</a>	<b>Página</b>	1/2



**ANTONIO VELÁZQUEZ MARTÍNEZ, COMO SECRETARIO DEL COMITÉ COORDINADOR DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCÍA**

**CERTIFICA**

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el veinticuatro de noviembre de dos mil quince (Acta 10/15), y a propuesta de D<sup>a</sup>. María José Romero Reyes, código del protocolo 1896, el estudio de investigación titulado:

**Impacto de un programa de rehabilitación cardiaca sobre la mortalidad y la recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tras un intervencionismo coronario percutáneo**

Protocolo, Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado de 01/10/2015

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

- Sr. D. Demetrio Mariano Aguayo (Presid. Medicina Interna. H. Juan Ramón Jiménez. Huelva)
- Sr. D. Antonio Velázquez (Secretario. Med. Prev. y S.P. Consejería de Salud. Sevilla)
- Sra. Da Macarena Anchóriz (Vocal. Pediatría. Hosp. Univ. Virgen del Rocío. Sevilla.)
- Sr. D. Fernando Antúnez (Vicepresidente. Med. Prev. y S.P. Delegación Territorial de Salud. Granada.)
- Sr. D. Miguel Ángel Arrabal (Vocal. Urología, Hospital la Inmaculada de Huércal Overa)
- Sra. Da Encarnación Blanco (Vocal. Farmacología Clínica. Universidad de Málaga. MALAGA)
- Sr. D. Francisco Miguel Bombillar (Vocal. Dr. en Derecho. Universidad de Granada. GRANADA)
- Sr. D. Juan María Casado (Vocal. SEVILLA)
- Sr. D. Miguel Delgado (Vocal. Med. P.yS.P. Universidad de Jaén)
- Sr. D. Jesús Gómez Mateo (Vocal. Medicina Interna. Hosp. Univ. de Valme. Sevilla.)
- Sra. Da Isabel García (Vocal. Oncología Radioterápica. Hosp. Regional Univ. de Málaga.)
- Sra. Da Teresa Aldabó (Vocal. Medicina Intensiva, Hosp. Univ. Virgen del Rocío. Sevilla)
- Sr. D. Enrique Raya (Vocal. Reumatología. Hosp. Univ. San Cecilio. Granada)
- Sra. Da Mónica Saldaña (Vocal). Farmacología Clínica. Hosp. Univ. Puerta del Mar. Cádiz)
- Sr. D. Jaime Torelló (Vocal. Farmacología Clínica. Hosp. Univ. Virgen del Rocío. Sevilla)
- Sra. Da Matilde Vera (Vocal. Lcda. en Derecho. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla.)
- Sr. D. José María Villagrán (Vocal. Psiquiatría. Hosp. de Jerez. CADIZ)

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.



<b>Código Seguro De Verificación:</b>	F/000fs05WZPn50iP7FPdA==	<b>Fecha</b>	30/11/2015
<b>Normativa</b>	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
<b>Firmado Por</b>	Antonio Velazquez Martinez		
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://ws058.juntadeandalucia.es/verifirma/code/F/000fs05WZPn50iP7FPdA=">https://ws058.juntadeandalucia.es/verifirma/code/F/000fs05WZPn50iP7FPdA=</a>	<b>Página</b>	2/2

