



Universitat Autònoma de Barcelona

“Eficàcia d’un programa estructurat de rehabilitació
cardíaca en pacients afectes de cardiopatia
isquèmica”

TESI DOCTORAL

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

FACULTAT DE MEDICINA

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

DOCTORANDA:

Roser Coll Fernández

DIRECTORS:

Manuel Monreal Bosch

Jaume Fernández-Llamazares Rodríguez

Ramon Coll Artés

2015

Dr. Manuel Monreal Bosch. Professor titular del Departament de Medicina. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

Dr. Jaume Fernández-Llamazares Rodríguez. Catedràtic i Director del Departament de Cirurgia. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

Dr. Ramon Coll Artés. Professor associat del Departament de Medicina. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

CERTIFIQUEN:

Que Roser Coll Fernández ha realitzat el treball d'investigació titulat: "EFICÀCIA D'UN PROGRAMA ESTRUCTURAT DE REHABILITACIÓ CARDÍACA EN PACIENTS AFECTES DE CARDIOPATIA ISQUÈMICA" sota la nostra direcció en el Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona, per optar al grau de Doctora. La present memòria correspon de manera fidel als resultats obtinguts. En compliment de la normativa vigent, ens plau informar que ha estat finalitzada i que reuneix els requisits oportuns, pel que es presenta per tal que pugui ser jutjada pel tribunal corresponent.

Novembre 2015,

M. Monreal Bosch

J. Fernández-Llamazares
Rodríguez

R. Coll Artés

AGRAÏMENTS

En primer lloc voldria agrair als Drs. Manel Monreal, Jaume Fernández-Llamazares i Ramon Coll per creure en aquest projecte i acceptar la direcció de la present tesi. Especialment al Dr. Manel Monreal per la seva disponibilitat i paciència durant tot aquest període, però sobretot per l'experiència i coneixements que m'ha tramés durant aquest temps.

Els treballs científics que formen part d'aquesta tesi doctoral són fruit de l'esforç de tots els membres del registre FRENA, sense la seva col·laboració aquests no s'haguessin pogut realitzar. Vull expressar especialment el meu agraïment a tots els co-autors que han participat activament en la publicació dels articles que representen la base d'aquesta tesi.

A Angélica Martín i Mayra Hawkins del centre coordinador de FRENA pel seu control de qualitat i logística així com el seu suport administratiu. Als Drs. Salvador Ortiz i Javier Trujillo-Santos per la seva participació en l'anàlisi estadística dels articles.

A la coordinadora del Servei de Rehabilitació de l'Hospital Universitari Parc Taulí, Fernanda Caballero i a la resta dels meus companys Valentí Freijo, Natàlia Ridao i Xavier Bel pel seu recolzament i paciència durant aquest temps.

A la Dra. Ester Marco, per l'amabilitat que ha mostrat sempre en la transmissió dels seus coneixements en el camp de la rehabilitació cardíaca i per introduir-me en el món de la investigació en rehabilitació, però sobretot per la seva gran amistat.

Finalment vull agrair i dedicar aquest treball a la meva família. Pel seu recolzament incondicional, sense vosaltres aquesta tesi no hagués vist la llum. Als meus pares per educar-me i transmetrem els valors de ser persona, aquells que ara intento ensenyar al Guim, qui ha nascut junt amb aquesta tesi. Al meu tiet Salvador per l'ajuda en la correcció lingüística. Al Rodrigo per tots els moments que no t'he pogut dedicar, per l'ajuda en el disseny de la tesi i per creure sempre en mi.

A la meva mare Geli per ajudar-me en els moments difícils i per la seva infinita paciència. I per últim, el més sincers dels agraïments al meu pare Ramon, perquè sense tu no seria aquí. Per insistir a que fes la tesi, per l'esforç durant anys en el món de la rehabilitació i per transmetre'm tots els teus coneixements i entusiasme per la rehabilitació cardíaca, però sobretot per ensenyar-me a ser persona.

ÍNDEX

	Pàgina
Acrònims	1
1. Introducció	5
1.1 Fisiopatologia de les síndromes coronàries agudes	8
1.2 Classificació de les síndromes coronàries agudes	10
1.3 Perspectiva històrica de la rehabilitació cardíaca	11
1.4 Rehabilitació cardíaca	13
1.5 Evidència científica rehabilitació cardíaca	15
1.6 Programes de rehabilitació cardíaca	18
1.6.1 Fases de la rehabilitació cardíaca	18
1.6.2 Components dels programes de rehabilitació cardíaca	19
1.6.3 Tipus de programes: supervisats versus no supervisats	20
1.7 Exercici físic	24
1.8 Exercici físic en la malaltia coronària	26
1.9 Prescripció exercici físic	28
1.10 Situació actual de la rehabilitació cardíaca a Europa	30
2. Justificació del Treball	33
3. Hipòtesis i Objectius	37
4. Metodologia	41
4.1 Disseny	41
4.2 Participants	42
4.3 Variables	44
4.4 Definicions	45
4.5 Procediments i seguiment	46
4.6 Anàlisi estadística	49
5. Resultats	53
6. Resum resultats	73
6.1 Article 1	73
6.2 Article 2	76
7. Discussió	81

8.	Limitacions i Fortaleses	89
	8.1 Limitacions	89
	8.2 Fortaleses	90
9.	Conclusions	93
10.	Bibliografia	95
11.	Annexos	105

ACRÒNIMS

ATP	Adenosina-5'-trifosfat
CI	Interval de confiança
DE	Desviació estàndard
ECG	Electrocardiograma
FC	Freqüència cardíaca
FE	Fracció d'ejecció
FRENA	Factores de riesgo y enfermedad arterial
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	Proteïna d'alta densitat
HR	Hazard ratio
IAM	Infart agut de miocardi
IAMEST	Infart agut de miocardi amb elevació del segment ST
IAMSEST	Infart agut de miocardi sense elevació del segment ST
IMC	Índex de massa corporal
LDL	Proteïna de baixa densitat
METs	Equivalents metabòlics
OMS	Organització Mundial de la Salut
OR	Odds Ratio
PRC	Programa de rehabilitació cardíaca
QVRS	Qualitat de vida relacionada amb la salut

SCA	Síndrome coronària aguda
SORECAR	Sociedad Rehabilitación Cardiorrespiratoria
TA	Tensió arterial
TAD	Tensió arterial diastòlica
TAS	Tensió arterial sistòlica
VO₂max	Consum màxim d'oxigen

INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

Les malalties cardiovasculars representen la principal causa de discapacitat i mort en tot el món. Més de 17 milions de persones van morir durant l'any 2008 a causa de les malalties cardiovasculars. Més de 3 milions d'aquestes morts van ser en individus menors de 60 anys i, d'aquestes, un alt percentatge es podrien haver evitat¹.

La primera causa de mort en el conjunt de la població espanyola són les malalties cardiovasculars. Durant el 2013 van ocasionar 117.484 morts, el que representa el 30,1% de totes les defuncions. Dins de les malalties cardiovasculars, la cardiopatia isquèmica i les malalties cerebrovasculares van tornar a ocupar el primer i segon lloc en nombre de morts (33.413 i 27.850 morts, respectivament). Per sexes, les malalties cerebrovasculares van ser la primera causa de mort de les dones, seguides de la cardiopatia isquèmica. En els homes, va ser la cardiopatia isquèmica, seguida del càncer de pulmó i les malalties cerebrovasculares (taula 1)².

Les síndromes coronàries agudes (SCA) són la manifestació clínica més freqüent i nociva de la malaltia coronària. L'assistència sanitària de la SCA consumeix una gran quantitat de recursos econòmics a Espanya. A principis del segle XXI els costos directes de l'assistència sanitària als pacients durant el primer any, després de presentar una SCA, van ser de 1.030 milions d'euros anuals³. Segons dades epidemiològiques de 2013 (taula 2), la incidència de l'infart agut de miocardi (IAM) va ser major entre homes que entre dones en tots els grups d'edat. No obstant, la letalitat als 28 dies i la mortalitat als 6 mesos en els pacients amb IAM hospitalitzats van ser majors en dones que en homes en tots els grups d'edat. La taxa de reingressos en els primers 6 mesos després de l'alta hospitalària va ser del 8% en homes i en dones menors de 74 anys. En dones majors de 75 anys la taxa de reingrés va assolir l'11%⁴.

Taula 1. Nombre de defuncions segons les causes de mort més freqüents, segons sexe (Espanya any 2013)

Any 2013	Total	Homes	Dones
Total defuncions	390.419	199.834	190.585
Malalties isquèmiques del cor	33.413	19.402	14.011
Malalties cerebrovasculars	27.850	11.593	16.257
Càncer de bronquis i pulmó	21.664	17.559	4.105
Insuficiència cardíaca	16.888	6.136	10.752
Demències	16.305	5.332	10.973
Malalties cròniques vies respiratòries inferiors	15.387	11.377	4.010
Malaltia d'Alzheimer	12.775	3.843	8.932
Càncer de colon	11.850	6.944	4.906
Malaltia hipertensiva	11.243	3.648	7.595
Diabetis mellitus	9.391	3.985	5.406
Pneumònia	8.333	4.317	4.016
Insuficiència renal	6.836	3.188	3.648
Càncer de mama	6.589	112	6.477
Càncer de pàncrees	6.039	3.169	2.870
Càncer de pròstata	5.787	5.787	-

Font: Adaptat de Instituto Nacional de Estadística²

Taula 2. Dades bàsiques d'incidència anual, letalitat, mortalitat als 6 mesos i reingressos després d'un episodi d'IAM o d'angina inestable projectats per 2013 a Espanya.

	Varones		Mujeres	
	25-74 años	≥ 75 años	25-74 años	≥ 75 años
Infarto agudo de miocardio				
<i>Incidencia (n/10⁵)</i>	263	1.742	77	1.092
<i>Mortalidad poblacional a 28 días</i>	23	53	24	55
<i>Hospitalizados</i>	82	57	85	56
<i>Mortalidad a 28 días</i>	7	18	10	19
<i>Mortalidad a 6 meses</i>	9	38	11	45
<i>Reingresos desde el alta hasta los 6 meses</i>	7	8	8	11
Angina inestable				
<i>Mortalidad hospitalaria</i>	1	5	3	6
<i>Mortalidad a 6 meses</i>	6	18	7	19
<i>Reingresos desde el alta hasta los 6 meses</i>	10	11	10	19

Presunciones: aumento del número de eventos de infarto agudo de miocardio debido al uso de la troponina en el diagnóstico (según datos del estudio REGICOR): 14% (varones de 25-74 años); 50% (varones de edad ≥ 75 años); 28% (mujeres de 25-74 años); 64% (mujeres de edad ≥ 75 años). Salvo otra indicación, los datos expresan porcentaje.

Font: Adaptat de Dégano IR, 2013⁴

Els supervivents d'un primer episodi d'IAM presenten un risc elevat de mort i de nous episodis isquèmics (IAM recurrents, ictus isquèmics o isquèmia crítica de les extremitats)⁵. El pronòstic per la supervivència a llarg termini després de presentar un IAM ha millorat en les darreres tres dècades en els països desenvolupats. Aquestes millores han estat atribuïdes al creixement estès de l'ús de procediments de revascularització, tractaments farmacològics efectius i la prevenció secundària a llarg termini⁶.

Els avenços en les tècniques tant diagnòstiques com terapèutiques han disminuït la gravetat i les seqüeles dels episodis coronaris, incrementant de manera significativa la supervivència dels pacients, molts d'ells presentant un grau de discapacitat i, per tant, un detriment en la seva qualitat de vida⁷.

Per tant, ens trobem davant d'una malaltia crònica i amb una alta prevalença, amb necessitats d'atenció sanitària molt importants, que presenta un gran impacte sobre la salut i la qualitat de vida dels pacients.

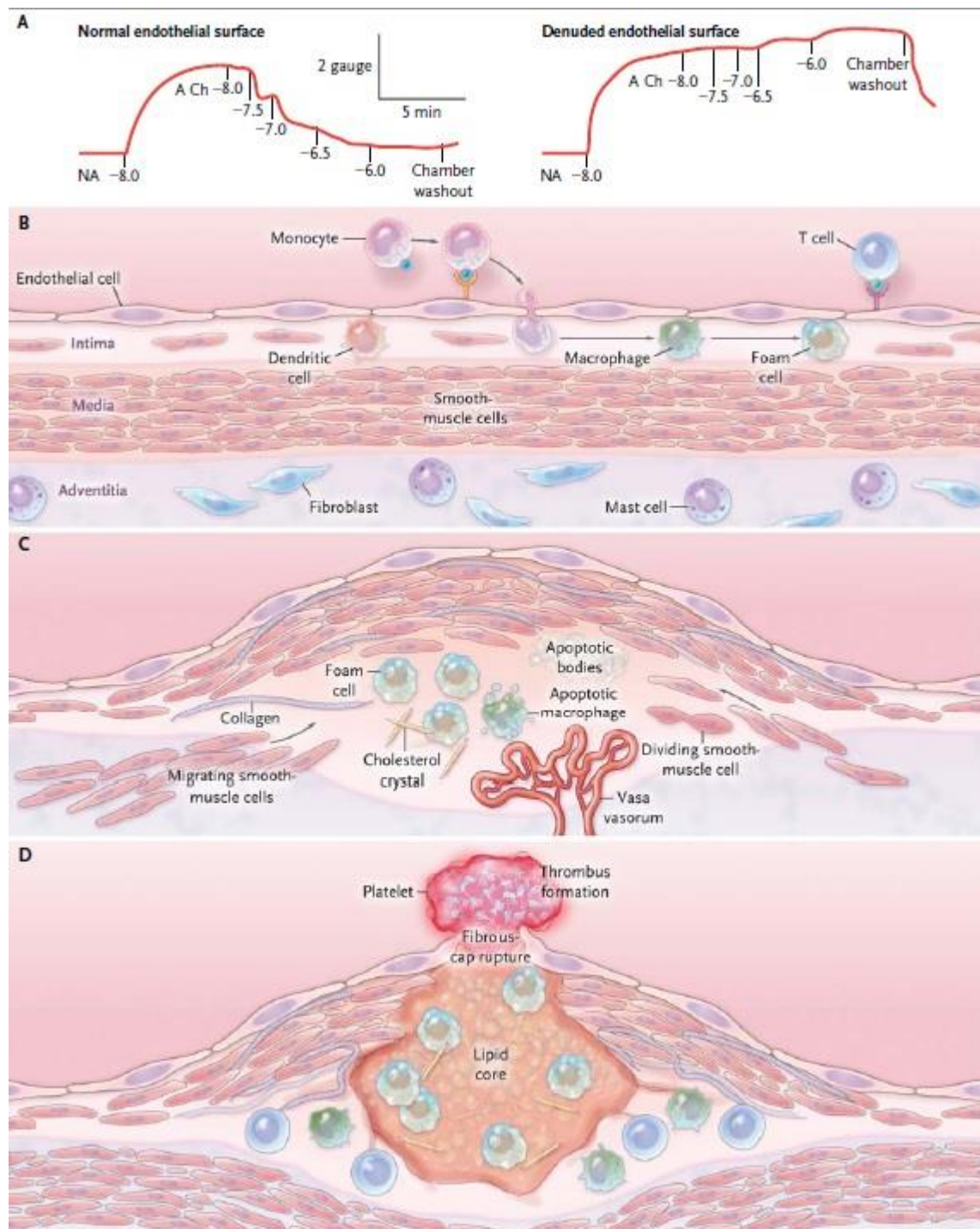
1.1 Fisiopatologia de les síndromes coronàries agudes

L'arteriosclerosi és una malaltia sistèmica i multifactorial que afecta a la capa íntima de les artèries de mitjà i gran calibre. Aquesta és la base etiològica de la majoria dels episodis cardiovasculars.

L'aterogènesi comença com un canvi qualitatiu en les cèl·lules endotelials intactes; quan aquestes se sotmeten a un estímul oxidatiu, hemodinàmic o bioquímic (tabaquisme, hipertensió o dislipèmia) i a factors inflamatoris, canvien la seva permeabilitat per promoure l'entrada i la retenció de monòcits i colesterol que contenen partícules de lipoproteïna de baixa densitat (LDL). Es produeix una cascada d'inflamació i modificacions bioquímiques, causant que les cèl·lules endotelials i del múscul llis proliferin, produint molècules de la matriu extracel·lular i formant una capa fibrosa sobre la placa d'ateroma que s'està formant. Les plaques produeixen símptomes mitjançant la limitació del flux sanguini (angina estable) o bé provocant trombes que interrompen el flux de sang de manera temporal (angina inestable) o permanent (IAM) (figura 1)⁸.

Existeix un equilibri entre les situacions de trombosi i trombòlisi endògena. Segons el predomini d'una o altra, moment i situació, és possible l'evolució cap a una SCA o cap a la reparació d'algunes de les lesions descrites. La ruptura de la placa, la trombosi i l'organització fibrosa del trombe determinen la progressió de la lesió arterioscleròtica⁹.

Figura 1. Fases en el desenvolupament de l'arteriosclerosi.



Font: Adaptat de Nabel EJ, NEJM 2012 ⁸

1.2 Classificació de les síndromes coronàries agudes

La classificació de les SCA es realitza en funció de la clínica, l'electrocardiograma (ECG) i els marcadors bioquímics de necrosi miocàrdica.

- Síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST. Inclou aquells pacients que presenten dolor toràcic agut i presència de canvis electrocardiogràfics en forma de depressió persistent o transitòria del segment ST, inversió de les ones T, ones T aplanades, pseudonormalització de les ones T o absència de canvis en l'ECG inicial. La determinació de troponina completa el diagnòstic de IAM sense elevació del ST o angina inestable.
- Síndrome coronària aguda amb elevació del segment ST. Inclou aquells pacients amb dolor toràcic agut típic i canvis en el ECG en forma d'elevació permanent del segment ST. La majoria dels casos evolucionaran a IAM amb presència d'ona Q.

1.3 Perspectiva històrica de la rehabilitació cardíaca

L'any 1772 William Heberden, metge britànic, va publicar la primera referència sobre l'exercici físic en patologia cardíaca. Va descriure un programa que consistia en 30 minuts diaris d'activitat serrant fusta durant sis mesos¹⁰. Aquesta cita es considera la primera que fa al·lusió a la rehabilitació com a tractament en pacients cardiològics. Per altra banda, Caleb Hillier Parry, al 1799 va assenyalar els beneficis de l'activitat física en els pacients que havien presentat un episodi de dolor toràctic¹¹.

Tot i que aquests documents van ser escrits molt abans del reconeixement formal o de definicions de la malaltia arterial coronària, sense cap dubte els individus referenciats havien presentat clínica d'angina de pit o IAM.

Aquest inici, aparentment una actitud positiva davant de l'activitat física, va ser oblidada a principis del segle XX quan es va adoptar un tractament conservador en aquells pacients que havien presentat un IAM. Durant la primera meitat del segle XX el repòs absolut durant períodes prolongats de temps es considerava el tractament d'elecció en pacients que havien patit un IAM.

Posteriorment, amb un millor coneixement de les malalties cardiovasculars i dels factors de risc cardiovasculars, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) el 1964, defineix la rehabilitació cardíaca d'una forma més integral, abastant una sèrie d'intervencions físiques, psíquiques i socials, per la recuperació del pacient cardiòpata i la seva integració a la societat. En aquest informe es defineix la rehabilitació cardíaca com: "la suma de les activitats necessàries per assegurar al pacient cardiològic la millor condició física, mental i social que li permetin tornar a prendre un lloc tan normal com sigui possible en la vida de la comunitat"¹². Comença a aparèixer el concepte d'equip multidisciplinari, ja que aquesta definició abasta alguna cosa més que l'entrenament físic,

com seria el control clínic i dels factors de risc, consell nutricional, tractament psicològic, consell laboral i estudi de familiars de primer grau de pacients amb alt risc de cardiopatia isquèmica.

El primer metanàlisi realitzat per valorar els beneficis de l'exercici físic sobre la mortalitat en pacients amb malaltia coronària va ser realitzat per Oldridge i cols¹³ al 1988, amb una mostra de més de 4000 pacients. Els autors van observar el seu efecte beneficiós sobre la mortalitat, però no sobre l'IAM recidivant no mortal. O'Connor i cols¹⁴ al 1989 van publicar un metanàlisi, que incloïa 22 estudis, en el qual es van incloure 4.554 pacients, observant una disminució del 20% en la mortalitat global. Els autors van considerar que aquesta disminució en la mortalitat global era un reflex de la mortalitat d'origen cardiovascular i de reinfart mortal durant un seguiment de tres anys.

1.4 Rehabilitació Cardíaca

La definició més recent establerta per l'OMS sobre la rehabilitació cardíaca és: "La rehabilitació cardíaca és la suma coordinada d'intervencions requerides per influir favorablement sobre la malaltia, assegurant les millors condicions físiques, psíquiques i socials, perquè els pacients, pels seus propis mitjans, puguin conservar o reprendre les seves activitats en la societat de manera òptima. La rehabilitació no s'ha de considerar com una teràpia aïllada sinó que ha de ser integrada en el tractament global de la cardiopatia, de la qual, aquesta només forma una faceta"¹⁵.

Nombroses societats científiques (*Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology, The European Societies on coronary prevention, The American College of Cardiology, The American College of Physicians, The American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Sociedad Española de Cardiología i Sociedad de Rehabilitación Cardiorrespiratoria [SORECAR]*) coincideixen en què totes les intervencions realitzades dins de la rehabilitació cardíaca han d'estar integrades en un procés global multifactorial. Aquest ha d'incloure: valoració clínica i tractament mèdic per alleujar els símptomes, avaluació dels factors de risc cardiovasculars, entrenament mitjançant exercici físic, educació sanitària per reduir els factors de risc i promoure canvis saludables en l'estil de vida i conscienciació, per part del pacient, per realitzar un adequat seguiment mantenint els canvis d'estil de vida i una correcta adherència al tractament farmacològic.

Els objectius immediats de la rehabilitació cardíaca són aconseguir l'estabilització clínica del pacient, limitar els efectes fisiològics i psicològics de la cardiopatia i millorar l'estat funcional global del pacient per mantenir la independència amb èmfasi en la seva qualitat de vida. A llarg termini, els objectius són reduir el risc d'aparició de futurs episodis coronaris, retardar la progressió de la malaltia arterioscleròtica i el deteriorament clínic i reduir la mortalitat.

La principal indicació (taula 3) de la rehabilitació cardíaca és l'IAM, però actualment el nombre de patologies cardíques que es beneficien d'un programa de rehabilitació cardíaca (PRC) és molt més ampli.

Taula 3. Indicacions de la rehabilitació cardíaca.

Indicacions rehabilitació cardíaca
Cardiopatia isquèmica <ul style="list-style-type: none">• Infart agut de miocardi• Postangioplastia coronària transluminal percutània• Angina estable
Insuficiència cardíaca
Cirurgia cardíaca <ul style="list-style-type: none">• Trasplantament cardíac• Cirurgia de pontatge aortocoronari• Cirurgia valvular
Portadors de desfibril·lador automàtic intermitent
Cardiopaties congènites
Malaltia arterial perifèrica
Pacients sense esdeveniments coronaris amb factors de risc cardiovasculars

Font: Adaptat de Miranda G. Principios de Rehabilitación Cardíaca, 2010 ¹⁶

1.5 Evidència científica rehabilitació cardíaca

Tot i que l'ús de la revascularització precoç ha estat acollida amb entusiasme per la comunitat científica, resultant una reducció de la mortalitat, altres intervencions basades en l'evidència per al tractament de la malaltia coronària que també redueixen la mortalitat, com la rehabilitació cardíaca, encara es passen per alt amb freqüència en preferència de tractaments farmacològics i intervencions costoses¹⁷.

Els beneficis de la rehabilitació cardíaca s'han confirmat en diversos estudis científics i revisions sistemàtiques de la literatura:

- Un estudi retrospectiu de cohorts va comparar 2.042 participants en PRC amb grup control demostrant després d'una mitjana de 5,25 anys de seguiment, que la rehabilitació cardíaca estava associada amb una reducció del 50% en la mortalitat (2,6 versus 5,1%, $p < 0,001$)¹⁸.
- Suaya i cols¹⁹ van publicar l'estudi més gran fins l'actualitat sobre rehabilitació cardíaca en gent gran. Van avaluar més de 600.000 pacients majors de 65 anys codificats amb els diagnòstics d'angina crònica estable, revascularització coronària i SCA. Durant el seguiment els pacients presentaven una reducció del rati de mortalitat (entre el 21% i el 34%) favorable a la rehabilitació cardíaca.
- Un estudi observacional²⁰ publicat al 2010 va estudiar 4.547 pacients després de presentar una SCA. La participació en rehabilitació cardíaca va estar associada amb una reducció significativa de la mortalitat per totes les causes durant 1 any de seguiment (IAM amb elevació del segment ST [IAMEST]: OR 0,41; 95% CI 0,28-0,60; IAM sense elevació del segment ST [IAMSEST]: OR 0,53; 95% CI 0,38-0,76).

- Un recent estudi retrospectiu²¹ publicat l'any 2011 va analitzar dades d'un registre de 964 pacients sotmesos a revascularització percutània que van participar en rehabilitació cardíaca. Després d'aplicar una anàlisi de propensió, els autors van trobar una reducció significativa en la mortalitat per totes les causes en els pacients que van participar en els PRC (HR 0,54; 95% CI 0,41-0,71, $p < 0,001$).
- Una revisió sistemàtica sobre rehabilitació cardíaca basada en l'exercici físic per pacients amb malaltia coronària va mostrar una millora en la mortalitat cardíaca i per totes les causes així com una millora sobre el control d'una sèrie de factors de risc cardiovasculars. Per altra banda, els autors van concloure que existia una tendència favorable, però no significativa en la reducció d'IAM no fatal i la necessitat de procediments de revascularització²².
- Una metanàlisi publicada l'any 2005 va concloure que els programes de prevenció secundària milloraven els processos d'atenció, els perfils dels factors de risc coronaris, l'estat funcional i la qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS) dels pacients²³.
- En una recent revisió Cochrane²⁴ es conclou que els PRC basats en l'exercici físic redueixen la mortalitat general i cardiovascular a llarg termini (>12 mesos), així com els ingressos hospitalaris a curt termini (<12 mesos). No obstant, no s'observa una reducció en el risc de reinfart ni en la necessitat de revascularització percutània o cirurgia oberta.
- Lawler i cols²⁵ conclouen que la rehabilitació cardíaca basada en l'exercici físic redueix el risc de reinfart i la mortalitat per qualsevol causa quan aquesta s'aplica com a prevenció secundària després d'un IAM.
- En una darrera publicació²⁶ que engloba revisions sistemàtiques Cochrane els autors analitzen diverses intervencions realitzades dins dels PRC.

- Rehabilitació cardíaca basada en l'exercici físic per malaltia coronària. En l'anàlisi es compara grup de rehabilitació cardíaca basada en exercici físic i grup control sense exercici físic. En el seguiment a curt termini (<12 mesos) existeix una tendència a la reducció de la mortalitat total, però no s'observen diferències en la mortalitat cardiovascular. Per altra banda, en el seguiment a llarg termini (>12 mesos), els PRC basats en l'exercici físic redueixen la mortalitat per qualsevol causa sense diferències en el risc de reinfart o revascularització. Pel que fa a l'anàlisi dels reingressos hospitalaris, a curt termini aquests van disminuir en comparació amb el grup control, sense evidència de disminució en el seguiment a llarg termini.

- Educació sanitària en el maneig de la malaltia coronària. En aquest subgrup es comparen intervencions realitzades per l'educació del pacient i tractament convencional. Els autors destaquen que les intervencions descrites en els diferents estudis són molt variades i conclouen que no existeixen diferències en la morbiditat i la mortalitat total dels pacients.

En resum, els PRC actuen modificant l'evolució de la malaltia, facilitant el control dels factors de risc cardiovasculars, millorant la capacitat funcional i disminuint la mortalitat.

1.6 Programes de rehabilitació cardíaca

Els PRC són sistemes d'actuació sanitària aconsellats per l'OMS amb l'objectiu de minimitzar els efectes fisiològics i psicològics de les malalties cardíques, reduir el risc de mort sobtada o reinfort, millorar el control dels símptomes, estabilitzar o revertir el procés arterioscleròtic, i millorar l'estat psicològic i laboral dels pacients.

1.6.1 Fases de la rehabilitació cardíaca

Els PRC s'estructuren en tres fases:

- Fase I o intrahospitalària. Inclou el tractament que es realitza durant l'ingrés del pacient, el seu principal objectiu és evitar les complicacions del decúbit prolongat i, per tant, la mobilització precoç del pacient. Aquesta fase ha perdut importància dins dels PRC atès que l'estada hospitalària en pacients afectes d'IAM no complicat és en la majoria de casos inferior a una setmana.
- Fase II o ambulatoria. Durant aquest període és on es realitzen les principals intervencions sobre el pacient i de la qual dependrà l'èxit del programa. Les recomanacions són iniciar aquesta fase a les 2-3 setmanes de l'alta hospitalària amb una durada aproximada de 2-3 mesos. Durant aquesta fase l'objectiu és assolir un canvi en l'estil de vida del pacient mitjançant la supervisió de l'exercici físic i el control dels factors de risc cardiovasculars.
- Fase III o manteniment. S'inicia després de finalitzar la fase ambulatoria i segueix al llarg de tota la vida del pacient. L'objectiu d'aquesta fase és consolidar el canvi en l'estil de vida dels participants en els PRC. Per aconseguir aquest objectiu és molt important fomentar l'adherència dels pacients.

1.6.2 Components dels programes de rehabilitació cardíaca

Com s'ha esmentat anteriorment, és necessari un enfocament multidisciplinari en la prevenció secundària del pacient cardíaca. Quan els programes inclouen els components bàsics de la rehabilitació cardíaca i són dirigits per equips multidisciplinars es parla de programes estructurats de rehabilitació cardíaca (*comprehensive cardiac rehabilitation programs*). Les recomanacions actuals²⁷ aconsellen que les intervencions bàsiques dels programes incloguin: educació sanitària, intervenció psicosocial i entrenament físic.

- Educació sanitària. Control factors de risc cardiovasculars: la modificació del risc cardiovascular redueix la mortalitat i morbiditat per malaltia cardiovascular. Els factors de risc cardiovasculars modificables són la dislipèmia, la hipertensió arterial, la diabetis, l'obesitat i la vida sedentària²⁸. S'aconsella el tractament òptim de cada factor de risc cardiovascular per assolir els nivells recomanats per les guies (taula 4)²⁹.
- Intervenció psicosocial: l'ansietat i la depressió són freqüents en els pacients amb malaltia coronària. L'estrès, l'ansietat i la depressió són factors modificables mitjançant intervenció psicosocial. Els programes de rehabilitació cardíaca, milloren l'ansietat i la depressió.
- Entrenament físic: l'ús de l'exercici físic està reconegut com una part essencial del maneig dels pacients amb IAM. Els seus beneficis s'han demostrat en pacients després de presentar un IAM millorant la tolerància a l'exercici amb una reducció significativa de la mortalitat.

Taula 4. Recomanacions control factors de risc cardiovasculars.

Deshabitució tabàquica
Activitat física regular
IMC <25 kg/m ²
Perímetre abdominal
Homes <94cm
Dones <80cm
TA <140/90mmHg
Colesterol total <175 mg/dL
Colesterol LDL <100 mg/ dL
HbA1c <6,5%

Font: Adaptat de Perk J, 2012 ²⁹

Abreviatures: hemoglobina glicosilada (HbA1c), índex de massa corporal (IMC), tensió arterial (TA).

1.6.3 Tipus de programes: supervisats versus no supervisats

Els PRC es poden dividir en programes supervisats i no supervisats. Un dels factors per decidir el tipus de programa és l'estratificació del risc del pacient (taula 5). El pronòstic del pacient que inicia la fase II dependrà fonamentalment del curs clínic presentat durant l'esdeveniment coronari, de la fracció d'ejecció (FE) del ventricle esquerre i de la prova d'esforç (detectar isquèmia residual, presència d'instabilitat elèctrica i valoració objectiva de la capacitat funcional). També s'han de considerar les repercussions i els riscos sobreafegits d'altres malalties associades freqüents en els pacients que podrien enfosquir el pronòstic.

Taula 5. Estratificació del risc en pacients amb cardiopatia isquèmica.

Risc	Factors
Baix	<ul style="list-style-type: none"> Curs clínic sense complicacions Absència d'isquèmia Capacitat funcional >7MET's FE ventricle esquerre >50% Absència d'arítmies ventriculars amb l'esforç
Moderat	<ul style="list-style-type: none"> Aparició d'angina Defectes reversibles detectats amb prova d'esforç isotòpica Capacitat funcional entre 5-7 MET's FE ventricle esquerre entre 35-49%
Alt	<ul style="list-style-type: none"> Reinfart o insuficiència cardíaca durant ingrés Depressió segment ST>2mm a FC<135batecs/minut Capacitat funcional <5MET's FE ventricle esquerre <35% Arítmies ventriculars malignes Resposta hipotensora a l'esforç Depressió clínica Aturada cardíaca recuperada Malaltia coronària no revascularitzable

Font: Recomendaciones SORECAR, 2015 ²⁷

Abreviatures: equivalents metabòlics (MET's), freqüència cardíaca (FC).

Els pacients de risc moderat i alt es recomana que segueixin un programa supervisat hospitalari. Per altra banda, els pacients de baix risc poden no necessitar de supervisió mèdica i els programes poden ser realitzats en centres de salut o en el domicili.

El programa supervisat és aquell en què el pacient va a una Unitat de Rehabilitació Cardíaca per participar en el programa. Supervisió directa significa que un professional sanitari ha d'estar present en l'àrea de tractament i que el programa disposa de sistemes d'emergència. En canvi, quan no existeix aquesta supervisió, per part dels professionals, parlem de programes no supervisats. La localització del programa dependrà bàsicament de l'estratificació del risc del pacient, però també d'altres factors com les característiques i preferències dels pacients, l'accessibilitat als centres de rehabilitació, la disponibilitat de PRC pròxims al domicili dels pacients i la preferència dels professionals. Una adequada ubicació del programa podrà en la majoria de casos millorar l'adaptació i adherència als PRC^{30,31}.

Per altra banda, també en relació a la supervisió dels programes, aquests es poden dividir en programes ambulatoris i domiciliaris. Els PRC domiciliaris s'han introduït en un intent d'ampliar l'accés i la participació dels pacients en la rehabilitació cardíaca i, per tant, millorar la captació de malalts i l'adherència als programes. Un dels exemples de PRC domiciliari és el model britànic que es basa en un manual d'autoajuda que s'entrega als pacients (*Heart Manual*) amb el suport d'infermeria de referència. Jolly i cols³² van comparar un programa de rehabilitació ambulatori i domiciliari amb la utilització del *Heart Manual* (3 visites al domicili i contacte via telefònica) amb l'objectiu de comparar els resultats en el control de factors de risc cardiovasculars, estat psicològic, capacitat funcional i consum de recursos sanitaris en pacients que havien presentat un IAM. Els autors van concloure que els programes domiciliaris no presentaven resultats inferiors en comparació amb els programes tradicionals ambulatoris.

La necessitat de buscar alternatives per fer més accessibles els PRC ha motivat la publicació de diverses revisions sistemàtiques en les que es comparen les opcions de rehabilitació cardíaca en

l'àmbit ambulatori i domiciliari. La dificultat en la comparació d'aquests programes ve donada sobretot per la varietat d'intervencions dels programes domiciliaris així com que els estudis disposen de mostres petites i són de baixa qualitat. Per altra banda, pocs estudis utilitzen com a variables de resultat la mortalitat i la presència de nous esdeveniments coronaris.

En una recent revisió sistemàtica,³³ on es van incloure 12 estudis (1.938 pacients) amb l'objectiu de determinar l'efectivitat dels PRC domiciliaris en els pacients amb malaltia coronària comparat amb programes supervisats, no es van trobar diferències significatives respecte la capacitat d'exercici, control dels factors de risc cardiovasculars modificables, QVRS i mortalitat. Val a dir que no es van trobar diferències significatives pel que fa a l'adherència als programes i els costos generats entre ambdues intervencions. Per tant, la rehabilitació cardíaca, en ambdós àmbits sembla ser igualment eficaç en la millora clínica i de la QVRS en pacients afectes de IAM, post-revascularització i insuficiència cardíaca.

En una darrera revisió²⁶, on s'analitza un subgrup de rehabilitació domiciliària i ambulatoria, els autors inclouen un total de 17 assajos clínics randomitzats amb un total de 2.266 pacients afectes d'angina estable, insuficiència cardíaca, postIAM i revascularització percutània. Els autors defineixen la rehabilitació domiciliària com “un programa estructurat amb uns objectius clars per als participants, que inclou monitorització, seguiment clínic, cartes o trucades telefòniques del personal sanitari o almenys diaris d'autocontrol” i rehabilitació ambulatoria com “programa basat en una varietat d'entorns. Per exemple departament de rehabilitació hospitalària, gimnàs universitari o centre comunitari d'esports”. Els autors van concloure que no existien diferències significatives en la mortalitat durant el seguiment a curt termini (<12 mesos) entre els dos grups. Tampoc van trobar diferències en resultats de QVRS. En l'anàlisi dels costos sanitaris no es van trobar diferències significatives entre els dos programes de rehabilitació cardíaca.

1.7 Exercici físic

L'exercici físic es defineix com una activitat física que és programada, estructurada i repetitiva amb l'objectiu de mantenir o millorar la forma física.

En ocasions s'utilitzen de manera sinònima els conceptes d'activitat física, exercici físic i esport. L'activitat física s'ha definit com qualsevol moviment corporal produït pels músculs esquelètics que té com a resultat un consum energètic. En canvi, l'esport engloba l'activitat física i intel·lectual humana, de naturalesa competitiva amb una estructura establerta i organitzada dins d'un context de regles formals i explícites respecte a conductes i procediments. El concepte d'aptitud física o forma física és la capacitat de desenvolupar una activitat física d'intensitat lleugera-moderada sense fatiga excessiva.

El moviment actiu del cos es duu a terme a través de la contracció muscular. El fenomen contràctil és un procés que requereix d'energia. L'adenosina-5'-trifosfat (ATP) és l'única font immediata d'energia per la contracció muscular. El múscul esquelètic presenta una capacitat molt limitada per l'acumulació d'ATP. Per la qual cosa, durant l'activitat física es requereix l'aportació constant d'ATP. El múscul esquelètic utilitza tres fonts d'energia per la seva contracció³⁴:

- Sistema anaeròbic alàctic. És el sistema utilitzat en les contraccions efectuades al passar del repòs a l'exercici o bé d'un nivell d'exercici menys intens a un altre més intens. És l'utilitzat en activitats de molt curta durada i elevada intensitat
- Sistema anaeròbic làctic. Es produeix a través de la glucòlisi anaeròbica que utilitza com a substrat el glucogen o la glucosa i té, com a producte final, l'àcid làctic que s'acumula en el múscul. És el sistema utilitzat en activitats de curta durada (entre 10 segons i 2 minuts) i màxima intensitat.

-
- Sistema aeròbic o oxidatiu. Els substrats utilitzats són principalment els àcids grassos circulants i el glucogen. La via aeròbica és la més rendible per a l'organisme i genera productes finals que no produeixen fatiga. Aquest sistema participa en els exercicis de llarga durada i intensitat mitjana o baixa.

La intensitat de l'exercici pot expressar-se en termes relatius a la capacitat funcional de cada persona, com percentatge del consum màxim d'oxigen (VO_2max) o en equivalents metabòlics (METs). El VO_2max indica la capacitat del treball físic d'un individu i reflecteix de forma general el sistema de transport d'oxigen des de l'atmosfera fins la seva utilització en el múscul. La intensitat de l'exercici en la qual existeix una major eficiència respiratòria i l'aportació d'energia, és subministrat predominantment pel metabolisme aeròbic, es correspon amb el llindar aeròbic. En canvi, la intensitat d'esforç a partir de la qual s'incrementa de manera important el metabolisme anaeròbic i aquest no és compensat per l'organisme, produint fatiga, es correspon amb el llindar anaeròbic.

L'exercici segons el tipus de contracció muscular, es pot classificar com isotònic o estàtic.

- Exercici isotònic o dinàmic. És aquell que es produeix quan el múscul escurça la seva longitud a l'aplicar la força contra una resistència produint-se moviment. Per les seves característiques solen ser exercicis prolongats que es realitzen amb consum d'oxigen, pel que també s'anomenen aeròbics.
- Exercici isomètric o estàtic. Aquest no venç la resistència i, per tant, no es produeix moviment articular. Són exercicis intensos i no solen ser molt prolongats amb una utilització escassa d'oxigen, pel que són de predomini anaeròbic.

En la majoria d'activitats físiques s'engloben tant exercicis dinàmics com estàtics i la seva classificació es realitza en funció del tipus de contracció predominant.

1.8 Exercici físic en la malaltia coronària

L'exercici físic és el pilar fonamental dels PRC. No obstant això, molts pacients afectes de cardiopatia isquèmica no es beneficien d'un programa d'exercici estructurat, una intervenció terapèutica àmpliament disponible, econòmica i amb reduccions del risc relatiu que rivalitzen o superen els aconseguits amb els fàrmacs utilitzats per la prevenció secundària.

Estudis recents confirmen que entre els anys 1980 i 2000, la mortalitat per malaltia coronària es va reduir en més d'un 40%. Aquesta disminució de la mortalitat als Estats Units es va atribuir a la disminució en els principals factors de risc cardiovasculars, així com en la millora del tractament farmacològic. Tot i aquesta millora, alguns estudis conclouen que només un 5% d'aquesta reducció en la mortalitat podria atribuir-se a la revascularització coronària^{35,36}.

L'activitat física regular i l'entrenament aeròbic estan relacionats amb una reducció del risc d'esdeveniments coronaris mortals i no mortals en individus sans, amb factors de risc coronaris i en pacients cardíopates en un ampli rang d'edat. Un estil de vida sedentari és un dels principals factors de risc per malalties cardiovasculars.

L'activitat física regular d'intensitat moderada-vigorosa ha demostrat efectes antiarterioscleròtics, antitrombòtics, antiisquèmics, antiarítmics així com un factor que produeix efectes psicològics beneficiosos³⁷. Els efectes específics antiisquèmics de l'exercici inclouen la reducció de la demanda d'oxigen miocàrdic mitjançant la disminució de la FC i la tensió arterial sistòlica (TAS) en repòs i durant qualsevol càrrega de treball submàxima, així com augmentant el període de diàstole, durant el qual predomina la perfusió coronària. Els beneficis fisiològics de l'exercici físic inclouen una millora en el flux sanguini coronari i en la funció endotelial³⁸ així com en la producció de cèl·lules progenitores endotelials i l'augment del subministrament d'òxid nítric^{39,40}. Per tant, l'exercici té efectes cardioprotectors en tot el llit arterial (taula 6).

Taula 6. Beneficis de l'exercici físic sobre la funció cardíaca.

- Augment del VO₂max
- Augment de la relació volum minut/producció diòxid carboni
- Descens nivell de catecolamines circulants
- Descens dels nivells plasmàtics dels marcadors inflamatoris
- Increment de la perfusió miocàrdica
- Millora la vasodilatació depenent de l'endoteli de les artèries coronàries

Font: Adaptat de Pleguezuelos E. Principios de Rehabilitación Cardíaca, 2010 ⁴¹

Per tots aquests motius descrits, és important incloure l'entrenament físic dins dels PRC. Els pacients inclosos en els programes són avaluats pel metge rehabilitador qui, posteriorment a una avaluació multidimensional del malalt, realitza una prescripció individualitzada de l'exercici. En aquesta prescripció s'especificarà el tipus d'exercici a realitzar, la seva intensitat, freqüència i durada.

1.9 Prescripció exercici físic

La prescripció de l'exercici físic ha de ser individualitzada i controlada per un professional mèdic. Les dosis d'exercici han de presentar uns efectes predictibles evitant els factors adversos. En la prescripció (taula 7) s'han de tenir en compte diverses variables: tipus d'exercici, intensitat, durada, freqüència, ritme de progressió i estructura de la sessió d'entrenament. La variable més important és la intensitat d'exercici sobretot pel que fa obtenir resultats positius (efectes) i negatius (esdeveniments adversos).

Segons les recomanacions actuals, l'exercici físic ha de ser prescrit de forma individualitzada després de realitzar una avaluació clínica, incloent l'estratificació de risc, característiques de conducta, objectius personals i preferències del tipus d'exercici per part del pacient. Com a consell general es recomana una durada de l'exercici de 150 minuts a la setmana que inclogui entrenament de resistència submàxim (iniciant al 50% de càrrega de treball màxima i progressant fins al 70%) i entrenament de força dues vegades a la setmana⁴².

Taula 7. Prescripció exercici físic.

Variables	Característiques
Modalitat	Entrenament resistència continuu: caminar, córrer, bicicleta, natació, remar, pujar escales, entrenament el·líptic, ball aeròbic
Durada	Mínim 20-30 minuts (preferentment 45-60 minuts)
Freqüència	La majoria de dies de la setmana (mínim 3 dies/setmana, preferentment 6-7 dies/setmana)
Intensitat	50-80% del consum pic d'oxigen, 40-60% de la FC de reserva, puntuació 10-14 escala percepció dispnea de Borg

Font: Adaptat de Piepoli MF, 2010 ⁴³

Previ a la inclusió del pacient en el PRC és de gran importància realitzar una avaluació no sols de l'aparell cardiocirculatori sinó de l'aparell locomotor, sistema neurològic i aparell respiratori del pacient atès que la presència d'alteracions en aquests sistemes i/o aparells podrien afectar la capacitat del pacient per completar les sessions del programa.

Goel i cols⁴⁴ van determinar la prevalença de problemes musculoesquelètics en els pacients que participaven en PRC observant que el 25% d'aquests manifestaven dolor musculoesquelètic. El dolor més freqüent va ser la raquiàlgia (29%), seguit de la gonàlgia (17%) i la coxàlgia (8%).

Per tant, és important valorar i tractar possibles patologies associades en el pacient amb malaltia coronària així com prescriure un exercici físic adaptat a les mateixes. És important identificar les possibles comorbilitats que puguin afectar la participació dels pacients en els programes i prescriure de forma individualitzada un entrenament físic adaptat a cada individu amb l'objectiu de millorar la participació i fomentar l'adherència als PRC.

1.10 Situació actual de la rehabilitació cardíaca a Europa

Malgrat que els PRC són una recomanació de classe I en les diferents guies de pràctica clínica, aquesta es troba enormement infrautilitzada amb una baixa derivació dels pacients als programes, ratis baixos de participació i variacions molt grans entre països. Els pacients més joves, després de presentar cirurgia de bypass coronari i amb nivells educatius alts, són els qui més se'ls aconsella participar en un PRC. Per altra banda, els pacients de més edat i amb insuficiència cardíaca són els que menys es remeten als PRC⁴⁵.

A Espanya, menys del 5% dels pacients amb un IAM recent van rebre rehabilitació cardíaca durant el 2010⁴⁶. Com a possibles raons per aquesta infrautilització podríem incloure l'escepticisme dels professionals sobre els beneficis de la rehabilitació cardíaca, la reticència a participar en classes grupals, variacions quant a la disponibilitat d'un PRC a l'àrea de referència i la manca d'accessibilitat als programes.

JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL

2. JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL

La revisió realitzada ens mostra que la malaltia cardiovascular és una malaltia crònica amb un gran impacte en la morbimortalitat, QVRS dels pacients i en la utilització de recursos sanitaris. Segons dades existents, a Espanya la incidència de l'IAM es manté estable, però s'estima que cada any aquesta augmentarà un 1,5% el nombre de casos d'infart que ingressaran en els hospitals a causa de l'envelliment de la població.

Segons les guies de pràctica clínica, la rehabilitació cardíaca és una recomanació classe I en els pacients que han presentat un IAM. Però tot i els reconeguts beneficis de la rehabilitació cardíaca, encara ara és un tractament infrautilitzat en la majoria de països d'Europa. L'exercici físic, pilar fonamental dels PRC, ha demostrat àmpliament els seus beneficis tant en individus sans com en pacients amb malaltia coronària. Tot i això encara existeix controvèrsia sobre el benefici que pot aportar la realització d'exercici físic supervisat versus no supervisat.

Donats els antecedents descrits, ens vam plantejar la realització de 2 articles originals que constitueixen el nucli de la present tesi, on s'analitzen els efectes dels programes estructurats de rehabilitació cardíaca.

HIPÒTESIS I OBJECTIUS

3. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

3.1 Article 1

Hipòtesi

Els pacients afectes d'infart de miocardi que participen en programes de rehabilitació cardíaca presenten un rati de mortalitat i de nous esdeveniments isquèmics menor que els pacients que no participen en programes de rehabilitació cardíaca.

Objectiu

Comparar els resultats clínics (mortalitat, nous esdeveniments isquèmics, control factors de risc cardiovasculars) en pacients amb un infart de miocardi recent segons la participació o no en programes de rehabilitació cardíaca.

3.2 Article 2

Hipòtesi

Els pacients afectes d'infart de miocardi que realitzen exercici físic supervisat presenten un menor rati de mortalitat i de nous esdeveniments isquèmics respecte els pacients que realitzen exercici físic no supervisat.

Objectiu

Comparar els resultats clínics (mortalitat, nous esdeveniments isquèmics, control factors de risc cardiovasculars) en pacients amb un infart de miocardi recent segons la pràctica d'exercici físic supervisat o exercici físic no supervisat.

METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

Els dos treballs presentats en aquesta tesi comparteixen la mateixa metodologia, basada en el registre FRENA (Factores de Riesgo y ENfermedad Arterial).

4.1 Disseny

El registre FRENA es va iniciar al març de 2003 amb l'objectiu de registrar de forma prospectiva el maneig clínic actual i l'evolució dels pacients estables amb malaltia arterioscleròtica als hospitals espanyols. Es tracta d'un registre multicèntric, observacional de pacients consecutius, dissenyat per recopilar i analitzar dades sobre els patrons de tractament i els resultats clínics en pacients amb malaltia coronària isquèmica, cerebrovascular i/o malaltia arterial perifèrica. Existeixen publicacions científiques recents basades en el registre FRENA⁴⁷⁻⁵⁰.

El registre FRENA es troba present en 10 hospitals espanyols, on cada professional tracta els seus pacients d'acord amb la pràctica local. És a dir, que no existeix una estandardització quant al tractament del pacient. Pel que fa a la rehabilitació cardíaca, la participació en els programes depèn de la decisió dels seus professionals. Dependrà bàsicament de la possibilitat dels professionals de remetre els pacients als PRC i de la voluntat del professional de derivar-hi els seus pacients. Els pacients que no participen en rehabilitació cardíaca reben el mateix tractament en tots els altres aspectes mèdics així com educació sanitària sobre el control dels factors de risc cardiovasculars i exercici físic. El registre FRENA és una fotografia de la realitat assistencial a l'Estat Espanyol.

4.2 Participants

Els pacients inclosos en el registre FRENA són individus afectes de malaltia simptomàtica coronària, cerebrovascular o arterial perifèrica, que hagin presentat un esdeveniment isquèmic recent (tres mesos màxim). No existeixen criteris d'exclusió.

Tots els pacients proporcionen el seu consentiment oral o per escrit de la seva participació en l'estudi, d'acord amb els requisits del comitè d'ètica corresponent a cada hospital.

En els estudis del present treball només es van incloure pacients amb un primer episodi d'IAM, presentat durant els 3 mesos previs a la inclusió en el registre.

Durant la primera visita mèdica, els pacients són classificats segons el seu grau d'activitat física en: participa en programa de rehabilitació, camina més d'una hora al dia, camina menys d'una hora al dia o no surt de casa.

Els pacients que es van incloure en l'anàlisi d'ambdós estudis es van dividir en dos grups.

Article 1.

- a) Pacients que participaven en PRC (*Rehabilitation group*). En aquest grup es van incloure aquells individus que, en la primera visita eren inclosos en un PRC.
- b) Pacients que no participaven en PRC (*No Rehabilitation group*). Es van incloure els pacients que, durant la primera visita, manifestaven que caminaven més d'una hora al dia, caminaven menys d'una hora al dia o que no sortien de casa.

Article 2.

En el segon estudi, es va definir l'exercici físic supervisat com el que està inclòs en un programa estructurat de rehabilitació cardíaca basat en les guies de pràctica clínica^{40,42,51}. Per altra banda, l'exercici físic no supervisat com l'exercici realitzat fora dels centres mèdics sense la supervisió d'un professional sanitari.

- a) Pacients que realitzaven exercici físic supervisat (*Supervised exercise group*). En aquest grup es van incloure els individus que, en la primera visita, eren inclosos en un PRC.
- b) Pacients que realitzaven exercici físic no supervisat (*Non-supervised exercise group*). Es van incloure els pacients que, durant la primera visita, manifestaven que caminaven més d'una hora al dia.

4.3 Variables

Article 1.

La variable principal va ser el rati de mortalitat i el rati de nous esdeveniments isquèmics (IAM, ictus isquèmic o amputació extremitats inferiors) en pacients amb un IAM recent d'acord amb la participació o no participació en un programa de rehabilitació cardíaca.

La variable secundària va ser la influència dels programes de rehabilitació cardíaca sobre el control dels factors de risc cardiovasculars (pes corporal, tabaquisme, consum d'alcohol, TA, nivells de colesterol).

Article 2.

La variable principal va ser el rati de mortalitat i el rati de nous esdeveniments isquèmics (IAM, ictus isquèmic o amputació extremitats inferiors) en pacients amb un IAM recent d'acord amb la pràctica d'exercici supervisat o exercici no supervisat.

La variable secundària va ser la influència dels tipus d'exercici físic sobre el control dels factors de risc cardiovasculars (pes corporal, tabaquisme, consum d'alcohol, TA, nivells de colesterol).

4.4 Definicions

L'IAM es va definir com un augment transitori de la fracció MB de la creatina quinasa o de troponina en combinació amb símptomes isquèmics i/o signes electrocardiogràfics típics (presència d'ones Q patològiques o no elevació del segment ST).

L'ictus isquèmic va ser diagnosticat si el pacient presentava clínica compatible no resolta abans de 24 hores amb una tomografia computeritzada o ressonància magnètica cerebral compatible amb una lesió isquèmica aguda.

Els pacients van ser classificats com a diabètics si existia una història clínica de diabetis o si realitzaven tractament farmacològic amb insulina o antidiabètics orals. Els pacients van ser classificats com a hipertensos si existia una història clínica d'hipertensió o estaven prenent fàrmacs antihipertensius. L'aclariment de creatinina es va calcular segons la fórmula de Cockcroft i Gault⁵².

4.5 Procediments i seguiment

Els metges responsables dels pacients són els encarregats de fer el seguiment dels pacients i assegurar el registre de les visites. Les dades recollides són enregistrades en una base de dades electrònica i centralitzades en un centre de coordinació a través d'un lloc web segur. Les identitats dels pacients són confidencials. Són identificats amb un número d'assignació pel centre coordinador, que és el responsable de tota la gestió de les dades. La qualitat de les dades es controla de forma regular, dues vegades a l'any, per detectar incoherències o errors, que són resoltes pels coordinadors locals. La qualitat de les dades també es controla amb visites als hospitals participants per comparar els registres mèdics amb les dades a la base de dades electrònica.

Durant la primera visita mèdica es realitza una història clínica detallada que inclou: antecedents patològics, hàbits tòxics i de vida, malaltia actual, exploració física, exploracions complementàries i tractament farmacològic.

Pel que fa als antecedents patològics s'especifiquen les comorbilitats: diabetis mellitus, hipertensió arterial, dislipèmia, càncer, insuficiència cardíaca i malaltia pulmonar crònica. En aquells pacients que l'esdeveniment cardiovascular que genera la inclusió en el registre no es tracta del primer episodi de malaltia arterial s'ha d'especificar la patologia i el procediment terapèutic realitzat (Annex 1).

Es registren els hàbits tòxics i de vida dels pacients: tabaquisme, consum d'alcohol, hàbits alimentaris i grau d'activitat física (Annex 2).

a) Tabaquisme

- ✓ Fumador actiu. Dosi acumulada.
- ✓ Exfumador. Especificant el temps d'evolució (<6mesos o >6mesos) i la dosi acumulada.
- ✓ No fumador.

b) Consum d'alcohol. Unitats de beguda estàndard.

c) Hàbits alimentaris

- ✓ Dieta baixa en sal
- ✓ Dieta baixa en greixos
- ✓ Dieta hipocalòrica

d) Grau d'activitat física

- ✓ No surt de casa
- ✓ Camina <1hora/dia
- ✓ Camina >1hora/dia
- ✓ Pacient entra en programa de rehabilitació

Quant a la malaltia actual es detalla la malaltia arterial presentada pel pacient així com el procediment terapèutic rebut (Annex 3).

Durant la visita inicial l'examen físic inclou: talla i pes, TAS en repòs, tensió arterial diastòlica (TAD) en repòs, pressió de puls, FC i perímetre abdominal (Annex 4).

Pel que fa a les exploracions complementàries es registra: ritme cardíac, presència d'hipertròfia ventricular esquerra, FE, estenosis de l'artèria renal i/o carotídia, índex turmell-braç i una analítica sanguínia completa (Annex 4).

Finalment, el tractament farmacològic prescrit al pacient inclou el registre del principi actiu, dosi i freqüència d'administració.

El seguiment clínic dels pacient es realitza en intervals de 4 mesos durant almenys un any. Durant les visites de seguiment, es descriuen possibles canvis en els hàbits tòxics i de vida, es realitza una exploració física, es registren els resultats de les proves de laboratori i els canvis en el tractament farmacològic. Els possibles esdeveniments isquèmics presentats pels pacients durant el seguiment també són registrats a la base de dades, on es descriu la data de presentació, el tipus d'esdeveniment i els procediments terapèutics realitzats (Annex 5). Per altra banda, també es registren els possibles efectes secundaris dels tractaments farmacològics i l'actitud terapèutica adoptada.

4.6 Anàlisi estadística

Les comparacions entre variables contínues dins de cada grup a l'inici i final del seguiment es van fer amb la prova *t de Student* per a dades aparellades. Pel que fa a les comparacions de variables categòriques es van realitzar mitjançant la prova *Chi-quadrat*.

Les taxes d'incidència (i el seu interval de confiança del 95%) es van calcular com a incidència acumulada (esdeveniments/100 pacients-any) i es van comparar utilitzant la raó de taxes.

Pel que fa al nivell de significació estadística, una $p < 0,05$ es va considerar estadísticament significativa. L'anàlisi estadística de les dades es va realitzar amb el paquet estadístic SPSS versió 17.0 per Windows i versió 20.0 per Mac (SPSS Inc, Chicago) per l'article 1 i 2 respectivament.

Article 1. L'associació entre rehabilitació cardíaca i resultats clínics es va realitzar mitjançant models de risc proporcional de *Cox*, estimat per un mètode *forward step*. Les variables que van assolir un nivell de significatiu de $< 0,1$ en l'anàlisi univariant van ser considerades per la inclusió en el model logístic de regressió.

Article 2. En el segon treball, amb l'objectiu d'obtenir dos grups homogenis es va utilitzar una anàlisi de propensió (*propensity analysis*). Aquesta anàlisi estadística s'ha utilitzat per reduir el biaix en els estudis observacionals en molts àmbits de la medicina. Rosenbaum i Rubin van desenvolupar el concepte de puntuació de propensió (*propensity score*) com una manera de reduir el biaix de selecció i confusió dels estudis de cohorts⁵³. Freqüentment el terme *propensity score* s'ha traduït com índex de propensió, però seria més adequat definir-lo com la probabilitat condicionada de rebre un tractament, donada la resta de covariables. L'objectiu és reduir la informació d'un ampli conjunt de variables confusores en una única variable, de manera que puguem estratificar la nostra població en base a aquesta variable i així controlar totes les variables

confusores. Per tant, els individus dins de cada grup són homogenis respecte a la resta de característiques mesurades. En resum, la puntuació de propensió és una mesura de la probabilitat que una persona s'hauria tractat en base només de les seves puntuacions de covariança. És la probabilitat que un individu s'inclogui en el “grup intervenció” ateses les seves característiques basals^{54,55}.

L'anàlisi de propensió es va dur a terme utilitzant un model de regressió logística per la pràctica d'exercici supervisat versus no supervisat, incloent variables com el sexe del pacient, l'edat, el pes corporal, la presentació clínica de l'IAM (IAMEST davant IAMSEST), i els factors de risc cardiovasculars relacionats. Les variables obtingudes durant el seguiment, i que no es trobaven disponibles en la visita inicial, no es van incloure com a possibles predictors de resultats. L'objectiu, en aquest cas, va ser trobar parelles de pacients que van realitzar exercici físic supervisat o no supervisat que compartissin propensions similars.

RESULTATS

5. RESULTATS

Publicacions presentades com a part d'aquesta tesi doctoral.

Article 1

Coll-Fernández R, Coll R, Pascual T, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Sahuquillo JC, Manzano L, Aguilar E, Alcalá-Pedrajas JN, Álvarez LR, García-Díaz AM, Mujal A, Yeste M, Monreal M. Cardiac Rehabilitation and outcome in stable outpatients with recent myocardial infarction. Arch Phys Med Rehabil 2014; 95: 322-329.

Article 2

Coll-Fernández R, Coll R, Muñoz-Torrero JF, Aguilar E, Ramón Álvarez L, Sahuquillo JC, Yeste M, Jiménez PE, Mujal A, Monreal M. Supervised versus non-supervised exercise in patients with recent myocardial infarction. A propensity analysis. Eur J Prev Cardiol. Epub ahead of print 25 October 2015. DOI: 10.1177/2047487315578443

ORIGINAL ARTICLE

Cardiac Rehabilitation and Outcome in Stable Outpatients With Recent Myocardial Infarction



Roser Coll-Fernández, MD,^a Ramon Coll, MD, PhD,^{b,c,*} Teresa Pascual, MD,^{b,*} J. Francisco Sánchez Muñoz-Torrero, MD, PhD,^{e,*} Joan Carles Sahuquillo, MD, PhD,^{f,*} Luis Manzano, MD, PhD,^{g,*} Eduardo Aguilar, MD,^{h,*} José N. Alcalá-Pedrajas, MD,^{i,*} Lorenzo Ramón Álvarez, MD, PhD,^{j,*} Ana María García-Díaz, MD,^{k,*} Abel Mujal, MD,^{l,*} Montserrat Yeste, MD,^{m,*} Manuel Monreal, MD, PhD^{c,d,*}

From the ^aDepartment of Physical Medicine and Rehabilitation, Parc Taulí Sabadell, Hospital Universitari, Sabadell; ^bDepartment of Physical Medicine and Rehabilitation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; ^cUniversitat Autònoma de Barcelona, Barcelona; ^dDepartment of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; ^eDepartment of Internal Medicine, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ^fDepartment of Internal Medicine, Hospital Municipal de Badalona, Badalona, Barcelona; ^gDepartment of Internal Medicine, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ^hDepartment of Internal Medicine, Hospital de Alcañiz, Alcañiz, Teruel; ⁱDepartment of Internal Medicine, Hospital Comarcal Valle de los Pedroches, Pozoblanco, Córdoba; ^jDepartment of Vascular Surgery, Consorci Sanitari de Terrassa.-Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona; ^kPrimary Healthcare, Àrea Bàsica de Salut Gaudi, Barcelona; ^lDepartment of Internal Medicine, Parc Taulí Sabadell, Hospital Universitari, Sabadell; ^mDepartment of Angiology and Vascular Surgery, Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain.

Abstract

Objective: To compare the mortality rate and the rate of subsequent ischemic events (myocardial infarction [MI], ischemic stroke, or limb amputation) in patients with recent MI according to the use of cardiac rehabilitation or no rehabilitation.

Design: Longitudinal observational study.

Setting: Ongoing registry of outpatients.

Participants: Patients (N=1043) with recent acute MI were recruited; of these, 521 (50%) participated in cardiac rehabilitation.

Interventions: Not applicable.

Main Outcome Measures: Subsequent ischemic events and mortality rates were registered.

Results: Over a mean follow-up of 18 months, 50 patients (4.8%) died and 49 (4.7%) developed 52 subsequent ischemic events (MI: n=43, ischemic stroke: n=6, limb amputation: n=3). Both the mortality rate (.16 vs 5.57 deaths per 100 patient-years; rate ratio=.03; 95% confidence interval [CI], 0.0–0.1) and the rate of subsequent ischemic events (1.65 vs 4.54 events per 100 patient-years; rate ratio=0.4; 95% CI, 0.2–0.7) were significantly lower in cardiac rehabilitation participants than in nonparticipants. Multivariate analysis confirmed that patients in cardiac rehabilitation had a significantly lower risk of death (hazard ratio=.08; 95% CI, .01–.63; *P*=.016) and a nonsignificant lower risk of subsequent ischemic events (hazard ratio=.65; 95% CI, .30–1.42).

Conclusions: The use of cardiac rehabilitation in patients with recent MI was independently associated with a significant decrease in the mortality rate and a nonsignificant decrease in the rate of subsequent ischemic events.

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2014;95:322-9

© 2014 by the American Congress of Rehabilitation Medicine

* Members of the Risk Factors and Arterial Disease (FRENA) Group.

No commercial party having a direct financial interest in the results of the research supporting this article has or will confer a benefit on the authors or on any organization with which the authors are associated.

The use of cardiac rehabilitation programs in patients with myocardial infarction (MI) has gradually changed in recent years from exercise intervention into a comprehensive program, including smoking cessation, diet modification, control of cardiovascular risk

factors, and behavioral interventions aimed at changing exercise, psychological stress, and vocational components of lifestyle habits.¹⁻⁷ A number of studies have shown that the use of medium- to long-term exercise-based cardiac rehabilitation is effective in reducing mortality and seems to reduce hospital admissions in patients with coronary artery disease.⁸⁻¹⁰ The overall objective of cardiac rehabilitation and secondary prevention is to reduce the risk of major coronary events and deaths in patients with MI and thereby reduce premature disability and mortality, prolong survival, and improve quality of life.¹¹ Cardiac rehabilitation is a cost-effective intervention after an acute MI, and it improves prognosis by reducing recurrent hospitalization and health care costs while prolonging life.^{3,12}

However, cardiac rehabilitation appears to be vastly underused with poor referral, low participation rates, and large variations among countries.^{13,14} In Spain, <5% of patients with recent MI received cardiac rehabilitation in 2010.¹⁵ Possible reasons for this underuse include physicians' skepticism over its benefits, variations in access to cardiac rehabilitation programs in different parts of the country, and preference for exercise at home. In the current study, we aimed to compare the outcome in patients with a recent MI according to the use of cardiac rehabilitation or no rehabilitation. However, because any influence of cardiac rehabilitation on outcome might be biased by the relative influence of potentially confounding covariates (ie, current smoking habit, body weight, tight control of blood pressure levels, serum glucose or cholesterol levels, renal function, or concomitant medications), we considered all these variables and performed a multivariate analysis to identify whether cardiac rehabilitation independently influences outcome.

Methods

Study design

This is a prospective observational study of 1043 patients included in the Risk Factors and Arterial Disease (FRENA) registry that aimed to compare the outcome in patients with a recent MI according to the use of cardiac rehabilitation or no rehabilitation. FRENA was initiated in March 2003 to prospectively record the current clinical management and outcome of stable outpatients with atherosclerotic disease in Spanish hospitals.¹⁶⁻¹⁸ It is an ongoing, multicenter, observational registry of consecutive patients designed to gather and analyze data on treatment patterns and outcomes in patients with symptomatic ischemic disease of the heart, brain, and/or major peripheral arteries.

At baseline, data on demographics, cardiovascular risk factors, comorbidities, and drug therapy were collected. Clinicians at 10 FRENA-enrolling sites managed their patients according to local practice (ie, there was no standardization of treatment). Similarly, patients were enrolled in cardiac rehabilitation or no rehabilitation according to the decision of their physicians. The cardiac rehabilitation program (phase 2) was based on clinical practice guidelines,²⁻⁴ but there was no standardized protocol for all hospitals. Patients who did not participate in cardiac rehabilitation

Table 1 Clinical characteristics and therapeutic strategies according to the use of rehabilitation or no rehabilitation

Characteristic	Cardiac	No	P
	Rehabilitation (n = 521)	Rehabilitation (n = 522)	
Clinical characteristics			
Age (y)	56.0±10.0	67.0±13.0	<.001
Sex (men)	470 (90.0)	372 (71.0)	<.001
Body mass index (kg/m ²)	28.0±4.0	29.0±10.0	.043
Cardiovascular risk factors			
Hypertension	235 (45.0)	364 (70.0)	<.001
Diabetes	128 (25.0)	204 (39.0)	<.001
Hyperlipidemia	171 (33.0)	207 (40.0)	.018
Never smoked	129 (25.0)	245 (47.0)	<.001
Past smoker (>6mo)	110 (21.0)	99 (19.0)	.386
Past smoker (<6mo)	218 (42.0)	73 (14.0)	<.001
Current smokers	64 (12.0)	105 (20.0)	<.001
Alcohol intake	208 (40.0)	153 (29.0)	<.001
Underlying diseases			
Cancer	19 (3.6)	24 (4.6)	.440
Chronic lung disease	55 (11.0)	50 (9.6)	.600
MI characteristics			
STEMI	382 (73.0)	240 (46.0)	<.001
Interventions			
Angioplasty	348 (67.0)	206 (40.0)	<.001
Stenting	353 (68.0)	249 (48.0)	<.001
Bypass	7 (1.3)	34 (6.5)	<.001
Any of the above	381 (73.0)	314 (60.0)	<.001
Physical examination			
Atrial fibrillation	4 (0.8)	29 (5.6)	<.001
Mean SBP levels (mmHg)	122.0±13.0	132.0±16.0	<.001
Mean laboratory levels			
Total cholesterol (mg/dL)	169.0±29.0	174.0±39.0	.010
HDL cholesterol (mg/dL)	42.0±12.0	47.0±12.0	<.001
LDL cholesterol (mg/dL)	104.0±29.0	103.0±34.0	.463
Triglycerides (mg/dL)	134.0±64.0	128.0±76.0	.187
Glucose (mg/dL)	117.0±34.0	120.0±47.0	.263
Creatinine clearance (mL/min)	91.7±27.9	68.1±36.2	<.001
Drugs			
Diuretics	30 (5.8)	182 (35.0)	<.001
Beta blockers	464 (89.0)	407 (78.0)	<.001
ACE inhibitors	289 (56.0)	288 (55.0)	.923
Angiotensin-II antagonists	14 (2.7)	142 (27.0)	<.001
Antiplatelets	516 (99.0)	494 (95.0)	<.001
Acetylsalicylic acid	496 (95.0)	446 (85.0)	<.001
Clopidogrel	406 (78.0)	329 (63.0)	<.001
Anticoagulants	29 (5.6)	72 (14.0)	<.001
Statins	464 (89.0)	454 (87.0)	.300
Insulin	34 (6.5)	79 (15.0)	<.001
Oral antidiabetics	67 (13.0)	147 (28.0)	<.001
Proton pump inhibitors	154 (30.0)	262 (50.0)	<.001

NOTE. Values are mean ± SD, n (%), or as otherwise indicated. Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

List of abbreviations:

CI confidence interval
FRENA Risk Factors and Arterial Disease
MI myocardial infarction

had similar care in all other aspects and received advice on the control of risk factors and physical activity counseling, and periodically attended routine outpatient follow-up.

Table 2 Variations in some measurements over time according to the use of rehabilitation or no rehabilitation

Variable	Rehabilitation (n=521)	No Rehabilitation (n=522)	P
Duration of follow-up (mo)	15.0±5.0	23.0±26.0	<.001
Clinical characteristics			
BMI, baseline	27.6±3.8	28.5±9.7	.043
BMI, last visit	28.2±4.0	28.1±5.8	.872
Lifestyle habits			
Current smoking, baseline	64 (12.0)	105 (20.0)	.001
Current smoking, last visit	15 (2.9)	6 (1.1)	.047
Alcohol intake, baseline	208 (40.0)	153 (29.0)	<.001
Alcohol intake, last visit	47 (9.0)	28 (5.4)	.022
Physical examination			
SBP levels, baseline	118.0±19.0	133.0±23.0	<.001
SBP levels, last visit	125.0±17.0	132.0±18.0	<.001
Blood tests			
Total cholesterol (mg/dL), baseline	182.0±43.0	188.0±56.0	.099
Total cholesterol (mg/dL), last visit	161.0±34.0	168.0±37.0	.002
LDL cholesterol (mg/dL), baseline	118.0±36.0	119.0±51.0	.743
LDL cholesterol (mg/dL), last visit	97.0±32.0	95.0±31.0	.484
HDL cholesterol (mg/dL), baseline	40.0±15.0	44.0±13.0	<.001
HDL cholesterol (mg/dL), last visit	43.0±13.0	49.0±14.0	<.001
Triglycerides (mg/dL), baseline	139.0±82.0	145.0±105.0	.358
Triglycerides (mg/dL), last visit	131.0±74.0	123.0±81.0	.074

NOTE. Values are mean ± SD, n (%), or as otherwise indicated.

Abbreviations: BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure.

Participants

Participating hospitals in the FRENA registry prospectively enrolled consecutive outpatients with symptomatic coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. There were no exclusion criteria. Physicians were allowed to use any and all appropriate medications, as dictated by their usual clinical practice patterns. For this study, only patients with a first episode of acute MI occurring <3 months prior to enrollment were considered. All patients provided oral or written consent to their participation in the study according to the requirements of the ethics committee within each hospital.

Primary endpoints and definitions

The primary outcome was to compare the mortality rate and the rate of subsequent ischemic events in patients with a recent MI according to the use of cardiac rehabilitation or no rehabilitation. The secondary outcome was to compare the influence of cardiac

rehabilitation on the control of cardiovascular risk factors compared with no rehabilitation.

MI was defined as a transient increase of creatine kinase MB fraction or troponin in combination with ischemic symptoms and/or typical electrocardiogram signs (development of pathologic Q-waves or non ST-segment elevation).¹⁹ Ischemic stroke was diagnosed if the patient had an appropriate clinical event and had a brain computed tomography or magnetic resonance imaging that showed a compatible low-density lesion. Patients were classified as having diabetes if there was a clinical history of diabetes or they were taking insulin or oral antidiabetic agents. Patients were classified as having hypertension if there was a clinical history of hypertension or they were taking antihypertensive medications. Creatinine clearance was calculated according to the Cockcroft and Gault formula.²⁰

Procedure

Attending physicians ensured that eligible patients were consecutively enrolled. Data were recorded on a computer-based case

Table 3 Clinical outcome according to the use of rehabilitation or no rehabilitation

Clinical Outcome	Cardiac Rehabilitation (n=521)	No Rehabilitation (n=522)	Rate Ratio (95% CI)	P
Follow-up (y)	613	880		
MI	1.65 (.84–2.94)	3.82 (2.68–5.31)	.40 (.20–0.8)	.015
Ischemic stroke	0.16 (.01–0.80)	0.57 (0.21–1.27)	.30 (.01–2.1)	.257
Limb amputation	0	3.41 (0.87–9.28)	.00 (.00–2.5)	.208
Any of above	1.65 (.84–2.94)	4.54 (3.27–6.14)	.40 (.20–0.7)	.002
Death	0.16 (.01–0.80)	5.57 (4.17–7.30)	.03 (.00–0.1)	<.001

NOTE. Results expressed as number per events per 100 patient-years.

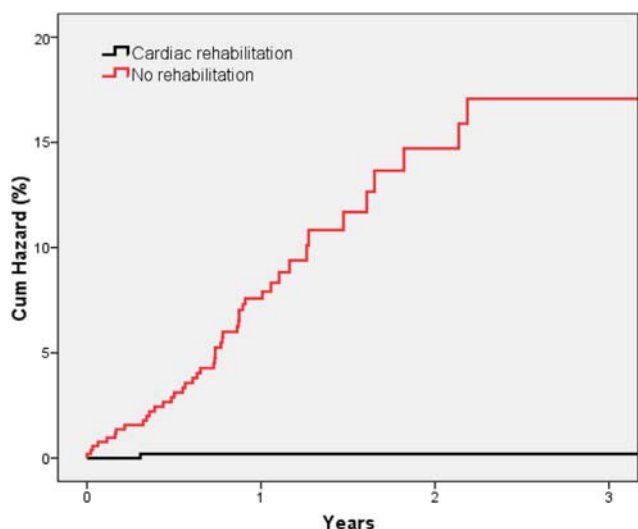


Fig 1 Cumulative incidence of all-cause death according to the use of cardiac rehabilitation or no rehabilitation. Abbreviation: Cum, cumulative.

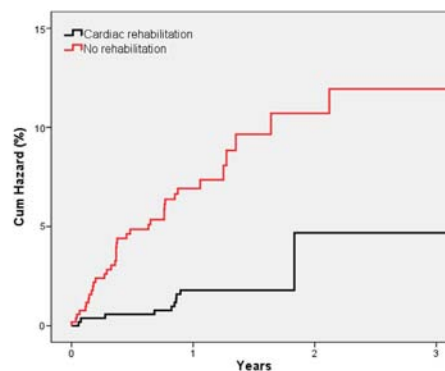
report form at each participating hospital and submitted to a centralized coordinating center through a secure website. Patient identities remained confidential, and patients were identified by a unique number assigned by the study coordinating center, which was responsible for all data management. Data quality was regularly monitored and documented electronically to detect inconsistencies or errors, which were resolved by the local coordinators. Data quality was also monitored by periodic visits to participating hospitals by contract research organizations that compared the medical records with the data in the web. A full data audit was performed at periodic intervals.

Follow-up

A detailed clinical history was performed on all patients at study entry (<3mo after MI). Comorbid conditions were characterized, including a history of coronary artery disease, cerebrovascular disease or peripheral arterial disease, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, chronic lung disease, cancer, smoking status, alcohol consumption, physical exercise, and dietary habits. Physical examination was then performed consisting of weight, height, heart rate, and blood pressure on standard conditions, after 5 minutes of rest. An electrocardiogram was also recorded. After the initial visit, follow-up data were collected from participants at 4-month intervals. At these visits, medical history and data from physical examination were recorded, with special attention to cardiovascular risk factors; laboratory tests; lifestyle habits; the type, dose, and duration of treatment received; and clinical outcome.

Statistical analysis

Categorical variables were compared using the chi-square test (2-sided). Hazard ratios and corresponding 95% confidence intervals (CIs) were calculated, and $P < .05$ was considered to be statistically significant. Incidence rates were calculated as cumulative incidence (events/100 patient-years) and compared using the rate ratio.²¹ The association between cardiac rehabilitation and outcome was assessed using the Cox proportional hazards



	Months	6	9	12	18	24	30	36
Cardiac rehabilitation	Patients at risk	505	501	321	58	24	9	7
	Events	3 (0.58%)	5 (0.97%)	9 (1.77%)	9 (1.77%)	10 (4.50%)	10 (4.50%)	10 (4.50%)
No rehabilitation	Patients at risk	424	387	260	106	86	70	61
	Events	23 (4.74%)	29 (6.18%)	32 (7.06%)	35 (9.12%)	36 (10.9%)	37 (11.1%)	37 (11.1%)

Fig 2 Cumulative incidence of subsequent ischemic events according to the use of cardiac rehabilitation or no rehabilitation. Abbreviation: Cum, cumulative.

regression model, estimated by a forward step method. All variables achieving a significance level of ≤ 0.1 in univariate analysis were considered for inclusion in the logistic regression model. Statistical analyses were conducted with SPSS 17.0 for Windows.⁴

Results

As of August 2012, 1043 patients with recent MI were recruited in the FRENA registry. Of these, 521 (50%) participated in cardiac rehabilitation programs and 522 did not participate in cardiac rehabilitation programs. Patients in cardiac rehabilitation were 11 years younger, more likely men, current smokers, consumed more alcohol, and less likely had arterial hypertension, diabetes, or hyperlipidemia than those with no rehabilitation (table 1). For the MI characteristics, patients in cardiac rehabilitation more likely had suffered ST-segment elevation MI and underwent angioplasty or stenting, but less likely underwent bypass surgery. Also, they less likely presented with atrial fibrillation, and their mean systolic blood pressure levels were lower compared with patients with no rehabilitation. Finally, patients in cardiac rehabilitation more likely received beta blockers or antiplatelets and less likely received diuretics, angiotensin-II antagonists, anticoagulants, insulin, oral antidiabetics, or proton pump inhibitors than those with no rehabilitation.

During follow-up, patients in both subgroups experienced similar changes in smoking habit; alcohol intake; total, low-density lipoprotein, and high-density lipoprotein cholesterol levels; and triglycerides levels, but those in cardiac rehabilitation gained some weight and increased their systolic blood pressure levels (table 2).

Over a mean follow-up of 18 months, 50 patients (4.8%) died and 49 (4.7%) developed subsequent ischemic events (MI: n=43, stroke: n=6, limb amputation: n=3). The mortality rate was significantly lower in patients in cardiac rehabilitation (0.16 vs 5.57 deaths per 100 patient-years; rate ratio=.03; 95% CI, 0.0–0.1) than in those with no rehabilitation (table 3 and fig 1). Only 1 patient in cardiac rehabilitation died compared to 49

Table 4 Risk factors for mortality and the incidence of subsequent ischemic events

Characteristic	Death	No Death	Subsequent Events	No Subsequent Events
Clinical characteristics	50	993	49	994
Age <70y	11 (22)*	792 (80.0)	19 (39.0)*	784 (79.0)
Sex (men)	29 (58)*	813 (82.0)	34 (69.0)†	808 (81.0)
Body mass index ≥30	7 (16)	263 (28.0)	10 (24.0)	260 (27.0)
MI characteristics				
STEMI	18 (36)*	604 (61.0)	20 (41.0)‡	602 (61.0)
Angioplasty	7 (14)*	547 (55.0)	17 (35.0)†	537 (54.0)
Stenting	10 (20)*	592 (60.0)	18 (37.0)†	584 (59.0)
Bypass	6 (12)†	35 (3.5)	5 (10.0)‡	36 (3.6)
Underlying diseases				
Cancer	7 (14)*	36 (3.6)	4 (8.2)	39 (3.9)
Chronic lung disease	12 (24)†	93 (9.4)	9 (18.0)‡	96 (9.7)
Chronic heart disease	14 (28)*	33 (3.3)	7 (14.0)†	40 (4.0)
Hypertension	35 (70)	564 (57.0)	34 (69.0)	565 (57.0)
Diabetes	30 (60)*	302 (30.0)	27 (55.0)*	305 (31.0)
Smoking habit				
Current smokers	6 (12)	163 (16.0)	4 (8.2)	165 (17.0)
Physical examination				
Atrial fibrillation	7 (14)*	26 (2.6)	4 (8.2)‡	29 (2.9)
Mean SBP levels ≥140mmHg	15 (30)	187 (19.0)	16 (33.0)†	186 (19.0)
Physical activity				
Cardiac rehabilitation	1 (2)†	520 (52.0)	10 (20.0)†	511 (51.0)
No rehabilitation	49 (98)	473 (48.0)	39 (80.0)	483 (49.0)
Laboratory levels at baseline				
CrCl <60mL/min	39 (78)*	232 (23.0)	36 (74.0)*	235 (24.0)
Total cholesterol ≥175mg/dL	22 (47)	420 (43.0)	16 (35.0)	426 (44.0)
LDL cholesterol ≥100mg/dL	20 (44)	477 (50.0)	20 (44.0)	477 (50.0)
HDL cholesterol <40mg/dL	20 (46)	395 (42.0)	20 (44.0)	395 (42.0)
Triglycerides ≥150mg/dL	10 (22)	250 (26.0)	12 (26.0)	248 (26.0)
Drugs				
Antiplatelets	42 (84)*	968 (98.0)	45 (92.0)‡	965 (97.0)
Anticoagulants	13 (26)*	88 (8.9)	11 (22.0)†	90 (9.1)
Diuretics	32 (64)*	180 (18.0)	23 (47.0)*	189 (19.0)
Beta blockers	30 (60)*	841 (85.0)	34 (69.0)†	837 (84.0)
Nitrates	29 (58)*	267 (27.0)	29 (59.0)*	267 (27.0)
ACE inhibitors	25 (50)	552 (56.0)	23 (47.0)	554 (56.0)
Angiotensin-II antagonists	16 (32)†	140 (14.0)	11 (22.0)	145 (15.0)
Calcium antagonists	13 (26)†	129 (13.0)	14 (29.0)†	128 (13.0)
Statins	36 (72)*	882 (89.0)	39 (80.0)	879 (88.0)
Proton pump inhibitors	34 (68)*	382 (39.0)	27 (55.0)‡	389 (39.0)
Insulin	13 (26)*	100 (10.0)	15 (31.0)*	98 (9.9)
Oral antidiabetics	15 (30)	199 (20.0)	11 (22.0)	203 (20.0)

NOTE. Values are based on a univariate analysis. Values are n (%).

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; CrCl, creatinine clearance; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

* Comparisons between patients with or without events: $P < .001$.

† Comparisons between patients with or without events: $P < .01$.

‡ Comparisons between patients with or without events: $P < .05$.

patients with no rehabilitation. The rate of subsequent ischemic events was also lower in patients in cardiac rehabilitation (1.65 vs 4.54 events per 100 patient-years; rate ratio=0.4; 95% CI, 0.2–0.7) than in those with no rehabilitation. Ten patients in cardiac rehabilitation developed subsequent MI and 1 patient had an ischemic stroke; among those with no rehabilitation, 33 patients had an MI, 5 had an ischemic stroke, and 3 underwent limb amputation. This worse outcome in patients with no rehabilitation was evident from the beginning (fig 2).

Patients who subsequently died were older, more likely women, less likely had suffered ST-segment elevation myocardial infarction, less likely underwent angioplasty or stenting, had more comorbidities, and less likely received therapy with antiplatelets, beta blockers, or statins, but more likely received anticoagulants, diuretics, nitrates, angiotensin-II antagonists, calcium antagonists, proton-pump inhibitors, or insulin compared with those who did not die (table 4). Multivariate analysis confirmed that the risk for death in patients in cardiac rehabilitation was significantly lower

Table 5 Multivariate analysis

Characteristic	Death		Subsequent Events	
	Hazard Ratio (95% CI)	<i>P</i>	Hazard Ratio (95% CI)	<i>P</i>
MI characteristics				
STEMI	0.57 (0.31–1.03)	.065	0.62 (0.34–1.12)	.116
Stenting	0.34 (0.16–0.69)	.003	NA	NA
Underlying diseases				
Cancer	5.70 (2.44–13.30)	<.001	NA	NA
Chronic lung disease	2.50 (1.25–4.99)	.009	1.94 (0.94–4.01)	.075
Chronic heart disease	1.96 (1.01–3.79)	.047	NA	NA
Diabetes	1.78 (0.98–3.24)	.059	1.93 (1.09–3.42)	.024
Physical activity				
Cardiac rehabilitation	0.08 (0.01–0.63)	.016	0.65 (0.30–1.42)	.280
Laboratory levels at baseline				
CrCl <60mL/min	3.42 (1.67–7.00)	.001	6.00 (3.11–11.6)	<.001
Drugs				
Antiplatelets	0.31 (0.14–0.70)	.005	NA	NA
Statins	0.39 (0.20–0.74)	.004	NA	NA
Nitrates	NA	NA	2.60 (1.45–4.67)	.001

Abbreviations: CrCl, creatinine clearance; NA, not applicable; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

(hazard ratio = .08; 95% CI, .01–.63; *P* = .016) than in those who did not participate in cardiac rehabilitation. The rate of subsequent ischemic events was nonsignificantly lower (hazard ratio = .65; 95% CI, .30–1.42) (table 5).

Discussion

Our study revealed that stable outpatients with recent MI receiving cardiac rehabilitation programs had a lower mortality rate than those patients with no rehabilitation, and this better outcome persisted after adjusting for potential confounders. A number of observational studies has previously found a similar benefit in patients receiving cardiac rehabilitation^{10,22–24}; however, a recent randomized trial failed to find any effect on mortality or cardiac morbidity from comprehensive rehabilitation after MI.²⁵ The authors suggested that any difference might be explained because prior studies were performed before the implementation of percutaneous interventions and modern drugs. However, our data do not support this hypothesis because in our series over 50% of patients underwent percutaneous interventions, over 80% received beta blockers, over 85% received statins, and over 95% received antiplatelet drugs.

Patients with MI are at increased risk for subsequent ischemic events (ie, MI, ischemic stroke, or critical limb ischemia) compared with those without recent MI.²⁶ A recent Cochrane review⁸ found that exercise-based cardiac rehabilitation was effective in reducing mortality and hospital readmissions, but not MI or revascularization. We found a significantly lower rate of subsequent ischemic events in patients participating in cardiac rehabilitation, but any difference disappeared on multivariate analysis. Thus, we cannot conclude that cardiac rehabilitation has any influence on the risk of subsequent ischemic events.

Changes in several risk factors for atherosclerosis may influence the outcome after an MI episode.^{7,27} We failed to find a better influence on body weight, life-style habits, systolic blood pressure levels, or cholesterol levels in patients using cardiac rehabilitation than in those with no rehabilitation. Thus, any beneficial effect of cardiac rehabilitation on outcome should be attributed to the

influence of supervised physical exercise included in comprehensive cardiac rehabilitation programs. In healthy subjects and in patients with coronary artery disease, Myers et al²⁸ found a strong reduction in mortality with increased physical fitness. Exercise training results in an increased delivery of blood to myocardial regions in need²⁹; regular physical exercise was associated with reduced levels of several inflammatory markers (high sensitivity C-reactive protein levels and interleukin-6 levels) and ischemic events in patients with stable coronary artery disease.³⁰

The FRENA registry provides insights into the natural history of artery disease with an unselected patient population in contrast with the rigorously controlled conditions of randomized controlled studies. It can, therefore, help to identify factors associated with better or worse outcomes and provide feedback from real-world clinical situations, which may be valuable when designing new randomized controlled studies.

Study limitations

However, this study has some limitations. First, patients were enrolled in cardiac rehabilitation or no rehabilitation according to the decision of their physicians, and we cannot rule out some bias in selecting patients. Second, cardiac rehabilitation programs are based on clinical practice guidelines, but there is not a standardized protocol for all participating hospitals. Third, there is a lack of information on how many patients were initially considered for inclusion but were actually excluded. Fourth, patients were recruited from medical centers that provide specialty care for patients with arterial disease, and they are likely not representative of all patients with recent MI, such as those primarily managed in primary care. Finally, a number of baseline differences existed between both groups of patients. Patients in cardiac rehabilitation were younger, more likely men, current smokers, consumed more alcohol, and less likely had arterial hypertension, diabetes, or hyperlipidemia than those with no rehabilitation. For the MI characteristics, patients in cardiac rehabilitation more likely had suffered ST-segment elevation MI and underwent angioplasty or

stenting, but less likely underwent bypass surgery. Also, they less likely presented with atrial fibrillation, and their mean systolic blood pressure levels were lower. Finally, patients in rehabilitation more likely received beta blockers or antiplatelets, and less likely received diuretics, angiotensin-II antagonists, anticoagulants, insulin, oral antidiabetics, or proton pump inhibitors. Many of these differences may have influenced the outcome.^{10,31} This is the reason why we performed a multivariate analysis, trying to identify independent predictors of outcome. The strengths of the study are that the FRENA registry reflects usual clinical practice and the real-world clinical situation in a southern European country.

Conclusions

Our data confirm that patients with recent MI participating in cardiac rehabilitation had a significant decrease in mortality and a nonsignificant decrease in the risk for subsequent ischemic events compared with patients with no rehabilitation. There were no differences among subgroups in the reduction of smoking habit, alcohol drinking, or cholesterol levels.

Supplier

a. SPSS Inc, 233 S Wacker Dr, 11th Fl, Chicago, IL 60606.

Corresponding author

Roser Coll-Fernández, MD, Dept of Physical Medicine and Rehabilitation, Parc Taulí Sabadell, Hospital Universitari, Plaça del Parc Taulí s/n, 08208 Sabadell (Barcelona), Spain. *E-mail address:* coll.rosar@gmail.com.

Acknowledgments

We thank S & H Medical Science Service for their quality control and logistic and administrative support. We thank Salvador Ortíz, PhD, professor at Universidad Autónoma de Madrid and statistical advisor at S & H Medical Science Service, for the statistical analysis of the data presented in this article.

References

- Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001;345:892-902.
- Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007;115:2675-82.
- Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1-17.
- Leon AS, Franklin BA, Costa F, 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;111:369-76.
- Braveman DL. Cardiac rehabilitation: a contemporary review. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90:599-611.
- Bartels MN, Whiteson JH, Alba AS, Kim H. Cardiopulmonary rehabilitation and cancer rehabilitation. 1. Cardiac rehabilitation review. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87(3 Suppl 1):46-56.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
- Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD001800.
- Witt BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
- 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;123:2344-52.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):1-113.
- Papadakis S, Reid RD, Coyle D, Beaton L, Angus D, Oldridge N. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation program delivery models in patients at varying cardiac risk, reason for referral, and sex. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:347-53.
- Suaya JA, Shepard DS, Normand SL, Ades PA, Protas J, Stason WB. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation* 2007;116:1653-62.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D; on behalf of EUROASPIRE Study Group. Use and effects of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:817-26.
- Pleguezuelos E, Miranda G, Gomez A, Capellas L. Cardiac rehabilitation in Spain. SORECAR survey (editorial). *Rehabilitación (Madr)* 2010;44:2-7.
- Barba R, Bisbe J, Pedrajas JN, et al. Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: findings from the FRENA Registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;17:456-63.
- Alvarez LR, Balibrea JM, Surinách JM, et al. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:486-95.
- Aguilar E, García-Díaz AM, Sánchez Muñoz-Torrero JF, et al. Clinical outcome of stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease, and atrial fibrillation. *Thromb Res* 2012;130:390-5.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e179-347.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.

21. Martin DO, Austin H. Exact estimates for a rate ratio. *Epidemiology* 1996;7:29-33.
22. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234-44.
23. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260:945-50.
24. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-92.
25. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2012;98:637-44.
26. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005;143:785-92.
27. Wenger NK. Current status of cardiac rehabilitation. *JACC* 2008;51:1619-31.
28. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
29. Uhlemann M, Adams V, Lenk K, et al. Impact of different exercise training modalities on the coronary collateral circulation and plaque composition in patients with significant coronary artery disease (EXCITE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012;13:167-75.
30. Walther C, Möbius-Winkler S, Linke A, et al. Regular exercise training compared with percutaneous intervention leads to a reduction of inflammatory markers and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:107-12.
31. Jünger C, Rauch B, Schneider S, et al. Effect of early short-term cardiac rehabilitation after acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction on 1-year mortality. *Curr Med Res Opin* 2010;26:803-11.

Supervised versus non-supervised exercise in patients with recent myocardial infarction. A propensity analysis

European Journal of Preventive
Cardiology
0(00) 1–8
© The European Society of
Cardiology 2015
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2047487315578443
ejpc.sagepub.com



Roser Coll-Fernández^{1,2}, Ramon Coll³,
Juan F Sánchez Muñoz-Torrero⁴, Eduardo Aguilar⁵,
Lorenzo Ramón Álvarez^{2,6}, Joan Carles Sahuquillo⁷,
Montserrat Yeste⁶, Pedro Enrique Jiménez⁸, Abel Mujal⁹,
Manuel Monreal^{2,10} and the FRENA Investigators*

Abstract

Background: The influence of supervised versus non-supervised exercise training on outcome in patients with a recent myocardial infarction (MI) is controversial.

Design: Longitudinal observational study.

Methods: FRENA is an ongoing registry of stable outpatients with symptomatic coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. We compared the rate of subsequent ischaemic events (MI, ischaemic stroke or lower limb amputation) and the mortality rate in patients with recent MI, according to the use of supervised versus non-supervised exercise training. The influence of physical activity on outcomes was estimated by using propensity score method in multivariate analysis.

Results: As of February 2014, 1124 outpatients with recent MI were recruited, of whom 593 (53%) participated in a supervised exercise training programme. Over a mean follow-up of 15 months, 25 patients (3.3%) developed 26 subsequent ischaemic events – 24 MI, one stroke, one lower-limb amputation – and 12 (1.6%) died. The mortality rate (0.15 vs. 2.89 deaths per 100 patient-years; rate ratio = 0.05; 95% confidence interval, 0.01–0.39) was significantly lower in supervised exercise than in non-supervised exercise patients. On propensity score analysis, the rate of the composite outcome was significantly lower in supervised exercise patients (1.80 vs. 6.51 events per 100 patient-years; rate ratio = 0.28; 95% confidence interval, 0.12–0.64).

Conclusions: The use of supervised exercise training in patients with recent MI was associated with a significant decrease in the composite outcome of subsequent ischaemic events and death.

Keywords

Myocardial infarction, mortality, propensity score, exercise, rehabilitation

Received 25 September 2014; accepted 2 March 2015

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Hospital Universitari Parc Taulí Sabadell, Spain

²Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Spain

⁴Department of Internal Medicine, Hospital San Pedro de Alcántara, Spain

⁵Department of Internal Medicine, Hospital de Alcañiz, Spain

⁶Department of Angiology and Vascular Surgery, Hospital de Terrassa, Spain

⁷Department of Internal Medicine, Hospital Municipal de Badalona, Spain

⁸Department of Neurology, Hospital San Pedro de Alcántara, Spain

⁹Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Parc Taulí Sabadell, Spain

¹⁰Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Spain

*A full list of FRENA Investigators is given in Appendix I.

Corresponding author:

Roser Coll-Fernández, Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Universitat Autònoma de Barcelona. Plaça del Parc Taulí s/n, 08208 Sabadell, Spain.

Email: coll.rosar@gmail.com

Twitter: @RoserColl

Introduction

The use of exercise training is recognized as an essential part of the management of patients with recent myocardial infarction (MI).^{1,2} After MI, exercise training has demonstrated improvements in exercise tolerance and in outcome,³ with a significant reduction in mortality.⁴ The benefits of increasing physical activity are likely to outweigh the small risk of exercise triggering MI or sudden death.⁵ Consequently, current guidelines recommend the use of regular and moderate intensity exercise after MI, which is usually defined as 30 minutes on most days of the week.^{6,7} However, though its benefits are well known, participation in cardiac rehabilitation remains suboptimal in many countries.⁸ Hence, many patients with recent MI are only recommended non-supervised walking with more emphasis on amount than on intensity.² A number of studies compared the effects of supervised exercise versus non-supervised training programmes, and found that both programmes are equally effective in terms of clinical outcome and health-related quality of life. All these studies failed to show significant differences in outcome between the programmes for exercise capacity and control of risk factors.^{9–11} Moreover, a Cochrane review found similar economics costs.¹⁰ However, there is still controversy about which programme is better. In a recent study⁴ carried out by our group, we found that patients with recent MI participating in cardiac rehabilitation had a significant decrease in mortality and a non-significant decrease in the rate of subsequent ischaemic events compared with patients with no rehabilitation. However, in this study both groups were quite heterogeneous, since the non-rehabilitation group included patients who were not referred to cardiac rehabilitation regardless of the degree of physical activity. In the current study, we included only patients with no limitations for physical activity and used propensity score matched analysis to compare the outcome according to the use of supervised or non-supervised exercise training.

Methods

Study design

This is a prospective observational study of 752 patients included in the Factores de Riesgo y ENfermedad Arterial (FRENA) registry, which aimed to compare the outcome in patients with a recent MI according to the use of supervised or non-supervised exercise training. FRENA was initiated in March 2003 to prospectively record the current clinical management and outcome of stable outpatients with atherosclerotic disease in Spanish hospitals.^{4,12–15} It is an ongoing, multi-centre, observational registry of consecutive patients

designed to gather and analyse data on treatment patterns and outcomes in patients with symptomatic ischaemic disease of the heart, brain and/or major peripheral arteries. At baseline, data on demographics, cardiovascular risk factors, co-morbidities and drug therapy were collected. Clinicians at 10 FRENA-enrolling sites managed their patients according to local practice (i.e. there was no standardization of treatment).

Participants

Participating hospitals in the FRENA registry prospectively enrolled consecutive outpatients with symptomatic coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. There were no exclusion criteria. Physicians were allowed to use any and all appropriate medications, as dictated by their usual clinical practice patterns. Similarly, patients were enrolled on cardiac rehabilitation or no rehabilitation according to the decision of their physicians. Patients who did not participate in cardiac rehabilitation had similar care in all other aspects and received advice on the control of risk factors and physical activity counselling. During first visit, patients were classified in different groups according to their physical activity (cardiac rehabilitation, regular physical exercise and sedentary patients). For this study, physical activity was divided into supervised and non-supervised exercise. Supervised exercise was that exercise included in comprehensive rehabilitation programmes based on clinical practice guidelines (endurance and strength exercise, education sessions and psychological support). Non-supervised was the exercise performed outside medical centres, without supervision of health professionals. In summary, patients were divided into supervised exercise training group if they were included in cardiac rehabilitation programmes or non-supervised exercise training group if they declared in the initial visit to practise regular exercise (>1 h/day on 5 days/week). For this study, only patients with a first episode of acute MI occurring <3 months prior to enrolment were considered. All patients provided oral or written consent to their participation in the study according to the requirements of the ethics committee within each hospital.

Primary endpoints and definitions

The primary outcome was the mortality rate and the rate of subsequent ischaemic events in patients with recent MI, according to the use of supervised or non-supervised exercise training. The secondary outcome was the influence of supervised exercise training on the control of cardiovascular risk factors as compared with non-supervised exercise training.

MI was defined as a transient increase of creatine kinase MB fraction or troponin I in combination with ischaemic symptoms and/or typical electrocardiogram signs (development of pathologic Q-waves or non ST-segment elevation). Ischaemic stroke was diagnosed if the patient had an appropriate clinical event not resolving completely within 24 hours, and had a brain computed tomography or magnetic resonance imaging that showed a compatible acute ischaemic lesion. Patients were classified as having diabetes if there was a clinical history of diabetes or they were taking insulin or oral antidiabetic agents. Patients were classified as having hypertension if there was a clinical history of hypertension or they were taking anti-hypertensive medications. Creatinine clearance was calculated according to the Cockcroft and Gault formula.¹⁶

Procedure

Attending physicians ensured that eligible patients were consecutively enrolled. Data were recorded on a computer-based case report form at each participating hospital and submitted to a centralized coordinating centre through a secure website. Patient identities remained confidential, and patients were identified by a unique number assigned by the study coordinating centre, which was responsible for all data management. Data quality was regularly monitored twice a year and documented electronically to detect inconsistencies or errors, which were resolved by the local coordinators. Data quality was also monitored by periodic visits to participating hospitals (at least once a year) by contract research organizations that compared the medical records with the data in the web.

Follow-up

A detailed clinical history was performed on all patients at study entry (<3 months after MI). Comorbid conditions were characterized, including a history of coronary artery disease, cerebrovascular disease or peripheral arterial disease, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidaemia, chronic lung disease, cancer, smoking status, alcohol consumption, physical exercise and dietary habits. Physical examination was performed consisting of weight, height, heart rate and blood pressure on standard conditions, after 5 min of rest. An electrocardiogram was also recorded. Then, patients were followed up at four-month intervals for at least one year. At these visits, medical history and data from physical examination were recorded, with special attention to cardiovascular risk factors; laboratory tests; lifestyle habits; the type, dose, and duration of treatment received, and clinical outcome.

Statistical analysis

Student's *t* test and chi-square test were used to compare baseline and last-visit continuous and categorical variables, respectively, between patients on supervised exercise training and those in a non-supervised exercise training. Incidence rates (and their 95% confidence interval (CI)) were calculated as cumulative incidence (events/100 patient-years) and compared using the rate ratio. A propensity score matching analysis was carried out using a logistic regression model for supervised versus non-supervised exercise training, including variables such as the patient's gender, age, body weight, clinical presentation (ST-elevation myocardial infarction (STEMI) versus non-ST-elevation myocardial infarction) and cardiovascular risk factors related. Any variables obtained during follow-up and that were not available at baseline were not included as potential predictors of outcome. The goal of the propensity score matching was to find pairs of patients receiving supervised exercise or non-supervised exercise sharing similar propensities. Using a SPSS macro propensity score matching (F Thoemmes, 2012, <http://sourceforge.net/projects/psmspss/files>), patients on supervised exercise training were matched with those on non-supervised exercise training using a nearest neighbour matching procedure with different calliper sizes and from a 1:1 ratio to 4:1 ratio. Imbalance between variables on each treatment option was evaluated with a Hansen and Bowers overall balance test¹⁷ and relative multivariate imbalance L1¹⁸ and calculation of mean and proportion standardized differences (measured in percentage points) in observed confounders between the matched groups.¹⁹ Because matching on the propensity score cannot be expected to balance for unobserved confounders that are independent of observed confounders, we performed a sensitivity analysis with different calliper sizes and ratios of patients treated with a supervised exercise training and those in a non-supervised exercise training. SPSS 20.0 for Mac (SPSS, Inc.) was used for the statistical management of the data, and a two-sided $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

As of February 2014, 1124 patients with recent MI were recruited in the FRENA registry. Of these, 593 (53%) participated in supervised exercise training (or cardiac rehabilitation programmes) and 159 (14%) did not, but took non-supervised exercise (>1 h/day on 5 days/week). Patients in supervised exercise training were seven years younger, more likely men and less likely had diabetes than those on non-supervised exercise training (Table 1). As for the MI characteristics,

Table 1. Clinical characteristics and therapeutic strategies according to the use of exercise training.

Characteristic	Supervised exercise (N = 593)	Non-supervised exercise (N = 159)	p value
Clinical characteristics			
Sex, men	532 (90%)	131 (82%)	0.01
Age, years	56 ± 9.4	63 ± 13	<0.001
BMI, kg/m ²	28 ± 3.9	27 ± 4.4	0.054
Cardiovascular risk factors			
Hypertension	278 (47%)	87 (55%)	0.08
Diabetes	149 (25%)	56 (35%)	0.01
Current smokers	81 (14%)	22 (14%)	0.95
Alcohol intake	238 (40%)	55 (35%)	0.20
Underlying diseases			
Cancer	21 (3.5%)	6 (3.8%)	0.89
Chronic lung disease	64 (11%)	11 (6.9%)	0.15
MI characteristics			
STEMI	425 (72%)	82 (52%)	<0.001
Interventions			
Angioplasty and/or stenting	451 (76%)	106 (67%)	0.016
Bypass	9 (1.5%)	5 (3.1%)	0.18
Physical examination			
Atrial fibrillation	6 (1.0%)	5 (3.1%)	0.047
Mean SBP levels, mmHg	122 ± 13	131 ± 24	<0.001
Mean laboratory levels			
Total cholesterol, mmol/l	4.71 ± 1.1	4.48 ± 1.1	0.03
HDL cholesterol, mmol/l	1.04 ± 0.4	1.11 ± 0.3	0.06
LDL cholesterol, mmol/l	3.03 ± 0.9	2.67 ± 0.9	<0.001
Creatinine clearance, ml/s	1.54 ± 0.5	1.3 ± 0.6	<0.001
Drugs			
Diuretics	37 (6.2%)	39 (25%)	<0.001
Beta blockers	531 (90%)	122 (77%)	<0.001
ACE inhibitors	335 (57%)	89 (56%)	0.91
Angiotensin-II antagonists	20 (3.4%)	31 (20%)	<0.001
Antiplatelets	588 (99%)	151 (95%)	<0.001
Anticoagulants	30 (5.1%)	20 (13%)	0.001
Statins	534 (90%)	149 (94%)	0.16
Insulin	38 (6.4%)	15 (9.4%)	0.19
Oral antidiabetics	78 (13%)	41 (26%)	<0.001

Values are mean ± SD, n (%), or as otherwise indicated. BMI: body mass index; MI: myocardial infarction; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; SBP: systolic blood pressure; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; ACE: angiotensin-converting enzyme

patients on supervised exercise training more likely had suffered STEMI and undergone angioplasty and/or stenting. Also, they less likely presented with atrial fibrillation, and their mean systolic blood pressure levels were lower compared with patients on non-supervised exercise training. Finally, patients in supervised exercise training more likely received beta blockers or antiplatelets and less likely received diuretics, angiotensin-II antagonist, anticoagulants or oral antidiabetics than those with non-supervised exercise training.

During follow-up, patients in both subgroups experienced similar changes in: smoking habit; alcohol intake; total, low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol levels; triglycerides levels. Those in supervised exercise training slightly increased their mean systolic blood pressure levels (Table 2).

Over a mean follow-up of 15 months, 12 patients (1.6%) died and 25(3.3%) developed subsequent ischaemic events (24 MI, one stroke, one lower-limb amputation). The mortality rate was significantly lower in patients with supervised exercise training (0.15 vs. 2.89 deaths per 100 patient-years; rate ratio = 0.05; 95% CI, 0.01–0.39) (Table 3). Only one patient with supervised exercise training died compared with 11 patients with non-supervised exercise training. The rate of subsequent ischaemic events was also lower in patients with supervised exercise training (1.58 vs. 3.64 events per 100 patient-years; rate ratio = 0.43; 95% CI, 0.2–0.96). Among patients with supervised exercise training, 11 developed 12 subsequent ischaemic events: 11 MI, one ischaemic stroke; among those in non-supervised exercise training, 13 patients had a MI and one suffered a lower-limb amputation. The rate of the composite outcome was significantly lower in patients in supervised exercise training (1.76 vs. 5.79 events per 100 patient-years; rate ratio = 0.30; 95% CI, 0.15–0.61).

Interestingly, there were no differences in the rate of the composite outcome within the first three months (1.37 vs. 7.69 events per 100 patient-years; rate ratio = 0.18; 95% CI, 0.03–1.07) (Table 4). However, beyond the third month this rate was significantly lower in patients participating in supervised exercise training programmes (1.79 vs. 5.32 events per 100 patient-years; rate ratio = 0.34; 95% CI, 0.16–0.72).

Propensity score analysis confirmed that there was a significant reduction in mortality in patients with supervised exercise training (0.22 vs. 2.68 deaths per 100 patient-years; rate ratio = 0.08, 95% CI, 0.01–0.68) (Table 5). Moreover, the rate of the composite outcome was also significantly lower in patients on supervised exercise training (1.80 vs. 6.51 events per 100 patient-years; rate ratio = 0.28, 95% CI, 0.12–0.64).

Table 2. Variations in some measurements over time according to the use of supervised exercise training or non-supervised exercise training.

Variable	Supervised exercise (N = 593)	Non-supervised exercise (N = 159)	p value
Duration of follow-up, months	14 ± 5.2	30 ± 32	<0.001
Clinical characteristics			
BMI, baseline	27.6 ± 3.9	26.9 ± 4.4	0.054
BMI, last visit	28.2 ± 4.0	27.4 ± 4.7	0.03
Intra-group p value	<0.001	0.008	
Lifestyle habits			
Current smoking, baseline	81 (14%)	22 (14%)	0.95
Current smoking, last visit	30 (5.1%)	4 (2.6%)	0.18
Intra-group p value	<0.001	<0.001	
Alcohol intake, baseline	238 (40%)	55 (35%)	0.20
Alcohol intake, last visit	53 (8.9%)	10 (6.3%)	0.28
Intra-group p value	<0.001	<0.001	
Physical examination			
SBP levels, mmHg, baseline	119 ± 18	128 ± 21	<0.001
SBP levels, mmHg, last visit	125 ± 17	130 ± 17	0.005
Intra-group p value	<0.001	0.242	
Blood tests			
Total cholesterol, mmol/l, baseline	4.71 ± 1.1	4.48 ± 1.1	0.06
Total cholesterol, mmol/l, last visit	4.17 ± 0.9	4.14 ± 0.8	0.80
Intra-group p value	<0.001	<0.001	
LDL cholesterol, mmol/l, baseline	3.03 ± 0.9	2.67 ± 0.9	<0.001
LDL cholesterol, mmol/l, last visit	2.49 ± 0.8	2.33 ± 0.7	0.04
Intra-group p value	<0.001	<0.001	
HDL cholesterol, mmol/l, baseline	1.04 ± 0.4	1.11 ± 0.3	0.001
HDL cholesterol, mmol/l, last visit	1.11 ± 0.3	1.17 ± 0.3	0.06
Intra-group p value	<0.001	0.02	
Triglycerides, mmol/l, baseline	1.59 ± 0.9	1.69 ± 1.4	0.15
Triglycerides, mmol/l, last visit	1.48 ± 0.8	1.31 ± 0.6	0.007
Intra-group p value	0.03	0.002	

Values are mean ± SD, n (%), or as otherwise indicated. BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein

Table 3. Clinical outcome according to the use of exercise training.

Clinical outcome	Supervised exercise (N = 593)		Non-supervised exercise (N = 159)		Rate ratio (95% CI)	p
	685		380			
	n	Rate	n	Rate		
MI	11	1.61 (0.84–2.79)	13	3.42 (1.90–5.70)	0.47 (0.21–1.05)	0.09
Ischaemic stroke	1	0.15 (0.01–0.72)	0	–	–	0.46
Lower-limb amputation	0	–	1	0.26 (0.01–1.30)	–	0.18
Any of the above	11	1.58 (0.83–2.74)	14	3.64 (2.07–5.96)	0.43 (0.20–0.96)	0.06
Death	1	0.15 (0.01–0.72)	11	2.89 (1.52–5.03)	0.05 (0.01–0.39)	<0.001
Composite outcome	12	1.76 (0.95–2.98)	22	5.79 (3.72–8.62)	0.30 (0.15–0.61)	<0.001

Results are expressed as number per event per 100 patient-years. CI: confidence interval; MI: myocardial infarction

Table 4. Clinical outcome during and after three months in patients with MI, according to the use of exercise training.

	Supervised exercise		Non-supervised exercise		Rate ratio (95% CI)	<i>p</i>
First three months						
Follow-up, patient-years	146		39			
	<i>N</i>	Rate	<i>N</i>	Rate		
MI	2	1.37 (0.23–4.53)	3	7.69 (1.96–20.9)	0.18 (0.03–1.07)	0.13
Ischaemic stroke	0	–	0	–	–	–
Limb amputation	0	–	0	–	–	–
Death	0	–	0	–	–	–
Composite outcome	2	1.37 (0.23–4.53)	3	7.69 (1.96–20.9)	0.18 (0.03–1.07)	0.13
After three months						
Follow-up, patient-years	559		357			
	<i>N</i>	Rate	<i>N</i>	Rate		
MI	9	1.61 (0.79–2.95)	10	2.80 (1.42–4.99)	0.57 (0.23–1.41)	0.32
Ischaemic stroke	1	0.18 (0.01–0.88)	0	–	–	0.42
Limb amputation	0	–	1	0.28 (0.01–1.38)	–	0.21
Death	1	0.18 (0.01–0.88)	11	3.08 (1.62–5.36)	0.06 (0.01–0.45)	<0.001
Composite outcome	10	1.79 (0.91–3.19)	19	5.32 (3.30–8.16)	0.34 (0.16–0.72)	0.006

Results expressed as number per event per 100 patient-years. CI: confidence interval; MI: myocardial infarction

Table 5. Clinical outcome according to the use of exercise training after propensity score matching.

Clinical outcome	Supervised exercise (<i>N</i> = 385)		Non-supervised exercise (<i>N</i> = 115)		Rate ratio (95% CI)	<i>p</i>
Follow-up, patient-years	445		261			
	<i>n</i>	Rate	<i>n</i>	Rate		
MI	7	1.57 (0.69–3.11)	10	3.83 (1.95–6.83)	0.41 (0.16–1.08)	0.11
Ischaemic stroke	1	0.22 (0.01–1.11)	0	–	–	0.44
Lower-limb amputation	0	–	1	0.38 (0.02–1.89)	–	0.19
Death	1	0.22 (0.01–1.11)	7	2.68 (1.17–5.31)	0.08 (0.01–0.68)	0.01
Composite outcome	8	1.80 (0.83–3.41)	17	6.51 (3.92–10.2)	0.28 (0.12–0.64)	0.003

Results are expressed as number per event per 100 patient-years. CI: confidence interval; MI: myocardial infarction

Discussion

Our study reveals that stable outpatients with recent MI following supervised exercise training have a significantly lower mortality rate than those following non-supervised exercise training. The reduced mortality rate is confirmed after adjusting for potential confounders using propensity analysis. Other studies using propensity analyses and comparing rehabilitation versus usual care also found a significant reduction in all-cause mortality.^{3,20} Our study reveals a new perspective regarding the composite outcome of subsequent ischaemic events and death with a significantly lower rate after using propensity analysis. We did not compare cardiac rehabilitation versus no rehabilitation, but supervised versus non-supervised exercise training. Therefore, this

better outcome could be attributed to supervised exercise.

A number of studies have previously analysed the effects of home-based cardiac rehabilitation but in most studies the definition of ‘home’ or ‘community’ cardiac rehabilitation was unclear.^{9–11} In our study, to reduce confounding definitions, we defined the groups according to the degree of physical activity: patients on supervised exercise training (comprehensive cardiac rehabilitation programmes) and patients on non-supervised exercise training (exercise >1 h/day on 5 days/week without the supervision of health professionals). Moreover, as the study patients were not randomized and baseline characteristics were not homogenous between groups, we used propensity score method to reduce selection bias. Propensity

scores have been used to reduce bias in observational studies in many fields and are becoming more widely used in cardiovascular research.²¹ The propensity score for an individual is the probability of being treated conditionally on (or only on the basis of) the individual's covariate values. The propensity score method can be used if the treatment assignment can be associated with covariate values but not be related to outcome values once the covariates are controlled for. In practice, the success of the propensity score modelling is judged by whether balance on covariate values is achieved between the treatment groups after its use, and in the current study both groups (supervised and non-supervised exercise) were well balanced.

A recent review showed that home and centre-based cardiac rehabilitation appear to be equally effective in improving the clinical and health-related quality of life outcomes in acute MI and revascularization patients, without any difference in healthcare costs.¹⁰ Moreover, this study reveals that the composite outcome of subsequent ischaemic events and death is significantly lower in patients following supervised exercise training. Previous studies^{1,3} have shown a reduction in the mortality rate, but not in the composite outcome of subsequent ischaemic events and death.

We failed to find any difference in influence on body weight, life-style habits, systolic blood pressure levels or cholesterol levels between patients using supervised exercise training and those on non-supervised exercise training. Thus, any benefit in the rate of the composite outcome without changes in risk factor control should be attributed to the influence of supervised exercise included in comprehensive cardiac rehabilitation programmes. In these programmes, patients are scheduled individualized exercise training depending on their clinical characteristics and exercise training is supervised by health professionals.

Our study also reveals that after three months patients following supervised exercise training had a lower rate of the composite outcome than those on non-supervised exercise training. These effects were maintained over time as demonstrated by our group in a recent study.⁴ Although usually cardiac rehabilitation programmes have an average duration of about three months, we observed that the effects produced in supervised exercise training groups appear beyond the third month of follow-up. This effect might be explained because patients following comprehensive cardiac rehabilitation are instructed to practise adherence and follow the exercise and education guidelines at home. This effect is properly explained in pulmonary rehabilitation, where it was observed that comprehensive pulmonary rehabilitation programmes lasting between six and 12 weeks produce benefits on

quality of life, exercise capacity and health services utilization that are maintained for between six and 18 months.²²

The FRENA registry provides insights into the natural history of artery disease with an unselected patient population in contrast with the rigorously controlled conditions of randomized controlled studies. It can, therefore, help to identify factors associated with better or worse outcomes and provide feedback from real-world clinical situations, which may be valuable when designing new randomized controlled studies.

Some limitations of our research merit emphasis. First, patients were enrolled on supervised exercise training according to the decision of their physicians, and we cannot rule out some bias in selecting patients. Second, supervised exercise training programmes are based on clinical practice guidelines but there is not a standardized protocol for all participating hospitals. Third, there is a lack of information on how many patients were initially considered for inclusion but were actually excluded. Fourth, patients were recruited from medical centres that provide specialty care for patients with arterial disease, and they are likely not representative of all patients with recent MI, such as those primarily managed in primary care. Finally, a number of baseline differences existed between the two groups of patients. This is the reason why we performed a propensity score matching, trying to find pairs of patients receiving supervised or non-supervised exercise training. The selection of propensity score-matched cohorts for direct comparison allowed us to address the imbalance in distribution of characteristics that existed between patients receiving supervised exercise and patients receiving non-supervised exercise. However, adjustment for propensity score tends to balance observed covariates that were used to construct the score, but does not balance covariates that were not observed.

The strengths of the study are that the FRENA registry reflects the usual clinical practice and the real-world clinical situation in a southern European country.

Conclusions

Our data confirm that patients with recent MI following supervised exercise training had a significant decrease in the rate of the composite outcome of subsequent ischaemic events and death compared with patients following non supervised exercise training. However, there were no differences among subgroups in the reduction of weight, smoking habit, alcohol drinking or cholesterol levels.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest. The manuscript submitted does not contain information about medical device(s).

Acknowledgements

We gratefully acknowledge all investigators who form part of the FRENA Registry. We would like to thank FRENA's Registry Coordinating Centre 'S&H Medical Science Service' for their quality control data, logistic support and administrative work.

References

- Heran BS, Chen JMH, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD001800.
- Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiac health in individuals with cardiovascular diseases (Part III). *Eur J Prev Rehabil* 2012; 19: 1333–1356.
- Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, et al. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. *Circulation* 2011; 123: 2344–2352.
- Coll-Fernández R, Coll R, Pascual T, et al. Cardiac rehabilitation and outcome in stable outpatients with recent myocardial infarction. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 322–329.
- Iliou MC, Pavy B, Martinez J, et al. Exercise training is safe after coronary stenting: A prospective multicentre study. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 27–34.
- Corra U, Piepoli MF, Carre F, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: Physical activity counselling and exercise training: Key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J* 2010; 31: 1967–1974.
- Perk J, de Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Use and effects of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: Results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20: 817–826.
- Clark AM, Haykowsky M, Kryworuchko J, et al. A meta-analysis of randomized control trials of home-based secondary prevention programs for coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 261–270.
- Taylor RS, Dalal H, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD007130.
- Kraal JJ, Peek N, Van den Akker-Van Marle ME, et al. Effects of home-based training with telemonitoring guidance in low to moderate risk patients entering cardiac rehabilitation: Short-term results of the FIT@Home study. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21(2 Suppl.): 26–31.
- Barba R, Bisbe J, Pedrajas JN, et al. Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: Findings from the FRENA Registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 17: 456–463.
- Alvarez LR, Balibrea JM, Suriñach JM, et al. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20: 486–495.
- Aguilar E, García-Díaz AM, Sánchez Muñoz-Torrero JF, et al. Clinical outcome of stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease, and atrial fibrillation. *Thromb Res* 2012; 130: 390–395.
- Perez P, Esteban C, Sauquillo JC, et al. Cilostazol and outcome in outpatients with peripheral artery disease. *Thromb Res* 2014; 134: 331–335.
- Cockcroft DW and Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
- Hansen BB and Bowers J. Covariate balance in simple, stratified and clustered comparative studies. *Stat Sci* 2008; 23: 219–236.
- Iacus S, King G and Porro G. CEM: Software for coarsened exact matching. *J Stat Software* 30: 1–27.
- Love TE, Cebul RD, Thomas CL, et al. Effect of matching for propensity on the balance of 'unmeasured' covariates. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 920–923.
- Rauch B, Riemer T, Schwaab B, et al. Short-term comprehensive cardiac rehabilitation after AMI is associated with reduced 1-year mortality: Results from the OMEGA study. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 1060–1069.
- Trujillo-Santos J, Schellong S, Falga C, et al. Low-molecular-weight or unfractionated heparin in venous thromboembolism: The influence of renal function. *Am J Med* 2013; 126: 425–434.
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13–e64.

Appendix I. Members of the FRENA group

E Aguilar, LR Álvarez, R Coll, PE Jiménez Caballero, M Monreal, A Mujal, MT Pascual, JC Sahuquillo, JF Sánchez Muñoz-Torrero, M Yeste.

RESUM RESULTATS

6. RESUM RESULTATS

6.1 ARTICLE 1

Cardiac Rehabilitation and outcome in stable outpatients with recent myocardial infarction.

L'anàlisi d'aquest treball va incloure 1.043 pacients que havien sofert un IAM recent. D'aquests pacients, el 50% van participar en un PRC.

Els pacients que van participar en els PRC eren majoritàriament homes (90%) amb una edat mitjana de 56 anys (DE 10). Pel que fa a les característiques de l'IAM, un 73% dels malalts havien presentat un IAMEST que es va tractar amb angioplàstia percutània i col·locació d'stent. Comparant el grup de rehabilitació i no rehabilitació els pacients que van participar en els PRC eren individus més joves, fumadors actius i exfumadors i que consumien més unitats d'alcohol. En canvi, presentaven en menys freqüència hipertensió arterial, diabetis i dislipèmia. Quant al tractament farmacològic rebien més fàrmacs beta bloquejants i antiagregants i amb menys freqüència fàrmacs diürètics, antagonistes d'angiotensina II, anticoagulants, insulina, antidiabètics orals i inhibidors de la bomba de protons. En resum, els pacients que van participar en els PRC eren individus homes joves i amb poques comorbiditats.

Els resultats d'aquest primer estudi ens indiquen que els pacients que participen en PRC presenten de forma significativa una menor mortalitat respecte als pacients que no participen en PRC després d'un IAM (0,16 vs 5,57 morts per 100 pacients-any, rate ratio=0,03; 95% IC 0,0-0,1). En el grup de rehabilitació només va morir 1 pacient comparat amb les 49 morts que es van

presentar en el grup no rehabilitació. Quan s'analitza la incidència acumulativa de mortalitat per totes les causes, observem que les dues corbes de la gràfica es separen des de l'inici del seguiment.

El rati de nous esdeveniments isquèmics també va ser menor en el grup de rehabilitació (1,65 vs 4,54 esdeveniments per 100 pacients-any; rate ratio=0,4; 95% IC 0,2-0,7). En aquest grup 10 individus van presentar nous esdeveniments isquèmics (10 IAM i 1 ictus isquèmic), en canvi en el grup de no rehabilitació van ser 39 els pacients que van presentar un nou esdeveniment isquèmic (33 IAM, 5 ictus isquèmics i 3 amputacions d'extremitats inferiors). Així mateix quan s'analitza la incidència acumulativa de nous esdeveniments isquèmics aquest pitjor resultat en els pacients que no realitzen tractament de rehabilitació s'observa a l'inici i es manté durant el 36 mesos de seguiment.

L'anàlisi univariant pels factors de risc per mortalitat i incidència de nous esdeveniments isquèmics ens indica que els pacients que van morir durant el seguiment eren individus d'edat més avançada, majoritàriament dones, amb antecedents de comorbilitats (càncer, malaltia pulmonar crònica, insuficiència cardíaca i diabetis). Pel que fa a les característiques de l'esdeveniment isquèmic en menys freqüència van presentar un IAMEST i en menys freqüència es van tractar amb angioplàstia percutània o col·locació d'stent. Pel que fa al tractament farmacològic, els pacients que van morir rebien més fàrmacs anticoagulants, diürètics, nitrats, antagonistes angiotensina II, antagonistes dels canals del calci, inhibidors de la bomba de protons o insulina. Per altra banda, van rebre amb menys freqüència fàrmacs antiagregants, beta bloquejants o estatines. Pel que fa als pacients que van presentar nous esdeveniments isquèmics, l'anàlisi univariant ens indica que les característiques d'aquests pacients van ser similars als descrits per mortalitat. Eren individus d'edat més avançada, majoritàriament dones, amb antecedents de comorbilitats (malaltia pulmonar crònica, insuficiència cardíaca i diabetis). En menys freqüència van presentar un IAMEST i en menys freqüència es van tractar amb angioplàstia percutània o col·locació d'stent. Pel que fa al tractament farmacològic, els pacients

que van presentar nous esdeveniments isquèmics, van rebre més fàrmacs anticoagulants, diürètics, nitrats, antagonistes dels canals del calci, inhibidors de la bomba de protons o insulina. Per altra banda, amb menys freqüència van rebre fàrmacs antiagregants i beta bloquejants.

Quan s'analitzen les dades amb una anàlisi multivariant, es confirma que el risc de mortalitat en pacients que participen en PRC és significativament menor (HR=0,08; 95% IC 0,01-0,63; p=0,016) que aquells pacients que no realitzen rehabilitació cardíaca. En canvi, el rati de nous esdeveniments isquèmics és menor, però no de forma significativa (HR=0,65; 95% IC 0,30-1,42).

Quan, durant el seguiment es va analitzar el control sobre els factors de risc cardiovasculars, els pacients dels dos subgrups van presentar canvis similars en la reducció de tabaquisme i consum d'alcohol, nivells de colesterol total, LDL-colesterol, proteïna d'alta densitat (HDL)-colesterol i triglicèrids. Els pacients que van participar en PRC van guanyar més pes corporal i van presentar un increment dels nivells de TAS.

6.2 ARTICLE 2

Supervised versus non-supervised exercise in patients with recent myocardial infarction.

En aquest segon treball 1.124 pacients diagnosticats d'IAM recent van ser reclutats del registre FRENA. El 53% d'aquests malalts van realitzar entrenament amb exercici físic supervisat. El 14% no van realitzar exercici físic supervisat, però van manifestar durant la primera visita que realitzaven exercici físic de manera regular (més d'una hora al dia durant al menys 5 dies a la setmana).

Els pacients que van realitzar exercici físic supervisat majoritàriament eren homes (90%) amb una edat mitjana de 56 anys (DE 9,4). Si comparem els pacients que realitzaven exercici de forma supervisada amb no supervisada, aquests eren més joves, homes i havien presentat amb més freqüència un IAMEST tractat amb angioplàstia percutània i col·locació d'stent. Presentaven amb menys freqüència diabetis i fibril·lació auricular. Pel que fa al tractament farmacològic, els pacients que realitzaven exercici físic supervisat eren tractats amb més freqüència amb fàrmacs beta bloquejants i antiagregants i, amb menys freqüència amb diürètics, antagonistes de la angiotensina II, anticoagulants o antidiabètics orals.

Quan s'analitza el rati de mortalitat segons la supervisió de l'entrenament, els resultats ens indiquen que els pacients que van realitzar un entrenament mitjançant exercici físic supervisat, van presentar un rati de mortalitat significativament menor respecte els pacients que realitzaven exercici físic no supervisat (0,15 vs 2,89 morts per 100 pacients-anys; rate ratio=0,05; 95% IC 0,01-0,39). Només un pacient va morir comparat amb les 11 morts que es van produir en el grup de pacients que realitzaven exercici físic no supervisat.

El rati de nous esdeveniments isquèmics va ser menor en el grup que practicava exercici físic supervisat (1,58 vs 3,64 esdeveniments per 100 pacients-anys; rate ratio=0,43; 95% IC 0,2-0,96)

respecte al grup d'exercici físic no supervisat. Aquesta diferència, però, no va ser estadísticament significativa. En el grup d'exercici físic supervisat, 11 pacients van presentar nous esdeveniments isquèmics (11 IAM, 1 ictus isquèmic). Per altra banda, en el grup d'exercici físic no supervisat, 13 pacients van presentar IAM i 1 pacient va patir una amputació de l'extremitat inferior.

Quan s'analitza el rati d'esdeveniment compost (*composite outcome*) que inclou mort, IAM, ictus isquèmic i amputació d'extremitat inferior, aquest va ser significativament menor en els pacients que realitzaven exercici físic supervisat (1,76 vs 5,79 esdeveniments per 100 pacients-anys; rate ratio=0,30; 95% IC 0,15-0,61) respecte els pacients que realitzaven exercici físic no supervisat.

Durant el seguiment dels pacients es va realitzar una anàlisi per valorar resultats a curt i llarg termini. Durant els tres primers mesos de seguiment es va observar que no existien diferències significatives pel que fa a l'esdeveniment compost (1,37 vs 7,69 esdeveniments per 100 pacients-anys; rate ratio=0,18; 95% IC 0,03-1,07). En canvi, posteriorment als tres primers mesos sí que existien diferències significatives pel que fa a l'esdeveniment compost favorable al grup d'exercici físic supervisat (1,79 vs 5,32 esdeveniments per 100 pacients-anys; rate ratio=0,34; 95% IC 0,16-0,72). Així, el rati de mortalitat també va ser menor en el grup d'exercici físic supervisat respecte a no supervisat a llarg termini (0,18 vs 3,08 morts per 100 pacients-anys; rate ratio=0,06; 95% IC 0,01-0,45).

Atès que els dos grups de pacients no eren homogenis pel que fa a les característiques basals clíniques i demogràfiques, es va plantejar, com s'ha mencionat prèviament, utilitzar l'anàlisi de propensió per tal d'homogeneïtzar els dos grups de pacients. Després d'aplicar aquesta anàlisi, es va confirmar que existia una reducció significativa de la mortalitat en pacients que participaven en programes d'exercici físic supervisat (0,22 vs 2,68 morts per 100 pacients-anys; rate ratio=0,08, 95% IC 0,01-0,68) comparat amb els pacients que realitzaven exercici però de forma no supervisada. Aquesta anàlisi també ens mostra que el rati d'esdeveniment compost va ser significativament menor en els pacients que practicaven exercici físic supervisat respecte a

exercici físic no supervisat (1,80 vs 6,51 esdeveniments per 100 pacients-anys; rate ratio=0,28, 95% IC 0,12-0,64).

Durant el seguiment dels pacients, ambdós grups van presentar canvis similars quant al control dels factors de risc cardiovasculars (tabaquisme, consum d'alcohol, nivells de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol i triglicèrids. Cal destacar que els pacients que realitzaven exercici físic supervisat van presentar un augment dels nivells de TAS i de pes corporal.

DISCUSSIÓ

7. DISCUSSIÓ

Els resultats del primer treball ens mostren que els pacients que han presentat un IAM recent i participen en PRC presenten una menor mortalitat respecte els pacients que no participen en PRC. Aquest benefici es manté després de realitzar una anàlisi multivariant amb l'objectiu d'identificar si la rehabilitació cardíaca influïa de forma independent en els resultats. Aquesta reducció de la mortalitat també es demostra en el segon estudi, on els pacients que realitzen exercici físic supervisat presenten una menor mortalitat respecte als que realitzen exercici físic no supervisat. Aquesta reducció es confirma després de realitzar una anàlisi de propensió.

Tot i que aquest benefici de la rehabilitació cardíaca ha estat demostrat en diversos estudis científics^{13,14,21,22}, un estudi recent⁵⁶ no va trobar cap efecte de la rehabilitació sobre la mortalitat o morbilitat cardíaca en pacients que havien presentat un IAM. Els autors suggereixen que aquesta diferència podria ser explicada perquè els estudis previs van ser realitzats abans de la implementació de les intervencions percutànies i del tractament farmacològic basat en les recomanacions actuals de les societats científiques. A diferència de les troballes d'aquests autors, els nostres estudis demostren la reducció de la mortalitat en una sèrie de pacients en les quals el 68% van rebre tractament percutani i més del 85% van ser tractats amb fàrmacs betabloquejants, estatines i antiagregants plaquetaris.

Per altra banda, la darrera revisió Cochrane²⁶ conclou que els PRC basats en exercici físic comparat amb grups de pacients que no realitzen exercici físic són eficaços en la reducció de la mortalitat. Aquesta revisió critica que els grups estudiats en la majoria d'estudis inclouen pacients amb característiques demogràfiques i clíniques heterogènies. En el nostre primer estudi vam treballar amb grups de pacients heterogenis, però en el segon estudi es va aplicar una anàlisi de

propensió amb l'objectiu d'obtenir dos grups homogenis. Després de la seva aplicació es va confirmar la reducció de la mortalitat en els pacients que realitzen exercici físic supervisat.

El pilar fonamental dels programes estructurats de rehabilitació cardíaca (*comprehensive cardiac rehabilitation programs*) és la pràctica d'exercici físic i en els programes que es realitzen de forma ambulatoria l'exercici físic és supervisat per professionals sanitaris. En base als resultats dels nostres treballs podem dir que els pacients que participen en programes estructurats de rehabilitació cardíaca després de patir un IAM presenten una menor mortalitat respecte als pacients que no participen en programes estructurats de rehabilitació cardíaca.

Els pacients que han presentat un IAM tenen un risc elevat de mortalitat i de morbiditat (IAM, ictus isquèmic i isquèmia arterial d'extremitats). Una recent revisió sistemàtica²⁴ ens demostra que els PRC basats en l'exercici físic són efectius en reduir la mortalitat i els re-ingressos hospitalaris, però no en la reducció dels IAM no mortals. Aquesta troballa es confirma en el primer treball quan, després de realitzar una anàlisi multivariant, s'observa que els pacients que participen en PRC presenten un menor risc de mortalitat però no de nous esdeveniments isquèmics. El fet que trobem una reducció en les taxes de mortalitat sense una reducció en les taxes de nous IAM o revascularitzacions recurrents en els participants dels PRC és consistent amb els resultats d'altres estudis^{13,14,24,57,58}. L'explicació per aquestes troballes descrites no està clara, però podria involucrar alguns factors. En primer lloc, és possible que aquests resultats clínics estiguessin relacionats amb els efectes de la monitorització i el seguiment diferencial dels participants dels programes, augmentant la probabilitat d'identificar i tractar els símptomes cardíacs recurrents en els pacients que participen en rehabilitació cardíaca en comparació amb els pacients que no hi participen. Una segona possible explicació seria que els efectes de la rehabilitació cardíaca provoquessin un canvi en els esdeveniments postIAM. És a dir, que aquells possibles esdeveniments fatals es convertissin en esdeveniments no fatals. En aquest cas,

parlaríem d'una taxa de letalitat reduïda. Una tercera explicació, podria ser la contaminació que presenta el grup de no rehabilitació del primer estudi ja que en aquest grup s'inclouen pacients que no participen en PRC però que podrien realitzar exercici físic (pacients que en la visita inicial manifestaven caminar més d'una hora al dia o caminar menys d'una hora al dia). Per aquest últim motiu, ens vam plantejar el segon treball i així definir dos grups segons el tipus d'exercici físic realitzat i no segons la inclusió o no en rehabilitació cardíaca.

Els resultats del segon treball ens demostren que els pacients, que han presentat un IAM en els últims tres mesos i que participen en programes estructurats de rehabilitació cardíaca que inclouen exercici físic supervisat, presenten de forma significativa un menor rati d'esdeveniment compost (mort, IAM, ictus isquèmic, amputació extremitat inferior) en comparació amb els pacients que realitzen exercici físic de forma no supervisada. Per tant, aquest treball obre una nova perspectiva pel que fa a l'efecte dels programes estructurats de rehabilitació cardíaca sobre la morbimortalitat atès que, a diferència del primer treball, no comparem un grup de pacients que participen o no en rehabilitació cardíaca sinó pacients que realitzen exercici físic supervisat o no supervisat. La majoria d'estudis científics publicats que analitzen l'efecte de la rehabilitació cardíaca també comparen els resultats clínics entre participants en programes de rehabilitació cardíaca i no rehabilitació. Per tant, els nostres resultats reflecteixen l'efecte de l'exercici físic realitzat de forma controlada i individualitzada en pacients que han patit un IAM.

Considerem l'exercici físic supervisat com aquell que es duu a terme dins dels programes estructurats de rehabilitació cardíaca on el pacient és avaluat de manera multidimensional i on es realitza una prescripció de l'exercici de forma individualitzada. Per altra banda, els programes estructurats de rehabilitació cardíaca són supervisats per professionals sanitaris i s'instrueix al pacient a continuar la pràctica de l'exercici físic i l'educació sanitària una vegada finalitzada la

rehabilitació, amb l'objectiu de fomentar l'adherència per aconseguir que els beneficis d'aquesta es mantinguin a llarg termini.

En resum, atès els resultats obtinguts en l'esdeveniment compost i el fet de comparar exercici físic supervisat (inclòs en els programes estructurats de rehabilitació cardíaca) i no supervisat, podríem atribuir el menor rati de l'esdeveniment compost a l'exercici físic supervisat.

Alguns estudis sobre rehabilitació cardíaca han aplicat l'anàlisi de propensió amb l'objectiu d'aconseguir comparar grups homogenis. Goel i cols²¹ en un estudi retrospectiu van trobar una reducció significativa en la mortalitat per totes les causes, sense diferències significatives per nous IAM i revascularitzacions. Quan es va analitzar el resultat de l'esdeveniment compost (morts, IAM, revascularització percutània i cirurgia de ponts aortocoronaris) aquest estava reduït de manera significativa en el grup de rehabilitació. A diferència del nostre treball, en aquest estudi només es van incloure pacients que havien estat sotmesos a revascularització percutània i els pacients es van dividir en grup de rehabilitació i grup de no rehabilitació. Per altra banda, Rauch i cols⁵⁹ van analitzar l'efecte d'un PRC de curta durada. Els resultats de l'estudi van mostrar una menor mortalitat total i d'esdeveniments majors cardiovasculars i cerebrovasculars, sense diferències pel que fa al reinfart no fatal, intervencions cardiovasculars, insuficiència cardíaca i re-ingressos hospitalaris de qualsevol causa.

Pel que fa a les característiques, quant a la supervisió de l'exercici físic, existeix una variabilitat de les intervencions que es realitzen en els PRC domiciliaris. Aquestes dependran sobretot de les característiques del sistema sanitari del país on es realitza el programa. En una recent revisió³³ es va demostrar que tant els programes domiciliaris com els ambulatoris eren igual d'efectius en la millora clínica i de QVRS en pacients després d'haver presentat un IAM sense diferències pel

que feia als recursos sanitaris. En canvi, el nostre treball ens indica que els pacients que participen en programes ambulatoris (exercici físic supervisat) presenten uns millors resultats clínics pel que fa a la morbiditat en comparació amb els pacients que participen en programes domiciliaris (exercici físic no supervisat).

Durant el seguiment dels pacients, observem que els canvis produïts pel que fa a l'esdeveniment compost en el grup d'exercici físic supervisat comencen a aparèixer a partir del tercer mes. Tenint en compte que la durada mitjana dels programes se situa entre les vuit i les dotze setmanes, els efectes comencen a aparèixer un cop ha finalitzat. Aquests efectes es podrien explicar pel fet que els pacients que participen en els programes estructurats de rehabilitació cardíaca són instruïts pels professionals sanitaris a seguir les recomanacions explicades, tant pel que fa a l'exercici físic com al control dels factors de risc, per tal de fomentar l'adherència dels pacients. Un efecte similar s'ha descrit en els pacients que participen en programes de rehabilitació respiratòria que tenen una durada entre sis i dotze setmanes⁶⁰. Aquests programes produeixen beneficis en la QVRS, capacitat d'exercici i utilització de recursos sanitaris, mantenint-se aquests beneficis entre sis i divuit mesos.

Respecte el control dels factors de risc cardiovasculars, en cap dels dos treballs es van trobar diferències significatives en la influència de la rehabilitació cardíaca i l'exercici físic sobre el pes corporal, tabaquisme, consum d'alcohol, TA o nivells de colesterol. Per tant, amb els resultats obtinguts, amb pacients participants en PRC que presenten un menor rati de mortalitat i pacients que realitzen exercici físic supervisat que presenten un menor rati d'esdeveniment compost, sense un canvi significatiu en el perfil dels factors de risc cardiovasculars, podem suggerir que

els beneficis de la rehabilitació cardíaca sobre la morbimortalitat són atribuïbles a la pràctica de l'exercici físic supervisat.

LIMITACIONS I FORTALESES

8. LIMITACIONS I FORTALESES

8.1 Limitacions

- a) Els pacients del registre FRENA són inclosos en programa de rehabilitació cardíaca o bé segueixen el tractament habitual segons la decisió del professional responsable. Per aquest motiu, no es pot descartar un biaix de selecció dels pacients.
- b) Els programes estructurats de rehabilitació cardíaca estan basats en les guies de pràctica clínica, però no existeix un protocol estandaritzat per tots els hospitals que participen en el registre.
- c) Existeix una falta d'informació de quin és el número de pacients inicialment considerats per inclusió al registre FRENA, però que després de la visita inicial són exclosos.
- d) Els pacients del registre són reclutats de centres hospitalaris que proporcionen assistència sanitària especialitzada a pacients amb malaltia arterial i que potser no són representatius de tots els pacients amb un IAM recent com, per exemple, els malalts que són directament controlats a l'assistència primària.
- e) En el primer estudi, els dos grups no són homogenis i, per tant, algunes d'aquestes diferències podrien haver influït en les resultats. Per aquest motiu, es va aplicar una anàlisi multivariant amb l'objectiu d'identificar els predictors independents de resultat.
- f) En el segon estudi, donades les diferències entre ambdós grups es va aplicar una anàlisi de propensió, intentant aconseguir parelles de pacients que realitzessin exercici físic supervisat o no supervisat. Cal tenir en compte que, l'anàlisi de propensió tendeix a equilibrar les covariables observades que són utilitzades per a la construcció de la puntuació, però no equilibra covariables que no són observades.

8.2 Fortaleses

- a) L'aportació d'aquests dos treballs se centra en el fet que no són estudis randomitzats i que, en conseqüència, reflecteixen la pràctica habitual i la situació clínica real en pacients afectes d'un IAM en hospitals d'un país del sud d'Europa.
- b) El registre FRENA proporciona coneixements sobre la història natural de la malaltia arterioscleròtica en una població no seleccionada de pacients. Aquest fet contrasta amb les condicions de control rigorós dels estudis controlats aleatoritzats. Amb aquest registre podem ajudar a identificar els factors associats a uns millors o pitjors resultats clínics i proporcionar una retroalimentació de situacions clíniques reals, que poden ser valuosos a l'hora de dissenyar nous estudis controlats aleatoritzats.
- c) El segon treball compara la modalitat d'exercici físic i, per tant, ens dóna informació sobre l'efecte de l'exercici físic supervisat en el pacient amb malaltia coronària.
- d) Una altra fortalesa a destacar d'aquest estudi és l'aplicació de l'anàlisi de propensió. Els dos grups del primer estudi no eren homogenis pel que fa a les característiques clíniques i demogràfiques i, per tal de reduir biaixos es va decidir aplicar aquest tipus d'anàlisi estadística. A la pràctica, l'èxit dels models de puntuació de propensió és jutjat per si s'aconsegueix l'equilibri en els valors de covariància entre els grups de tractament després del seu ús. En el present estudi, els dos grups (exercici físic supervisat i no supervisat) estaven ben equilibrats.

CONCLUSIONS

9. CONCLUSIONS

Seguint els objectius plantejats en aquesta tesi doctoral i els resultats obtinguts en els treballs presentats, podem concloure que:

- a) Els pacients afectes d'infart de miocardi que participen en programes de rehabilitació cardíaca presenten una menor mortalitat comparat amb els pacients que no participen en programes de rehabilitació cardíaca.
- b) No existeixen diferències significatives en el control dels factors de risc cardiovasculars (pes corporal, tabaquisme, consum d'alcohol, tensió arterial i nivells de colesterol) entre els pacients que participen o no en programes de rehabilitació cardíaca.
- c) Els pacients que després de presentar un infart de miocardi realitzen exercici físic supervisat presenten un menor esdeveniment compost respecte aquells pacients que realitzen exercici físic de forma no supervisada.
- d) L'efecte de l'exercici supervisat i no supervisat és el mateix sobre el resultat del control dels factors de risc cardiovasculars (pes corporal, tabaquisme, consum d'alcohol, tensió arterial i nivells de colesterol), però destaquem que, tot i aquest mateix control dels factors de risc, els pacients que realitzen exercici físic supervisat presenten un menor rati d'esdeveniment compost de nous esdeveniments isquèmics i mortalitat.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO Fact sheet N° 310, updated June 2011. Disponible a: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2013. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2015.
3. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 495–503.
4. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 472-481.
5. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005; 143: 785-792.
6. Boden WE, Franklin B, Berra K, Haskell WL, Calfas KJ, Zimmerman FH, et al. Exercise as a Therapeutic Intervention in Patients with Stable Ischemic Heart Disease: An Underfilled Prescription. *Am J Med* 2014; 127: 905-911.
7. Castillo JI. Rehabilitación cardíaca en el síndrome coronario agudo. En: Pleguezuelos E, Miranda G, Gómez A, Capellas L, editores. *Principios de Rehabilitación Cardíaca*. Madrid: Ed.Panamericana; 2011.p. 171-181.
8. Nabel EG, Braunwald E. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2012; 366: 54-63.
9. Batlle J. Síndrome coronario agudo sin elevación del segment ST. En: Pleguezuelos E, Miranda G, Gómez A, Capellas L, editores. *Principios de Rehabilitación Cardíaca*. Madrid: Ed.Panamericana; 2011. p. 57-75.

10. Heberden W: Some accounts of a disorder of the chest. *Med Trans Coll Physician* 2:59, 1772.
11. Parry CH. An inquiry into the symptoms and causes of syncope anginosa commonly called angina pectoris. London, England, Caldwell and Davis, 1799.
12. World Health Organization: Technical Report Series 270. Rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. Ginebra: Report of WHO expert comite; 1964.
13. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988; 260: 945-950.
14. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-244.
15. Needs and priorities in cardiac rehabilitation and secondary prevention in patients with coronary heart disease. WHO Technical Report Series 831. Geneva: World Health Organization, 1993.
16. Miranda G. Indicaciones de los programas de rehabilitación cardiovascular. En: Pleguezuelos E, Miranda G, Gómez A, Capellas L, editores. *Principios de Rehabilitación Cardíaca*. Madrid: Ed.Panamericana; 2011. p. 137-147.
17. Dobson LE, Lewin RJ, Doherty P, Batin PD, Megarry S, Gale CP. Is cardiac rehabilitation still relevant in the new millennium? *J Cardiovasc Med* 2012; 13: 32-37.
18. Alter DA, Oh PI, Chong A. Relationship between cardiac rehabilitation and survival after acute cardiac hospitalization within a universal healthcare system. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 102-113.
19. Suaya JA, Stason WB, Ades PA, Normand SL, Shepard DS. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 25-33.

-
20. Junger C, Rauch B, Schneider S, Liebhart N, Rauch G, Senges J, et al. Effect of early short-term cardiac rehabilitation after acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction on 1-year mortality. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 803-811.
 21. 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: 2344-2352.
 22. 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: 682-692.
 23. Clark, AM, Hartling, L, Vandermeer, B, McAlister, FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:659-672.
 24. Heran BS, Chen JMH, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD001800. DOI:10.1002/14651858.CD001800.pub2.
 25. 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: 571-584.
 26. Anderson LJ, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Int J Cardiol* 2014; 177: 348-361.
 27. Gómez-González A, Miranda-Calderín G, Pleguezuelos-Cobos E, Bravo-Escobar R, López-Lozano A, Expósito-Tirado JA, et al. Recomendaciones sobre rehabilitación cardíaca en la cardiopatía isquémica de la Sociedad de Rehabilitación Cardio-Respiratoria (SORECAR). *Rehabilitación (Madr)* 2015; 49: 102-124.

28. Durà MJ. Factores de riesgo en la enfermedad cardiovascular y la rehabilitación. *Rehabilitación (Madr)* 2006; 40: 282-289.
29. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
30. Wenger NK. Efficacy of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease. En: *UpToDate*. Waltham, MA; 2014. Disponible a: <http://www.uptodate.com/contents/efficacy-of-cardiac-rehabilitation-in-patients-with-coronary-heart-disease>.
31. Karmali KN, Davies P, Taylor F, Beswick A, Martin N, Ebrahim S. Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD007131. DOI: 10.1002/14651858. CD007131.pub3.
32. Jolly K, Lip GY, Taylor RS, Raftery J, Mant J, Lane D, et al. The Birmingham Rehabilitation Uptake Maximisation study (BRUM): a randomized controlled trial comparing home-based with centre-based cardiac rehabilitation. *Heart* 2009; 95: 36-42.
33. Taylor RS, Dalal H, Jolly K, Moxham T, Zawada A. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2010; Issue 1. Art. No.: CD007130. DOI: 10.1002/14651858. CD007130.pub2.
34. Boraita A. Ejercicio, piedra angular de la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 514-528.

-
35. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-1516.
36. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-2515.
37. Franklin BA, Lavie CJ. Triggers of acute cardiovascular events and potential preventive strategies: prophylactic role of regular exercise. *Phys Sportsmed* 2011; 39: 11-21.
38. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 1652-1660.
39. Green DJ, O'Driscoll G, Joyner MJ, Cable NT. Exercise and cardiovascular risk reduction: time to update the rationale for exercise? *J Appl Physiol* 2008; 105: 766-768.
40. Leon AS, Franklin BA, Costa F, 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: 369-376.
41. Pleguezuelos E. Prescripción de actividad física en pacientes cardiopatas. El efecto antiinflamatorio. ¿Cuál es el mejor ejercicio?. En: Pleguezuelos E, Miranda G, Gómez A, Capellas L, editores. *Principios de Rehabilitación Cardíaca*. Madrid: Ed.Panamericana; 2011. p. 231-246.

42. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17: 1–17.
43. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training. *Eur Heart J* 2010; 31: 1967-1976.
44. Goel K, Shen J, Wolter AD, Beck KM, Leth SE, Thomas RJ, et al. Prevalence of musculoskeletal and balance disorders in patients enrolled in phase II cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010; 30: 235-239.
45. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C; on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* Epub ahead of print 25 October 2015. pii: 2047487315569401.
46. Pleguezuelos E, Miranda G, Gómez A, Capellas L. Cardiac rehabilitation in Spain. SORECAR survey (editorial). *Rehabilitación (Madr)* 2010; 44: 2-7.
47. Barba R, Bisbe J, Pedrajas JN, Toril J, Monte R, Muñoz-Torrero JF, et al. Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: Findings from the FRENA Registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 17: 456-463.
48. Alvarez LR, Balibrea JM, Suriñach JM, Coll R, Pascual MT, Toril J, et al. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20: 486-495.

-
49. Aguilar E, García-Díaz AM, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Alvarez LR, Piedecausa M, Arnedo G, et al. Clinical outcome of stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease, and atrial fibrillation. *Thromb Res* 2012; 130: 390-395.
50. Perez P, Esteban C, Sauquillo JC, Yeste M, Manzano L, Mujal A, et al. Cilostazol and outcome in outpatients with peripheral artery disease. *Thromb Res* 2014; 134: 331-335.
51. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update. A Scientific Statement from the American Heart Association on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007; 115: 2675-82.
52. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
53. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal affects. *Biometrika* 1983; 70: 41-55.
54. D'Agostino RB. Propensity Scores in Cardiovascular Research. *Circulation* 2007; 115: 2340-2343.
55. Expósito Ruiz M, Ruiz Bailén M, Pérez Vicente S, Garrido Fernández P. Uso de la metodología propensity score en la investigación sanitaria. *Rev Clin Esp* 2008; 208: 358-360.
56. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2012; 98: 637-644.

57. 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: 1891-1900.
58. Hansen D, Dendale P, Leenders M, Berger J, Raskin A, Vaes J, et al. Reduction of cardiovascular event rate: different effects of cardiac rehabilitation in CABG and PCI patients. *Acta Cardiol* 2009; 64: 639-644.
59. Rauch B, Riemer T, Schwaab B, Schneider S, Diller F, Gohlke H, et al. Short-term comprehensive cardiac rehabilitation after AMI is associated with reduced 1-year mortality: results from the OMEGA study. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 1060-1069.
60. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13–e64.

ANNEXOS

En els annexos es mostren els fulls de recollida de dades a la base electrònica del registre FRENA.

Annex 1. Registre antecedents patològics del pacient.

Registro Informatizado FRENA
Factores de Riesgo y ENfermedad Arterial

Analizador Mis Pacientes Volcado de Datos Mis Datos Empresa coordinadora Consultas Salir

Antecedentes

Paciente :

Visita inicial
(Datos en el momento de la Visita Inicial. No antes del evento que motive la inclusión en el Registro)

IMPORTANTE: no olvide consignar el/los tratamientos del paciente en la pestaña de Tratamientos

Hábitos **Antecedentes** Enfermedad Exploraciones Analítica

Diabetes Sí No
 HTA Sí No
 Hiperlipidemia Sí No
 Antecedentes familiares en < 50 años Sí No
 Ha pasado la menopausia Sí No

¿Es el primer episodio de enfermedad arterial? Sí No

En caso negativo, marque los episodios anteriores

Angina
 Infarto de miocardio
 AIT
 AVC isquémico
 Claudicación intermitente
 Isquemia EEII en reposo
 Isquemia en otra localización , especificar

Enfermedades asociadas :

Cáncer
 Insuficiencia cardíaca
 Enf. pulmonar crónica

Procedimientos :

By-pass
 Angioplastia
 Stent
 Simpatectomía lumbar

Amputación supracondílea
 infracondílea
 transmetatarsiana
 digital

Guardar cambios

Annex 2. Registre hàbits tòxics i estil de vida.

Registro Informatizado FRENA
Factores de Riesgo y ENfermedad Arterial

Analizador

Mis Pacientes

Volcado de Datos

Mis Datos

Empresa coordinadora

Consultas

Salir

Hàbits

Datos Paciente

Visitas

■ Visita Inicial

Visita 2

Tratamientos

Eventos

Efectos Adversos

Finalización

Paciente :

Visita inicial
(Datos en el momento de la Visita Inicial. No antes del evento que motive la inclusión en el Registro)

IMPORTANTE: no olvide consignar el/los tratamientos del paciente en la pestaña de Tratamientos

Hàbits

Antecedentes

Enfermedad

Exploraciones

Analítica

Tabaquismo Sí

Cigarrillos al día
 Cigarros puros al día
 Pipas al día

¿Cuántos años lleva fumando?

Tabaquismo No

Tabaquismo Ex fumador

Tiempo : < 6 meses > 6 meses

¿Cuántos años llevaba fumando?

¿Cigarrillos/día?

Alcohol Sí

Vino (cc/día)
 Cerveza (cc/día)
 Otros licores (cc/día)

Alcohol No

Dieta Hiposódica

Dieta pobre en grasas

Dieta Hipocalórica

Practica ejercicio

No sale de casa

Camina menos de 1 hora al día

Camina más de 1 hora al día o hace ejercicio físico regularmente


Entra en programa de rehabilitación

Guardar cambios

Empresa Coordinadora : [S&H Medical Science Service](#)
Desarrollo informàtico por [Inetsys](#)

Annex 3. Registre malaltia actual.

Registro Informatizado FRENA
Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial



Analizador
Mis Pacientes
Volcado de Datos
Mis Datos
Empresa coordinadora
Consultas
Salir

Enfermedad

Datos Paciente

Visitas

■ Visita Inicial

Visita 2

Tratamientos

Eventos

Efectos Adversos

Finalización

Paciente :

Visita inicial
(Datos en el momento de la Visita Inicial. No antes del evento que motive la inclusión en el Registro)

IMPORTANTE: no olvide consignar el/los tratamientos del paciente en la pestaña de Tratamientos

Hábitos
Antecedentes
Enfermedad
Exploraciones
Analítica

Fecha enfermedad arterial / /

Angina

Infarto de miocardio

AVC isquémico

Claudicación intermitente

AIT

Dolor en reposo en EEII

Isquemia mesentérica

Lesiones isquémicas en los pies

Isquemia en otra localización , especificar

Estable

Inestable

Onda Q

No onda Q

con secuelas

sin secuelas

< 150 metros

> 150 metros

Procedimientos :

By-pass

Angioplastia

Stent

Simpatectomía lumbar

supracondílea

infracondílea

transmetatarsiana

digital

Otros

Guardar cambios

Empresa Coordinadora : S&H Medical Science Service
Desarrollo informático por Inetsys

Annex 4. Registre exploració física i exploracions complementàries.

Registro Informatizado **FRENA**
Factores de Riesgo y ENfermedad Arterial

Analizador

Mis Pacientes

Volcado de Datos

Mis Datos

Empresa coordinadora

Consultas

Salir

Exploraciones

Datos Paciente

Visitas

■ Visita Inicial

Visita 2

Tratamientos

Eventos

Efectos Adversos

Finalización

Paciente :

Visita inicial
(Datos en el momento de la Visita Inicial. No antes del evento que motive la inclusión en el Registro)

IMPORTANTE: no olvide consignar el/los tratamientos del paciente en la pestaña de Tratamientos

Hábitos
Antecedentes
Enfermedad
Exploraciones
Análítica

Fecha Visita Inicial

Talla cm.

Peso kg.

TAS en reposo mmHg.

TAD en reposo mmHg.

Presión de pulso mmHg.

Frecuencia Cardiaca puls/min.

Perímetro Abdominal cm.

Ritmo Cardiaco
 Sinusal
 Fibrilación auricular
 Otros , especificar :

Hipertrofia ventricular izquierda (ECG o ECO)
 Sí
 No

Fracción Eyección
 Normal
 Alterada , especificar : %

Estenosis > 50% arteria renal
 Sí
 No

Estenosis > 50% carotídea
 No
 Sí , especificar : %

Índice Tobillo-Brazo [Pierna Derecha]

Índice Tobillo-Brazo [Pierna Izquierda]

Guardar cambios

Empresa Coordinadora : S&H Medical Science Service
Desarrollo informático por Inetsys

Annex 5. Registre nous esdeveniments cardiovasculars durant el seguiment.

Registro Informatizado **FRENA**
Factores de Riesgo y ENfermedad Arterial

Analizador Mis Pacientes Volcado de Datos Mis Datos Empresa coordinadora Consultas Salir

Añadir evento

Paciente :

Datos Paciente
Visitas
Tratamientos
Eventos
Efectos Adversos
Finalización

Fecha del episodio / /

Infarto de miocardio Onda Q No onda Q

AVC isquémico con secuelas sin secuelas

Angina Inestable

AIT

Isquemia EEII en reposo

Isquemia mesetérica

Isquemia en otra localización , especificar

Procedimientos :

Angioplastia

Stent

By-pass

Simpatectomía lumbar

Amputación supracondílea infracondílea transmetatarsiana digital

Otros procedimientos, especificar

Guardar

Empresa Coordinadora : S&H Medical Science Service
Desarrollo informático por Inetsys