



TESIS DOCTORAL
ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO
EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Pamela Serón Silva

DIRECTOR: DR. XAVIER BONFILL COSP

Barcelona, Septiembre 2014

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia, i de Medicina Preventiva

TESIS DOCTORAL

ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO

EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Doctoranda
Pamela Serón Silva

Director
Xavier Bonfill Cosp

Barcelona, Septiembre 2014

PAMELA SERÓN SILVA

Kinesióloga.
Profesor Asociado del Departamento de Medicina Interna
Miembro del Centro de Excelencia CIGES
Facultad de Medicina
Universidad de La Frontera
Temuco, Chile

AGRADECIMIENTOS

A Xavier Bonfill, por acompañarme en estos años y confiar en mis capacidades para cumplir con esta meta académica y personal. Además de un gran profesor y guía en este proceso, ha llegado a ser un amigo de la vida y eso es, en realidad, lo más importante que he ganado al finalizar este trabajo con él.

A los co-autores de cada una de mis publicaciones, Fernando, Eddy, Pablo, Héctor, Xavier y Sergio, por compartir sus conocimientos y experiencias desinteresadamente. Sin ellos esta tesis no habría podido ser realidad.

Especialmente a Fernando Lanás, el mejor ejemplo de persona y de investigador que he podido tener, quién me motivó a cursar este doctorado y ha estado presente con su abrazo en cada etapa de mi crecimiento.

A mis colegas de la Carrera de Kinesiología y del Centro de Excelencia CIGES por celebrar mis logros, por estar presentes y ser parte de mi familia académica en la Universidad de La Frontera. Especialmente a Wilfried Diener por confiar en mí.

A todos quienes integran el Centro Cochrane Iberoamericano, por acogerme, ayudarme y hacer gratos los tiempos que estuve lejos de casa. Especialmente a María José Martínez, Marta Roqué, Anna Selva, Gerard Urrutia, Iván Solá, Héctor Pardo, Pablo Alonso, Ignasi Bolibar, María José Díaz y Meritxell Giros.

A mis amigas (Pilar, Paola, Coté, Jaquie, Mónica, Joanna, Claudia, Ingrid, Ana María), a las que veo día a día y a las que están lejos, a las que me dan su ejemplo y a las que he ayudado a crecer ...porque con sus risas, compañía, comprensión, consejos, palabras y abrazos se hace todo más fácil.

A mi familia:

A mis hermanos Marco Antonio y Mauricio por ser incondicionales y por acompañarme, ayudarme y entenderme siempre.

Al ejemplo de mujer luchadora que tengo en mi mamá Iris... ella me ha enseñado que, a pesar de la adversidad, con sacrificio y amor, las carencias y los obstáculos se superan... y que realizarse y ser feliz es posible.

A mi papá... que estaría orgulloso de este logro. Porque siento su presencia siempre y porque creyendo en mí, me dio la seguridad necesaria para ponerme metas exigentes.

A Ricardo, por apoyarme en todo este proceso, por darme espacio y esperarme siempre, por entender que esto me apasiona, y lo más importante... por amarme y regalarme lo más hermoso de la vida.

A Rodrigo y Javiera, mis tesoros más preciados. A Rodrigo, por ser mi brazo derecho, por contenerme y por interrumpirme a ratos para llenar de risas este periodo y mi vida. A Javiera por entender que mamá es fanática del trabajo, por acompañarme bailando, cantando y también estudiando a mi lado.

¡Gracias a todos!

*“Si pudiéramos darle a todos los individuos
la cantidad adecuada de alimentos y ejercicios,
ni mucho ni poco,
habríamos encontrado el camino más seguro hacia la salud”.*

Hipócrates.

INDICE

1.	PRESENTACIÓN	8
2.	RESUMEN	10
3.	ABSTRACT	13
4.	INTRODUCCIÓN	16
	- Enfermedad cardiovascular	17
	- Actividad física y ejercicio	25
	- Ejercicio como intervención para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular	26
	- Justificación	32
	- Objetivos de investigación	34
5.	METODOLOGÍA	36
6.	RESULTADOS	48
	- Niveles de actividad física en la población de la región de la Araucanía en Chile	49
	- Efecto del ejercicio en personas con riesgo cardiovascular incrementado	60
	- Calidad de las guías clínicas sobre rehabilitación cardíaca	98
7.	DISCUSIÓN	112
8.	CONCLUSIONES	126
9.	BIBLIOGRAFÍA	130
10.	ANEXO 1: Protocolo Ensayo Clínico	139
11.	ANEXO 2: Protocolo Estudio de Costo-utilidad	158

1. PRESENTACIÓN



1. PRESENTACIÓN

La presente tesis compila el resultado de tres trabajos que fortalecen una línea de investigación iniciada hace ya unos años y que desde aquí comienza a consolidarse. Esta línea de investigación tiene dos vertientes: la vertiente clínica, relacionada al ejercicio y su influencia como factor protector o intervención en las enfermedades cardiovasculares; y la vertiente metodológica que da énfasis a las revisiones sistemáticas.

En las siguientes páginas se pone en contexto el problema de la enfermedad cardiovascular y la influencia del ejercicio como un factor que potencialmente ayudaría a controlar esta creciente epidemia. Una vez entendido el problema se establecen las brechas de investigación que justifican la realización de los trabajos que constituyen la tesis. Establecidos los objetivos de investigación se presenta la metodología necesaria para responder a cada uno de ellos, para finalmente presentar los resultados y discutir el alcance de ellos en la toma de decisiones y en el establecimiento de nuevas preguntas de investigación.

Los trabajos que constituyen esta tesis son tres: uno que determina la magnitud de la inactividad física, otro sobre el efecto del ejercicio en personas con riesgo cardiovascular alto o incrementado y el último que evalúa la calidad de las guías clínicas relacionadas con la rehabilitación cardíaca.

2. RESUMEN



2. RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Dentro de los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida está la inactividad física, conducta frecuente en la población de todas las regiones. La actividad física y el ejercicio se constituyen en una potencial herramienta para la prevención, tratamiento y rehabilitación de los problemas cardiovasculares, existiendo evidencia de distinto nivel que la respalda. A pesar de ello, existen algunos vacíos de información en ésta área.

Objetivo: Determinar el efecto de la actividad física y ejercicio en las distintas etapas del proceso salud-enfermedad de las enfermedades cardiovasculares.

Métodos: Se realizaron tres trabajos de investigación. Un estudio de corte transversal, que permitió estimar la prevalencia de inactividad física en una población de la ciudad de Temuco en Chile, y dos revisiones sistemáticas: una revisión sistemática Cochrane de ensayos clínicos aleatorizados sobre el efecto del ejercicio en personas con riesgo cardiovascular total alto o incrementado y otra revisión sobre la calidad de las guías de práctica clínica en rehabilitación cardíaca basada en ejercicios a través de la utilización del instrumento AGREE II.

Resultados: Un 18,37% de la población de Temuco, en Chile tiene un nivel de actividad física bajo. Las mujeres y las personas de niveles socioeconómicos medios tienen prevalencias más altas de actividad física insuficiente. La revisión sistemática sobre el efecto del ejercicio en personas de alto o incrementado riesgo cardiovascular incluyó 4 ensayos clínicos de baja calidad metodológica que fueron insuficientes para determinar la efectividad del ejercicio en este grupo de personas. La otra revisión incluyó nueve guías clínicas exclusivas de rehabilitación cardíaca con puntuaciones medias que fluctuaron desde el 48,92% en el dominio de aplicabilidad del AGREE II, hasta un 79,84% en el dominio de alcance y propósito.

Conclusiones. (1) Los niveles de actividad física bajos son frecuentes en la población de Chile, similar a lo observado en otras poblaciones del mundo. (2) La efectividad del ejercicio en personas con incrementado o alto riesgo cardiovascular es incierta, siendo necesario desarrollar ensayos clínicos con el menor riesgo de sesgos posible. (3) La calidad de las guías clínicas en rehabilitación cardíaca es de moderada a alta.

3. ABSTRACT



3. ABSTRACT

Background: cardiovascular diseases are one of the main causes of morbidity and mortality around the world. Among the life-style related risk factors is physical inactivity, a prevalent behaviour in all regions. Physical activity and exercise constitute a potential tool for prevention, treatment and rehabilitation of cardiovascular conditions, with it being supported by evidence of different levels. Despite this fact, information gaps continue to exist in this area.

Objective: To determine the effect of physical activity and exercise on the different stages of the health-disease process of cardiovascular diseases.

Methods: We conducted three research works. A cross-sectional study that allowed us to estimate the prevalence of physical inactivity in a population of the city of Temuco, Chile. And two systematic reviews: a Cochrane systematic review of randomised clinical trials about exercise effects on people with a high or increased total cardiovascular risk, and another review about the quality of the clinical practice guidelines on exercise-based cardiac rehabilitation, with the use of the AGREE II instrument.

Results: A proportion of 18.37% of the population of Temuco (Chile) has a low level of physical activity. Women and people in the middle socioeconomic level have higher prevalence of insufficient physical activity. The systematic review about exercise effects on people with a high or increased cardiovascular risk included four clinical trials of low methodological quality that were insufficient to determine the effectiveness of exercise in this group of people. The other review included nine clinical guidelines exclusively about cardiac rehabilitation with mean scores fluctuating from 48.92% in the applicability domain of AGREE II to 79.84% in the domain of scope and purpose.

Conclusion: (1) Low physical activity levels are prevalent in the population of Chile, similar to those observed in other populations of the world. (2) The effectiveness of exercise in people with high or increased cardiovascular risk remains uncertain; therefore, it is necessary to develop clinical trials with the lowest risk of bias as possible. (3) The quality of the clinical guidelines on cardiac rehabilitation is moderate to high.

4. INTRODUCCIÓN



4. INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

- Magnitud del problema.

Las enfermedades crónicas han afectado inicialmente a los países de alto nivel de desarrollo, con un aumento en el último tiempo en el resto de los países del mundo. Así, principalmente la enfermedad cardiovascular, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes, causaron más del 60% del total de defunciones en el año 2005, siendo más del 80% de ellas en países de ingresos bajos y medianos. La enfermedad cardiovascular es la causante de 17,7 millones de defunciones por año en todo el mundo y constituye el 11% de la carga mundial de morbilidad. Se ha proyectado que en el año 2015, 41 millones de personas morirán de enfermedades crónicas, sin la prevención de una acción concertada y de tratamiento (1).

Entre las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica es la que produce mayor mortalidad y años de vida ajustados por discapacidad (2). En las Américas, la enfermedad cardiovascular contribuye con el 33,7% del total de las muertes (3).

- Enfermedad coronaria, factores de riesgo y riesgo cardiovascular total.

Considerando el tipo de pacientes que se aborda en este trabajo, se describe en esta sección la enfermedad coronaria, desde la identificación de sus factores de riesgo hasta las medidas de intervención para su prevención, tratamiento y rehabilitación.

La enfermedad arterial coronaria es una enfermedad inflamatoria crónica compleja, caracterizada por el remodelamiento y estrechamiento de las arterias coronarias. Las manifestaciones clínicas son variadas e incluyen la angina inestable, el síndrome coronario agudo y la muerte súbita. La etiopatogenia es compleja relacionándose su origen a factores de riesgo ambientales, como la dieta, el tabaco y la actividad física, y a factores genéticos (4).

Se define un factor de riesgo como un elemento o una característica mensurable que tiene relación con el aumento de la frecuencia de una enfermedad y constituye un factor predictivo independiente y significativo del riesgo de contraer una enfermedad. El término factor de riesgo, fue justamente acuñado durante la conducción del estudio Framingham, uno de los estudios epidemiológicos pioneros que contribuyó con la identificación de los primeros factores relacionados a la enfermedad cardiovascular, facilitando el ejercicio de la medicina y desarrollando una mirada preventiva (5). Una de las primeras conclusiones de este estudio fue: "la relación entre la colesterolemia, la tensión arterial y el consumo de cigarrillos con la probabilidad de presentar cardiopatía isquémica es consistente, fuerte, gradual, independiente y con capacidad predictiva" (6). Con el paso del tiempo se han identificado otros factores de riesgo de cardiopatía isquémica, los que se han subdividido en factores tradicionales y emergentes. Los factores de riesgo tradicionales incluyen edad, sexo, historia familiar de infarto agudo al miocardio prematuro, colesterol total y de lipoproteínas de baja y alta densidad (C-LDL y C-HDL), triglicéridos y diabetes mellitus (7).

La Figura 1, muestra algunos de los principales resultados derivados del estudio Framingham a través del tiempo.

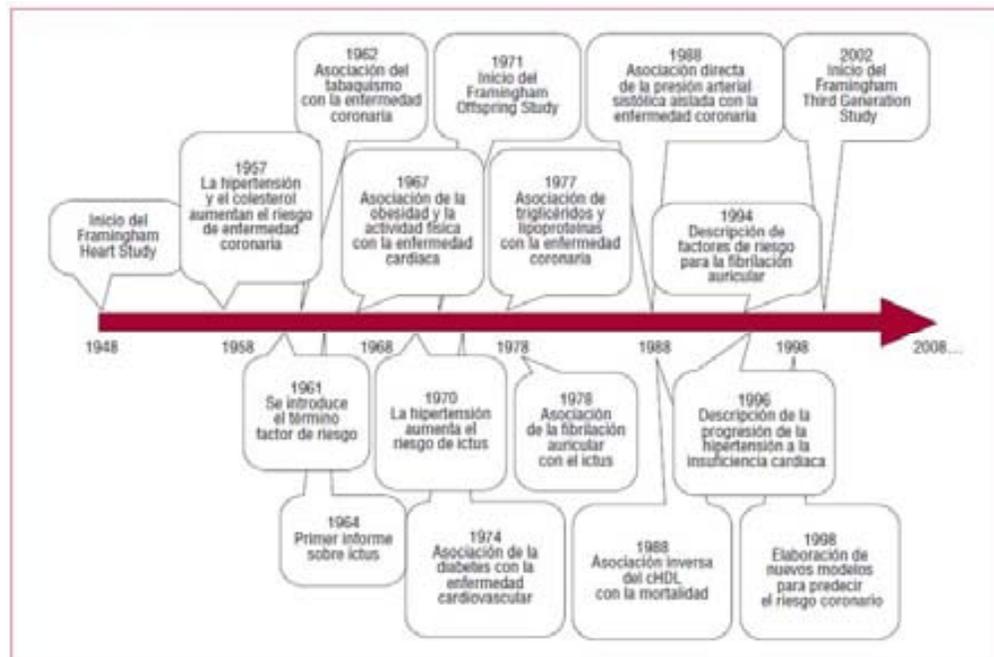


Figura 1. Resumen de algunos resultados y momentos claves del Estudio Framingham (5).

Considerando que por mucho tiempo el conocimiento de los factores de riesgo ha provenido del estudio Framingham que es desarrollado en una ciudad de Estados Unidos y que los estudios sobre prevención de enfermedad cardiovascular han sido mayoritariamente realizados en poblaciones de origen europea (8), no existía certeza de que las conclusiones pudieran ser extrapoladas a todas las regiones del mundo. Si a esto se suma que, a pesar de haber algunos estudios en otras poblaciones, las metodologías no son las mismas y la comparabilidad de resultados es difícil, se hizo necesario estudiar los factores de riesgo con una perspectiva más global en el estudio INTERHEART.

El estudio INTERHEART es un estudio de casos y controles realizado en 52 países de los 5 continentes, que incluyó 15.152 casos que habían sufrido un primer infarto agudo al miocardio y 14.820 controles emparejados por sexo y edad. Las principales dos conclusiones derivadas de este estudio fueron: que el efecto de los factores de riesgo fue similar en todos los países y etnias estudiadas, y que el 90% de los infartos eran explicados por la presencia de nueve factores : seis factores de riesgo (coeficiente Apolipoproteína B/A1 elevado, historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y consumo de tabaco, factores psicosociales (como estrés y depresión), obesidad abdominal (determinado como índice cintura-cadera) y la ausencia de tres factores protectores (consumo diario de frutas y verduras, actividad física y consumo de alcohol). Una consecuencia de la observación de que los factores de riesgo son los mismos en todo el mundo es que las diferencias que se observan entre poblaciones podrían ser explicadas por diferencias en la prevalencia de las enfermedades o el acceso a los servicios de salud (9).

En la Tabla 1, se muestra la prevalencia de los factores entre los casos y controles, los Odd Ratio (OR) para cada uno, obtenidos a través de dos modelos de regresión logística (uno ajustado por edad, sexo y hábito tabáquico y el otro ajustado además por todos los otros factores de riesgo), y el Riesgo Atribuible Poblacional (PAR), que para todos los factores combinados es de 90,4% (IC 95% 88,1 – 92,4).

Risk factor	Prevalence		Odds ratio (95% CI) adjusted for age, sex, and smoking (OR 1)	PAR (95% CI)	Odds ratio (95% CI) adjusted additionally for all other risk factors (OR 2)	PAR 2 (95% CI)
	Controls (%)	Cases (%)				
Current smoking*	26.76	45.17	2.95 (2.77-3.20)	-	2.87 (2.58-3.13)	-
Current and former smoking*	48.12	65.19	2.27 (2.11-2.44)	36.4% (33.9-39.0)	2.04 (1.86-2.25)	35.7% (32.5-39.1)
Diabetes	7.52	18.45	3.08 (2.77-3.42)	12.3% (11.2-13.5)	2.37 (2.07-2.71)	9.9% (8.5-11.5)
Hypertension	21.91	39.02	2.48 (2.30-2.68)	23.4% (21.7-25.1)	1.91 (1.74-2.10)	17.9% (15.7-20.4)
Abdominal obesity (3 vs 1)†	33.40	30.21	1.36 (1.24-1.48)	-	1.12 (1.01-1.25)	-
Abdominal obesity (3 vs 1)†	33.37	46.31	2.24 (2.06-2.45)	33.7% (30.2-37.4)	1.62 (1.45-1.80)	20.1% (15.3-26.0)
All psychosocial‡	-	-	2.51 (2.15-2.93)	28.8% (22.4-35.8)	2.67 (2.21-3.22)	32.5% (25.1-40.8)
Vegetables and fruit daily*	42.36	35.79	0.70 (0.64-0.77)	12.9% (10.0-16.6)	0.70 (0.62-0.79)	13.7% (9.9-18.6)
Exercise*	19.28	14.37	0.72 (0.65-0.79)	25.5% (20.1-31.8)	0.86 (0.76-0.97)	12.7% (5.5-25.1)
Alcohol intake*	24.45	24.01	0.79 (0.73-0.86)	13.9% (9.3-20.2)	0.91 (0.82-1.02)	6.7% (2.0-20.2)
ApoB/ApoA1 ratio (2 vs 1)§	19.99	14.26	1.47 (1.28-1.68)	-	1.47 (1.22-1.65)	-
ApoB/ApoA1 ratio (3 vs 1)§	20.02	18.05	2.00 (1.74-2.29)	-	1.84 (1.58-2.15)	-
ApoB/ApoA1 ratio (4 vs 1)§	19.99	24.22	2.72 (2.38-3.10)	-	2.41 (2.09-2.79)	-
ApoB/ApoA1 ratio (5 vs 1)§	20.00	33.45	3.87 (3.39-4.42)	54.1% (49.6-58.6)	3.25 (2.81-3.76)	49.7% (43.8-54.5)
All above risk factors combined¶	-	-	129.20 (90.24-184.99)	90.4% (88.1-92.4)	129.20 (90.24-184.99)	90.4% (88.1-92.4)

The median waist:hip ratio was 0.93 in cases and 0.91 in controls (p<0.0001), and the median ApoB/ApoA1 ratio was 0.85 in cases and 0.80 in controls (p<0.0001). Percentage of controls with four or five factors positive is 22.2% compared with 29.2% in cases. *PARs for smoking, abdominal obesity, and ApoB/ApoA1 ratio are based on a comparison of all smokers vs never, top two tertiles vs lowest tertile, and top four quintiles vs lowest quintile for protective factors (diet, exercise, and alcohol). PARs are provided for the group without these factors. †Top two tertiles vs lowest tertile. ‡A model dependent index combining positive exposure to depression, perceived stress at home or work (general stress), low locus of control, and major life events, all referenced against non-exposure for all five factors. §Second, third, fourth, or fifth quintiles vs lowest quintile. ¶The model is saturated, so adjusted and unadjusted estimates are identical for all risk factors. The odds ratio of 129.20 is derived from combining all risk factors together, including current and former smoking vs never smoking, top two tertiles vs lowest tertile of abdominal obesity, and top four quintiles vs lowest quintile of ApoB/ApoA1. If, however, the model includes only current smoking vs never smoking, the top vs lowest tertile for abdominal obesity, and the top vs lowest quintile for ApoB/ApoA1, the odds ratio for the combined risk factors increases to 113.7 (99% CI 73.0-148.1).

Table 3: Risk of acute myocardial infarction associated with risk factors in the overall population

Tabla 1: Riesgo de IAM asociado a cada factor de riesgo en el Estudio INTERHEART (9).

A continuación se resume la evidencia que respalda el establecimiento de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular mayores:

Hipertensión arterial (HTA):

Existe suficiente evidencia de que el aumento de las cifras de presión arterial se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular o muerte. La mortalidad por cardiopatía isquémica y accidente cerebro vascular aumenta linealmente a partir de una presión arterial sistólica de 115 mmHg y diastólica de 75 mmHg (10); con presiones de 130-139/85-89 mmHg el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular es dos veces más alto comparadas con presiones < 120/80 mmHg (11).

La coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, colesterol plasmático elevado, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura aumenta de forma importante el riesgo asociado a una elevación moderada de la presión arterial (12).

Hábito tabáquico:

La evidencia sobre el efecto adverso del tabaquismo en la salud es abundante. La magnitud del efecto adverso está relacionada con la cantidad de tabaco fumado diariamente y con la duración del hábito. En relación específica con la enfermedad cardiovascular se ha descrito que, en hombres, el 33,9% (95% CI 22,6%-41,0%) de la incidencia ajustada de enfermedad cardíaca isquémica es atribuida al tabaquismo (13).

Los efectos del tabaquismo en la enfermedad cardiovascular interaccionan sinérgicamente con otros factores de riesgo como la edad, el sexo, la hipertensión arterial y la diabetes (14). A esto se suma que el incremento en el riesgo cardiovascular del tabaco se acentúa por sus acciones directas en los lípidos sanguíneos (15). En pacientes con enfermedad cardiovascular el Hazard Ratio (HR) para colesterol total está aumentado en 1,06 mmol/l, siendo mayor en fumadores que en no fumadores: HR =1,54 (IC 95% 1,43 – 1,66) versus HR =1,38 (IC 95% 1,30 – 1,47); p = 0,02. Igualmente, el HR para un C-HDL disminuido en de 0,40 mmol/l; mayor en fumadores que en no fumadores: HR =1,67 (95% CI 1,35 – 2,07) versus HR= 1,28 (95% CI 1,10 – 1,49); p = 0,04 (16). Por otra parte, se ha descrito que el tabaquismo pasivo aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica y otras enfermedades relacionadas con el tabaco (17).

Dislipidemia:

La dislipidemia es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importante. El nivel de colesterol sérico se relaciona de manera logarítmica lineal con la enfermedad coronaria siendo un factor de riesgo modificable clave. Se ha estimado que en países de alto nivel de ingreso un exceso de 3,8 mmol/L de colesterol sérico es responsable de más del 50% de eventos cardiovasculares (1;17). Así mismo una reducción del 10% en el colesterol sérico produce una disminución del riesgo de enfermedad coronaria de un 50% a la edad de 40 años, del 40% a los 50 años, del 30% a los 60 años y del 20% a los 70 años (18); por otra parte se estima que un aumento de 1 mg/dl en la

concentración de C-HDL se asocia a una disminución del riesgo coronario de un 2% en los varones y un 3% en las mujeres (19), mientras el rol de los triglicéridos aún es controvertido (20). Considerando el efecto potenciador que tiene la coexistencia de otros factores de riesgo, los objetivos terapéuticos para el manejo de lípidos tiene directa relación con el riesgo cardiovascular total y por lo tanto las metas son más exigentes mientras más factores de riesgo confluyen en el mismo paciente (12).

Diabetes tipo 2:

La Diabetes tipo 2 es la sexta causa de mortalidad (21), siendo éstas en su mayoría atribuidas a enfermedad cardiovascular, con la enfermedad cardíaca isquémica como responsable de cerca del 50% de las muertes (22).

La Diabetes tipo 2 confiere el doble de riesgo para enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y muerte atribuida a otras causas vasculares independientemente de otros factores de riesgo convencionales (23). Por otro lado recientemente se ha descrito que un intensivo control glicémico en estos pacientes reduce el riesgo de algunos eventos cardiovasculares como el infarto al miocardio en un 11%, aunque no está clara su contribución a la prevención de la mortalidad cardiovascular o general (24).

Hasta este punto, se han descrito los factores de riesgo mayores de manera separada, pero la valoración del riesgo total como una herramienta para el manejo de los pacientes debiera ser el foco de las intervenciones. Al ver a las personas completas se puede dimensionar el efecto combinado de varios factores de riesgo que interaccionan, muchas veces multiplicando su efecto (14). Se define riesgo cardiovascular total a la combinación, en una persona, de múltiples factores de riesgo individuales que interactúan de una manera multiplicativa promoviendo la enfermedad cardiovascular (25), otorgando una probabilidad de manifestar un episodio cardiovascular aterosclerótico en un plazo definido (14). Así, un clínico

puede concluir que una persona está en riesgo cardiovascular elevado si tiene enfermedad cardiovascular conocida, Diabetes tipo 2 o Diabetes tipo 1 con microalbuminuria o gran cantidad de factores de riesgo individuales. Para las demás personas que no clasifican en estos grupos, se han ido creando tablas que permiten estimar la probabilidad de desarrollar un evento cardiovascular (14).

Uno de los sistemas más conocidas para evaluar el riesgo cardiovascular total es el Riesgo Framingham (*Framingham risk score*), que estima la probabilidad de tener enfermedad cardiovascular, como enfermedad vascular coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o insuficiencia cardíaca, en el plazo de 10 años. Con este sistema, la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular a 10 años, entre 5% y 9% califica a las personas como de alto riesgo, de 10% a 19% con riesgo incrementado, y cuando es mayor a 20% con muy alto riesgo (26).

Otro de los sistemas ampliamente usados es el SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*), el cual estima el riesgo de un primer evento aterosclerótico fatal (Infarto cardiaco, accidente cerebrovascular, aneurisma de la aorta u otros eventos cardiacos mayores) en el plazo de 10 años. De acuerdo a los criterios SCORE, una persona con una probabilidad de mortalidad cardiovascular a 10 años de 5% o más tiene un riesgo aumentado (14).

- Prevención primaria, prevención secundaria y rehabilitación.

El conocimiento de la historia natural y curso clínico de una enfermedad nos permite etapificarla, para poder estudiar qué intervenciones deben ser usadas en un momento específico en su evolución. Dentro de este proceso salud-enfermedad se pueden distinguir las acciones de prevención primaria y de prevención secundaria.

La distinción entre la prevención primaria y secundaria es una preocupación constante de los clínicos. En términos simples la prevención primaria se ocupa de los individuos con la posibilidad de padecer una enfermedad cardiovascular y la prevención secundaria de aquellos pacientes con un evento ya establecido (27).

La prevención primaria se enfoca esencialmente al manejo y control de los factores de riesgo, a través del uso de fármacos o por medio de cambios en estilos de vida. Es importante tener en cuenta que las personas con mayor riesgo se benefician más de las acciones preventivas, lo que ayuda a establecer las prioridades de intervención (14). Por otra parte debe tenerse en consideración que para disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares, por mucho tiempo se ha dado énfasis al control de factores de riesgo como la HTA, la dislipidemia y la Diabetes tipo 2 con intervenciones esencialmente farmacológicas, subutilizándose las medidas de control de los factores subyacentes, como la alimentación, la actividad física y el tabaquismo. Estos factores subyacentes, gracias a sus efectos pleiotrópicos, influyen tanto en los factores de riesgo establecidos como en los factores emergentes (disfunción endotelial, estrés oxidativo e inflamación) (14;28) por lo que considerarlos en la prevención primaria, es necesario.

Por su parte, el objetivo de la prevención secundaria de la cardiopatía coronaria es reducir la mortalidad y los acontecimientos cardiovasculares. En estos pacientes se busca mejorar el estilo de vida y controlar los factores de riesgo, pero con metas más estrictas que en la prevención primaria. Se recomienda además el uso de fármacos cardio-protectores, estatinas, betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y también la participación en programas de rehabilitación cardíaca (27).

La rehabilitación cardíaca y los programas de prevención secundaria son reconocidos como componentes del cuidado integral de pacientes con enfermedad cardiovascular (29). Estos servicios son amplios, con programas a largo plazo que incluyen: evaluación médica, modificación de los factores de riesgo, educación, consejería y prescripción del ejercicio, siendo éste último, uno de sus componentes fundamentales. Estas intervenciones persiguen limitar los efectos fisiológicos y psicológicos de la enfermedad cardíaca, reducir el riesgo de muerte súbita o re-infarto, controlar los síntomas cardiacos, estabilizar o revertir el proceso aterosclerótico, y mejorar el estado psicosocial y vocacional de los pacientes (30).

ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO

Dentro de las intervenciones de prevención primaria y secundaria se encuentra la promoción de la actividad física y el ejercicio, las que se describen en esta apartado por ser el foco de este trabajo.

La actividad física es definida como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que resultan en gasto energético (31). El ejercicio es un tipo de actividad física planificada, estructurada y repetitiva que tiene como finalidad el mantenimiento o la mejora de uno o más componentes de la forma física (32).

Los humanos físicamente inactivos tienen una prevalencia aumentada de 25 enfermedades crónicas, entre ellas, las de origen cardiovascular (33). Tal es la importancia de la actividad física que algunos autores postulan que el ejercicio, más que una herramienta de evaluación o tratamiento, es una verdadera arma en contra de las enfermedades crónicas, dado que el origen de ellas es la inactividad física con toda su base biológica y ambiental (34). Se estima que la inactividad física causa el 6% de la carga de enfermedad coronaria, el 7% de la Diabetes tipo 2, y el 10% del cáncer de mama o de colon. Por otra parte a la inactividad física se le atribuye el 9% de muertes prematuras, estimándose que la eliminación de la inactividad física podría incrementar la esperanza de vida en la población mundial en 0,68 (rango 0,41–0,95) años (35).

En el estudio INTERHEART, se concluye que el realizar actividad física es un factor protector para el infarto al miocardio con un OR de 0,72 (IC 99% 0,65-0,79) ajustado por sexo, edad y hábito tabáquico (9).

- Medición de la actividad física y magnitud del problema.

Existen diversos instrumentos que se pueden utilizar para medir el hábito de realizar actividad física, dependiendo de la definición subyacente que se esté utilizando, del tipo de investigación que se realice, además de la factibilidad del uso del instrumento.

Es así que como existen métodos objetivos (como la calorimetría, monitores de frecuencia cardíaca, y acelerómetros entre otros) que suelen ser usados en ensayos clínicos o investigaciones de laboratorio, y métodos subjetivos que son de aplicación más poblacional (básicamente cuestionarios y diarios o registros). Entre los métodos subjetivos, se recomiendan aquellos capaces de recoger información en las distintas dimensiones de la vida en que se puede realizar actividad física, como es en el trabajo, en las actividades domésticas, en el transporte y en el tiempo libre (36). Uno de los instrumentos existentes para medir la actividad física es el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ, de *Internacional Physical Activity Questionnaire*) el cual ha sido utilizado en diversos estudios y se ha evaluado su validez y confiabilidad (37).

En el mundo los reportes sobre la frecuencia de la inactividad física son disímiles, aunque la mayoría de ellos hablan de prevalencias por encima del 70% de inactividad física, la variabilidad de los datos puede deberse a la diversidad de instrumentos utilizados y los puntos de corte inconsistentes. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud del año 2003 reportó una prevalencia de sedentarismo total de 89,4% (38), que se midió con una sola pregunta sobre si se realizaba actividad física en el tiempo libre por al menos 30 minutos seguidos como mínimo 3 días a la semana, método que puede subestimar los niveles reales de actividad física de la población.

EJERCICIO COMO INTERVENCIÓN PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

-Efectividad del ejercicio en el control de los factores de riesgo cardiovasculares

Los beneficios de la actividad física incluyen el aumento del C-HDL, disminución del C-LDL y de triglicéridos, disminución de la presión arterial, mejoría de la homeostasis glucosa-insulina, mantención de la pérdida de peso, mejoramiento del bienestar psicológico y probablemente disminución de la inflamación, mejoría de la función

endotelial y facilitación de la cesación del hábito tabáquico. Por su parte, en personas con enfermedad cardiovascular establecida reduce los síntomas de angina, de insuficiencia cardíaca y de claudicación intermitente, además de disminuir la mortalidad después de un infarto agudo al miocardio (28).

En relación a la efectividad y mecanismos de acción del ejercicio sobre los factores de riesgo cardiovasculares mayores se puede decir lo siguiente:

Hipertensión arterial:

El ejercicio regular, debidamente dosificado, produce una reducción de la presión arterial, permaneciendo ésta más baja durante 8 a 12 horas después de la sesión de ejercicios y en promedio se mantiene más baja los días en que se realiza ejercicio en comparación a los días de inactividad (39). Los mecanismos a través de los cuales el ejercicio disminuye la presión arterial son aún objeto de investigación, sin embargo puede decirse que disminuye la actividad del sistema nervioso simpático, lo que contribuye a disminuir la resistencia periférica al flujo sanguíneo y subsecuentemente reducir la presión arterial; además modifica la función renal para facilitar la eliminación de sodio y por ende disminuir el volumen de fluidos. Hacer ejercicio aeróbico (caminar rápido, trotar o andar en bicicleta) por 30 a 60 minutos, tres a cinco veces por semana, tiene un efecto en la presión arterial, reduciendo la presión sistólica y diastólica en promedio 2–3 mmHg. En otros estudios se ha estimado que cerca del 30% de los pacientes logran una reducción de la presión arterial sistólica de 10 mmHg o más en el corto plazo, reducción que puede mantenerse hasta un año (40).

Tabaquismo:

La asociación entre el tabaquismo y los niveles de actividad física ha sido estudiada sugiriéndose una relación inversa entre ellos. La explicación más simple es que las

conductas positivas o negativas tienden a asociarse, es decir que los fumadores tienen más probabilidad de tener conductas de riesgo que los no fumadores (41); además se han formulado teorías psicológicas como la mayor tendencia a tener conductas de riesgo en adolescentes (42), y fisiológicas como que la menor capacidad física dada por una función pulmonar disminuida de los fumadores induce a un menor nivel de actividad física (43). Desde el punto de vista del efecto terapéutico que el ejercicio podría tener, se ha recomendado que pequeñas dosis de ejercicio pueden ayudar a los síntomas de ansiedad en el proceso de abandono del hábito (44).

Dislipidemia:

Con respecto a la dislipidemia, los efectos del ejercicio pueden estar asociados a un aumento de la actividad de la lipoproteín lipasa (45), es así como se sugieren efectos beneficiosos en los niveles de colesterol total, C-LDL, C-HDL y triglicéridos en sujetos obesos, cambios que se asocian a un aumento de la resistencia al ejercicio y a una disminución de peso (46). En adultos sedentarios también se ha observado una pequeña pero favorable modificación de los lípidos sanguíneos con el ejercicio (47). Las intensidades de ejercicio aeróbico para producir efectos sobre los niveles de lípidos no necesitan ser tan altos, (aproximadamente entre 1000 y 1200 Kcalorías/semana), como los requeridos para mejorar la condición física. Por su parte el C-HDL pareciera aumentar a distintas intensidades de ejercicio (48).

Diabetes Tipo 2:

Se han descrito efectos específicos del ejercicio sobre la diabetes tipo 2, como el aumento de la sensibilidad tisular a la insulina, facilitación del almacenamiento de glucosa a nivel celular, disminución de la producción de glucosa hepática que facilita la normalización de la glicemia, disminución de la grasa corporal en casi 50%, aumento de la masa muscular en un 23% que mejora la utilización de glucosa, y un descenso significativo de hemoglobina glicosilada (31). Con respecto al ejercicio resistido, existen

estudios que evalúan sus efectos sobre el control glicémico, pero los resultados son contradictorios (49). Tanto el *American College of Sports Medicine*, como la *American Diabetes Association* recomiendan el entrenamiento de resistencia progresiva, como parte del programa de ejercicios para pacientes con diabetes tipo 2 en ausencia de contraindicaciones (50;51).

- Ejercicio y riesgo cardiovascular total

Los estudios que han evaluado el efecto del ejercicio en el riesgo cardiovascular total son escasos y contradictorios. Un estudio conducido en mujeres mayores de 65 no muestra efectividad de un programa de 18 meses de entrenamiento en la disminución del riesgo de enfermedad arterial coronaria a 10 años, medido con el perfil de Framingham, (52). Por el contrario, un estudio que evaluó un programa de 16 semanas en sujetos de 40 a 70 años mostró una reducción relativa de 19,6% en el riesgo cardiovascular total en el grupo experimental comparado con un aumento relativo de 2,8% en el grupo control (53).

- Efectividad del ejercicio en la enfermedad cardiovascular: Rehabilitación Cardíaca

En la guía clínica para el manejo del infarto agudo al miocardio con supra-desnivel ST de la *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association (ACC/AHA)* se incluyen medidas de prevención secundaria como la cesación del hábito tabáquico, el manejo del peso y el control glicémico, de la presión arterial, y de los lípidos sanguíneos. Para esto recomiendan el uso de fármacos, la dieta y la actividad física. En relación a la actividad física, las recomendación clave es: realizar 30 minutos de actividad aeróbica 7 días a la semana (con un mínimo de 5 días), más 2 días a la semana de ejercicios resistidos, idealmente a través de un programa supervisado (rehabilitación cardíaca) en el caso de una síndrome coronario agudo reciente, revascularización o insuficiencia cardíaca, con una evaluación del riesgo a través de un test de ejercicio que permita la adecuada prescripción. Estas recomendaciones son de

tipo I (según la clasificación propia de ACC/AHA), es decir la intervención está demostrada ser beneficiosa, útil y efectiva (54).

Por su parte la guía clínica de la Sociedad Europea de Cardiología establece que la rehabilitación cardíaca debiera ser ofrecida a todo paciente con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, comenzando lo más precozmente posible desde la admisión hospitalaria hasta semanas y meses post-evento. Por otra parte recomienda las medidas de prevención secundaria, basada en el tratamiento farmacológico y en el cambio de estilos de vida, como la cesación del tabaquismo, la dieta y la actividad física. La recomendación de rehabilitación cardíaca se basa en primera instancia en una revisión sistemática conducida en la era pre-reperusión que demuestra una disminución significativa de la mortalidad (55). Estos hallazgos se refuerzan con otra revisión sistemática más reciente, donde el metanálisis conducido demuestra que el ejercicio como parte de la rehabilitación cardíaca se asocia a un 26% de reducción de la mortalidad cardíaca (56).

A la evidencia previamente expuesta como sustento de las recomendaciones internacionales, se agrega la proveniente de una revisión sistemática Cochrane, actualizada el año 2011, que incluyó 47 ensayos clínicos (10.794 pacientes) donde se mostró una reducción de la mortalidad total [RR =0.87 (IC 95% 0.75- 0.99)], de la mortalidad cardiovascular [RR=0.74 (IC 95%0.63- 0.87)] y de las hospitalizaciones [RR=0.69 (IC 95%0.51, 0.93)], además de una mejoría de la calidad de vida en pacientes sometidos a rehabilitación cardíaca basada en ejercicios después de un infarto al miocardio, cirugía de revascularización, angioplastia percutánea o enfermedad arterial coronaria definida angiográficamente (57).

- Guías clínicas de Rehabilitación Cardíaca

Existen múltiples guías de práctica clínica (GPC), a nivel de asociaciones o sociedades científicas internacionales, sobre el papel de la rehabilitación cardíaca en pacientes coronarios. Entre las GPC disponibles están aquellas que abordan al paciente con

patología cardiovascular y dentro de sus recomendaciones está la rehabilitación cardíaca, y hay también GPC exclusivas de rehabilitación cardíaca que hacen recomendaciones más específicas sobre cada uno de los componentes del programa.

Las GPC se definen como recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir al clínico y los pacientes sobre el adecuado cuidado de salud para circunstancias clínicas específicas (58). En principio una buena guía es aquella que lleva a la mejoría de los resultados de salud del paciente, siendo científicamente válida, útil y confiable. Los clínicos, los tomadores de decisiones y los usuarios ven a las guías como una herramienta para hacer el cuidado más consistente y eficiente y para estrechar la brecha entre lo que los clínicos hacen y lo que la evidencia científica apoya, pero también tienen una importante limitación que es la posibilidad de que las recomendaciones sean erróneas. Los errores pueden producirse porque la evidencia científica en las que se sustentan las recomendaciones es malinterpretada o pueden estar influenciadas por opiniones, experiencia o sesgo en la conformación de los grupos de trabajo (59). En este último aspecto radica la importancia de desarrollar las GPC en un marco de trabajo transparente y sistemático, que garantice la minimización de los errores en la formulación de las recomendaciones.

Como una manera de responder a la necesidad de evaluar el proceso de concepción, desarrollo e implementación de las GPC, y también de influir en su realización o actualización, ha surgido la iniciativa *AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation)*, que provee con un instrumento (AGREE) que permite evaluar el proceso de desarrollo y reporte de las GPC (60-62). Este instrumento contiene 23 ítems distribuidos en 6 dominios: alcance y objetivos, participación de los implicados, rigor en la elaboración, claridad y presentación, aplicabilidad e independencia editorial, además de un ítem general que evalúa qué tanto la guía puede ser recomendada para su uso en la práctica. Para evaluar los ítems dentro de los 6 dominios se utiliza una escala tipo Likert de 7 puntos desde el 1 que significa “Muy en desacuerdo” hasta 7 que equivale a “Muy de acuerdo”. Para el juicio general se utiliza una escala de tres puntos que va desde “No recomendada” hasta “Fuertemente recomendada”.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de mortalidad alrededor del mundo. Los factores de riesgo y de protección son conocidos y están disponibles en la actualidad diversas medidas terapéuticas y de rehabilitación. La evidencia disponible para las variadas intervenciones en los distintos momentos del proceso salud-enfermedad de los problemas cardiovasculares sugiere efectos positivos, pero para algunas de ellas aún hay insuficiente información o bien ésta es controversial.

Entre las intervenciones que pueden influir en las distintas etapas del proceso salud-enfermedad está la actividad física y el ejercicio, pero al respecto hay aún algunas lagunas de conocimiento, entre las cuales, para elaborar este trabajo de tesis, se consideraron las siguientes:

- La magnitud del problema de la inactividad física: si bien es conocido en algunas regiones y países, en otros lugares el conocimiento es parcial, sobre todo considerando la actividad física como un hábito que se desarrolla en distintas dimensiones de la actividad diaria de una persona.
- El efecto del ejercicio sobre el riesgo cardiovascular total no está claramente establecido: Si bien hay algunos estudios que han intentado determinarlo, se hace necesario sistematizar la información existente para generar conclusiones válidas o identificar áreas que necesitan mayor estudio.
- La calidad de las GPC disponibles sobre rehabilitación cardíaca: considerando la proliferación de GPC y la importancia que éstas tienen al momento de recomendar las intervenciones más apropiadas para una condición específica, se hace necesario saber cómo éstas han sido desarrolladas y cuál es la validez y alcance de sus recomendaciones.

En este contexto se ha formulado la siguiente pregunta de investigación como hilo conductor para este trabajo de tesis, desarrollado como compendio de publicaciones:

¿Cuál es el efecto de la actividad física y el ejercicio en las distintas etapas del proceso salud-enfermedad de las enfermedades cardiovasculares?

OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN:

Objetivo General N° 1: Determinar los niveles de actividad física en la población de la región de la Araucanía en Chile, utilizando el Cuestionario Internacional de Actividad Física.

Objetivos Específicos:

- 1.1. Estimar el nivel de gasto energético en las distintas actividades cotidianas, relacionadas al trabajo, el transporte, las actividades domésticas y del tiempo libre.
- 1.2. Determinar la prevalencia de los niveles de actividad física bajo, moderado y alto.
- 1.3. Identificar la contribución de factores demográficos (edad y sexo) y socioeconómicos (nivel socioeconómico y educacional) en la conducta de realizar actividad física

Objetivo General N° 2: Evaluar la efectividad del entrenamiento por ejercicio en pacientes con riesgo cardiovascular total incrementado.

Objetivos Específicos:

- 2.1. Revisar sistemáticamente la evidencia disponible proveniente de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el efecto del ejercicio en individuos con el riesgo cardiovascular total incrementado.
- 2.2. Evaluar la calidad de los ensayos clínicos que estudian el efecto del ejercicio en personas con riesgo cardiovascular incrementado.

Objetivo General N° 3: Evaluar la calidad de las Guías de Práctica Clínica disponibles relacionadas con la Rehabilitación Cardíaca

Objetivos Específicos:

- 3.1. Recopilar las GPC relacionadas con la rehabilitación cardíaca por medio de una búsqueda sistemática de información.
- 3.2. Valorar la calidad de las GPC disponibles a través del instrumento AGREE.

5. METODOLOGÍA



5.- METODOLOGÍA

Tal como se ha mencionado previamente, esta tesis se ha configurado como compendio de publicaciones. La metodología, por lo tanto, es la necesaria para responder los objetivos enumerados previamente y que corresponden a cada una de las tres publicaciones.

METODOLOGÍA PARA ESTIMAR PREVALENCIA DE INACTIVIDAD FÍSICA

Diseño:

Se realizó un estudio de corte transversal. Este diseño es el más adecuado para responder el objetivo de la investigación. Es un diseño observacional de tipo descriptivo que se caracteriza por realizar mediciones de las variables de resultado y exposición en un mismo momento. Tiene la fortaleza de describir variables en relación a tiempo y lugar siendo su unidad de frecuencia la prevalencia. La principal debilidad de este diseño es que no permite evaluar causalidad en las asociaciones encontradas, pero éste no es un objetivo del estudio (63).

Población y muestra:

El universo de estudio fue la población urbana de Temuco, ciudad ubicada en el sur de Chile.

Para preservar la representatividad de la muestra se realizó un muestreo probabilístico poli-etápico por conglomerado. En una primera etapa se seleccionaron aleatoriamente distritos censales del radio urbano de Temuco; en una segunda etapa se seleccionaron manzanas; y en una tercera etapa se seleccionaron hogares y las personas que habitaban en él, a través de un muestreo sistemático a partir de una casa seleccionada

aleatoriamente de la manzana identificada en la etapa previa. Los conglomerados fueron constituidos por los sujetos seleccionados a partir de una manzana específica.

La muestra estuvo constituida por sujetos de ambos sexos entre 35 y 70 años, provenientes de la población urbana de Temuco en la región de la Araucanía en Chile y que firmaron el consentimiento informado.

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró como antecedente la prevalencia de sedentarismo de 38,0% en el estudio de Bustos et al (64) que utilizó la versión corta del IPAQ, un nivel de confianza del 95% y un error de muestreo absoluto de 3. El tamaño de muestra resultó en 1005 sujetos; como se trató de una muestra por conglomerado, se estimó un efecto de diseño de 1,2, lo cual dio como resultado final una estimación del tamaño de muestra mínimo de 1206 sujetos.

Variables y mediciones:

La variable de resultado principal fue el nivel de actividad física. Para su medición se utilizó el IPAQ, en su versión larga disponible en español. El IPAQ mide el nivel de actividad física a través del recuento de actividades de tipo vigorosa, moderada o liviana configuradas en preguntas distribuidas en cuatro dominios: laboral, doméstico, de transporte y del tiempo libre (65). El indicador de actividad física se expresa tanto de manera continua, en MET-minutos/semana, como de manera categórica, clasificando el nivel de actividad física en bajo, moderado o alto. Los METs son una forma de calcular los requerimientos energéticos, son múltiplos de la tasa metabólica basal y la unidad utilizada, MET-minuto/semana, se calcula multiplicando el MET correspondiente al tipo de actividad por los minutos de ejecución de la misma en una semana (66).

Se midieron además las variables de exposición: sexo, edad, nivel socioeconómico y educacional. Para recoger esta información se dispuso de un formulario donde se registró el sexo y la edad reportada por el participante (y corroborada en el documento de identidad), además del nivel educacional y socioeconómico. El nivel

educacional formal incluyó las alternativas: ninguno, básico, escuela técnica o universidad cuando los ciclos hayan sido completos. Para determinar el nivel socioeconómico se utilizó el método ESOMAR el cual se usa como indicadores el nivel educacional y la categoría ocupacional del principal sostenedor del hogar (38;67) clasificando el nivel socioeconómico por letras en A, B, CA, CB, D y E, las que fueron agrupadas en 3 categorías: alto (A y B), medio (CA y CB) y bajo (D y E).

Análisis estadístico:

Se calculó la frecuencia (en porcentaje) de los distintos niveles de actividad física (alto, moderado y bajo). Se realizó, también, un análisis comparativo de los niveles de actividad física según diversos subgrupos de la muestra estudiada, como sexo, edad y niveles educacional y socioeconómico, aplicando el método de ajuste de comparaciones múltiples de Bonferroni. Para el análisis del gasto energético y dado que la distribución de los datos no es simétrica, se utilizaron las medianas y el recorrido intercuartílico.

Implicancias éticas:

El estudio consideró los principios de respeto, beneficencia y justicia. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Científico del Servicio de Salud Araucanía Sur de Chile y los participantes firmaron un consentimiento informado.

METODOLOGÍA PARA DETERMINAR EFECTIVIDAD DEL EJERCICIO EN PERSONAS CON RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL INCREMENTADO.

Diseño:

Se realizó una revisión sistemática. Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en las que la unidad de análisis son los estudios originales primarios, a partir de los cuales se pretende contestar, mediante un proceso sistemático y explícito, a una pregunta de investigación claramente formulada. Las revisiones sistemáticas sintetizan los resultados de investigaciones primarias mediante estrategias que limitan el sesgo y el error aleatorio. En ellas la información se resume de manera descriptiva, y cuando es posible de manera cuantitativa a través de un metanálisis (68).

Criterios de elegibilidad de estudios primarios:

- Tipo de estudios: Ensayos clínico aleatorizados.
- Tipo de participantes: Personas de 18 años o más con un riesgo Framingham (probabilidad de manifestar una ECV en el plazo de 10 años) igual o superior a 10%. En el caso de que los sujetos en el estudio primario no hayan sido reclutados sobre la base de su riesgo global, se incluyeron estudios en los que pudo calcularse el riesgo cardiovascular total de la muestra a partir de datos sobre riesgos individuales reportados al inicio del estudio. Si los datos disponible no eran suficientes, se consideró como criterio alternativo el que los sujetos incluidos en los ensayos tuvieran dos o más factores de riesgo.
- Tipo de intervención: Los estudios primarios debían tener un grupo experimental sometido a ejercicio aeróbico o resistido y un grupo control sin ejercicio o cuidado habitual.

- Tipo de resultados: Los resultados primarios fueron la mortalidad general o cardiovascular y la presentación de un evento cardiovascular (infarto agudo al miocardio o un accidente cerebrovascular). Los resultados secundarios fueron el riesgo cardiovascular total, la modificación de factores de riesgo individuales (niveles de colesterol total, C-LDL, C-HDL, presión arterial, índice de masa corporal (IMC) y cesación del hábito tabáquico), la capacidad al ejercicio y la calidad de vida.

Método de búsqueda:

Se realizó una búsqueda sistemática de información considerando los criterios de selección de estudios y utilizando bases de datos electrónicas (Medline, EMBASE, CINHAL; *Cochrane Central Registered Controlled Trials*), contacto con autores y seguimiento de referencias. La búsqueda no tuvo restricciones de idioma y consideró publicaciones hasta noviembre de 2013.

La estrategia de búsqueda fue sensible y consideró términos libres y MeSH (asociados a los participantes, intervención y resultados), uso de operadores booleanos para la combinación de términos, y filtros metodológicos a través del uso de términos asociados al diseño de estudios primarios.

Selección de estudios:

Una vez realizado el proceso de búsqueda los resultados se exportaron al software Reference Manager®, donde se realizó, en primera instancia el cribado de títulos y resúmenes por parte de dos revisores que trabajaron de manera independiente. Una vez seleccionados los estudios potenciales a incluir en la revisión, se procedió a obtener los textos completos para un chequeo detallado de los criterios de elegibilidad. Este proceso fue realizado por dos revisores independientes y las discrepancias fueron resueltas por consenso.

Extracción de datos:

Una vez seleccionados los estudios se procedió a la extracción de datos. Para eso se confeccionó una Ficha de Extracción de Datos, que consideró información descriptiva de los estudios (autores, revista, año de publicación, país, característica de participantes, de la intervención y los resultados considerados), la evaluación del riesgo de sesgos y el detalle de los resultados cuantitativos incluidos en el estudio primario. El proceso de extracción de datos fue realizado por dos revisores independientes.

La evaluación del riesgo de sesgos se realizó siguiendo los criterios propuestos por la Colaboración Cochrane (69), como se describe a continuación:

- Generación de la secuencia de aleatorización: evalúa posibles sesgos de selección, a través de la búsqueda en el artículo, de una descripción detallada de los métodos usados para generar la secuencia de asignación que permita evaluar qué tanto este método produce grupos comparables.
- Ocultamiento de la asignación: evalúa posibles sesgos de selección evaluando si en el estudio primario se describen los métodos utilizados para preservar el enmascaramiento de la secuencia de aleatorización.
- Enmascaramiento: evalúa posibles sesgos en la aplicación de la intervención o en la ejecución de las mediciones de las variables de resultados.
- Integridad de los datos: evalúa posibles sesgos de atrición por abandonos, pérdidas de seguimiento o desviaciones del protocolo.
- Sesgo de reporte selectivo: evalúa qué tanto los resultados se reportan selectivamente, ya sea por tener un reporte incompleto o parcial de los resultados o por no incluir todos los resultados de las variables previamente declaradas como de interés.

Para cada criterio se calificó como “SI” cuando el criterio se cumplía y se reportaba claramente en el artículo; “NO” cuando no se reportó y por lo tanto se estimó que el riesgo de sesgo existió y “NO CLARO” cuando había elementos en el reporte que se

relacionaban al ítem evaluado, pero no estaban todos los elementos necesarios para que el riesgo de sesgos haya sido minimizado al máximo. La evaluación de riesgo de sesgos igualmente se realizó por parte de dos revisores independientes y las discrepancias fueron resueltas por consenso.

Análisis de datos:

Los resultados se reportaron de manera descriptiva. En primera instancia se resumieron las características de los estudios incluidos (participantes, intervenciones y resultados considerados en cada estudio primario) y posteriormente se describieron los resultados de los estudios por cada variable de resultado principal o secundaria.

No fue posible combinar los resultados de manera cuantitativa dado por la heterogeneidad de los estudios (distintos participantes y diferentes métodos para calcular el riesgo cardiovascular total) y por el alto riesgo de sesgos detectado.

Como se explicó en los criterios de elegibilidad relacionados con los participantes, cuando no se reportó el riesgo global al inicio del estudio se procedió a calcularlo para decidir su inclusión en la revisión. Para este cálculo, se consideraron los valores promedio y sus desviaciones estándar (DE) para las variables continuas, y en el caso de las variables categóricas (condición de fumador y presencia de hipertrofia ventricular izquierda) se asumió la ausencia del factor, para así estimar el escenario más conservador (o de menor riesgo). De esta manera se estimó el riesgo cardiovascular total promedio de la muestra (usando los promedios) y valores mínimos y máximos (usando las DE) que configuran el rango. Las estimaciones se hicieron separadamente para hombres y mujeres.

Así mismo, en los estudios en que no se evaluó el riesgo cardiovascular total como variable de resultado, se procedió a calcularlo a partir de los datos reportados de cada uno de los factores de riesgo individuales al final del periodo de seguimiento. Para esto se consideraron los mismos parámetros, excepto en el caso de la variabilidad, que en reemplazo de la DE se usaron los intervalos de confianza del 95% reportados por cada estudio.

METODOLOGÍA PARA DETERMINAR LA CALIDAD DE GPC EN REHABILITACIÓN CARDÍACA

Diseño:

Revisión de la literatura que consideró los elementos críticos de una revisión sistemática: búsqueda exhaustiva de las GPC disponibles y el análisis de la calidad de las guías incluidas con métodos explícitos y reproducibles.

Búsqueda:

Se realizó una búsqueda de GPC sobre rehabilitación cardíaca en diversas bases de datos de entidades desarrolladoras o compiladores de GPC o *clearinghouse*, en las que se ingresaron términos libres (*Cardiac Rehabilitation, Secondary Prevention, Cardiovascular Disease*) y se utilizaron las herramientas disponibles en cada base de datos. En Excelencia Clínica y Tripdatabase se utilizó el término *Cardiac Rehabilitation* y se utilizó el filtro de *Guías de Práctica Clínica*.

Para la búsqueda en MEDLINE a través de PubMed, se combinaron términos Mesh ("*Rehabilitation, Tertiary Prevention, Secondary Prevention, Myocardial Reperfusion, Coronary Artery Disease, Coronary Disease, Coronary Artery Bypass, Acute Coronary Syndrome, Coronary Artery Bypass, Off-Pump, Myocardial Infarction*") y términos libres (*rehabilitation, secondary prevention, myocardial infarction, Acute Coronary Syndrome*); aplicándose los límites *Practice Guideline, Consensus Development Conference, Guideline*.

La búsqueda se realizó al mes de marzo de 2011.

Selección:

Se incluyeron las GPC basadas en la evidencia, es decir que declararan una búsqueda sistemática de información y una evaluación del nivel de evidencia para la elaboración de las recomendaciones, que fueran exclusivas de rehabilitación cardíaca o prevención secundaria, con recomendaciones en el periodo posterior al diagnóstico de un infarto al miocardio o un síndrome coronario agudo, y que consideraran el componente de ejercicio y al menos un componente esencial más en un programa de rehabilitación cardíaca (prescripción de modificación de alimentación, farmacoterapia, educación o consejería). Se incluyeron únicamente las GPC en inglés, español o francés. Se excluyeron las Revisiones Sistemáticas de la Literatura.

Extracción de datos:

Para la extracción de datos se confeccionó una Ficha de Extracción de Datos que consideró un apartado de características generales de la GPC, un apartado de evaluación de la calidad y otro apartado relacionado a las recomendaciones relacionadas al ejercicio.

Para la evaluación de la calidad de las GPC incluidas, se utilizó el instrumento AGREE II, (61), que incluye un ítem general que evalúa qué tanto la guía puede ser recomendada para su uso en la práctica. Este instrumento contiene 23 ítems distribuidos en 6 dominios:

- Alcance y objetivos: son 3 ítems relacionados con el objetivo general de la guía, la población objetivo y las preguntas de salud específicas que considera.
- Participación de los implicados: son 3 ítems que se refieren a la consideración de todas las partes interesadas en el tema de la guía y también en qué medida se representa a los usuarios a los que va dirigida.
- Rigor en la elaboración: son 8 ítems que evalúan los métodos utilizados para obtener y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y la consideración de la actualización de la guía.

- Claridad y presentación: considera 3 ítems que califican el uso del lenguaje, el formato y la presentación de la guía.
- Aplicabilidad: son 4 ítems que se relacionan con la identificación de potenciales barreras y facilitadores para la implementación de la guía, las estrategias para mejorar su utilización, además de los recursos necesarios para la aplicación de las recomendaciones.
- Independencia editorial: a través de 2 ítems se evalúa qué tanto las recomendaciones pueden estar influenciadas por conflicto de intereses.

Para evaluar los ítems dentro de los 6 dominios se utiliza una escala tipo Likert de 7 puntos desde “Muy en desacuerdo”, que se califica como 1, hasta “Muy de acuerdo”, que se califica como 7.

Para el juicio general, también se utiliza una escala Likert de 7 puntos, donde 1 es “calidad más baja posible”, y 7 es “calidad más alta posible”, además de clasificar a la guía en una de tres categorías: “No recomendada”, “recomendada con modificaciones”, o “Fuertemente recomendada”.

La aplicación del instrumento AGREE II fue realizada por tres evaluadores independientes y ciegos, un cardiólogo, un experto en metodología de investigación y una fisioterapeuta (también experta en metodología de la investigación). En el caso de existir desacuerdos se recurrió al consenso. En caso de persistir el desacuerdo se recurrió a un cuarto evaluador.

Para evaluar las recomendaciones de ejercicio se incorporó a la ficha de extracción de datos un apartado que relevara información sobre las recomendaciones de modalidad, intensidad, frecuencia y duración del ejercicio, además de las niveles de evidencia para cada recomendación. Estos datos fueron extraídos por dos revisores.

Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo de las GPC, considerando país de origen, tipo de organización que las elaboró, año de publicación y recomendaciones específicas sobre ejercicio. Para establecer la calidad de cada GPC, se calculó la puntuación estandarizada expresada en porcentaje, éste fue obtenido sumando todos los puntos de los ítems individuales de un dominio y estandarizando el total, como porcentaje sobre la máxima puntuación posible de esa área de la siguiente manera:

$$\frac{(\text{Puntaje obtenido} - \text{mínimo puntaje posible})}{(\text{máxima puntuación posible} - \text{mínima puntuación posible})} \times 100.$$

El grado de acuerdo de los evaluadores se evaluó a través del Coeficiente de Correlación Intraclass y su respectivo intervalo de confianza del 95%.

6. RESULTADOS



6.- RESULTADOS

A continuación, se presentan brevemente los resultados de cada uno de los tres trabajos y a continuación de cada uno la correspondiente publicación.

NIVELES DE ACTIVIDAD FÍSICA EN LA POBLACIÓN DE LA REGIÓN DE LA ARAUCANÍA EN CHILE

En el estudio realizado, se reclutaron 1.535 sujetos, de los cuales el 71,1 % eran mujeres, el promedio de edad en las mujeres fue de $52,3 \pm 9,8$ años y en los hombres de $53,5 \pm 9,8$; un 37,3% de la muestra estaban laboralmente activos.

El gasto energético expresado en MET-minuto/semana fue calculado para cada tipo de actividad y de manera general, siendo las medianas de gasto energético de 1600 MET-minuto/semana para las mujeres y de 2150 para los hombres. El gasto energético fue significativamente mayor en hombres que en mujeres ($p < 0,001$), exceptuando las actividades del tiempo libre y las realizadas como tareas del hogar en que en ambos sexos tienen bajos niveles de actividad.

Considerando los grupos de edad: menores de 50 años, sujetos entre 51 y 60 años y mayores de 60 años, las medianas fueron de 1965, 1647 y 1485 MET-minuto/semana respectivamente ($p < 0,001$).

La frecuencia de los distintos niveles de actividad física fue significativamente distinta entre hombres y mujeres, observándose en las mujeres una mayor frecuencia del nivel de actividad física moderado con respecto de los hombres y una menor frecuencia del nivel de actividad física bajo. Con respecto a la distribución por grupo de edad, es destacable cómo disminuye la frecuencia del nivel alto de actividad física a medida que aumenta la edad a la vez que el nivel moderado de actividad aumenta.

Al analizar los niveles de actividad física considerando el nivel educacional se observan frecuencias más altas del nivel de actividad física bajo en niveles educacionales más altos. Según el nivel socioeconómico, puede observarse una frecuencia mayor de nivel de actividad física bajo en el nivel socioeconómico medio a la vez que el nivel de actividad física alto es significativamente más frecuente en el nivel socioeconómico bajo.

También es importante destacar que el 38.5 % realiza actividad física en el tiempo libre (sin diferencia por sexo o edad), el 81.1 % utiliza vehículo motorizado como medio de transporte en contraste con el 6.2% que usa la bicicleta (13% de hombres y 3,5% de mujeres); y que el 66.3% camina por lo menos 10 minutos seguidos para trasladarse de un lugar a otro en un día cotidiano. Finalmente puede destacarse el promedio de 209 minutos (desviación estándar=144) diarios que se ocupan en estar sentado en un día de semana similar a los 204 minutos en promedio (desviación estándar=123) que se gastan en estar sentado en un día de fin de semana, es decir aproximadamente 3 horas y media al día.

PUBLICACIÓN 1



NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA MEDIDA A TRAVÉS DEL CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA EN POBLACIÓN CHILENA.

Serón P, Muñoz S, Lanas F.

“Nivel de Actividad Física medido a través del Cuestionario Internacional de Actividad Física en población chilena”.

Rev Med Chil. 2010 Oct;138(10):1232-9.

Nivel de actividad física medida a través del cuestionario internacional de actividad física en población chilena

PAMELA SERÓN^{1,2,A}, SERGIO MUÑOZ^{3,4},
FERNANDO LANAS^{2,5,B}

Levels of physical activity in an urban population from Temuco, Chile

Background: Physical activity plays a crucial role in the protection against cardiovascular diseases. **Aim:** To assess the level of physical activity in a group of subjects living in urban Temuco. **Material and Methods:** Cross sectional study in a random sample of 1091 women aged 52 ± 10 years and 444 men aged 54 ± 10 years, living in Temuco, Chile. The level of physical activity was measured using the long form of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Age, gender, educational and socioeconomic level were also determined in study subjects. **Results:** Median energy expenditure was 2150 and 1600 MET-minute/ week in men and women, respectively ($p = 0,001$). It decreased with age from a median of 1965 MET-minute/ week in those younger than 50 years old to 1647 MET-minute/ week among subjects aged between 51 and 60 years old and to 1485 MET-minute/ week among those older than 60 years. ($p = 0,001$). The frequency of high, moderate and low physical activity levels were 15,6, 66 and 18,4 % respectively. These levels were associated with gender, age, educational and socioeconomic level. **Conclusions:** There was a high frequency of low and moderate levels of physical activity in the urban population of Temuco, associated with female gender, advanced age and middle socioeconomic level.

(Rev Med Chile 2010; 138: 1232-1239).

Key words: Cardiovascular diseases; Motor activity; Social class.

¹Centro de Excelencia
Capacitación, Investigación y
Gestión para la Salud Basada
en Evidencias (CIGES).
²Departamento de
Medicina Interna.
³Departamento de Salud
Pública, Facultad de Medicina,
Universidad de La Frontera,
Temuco, Chile.
⁴Investigador. Alumna
doctorado en Metodología
de la Investigación y Salud
Pública, Universidad Autónoma
de Barcelona.
⁵Magister en Epidemiología
Clínica.
^BBiostatístico, PhD.

Trabajo financiado por
Proyecto de Investigación
DIFURO 007-0077

Recibido el 31 de agosto
de 2009, aceptado el 27 de
septiembre de 2010.

Correspondencia a:
Pamela Serón S. CIGES,
Facultad de Medicina,
Universidad de La Frontera
Monte 112, 3° piso.
Fax: 45-325741
E-mail: pseron@ufro.cl

La actividad física es definida como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que resultan en gasto energético¹. En el mundo, el problema de la inactividad física o sedentarismo tiene una alta prevalencia; en un estudio de casos y controles, que evaluó los factores de riesgo en 52 países, se comunicó 85,73% de inactividad física entre los que tuvieron un evento coronario y 80,72% entre los que no lo tuvieron²; este mismo estudio reportó 78% de inactividad física en Latinoamérica³. En Chile, el sedentarismo es prácticamente la regla en la población, siendo bajo el porcentaje de aquellos que realizan vida física activa. La Encuesta Nacional de Salud reporta una prevalencia

de sedentarismo total de 89,4%, siendo de 90,8% para mujeres y de 87,9% para hombres⁴.

Si bien es cierto que la mayoría de los estudios hablan de prevalencias por sobre 70% de inactividad física, existe amplia variación de resultados lo que puede deberse a la diversidad de instrumentos utilizados⁵ y puntos de corte inconsistentes⁶. Dependiendo del instrumento de evaluación puede clasificarse los niveles de actividad física en escalas dicotómicas (físicamente inactivo o sedentario/ físicamente activo), ordinales (físicamente inactivo o sedentario/moderadamente activo/físicamente activo) o continuas (kilocalorías, METS). La mayoría de los estudios nacionales ha calificado de sedentarios a quienes no practican actividad física

al menos 30 minutos seguidos por tres veces a la semana y fuera del trabajo, es decir dicotomizando un fenómeno que es esencialmente continuo⁷⁻¹⁰. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que las personas tienen la oportunidad de mantenerse físicamente activas en cuatro sectores principales de la vida diaria: el trabajo, el transporte, las tareas domésticas y el tiempo libre o de ocio¹¹; recomendando utilizar instrumentos de medición capaces de recoger información en todas estas dimensiones.

Entre los instrumentos existentes para medir la actividad física se puede mencionar el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ), el cual ha sido utilizado en diversos estudios internacionales y se ha evaluado su validez y confiabilidad sugiriéndose su uso en diferentes países e idiomas^{12,13}, además de ser propuesto por la OMS como un instrumento a utilizarse para vigilancia epidemiológica a nivel poblacional, dado que se ha puesto a prueba en 24 países y actualmente se emplea en varias redes regionales¹⁴. Este instrumento aporta información sobre gasto energético estimado en 24 horas, en las distintas áreas de la vida diaria; tiene la ventaja de ser aplicable a grandes muestras de distintos niveles socioeconómicos dada su simplicidad tanto en la administración como en la obtención de los puntajes.

En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo determinar el nivel de gasto energético en distintas actividades de la vida diaria y la frecuencia de distintos niveles de actividad física en una población chilena, a través del IPAQ, además de explorar la asociación con variables socio-demográficas.

Material y Método

En un estudio de corte transversal se seleccionaron, a través de un muestreo aleatorio por conglomerado, sujetos de ambos sexos entre 35 y 70 años, provenientes de la población urbana de Temuco en la IX región de Chile. Se determinó Nivel de Actividad Física a través del IPAQ (versión en español de 2002) en su versión larga dado que es el estándar a partir del cual se ha elaborado la versión corta, además del sexo, edad, nivel socioeconómico (NSE) y educacional.

El IPAQ mide el nivel de actividad física a través de preguntas en cuatro dominios: laboral, domés-

tico, de transporte y del tiempo libre¹⁵. El indicador de actividad física se expresa tanto de manera continua, en MET-minutos/semana, como de manera categórica, clasificando el nivel de actividad física en bajo, moderado o alto. Los METs son una forma de calcular los requerimientos energéticos, son múltiplos de la tasa metabólica basal y la unidad utilizada, MET-minuto, se calcula multiplicando el MET correspondiente al tipo de actividad por los minutos de ejecución de la misma en un día o en una semana, es así como en el presente trabajo se expresa en MET-minuto/semana¹⁶. El nivel educacional formal incluyó las alternativas: ninguno, básico, escuela técnica o universidad cuando los ciclos hayas sido completos. Para determinar el NSE se utilizó el método ESOMAR el cual se basa en el nivel educacional y la categoría ocupacional del principal sostenedor del hogar¹⁷ clasificando el NSE por letras en A, B, CA, CB, D y E, las que fueron agrupadas en 3 categorías: NSE alto (A y B), medio (CA y CB) y bajo (D y E).

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró como antecedente la prevalencia de sedentarismo de 38,0% en el estudio de Bustos et al¹⁸, un nivel de confianza de 95% y un error de muestreo absoluto de 3. El tamaño de muestra resulta en 1.005 sujetos; como se trata de una muestra por conglomerado, se estimó un efecto de diseño de 1,2, lo cual da como resultado final una estimación del tamaño de muestra mínimo de 1.206 sujetos.

Se calculó la frecuencia en porcentajes de los niveles de actividad física alto, moderado y bajo (Tabla 1). Se realizó, también, un análisis comparativo de los niveles de actividad física según diversos subgrupos de la muestra estudiada, como sexo, edad y niveles educacional y socioeconómico, aplicando el método de ajuste de comparaciones múltiples de Bonferroni. Para el análisis del gasto energético y dado que la distribución de los datos no es simétrica, se utilizan las medianas y el recorrido intercuartilico. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Científico del Servicio de Salud Araucanía Sur, los participantes firmaron un consentimiento informado.

Resultados

Se reclutaron 1.535 sujetos, de los cuales 71,1% eran mujeres, el promedio de edad en las mujeres fue de $52,3 \pm 9,8$ años y en los hombres de

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Actividad física en población urbana - P. Serón et al

Tabla 1. Clasificación de los niveles de actividad física según los criterios establecidos por el IPAQ

Nivel de actividad física alto	<ul style="list-style-type: none"> → Reporte de 7 días en la semana de cualquier combinación de caminata, o actividades de moderada o alta intensidad logrando un mínimo de 3.000 MET-min/ semana, → o cuando se reporta actividad vigorosa al menos 3 días a la semana alcanzando al menos 1.500 MET-min/semana
Nivel de actividad física moderado	<ul style="list-style-type: none"> → Reporte de 3 o más días de actividad vigorosa por al menos 20 minutos diarios; → o cuando se reporta 5 o más días de actividad moderada y/o caminata al menos 30 minutos diarios; → o cuando se describe 5 o más días de cualquier combinación de caminata y actividades moderadas o vigorosas logrando al menos 600 MET-min/semana
Nivel de actividad física bajo	<ul style="list-style-type: none"> → Se define cuando el nivel de actividad física del sujeto no esté incluido en las categorías alta o moderada

Tabla 2. Distribución del gasto energético (en MET-minutos/semana) por actividad, según sexo

Actividad	MET-minutos/semana Femenino			MET-minutos/semana Masculino		
	Percentil 25%	Mediana	Percentil 75%	Percentil 25%	Mediana	Percentil 75%
Trabajo	0	353	2.280	0	597	4.800
Transporte	0	198	495	0	231	231
Hogar	0	0	735	0	41	855
Recreación	0	0	396	0	0	396
Total	480	1.600	4.284	492	2.150	7.730

53,5 ± 9,8; 37,3% de la muestra estaban laboralmente activos.

El gasto energético expresado en MET-minuto/semana fue calculado para cada tipo de actividad y para la suma de todas, siendo las medianas de gasto energético de 1.600 MET-minuto/semana para las mujeres y de 2.150 para los hombres. Los rangos intercuartílicos se presentan en la Tabla 2 representándose gráficamente la tendencia por tipo de actividad de acuerdo a sexo en la Figura 1, destacándose un gasto energético significativamente mayor en hombres que en mujeres ($p < 0,001$), exceptuando las actividades del tiempo libre y las realizadas como tareas del hogar en que en ambos sexos tienen bajos niveles de actividad.

Considerando los grupos de edad: menores de 50 años, sujetos entre 51 y 60 años y mayores de 60 años, las medianas fueron de 1.965, 1.647 y 1.485 MET-minuto/semana respectivamente ($p < 0,001$). La tendencia por tipo de actividad de

acuerdo a grupo de edad se presenta en la Figura 2 y los rangos intercuartílicos en la Tabla 3. El grupo de menos de 50 años mostró un nivel de actividad significativamente mayor en lo correspondiente a actividades del trabajo y transporte, al contrario de lo que sucede en las actividades relacionadas a tareas del hogar y del tiempo libre donde el gasto energético es menor que los otros grupos de edad.

La frecuencia de los distintos niveles de actividad física fue significativamente distinta entre hombres y mujeres, observándose en las mujeres una mayor frecuencia del nivel de actividad física moderado con respecto de los hombres y una menor frecuencia del nivel de actividad física bajo. Con respecto a la distribución por grupo de edad, es destacable cómo disminuye la frecuencia del nivel alto de actividad física a medida que aumenta la edad a la vez que el nivel moderado de actividad aumenta. Los datos se presentan en la Tabla 4.

Al analizar los niveles de actividad física considerando el nivel educacional se observan frecuen-

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Actividad física en población urbana - P. Serón et al

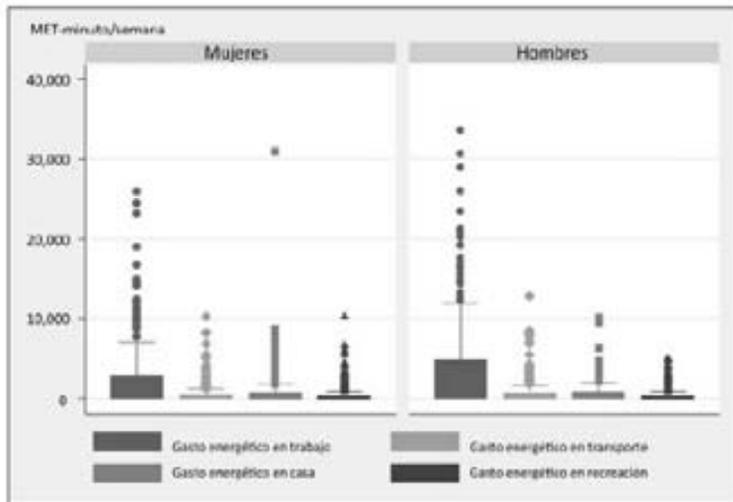


Figura 1. Distribución del gasto energético (en MET-minuto/semana) por tipo de actividad y según sexo.

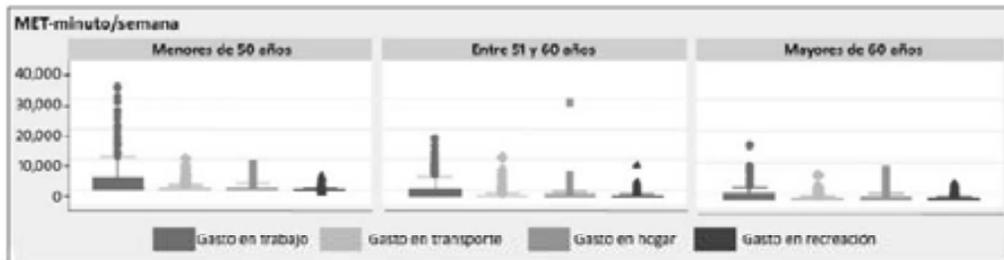


Figura 2. Distribución del gasto energético (en MET-minuto/semana) por tipo de actividad y según grupos de edad.

Tabla 3. Distribución del gasto energético (en MET-minutos/semana) por actividad, según grupos de edad

Actividad	MET-minutos/semana <= 50 años			MET-minutos/semana 51-60 años			MET-minutos/semana > 60 años		
	Percentil 25%	Mediana	Percentil 75%	Percentil 25%	Mediana	Percentil 75%	Percentil 25%	Mediana	Percentil 75%
Trabajo	0	589	4.284	0	198	2.772	0	220	1.695
Transporte	0	198	594	0	198	495	0	198	445
Hogar	0	28	820	0	0	750	0	120	735
Recreación	0	0	247	0	0	396	0	0	396
Total	613	1.965	5.583	346	1.647	5.007	448	1.485	3.469

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Actividad física en población urbana - P. Serón et al

Tabla 4. Prevalencia de nivel de actividad física según sexo y grupo de edad

Nivel de Actividad Física	Prevalencia Total (%)	Sexo		p	Edad			p
		Mujeres (n = 1091)	Hombres (n = 444)		< = 50 a (n = 609)	51-60 a (n = 31)	> 60 años (n = 357)	
Bajo	18,4	15,8	24,8	0,003	15,4	22,3	20,2	0,01
Moderado	66	73,6	47,3	0,003	63,4	62,4	73,9	0,01
Alto	15,6	10,6	27,9	0,003	21,4	15,3	5,9	0,01

Tabla 5. Prevalencia de sedentarismo según nivel educacional y nivel socioeconómico

Nivel de Actividad Física	Nivel Educacional		Valor p
	Ninguno/Básico (n = 322)	Secundario/ Esc. Técnica (n = 1.219)	
Bajo	16,5	28,3	0,003
Moderado	67,4	56,8	0,03
Alto	16,1	14,9	NS
Nivel de Actividad Física	Nivel Socioeconómico		Valor p
	Bajo (n = 845)	Medio (n = 707)	
Bajo	14,7	22,4	0,003
Moderado	63,9	66,6	NS
Alto	21,4	11,0	0,003

cias más altas del Nivel de Actividad Física bajo en niveles educacionales más altos. Según el NSE, puede observarse una frecuencia mayor de Nivel de Actividad Física bajo en el NSE medio a la vez que el Nivel de Actividad Física alto es significativamente más frecuente en el NSE bajo (Tabla 5).

Además pueden obtenerse del IPAQ algunos datos que ayudan a describir el hábito de actividad física, como que 38,5% realiza actividad física en el tiempo libre (sin diferencia por sexo o edad), 81,1% utiliza vehículo motorizado como medio de transporte en contraste con 6,2% que usa la bicicleta (13% de hombres y 3,5% de mujeres); y que 66,3% camina por lo menos 10 minutos seguidos para trasladarse de un lugar a otro en un día cotidiano. Finalmente, puede destacarse el promedio de 209 minutos (desviación estándar = DS = 144) diarios que se ocupan en estar sentado en un día de semana similar a los 204 minutos en promedio (DS = 123) que se gastan en estar sentado en un

día de fin de semana (es decir aproximadamente 3 horas y media al día).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran niveles elevados de niveles de actividad física bajos o moderados en la población urbana de Temuco, especialmente en las mujeres, en personas de edad avanzada y en los de NSE medio.

Es importante destacar que el instrumento de medición logra diferenciar el nivel de actividad en diferentes actividades de la vida diaria, es así como se puede ver que existe mayor gasto energético en actividades relacionadas al trabajo especialmente en los hombres, y por el contrario el gasto energético relacionado a actividades del tiempo libre es muy bajo para ambos sexos y todos los grupos de edad, lo que explicaría los altos grados de sedentarismo reportados por otros estudios que utilizan

como medición la pregunta sobre la realización de ejercicio por al menos 30 minutos al menos tres veces a la semana y fuera del trabajo. Otra característica es que en el IPAQ se pregunta por la actividad física realizada en periodos de al menos 10 minutos, lo que permite agrupar periodos y por lo tanto, determinar con mayor exactitud los niveles de gasto energético; el parcializar la actividad física en periodos de 10 minutos es una de las medidas recomendadas para estimular la actividad física y lograr niveles óptimos que protejan a la salud¹⁹.

Al comparar nuestros resultados con los de otros estudios, se puede mencionar el realizado en 850 adultos jóvenes (entre 22 y 28 años) de Limache¹⁷, donde se definió actividad física insuficiente cuando existiera un gasto inferior a 600 MET-min/semana según la versión corta del IPAQ reportándose una prevalencia de actividad física insuficiente de 38,3% (50,4% en mujeres y 22,9% en hombres), más alta que el 18,37% observado en la categoría homóloga de nuestro estudio; esta diferencia puede explicarse considerando la constitución de nuestra muestra, con un promedio de edad más elevado y mayoritariamente mujeres. A nivel latinoamericano, son pocos los estudios que utilizan el IPAQ para medir el nivel de AF de la población, y de estos estudios la mayoría están dirigidos a poblaciones de niños, adolescentes, jóvenes universitarios o adultos mayores, siendo muy escasos los conducidos en población adulta. Un estudio conducido en Brasil, demostró que el NSE alto tenía niveles de inactividad física más elevados que en el NSE bajo²⁰, al respecto, en nuestro estudio llama la atención el mayor nivel de actividad física bajo en NSE medio, esto puede deberse a que la medición incluye las actividades relacionadas al trabajo y el transporte, que no fueron consideradas en el estudio brasileño.

Si comparamos nuestros resultados con los de otros estudios que utilizan diferentes mediciones de la AF, podemos encontrar que en un estudio realizado en la ciudad de Talca⁷, la prevalencia reportada de sedentarismo es de 79,9% (77,3 en hombres y 81,3 en mujeres), siendo las diferencias entre mujeres y hombres menores a lo observado en nuestro estudio; en el citado estudio se definió como sedentaria a las personas que durante el último mes no habían practicado deportes o realizado actividad física fuera del horario de trabajo, durante 30 minutos o más cada vez, al menos 3 veces a la semana, como la mayoría de los estudios

realizados en nuestro país. Un estudio realizado en la Región Metropolitana, reportó 75,6% de sedentarismo en los hombres y 86,9% en las mujeres⁶; otro estudio realizado en estudiantes de Medicina mostró que la inactividad física era el factor de riesgo para enfermedades crónicas más prevalente, reportándose en 88%¹⁰; otro estudio realizado en personas sanas de 25 comunas de Santiago reportó 68,6% de sedentarismo⁹ y un reporte más reciente mostró 75% de inactividad física²¹.

A nivel latinoamericano se puede mencionar datos provenientes de estudios en la población brasileña, donde los niveles de sedentarismo son igualmente elevados, uno de ellos sobre actividad física en el tiempo libre comunica que sólo 13% realiza actividad física por un mínimo de 30 minutos uno o más días a la semana, y sólo 3,3% el mínimo recomendado de 30 minutos en 5 o más días a la semana; en esta población se encontró una fuerte asociación entre en nivel de actividad física y el NSE²². Otro estudio en el que evaluaron el nivel de actividad física de acuerdo a las kilocalorías gastadas por semana, también en actividades del tiempo libre, encontró una prevalencia de inactividad física de 80,7%²³. En Paraguay existen reportes de 40% de vida sedentaria en un estudio realizado en Gran Asunción²⁴, mientras que en uno en Uruguay se reporta 28% de sedentarismo²⁵; en Venezuela se ha reportado 70% de sedentarismo en las áreas metropolitanas²⁶.

En otro aspecto de nuestros hallazgos, la poca realización de actividad física en el tiempo libre, el uso de vehículos motorizados como principal medio de transporte y la cantidad de horas en sedente, pueden dar cuenta de lo descrito sobre las consecuencias del rápido proceso de urbanización en los países en vías de desarrollo como el nuestro, lo que trae aparejado cambios en las tareas relacionadas al trabajo, aumento de la mecanización tanto en lo laboral como lo doméstico, disminución de actividades para disfrutar el tiempo libre y los medios de transporte disponibles²⁷.

Son evidentes las diferencias en resultados entre los reportes a nivel nacional e internacional, los que pueden explicarse por diferencias en las poblaciones estudiadas, escalas de medición de actividad física usadas y posibles sesgos. En nuestro estudio pueden identificarse algunas debilidades o potenciales fuentes de sesgos, como el sesgo del voluntario, presente en la mayoría de los estudios de este tipo, dado a que ingresaron los sujetos

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Actividad física en población urbana - P. Serón et al

que habiendo sido seleccionados aleatoriamente, consintieron participar en el estudio, lo que probablemente produjo el desequilibrio de la muestra en cuanto a sexo y a la no inclusión de sujetos del NSE más alto, esto último podría haber arrojado más evidencia sobre la asociación del hábito de AF con esta variable; por otra parte, está el posible sesgo de deseabilidad social, dado que cada vez hay más actividades de fomento de la actividad física y más información sobre los beneficios de ella, lo que hace que la población tienda a sobreestimar su percepción de gasto energético.

Finalmente, se puede concluir que, en la población estudiada, los niveles de actividad física bajos se asocian al sexo femenino, a la edad avanzada y a los niveles socioeconómicos medios, no habiendo gasto energético importante en actividades del tiempo libre. Es necesario seguir indagando sobre otras variables que se asocien a bajos niveles de actividad física, de manera de proveer información sólida que contribuya a fundamentar mejor las políticas públicas, especial atención debiera ponerse a los espacios urbanos disponibles para una vida activa.

Referencias

1. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 1999; 99: 963-72.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
3. Lanas F, Avezum A, Bautista Le, Díaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007; 115: 1067-74.
4. Ministerio de Salud de Chile. Resultados I Encuesta de Salud, Chile 2003. Disponible en <http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/ENS/InformeFinalENS.pdf>. [Consultado el 10 de mayo de 2007].
5. Brown W, Bauman A, Chey T, Trost S, Mummery K. Comparison of surveys used to measure physical activity. *Aust N Z J Public Health* 2004; 28: 128-34.
6. Hallal PC, Matsudo SM, Matsudo VK, Araujo TL, Andrade DR, Bertoldi AD. Physical activity in adults from two Brazilian areas: similarities and differences. *Cad Saude Publica* 2005; 21: 573-80.
7. Palomo GI, Icaza NG, Mujica EV, Núñez FL, Leiva ME, Vásquez RM, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en población adulta de Talca, Chile, 2005. *Rev Med Chile* 2007; 135: 904-12.
8. Berrios X, Jadue L, Zenteno J, Ross MI, Rodríguez H. Prevalencia de factores de riesgo para enfermedades crónicas. Un estudio en la población general de la Región Metropolitana, 1986-1987. *Rev Med Chile* 1990; 118: 597-604.
9. Kunstmann S, Lira MT, Molina JC, Mervane J, Guarda E, Marchant E, et al. Riesgo de presentar un evento cardiovascular a 10 años en personas sanas: proyecto RICAR (estudio de prevención de riesgo cardiovascular de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular) Proyecto RICAR. *Rev Chil Cardiología* 2004; 28: 13-20.
10. Mc Coll P, Amador M, Aros J, Lastra A, Pizarro A. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles en estudiantes de Medicina de la Universidad de Valparaíso. *Rev Chil Pediatr* 2002; 73: 478-82.
11. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2002: Reducir los riesgos y promover una vida sana. Disponible en <http://www.who.int/whr/2002/es/> [Consultado el 20 de mayo de 2008].
12. Brown WJ, Trost SG, Bauman A, Mummery K, Owen N. Test-retest reliability of four physical activity measures used in population surveys. *J Sci Med Sport* 2004; 7: 205-15.
13. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1381-95.
14. Jacoby E, Bull F, Neiman A. Cambios acelerados del estilo de vida obligan a fomentar la actividad física como prioridad en la región de las Américas. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 14: 223-5.
15. International Physical Activity Questionnaire. Disponible en <http://www.ipaq.ki.se/downloads.htm> [Consultado el 10 de enero de 2006].
16. Guidelines for the data processing and analysis of the "International Physical Activity Questionnaire". 2009. Disponible en <http://www.ipaq.ki.se/scoring.htm> [Consultado el 10 de enero de 2006].
17. El Nivel Socio Económico Esomar. Manual de Aplicación. 2000. Disponible en <http://www.microweb.cl/idm/documentos/ESOMAR.pdf>. [Consultado el 21 de marzo de 2006].
18. Bustos P, Amigo H, Arteaga A, Acosta AM, Rona RJ. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos jóvenes. *Rev Med Chile* 2003; 131: 973-80.
19. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Actividad física en población urbana - P. Serón et al

- College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1081-93.
20. Reis HFCD, Ladeira AMT, Passos EC, Santos FGDO, Wasconcellos LTD, Correia LCL, et al. Prevalencia y variables asociadas a la inactividad física en individuos de alto y bajo nivel socioeconómico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2009; 92: 203-8.
 21. Lanas F, Potthoff S, Mercadal E, Santibañez C, Lanas A, Standen D. Riesgo individual y poblacional en infarto agudo del miocardio: Estudio INTERHEART. *Rev Med Chile* 2008; 136: 555-60.
 22. Monteiro CA, Conde WL, Matsudo SM, Matsudo VR, Bensenor IM, Lotufo PA. A descriptive epidemiology of leisure-time physical activity in Brazil, 1996-1997. *Rev Panam Salud Publica* 2003; 14: 246-54.
 23. As-Da-Costa JS, Hallal PC, Wells JC, Daltoe T, Fuchs SC, Menezes AM, et al. Epidemiology of leisure-time physical activity: a population-based study in southern Brazil. *Cad Saude Publica* 2005; 21: 275-82.
 24. Moreno R, Páez M, Jiménez J, Figueredo R, Palacios M, Medina U, et al. Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular en Asunción y área metropolitana. *EDUNA* 1995; 76: 30.
 25. Carto S, Prats O, Ayesterán R. Investigación sobre factores de riesgo cardiovascular en Uruguay. *Rev Med Urug* 2004; 20: 61-71.
 26. Pérez J, Cortés M, Henríquez F, Lira C, Chacín L. Prevalencia de Diabetes Mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en la región central de Venezuela: pesquisa realizada en el área metropolitana de Caracas, Valencia y Maracay. *Arch Hosp Vargas* 1997; 39: 123-30.
 27. Popkin B. Urbanization, Lifestyle Changes and the Nutrition Transition. *World Development* 1999; 27: 1905-16.

EFECTO DEL EJERCICIO EN PERSONAS CON RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL INCREMENTADO:

Se incluyeron 4 estudios (53; 70-72) que involucraron 823 sujetos, con una edad promedio de 52,6 años, 412 sujetos en los grupos con ejercicio y 411 sujetos en los grupos control. Un estudio utilizó un diseño factorial donde un grupo recibió una intervención dietética, otro grupo se sometió a ejercicio, otro grupo recibió la intervención dietética más el ejercicio y un cuarto grupo actuó como control. Los otros tres estudios fueron de dos grupos paralelos donde un grupo se sometió a diversos programas de ejercicio. Los periodos de seguimiento fueron desde las 16 semanas hasta los 6 meses.

De los estudios incluidos, sólo uno consideró el riesgo cardiovascular total como criterio de inclusión. En éste el criterio fue tener un riesgo Framingham >1 , lo que implica personas clasificadas como de bajo, moderado o alto riesgo. Si se consideran las mediciones de los participantes al inicio del estudio se calculó un riesgo cardiovascular Framingham en la muestra de 10,4% (IC95% de 8,2-12,8), lo que finalmente los define como en riesgo incrementado (53).

En los otros tres estudios, dos reportaron la información para calcular el riesgo absoluto en la muestra al inicio del estudio. En uno de ellos se estimó una probabilidad promedio de sufrir un evento cardiovascular a 10 años, según Framingham, de 13,2% (rango de 2,5% a 54,9%) (71) y en el otro de 15,7% (rango de 6% a 68,3%) (72).

Los estudios incluidos presentan, en general un alto riesgo de sesgos de selección, detección y desgaste, en algunos casos debido a limitaciones en el reporte.

Efecto de las intervenciones:

Ninguno de los cuatro estudios incluidos consideró como resultado la mortalidad por cualquier causa o por causa cardiovascular, o algún evento cardiovascular como el infarto agudo al miocardio o el accidente cerebrovascular.

Dos estudios consideraron el riesgo cardiovascular total como una variable de resultado (53;71). En ninguno de éstos se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio. En los restantes 2 estudios no se reportó este resultado, pero en uno de ellos fue posible estimar los promedios en cada grupo con los datos de los factores de riesgo individuales reportados, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos (53;72).

Los cuatro estudios evaluaron como resultado el nivel de colesterol total, pero ninguno reportó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con ejercicio y el grupo control. Tres estudios reportan resultados de C-LDL sin diferencias significativas entre el grupo de ejercicio versus el grupo control. En cuanto al C-HDL, los cuatro estudios incluidos evaluaron este resultado, de los cuales en dos hubo diferencias significativas. Un estudio mostró una tendencia de aumento del C-HDL al 3° y 6° mes de seguimiento en el grupo de ejercicio ($p < 0,05$) y al 6° mes en el grupo control ($p < 0,01$), pero no reportó diferencias entre grupos (70). El otro estudio reportó un C-HDL de $1,04 \pm 0,05$ mmol/L al final del periodo de seguimiento en el grupo con ejercicio, en comparación con un C-HDL de $0,89 \pm 0,04$ mmol/L en el grupo control ($p = 0,026$) (53).

Tres estudios evaluaron los niveles de presión arterial sistólica y diastólica, dos de los cuales encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio. En cuanto a la presión arterial sistólica, un estudio reportó una diferencia entre la medición basal y la de final de la intervención de -5 mmHg (IC 95% -9 ; $-0,3$) en el grupo con ejercicio, mayor a la diferencia de -1 mmHg (IC 95% -3 ; $+1$) reportada para el grupo control ($p < 0,05$) (71). El otro estudio encontró una diferencia entre la medición basal y la de seguimiento de $-8,30$ mmHg (IC 95% $-9,97$; $-6,63$) en el grupo con ejercicio, superior a la diferencia encontrada en el grupo control de $-6,17$ mmHg (IC 95% $-7,60$; $-4,74$). La diferencia entre grupos al final del seguimiento ajustada por la medición basal fue de $-2,46$ mmHg (IC 95% $-4,50$; $-0,42$) ($p = 0,018$) (72). En relación a la presión arterial diastólica, el primer estudio reportó una diferencia de -4 mmHg (IC 95% -7 ; -2) entre la medición inicial y la de seguimiento en el grupo con ejercicio, superior a la diferencia

de -1 mmHg (IC 95% -3; +1) observada en el grupo control ($p < 0,05$) (71). El segundo estudio mostró una diferencia de -4,77 mmHg (IC 95% -5,72; -3,83) en el grupo de ejercicio, y una diferencia de -3,60 mmHg (IC 95% -4,44; -2,76) en el grupo control, con una diferencia entre grupos al final del seguimiento ajustada por la medición inicial de -1,4 (IC 95% -2,6; -0,2) ($p = 0,019$) (72).

Tres estudios evaluaron el IMC como resultado. Dos de los cuales encontraron diferencias significativas entre los grupos. Uno de ellos reportó una disminución del IMC en el grupo con ejercicio con una diferencia entre la medición inicial y de final de seguimiento de -0,3 kg/m² (IC 95% -0,5; -0,01) y un aumento del IMC en el grupo control con una diferencia entre las mediciones basal y de seguimiento de +0,3 kg/m² (IC 95% +0,1; +0,5) ($p < 0,01$) (71). El otro estudio reportó un IMC de 25,45±0,8 kg/m² al final del periodo de seguimiento en el grupo con ejercicio, menor al IMC reportado en el grupo control de 27,15±0,6 kg/m² ($p = 0,012$) (53).

Ninguno de los cuatro estudios incluidos consideró la cesación del hábito tabáquico como resultado.

Dos estudios evaluaron la capacidad al ejercicio (71;72). Sólo un estudio mostró una diferencia significativa en el VO₂peak a favor del grupo con ejercicio de 2.0 ml/kg/min (IC 95% 1.53 a 2.48) (72).

Sólo un estudio consideró la calidad de vida como resultado. El instrumento utilizado en este estudio fue el SF-36 y se describieron mejorías significativas ($p > 0,05$) en tres de las ocho subescalas del cuestionario. En la dimensión de Salud General hubo un aumento de 64,3 a 69,5 puntos en el grupo con ejercicio, versus un cambio de 65,8 a 65,2 puntos en el grupo control. En la dimensión Vitalidad se observó un aumento de 70,7 a 74,8 puntos en el grupo intervención y una disminución de 73,0 a 70,1 puntos en el grupo control. Finalmente, en la dimensión Salud Mental, se reportó un aumento de 79,9 a 82,1 puntos en el grupo con ejercicio, comparado con una disminución de 79,6 a 77,6 puntos en el grupo control (72).

PUBLICACIÓN 2



EJERCICIO EN PERSONAS CON RIESGO CARDIOVASCULAR INCREMENTADO

Seron P, Lanas F, Pardo Hernandez H, Bonfill Cosp X.

“Exercise for people with high cardiovascular risk.”

Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 13;8:CD009387.

Factor de Impacto de Cochrane Library 2014: 5,939

Exercise for people with high cardiovascular risk (Review)

Seron P, Lanas F, Pardo Hernandez H, Bonfill Cosp X



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2014, Issue 8

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

Exercise for people with high cardiovascular risk (Review)
Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

TABLE OF CONTENTS

HEADER	1
ABSTRACT	1
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	2
BACKGROUND	2
OBJECTIVES	4
METHODS	4
RESULTS	6
Figure 1.	7
Figure 2.	8
Figure 3.	9
DISCUSSION	12
AUTHORS' CONCLUSIONS	13
ACKNOWLEDGEMENTS	13
REFERENCES	14
CHARACTERISTICS OF STUDIES	16
DATA AND ANALYSES	24
APPENDICES	24
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS	31
DECLARATIONS OF INTEREST	32
SOURCES OF SUPPORT	32
DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW	32

[Intervention Review]

Exercise for people with high cardiovascular risk

Pamela Seron¹, Fernando Lanas¹, Hector Pardo Hernandez², Xavier Bonfill Cosp³

¹CIGES - Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. ²Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain. ³Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain - Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Contact address: Pamela Seron, CIGES - Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Montt 112, 3^o piso., Temuco, Araucanía, 4780000, Chile. pamela.seron@ufrontera.cl.

Editorial group: Cochrane Heart Group.

Publication status and date: New, published in Issue 8, 2014.

Review content assessed as up-to-date: 26 November 2013.

Citation: Seron P, Lanas F, Pardo Hernandez H, Bonfill Cosp X. Exercise for people with high cardiovascular risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art. No.: CD009387. DOI: 10.1002/14651858.CD009387.pub2.

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

Background

When two or more cardiovascular risk factors occur in one individual, they may interact in a multiplicative way promoting cardiovascular disease. Exercise has proven to be effective in controlling individual risk factors but its effect on overall cardiovascular risk remains uncertain.

Objectives

To assess the effects of exercise training in people with increased cardiovascular risk but without a concurrent cardiovascular disease on general cardiovascular mortality, incidence of cardiovascular events, and total cardiovascular risk.

Search methods

A search was conducted in CENTRAL (*The Cochrane Library* 2013, Issue 10 of 12), Ovid MEDLINE (1946 to week 2 November 2013), EMBASE Classic + EMBASE via Ovid (1947 to Week 47 2013), CINAHL Plus with Full Text via EBSCO (to November 2013), Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) (1970 to 22 November 2013), and Conference Proceedings Citation Index - Science (CPCI-S) (1990 to 22 November 2013) on Web of Science (Thomson Reuters). We did not apply any date or language restrictions.

Selection criteria

Randomized clinical trials comparing aerobic or resistance exercise training versus no exercise or any standard approach that does not include exercise. Participants had to be 18 years of age or older with an average 10-year Framingham risk score of 10% for cardiovascular disease over 10 years, or with two or more cardiovascular risk factors, and no history of cardiovascular disease.

Data collection and analysis

The selection of studies and subsequent data collection process were conducted by two independent authors. Disagreements were solved by consensus. The results were reported descriptively. It was not possible to conduct a meta-analysis because of the high heterogeneity and high risk of bias in the included studies.

Exercise for people with high cardiovascular risk (Review)

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

1

Main results

A total of four studies were included that involved 823 participants, 412 in the exercise group and 411 in the control group. Follow-up of participants ranged from 16 weeks to 6 months. Overall, the included studies had a high risk of selection, detection, and attrition bias. Meta-analysis was not possible because the interventions (setting, type and intensity of exercise) and outcome measurements were not comparable, and the risk of bias in the identified studies was high. No study assessed cardiovascular or all-cause mortality or cardiovascular events as individual outcomes. One or more of the studies reported on total cardiovascular risk, low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, blood pressure, body mass index, exercise capacity, and health-related quality of life but the available evidence was not sufficient to determine the effectiveness of exercise. Adverse events and smoking cessation were not assessed in the included studies.

Authors' conclusions

Evidence to date is entirely limited to small studies with regard to sample size, short-term follow-up, and high risk of methodological bias, which makes it difficult to derive any conclusions on the efficacy or safety of aerobic or resistance exercise on groups with increased cardiovascular risk or in individuals with two or more coexisting risk factors. Further randomized clinical trials assessing controlled exercise programmes on total cardiovascular risk in individuals are warranted.

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Exercise for people with increased cardiovascular risk

Individuals with more than one cardiovascular risk factor, such as hypertension, high cholesterol, or smoking, are more likely to present with cardiovascular disease. While exercise has been proven to be effective in controlling individual risk factors, the evidence for its effect on multiple risks remains uncertain. We included four studies, with 823 participants in total, comparing exercise for increased-risk individuals against control or no treatment. Follow-up of patients ranged from 16 weeks to six months. No study assessed cardiovascular or all-cause mortality, or cardiovascular events as individual outcomes. One or more of the studies reported on total cardiovascular risk, low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, blood pressure, body mass index, exercise capacity, and health-related quality of life, but the results did not provide conclusive evidence of the effects of exercise in this population. The included studies did not assess smoking cessation or any adverse effects of the exercise intervention. We conclude that the evidence to date is entirely limited to small studies in terms of sample size, short-term follow-up, and high-risk of methodological bias, which makes it difficult to derive any conclusions on the efficacy or safety of the exercise carried out in the included trials on total cardiovascular risk, mortality, or cardiovascular events. It is necessary to conduct high-quality clinical trials that evaluate the effect of exercise on people with increased cardiovascular risk.

BACKGROUND

Description of the condition

Cardiovascular disease (CVD) is the major cause of morbidity and premature death worldwide. While in the past it was a major problem only in wealthy, industrialized countries, it is currently a global problem (Murray 2012). It is expected that in the year 2020 more than 80% of CVD will occur in low- and middle-income countries (Teo 2009). There are nine modifiable factors that can explain 90% of the acute myocardial infarcts that occur. These

risk factors include dyslipidemia, smoking, diabetes, hypertension, abdominal obesity, and psychosocial factors. On the other hand, protective factors are a diet rich in fruits and vegetables, physical activity, and moderate consumption of alcohol (Yusuf 2004).

When the risk factors concur, they interact in a multiplicative manner to promote disease (Jackson 2005; Yusuf 2004). Thus, for instance, a combination of smoking, elevated blood pressure, and high cholesterol is responsible for 80% of the cases of premature arterial coronary disease (Emberson 2003). One way of predicting the impact of this combination of risk factors has been the development of formulas or risk tables that provide an estimate of the

probability of developing CVD or of dying from it within a certain time span. One such formula is the SCORE system (Systematic COronary Risk Evaluation), which estimates the 10-year risk of a first fatal atherosclerotic event, whether heart attack, stroke, aneurysm of the aorta, or another major cardiac events. According to the SCORE criteria, everyone with a 10-year cardiovascular mortality risk of 5% or more is at increased risk (Graham 2007). Another formula is the 10-year Framingham Risk Score, which estimates the 10-year risk of CVD (Wilson 1998), including coronary heart disease, cerebrovascular events, peripheral arterial disease, and heart failure (D'Agostino 2008). Based on this system, a probability of CVD between 5% and 9% is considered high risk; between 10% and 19%, increased risk; and 20% or more, very high risk.

As seen in the estimation and diagnosis of CVD risk, management of CVD should also have a multifactorial approach in order to produce greater benefits because the effect of modifying several risk factors is also multiplicative (Graham 2007; NICE 2008). A moderate reduction in various risk factors can be more effective than a major reduction in only one of them (Jackson 2005). Consequently, the main objective of CVD prevention is the control of risk factors through changes such as a healthier diet and increased physical activity. Therapeutic efforts are directed towards lowering blood pressure, triglycerides, and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, as well as smoking cessation, increasing high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and controlling glycemia, thereby reducing the probability of cardiovascular events or death (D'Agostino 2008).

Description of the intervention

Physical exercise is a planned, structured, and repetitive activity performed with the objective of maintaining or improving one or more components of the physical structure (Boraita 2008).

There are two main types of physical exercise, aerobic and resistance training. Aerobic exercise has been recognised for a long time as the more beneficial of the two, but recent studies on resistance training show that skeletal muscle is the primary metabolic sink for glucose and triglyceride disposal and is an important determinant of the resting metabolic rate. Accordingly, it has been hypothesized that resistance training and subsequent increases in muscle mass may reduce multiple CVD risk factors (Braith 2006).

It has been demonstrated that regular physical activity is a protective factor regarding myocardial infarction (odds ratio (OR) 0.86, 95% confidence interval (CI) 0.76 to 0.97) and that it reduces the population attributable risk by 12% (Yusuf 2004). This effect has been observed in males and females of all ages, and in different parts of the world (Yusuf 2004). Physical inactivity also has an influence on other risk factors; it has potential effects on body weight, blood pressure, obesity and blood lipids, vascular structure and function, myocardial function, and development of CVD (Metkous 2010). It also accounts for 3.3% of deaths and 19 mil-

lion disability-adjusted life years (DALYs) worldwide (Bull 2004). Physical activity during adult life can increase total life expectancy and life expectancy free of CVD by 1.3 to 3.5 years (Franco 2005). Physical training, with its beneficial effects on atherosclerosis, reduces total mortality and cardiovascular mortality (Heran 2011). The effects of exercise on individual risk factors have been extensively studied. In appropriate doses, regular exercise produces a decrease in blood pressure that remains 8 to 12 hours after each exercise session (Pescatello 1991). It has also been estimated that nearly 30% of patients who exercise regularly achieve a reduction in systolic blood pressure of 10 mmHg or higher in the short term and for up to one year (NICE 2006). Furthermore, the effects of exercise can be associated with an increase in lipoprotein lipase (Grandjean 2000) as well as a decrease in total cholesterol levels, LDL, and triglycerides in obese individuals and with increased aerobic resistance and weight loss (Kelley 2005). Aerobic exercise does not have to take place at a very intense level in order to produce an effect on lipid levels (between approximately 1000 and 1200 kilocalories/week). HDL cholesterol appears to increase at different levels of exercise intensity (King 1995).

How the intervention might work

Exercising raises HDL cholesterol; lowers LDL cholesterol, triglycerides, and blood pressure; improves fasting and postprandial glucose-insulin homeostasis; induces and maintains weight loss; improves psychological well-being. It is also likely to reduce inflammation; improve endothelial function; and facilitate smoking cessation (Mozaffarian 2008).

The underlying mechanisms related to the benefits of exercise include multiple alterations in the myocardium, skeletal muscle, and vascular system (Schuler 2013) associated with changes in inflammation and endothelial function. It is known that chronic low-grade systemic inflammation may be involved in atherosclerosis, diabetes, and pathogenesis of several chronic pathological conditions (Pinto 2012). Muscle tissue may act as an 'endocrine organ', with myokines that facilitate cross-talk between adipose tissue, the immune system, the hypothalamus, and muscle cells. The principal consideration is that the absence of classical proinflammatory cytokines with exercise induces a cytokine cascade that creates an anti-inflammatory environment that prevents CVD (Ertek 2012). In the vascular system, exercising promotes shear stress, which can be explained by a better endothelial function and nitric oxide bioavailability; endothelial repair by stem cells; and decreased arterial stiffness. These phenomena are mediated by increased activity of endothelial nitric oxide synthase with a concomitant increase in vascular nitric oxide production, mobilization of endothelial progenitor cells, and of mesenchymal stem cells from the bone marrow. In addition, an improvement in the functional capacity of the cells as well as structural changes associated with collagen and elastin are observed. Other effects can be explained by microRNA

regulation and an increase in collateral growth or arteriogenesis in the myocardium (Schuler 2013).

Why it is important to do this review

Among all strategies for preventing CVD there are some interventions aimed at asymptomatic individuals in different categories of total risk (Graham 2007), from changes in lifestyle to pharmacologic treatment, which are supported by different levels of evidence.

There are previous systematic reviews that have evaluated the effects of exercise on each CVD risk factor. A review of studies on people with type 2 diabetes showed that exercise significantly improves glycaemic control and reduces visceral adipose tissue and plasma triglycerides, but not plasma cholesterol, even without weight loss (Thomas 2006). Two reviews that assessed the effects of exercise on blood pressure concluded that progressive resistance exercise training reduces resting systolic and diastolic blood pressure in adults (Kelley 2000), and that aerobic exercise reduces blood pressure in both hypertensive and normotensive people (Whelton 2002). A review that included trials with overweight or obese participants concluded that increases in maximum oxygen consumption are associated with higher levels of HDL, as well as that exercise reduces triglycerides and that lower body weight is associated with lower levels of LDL (Kelley 2005). Another review that was focused on this population supports the use of exercise as a weight loss intervention, particularly when combined with dietary changes (Shaw 2006). Lastly, a review indicates that aerobic exercise training produced small but favorable modifications to blood lipids in previously sedentary adults (Halbert 1999).

There is no conclusive evidence on the relationship of exercise and smoking cessation; a review of 13 clinical trials found that only one trial offered evidence that exercise was correlated with smoking cessation at 12-month follow-up (Ussher 2008).

While the effect of exercise on individual risk factors seems to be well defined and understood, evidence of its effect on total cardiovascular risk is conflicting. Current available data are variable and insufficient to make a definitive statement about the role of exercise on total cardiovascular risk. To achieve this goal, it is necessary to gather evidence that assesses the effects of exercise not only on the control of risk factors but also on total risk profiles and on the incidence of cardiovascular events.

This review set out to clarify the existing evidence on the relationship of exercise and CVD by taking a comprehensive approach to participants, considering that they are affected by a constellation of risk factors, thus attempting to make results more applicable to clinical practice.

OBJECTIVES

Exercise for people with high cardiovascular risk (Review)
Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

To assess the effects of exercise training in people with increased cardiovascular risk but without a concurrent cardiovascular disease on general cardiovascular mortality, incidence of cardiovascular events, and total cardiovascular risk.

METHODS

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

Randomized clinical trials (RCTs) comparing aerobic or resistance exercise training versus no exercise or any standard approach that did not include exercise.

Trials with different times of exercise exposure were included in order to compare, in a subgroup analysis, the results of brief programs (eight weeks or less) against longer programs (more than eight weeks). We defined the threshold as eight weeks because programs of at least this duration could have positive and chronic effects on the cardiovascular system. Shorter programs may have acute but not durable effects (Kelley 2005; Thomas 2006).

Types of participants

People who:

- were 18 years of age or older;
- had a 10-year Framingham risk score equal to or greater than 10% over 10 years, or for whom it was possible to calculate the average 10-year Framingham risk score with data from the aggregated published data. In trials where such data were insufficient, alternative inclusion criteria were having two or more cardiovascular risk factors;
- did not have a history of cardiovascular events (acute myocardial infarction or stroke).

Types of interventions

Exercise interventions were defined as predetermined programs of planned, structured, and repetitive physical activity performed regularly. Exercise could be aerobic or resistance training.

Aerobic exercise is defined as any activity that uses large muscle groups, can be maintained continuously, and is rhythmic in nature. Resistance training is defined as any exercise that causes the muscles to contract against an external resistance with the expectation of increases in strength, tone, mass, or endurance.

The exercise prescriptions included specific recommendations for the type, intensity, frequency, and duration of physical activity with specific fitness or health objectives. Studies involving dietary or medication changes were eligible for inclusion only if the

same treatments were applied to both the intervention and control groups.

The review included studies involving the following comparisons:

- exercise intervention versus no exercise (control);
- exercise and diet versus diet alone;
- exercise and medication versus medication alone;
- exercise and any other intervention versus that intervention alone.

Types of outcome measures

Primary outcomes

1. All-cause mortality and CVD-related mortality
2. Incidence of acute myocardial infarction
3. Incidence of stroke

Secondary outcomes

1. Total CVD risk (difference of changes in the 10-year Framingham score or any other validated score)
2. Total cholesterol
3. HDL and LDL cholesterol
4. Blood pressure
5. Body mass index (BMI)
6. Smoking cessation
7. Exercise capacity (VO₂max, calories, or meters in six minutes walking test)
8. Quality of life (Short Form-36 (SF-36) questionnaire or others)
9. Adverse events

Search methods for identification of studies

Electronic searches

We conducted a systematic search for RCTs in electronic databases (from their inception to the latest available entry date) on 26 November 2013:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2013, Issue 10 of 12) in *The Cochrane Library*;
- MEDLINE (Ovid) (1946 to week 2 November 2013);
- EMBASE Classic + EMBASE (Ovid) (1947 to Week 47 2013);
- CINAHL Plus (EBSCOhost);
- Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) (1970 to 22 November 2013), and Conference Proceedings Citation Index - Science (CPCI-S) (1990 to 22 November 2013) in Web of Science (Thomson Reuters).

The search strategies used are included in Appendix 1. The MEDLINE strategy includes the Cochrane RCT filter (sensitivity-maximizing version) (Lefebvre 2011) and this has been adapted for use in the other databases except CENTRAL.

We did not apply any language restrictions.

Searching other resources

We conducted searches in clinical trial registers using the terms "exercise" AND "cardiovascular risk". This search was conducted in November 2013 in the following clinical trial registers:

- Meta Register of Controlled Trials (www.controlled-trials.com/mrct/);
- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov/);
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (apps.who.int/trialsearch/).

Additionally, we reviewed references of relevant articles. It was not necessary to contact any trial authors to obtain unpublished data.

Data collection and analysis

Selection of studies

References of trials found through the aforementioned search were evaluated for inclusion by reading their respective titles and abstracts. Of those that remained, two authors (PS, FL) independently analyzed their full texts to determine their eligibility. Disagreements were solved by consensus or by consulting a third author (XB).

Data extraction and management

Two authors (PS, FL) independently extracted data of interest from each of the included trials. Disagreements were resolved by consensus or by consulting a third author (XB).

Calculation of 10-year Framingham risk score in primary studies

In studies that did not include 10-year Framingham risk scores, we proceeded to calculate the scores from the data reported for each of the individual risk factors at the beginning and end of the monitoring period.

We started with baseline measurements. For continuous variables, we used mean values and standard deviations (SD). For categorical variables (smoking status and presence of left ventricular hypertrophy) the most conservative (or less risky) scenario was assumed. The total average cardiovascular risk of the sample was estimated (using averages) as well as the minimum and maximum values

(using SD). We made these estimates separately for men and women.

Regarding cardiovascular risk at the end of the follow-up period, we implemented the same parameters except that we used the 95% confidence intervals reported in each study instead of SD.

Assessment of risk of bias in included studies

We assessed the risk of bias in all trials under the following domains (Higgins 2011).

1. Sequence generation: the methods used to generate the allocation sequence allow groups to be comparable.
 2. Measures to conceal allocation: the intervention allocation could have been foreseen, before or during recruitment, or changed after assignment.
 3. Blinding: provides information on whether the intended blinding was effective. If blinding was not possible, determination of whether the lack of blinding was likely to have introduced bias. Blinding was assessed separately for different outcomes or classes of outcomes.
 4. Completeness of outcome data: determine if attrition and exclusions were reported, the numbers included in the analysis at each stage (compared with the total number of randomized participants), reasons for attrition or exclusion, and whether missing data were balanced across groups or were related to outcomes.
 5. Selective reporting: determine how the possibility of selective outcome reporting bias was examined for each included study and report any findings.
- Two authors independently assessed these categories in the selected studies. We solved disagreements by discussion and consensus.

Measures of treatment effect

We had planned to conduct a meta-analysis of the collected data. However, since the identified interventions (setting, type and intensity of exercise) and outcome measurements were not comparable, and the risk of bias in the identified studies was high, this meta-analysis could not be completed. In future updates, relative risks (RR) will be calculated for dichotomous data and pooled weighted mean differences (with 95% confidence intervals (CIs)) for continuous variables.

Assessment of heterogeneity

The statistical heterogeneity was to be examined using the I^2 statistic. However, this was not completed due to the reasons given in the 'Measures of treatment effect' section.

Assessment of reporting biases

The presence of publication bias, based on data for the primary outcomes, will be assessed in future updates of this review.

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

Subgroup analyses will be conducted, where possible or necessary, in future updates. The potential subgroups are the following.

- Sex: (1) male; (2) female.
- Age: (1) 18 to 45 years; (2) 46 to 60 years; (3) 61 or more years.
- Intensity of exercise: (1) moderate; (2) vigorous.
- Duration of the program: (1) 8 weeks or less; (2) greater than 8 weeks.
- Duration of the follow-up: (1) short-term follow-up, or six months or less after completing the exercise program; (2) long-term follow-up, or greater than six months after completing the exercise program.
- BMI: (1) normal; (2) overweight; (3) obese.

Sensitivity analysis

We had planned to conduct a sensitivity analysis in the following situations.

- Type of exercise program (individual or group), because the nature of the intervention may produce a cluster effect.
- Quality of primary studies.
- Type of analysis (random-effects model or fixed-effect model).

However, sensitivity analysis was not conducted because the collected data were not meta-analysed.

RESULTS

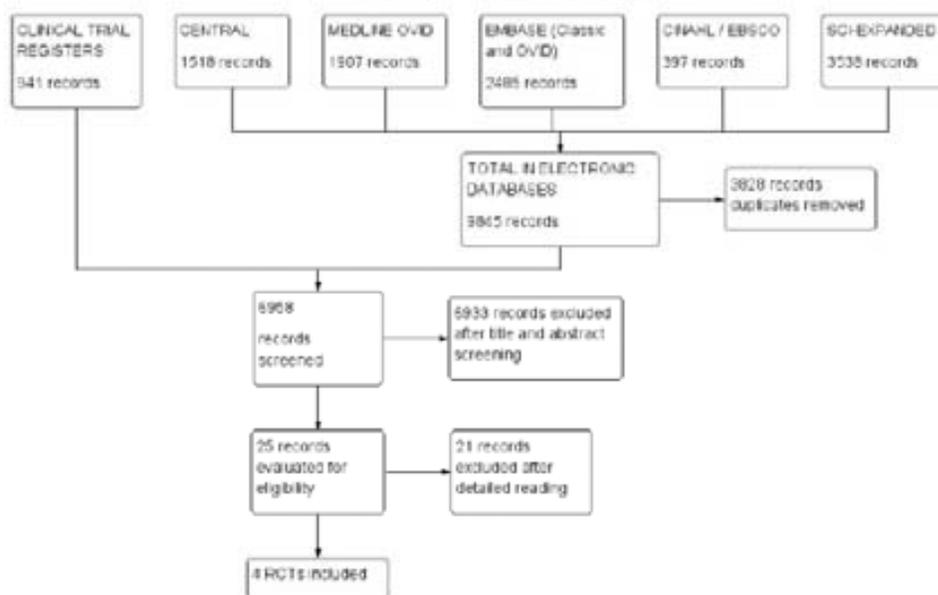
Description of studies

See: [Characteristics of included studies](#), [Characteristics of excluded studies](#).

Results of the search

Figure 1 shows the study selection process (until November 2013). Initially 9845 citations were identified in the electronic databases, of which 6017 remained after de-duplication. At the same time 941 records were identified in clinical trial registers, making a total of 6958 citations. We excluded 6933 studies after screening the titles and abstracts. Of the 25 remaining, we excluded 21 after comprehensively reading the full-texts. We included the four remaining studies in this review.

Figure 1. Study flow diagram.



Included studies

The four included studies (Fukahori 1999; Hellenius 1993; Mendivil 2006; Nishijima 2007) comprised 823 participants with a mean age of 52.6 years. Of these, 412 participants were assigned to exercise groups and 411 to control groups. Two studies were conducted in Japan (Fukahori 1999; Nishijima 2007), one in Sweden (Hellenius 1993), and one in Colombia (Mendivil 2006). One of the studies used a factorial design (Hellenius 1993) where one group received a dietary intervention, another undertook exercise, another received diet plus exercise, and another acted as a control. The three other studies consisted of two parallel groups, one undergoing one of several exercise programmes, such as aerobic training on a treadmill (Fukahori 1999), walking or jogging (Hellenius 1993), dance or sports such as football and basketball (Mendivil 2006), or cycling in a fitness club (Nishijima 2007).

Follow-up periods ranged from 16 weeks (Mendivil 2006) to six months (Fukahori 1999; Hellenius 1993; Nishijima 2007). Only one of the included studies considered total cardiovascular risk as an inclusion criterion (Mendivil 2006). In this study, participants had to have a 10-year Framingham risk score > 1, which implies that participants were classified as having low, increased, or high risk of CVD. The score of the study sample, estimated with the measurement of the participants at baseline, was 10.4%

(95% CI 8.2 to 12.8). Two of the three other studies reported baseline information that allowed estimating the 10-year Framingham risk score (Hellenius 1993; Nishijima 2007). The average 10-year Framingham risk score was found to be 13.2% (range 2.5% to 54.9%) in Hellenius 1993 and 15.7% (range 6% to 68.3%) in Nishijima 2007. For one study (Fukahori 1999) it was not possible to determine the 10-year Framingham risk score.

The table 'Characteristics of included studies' shows further details on participants, interventions, and outcomes in each study.

Characteristics of included interventions

Exercise routines were diverse. Participants in the experimental group of one of the studies underwent interval training consisting of 2.5-minute walking on a 5% slope at 70% to 75% of the maximum heart rate (HR) alternated with 3-minute flat walking for a total of 20 minutes exercise, three times a week (Fukahori 1999). The three other studies used aerobic fitness exercise as the main component of the intervention. The different types of aerobic exercise were: walking or jogging for 30 to 45 minutes, at an intensity adjusted to 60% to 80% of the maximum HR, two to three times a week (Hellenius 1993); dance or playing a sport such as football or basketball in 45-minute sessions at 50% to 55% of the maximum HR three times a week at the beginning of the programme, 60 minutes at 60% to 70% of the maximum HR five

times a week during the second part of the programme (Mendivil 2006); and attending a fitness club where 60-minute cycling was performed at 40% of the VO₂ peak during the first phase of the programme, increasing 5 to 10 watts for the two subsequent phases, ending with 90-minute sessions two to four times a week (Nishijima 2007). Two studies added a resistance exercise component to the aerobic exercise (Mendivil 2006; Nishijima 2007). The modalities of supervision and the personnel were different across studies. In one study the exercise programme was prescribed by an industrial physician in a work setting as part of a health promotion plan (Fukahori 1999). In another study a physician provided verbal and written information about physical training to each participant (Hellenius 1993). In the third, all exercise sessions were directed and supervised by three trained physical therapists (Mendivil 2006). And in the last study a certified fitness instructor directly supervised the exercise routine (Nishijima 2007).

Excluded studies

The 21 studies that were excluded were either not randomized, participants had already suffered a cardiovascular event (coronary heart disease), exercise routines were combined with other interventions, there was no assessment of exercise training but rather an indication or advice to engage in physical activity, or they did not include the outcomes of interest. See the *Characteristics of excluded studies* for details of the respective reasons for excluding each study.

Risk of bias in included studies

Besides the reporting limitations of each study, the included studies had a high risk of selection, detection, and attrition biases overall. The graphic representation of the risk of bias of the included studies can be found in *Figure 2* and *Figure 3*.

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

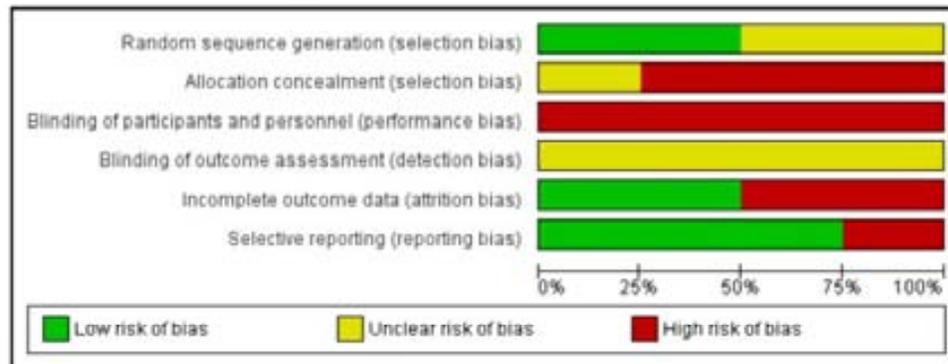


Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Fukahori 1999	?	-	-	?	-	+
Hellenius 1993	?	-	-	?	+	-
Mendivil 2006	+	?	-	?	-	+
Nishijima 2007	+	-	-	?	+	+

Allocation

Two studies mentioned that allocation to the interventions was randomized although without describing a specific method to ensure, for example, balance between the groups, which was an important aspect considering the small size of the studies (Fukahori 1999; Hellenius 1993). The two other studies described a method of computational random number generator (Mendivil 2006) and a block randomization lottery-like technique (Nishijima 2007). None of the four studies reported if allocation concealment was maintained. In only one of them the intervention allocation was presumably concealed, due to the randomization method used (Mendivil 2006).

Blinding

In an exercise-based intervention, neither participants nor investigators can be blinded. However, it is possible to assess outcomes in a blinded manner. None of the studies reported if outcome assessment was conducted in a blinded manner (Fukahori 1999; Hellenius 1993; Mendivil 2006; Nishijima 2007).

Incomplete outcome data

Patients lost to follow-up varied across studies. Two studies showed a low risk of bias in this domain: one of them reported one loss in the control group, which constituted 2.5% of the sample (Hellenius 1993); whereas the other study reported 11% and 10% losses to follow-up in the experimental and control groups, respectively, for similar reasons in both groups (Nishijima 2007). The two other studies showed a high risk of bias in this regard as one of them had different loss rates between the groups (9.2% in the experimental group and 3.7% in the control group) (Fukahori 1999), while the other reported high rates of losses in both groups (43% in the experimental group and 26% in the control group) (Mendivil 2006). None of the four studies reported an intention-to-treat analysis.

Selective reporting

Three of the included studies showed a low risk of bias in this respect as they all described the results obtained for each of the outcomes included in the objectives or the methods section (Fukahori 1999; Mendivil 2006; Nishijima 2007). The other study had a high risk of bias because it presented the results as differences between the initial and final values (Hellenius 1993).

Effects of interventions

We could not conduct a meta-analysis due to the clinical heterogeneity, with different interventions (setting, type and intensity of

exercise) and outcome measurements reported in the trials. Moreover, the risk of bias was high for all the identified studies.

Mortality

None of the four included studies considered all-cause or cardiovascular mortality as outcomes.

Cardiovascular events

None of the four included studies considered any cardiovascular event, such as acute myocardial infarction or stroke, as an outcome.

Total cardiovascular risk

Two studies considered total cardiovascular risk as an outcome. There appeared to be no significant differences between the study groups (Mendivil 2006, Hellenius 1993). One of the studies reported an 8.38% (standard error (SE) 1.1) and 10.71% (SE 1.5) average probability of suffering a cardiovascular event at 10 years after the 16-week follow-up in the experimental and the control groups, respectively ($P = 0.054$) (Mendivil 2006).

The other study, which did not describe the baseline values for the total cardiovascular risk, only reported the differences observed in each group: -0.87% (95% CI -1.57 to -0.17) in the exercise group versus 0.21% (95% CI -0.52 to 0.94) in the control group. Additionally, the average 10-year Framingham risk score by the end of the six months of intervention was estimated to be 8.8% (95% CI 5.5 to 12.5) in the exercise group and 9.1% (95% CI 6 to 13.5) in the control group. The differences between groups were not significant (Hellenius 1993).

The two remaining studies did not report this outcome. However, in one study it was possible to estimate the averages of each group using the reported data on individual risk factors. The average 10-year Framingham risk score for women by the end of the six months of intervention in the exercise group was 13.4% (95% CI 10 to 17.2), which was similar to the 14.4% (95% CI 10.07 to 18.3) average seen in the control group. For men, the average 10-year Framingham risk score was 21.9% (95% CI 16.1 to 28) in the exercise group, which did not differ from the control group average of 23.1% (95% CI 17.1 to 29.4) (Nishijima 2007).

Total cholesterol

All four studies assessed this outcome, but none of them reported statistically significant differences between the exercise and control groups.

One of the studies showed figures of the results, which did not allow us to obtain an accurate value for each group. These figures

showed a tendency for total cholesterol to increase in both groups at months three and six of follow-up, which was reported to be significant in the control group at month six ($P < 0.01$) (Fukahori 1999).

Two studies showed the results as differences from baseline after the follow-up period (Hellenius 1993; Nishijima 2007). One of them reported a change of -0.12 mmol/l (95% CI -0.35 to 0.11) in the exercise group and -0.13 mmol/l (95% CI -0.3 to 0.07) in the control group. These differences were not significant (Hellenius 1993). The other study reported a difference of -0.08 mmol/l (95% CI -0.16 to 0.01) in the exercise group versus -0.03 mmol/l (95% CI -0.12 to 0.05) in the control group, and a -0.04 mmol/l (95% CI -0.14 to 0.06) baseline-adjusted difference between groups by the end of the six months of follow-up (Nishijima 2007). The last study showed the values obtained in each group by the end of the follow-up period. The total cholesterol was 5.63 ± 0.20 mmol/l in the exercise group versus 5.14 ± 0.20 mmol/l in the control group ($P = 0.219$) (Mendivil 2006).

LDL and HDL cholesterol

Three studies reported LDL cholesterol results, with no differences between the exercise and the control groups.

As with total cholesterol two studies showed the results as differences with respect to each group's baseline measurement (Hellenius 1993; Nishijima 2007). One of them showed a difference from baseline of -0.09 mmol/l (95% CI -0.24 to 0.07) in the exercise group versus -0.15 mmol/l (95% CI -0.33 to 0.02) in the control group after six months (Hellenius 1993). The other study showed a -3.99 mg/dl (95% CI -6.66 to -1.31) difference in the exercise group versus -1.65 mg/dl (95% CI -4.47 to 1.17) in the control group, and a -1.9 mg/dl (95% CI -5.3 to 1.6) baseline-adjusted difference between the groups by the end of the follow-up period of six months ($P = 0.29$) (Nishijima 2007). The third study reported a 3.69 ± 0.21 mmol/l LDL cholesterol level in the exercise group versus 3.20 ± 0.17 mmol/l in the control group ($P = 0.185$) at the end of 16 weeks of intervention (Mendivil 2006).

Regarding HDL cholesterol, all of the four included studies assessed this outcome. Two studies showed significant differences but these were not clinically important; one study reported an increase of HDL cholesterol at both three and six months of follow-up in the exercise group ($P < 0.05$) and at six months in the control group ($P < 0.01$), but did not report whether there were differences between groups (Fukahori 1999). The other reported a 1.04 ± 0.05 mmol/l HDL cholesterol level by the end of the follow-up period in the exercise group compared to 0.89 ± 0.04 mmol/l in the control group ($P = 0.026$) (Mendivil 2006). The two other studies (Hellenius 1993; Nishijima 2007) showed no differences between groups regarding this outcome.

Blood pressure

Three studies assessed the systolic and diastolic blood pressure levels (Hellenius 1993; Mendivil 2006; Nishijima 2007); two of them found significant differences between the study arms that were not clinically important (Hellenius 1993; Nishijima 2007).

Regarding systolic blood pressure, one study reported a difference from baseline of -5 mmHg (95% CI -9 to -0.3) by the end of six months in the exercise group, which was higher than the -1 mmHg (95% CI -3 to 1) difference in the control group ($P < 0.05$) (Hellenius 1993). The other study found a difference of -8.30 mmHg (95% CI -9.97 to -6.63) in the exercise group, which was higher than the -6.17 mmHg (95% CI -7.60 to -4.74) difference in the control group. The difference between groups at the end of the follow-up period, adjusted by the baseline measurement, was -2.46 mmHg (95% CI -4.50 to -0.42) ($P = 0.018$) (Nishijima 2007).

Regarding diastolic blood pressure, the first study reported a difference between the baseline measurement and that performed by the end of the intervention of -4 mmHg (95% CI -7 to -2) in the exercise group, which was greater than the -1 mmHg (95% CI -3 to 1) difference in the control group ($P < 0.05$) (Hellenius 1993). The second study showed a -4.77 mmHg (95% CI -5.72 to -3.83) and a -3.60 mmHg (95% CI -4.44 to -2.76) difference in the exercise and the control groups, respectively. The difference between groups at the end of six months of follow-up, adjusted by the baseline measurement, was -1.4 (95% CI -2.6 to -0.2) ($P = 0.019$) (Nishijima 2007).

The third study assessing blood pressure found no differences between the study groups for systolic and diastolic blood pressure (Mendivil 2006).

Body mass index (BMI)

Three studies assessed this outcome (Fukahori 1999; Hellenius 1993; Mendivil 2006), two of which found significant differences between groups. One of these studies reported a BMI reduction of -0.3 kg/m² (95% CI -0.5 to -0.01) from baseline by the end of the

follow-up period in the exercise group, and a 0.3 kg/m² (95% CI 0.1 to 0.5) increase in BMI in the control group ($P < 0.01$) (Hellenius 1993). The other study reported a BMI of 25.45 ± 0.8 kg/m² by the end of the follow-up period in the exercise group, which was less than the BMI of the control group, 27.15 ± 0.6 kg/m² ($P = 0.012$) (Mendivil 2006). The third study measuring this outcome showed no differences in the BMIs between the groups at the end of the follow-up period (Fukahori 1999).

Smoking cessation

None of the four studies considered smoking cessation as an outcome.

Exercise capacity

Two studies reported results related to exercise capacity. One of them applied an incremental exercise tolerance test that failed to reveal differences between the groups after six months of intervention as determined by the HR at a workload of 150 watts (Hellenius 1993). The other study measured the peak oxygen uptake (VO_2 peak) through a symptom-limited maximal incremental exercise test. After six months of intervention a significant difference of 2.0 ml/kg/min (IC 95% 1.53 to 2.48) favored the intervention group (Nishijima 2007).

Quality of life

Only one study reported this outcome. Using the SF-36 questionnaire the study found significant improvements ($P > 0.05$) in three of the eight subscales. In the general health subscale, there was an increase from 64.3 to 69.5 points in the exercise group versus a change from 65.8 to 65.2 points in the control group. In the vitality subscale, there appeared to be an increase from 70.7 to 74.8 points in the exercise group and a decrease from 73.0 to 70.1 points in the control group. In the mental health subscale, the study reported an increase from 79.9 to 82.1 points in the exercise group versus a decrease from 79.6 to 77.6 points in the control group (Nishijima 2007).

Adverse events

None of the four included studies considered adverse events as an outcome.

DISCUSSION

Summary of main results

This review found three individual studies that showed no significant differences between exercise and no exercise on total cardiovascular risk. The results could not be meta-analysed and the studies were at high risk of bias. Two of the studies reported this outcome directly (Hellenius 1993; Mendivil 2006) and one study included data allowing the outcome to be calculated (Nishijima 2007). Likewise, individual studies showed no significant differences between groups for total or LDL cholesterol. Some studies found significant differences between groups with respect to HDL cholesterol (Fukahori 1999; Mendivil 2006), blood pressure (Hellenius 1993; Nishijima 2007), BMI (Hellenius 1993; Mendivil 2006), exercise capacity (Nishijima 2007), and health-related quality of life (Nishijima 2007) but the differences were not clinically significant. Additionally, other studies found no significant differences for HDL cholesterol (Hellenius 1993; Nishijima

2007); blood pressure (Mendivil 2006); and BMI (Fukahori 1999). None of the studies included all-cause or cardiovascular mortality, cardiovascular events, or smoking cessation as outcomes. The results of this review are limited by the small number of studies and the low methodological quality and lack of comparability between studies.

Overall completeness and applicability of evidence

Participants in the included studies were mostly men with dyslipidemia (total cholesterol, altered LDL or HDL) and high blood pressure. Obesity and hyperglycemia were considered as inclusion criteria by some authors (Fukahori 1999; Nishijima 2007). In only one of the studies (Mendivil 2006) total cardiovascular risk was considered as an inclusion criterion. The outcomes assessed were total cholesterol, LDL and HDL levels, and systolic and diastolic blood pressure. Two studies included outcome variables related to exercise capacity such as the heart rate (HR) at 150 watts of workload (Hellenius 1993) and VO_2 peak (Nishijima 2007). One study further considered hemoglobin A1c (HbA1c) and quality of life (Nishijima 2007). Two studies assessed total cardiovascular risk (Hellenius 1993; Mendivil 2006).

Although including participants with two or more cardiovascular risk factors, or performing measurements of several risk factors at baseline and at the end of the study, may imply a concern for the coexistence of these factors in individuals, the few available studies show little or no consideration of the overall risk approach when assessing exercise impact. To date, efforts have focused on studying the effects of exercise on individual risk factors (Kelley 2005; Shaw 2006; Thomas 2006; Usher 2008; Whelton 2002). This evidence contributes to decision-making in these patients but does not emphasize the fact that there is a coexistence of risk factors in many patients that act in a multiplicative manner to promote cardiovascular disease, hindering the applicability of the results.

As when the effect of exercise was studied on individual risk factors, most of the studies in this review considered aerobic exercise, together with some interventions involving resistance exercise. Only one study assessed the effect of high-intensity interval exercises, which are increasingly being implemented both in healthy and at-risk individuals. This establishes the need to assess this type of training in individuals with different cardiovascular risk levels.

As in other studies, the duration of the exercise programmes and the corresponding follow-up was six months, which is understandable as it is difficult from both a logistic and an economic point of view to have longer follow-up periods. However, this limits the scope of the findings with respect to the maintenance of a potential benefit and the impact on the variables of high interest such as mortality and cardiovascular events.

Quality of the evidence

The most critical aspect of this review is the high risk of bias in the primary studies. Although all studies stated they were randomized, half of them failed to describe the method used and none established the existence of allocation concealment, which may introduce significant selection bias. Given the characteristics of the assessed intervention, it is important to note that it was not feasible to blind the participants or the clinicians administering the exercise. The investigators measuring the outcomes could have been blinded, but this was not reported in any of the included studies.

The number of dropouts and participants lost to follow-up that were reported in two of the included studies is a matter of concern. Although losses and dropouts are plausible with an outpatient and repeated-dose intervention, it is important to take steps to monitor and report losses, their causes, and to achieve the highest level of compliance, as well as to conduct an intention-to-treat analysis. Other important aspects to consider are those related to the differences in the interventions applied in the studies, the low number of included studies, and the small sample sizes considered in some of the studies, considerations that do not allow direct comparison of the results to provide a more precise estimate of the effect of exercise in people at increased cardiovascular risk. The fact of having to calculate the Framingham risk score of the sample in each study, using the data provided by the articles, potentially introduces a difference in the intended population, more heterogeneity between studies, and affects the precision and the directness of the conclusions.

Potential biases in the review process

The study search was thorough, with no language or time limitations. There was also a search conducted in clinical trial registers for ongoing studies as well as an inspection of the reference sections of articles with similar scopes. A potential risk of publication bias may arise since unpublished data were not obtained, and additionally the fact that the search strategy was adjusted in order to increase specificity could have led to some studies not being detected.

An important potential bias is related to the changes to the inclusion criteria because of the absence of studies in people with high cardiovascular risk (defined as risk of death from CVD equal to 5% or more within 10 years). This protocol change broadened the studies that were included and was potentially influenced by the knowledge of existing studies. Nevertheless, only a few studies that were of low methodological quality were included establishing the necessity for clinical trials to determine the effects of exercise in people with high or increased cardiovascular risk.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Implications for practice

The evidence to date is entirely limited to small studies with small sample sizes, short-term follow-up, and at high risk of methodological bias, which makes it difficult to derive any conclusions on the efficacy or safety of aerobic or resistance exercise among individuals with increased risk of cardiovascular disease or with two or more coexisting risk factors. We cannot, therefore, reach any conclusion, neither in favor nor against this intervention. The available evidence evaluating the effect of exercise on cardiovascular risk factors individually, such as diabetes, high blood pressure, or obesity, suggest the existence of a potential benefit associated with this intervention.

Implications for research

There appears to be a need to conduct randomized clinical trials (RCTs) to determine whether a controlled exercise programme, including aerobic and resistance training, is effective in individuals with increased total cardiovascular risk regarding outcomes of interest such as mortality, development of cardiovascular events, occurrence of adverse events, and compliance to physical activity. The intervention should include strategies for permanent change of behaviour and be applied for at least three to six months with a long follow-up post-intervention. These RCTs should be designed and conducted with the highest possible bias control, including randomized allocation of the participants to the study groups, an appropriate allocation concealment method, and blinded assessment of outcomes. Furthermore, a sample size which grants a sufficiently high statistical power should be considered.

ACKNOWLEDGEMENTS

Pamela Serón is a PhD candidate at the Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology and Preventive Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

We acknowledge the help of Farhad Shokraneh with the reading of a Persian article.

The authors would like to thank the editorial staff at the Cochrane Heart Group for revising and running the search strategy, for advising on the inclusion criteria of the primary studies and for their support in the review process.

REFERENCES

References to studies included in this review

Fukahori 1999 *(published data only)*

Fukahori M, Aono H, Saito I, Ikebe T, Ozawa H. Program of exercise training as total health promotion plan and its evaluation. *Journal of Occupational Health* 1999;41:76-82.

Hellenius 1993 *(published data only)*

Hellenius M, Faite U, Berglund B, Hamunen A, Krakau I. Diet and exercise are equally effective in reducing risk for cardiovascular disease. Results of a randomized controlled study in men with slightly to moderately raised cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1993;103:81-91.

Mendivil 2006 *(published data only)*

Mendivil C, Cortés F, Sierra I, Ramirez A, Loloño L, Tovar L, et al. Reduction of global cardiovascular risk with nutritional versus nutritional plus physical activity intervention in Colombian adults. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2006;13: 947-65.

Nishijima 2007 *(published data only)*

Nishijima H, Satake K, Igarashi K, Morita N, Kanazawa N, Okita K. Effects of exercise in overweight Japanese with multiple cardiovascular risk factors. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2007;39(6):926-33.

References to studies excluded from this review

Anderssen 1995 *(published data only)*

Anderssen SA, Haaland A, Hjerermann I, Urdal P, Gjesdal K, Holme I. Oslo diet and exercise study - A one-year randomized intervention trial. Effect on hemostatic variables and other coronary risk-factors. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 1995;5:189-200.

Avram 2011 *(published data only)*

Avram C, Iurciuc M, Cracium L, Avram A, Iurciuc S, Oancea C, Gaita D. Dietary and physical activity counseling in high-risk asymptomatic patients with metabolic syndrome - A primary care intervention. *Journal of Food, Agriculture and Environment* 2011;9:16-9.

Cupples 1999 *(published data only)*

Cupples ME, McKnight A. Five year follow up of patients at high cardiovascular risk who took part in randomised controlled trial of health promotion. *BMJ* 1999;319:687-8.

Engelert 2007 *(published data only)*

Engelert HS, Diehl HA, Greenlaw RL, Willich SN, Aldana S. The effect of a community-based coronary risk reduction: the Rockford CHIP. *Preventive Medicine* 2007;44:513-9.

Eriksson 2009 *(published data only)*

Eriksson MK, Franks PW, Eliasson M. A 3-year randomized trial of lifestyle intervention for cardiovascular risk reduction in the primary care setting: the Swedish Bjorknas study. *PLoS ONE* 2009;4:e5195.

From 2010 *(published data only)*

From S, Liira H, Remes-Lyly T, Frost A, Leppavuori J, Tikkanen H, Pitkala K. Exercise intervention and health

promotion by a nurse in 35-45 year old men at elevated cardiovascular risk. *Journal of Men's Health* 2010;7(3):302.

Goodpaster 2010 *(published data only)*

Goodpaster BH, Delany JP, Otto AD, Kuller L, Vockley J, South-Paul JE, et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304:1795-802.

Hazar 2010 *(published data only)*

Hazar S. The effect of regular moderate exercise on muscle damage and inflammation at individuals of different cardiovascular risk groups. *Scientific Research and Essays* 2010;5:1172-80.

Hussein 2010 *(published data only)*

Hussein NA, Czajowski P, Prince D, Thomas MA, Zohman L. Effect of combined resistive and aerobic exercise versus aerobic exercise alone on coronary risk factors in obese coronary patients. *PM&R: the Journal of Injury, Function, and Rehabilitation* 2010;1:525-6.

Jennings 1986 *(published data only)*

Jennings C, Nelson L, Nessel P, Eder M, Korner P, Barton D, et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation* 1986;73:30-40.

Kokkinos 1991 *(published data only)*

Kokkinos PI, Hurley BF, Szutrok MA, Farmer C, Reece C, Shulman R, et al. Strength training does not improve lipoprotein lipid profiles in men at risk for CHD. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1991;23:1134-9.

Madden 2010 *(published data only)*

Madden KM, Lockhart C, Potter TF, Cuffi D. Aerobic training restores arterial baroreflex sensitivity in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2010;20:312-7.

Naito 2008 *(published data only)*

Naito M, Nakayama T, Okamura T, Miura K, Yamagita M, Fujieda Y, et al. Effect of a 4-year workplace-based physical activity intervention program on the blood lipid profiles of participating employees: The high-risk and population strategy for occupational health promotion (HIPOP-OHP) study. *Atherosclerosis* 2008;197:784-90.

Price 2008 *(published data only)*

Price HC, Tucker L, Griffin SJ, Holman RR. The impact of individualized cardiovascular disease (CVD) risk estimates and lifestyle advice on physical activity in individuals at high risk of CVD: a pilot 2 x 2 factorial understanding risk trial. *Cardiovascular Diabetology* 2008;7:21.

Rahimian 2010 *(published data only)*

Rahimian MZ, Attarzadeh HR, Ariannchad J. The effect of aerobic training and diet on cardiovascular risk

Exercise for people with high cardiovascular risk (Review)

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

14

factors and blood pressure in overweight and obese women with hypertension. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2010;**12**:16–7.

Singh 1992 *(published data only)*

Singh RB, Rastogi SS, Ghosh S, Niaz MA, Singh NK. The diet and moderate exercise trial (DAMET). Results after 24 weeks. *Acta Cardiologica* 1992;**47**:543–57.

Torjesen 1997 *(published data only)*

Torjesen PA, Birkeland KI, Andersen SA, Hjermann I, Holme I, Urdal P. Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome - The Oslo Diet and Exercise Study: A randomized trial. *Diabetes Care* 1997;**20**: 26–31.

Tuthill 2007 *(published data only)*

Tuthill A, Quinn A, McColgan D, McKenna M, O'Shea D, McKenna TJ. A prospective randomized controlled trial of lifestyle intervention on quality of life and cardiovascular risk score in patients with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007;**9**:917–9.

Vadheim 2010 *(published data only)*

Vadheim LM, Brewer KA, Kautner DR, Vanderwood KK, Hall TO, Butcher MK, et al. Effectiveness of a lifestyle intervention program among persons at high risk for cardiovascular disease and diabetes in a rural community. *Journal of Rural Health* 2010;**26**:266–72.

Watkins 2003 *(published data only)*

Watkins LL, Sherwood A, Feinglos M, Hinderliter A, Babayak M, Gullente E, et al. Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. *Archives of Internal Medicine* 2003;**163**:1889–95.

Wu 2007 *(published data only)*

Wu TY, Yeh HI, Chan P, Chiu YH, Tsai JC. The effects of simple eight-week regular exercise on cardiovascular disease risk factors in middle-aged women at risk in Taiwan. *Acta Cardiologica Sinica* 2007;**23**:169–76.

Additional references

Boraita 2008

Boraita Perez A. Exercise as the cornerstone of cardiovascular prevention [Ejercicio, piedra angular de la prevención cardiovascular]. *Revista Española de Cardiología* 2008;**61**(5): 514–28. [PUBMED: 18462655]

Braith 2006

Braith RW, Stewart KJ. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2006;**113**(22):2642–50. [PUBMED: 16754812]

Bull 2004

Bull F, Armstrong T, Dixon T, Ham S, Neiman A, Pratt M. Chapter 10: physical inactivity. In: Ezzati M, Lopez A, Rodgers A, Murray C, editors. *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*. World Health Organization, 2004.

D'Agostino 2008

D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile

for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;**117**(6):743–53. [PUBMED: 18212285]

Emberson 2003

Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Walker M. Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. *European Heart Journal* 2003;**24**(19):1719–26. [PUBMED: 14522566]

Ertek 2012

Ertek S, Cicero A. Impact of physical activity on inflammation: effects on cardiovascular disease risk and other inflammatory conditions. *Archives of Medical Science* 2012;**8**(5):794–804.

Franco 2005

Franco OH, de Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Archives of Internal Medicine* 2005;**165**(20):2355–60. [PUBMED: 16287764]

Graham 2007

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, 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). *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2007;**14** Suppl 2:51–113. [PUBMED: 17726407]

Grandjean 2000

Grandjean PW, Crouse SF, Rohack JJ. Influence of cholesterol status on blood lipid and lipoprotein enzyme responses to aerobic exercise. *Journal of Applied Physiology* 2000;**89**(2):472–80. [PUBMED: 10926628]

Halbert 1999

Halbert JA, Silagy CA, Finocane P, Withers RT, Hamsdorf PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition* 1999;**53**(7):514–22. [PUBMED: 10452405]

Heran 2011

Heran BS, Chen JMH, Ebrahim S, Moher T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. 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.

Higgins 2011

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

Jackson 2005

Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular

Exercise for people with high cardiovascular risk (Review)

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

15

- risk. *Lancet* 2005;**365**(9457):434–41. [PUBMED: 15680460]
- Kelley 2000**
Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;**35**(3):838–43. [PUBMED: 10720604]
- Kelley 2005**
Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Obesity* 2005;**29**(8):881–93. [PUBMED: 15824746]
- King 1995**
King AC, Haskell WL, Young DR, Oka RK, Stefanick ML. Long-term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness, and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation* 1995;**91**(10):2596–604. [PUBMED: 7743622]
- Lefebvre 2011**
Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Merkus 2010**
Merkus T, Baughman K, Thompson P. Exercise prescription and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2010;**121**:2601–4.
- Mozaffarian 2008**
Mozaffarian D, Wilson P, Kannel W. Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation* 2008;**117**:3031–8.
- Murray 2012**
Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;**380**:2197–223.
- NICE 2006**
National Institute for Health and Clinical Excellence. *Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. Clinical Guideline 54*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
- NICE 2008**
National Institute for Health and Clinical Excellence. *Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical Guideline 67*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
- Pescatello 1991**
Pescatello LS, Fargo AE, Leach CN Jr, Scherrer HH. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. *Circulation* 1991;**83**(5):1557–61. [PUBMED: 2022015]
- Pinto 2012**
Pinto A, Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Butà C, Milio G, Licata G. Effects of physical exercise on inflammatory markers of atherosclerosis. *Current Pharmaceutical Design* 2012;**18**(28):4326–49.
- Schuler 2013**
Schuler G, Adams V, Coto Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *European Heart Journal* 2013;**34**:1790–9.
- Shaw 2006**
Shaw KA, Genat HC, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD003817.pub3]
- Tao 2009**
Tao K, Chow CK, Yaz M, Rangarajan S, Yusuf S. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *American Heart Journal* 2009;**158**(1):1–7.e1. [PUBMED: 19540385]
- Thomas 2006**
Thomas D, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. [DOI: 10.1002/14651858.CD002968.pub2]
- Usher 2008**
Usher MH, Taylor A, Faulkner G. Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD002295.pub3]
- Whelton 2002**
Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2002;**136**(7):493–503. [PUBMED: 11926784]
- Wilson 1998**
Wilson P, D'Agostino R, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;**97**:1837–47.
- Yusuf 2004**
Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;**364**(9438):937–52. [PUBMED: 15364185]

* Indicates the major publication for the study

CHARACTERISTICS OF STUDIES

Characteristics of included studies *(ordered by study ID)*

Fukahori 1999

Methods	RCT conducted in 1996 in Japan involving 108 workers. Six-month follow-up with measurements at months 3 and 6
Participants	Workers from a petroleum complex were recruited, 19-61 years of age, able to follow an exercise programme prescribed by an industrial physician, with two or more of the following risk factors: - Hyperlipidemia (Chol Total \geq 220 mg/dl or HDL \leq 40 mg/dl) - High blood pressure (SBP \geq 140 mmHg or DBP \geq 90 mmHg, no medication) - Obesity (BMI \geq 24 kg/m ²) - Hyperglycaemia (fasting blood sugar \geq 110 mg/dl)
Interventions	The experimental group underwent interval training on a treadmill, consisting of 2.5-minute walking with a 5% slope at 70-75% of the HRmax alternated with 3-minute flat walking, for a total of 20 minutes exercise The exercise program was prescribed by an industrial physician in a work setting as part a health promotion plan Sessions were conducted 3 times a week for 6 months during normal business hours The control group received no exercise or alternative intervention
Outcomes	Total cholesterol, HDL cholesterol, and walking speed
Notes	Data to calculate total cardiovascular risk was not available. This study was included because it considers participants with two or more risk factors

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	A total of 108 participants are randomized, 54 to each group, but a specific method to balance participants in each group is not defined
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Not reported. In an exercise-based intervention, neither patients nor personnel can be blinded
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported

Fukahori 1999 (Continued)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	Five losses in the exercise group (9.2%) and two in the control group (3.7%). Reasons were change of job or injury
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	In the objectives section, authors state that effects on lipids and walking speed would be assessed. Both of these outcomes are reported

Hellenius 1993

Methods	RCT conducted in Japan involving 158 participants. Six-month follow-up
Participants	Eligible participants included men with no cardiovascular disease, diabetes, or other severe disease history, taking no medication regularly and with: - Cholesterol between 5.2 and 7.8 mmol/l - Fasting triglycerides \leq 5.6 mmol/l - DBP > 100 mmHg
Interventions	Subjects were randomized to one of the following groups: (1) Diet: Participants received counselling from a nutritionist based on the National Cholesterol Education Program Step 1 diet and considering a total fat consumption <30%; saturated fat <10%; polyunsaturated fat <10%; monounsaturated fat 10-15%; carbohydrates (complex) 50-60%; proteins 10-20% and cholesterol <300 mg/day (2) Exercise: Participants were prescribed aerobic exercise (walking, jogging, etc) for 30-45 minutes at an intensity of 60-80% HRmax, 2-3 times a week. They were asked to keep an activity log with date, type of activity, time and intensity of exercise (using the Borg Scale). They were also given the opportunity to practice monitored exercise (3) Group with diet plus exercise according to the previous description (4) Control group: no diet or exercise intervention/advice A physician provided verbal and written information about physical training in groups 2 and 3
Outcomes	Cardiovascular risk factors: weight, blood pressure, lipoproteins, and estimated risk of cardiovascular disease
Notes	Data to calculate probability of a cardiovascular event in 10 years (10-year Framingham risk) is available. In average, this probability was 13.2% (from 2.5% to 54.9%)

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	The study describes randomization of participants to one of the four groups, but it does not mention methods to assure balance of participants in the final distribution of the groups

Hellenius 1993 (Continued)

Allocation concealment (selection bias)	High risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Not reported. In an exercise based intervention, neither patients nor personnel can be blinded
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Only one subject lost in the control group
Selective reporting (reporting bias)	High risk	The results are presented as differences between initial and final values

Mendivil 2006

Methods	Parallel-group RCT conducted in Colombia involving 75 participants. 16-week follow-up
Participants	The study included adults between 40 and 70 years of age with 10-year Framingham cardiovascular risk $\geq 1\%$. The study excluded individuals with diabetes mellitus, BMI under 18.5 kg/m ² , chronic kidney failure, physical disability preventing exercise development, serious gastrointestinal disorders, malignant or secondary hypertension, recent acute myocardial infarction, unstable angina, or severe dental loss
Interventions	The control group received a dietetic intervention which considered a caloric consumption computed according to ideal weight and exercise-related caloric expenditure. If BMI was >25, intake was reduced by 400 calories. Nutrients distribution was done following the NCEP-ATPIII The intervention group received the same dietetic intervention plus aerobic exercise (dance, football, basketball, kick boxing) and resistance exercise with incremental time and intensity throughout the 16 weeks that lasted the intervention: - Duration 45 minutes from week 1 to 12 and 60 minutes from week 13 to 16 - Intensity 50%-55% maximum HR from week 1 to 8, and 60%-70% maximum HR from week 9 to 16 - Dosage 3 times a week from week 1 to 8 and 5 times a week from week 9 to 16 All exercise sessions were directed and supervised by three trained physical therapists
Outcomes	The outcomes considered were: overall cardiovascular risk (10-year Framingham), total LDL and HDL cholesterol, and systolic and diastolic blood pressure
Notes	This study measured 10-year Framingham total cardiovascular risk. The mean value at baseline was 10.4% (95% CI 8.2 to 12.8)

Risk of bias

Mendivil 2006 (Continued)

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Patients were randomly assigned to control group or experimental group by a computer random number generator
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not described, but the randomization method allows allocation concealment
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Not reported. In an exercise-based intervention, neither patients nor personnel can be blinded
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	There were 43% and 26% losses in the exercise and control groups, respectively. The authors state that losses to follow-up
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All pre-specified variable outcomes are reported

Nishijima 2007

Methods	Parallel-group RTC conducted between 2003 and 2004 in Japan, involving 561 participants
Participants	The study included participants 40-89 years of age with a BMI between 24.2-34.9 and two or more of the following cardiovascular risk factors: - Systolic blood pressure at rest between 130 and 179 mmHg - Fasting glycemia between 110 and 139 mg/dl, or HbA1c \geq 5.8, when casual blood sugar was 140-199 mg/dl - LDL cholesterol between 120 and 219 mg/dl The study excluded individuals with diastolic blood pressure \geq 110 mmHg, history of heart disease or stroke, orthopedic problems interfering with exercise, abnormal ECG during exercise stress test, and those described by their private physician as unsuitable for exercising
Interventions	The experimental group received advice on lifestyle and attended a fitness club where they performed aerobic exercise (cycling), 'light' resistance exercise, and stretching at the end of each session. Sessions were progressive regarding duration and intensity, starting at 60 minutes and reaching 90 at the end of the follow-up. Exercise load started at 40% VO ₂ peak, increasing from 5 to 10 watts in the following two phases. Resistance exercises were mild to moderate The intervention period lasted 6 months. Participants performed 8 sessions with a coach and conducted the exercises on their own the rest of the time, 2-4 times a week

Nishijima 2007 (Continued)

	A certified fitness instructor directly supervised the exercise routine The control group received advice on lifestyle	
Outcomes	Systolic blood pressure, LDL cholesterol and HbA1c were considered as primary outcomes. Secondary outcomes included hsCRP, waist circumference, VO ₂ peak, and health-related quality of life	
Notes	The information needed to estimate the probability of a cardiovascular event in 10 years (10-year Framingham risk) is available. On average, this probability was 15.7% (from 6% to 68.3%)	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	A 'lottery-like' (4 or 6) block randomization was implemented. Stratification according to fitness club, age, and sex was carried out
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Not reported. In an exercise-based intervention, neither patients nor personnel can be blinded
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	The study describes that staff administering the exercise and the exercise stress tests were blinded. However, it does not specify whether the remaining assessments were conducted in a blinded manner
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	11.4% of participants were lost to follow-up in the exercise group and 10% in the control group. Reasons for leaving the study were similar in both groups
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	The primary and secondary outcomes described in the methods section are reported in the results

RCT: Randomized clinical trial
SBP: Systolic blood pressure
DBP: Diastolic blood pressure
BMI: Body mass index
CholTotal: Total cholesterol
HR: Heart rate
HRmax: Maximal heart rate

HDL: High density lipoprotein

 LDL: Low density lipoprotein

Characteristics of excluded studies *(ordered by study ID)*

Study	Reason for exclusion
Anderesen 1995	Participants with multiple risk factors, but not necessarily with increased cardiovascular risk. The results were markers of homeostasis, which are not relevant to this review
Avram 2011	Compared intensive lifestyle counselling (diet and exercise indication) versus usual care. Exercise was not an isolated intervention
Cupples 1999	Subsequent follow-up of participants from an RCT. The intervention was health promotion activities and combined several actions
Englert 2007	The intervention is combined (education on diet, exercise, and smoking) and there is no control group
Eriksson 2009	Compared exercise plus diet counselling (intensive modification of lifestyle) versus indication of diet plus exercise. Evaluates diet, not exercise
From 2010	The intervention evaluated is exercise promoted by a nurse. Participants included men with at least two risk factors, which is not necessarily increased cardiovascular risk. No statistical results reported
Goodpaster 2010	Severely obese participants, but not necessarily at increased cardiovascular risk (with other risk factors). 10-year Framingham risk score calculated at baseline: average of 9%
Hazar 2010	Observational study. Outcomes are muscle damage and inflammation markers
Husein 2010	Patients with a coronary event, which is an exclusion criterion
Jennings 1986	Subjects were not at increased cardiovascular risk. Twelve normal participants were included
Kokkinos 1991	It is a clinical trial, but not randomized
Madden 2010	The outcome, baroreflex sensitivity, is not part of this review's inclusion criteria. Furthermore, it is unclear whether participants had all the cardiovascular risk factors listed or just one or some of them
Naito 2008	Observational study comparing factories with and without workplace-based intervention program
Price 2008	The intervention is not exercise. The study implements a factorial design to compare exposure to individualized cardiovascular risk estimation versus advice on lifestyle versus both versus none
Rahimian 2010	Participating women were obese or overweight and hypertensive but in state 1, which cannot be defined as increased cardiovascular risk or 10-year Framingham risk score over 10%

(Continued)

Singh 1992	Patients with cardiovascular risk factors, however, authors do not specify the total risk or if they had more than one risk factor. Available data are not sufficient to estimate the total cardiovascular risk, but the tables show small proportions of participants with risk factors (no more than 50 per group for each risk factor)
Torjesen 1997	Participants have several cardiovascular risk factors, but in range not high enough to be considered increased cardiovascular risk. Basal data allowed estimating 10-year Framingham risk score, which was 8.3% in non-smokers and 16% in smokers
Tutthill 2007	The intervention is combined. Participants included obese patients suffering from diabetes mellitus, who are high-risk patients but who had already been included in previous Cochrane reviews
Vadheim 2010	The intervention was the motivation of achieving goals. There were no specific exercise routines
Watkins 2003	Compares exercise versus exercise and diet in patients with syndrome X
Wu 2007	It is a clinical trial, but not randomized. Women with at least one risk factor, which is not necessarily increased cardiovascular risk

DATA AND ANALYSES

This review has no analyses.

APPENDICES

Appendix I. Search strategies

CENTRAL

- #1 heart score
- #2 ETHRISK
- #3 Framingham near/3 score
- #4 PROCAM
- #5 ASSIGN score
- #6 risk near/5 (heart* or cardio* or cardia* or isch?cm* or angina or coronary or infarct* or cvd or stroke or strokes or myocard* or cerebrovasc*):ti,ab,kw
- #7 score near/5 (heart* or cardio* or cardia* or isch?cm* or angina or coronary or infarct* or cvd or stroke or strokes or myocard* or cerebrovasc*):ti,ab,kw
- #8 calcul* near/5 (heart* or cardio* or cardia* or isch?cm* or angina or coronary or infarct* or cvd or stroke or strokes or myocard* or cerebrovasc*):ti,ab,kw
- #9 (new zealand near/2 risk calculator)
- #10 HeartScore
- #11 (sheffield near/2 table)
- #12 ASSIGN tool
- #13 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
- #14 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] this term only
- #15 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] this term only
- #16 (diabetes near/3 mellitus)
- #17 MeSH descriptor: [Hyperglycemia] explode all trees
- #18 hyperglycemia*
- #19 glycemia*
- #20 MeSH descriptor: [Smoking] this term only
- #21 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees
- #22 MeSH descriptor: [Tobacco Use Disorder] explode all trees
- #23 (smoke or smoking or smoker or smokers or smoked)
- #24 ((cigar* or tobacco or nicotin*) near/2 consum*)
- #25 MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees
- #26 hypertensi*
- #27 ((high or increased or elevated) near/2 blood pressure)
- #28 MeSH descriptor: [Blood Pressure] this term only
- #29 (systolic blood pressure) OR (diastolic blood pressure)
- #30 MeSH descriptor: [Dyslipidemias] explode all trees
- #31 dyslipidemia*
- #32 dyslipoproteinemia*
- #33 hypercholesterolemia*
- #34 hypercholesteremia*
- #35 hyperlipidemia*

#36 hyperlipemia*
 #37 lipidemia*
 #38 lipemia*
 #39 hyperlipoproteinemia*
 #40 hyperchylomicronemia*
 #41 lipoproteinemia*
 #42 hypertriglyceridaemia*
 #43 MeSH descriptor: [Cholesterol] this term only
 #44 Cholesterol*
 #45 MeSH descriptor: [Cholesterol, HDL] this term only
 #46 MeSH descriptor: [Cholesterol, LDL] this term only
 #47 MeSH descriptor: [Triglycerides] this term only
 #48 Triglyceride*
 #49 triacylglycerol*
 #50 ((low or high) near/3 lipoprotein*)
 #51 bmi
 #52 overweight
 #53 MeSH descriptor: [Body Mass Index] this term only
 #54 MeSH descriptor: [Abdominal Fat] explode all trees
 #55 MeSH descriptor: [Overweight] explode all trees
 #56 obes*
 #57 (weight adj2 (gain* or chang*))
 #58 body mass index OR body mass indexes OR body mass indices
 #59 abdominal fat
 #60 (quetelet* index)
 #61 high near/2 (body weight) OR increased near/2 (body weight)
 #62 (#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61)
 #63 MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
 #64 MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees
 #65 MeSH descriptor: [Exercise Tolerance] this term only
 #66 exercis*
 #67 (physical near/3 activ*)
 #68 (fitness or fitter or fit)
 #69 physical near/3 train*
 #70 aerobic near/3 (train* or activ*) OR resistance near/3 (train* or activ*)
 #71 muscle near/3 (train* or activ*)
 #72 sport*
 #73 MeSH descriptor: [Sports] this term only
 #74 physical near/3 (fit* or train* or therap* or activ*)
 #75 train* near/3 (strength* or aerobic or exercise*)
 #76 exercise* near/3 (treatment or intervent* or program*) OR fitness near/3 (treatment or intervent* or program*);ti
 #77 MeSH descriptor: [Physical Fitness] this term only
 #78 #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77
 #79 #13 and #62 and #78

MEDLINE

1. Heart Score.tw.
2. ETHRISK.tw.
3. (Framingham adj3 score).tw.
4. PROCAM.tw.

5. ASSIGN score.tw.
6. ((risk or score or calcul*) adj5 (heart* or cardio* or cardia* or isch'em* or angina or coronary or infarct* or cvd or stroke or strokes or myocard* or cerebrovasc*)),tw.
7. (new zealand adj2 risk calculator).tw.
8. HeartScore.tw.
9. (sheffield adj2 table).tw.
10. ASSIGN tool.tw.
11. or/1-10
12. Diabetes Mellitus/
13. Diabetes Mellitus, Type 2/
14. (diabetes adj3 mellitus).tw.
15. exp Hyperglycemia/
16. hyperglycemia*.tw.
17. glycemia*.tw.
18. Smoking/
19. exp "Tobacco Use Cessation"/
20. "Tobacco Use Disorder"/
21. (smoke or smoking or smoker or smokers or smoked).tw.
22. ((cigar* or tobacco or nicotin*) adj2 consum*).tw.
23. exp Hypertension/
24. hypertensi*.tw.
25. ((high or increased or elevated) adj2 blood pressure).tw.
26. Blood Pressure/
27. ((systolic or diastolic) adj blood pressure).tw.
28. exp Dyslipidemias/
29. dyslipidemia*.tw.
30. dyslipoproteinemia*.tw.
31. hypercholesterolemia*.tw.
32. hypercholesteremia*.tw.
33. hyperlipidemia*.tw.
34. hyperlipemia*.tw.
35. lipidemia*.tw.
36. lipemia*.tw.
37. hyperlipoproteinemia*.tw.
38. hyperchylomicronemia*.tw.
39. lipoproteinemia*.tw.
40. hypertriglyceridaemia*.tw.
41. Cholesterol/
42. cholesterol*.tw.
43. Cholesterol, HDL/
44. Cholesterol, LDL/
45. Triglycerides/
46. triglyceride*.tw.
47. triacylglycerol*.tw.
48. ((low or high) adj3 lipoprotein*).tw.
49. bmi.tw.
50. overweight.tw.
51. body mass index/
52. exp Abdominal Fat/
53. exp Overweight/
54. obes*.tw.
55. (weight adj2 (gain* or chang*)),tw.
56. (body mass adj (index or indexes or indices)).tw.

57. abdominal fat.tw.
58. queleter* index.tw.
59. ((high or increased) adj2 body weight).tw.
60. or/12-59
61. exp Exercise/
62. exp Exercise Therapy/
63. Exercise Tolerance/
64. exercis*.tw.
65. (physical adj3 activ*).tw.
66. (fitness or fitter or fit).tw.
67. (physical adj3 train*).tw.
68. ((aerobic or resistance) adj3 (train* or activ*)).tw.
69. (muscle* adj3 (train* or activ*)).tw.
70. sport*.tw.
71. Sports/
72. (physical* adj3 (fit* or train* or therap* or activ*)).tw.
73. (train* adj3 (strength* or aerobic or exercise*)).tw.
74. ((exercise* or fitness) adj3 (treatment or intervent* or program*)).tw.
75. Physical Fitness/
76. or/61-75
77. 11 and 60 and 76
78. randomized controlled trial.pt.
79. controlled clinical trial.pt.
80. randomized.ab.
81. placebo.ab.
82. clinical trials as topic.sh.
83. randomly.ab.
84. trial.ti.
85. 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84
86. exp animals/ not humans.sh.
87. 85 not 86
88. 77 and 87

EMBASE

1. Heart Score.tw.
2. ETHRISK.tw.
3. (Framingham adj3 score).tw.
4. PROCAM.tw.
5. ASSIGN score.tw.
6. ((risk or score or calcul*) adj5 (heart* or cardio* or cardia* or isch?em* or angina or coronary or infarct* or cvd or stroke or strokes or myocard* or cerebrovasc*)).tw.
7. (new zealand adj2 risk calculator).tw.
8. HcartScore.tw.
9. (sheffield adj2 table).tw.
10. ASSIGN tool.tw.
11. or/1-10
12. diabetes mellitus/
13. (diabetes adj3 mellitus).tw.
14. hyperglycemia/
15. glucose intolerance/
16. glycemia*.tw.
17. hyperglycemia*.tw.

18. exp smoking/
19. smoking cessation/
20. (smoke or smoking or smoker or smokers or smoked).tw.
21. ((cigar* or tobacco or nicotin*) adj2 consum*).tw.
22. exp hypertension/
23. hypertensi*.tw.
24. ((high or increased or elevated) adj2 blood pressure).tw.
25. exp blood pressure/
26. ((systolic or diastolic) adj blood pressure).tw.
27. dyslipidemia/
28. exp hyperlipidemia/
29. dyslipidemia*.tw.
30. dyslipoproteinemia*.tw.
31. hypercholesterolemia*.tw.
32. hypercholesteremia*.tw.
33. hyperlipidemia*.tw.
34. hyperlipemia*.tw.
35. lipidemia*.tw.
36. lipemia*.tw.
37. hyperlipoproteinemia*.tw.
38. exp hyperlipoproteincmia/
39. hyperchylomicronemia*.tw.
40. lipoproteincmia*.tw.
41. hypertriglyceridemia*.tw.
42. cholesterol/
43. cholesterol*.tw.
44. high density lipoprotein cholesterol/
45. low density lipoprotein cholesterol/
46. exp triacylglycerol/
47. triglyceride*.tw.
48. triacylglycerol*.tw.
49. ((low or high) adj3 lipoprotein*).tw.
50. body mass/
51. bmi.tw.
52. overweight.tw.
53. exp abdominal fat/
54. exp obesity/
55. obes*.tw.
56. (weight adj2 (gain* or chang*)).tw.
57. (body mass adj (index or indexes or indices)).tw.
58. abdominal fat.tw.
59. quetelet* index.tw.
60. ((high or increased) adj2 body weight).tw.
61. or/12-60
62. exp exercise/
63. exp kinesiotherapy/
64. exercise tolerance/
65. exercis*.tw.
66. (physical adj3 activ*).tw.
67. (fitness or fitter or fit).tw.
68. (physical adj3 train*).tw.
69. ((aerobic or resistance) adj3 (train* or activ*)).tw.
70. (muscle* adj3 (train* or activ*)).tw.

- 71. sport\$.tw
- 72. sport/
- 73. (physical\$ adj3 (fit\$ or train\$ or therap\$ or activ\$)).tw
- 74. (train\$ adj3 (strength\$ or aerobic\$ or exercise\$)).tw
- 75. ((exercise\$ or fitness) adj3 (treatment\$ or intervent\$ or program\$)).tw
- 76. fitness/
- 77. or/62-76
- 78. 11 and 61 and 77
- 79. random\$.tw
- 80. factorial\$.tw
- 81. crossover\$.tw
- 82. cross over\$.tw
- 83. cross-over\$.tw
- 84. placebo\$.tw
- 85. (doubl\$ adj blind\$).tw
- 86. (singl\$ adj blind\$).tw
- 87. assign\$.tw
- 88. allocat\$.tw
- 89. volunteer\$.tw
- 90. crossover procedure/
- 91. double blind procedure/
- 92. randomized controlled trial/
- 93. single blind procedure/
- 94. 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93
- 95. (animal/ or nonhuman/) not human/
- 96. 94 not 95
- 97. 78 and 96
- 98. limit 97 to embase

CINAHL

- S91 S87 and S88 and S89 and S90
- S90 S75 or S76 or S77 or S78 or S79 or S80 or S81 or S82 or S83 or S84 or S85 or S86
- S89 S59 or S60 or S61 or S62 or S63 or S64 or S65 or S66 or S67 or S68 or S69 or S70 or S71 or S72 or S73 or S74
- S88 S13 or S14 or S15 or S16 or S17 or S18 or S19 or S20 or S21 or S22 or S23 or S24 or S25 or S26 or S27 or S28 or S29 or S30 or S31 or S32 or S33 or S34 or S35 or S36 or S37 or S38 or S39 or S40 or S41 or S42 or S43 or S44 or S45 or S46 or S47 or S48 or S49 or S50 or S51 or S52 or S53 or S54 or S55 or S56 or S57 or S58
- S87 S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 or S8 or S9 or S10 or S11 or S12
- S86 (allocat\$ random\$)
- S85 (MH "Quantitative Studies")
- S84 (MH "Placebos")
- S83 placebo\$
- S82 (random\$ allocat\$)
- S81 (MH "Random Assignment")
- S80 (randomiz\$ control\$ trial\$)
- S79 (trebl\$ mask\$) or (tripl\$ mask\$) or (doubl\$ mask\$) or (singl\$ mask\$)
- S78 (trebl\$ blind\$)
- S77 (tripl\$ blind\$)
- S76 (doubl\$ blind\$)
- S75 (singl\$ blind\$)
- S74 (MH "Physical Fitness")
- S73 (fitness N3 (treatment\$ or intervent\$ or program\$))
- S72 (exercise\$ N3 (treatment\$ or intervent\$ or program\$))

Exercise for people with high cardiovascular risk (Review)

 Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

29

S71 (train* N3 (strength* or aerobic* or exercise*))
 S70 (physical* N3 (fit* or train* or therap* or activ*))
 S69 (MH "Sports")
 S68 sport*
 S67 muscle* N3 (train* or activ*)
 S66 aerobic N3 (train* or activ*) or resistance N3 (train* or activ*)
 S65 physical N3 train*
 S64 fitness or fitter or fit
 S63 physical N3 activ*
 S62 exercis*
 S61 (MH "Exercise Tolerance")
 S60 (MH "Exercise")
 S59 (MH "Therapeutic Exercise")
 S58 (High N2 body weight) or (increased N2 body weight)
 S57 quetelet* index
 S56 abdominal fat
 S55 (body mass index) or (body mass indexes) or (body mass indicies)
 S54 weight N2 (gain* or chang*)
 S53 obes*
 S52 (MH "Abdominal Fat")
 S51 body mass index
 S50 overweight
 S49 bmi
 S48 (low or high) N3 lipoprotein*
 S47 triacylglycerol*
 S46 triglyceride*
 S45 (MH "Triglycerides")
 S44 (MH "Lipoproteins, LDL Cholesterol")
 S43 (MH "Lipoproteins, HDL Cholesterol")
 S42 cholesterol*
 S41 (MH "Cholesterol")
 S40 hypertriglyceridemia*
 S39 lipoproteinemia*
 S38 hyperchylomicronemia*
 S37 hyperlipoproteinemia*
 S36 lipemia*
 S35 lipidemia*
 S34 hyperlipemia*
 S33 hyperlipidemia*
 S32 hypercholesteremia*
 S31 hypercholesterolemia*
 S30 dyslipoproteinemia*
 S29 dyslipidemia*
 S28 (MH "Hyperlipidemia")
 S27 diastolic blood pressure
 S26 systolic blood pressure
 S25 (MH "Blood Pressure")
 S24 (high or increased or elevated) N2 (blood pressure)
 S23 hypertensi*
 S22 (MH "Hypertension")
 S21 (cigar* or tobacco or nicotin*) N2 consum*
 S20 smoke or smoking or smoker or smokers or smoked
 S19 (MH "Smoking")

S18 glycemia*

 S17 hyperglycemia*

 S16 (MH "Hyperglycemia+")

 S15 diabetes N3 mellitus

 S14 (MH "Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent")

 S13 (MH "Diabetes Mellitus")

 S12 ASSIGN tool

 S11 sheffield N2 table

 S10 HeartScore

 S9 new zealand N2 risk calculator

 S8 calcul* N5 (heart* or cardio* or cardia* or isch?em* or angina or coronary or infarct* or cvd or stroke or strokes or myocard* or cerebrovasc*)

 S7 score N5 (heart* or cardio* or cardia* or isch?em* or angina or coronary or infarct* or cvd or stroke or strokes or myocard* or cerebrovasc*)

 S6 risk N5 (heart* or cardio* or cardia* or isch?em* or angina or coronary or infarct* or cvd or stroke or strokes or myocard* or cerebrovasc*)

 S5 ASSIGN score

 S4 PROCAM

 S3 Framingham N3 score

 S2 ETHRISK

 S1 heart score

Web of Science

#15 #14 AND #13 AND #4 AND #1

 #14 #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8

 #13 #7 OR #6 OR #5

 #12 TS=(bmi or overweight* or obes* or "weight gain*" or "weight chang*" or "body mass index" or "body mass indexes" or "body mass indices" or "abdominal fat" or "quetelet" index or "high body weight" or "increased body weight")

 #11 TS=(dyslipidemia* or dyslipoproteinemia* or hypercholesterolemia* or hypercholesteremia* or hyperlipidemia* or hyperlipemia* or lipidemia* or lipemia* or hyperlipoproteinemia* or hyperchylomicronemia* or lipoproteinemia* or hypertriglyceridemia* or cholesterol* or triglyceride* or triacylglycerol* or ((low or high) Near/3 (Lipoprotein*)))

 #10 TS=(hypertensi* or ((high or elevated or increased) Near/2 ("blood pressure")) or "systolic blood pressure" or "diastolic blood pressure")

 #9 TS=(smoke or smoking or smoker or smokers or smoked or ((cigar* or tobacco or nicotin*) Near/2 consum*))

 #8 TS=((diabetes Near/3 mellitus) or hyperglycemia* or glycemia*)

 #7 TS=((("new zealand " Near/2 "risk calculator") or heartscore or "sheffield table" or "assign tool")

 #6 TS=((("risk or score or calcul") Near/3 (heart* or cardio* or cardia* or isch?em* or angina or coronary or infarct* or cvd or stroke or strokes or myocard* or cerebrovasc*))

 #5 TS=(("heart score" or ETHRISK or "Framingham score" or PROCAM or "assign score")

 #4 #3 OR #2

 #3 TS=(exercis* or fitness or fitter or fit or sport* or (physical Near/3 (train* or activ*)) or ((acrobic or resistance or muscle*) near/3 (train* or activ*)))

 #2 TS=((physical* Near/3 (fit* or train* or therap* or activ*)) or (train* Near/3 (strength* or aerobic or exercise*)) or ((exercise* or fitness) Near/3 (treatment or intervent* or program*)))

 #1 TS=((random* or blind* or allocat* or assign* or trial* or placebo* or crossover* or cross-over*))

CONTRIBUTIONS OF AUTHORS

PS conceived and wrote the protocol, coordinated the review process, screened search results, extracted data, and wrote the review.

FL provided general advice on the protocol and the review, screened search results, and extracted data.

HP provided general advice and contributed to writing the protocol and the review.

XB contributed to the conception of the protocol, interpretation of results, and writing of the review.

DECLARATIONS OF INTEREST

None known

SOURCES OF SUPPORT

Internal sources

- CIGES, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.
- Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona, Spain.

External sources

- No sources of support supplied

DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW

The original protocol required participants "to have high cardiovascular risk defined as risk of death from CVD equal to 5% or more within 10 years" using the SCORE definition as an inclusion criterion. However, this approach yielded no studies for inclusion in this review.

After discussing this issue with the editorial team, we decided to include trials in which an estimate of the average 10-year Framingham risk score could be calculated from the aggregate published data, as well as studies in which this score was 10% CVD risk over 10 years. In trials where insufficient data to estimate a 10-year Framingham risk score were available, alternative criteria were used to determine inclusion, including participants 18 years of age or older, having two or more cardiovascular risk factors, and not having a history of cardiovascular events (acute myocardial infarction or stroke). We add an outcome related to adverse events.

The search strategy for primary studies had to be adjusted to increase specificity. The initial search generated 38,458 citations, which was narrowed down to 6958 titles in this review.

CALIDAD DE LAS GUÍAS CLÍNICAS SOBRE REHABILITACIÓN CARDÍACA.

La estrategia de búsqueda proporcionó 604 referencias. La revisión de los títulos y resúmenes, tras la eliminación de los duplicados, identificó 27 guías relacionadas con el tema de estudio. De las 27 guías examinadas, sólo 9 cumplieron los criterios de inclusión. De las 9 guías incluidas 5 eran de rehabilitación cardíaca, 3 de prevención secundaria y una incluía ambos temas; cuatro de Norteamérica, una de Nueva Zelanda, dos de Reino Unido, una de España y una de Australia.

El grado de acuerdo entre los tres revisores fue alto con un Coeficiente de Correlación Intraclase de 0,85 (IC 95% 0,61, 0,96) para la evaluación global. En cuanto a los resultados del AGREE II, el dominio mejor evaluado fue el de alcance y objetivos (media de 79,84% y desviación estándar de 18,22%) y el con más baja puntuación el de aplicabilidad (media de 48,92% y desviación estándar de 33,33%).

La fuerza de la recomendación fue variable para recomendaciones similares sobre ejercicio. El ejercicio aeróbico tiene una fuerza de recomendación "A" en tres GPC y "B" en otras tres. El ejercicio resistido tiene una fuerza de recomendación "B" en dos GPC y "C" en tres. Tres guías no reportan ni la calidad de la evidencia ni la fuerza de la recomendación.

En relación a las recomendaciones específicas relacionadas al ejercicio, 7 guías recomendaron ejercicio supervisado y 2 actividad física. Las guías recomendaron ejercicio aeróbico y ejercicio resistido o de fortalecimiento de intensidad baja a moderada o vigorosa. En el caso del ejercicio aeróbico la frecuencia recomendada es variable siendo lo más frecuente entre 3 a 5 veces por semana (rango=2-7/semana). En el caso del ejercicio resistido oscila entre 2 y 3 veces por semana. La duración de las sesiones oscila desde los 20 a los 60 minutos, siendo los 30 minutos la duración más recomendada.

PUBLICACIÓN 3



CALIDAD DE GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE REHABILITACIÓN CARDÍACA

Serón P, Lanas F, Rios E, Bonfill X, Alonso-Coello P.

“Evaluation of the Quality of Clinical Guidelines for Cardiac Rehabilitation: a Critical Review”.

J Cardiopulm Rehabil Prev. 2014 Jul 25.

Factor de Impacto “Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention”: 1,679:

Evaluation of the Quality of Clinical Guidelines for Cardiac Rehabilitation

A CRITICAL REVIEW

Pamela Serón, MSc, PT; Fernando Lanas, MSc, MD; Eddy Ríos, MSc, MD; Xavier Bonfill, PhD, MD; Pablo Alonso-Coello, PhD, MD

- **PURPOSE:** To evaluate the quality of clinical guidelines (CGs) for cardiac rehabilitation and to critically appraise exercise-related recommendations.
- **METHODS:** *Design:* critical review. *Data sources:* main search engines, databases, clearinghouses, and guideline developers. *Study selection:* We included evidence-based CGs specific to cardiac rehabilitation with recommendations for the period after diagnosis of myocardial infarction or acute coronary syndrome. Clinical guidelines needed to include an exercise component and at least 1 additional component in the cardiac rehabilitation program. *Data extraction and appraisal:* We evaluated the quality of CGs, using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Instrument, second version. Three reviewers independently extracted data, appraised the quality of included CGs, and resolved disagreements by consensus.
- **RESULTS:** Nine guidelines were included. The average scores were 79.84%, 59.88%, 55.56%, 85.18%, 48.92%, and 56.79% for the domains of scope and purpose, stakeholder involvement, rigor of development, clarity and presentation, applicability, and editorial independence, respectively. The majority of guidelines recommended low- to moderate-intensity aerobic and resistance exercises, with moderate variability in the frequency and duration of sessions.
- **CONCLUSIONS:** Clinical guidelines consistently recommended aerobic and resistance exercises. Overall, our critical review showed that the quality of CGs was at least moderate, with the greatest deficiencies being related to applicability and rigor of development domains.

KEY WORDS

cardiac rehabilitation
exercise
clinical guidelines
quality evaluation

Author Affiliations: Department of Internal Medicine, Centre of Excellence CIGES, Universidad de La Frontera, Temuco, Araucanía, Chile (Ms Serón and Drs Lanas and Ríos); Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute (IB-Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain (Dr Bonfill); and Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute (IB-Sant Pau), Sant Pau Hospital, CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain (Dr Alonso-Coello).

The authors declare no conflicts of interest.

Correspondence: Pamela Serón, MSc, PT, Department of Internal Medicine, Centre of Excellence CIGES, Universidad de La Frontera, Claro Solar 115 - Of 304, Temuco, Araucanía, Chile (pamela.seron@ufrontera.cl).

DOI: 10.1097/HCR.000000000000075

Cardiovascular disease is the greatest cause of morbidity and premature death worldwide. Initially, it was mainly a problem for countries with the highest levels of income and industrialization, but today it is a global issue. It is expected that, by 2020, more than

80% of cardiovascular diseases will occur in middle- and low-income countries.¹ One of the most relevant cardiovascular conditions is coronary heart disease, the cause of 12.2% of deaths in the world.² Acute myocardial infarction is the most frequent type of

event, with prevalence being 3.6% in the United States.³ Once a cardiac event has occurred, it is vitally important to reduce mortality and new cardiovascular events. To do this, cardiac rehabilitation, in addition to medication, is an option.^{4,5}

Cardiac rehabilitation and secondary prevention programs are an integral component in the care of patients with cardiovascular disease.^{6,7} These services are wide-ranging, with long-term programs that include medical evaluation, risk factor modification, education, counseling, and with exercise being 1 of the fundamental components. These programs seek to limit the physiological and psychological effects of cardiac disease, reduce the risk of sudden death or reinfarction, control the cardiac symptoms, stabilize or revert the atherosclerotic process, and improve patient psychosocial and vocational state.⁸

Many clinical guidelines (CGs), published by international scientific associations or national societies, address the role of cardiac rehabilitation among coronary patients. Clinical guidelines are defined as systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances.⁹ Clinicians, decision makers, and patients view CGs as tools to create more consistent and efficient care and to bridge the gap between what the clinicians do and what the scientific evidence supports.¹⁰ However, the main limitation of CGs is that the recommendations can erroneously determine what is best for patients. Causes for such errors can include misinterpretation of scientific evidence, a lack of prioritizing patient needs, and different opinions, clinical experience, and composition of the CG development group.¹⁰ In principle, a good guideline can be a scientifically valuable, useful, and reliable tool, possibly leading to an improvement in patient health.¹¹

Although the number of CGs developed and published has increased significantly, many are deficient in quality.¹² To the best of our knowledge, no critical reviews of CGs have yet been performed in the field of cardiac rehabilitation. Thus, we conducted this study to evaluate the quality of the available CGs related to CR and, specifically, to examine exercise recommendations within the included guidelines.

METHODS

We searched for CGs for cardiac rehabilitation in databases of organizations or clearinghouses that develop or compile CGs. Besides the tools available in each of these sources, we entered free terms such as cardiac rehabilitation, secondary prevention, and

cardiovascular disease. In Excelencia Clínica and the Trip database, the term “cardiac rehabilitation” and the filter of clinical practice guidelines were used.

For the MEDLINE search via PubMed, MeSH terms (“Rehabilitation,” “Tertiary Prevention,” “Secondary Prevention,” “Myocardial Reperfusion,” “Coronary Artery Disease,” “Coronary Disease,” “Coronary Artery Bypass,” “Acute Coronary Syndrome,” “Coronary Artery Bypass, Off-Pump,” and “Myocardial Infarction”) and free terms (rehabilitation, secondary prevention, myocardial infarction, and acute coronary syndrome) were combined; the limits practice guideline, consensus development conference, and guideline were applied. The search sources are listed in Table 1.

Guidelines Selection

We included evidence-based CGs that declared a systematic search of information and evaluated the level of evidence to develop recommendations, based exclusively on cardiac rehabilitation or secondary prevention. These also had to provide recommendations related to the period following the diagnosis of an acute myocardial infarction or an acute coronary syndrome, an exercise component, and at least 1 further essential component in a cardiac rehabilitation program (prescription of diet modification, pharmacotherapy, education, or counseling). Only CGs in English, Spanish, or French were included, and there were no time limits. Systematic reviews were excluded.

Quality Assessment

The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Instrument in its second version (AGREE II) was used to evaluate the quality of the CGs included.¹³⁻¹⁵ This instrument contains 23 items spread over 6 domains: scope and purpose, stakeholder involvement, rigor of development, clarity and presentation, applicability, and editorial independence, in addition to a general item that evaluates the extent to which the guideline can be recommended for use in practice. To evaluate the items within the 6 domains, a 7-point Likert scale was used, ranging from “strongly disagree” to “strongly agree.” For the overall assessment, we used a 3-point scale ranging from “not recommended” to “strongly recommended.” The AGREE II items are shown in Appendix 1.

The AGREE II instrument was applied by the following 3 independent and blinded evaluators: a cardiologist, an expert in research methodology, and a physiotherapist. In the case of disagreements, a consensus was reached. In the event of persistent disagreement, a fourth evaluator was consulted.

Table 1 • Sites Searched for the Identification of Clinical Guidelines

Generic Databases	Web Sites
MEDLINE (PubMed)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
TRIP database	http://www.tripdatabase.com
Pubgle	http://www.pubgle.com
Excelencia Clínica	http://www.excelenciaclinica.net/
Compiler Entities, Registries, or Clearinghouses	Web Sites
National Guidelines Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
Agency for Healthcare Research and Quality	http://www.ahrq.gov/
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud	http://www.guiasalud.es
Canadian Medical Association Infobase: Clinical Practice Guidelines.	http://www.cma.ca
Guidelines Developers	Web Sites
National Institute for Health and Care Excellence	http://www.nice.org.uk
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	http://www.sign.ac
New Zealand Guidelines Group	http://www.nzgg.org.nz
Institute for Clinical Systems Improvement	http://www.icsi.org
American College of Physicians	http://www.acponline.org

Assessment of Exercise-Related Recommendations

To evaluate the exercise recommendations, we developed a data extraction sheet that contained recommendations on exercise modality, intensity, frequency, and duration, and the levels of evidence for each recommendation. These data were extracted by 2 reviewers.

Statistical Analysis

A descriptive analysis of the CGs was performed, considering the country of origin, the type of organization that developed them, the year of publication, and specific recommendations on exercise. To establish the quality of each CG, the standardized score was calculated as a percentage; this was obtained by adding all the individual points from the items of a domain and standardizing the total as a percentage of the maximum possible score from that area as follows: $(\text{score obtained} - \text{minimum possible score}) / (\text{maximum possible score} - \text{minimum possible score}) \times 100$. Once the quality of each CG was established, it was compared according to the aforementioned descriptive variables. The degree of agreement between the evaluators was assessed, using an intraclass correlation coefficient and its respective 95% CI.

RESULTS

The search strategy provided 604 references. After eliminating duplicates, a review of the titles and

www.jcrpjournal.com

abstracts identified 27 guidelines related to the study subject. Of the 27 guidelines examined, only 9 fulfilled the inclusion criteria (Table 2). Of the 9 guidelines included, 5 were about cardiac rehabilitation,^{17,19,20,22,25} 3 were about secondary prevention,^{5,16,18} and 1 included both topics.²¹ Four were from North America,^{16,18,19,21,25} 1 from New Zealand,²⁰ 2 from the United Kingdom,^{16,17} 1 from Spain,⁵ and 1 from Australia.²² Four documents were developed by government agencies that develop CGs,^{16,17,20,25} 3 by scientific societies,^{5,16,19} 1 by a scientific society in conjunction with a government agency,²² and 1 by a group of universities.²¹

Quality Assessment

The degree of agreement between the 3 reviewers was high, with an intraclass correlation coefficient of 0.85 (95% CI: 0.61-0.96) for the overall evaluation. Regarding the results of the AGREE instrument, Table 3 shows the standardized score by domain and by guideline, in addition to the overall evaluation.

Domain 1: Scope and purpose

This domain is related to the general goal of the guideline, considering the health problem and the specific population. The average score was 79.84% (median = 87.04% and a range from 53.70% to 100%), with 5 CGs (55.6%) >70%.

Domain 2: Stakeholder involvement

This domain is related to the working group that developed the guideline, taking appropriate

Clinical Guidelines for CR / 3

Table 2 • Clinical Guidelines Included

Title	Country	Organization	Year
Clinical Guidelines and Evidence Review for Post-Myocardial Infarction: Secondary Prevention in Primary and Secondary Care for Patients Following a Myocardial Infarction ¹⁹	England	National Institute for Health and Clinical Excellence	2007
Cardiac Rehabilitation. A National Clinical Guideline ¹⁷	Scotland	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	2002 (2007 review)
AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease (Update) ¹⁴	United States	American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)	2006
Canadian Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Cardiovascular Disease Prevention, Second Edition ¹⁸	Canada	Canadian Association of Cardiac Rehabilitation	2004
Evidence-Based Best Practice Guideline. Cardiac Rehabilitation ²⁰	New Zealand	New Zealand Guidelines Group/Heart Foundation	2002
Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention for the Older Patient ²¹	Canada	University of Toronto, University of Alberta, University of Ottawa, McMaster University	2002
Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for Cardiovascular Disease Prevention and Cardiac Rehabilitation ⁵	Spain	Sociedad Española de Cardiología	2000
Best Practice Guideline for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention ²²	Australia	Heart Research Centre Department of Human Services Victoria	1999
Cardiac Rehabilitation. Clinical Practice Guidelines No 17 ²³	United States	AHCPR	1995

Abbreviation: AHCPR, Agency for Health Care Policy and Research.

stakeholders and the vision of potential users into account. The average score was 59.88% (median = 75.93% and a range from 12.96% to 92.59%). Five guidelines scored >70%, and these were the same CGs that obtained this score in domain 1.

Domain 3: Rigor of development

This domain considers the process used to obtain and summarize the evidence, the methodology to formulate the recommendations, and their updates. The average score in this domain was 55.56% (median = 71.53% and a range from 11.81% to 84.72%). The same 5 guidelines that scored >70% in domains 1 and 2 also exceeded this score in this domain.

Domain 4: Clarity and presentation

This domain evaluates the wording, the structure, and the format of the guideline. The average score was 85.18% (median = 90.74% and a range from 61.11% to 96.29%). Seven guidelines (77.7%) scored >70%. The 2 that did not reach 70% scored >60%. This domain scored the highest among the 6 domains included in the AGREE instrument.

Domain 5: Applicability

This domain considers the barriers and facilitators for the implementation of the guideline, including aspects

of resources and adherence to the recommendations. The average score was 48.92% (median = 51.38% and a range from 0% to 86.11%). This was the worst evaluated domain in all the guidelines; nevertheless, 4 documents (44.44%) managed to exceed 70%.

Domain 6: Editorial independence

This domain evaluates whether the recommendations can be influenced by sources of financing. The average score in this domain was 56.79% (median = 47.22% and a range from 2.78% to 100%). There were 4 guidelines with a score >70%, and 1 had 100%.

Overall assessment

Considering the CGs overall, 4 were described as "recommended,"^{16,17,20,23} 3 as "recommended with modifications,"^{18,19,24} and 2 as "not recommended."^{5,21}

Recommendations of Exercise: Modality, Intensity, Frequency, and Duration

Seven guidelines recommended supervised exercise^{5,17,19-23} and 2 physical activity.^{16,18} The guidelines recommended aerobic exercise and resistive exercise¹⁶⁻²² or strength training^{5,23} of low^{17,20,22} to moderate^{5,16-23} or vigorous intensity (Table 3).^{5,16,19} In the case of aerobic exercise, the recommended frequency varied between 3 and 7 times per week (range = 2-7 times

per week).^{5,20,21,23} In the case of resistive exercise, this varied between 2 and 3 times per week. The duration of the sessions ranged from 20 to 60 minutes, with 30 minutes being the most recommended.^{16,18-20,22}

Appendix 2 shows the 5 different grading systems for the evidence and the strength of the recommendation used in the guidelines. The strength of the recommendation varied for similar recommendations regarding exercise (Table 4). Aerobic exercise has recommendation strength of A in 3 CGs^{17,18,23} and B in another 3 CGs.^{16,20,21} Resistance exercise had a recommendation strength of B in 2 CGs^{20,23} and C in another 3 CGs.^{17,18,21} Three guidelines^{5,19,22} did not report either the quality of the evidence or the recommendation strength.

Other Exercise-Related Recommendations

Some CGs make additional recommendations that include precautions, risks, or aspects of implementation. For example, 1 guideline¹⁸ suggested explicitly that exercise programs for high-risk patients (eg, recent acute coronary syndrome, revascularization, and cardiac insufficiency) should be supervised by a doctor. The CGs did not specifically contraindicate high-intensity exercise, although one recommended that people with a high cardiovascular risk should not perform vigorous exercise.²⁰

Seven CGs explicitly recommended that exercise be included within an integral cardiac rehabilitation program with other components and a multidisciplinary team.^{16,17,19-23} Six guidelines included specific aspects of implementation,^{5,16,17,20,22,23} and 2 recommended that an exercise session must be supervised by 1 qualified professional for every 10 or 14 patients.^{16,5} It was also recommended that, when working with patients of moderate to low risk, the staff must be able to offer basic life support, know how to use a defibrillator, and be able to implement a home- or community-based program. However, when training high-risk patients or when patients are doing high-intensity exercises, the personnel should be able to offer advanced life support and have access to an emergency hospital team.¹⁷

One guideline was emphatic in recommending programs that include moderate-intensity exercise as the best practice. The reasons for this were that the benefits of moderate- and high-intensity exercises were similar in physical performance and major cardiovascular risk factors, and that the risks and costs are greater for high-intensity exercise than for moderate.²²

DISCUSSION

Our evaluation of CGs for cardiac rehabilitation showed that the CGs published presented a moderate-

to high-quality profile. Of the 9 CGs included, 5 obtained average scores of >70% in the domains of scope and purpose, stakeholder involvement, rigor of development, and clarity. The worst evaluated domains for most guidelines were those of applicability and editorial independence. The exercise recommendations consistently included aerobic and resistive exercises, and recommendations varied for intensity (from low to moderate), frequency (2-7 times per week), and duration (sessions of 20-60 minutes) (Table 4).

The highest score was that in the domain of clarity in the presentation. This domain takes special care to make the CG and its recommendations understandable for clinicians. The domain of scope and purpose leaves no doubt that the guidelines have generally been designed for a highly defined purpose and public. The acceptable moderate score of the domain stakeholder involvement is explained by the multidisciplinary formation of the working groups in most guidelines. The greatest weakness on this point, however, is in the lack of consideration of patient visions and preferences. Editorial independence has a moderate to low score, denoting that the little importance still afforded to the inclusion of the sources of financing and the explicit declaration of conflicts of interest in CGs.

Specifically, the domain rigor of development, which most represents the quality of a CG, obtained a rather low average score (55.56%). This is of particular note because 1 of the inclusion criteria for this review was that the guidelines be evidence-based, that is, they stated that they had performed a systematic search of information and included a system to evaluate the quality of the evidence. Although all the guidelines evaluated fulfilled this criterion, the in-depth assessment of these aspects demonstrates that there is a significant gap between what is understood by developing an evidence-based CG and what must really be considered as aspects vital to its development and reporting.

The low score in the domain of applicability may be due to the belief that the role of formulating recommendations is a separate activity from the implementation processes. And, finally, it is necessary to keep in mind that most guidelines included were developed >10 years ago, before this aspect was acknowledged.

Our results for the domains scope and purpose, clarity in the presentation, and applicability were similar to those of previous systematic reviews by our group that included the evaluation of 626 CGs.¹² Specifically, in the domain of rigor of development, this study showed a lower quality, with an average of 55.56% compared with 68% in other studies.¹²

One worrisome aspect is the variability in the strength of recommendation, which is observed

Table 3 • Standardized Scores for Each Domain and Guideline (AGREE II)

Guideline and Year	Scope and Purpose, %	Stakeholder Involvement, %	Rigor of Development, %	Clarity of Presentation, %	Applicability, %	Editorial Independence, %	Overall Recommendation
Clinical Guidelines and Evidence Review for Post-Myocardial Infarction: Secondary Prevention in Primary and Secondary Care for Patients Following a Myocardial Infarction, 2007 ¹⁴	94.44	90.74	84.03	94.44	83.33	41.67	Recommended
Cardiac Rehabilitation. A National Clinical Guideline 2002 (Update 2007) ¹⁵	92.59	75.93	71.53	92.59	86.11	88.89	Recommended
AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease, 2006 ¹⁶	66.67	25.93	38.89	81.48	16.67	100	Recommended with modifications
Canadian Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Cardiovascular Disease Prevention, 2004 ¹⁷	68.52	44.44	33.33	87.04	38.89	72.22	Recommended with modifications
Evidence-Based Best Practice Guideline: Cardiac Rehabilitation, 2002 ¹⁸	98.15	92.59	84.72	96.29	79.17	97.22	Recommended
Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention for the Older Patient, 2002 ¹⁹	53.70	12.56	18.06	68.32	0	16.67	Not recommended
Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for Cardiovascular Disease Prevention and Cardiac Rehabilitation ⁵	57.41	27.78	11.81	61.11	12.5	2.78	Not recommended
Best Practice Guideline for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention, 1999 ²	87.04	87.04	73.61	90.74	72.22	47.22	Recommended with modifications
Cardiac Rehabilitation, Clinical Practice Guideline No 17, 1995 ²¹	100	81.48	84.03	94.44	51.39	44.44	Recommended
Mean (SD)	79.84 (18.22)	59.88 (31.83)	55.56 (29.88)	85.18 (12.52)	48.92 (33.33)	56.79 (34.94)	
Median (range)	87.04 (53.7-100)	75.93 (12.9-92.5)	71.53 (11.8-84.7)	90.74 (61.1-96.3)	51.38 (0-86.1)	47.22 (2.7-100)	

Table 4 • Exercise Recommendations Characteristics per Clinical Guideline

Guideline and year	Modality	Intensity	Frequency	Duration	Other
Exercise Cardiac Rehabilitation. A National Clinical Guideline. 2002 (Review 2007) ¹⁷	Aerobic GR: B*	Low to moderate (monitored by Borg Scale) GR: B*	At least twice per week, minimum of 8 wk GR: A*	50-60 min GR: not reported	1 professional/10 pts. Staff must be able to offer life support GR: D*
Canadian Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Cardiovascular Disease Prevention, 2003 ¹⁸	Resistance training (in low to moderate risk cardiac patients) GR: C*	Low to moderate (<70% maximum voluntary contraction) GR: C*	Single set 2-3 times per week GR: C*	10-15 reps GR: C*	
Evidence-Based Best Practice Guideline, Cardiac Rehabilitation, 2002 ²⁰	Aerobic GR: not reported	From moderate (40%-60% V _{O₂ max}) to vigorous (>60% V _{O₂ max}) GR: not reported	Every day GR: not reported	30-60 min GR: not reported	
	Resistance and flexibility GR: not reported	Not reported	Not reported	Not reported	
	Aerobic prolonged, continuous, and low to moderate intensity GR: B*	Low to moderate (40%-75% V _{O₂ max}) monitoring with MET, HR, or RPE GR: B*	3-5 sessions per week. Patients with low functional capacity (5 METs) need session daily GR: B*	30 min GR: B*	Vigorous exercise is not recommended in patients with high cardiovascular risk GR: C*
	Resistance GR: B*	Low weight and high repetitions GR: B*	Not reported	10 min GR: B*	Exercise should be included in a comprehensive cardiac rehabilitation program GR: B*
Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention for the Older Patient, 2002 ²¹	Aerobic GR: B*	40%-60% of V _{O₂ peak} ; 55%-70% of HR max; 12-13 of Borg Scale GR: C*	3-5 days per week GR: C*	20-45 min GR: C*	The most powerful predictor of adherence to a rehabilitation program is the strength of the referring physician recommendation GR: B*
Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for Cardiovascular Disease Prevention and Cardiac Rehabilitation ⁸	Resistance only for low-risk older coronary pts GR: C*	30%-50% of 1 RM GR: C*	2 days per week GR: C*	10-15 reps per muscle group GR: C*	
	Aerobic with flexibility GR: not reported	75%-85% of HR in effort test if this is clinical and electrical negative 75%-85% of HR in ischemic threshold GR: not reported	4-5 days per week GR: not reported	45-60 min GR: not reported	1 professional per 14 pts GR: not reported
	Strengthening exercises GR: not reported	Not reported	Not reported	Not reported	

(continues)

Table 4 • Exercise Recommendations Characteristics per Clinical Guideline (continued)

Guideline and year	Modality	Intensity	Frequency	Duration	Other
Best Practice Guideline for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention, 1999 ²⁷		Low to moderate Low: 11-12 in Borg Scale; 50%-65% of HRmax in test; 10-25 increase of RHR Moderate: 13-14 in Borg Scale; 60%-75% of HRmax in test; 20-35 increase of RHR GR: not reported ^d	2 days per week for 6-8 wk GR: not reported ^d	30 min of activity daily at a similar level of Borg or HR GR: not reported ^d	All eligible patients should be automatically referred to cardiac rehabilitation Multidisciplinary cardiac rehabilitation is recommended as a cost-effective use of medical care resources GR: not reported ^d
Cardiac Rehabilitation, Clinical Practice Guideline No 17, 1995 ²⁸	Tolerance exercise GR: A ^c	70%-85% of HR on exercise test GR: A ^c	3 days per week for 12 or more weeks GR: A ^c	20-40 min GR: A ^c	It is suggested that multifactorial cardiac rehabilitation is a cost-effective medical care resource GR: B ^b
Physical activity	Strength exercise GR: B ^b	Not reported	Not reported	Not reported	
Clinical Guidelines and Evidence Review for Post-Myocardial Infarction: Secondary Prevention in Primary and Secondary Care for Patients Following a Myocardial Infarction, 2007 ²⁹	Aerobic B ^b	At point of slight breathlessness GR: D ^f	Every day GR: D ^f	20-30 min GR: D (CIPP) ^g	
AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease, 2006 ³⁰	Aerobic GR: A ^c Resistance GR: C ^e	Moderate to vigorous GR: A ^c Not reported	7 days per week (minimum 5 days) GR: A ^c 2 days per week GR: C ^e	30-60 min GR: A ^c Not reported	Exercise in high-risk pts should be medically supervised GR: A ^c

Abbreviations: HR, heart rate; HRmax, maximal HR; MET, metabolic equivalent; pts, patients; reps, repetitions; RHR, resting HR; RPE, rating perceived exertion; V_O max, maximal oxygen uptake.
^aGrade of recommendation: SGN (see Appendix 2).
^bGrade of recommendation: SGN, adapted (see Appendix 2).
^cGrade of recommendation: Not specified.
^dGrade of recommendation: not reported, but the level of evidence is provided and corresponds to level 2; Evidence obtained from at least 1 properly designed randomized trial (level of evidence).
^eGrade of recommendation: AHICP (see Appendix 2).
^fGrade of recommendation: NICE (see Appendix 2).
^gGrade of recommendation: AHA/ACC (see Appendix 2).

among the guidelines with regard to exercise. One explanation could be the variability in the studies included and their respective quality. Although some guidelines^{8,10} rely on systematic reviews with clinical trials of moderate quality,⁴ other guidelines are based on individual clinical trials, cohort studies, and prospective series, which contain a greater risk of bias. Although it would be conceivable that this disparity of evidence used was related to the year the CG was developed, this was not the case; for example, 1 older guideline based its recommendation on meta-analysis or clinical trials,²³ whereas a more recent guideline based this on several observational studies.²⁰ We consider that the main reason for this discrepancy is a deficient search methodology and analysis of the evidence. Another potential explanation is the variability in the methodology of the different systems, which is used to classify the quality of the evidence and the strength of the recommendations. This issue is a general problem in the field of CGs; in this regard, the GRADE initiative is a potential solution to improve communication between developers and users, as well as the quality of CGs.²³ Last, our review emphasizes the need to conduct studies of better quality and longer followup. We need studies that evaluate different exercise intensities and periodicity of sessions, that distinguish between aerobic and resistive exercises, and that evaluate the impact on quality of life and the associated costs. Another important aspect to keep in mind is that most of the guidelines included in this review were elaborated >10 years ago. In this scenario, we hypothesized that quality would improve across time, but that was not the case.

Our evaluation has some limitations. First, including only evidence-based guidelines resulted in the exclusion of widely known documents, as those prepared by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation,²⁶ and that decision might overestimate the quality of CGs. In spite of this, the score of the domain rigor of development was far from optimal. Another limitation is related to the inclusion of guidelines exclusively about cardiac rehabilitation or secondary prevention, where there is general agreement that exercise must be an essential component of treatment. Finally, the exclusion of 2 guidelines for language reasons could have biased our results. These 2 guidelines were from Italy and Brazil.

The strengths of our evaluation lie in the implementation of an exhaustive search and the high level of agreement between reviewers when critically appraising the CGs. Moreover, the appraisers were all specifically associated with the clinical area under review and have solid methodological training and experience in CG evaluation.

Our critical review of CGs on cardiac rehabilitation shows that, although the guidelines included were of moderate-high overall quality, there remains a wide margin for improvement, with the most deficient aspects being those related to the applicability of the guidelines and rigor of development. These issues could be improved in the future by including authors with experience in the implementation and evaluation of the impact of recommendations. Likewise, developing and reporting guidelines with more rigorous methods should improve the quality substantially.

—Acknowledgments—

Pamela Serón is a PhD candidate at the Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology and Preventive Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Dr Alonso-Coello is funded by a Miguel Servet research contract from the Instituto de Salud Carlos III (CP09/00137). The authors thank Ivan Solà, Iberoamerican Cochrane Centre, for his support in the literature search; Ignasi Gich, Clinical Epidemiology and Public Health Department at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and the Universitat Autònoma de Barcelona, for his assistance with the statistical analysis; and Hector Pardo, Iberoamerican Cochrane Centre, for reviewing a first English version. Finally, we thank Carolyn Newey for revising the writing in the final version.

References

1. Teo K, Chow CK, Vaz M, Rangarajan S, Yusuf S. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am Heart J*. 2009; 158:1-7.
2. World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheet #310. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Published June 2011. Updated July 2013. Accessed August 1, 2013.
3. Lloyd-jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215.
4. Heran BS, Chen JMH, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD001800. DOI: 10.1002/14651858.CD001800.pub2 2012.
5. Velasco JA, Gosin J, Maroto JM, et al. Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for cardiovascular disease prevention and cardiac rehabilitation. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1095-1120.
6. 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 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):2675-2682.

7. Davies EJ, Mosham T, Singh S, et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD003331. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub3 2012.
8. Thomas RJ, King M, Lui K, Oldridge N, Pina IL, Spertus J. AACVPR/ACC/AHA 2007 performance measures on cardiac rehabilitation for referral to and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services. *Circulation*. 2007;116:1611-1642.
9. Institutes of Medicine. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*. Washington, DC: National Academies Press; 1990.
10. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999;318(7182):527-530.
11. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003;12:18-23.
12. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Health Care*. 2010;19:e58.
13. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182:E839-E842.
14. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ*. 2010;182:1045-1052.
15. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ*. 2010;182:E472-E478.
16. NICE Clinical Guideline 48. *Secondary Prevention in Primary and Secondary Care for Patients Following a Myocardial Infarction*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG48NICEGuidance.pdf>. Published May 2007. Accessed July 1, 2011.
17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 57. Cardiac rehabilitation. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign57.pdf>. Published January 2002. Accessed July 1, 2011.
18. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation*. 2006;113:2363-2372.
19. Stone JA, Arthur HM. Canadian Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Cardiovascular Disease Prevention, Second Edition, 2004: executive summary. *Can J Cardiol*. 2005;21(suppl D):3D-19D.
20. New Zealand Guidelines Group. Best practice evidence-based guideline: Cardiac rehabilitation. http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/cardiac_rehabilitation.pdf. Published August 2002. Accessed July 1, 2011.
21. Kavanagh T, Caprio J, Dufoe W, McCartney N. *Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention for the Older Patient*. Canada: University of Toronto, University of Alberta, University of Ottawa, McMaster University. http://209.217.127.7/download/consensus_conference/consensus_conference_archives/2002_10.pdf. Published 2002. Accessed July 1, 2011.
22. Goble A, Worcester M. *Best Practice Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention*. Victoria, Australia: Department of Human Service Victoria. <http://www.health.vic.gov.au/nhpa/downloads/bestpracticecardiacrehab.pdf>. Published 1999. Accessed July 1, 2011.
23. Cardiac Rehabilitation Guideline Panel. Cardiac rehabilitation. AHCPR Clinical Practice Guidelines No 17. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63877/>. Published 1995. Accessed July 1, 2011.
24. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999;318(7182):527-530.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
26. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs*. 5th ed.; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, 2013.

Appendix 1 • Domains and Items of the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II) Instrument

Domain 1: Scope and Purpose

1. The overall objective of the guideline is specifically described.
2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.
3. The population (patients, public, etc) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.

Domain 2: Stakeholder Involvement

1. The guideline development group includes individuals from all the prevalent professional groups.
2. The views and preferences of the target population (patients, public, etc) have been sought.
3. The target users of the guideline are clearly described.

Domain 3: Rigor of Development

1. Systematic methods were used to search for evidence.
2. The criteria for selecting the evidence are clearly described.
3. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.
4. The methods used for formulating the recommendations are clearly described.
5. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
6. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
7. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.
8. A procedure for updating the guideline is provided.

Domain 4: Clarity and Presentation

1. The recommendations are specific and unambiguous.
2. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.
3. Key recommendations are easily identifiable.

Domain 5: Applicability

1. The guideline describes facilitators and barriers to its application.
2. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.
3. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.
4. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.

Domain 6: Editorial Independence

1. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.
2. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

Appendix 2 • Grades of Recommendation According to the Systems Used in the Guidelines

Grade of Recommendation	SIGN/SIGN Adapted/NICE ^a	AHCPR	AHA/ACC ^b
A	At least 1 meta-analysis, systematic review, or randomized clinical trial rated as 1++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of result, or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results.	Scientific evidence provided by well-designed, well-conducted, controlled trials (randomized and nonrandomized) with statistically significant results that consistently support the guideline recommendation.	Class I: Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given procedure or treatment is beneficial, useful, and effective.
B	A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.	Scientific evidence provided by observational studies or by controlled trials with less consistent results to support the guideline recommendation.	Class II: Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment. Class IIa: Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy.
C	A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or extrapolated evidence from studies rated as 2++.	Expert opinions that support the guideline recommendation because the available scientific evidence did not present consistent results, or controlled trials were lacking.	Class II: Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment. Class IIb: Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
D	Evidence level 3 or 4, or extrapolate evidence from studies rated as 2+.		Class III: Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a procedure/treatment is not useful/effective and, in some cases, may be harmful.

Abbreviations: AHA/ACC, American Heart Association/American College of Cardiology; AHCPR, Agency for Health Care Policy and Research; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

^aLevel of evidences in SIGN and NICE system:

- 1++ High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized clinical trials, or randomized clinical trials, with a very low risk of bias.
- 1+ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomized clinical trials, or randomized clinical trials, with a low risk of bias.
- 1- Meta-analyses, systematic reviews of randomized clinical trials, or randomized clinical trials, with a high risk of bias.
- 2++ High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance, and a high probability that the relationship is causal.
- 2+ Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance, and a moderate probability that the relationship is causal.
- 2- Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance, and a significant risk that the relationship is not causal.
- 3 Nonanalytical studies (eg, case reports and case series).
- 4 Expert opinion, formal consensus.

^bLevel of evidences in AHA/ACC system:

- Level of evidence A: data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
- Level of evidence B: data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies.
- Level of evidence C: only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care.

7. DISCUSIÓN



7.- DISCUSION

Esta tesis ha integrado tres trabajos de investigación con objetivos independientes, pero unidos por aspectos clínicos y metodológicos comunes.

El aspecto clínico bajo estudio fue el ejercicio como herramienta de prevención, tratamiento y rehabilitación de la enfermedad cardiovascular. Este tema se consideró relevante dado que la enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de mortalidad en el mundo y que, a pesar de que los factores de riesgo son conocidos y existen diversas medidas terapéuticas para su abordaje, la evidencia disponible para las variadas intervenciones, incluido el ejercicio, es insuficiente o bien controversial.

En este contexto, la pregunta de investigación: ¿Cuál es el efecto de la actividad física y el ejercicio en las distintas etapas del proceso salud-enfermedad de las enfermedades cardiovasculares?, fue respondida a través de la consecución de los siguientes objetivos en cada trabajo: (1) determinar los niveles de actividad física en la población de Temuco, en la región de la Araucanía en Chile, (2) evaluar la efectividad del entrenamiento por ejercicio en pacientes con riesgo cardiovascular total incrementado, y (3) evaluar la calidad de las GPC disponibles relacionadas con la rehabilitación cardíaca.

En el primer trabajo se dimensionó el problema de la inactividad física en población general, lo que permitió conocer qué proporción está expuesta a este factor de riesgo en una ciudad específica en Chile. En el segundo trabajo se abordó una población más acotada y con un riesgo cardiovascular total incrementado, donde se evaluó el ejercicio como medida preventiva y de control de factores de riesgo ya establecidos. Finalmente, en el tercer trabajo, se consideró una población en el periodo patogénico y con un evento cardiovascular establecido evaluando las recomendaciones relacionadas al ejercicio dentro de un programa de rehabilitación cardíaca.

El aspecto metodológico estuvo basado en la utilización de diseños apropiados para responder a cada pregunta y que estuvieran expuestos al menor riesgo de sesgos posible para disponer de evidencia de alto nivel. Para el primer trabajo, cuya pregunta

era sobre la frecuencia del fenómeno de inactividad física, fue necesario realizar un estudio de corte transversal que permitió estimar la prevalencia de los distintos niveles de actividad física de la población mientras que para los otros dos estudios se realizaron revisiones críticas de la literatura. Así, en el segundo trabajo cuya pregunta era sobre terapia y los diseños ideales para responderla son el ensayo clínico y la revisión sistemática, se privilegió este último diseño por resumir la evidencia disponible y explicitar unas conclusiones para la práctica clínica y para la investigación. En el último trabajo, se optó por analizar críticamente GPC, pues son documentos que se constituyen en un conjunto de recomendaciones para un problema de salud dado, y que para ser válidas deben estar basadas en la mejor evidencia disponible. De esta manera, al evaluar la calidad de las guías de rehabilitación cardíaca, se pudo conocer el estado del arte en el tema y cómo los desarrolladores de las guías utilizaron la información para formular las recomendaciones relacionadas al ejercicio.

Los distintos trabajos de investigación que configuraron esta tesis, aparte de generar las conclusiones específicas derivadas de cada uno, han contribuido a generar conocimiento directamente aplicable, a identificar la necesidad de futuras investigaciones, y a reconocer las brechas existentes entre la evidencia disponible y la toma de decisiones.

A continuación, se profundizará en la interpretación de los hallazgos de cada estudio, las potenciales relaciones conceptuales entre ellos, el contraste con otras investigaciones sobre el tema, así como las fortalezas, limitaciones, aprendizajes logrados y líneas de investigación en desarrollo.

En el primer estudio de corte transversal, se determinó la magnitud de la inactividad física en una población específica y con un instrumento de medición que permitió discriminar en qué aspectos de la vida cotidiana se gasta más energía, y a qué variables

socio demográficas se asociaban los bajos niveles de actividad. Los resultados mostraron prevalencias altas de niveles de actividad física bajos (18,4%) o moderados (66%) en la población urbana de Temuco (Chile), especialmente en las mujeres, en personas de edad avanzada y en aquellos con un nivel socioeconómico medio.

La información generada es de utilidad para la salud pública local, en cuanto se pueden tomar acciones en grupos específicos. Al mismo tiempo, se provee información que deriva de una medición más completa de un hábito, como es la actividad física, que no puede evaluarse sólo en el ámbito del tiempo libre, como lo había sido hasta el año 2010 en Chile.

Los datos previos sobre la actividad física en Chile habían sido reportados a partir de una sola pregunta en lugar de utilizar cuestionarios más complejos. Es así como la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2003 consideró activa a la persona que practica una actividad física fuera del horario de trabajo al menos por 30 minutos 3 veces por semana, definiéndose como sedentaria a la persona que no cumplía con este criterio. Este informe reportó un 89,4% de sedentarismo en la población chilena, siendo mayor en mujeres, en personas de más edad y en niveles educacionales más bajos (38). Posteriormente el año 2006 se reportó que un 10,8 % de la población realizaba algún tipo de actividad física por al menos 30 minutos, un mínimo de 3 veces en la semana, en su tiempo libre durante el último mes (73). Después de este informe se realizaron cambios en el sistema de medición y en la ENS 2009-2010 se introdujeron los conceptos de “sedentarismo de tiempo libre” y “sedentarismo multidimensional”, clasificándose como sedentario de tiempo libre a la persona que realiza actividad física por menos de 30 minutos, menos de 3 veces por semana en su tiempo libre y como sedentario multidimensional a la persona que realiza menos de 150 minutos de actividad física moderada a la semana o menos de 20 minutos de actividad intensa al menos 3 veces a la semana, en cualquier dimensión de la vida cotidiana. Las prevalencias reportadas en éste último informe son de 88,6% de sedentarismo de tiempo libre y de 27,1% de sedentarismo multidimensional (74), dejando clara la gran

diferencia en la magnitud del sedentarismo cuando las definiciones y sus formas de medición son distintas.

Los resultados de la última ENS en Chile (74) fueron publicados casi simultáneamente con los resultados de esta tesis (75) destacándose la similitud de los instrumentos de medición utilizados. En la publicación incluida en esta tesis se utilizó el IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*), instrumento muy similar al GPAQ (*Global Physical Activity Questionnaire*) utilizado en la ENS 2009-2010. En el IPAQ se clasifica en el nivel bajo de actividad física a quienes reportan menos de 5 días de cualquier combinación de caminata y actividades moderadas o vigorosas alcanzando un gasto energético menor a 600 MET-min/semana, o a quienes reportan menos de 5 días de actividad moderada o caminata por al menos 30 minutos diarios, o a quienes realizan menos de 3 días de actividad vigorosa por al menos 20 minutos diarios. En ambos instrumentos se recoge información sobre el gasto energético en actividades relacionadas con el trabajo, el hogar, el transporte y el tiempo libre. En la ENS 2009-2010 se reportó un 27,1% de sedentarismo multidimensional, mientras que en la publicación asociada a esta tesis se reportó un 18,4% de nivel de actividad física bajo (categorías homologables entre IPAQ y GPAQ). Las diferencias en los datos de prevalencia pueden deberse al distinto marco muestral utilizado en ambos estudios, ya que la ENS incluyó personas mayores de 15 años y el trabajo incluido en esta tesis a personas entre 35 a 70 años. El rango etario incluido en este trabajo puede haber producido una subestimación de la prevalencia del nivel de actividad física bajo, dada la exclusión de menores de edad y de adultos mayores a 70 años que no están en etapa laboral, sobre todo considerando que el estudio que forma parte de esta tesis muestra que el mayor gasto energético ocurre en actividades relacionadas al trabajo.

Comparando con estudios realizados en otros países las diferencias en los reportes son notorias. Datos de la población brasileña del año 2009 dan cuenta de un 14,7% de población físicamente activa (76). En Venezuela se ha reportado un 70% de sedentarismo en las áreas metropolitanas (77), mientras que en Argentina, según la ENS del 2005, el 46,2% de la población tiene un nivel bajo de actividad física (78), y en

México el 17,4% de la población adulta es considerada físicamente inactiva según la ENS y Nutrición del 2012 (79). La explicación más probable para estas diferencias es que los estudios utilizan diferentes instrumentos de medición, con puntos de cortes inconsistentes y con una distinta definición subyacente de actividad física.

En este punto es necesario detenerse en la conceptualización que se hace del sedentarismo en los informes previamente reportados. Las ENS realizadas en Chile y también en otros países han usado por mucho tiempo el concepto de sedentarismo homologado a niveles bajos de actividad física. Según la Real Academia Española, sedentario es el animal que carece de órganos de locomoción durante toda su vida y permanece siempre en el mismo lugar en que ha nacido. Bajo esta mirada puede entenderse la propuesta que se hace actualmente de definir como conducta sedentaria a cualquier comportamiento en vigilia, que se caracterice por un gasto energético ≤ 1.5 MET mientras se está en postura sentada o recostada, en contraste con la definición de inactivo que debiera referirse a quienes realizan insuficiente actividad física de tipo moderada o vigorosa según las recomendaciones actuales para mantener un buen estilo de vida (80). Esto refuerza la idea de que para poder establecer que una persona realiza insuficiente actividad, y por lo tanto definir que es físicamente inactiva, debe relevarse información sobre el gasto energético en todas las áreas de la vida cotidiana y no sólo en el tiempo libre.

Una última observación con respecto a la medición de la actividad física, es que en este documento se ha descrito y discutido solamente los instrumentos tipo cuestionario que son útiles para estudios poblacionales, existiendo medidas más objetivas como la calorimetría indirecta, el monitoreo de la frecuencia cardíaca, sensores de movimiento, acelerómetros o podómetros que son utilizados más frecuentemente en estudios clínicos (36).

La principal fortaleza de este trabajo sobre la prevalencia de actividad física en Temuco (Chile), está dada por el haber utilizado un instrumento que recopila información en distintas actividades de la vida diaria en un estudio con el diseño adecuado y la potencia necesaria. El diseño utilizado fue de corte transversal, cuyos elementos

críticos fueron el muestreo de tipo polietápico y probabilístico, el cálculo del tamaño de muestra que garantizó la potencia adecuada para pesquisar el fenómeno bajo estudio y el entrenamiento de los encuestadores que aplicaron el IPAQ que contribuyó a conservar la confiabilidad de la medición. Las limitaciones se derivan, básicamente, porque a pesar de considerar un muestreo aleatorio de la población, la proporción de rechazo a participar configuró una muestra con población sólo de niveles socioeconómicos bajos y medios y con una menor proporción de hombres.

Mientras el primer estudio evaluó la magnitud de la inactividad física y por lo tanto dimensionó el grado de exposición a la que está expuesta la población general, el segundo estudio abordó un grupo más específico y de mayor riesgo, con la intención de valorar el efecto del ejercicio planificado y supervisado en la sobrevida, la aparición de un evento cardiovascular o el control de los factores de riesgo cardiovascular establecidos. Para esto se realizó una revisión sistemática de la literatura que reveló falta de información respecto del efecto del ejercicio en pacientes con riesgo cardiovascular total incrementado, donde además de ser escasos los estudios que se preocupan de la efectividad del ejercicio aeróbico o resistido de esta población específica, los ensayos clínicos existentes están afectados de un alto riesgo de sesgos. La conclusión que se deriva de estos estudios es que no hay evidencia que pruebe la efectividad del ejercicio aeróbico o resistido en grupos con incrementado riesgo cardiovascular o en personas en las que coexistan dos o más factores de riesgo.

En esta área de estudio, hasta ahora, se ha puesto el énfasis en conocer la influencia del ejercicio en los factores de riesgo analizados separadamente, como en la diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad y tabaquismo. En relación a la diabetes tipo 2, una revisión sistemática demuestra que el ejercicio mejora significativamente el control glicémico y reduce el tejido adiposo visceral y los triglicéridos en plasma, incluso sin pérdida de peso (81). En la hipertensión arterial, una revisión sistemática encontró que tanto el ejercicio de resistencia como el de resistencia dinámica, e incluso el ejercicio isométrico disminuyen la presión arterial

sistólica y diastólica (82), y otra concluye que el ejercicio aeróbico reduce la presión arterial tanto en personas con la presión arterial elevada como en normotensos (83). En relación a la dislipidemia, también hay evidencia de que el ejercicio aeróbico disminuye los triglicéridos y el C-LDL cuando existe además una baja del peso y por otro lado aumenta el C-HDL asociado a un aumento de la capacidad de ejercicio (84;85). En el caso del sobrepeso y obesidad la evidencia igualmente es concluyente en decir que el ejercicio es una intervención efectiva para perder peso, especialmente cuando se combina con una intervención dietética, además de influir positivamente en otros factores de riesgo cardiovascular aún si no hay baja de peso (85). En el caso del tabaquismo la evidencia es insuficiente como para apoyar el uso del ejercicio como herramienta de intervención, siendo necesario que se realicen ensayos clínicos de alta calidad que lo comprueben (86).

Por otra parte existen estudios que evalúan otro tipo de intervenciones en personas con un incrementado o alto riesgo cardiovascular total, como las intervenciones farmacológicas o de estilos de vida (87-92), pero esto es igualmente incipiente si lo comparamos con la abundante literatura que evalúa distintas intervenciones sobre cada factor de riesgo individual.

Es importante destacar que los pocos estudios que intentan evaluar el ejercicio en el riesgo cardiovascular total lo hacen en sujetos con un riesgo cardiovascular bajo o moderado (52;53) y no en población con un riesgo absoluto alto o incrementado. Esta última población es la que debiera ser el foco de interés, tanto porque por definición tienen mayor probabilidad de morir, como porque podrían obtener un mayor beneficio de la intervención. En la revisión publicada sobre el tema como parte de esta tesis, en primera instancia no se encontraron estudios que calificaran a la población como de incrementado riesgo cardiovascular para su inclusión. Por ello se decidió calcular el riesgo cardiovascular total para la muestra, de manera de discriminar los estudios que incluyeron población de alto o aumentado riesgo de aquellos estudios cuyo marco muestral estuvo constituido por personas de bajo o moderado riesgo. Aun así, a pesar de hacer este cálculo, los estudios disponibles fueron escasos y con una

población potencialmente mal clasificada, lo que agrega más incertidumbre sobre la efectividad del ejercicio en esta población.

Una fortaleza de esta revisión sistemática es que fue desarrollada en el marco de la Colaboración Cochrane, red internacional independiente y sin ánimo de lucro, que intenta ayudar a tomar decisiones clínicas y sanitarias bien fundamentadas mediante la preparación, actualización y divulgación de información científica de alta calidad (93). Esta vinculación significó adherirse a exigentes estándares metodológicos en cada una de las etapas de la investigación, y contar con el apoyo técnico y material necesario. De esta manera la búsqueda sistemática de estudios primarios incluyó diversas bases de datos electrónicas y la búsqueda en registros de ensayos clínicos sin restricciones idiomáticas ni de otro tipo, la extracción de datos fue realizada por dos revisores de manera ciega e independiente, el análisis cualitativo e interpretación de los resultados fueron revisados tanto por los autores de la revisión como por parte del editor del grupo de revisión Cochrane correspondiente (*Heart Group*), y la elaboración del manuscrito fue supervisada y corregida por el mismo grupo de revisión, tanto en sus aspectos metodológicos y de contenido, como en los de forma.

Por otra parte, la principal debilidad de este trabajo fue que, al no existir estudios que respondieran directamente a la pregunta de investigación planteada originalmente, se tuvo que replantear los criterios de elegibilidad de los estudios primarios. Esto implicó estimar el riesgo cardiovascular total de la muestra de cada estudio considerando los datos proporcionados sobre cada uno de los factores de riesgo al inicio del seguimiento, lo que puede haber introducido un sesgo de mala clasificación con una consecuente mayor heterogeneidad de la población de estudio que potencialmente limita la extrapolación exacta de los resultados. No obstante, el cálculo del riesgo global incluyó la estimación puntual y rango dentro del cual la población estuvo incluida, lo que permite a los lectores valorar si los resultados son aplicables a sus pacientes o no, minimizando esta limitación.

Derivado de los resultados de la revisión sistemática realizada en esta tesis, donde los estudios incluidos no responden satisfactoriamente al objetivo planteado y por lo

tanto se reconoce una brecha de conocimiento, se hace manifiesta la necesidad de desarrollar estudios que evalúen la efectividad del ejercicio en personas con alto o incrementado riesgo cardiovascular. Para esto, la estrategia de elección es realizar un ensayo clínico aleatorizado por ser el diseño que representa el menor riesgo de sesgos dentro de los estudios primarios de tipo analíticos. La principal ventaja de este diseño es que el proceso de aleatorización equilibra las variables que potencialmente confunden el efecto de la exposición (ejercicio) sobre el resultado (riesgo cardiovascular total) en los grupos en estudio, haciéndolos comparables excepto por la intervención evaluada. Si a esto se le agrega el ocultamiento de la secuencia de aleatorización el riesgo de sesgos se minimiza aún más. Otros aspectos metodológicos que contribuyen a tener resultados válidos son el enmascaramiento, al menos de los evaluadores de los resultados, y un seguimiento completo de los participantes en cada rama del estudio. En el Anexo N° 1 se presenta un protocolo de un ensayo clínico de diseño factorial que pretende responder a la brecha de conocimiento detectada por la revisión incluida en la tesis, el cual será presentado a una convocatoria para la obtención de financiamiento que permita continuar con esta línea de investigación.

Mientras los resultados de ensayos clínicos no estén disponibles, la información indirecta proveniente de estudios sobre factores de riesgo individuales permite seguir trabajando según la práctica clínica habitual, pero son necesarios resultados que avalen el uso de distintas modalidades y dosificaciones de ejercicio en pacientes de alto o incrementado riesgo cardiovascular total.

El tercer estudio, que evaluó las GPC sobre rehabilitación cardíaca, se focalizó en población con un evento cardiovascular establecido enfocándose en el periodo patogénico del infarto agudo al miocardio o del síndrome coronario agudo, y valoró las recomendaciones de ejercicio contenidas en ellas identificando la evidencia que las sustenta.

Esta revisión mostró que las GPC publicadas tenían una calidad de moderada a alta. De las 9 GPC incluidas, 5 obtuvieron puntuaciones promedio por encima del 70% en los

dominios de alcance y objetivos, involucrados, rigor en la elaboración y claridad. Los dominios peor evaluados para la mayoría de las guías fueron los de aplicabilidad e independencia editorial.

En las GPC analizadas, las recomendaciones de ejercicio consideran de manera consistente el ejercicio aeróbico y resistido, siendo variables las recomendaciones relacionadas con la intensidad (de baja a moderada), la frecuencia (2 a 7 veces por semana) y la duración (sesiones de 20 a 60 minutos). En esta revisión se destaca el hecho de que, a pesar de autodefinirse como guías basadas en evidencia, el dominio de rigor en la elaboración fue deficientemente evaluado en algunas de las guías, lo que implica que tanto el proceso de búsqueda y análisis de estudios como el proceso de formulación de las recomendaciones no fueron realizados de la manera sistemática y explícita como es deseable. Por otra parte, mientras algunas guías citan revisiones sistemáticas con ensayos clínicos de moderada calidad otras se basan en ensayos clínicos individuales, estudios de cohorte y series prospectivas, con el consiguiente riesgo de sesgo aumentado. Si bien se podría pensar que esta disparidad de evidencia utilizada se relaciona con año de elaboración de la GPC y la disponibilidad de estudios para sustentar las recomendaciones, esto queda refutado pues la razón fundamental es la deficiente metodología de búsqueda y de análisis de la evidencia.

Otra potencial explicación para la inconsistencia de las recomendaciones sobre intensidad, frecuencia y duración del ejercicio, puede ser la variabilidad en los sistemas usados para la clasificación de la calidad de la evidencia y de la fuerza de la recomendación, además de la inconsistente manera de formular las recomendaciones. Este aspecto es un problema generalizado en el campo de las GPC. En este sentido, la iniciativa GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) es una potencial solución para mejorar la comunicación entre elaboradores y usuarios, y la calidad de las GPC (94) que podría considerarse en las futuras actualizaciones de las GPC de rehabilitación cardíaca. El sistema GRADE tiene la ventaja de separar claramente la calidad de la evidencia de la fuerza de recomendación, y hace explícita la importancia relativa de los resultados de las

intervenciones y la manera de aumentar o disminuir la calidad de la evidencia. De esta manera se hace transparente el proceso de formulación de una recomendación a partir de la evidencia disponible. Además incluye dentro de sus criterios, los valores y preferencias de los usuarios o pacientes y establece una clara y pragmática diferencia entre una recomendación débil y una fuerte, que le es útil tanto a los pacientes, como a los clínicos y a los tomadores de decisiones (94).

El aspecto más preocupante de los resultados en esta revisión, es la baja puntuación en el dominio de aplicabilidad. Una explicación puede ser que la mayoría de las guías fueron desarrolladas hace más de 10 años, cuando las directrices para la formulación de recomendaciones eran todavía menos claras y uniformes y otra, el hecho de visualizar la elaboración de una guía como un proceso separado del de implementación. El aspecto de la antigüedad de las GPC deja al descubierto otro problema, que es el de su actualización, donde si bien es cierto la mayoría de las guías incluidas en este trabajo declaró un periodo preciso para actualizarlas muy pocas lo han cumplido.

Una posible limitación de este estudio está dada por el incluir sólo guías basadas en evidencia, dejando fuera los consensos y las guías que denominándose como tales, no declararon una búsqueda sistemática ni un análisis de la información para generar sus recomendaciones, lo que tiende a sobreestimar la calidad. Otra limitación es haber excluido las GPC que estuvieran en un idioma distinto al español, inglés o francés, introduciendo un potencial sesgo al trabajo, dejando fuera sólo una guía en portugués y otra en italiano.

Las principales fortalezas de este estudio fueron haber realizado una búsqueda exhaustiva y el alto nivel de acuerdo logrado entre los revisores. Pero más allá de estos aspectos de validez interna, el ejercicio de evaluar críticamente las GPC sobre rehabilitación cardíaca ha contribuido a la recopilación de recomendaciones y a la identificación de guías de alta calidad en un área de acción clínica específica, dejando disponible la posibilidad de adaptarlas. La metodología para la adaptación de GPC ha

sido desarrollada y utilizada principalmente en países de bajos o medianos ingresos donde elaborarlas puede ser un trabajo lento y costoso (95).

Una reflexión derivada de esta revisión se relaciona con la procedencia de las GPC disponibles que es prioritariamente de regiones de mayores niveles de ingreso, como lo es Europa, Norteamérica y Oceanía. Es probable que el nivel de desarrollo de estas regiones influya en tener más capacidad técnica y económica para, por un lado desarrollar GPC, y por otro para ofrecer programas de rehabilitación cardíaca. En este sentido, sólo se encontró una GPC proveniente de Latinoamérica (específicamente de Brasil), pero lo más alarmante tiene que ver con los insuficientes programas de rehabilitación cardíaca en esta región de América. En un estudio realizado por la Sociedad Sudamericana de Cardiología se reportó la existencia de 160 programas de rehabilitación cardíaca distribuidos en 9 países (Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, Paraguay, Perú, Uruguay, Venezuela). Esto equivale a 1 programa por cada 2.319.312 habitantes, con una provisión del servicio a una mediana de 180 pacientes por año (96). Específicamente en Chile, en la actualidad existen sólo 8 centros que ofrecen el servicio de rehabilitación cardíaca. De éstos, 7 centros respondieron a una encuesta realizada el año 2012 cuyos resultados revelaron que 3 de estos centros son parte del sistema público de salud y 4 del privado; 6 se localizan en la Región Metropolitana y sólo uno en otra región, y que globalmente atienden a 153 pacientes al año, lo que equivale a un 5% de los pacientes que han sufrido un infarto (97). Una causa probable para la inequidad demostrada, específicamente en Chile, tiene que ver con los costos que potencialmente genera la implementación de programas de rehabilitación cardíaca.

En este escenario de manifiesta brecha entre evidencia disponible y toma de decisión, ha surgido la necesidad de generar otro tipo de conocimiento que permita a los gestores en salud equilibrar los aspectos de efectividad de la rehabilitación cardíaca con los costos asociados a su implementación. En el Anexo N° 2 se presenta un protocolo de investigación que tiene como objetivo evaluar el costo-utilidad incremental de la rehabilitación cardíaca basada en ejercicio comparada con el cuidado

habitual en pacientes sobrevivientes a un síndrome coronario agudo que son atendidos en el sistema de salud público en Chile. Este protocolo propone desarrollar un análisis de costo-utilidad basado en un modelo analítico de Markov, donde se comparará la rehabilitación cardíaca con la intervención habitual en estos pacientes. Con este estudio, que ha sido postulado a la convocatoria del Fondo Nacional de Investigación en Salud (*), se espera proveer información que permita tanto visualizar el impacto potencial sobre la sobrevivencia y calidad de vida de los pacientes como ayudar a ponderar los indicadores económicos de la rehabilitación cardíaca basada en ejercicios para sobrevivientes de un síndrome coronario agudo con los indicadores de otras intervenciones que pudiesen ser ofrecidas a otro tipo de pacientes.

En resumen, este trabajo de tesis incluyó tres trabajos de investigación que, teniendo objetivos y diseños de investigación específicos, en su conjunto han generado conocimiento relacionado a la magnitud del fenómeno de la inactividad física y han valorado el rol del ejercicio en la prevención, el tratamiento y la rehabilitación de los problemas cardiovasculares. El abordaje ha sido mirando el proceso salud-enfermedad como un continuo en el cual se puede intervenir desde el período pre-patogénico en la población general, pasando por los factores de riesgo y terminando en los eventos establecidos como el infarto agudo al miocardio y el síndrome coronario agudo. Finalmente, es importante destacar que además de la generación de conocimiento, se han potenciado líneas de investigación derivadas de las brechas de investigación y de toma de decisiones detectadas a partir de los resultados de cada estudio.

() El Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud, FONIS, nace en 2004 como una iniciativa conjunta del Ministerio de Salud (MINSAL) de Chile y la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT) con el fin de promover la investigación aplicada en salud de calidad, orientada a la generación de los conocimientos necesarios para resolver la situación de salud de los sectores más desprotegidos de la población*

8. CONCLUSIONES



8.- CONCLUSIONES

A continuación se presentan las conclusiones derivadas de los objetivos específicos de cada uno de los estudios y también cómo los resultados contribuyen a la práctica clínica y a la investigación.

Conclusiones específicas para cada objetivo general planteado:

- Los niveles de actividad física son bajos en la población de Temuco en Chile.
- La efectividad del ejercicio en personas con un riesgo cardiovascular total incrementado es incierta.
- La calidad de las GPC en rehabilitación cardíaca es de moderada a alta. Los sistemas de formulación de las recomendaciones son inconsistentes y poco claros.

Implicancias para la práctica:

- Para estudios poblacionales, se hace necesario recolectar información sobre niveles de actividad física con instrumentos comunes que obtengan los datos en distintas dimensiones de la vida diaria, y que discriminen entre la actividad física y el sedentarismo. La utilización de instrumentos comunes permitirá comparar datos entre distintas poblaciones lo que potencialmente permite valorar globalmente el impacto de las medidas políticas tendientes a incrementar los niveles de actividad física.
- Los pocos estudios disponibles y el riesgo de sesgos que presentan no permiten concluir sobre la efectividad del ejercicio en personas con riesgo cardiovascular total incrementado. Sin embargo, la evidencia proveniente de revisiones

sistemáticas realizadas en factores de riesgo individuales sugieren un efecto beneficioso, por lo que parece prudente seguir promoviendo el ejercicio aeróbico y resistido como herramienta de control de los factores de riesgo y prevención de la enfermedad cardiovascular.

- La calidad de las guías de práctica clínica dejan manifiesta la necesidad de que los grupos desarrolladores de guías deben considerar como relevantes los aspectos relacionados con la aplicabilidad, incluyendo herramientas para la implementación y la adaptación a los centros o sistemas de salud donde éstas pretenden implementarse. También debe ponerse especial atención al rigor en la elaboración, promoviéndose metodologías explícitas de búsqueda de información y formulación de recomendaciones como las establecidas por sistema GRADE.

Implicancias para la investigación:

- Además de la necesidad de contar con instrumentos comunes que midan los niveles de actividad física, es importante reconocer que éste debe ser evaluado en cuanto a sus propiedades de validez y confiabilidad.
- Dada la escasa o nula evidencia del efecto del ejercicio en personas con riesgo cardiovascular total incrementado se hace necesario desarrollar ensayos clínicos con el menor riesgo de sesgos posibles, con el fin de disponer de información válida y útil para la toma de decisión.
- Aparte de mejorar la calidad de las guías de práctica clínica, es necesario monitorizar el grado de utilización de sus recomendaciones y el impacto que tienen en el abordaje de los problemas y los resultados de salud.

Reflexión final:

Este trabajo de tesis doctoral, además de difundir tres publicaciones y por ende contribuir a la generación de conocimiento e identificación de brechas de investigación y de toma de decisiones, se ha constituido en un motor para el desarrollo de una línea de investigación, en primera instancia personal y también de un equipo de trabajo.

La profundización en el tema de la enfermedad cardiovascular y del ejercicio como una intervención disponible en cada etapa del proceso salud-enfermedad se complementó con el reconocimiento de los procesos metodológicos adecuados. De esta manera se dieron respuestas válidas a las preguntas de investigación planteadas en un inicio y se generaron nuevas preguntas que se espera sean contestadas en un continuo que tenga como foco esencial proveer de evidencia científicamente útil a preguntas relevantes para la sociedad.

9. BIBLIOGRAFÍA



- (1) Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2002: Reducir los riesgos y promover una vida sana. 2002.
- (2) Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012 Dec 15;380(9859):2197-223.
- (3) de Fatima Marinho de Souza, Gawryszewski VP, Ordunez P, Sanhueza A, Espinal MA. Cardiovascular disease mortality in the Americas: current trends and disparities. *Heart* 2012 Aug;98(16):1207-12.
- (4) Sayols-Baixeras S, Lluís-Ganella C, Lucas G, Elosua R. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *Appl Clin Genet* 2014;7:15-32.
- (5) O'Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol* 2008 Mar;61(3):299-310.
- (6) Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Kagan A. The epidemiology of coronary heart disease--the Framingham enquiry. *Proc R Soc Med* 1962 Apr;55:265-71.
- (7) Lanas F. Factores de Riesgo. *Rev Chil Cardiol* 2008;(27):79-81.
- (8) Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001 Nov 27;104(22):2746-53.
- (9) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004 Sep 11;364(9438):937-52.
- (10) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
- (11) Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001 Nov 17;358(9294):1682-6.
- (12) De BG, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003 Sep;24(17):1601-10.
- (13) Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damian J, Alvarez R, et al. [Coronary disease risk attributable to cardiovascular risk factors in the Spanish population]. *Rev Esp Cardiol* 2007 Dec;60(12):1250-6.

- (14) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, 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 Sep;14 Suppl 2:S1-113.
- (15) Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Bmj* 1989 Mar 25;298(6676):784-8.
- (16) Nakamura K, Barzi F, Huxley R, Lam TH, Suh I, Woo J, et al. Does cigarette smoking exacerbate the effect of total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol on the risk of cardiovascular diseases? *Heart* 2009 Jun;95(11):909-16.
- (17) Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Bmj* 1997 Oct 18;315(7114):973-80.
- (18) Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994 Feb 5;308(6925):367-72.
- (19) Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989 Jan;79(1):8-15.
- (20) Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007 Jan 30;115(4):450-8.
- (21) Simpson SH, Corabian P, Jacobs P, Johnson JA. The cost of major comorbidity in people with diabetes mellitus. *CMAJ* 2003 Jun 24;168(13):1661-7.
- (22) Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998 Jul;21(7):1138-45.
- (23) Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di AE, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010 Jun 26;375(9733):2215-22.
- (24) Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009 Sep 15;151(6):394-403.
- (25) Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005 Jan 29;365(9457):434-41.

- (26) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998 May 12;97(18):1837-47.
- (27) Velasco JA, Cosin J, Maroto JM, Muniz J, Casasnovas JA, Plaza I, et al. [Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for cardiovascular disease prevention and cardiac rehabilitation]. *Rev Esp Cardiol* 2000 Aug;53(8):1095-120.
- (28) Mozaffarian D, Wilson PW, Kannel WB. Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation* 2008 Jun 10;117(23):3031-8.
- (29) 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 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 May 22;115(20):2675-82.
- (30) Thomas RJ, King M, Lui K, Oldridge N, Pina IL, Spertus J. AACVPR/ACC/AHA 2007 performance measures on cardiac rehabilitation for referral to and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services. *Circulation* 2007 Oct 2;116(14):1611-42.
- (31) Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 1999 Feb 23;99(7):963-72.
- (32) Boraita PA. [Exercise as the cornerstone of cardiovascular prevention]. *Rev Esp Cardiol* 2008 May;61(5):514-28.
- (33) Lees SJ, Booth FW. Physical inactivity is a disease. *World Rev Nutr Diet* 2005;95:73-9.
- (34) Booth FW, Gordon SE, Carlson CJ, Hamilton MT. Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. *J Appl Physiol* 2000 Feb;88(2):774-87.
- (35) Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012 Jul 21;380(9838):219-29.
- (36) Strath SJ, Kaminsky LA, Ainsworth BE, Ekelund U, Freedson PS, Gary RA, et al. Guide to the assessment of physical activity: Clinical and research applications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013 Nov 12;128(20):2259-79.
- (37) Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003 Aug;35(8):1381-95.

- (38) Ministerio de Salud de Chile. Resultados I Encuesta de Salud, Chile 2003. 2004.
- (39) Pescatello LS, Fargo AE, Leach CN, Jr., Scherzer HH. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. *Circulation* 1991 May;83(5):1557-61.
- (40) National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 34 Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. 2006.
- (41) Kaczynski AT, Manske SR, Mannell RC, Grewal K. Smoking and physical activity: a systematic review. *Am J Health Behav* 2008 Jan;32(1):93-110.
- (42) Donovan JE, Jessor R, Costa FM. Adolescent health behavior and conventionality-unconventionality: an extension of problem-behavior theory. *Health Psychol* 1991;10(1):52-61.
- (43) Louie D. The effects of cigarette smoking on cardiopulmonary function and exercise tolerance in teenagers. *Can Respir J* 2001 Jul;8(4):289-91.
- (44) Taylor AH, Ussher MH, Faulkner G. The acute effects of exercise on cigarette cravings, withdrawal symptoms, affect and smoking behaviour: a systematic review. *Addiction* 2007 Apr;102(4):534-43.
- (45) Grandjean PW, Crouse SF, Rohack JJ. Influence of cholesterol status on blood lipid and lipoprotein enzyme responses to aerobic exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2000 Aug;89(2):472-80.
- (46) Kelley GA, Kelley KS, Vu TZ. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)* 2005 Aug;29(8):881-93.
- (47) Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 1999 Jul;53(7):514-22.
- (48) King AC, Haskell WL, Young DR, Oka RK, Stefanick ML. Long-term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness, and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation* 1995 May 15;91(10):2596-604.
- (49) Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I, Forga L, Larrion JL, Garcia-Unciti M, et al. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Mar;28(3):662-7.
- (50) Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000 Jul;32(7):1345-60.
- (51) Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006 Jun;29(6):1433-8.

- (52) Kemmler W, von SS, Engelke K, Haberle L, Kalender WA. Exercise effects on bone mineral density, falls, coronary risk factors, and health care costs in older women: the randomized controlled senior fitness and prevention (SEFIP) study. *Arch Intern Med* 2010 Jan 25;170(2):179-85.
- (53) Mendivil CO, Cortes E, Sierra ID, Ramirez A, Molano LM, Tovar LE, et al. Reduction of global cardiovascular risk with nutritional versus nutritional plus physical activity intervention in Colombian adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:947-55.
- (54) Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008 Jan 15;51(2):210-47.
- (55) 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 Aug;80(2):234-44.
- (56) 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 May 15;116(10):682-92.
- (57) Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD001800.
- (58) Institutes of Medicine. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*. Field MJ, Lohr KN, eds. Washington, DC: National Academy Press. 1990.
- (59) Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *Bmj* 1999 Feb 20;318(7182):527-30.
- (60) Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ* 2010 Jul 13;182(10):E472-E478.
- (61) Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010 Dec 14;182(18):E839-E842.
- (62) Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ* 2010 Jul 13;182(10):1045-52.
- (63) Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Hearts N, Newman T. *Designing Clinical Research. An Epidemiological Approach*. Second edition ed. Philadelphia: 2001.
- (64) Bustos P, Amigo H, Arteaga A, Acosta AM, Rona RJ. [Risk factors of cardiovascular disease among young adults]. *Rev Med Chil* 2003 Sep;131(9):973-80.

- (65) International Physical Activity Questionnaire. Disponible en <http://www.ipaq.ki.se/ipaq.htm>
- (66) Guidelines for the data processing and analysis of the "International Physical Activity Questionnaire". 2009. Disponible en <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>
- (67) El Nivel Socio Económico Esomar. Manual de Aplicación. 2000. Disponible en <http://www.microweb.cl/idm/documentos/ESOMAR.pdf>
- (68) Ferreira G, I, Urrutia G, Alonso-Coello P. Systematic reviews and meta-analysis: scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol* 2011 Aug;64(8):688-96.
- (69) Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Collaboration 2011 Available from: URL: www.cochrane-handbook.org.
- (70) Fukahori M, Aono H, Saito I, Ikebe T, Ozawa H. Program of exercise training as Total Health Promotion Plan and its evaluation. 1999;41:76-82.
- (71) Hellenius ML, De Faire U, Berglund B, Hamsten A, Krakau I. Diet and exercise are equally effective in reducing risk for cardiovascular disease. Results of a randomized controlled study in men with slightly to moderately raised cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1993;103:81-91.
- (72) Nishijima H, Satake K, Igarashi K, Morita N, Kanazawa N, Okita K. Effects of exercise in overweight Japanese with multiple cardiovascular risk factors. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:926-33.
- (73) Ministerio de Salud de Chile. II Encuesta de Calidad de Vida y Salud Chile, 2006.
- (74) Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de salud. Chile 2009-2010. 2010.
- (75) Seron P, Munoz S, Lanas F. [Levels of physical activity in an urban population from Temuco, Chile]. *Rev Med Chil* 2010 Oct;138(10):1232-9.
- (76) Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011 Jun 4;377(9781):1949-61.
- (77) Pérez J, Cortes M, Henriquez F, Lira C, Chacín L. Prevalencia de Diabetes Mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en la región central de Venezuela: pesquisa realizada en el área metropolitana de Caracas, Valencia y Maracay. *Arch Hosp Vargas* 1997;39(3/4):123-30.
- (78) Ministerio de Salud de la Nación. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Argentina 2005.
- (79) Instituto Nacional de Salud Pública. México. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012.

- (80) Sedentary Behaviour Research Network. Letter to the Editor: Standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37:540-2.
- (81) Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD002968.
- (82) Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013 Feb;2(1):e004473.
- (83) Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002 Apr 2;136(7):493-503.
- (84) Kelley GA, Kelley KS, Vu TZ. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)* 2005 Aug;29(8):881-93.
- (85) Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del MC. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003817.
- (86) Ussher MH, Taylor A, Faulkner G. Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD002295.
- (87) Brett T, Arnold-Reed D, Phan C, Cadden F, Walker W, Manea-Walley W, et al. The Fremantle Primary Prevention Study: a multicentre randomised trial of absolute cardiovascular risk reduction. *Br J Gen Pract* 2012 Jan;62(594):e22-e28.
- (88) Einvik G, Klemsdal TO, Sandvik L, Hjerkin EM. A randomized clinical trial on n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and all-cause mortality in elderly men at high cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 Oct;17(5):588-92.
- (89) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004 Jun 19;363(9426):2022-31.
- (90) Lobo CM, Frijling BD, Hulscher ME, Bernsen RM, Grol RP, Prins A, et al. Effect of a comprehensive intervention program targeting general practice staff on quality of life in patients at high cardiovascular risk: a randomized controlled trial. *Qual Life Res* 2004 Feb;13(1):73-80.
- (91) Perona JS, Covas MI, Fito M, Cabello-Moruno R, Aros F, Corella D, et al. Reduction in systemic and VLDL triacylglycerol concentration after a 3-month Mediterranean-style diet in high-cardiovascular-risk subjects. *J Nutr Biochem* 2010 Sep;21(9):892-8.
- (92) Pladevall M, Brotons C, Gabriel R, Arnau A, Suarez C, de la Figuera M, et al. Multicenter cluster-randomized trial of a multifactorial intervention to improve antihypertensive medication adherence and blood pressure control among patients at high cardiovascular risk (the COM99 study). *Circulation* 2010 Sep 21;122(12):1183-91.

- (93) Bonfill X. [The Cochrane Collaboration turns 20]. *Med Clin (Barc)* 2014 Sep 9;143(5):210-5.
- (94) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008 Apr 26;336(7650):924-6.
- (95) Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, Brouwers M, Browman GP, Graham ID, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf* 2011 Mar;20(3):228-36.
- (96) Cortes-Bergoderi M, Lopez-Jimenez F, Herdy AH, Zeballos C, Anchique C, Santibanez C, et al. Availability and characteristics of cardiovascular rehabilitation programs in South America. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2013 Jan;33(1):33-41.
- (97) Santibanez C, Perez-Terzic C, Lopez-Jimenez F, Cortes-Bergoderi M, Araya MV, Burdiat G. [Current status of cardiac rehabilitation in Chile]. *Rev Med Chil* 2012 May;140(5):561-8.

10. ANEXO 1



10. ANEXO N° 1: Protocolo Ensayo Clínico

EFFECTIVIDAD DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO CONTROLADO PARA PERSONAS CON ALTO O MUY ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO (PROTOCOLO)

Pamela Serón Silva
Investigador principal

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en el mundo. El proceso de urbanización y las disparidades socio-económicas entre regiones, países y también entre áreas dentro de un mismo país, además de una serie de otras determinantes socio-ambientales, hacen que la población no adhiera a estilos de vida saludables. Los hábitos de alimentación y de actividad física determinan el consumo y el gasto energético y cuando ocurre un desequilibrio entre los ingresos y egresos, el sobrepeso y la obesidad se manifiestan como primer evento o factor de riesgo, a partir de los cuales se gatillan desórdenes cardio-metabólicos, como la resistencia a la insulina, diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia que, junto con los efectos de tabaquismo, desencadenan una serie de fenómenos subclínicos como la disfunción endotelial, aumento del grosor de la íntima media que derivan finalmente en un evento cardiovascular como el infarto agudo al miocardio o la enfermedad cerebrovascular (Boraita 2008). Según el estudio INTERHEART, son 9 los factores de riesgo modificables que de manera independiente se asocian a un primer infarto agudo al miocardio y juntos, estos factores explican la ocurrencia del 90% de los infartos (Yusuf 2004), confiriéndole un rol fundamental a los estilos de vida y sus consecuencias en el origen de la enfermedad cardiovascular.

En Chile, la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010, reporta un 26,9% de hipertensión arterial, 38,5% de colesterol total elevado, 45,4% de colesterol HDL disminuido, 9,4% de diabetes, 25,1% de obesidad, y 40,6% de tabaquismo actual. Por otra parte sólo el 15,5% consume 5 o más porciones de frutas o verduras al día, el 27,1% tiene un nivel de actividad física bajo en todas las dimensiones de su vida y el 88,6% es sedentario de tiempo libre (MINSAL 2011).

En este punto, es importante considerar que la presencia de un factor de riesgo tiene un impacto moderado en la salud de las personas, pero no siempre estos factores se presentan aisladamente, y cuando dos o más están presentes en un individuo interactúan multiplicativamente para promover la enfermedad (Jackson 2005, Yusuf 2004).

Como una manera de poder predecir el impacto de esta combinación de factores de riesgo, es que se han diseñado fórmulas o tablas de riesgo que permiten estimar la probabilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular o de morir por ella en un tiempo determinado, lo que se denomina riesgo cardiovascular total o absoluto. Entre las herramientas más utilizadas están las tablas SCORE, que establece cuatro niveles de riesgo cardiovascular: riesgo bajo (<3%), moderado (3 a 4%), alto (5 al 7%) y muy alto (>7%) de morir a diez años (Iglesias 2008, Graham 2007); y las tablas Framingham que establecen 5 niveles de riesgo: riesgo de desarrollar un episodio coronario bajo (<5%), ligero (5 a 9%), moderado (10 a 19%), alto (20 a 30%) y muy alto (40% o más) (MINSAL 2010) .

Así como en la estimación y diagnóstico global del riesgo, el manejo también debe tener un enfoque multifactorial para producir mayores beneficios, pues el efecto de modificar varios factores de riesgo también es multiplicativo (Graham 2007; NICE 2008), donde una reducción moderada de varios factores puede ser más efectiva que una mayor reducción de uno solo (Jackson 2005). De esta manera, el principal objetivo de la prevención es el control de los factores de riesgo por medio de cambios de hábitos y uso de fármacos. Específicamente en las personas con un alto riesgo, los esfuerzos terapéuticos están dirigidos a disminuir la presión arterial, abandonar el

tabaquismo, disminuir los triglicéridos y el colesterol LDL, aumentar el colesterol HDL y controlar la glicemia, y por lo tanto, reducir la probabilidad de eventos cardiovasculares o la muerte (D'Agostino 2010).

En Chile, el Programa de Salud Cardiovascular promueve el enfoque de riesgo cardiovascular total como una guía útil para tomar decisiones sobre la intensidad de las intervenciones preventivas (MINSAL 2010). Para medir el riesgo cardiovascular total, se han creado tablas adaptadas a la población chilena y que derivan de las tablas Framingham. Estas tablas estiman el riesgo de padecer un episodio coronario, mortal o no, en personas sin antecedentes de patología cardiovascular previa (prevención primaria), en un periodo de 10 años, según la presencia o ausencia de los factores de riesgos mayores: sexo, edad (35-74 años), nivel de presión arterial, colesterol total, diabetes, consumo de tabaco y colesterol HDL. Además, está disponible un simulador automático en línea. Según estas tablas, se define que una persona tiene un riesgo cardiovascular total alto cuando tiene la probabilidad de presentar un evento cardiovascular a 10 años de un 10 a un 19%, y un riesgo muy alto cuando esta probabilidad es mayor o igual a 20%.

El ejercicio y la actividad física son estrategias que tienen un efecto beneficioso en la prevención de la cardiopatía isquémica, la disminución de la mortalidad global y la mejora de la calidad de vida (Boraita 2008). Los beneficios están ligados a su efecto sobre el perfil lipídico (Kelley 2005) y a una disminución de la presión sanguínea (Cornelisenn 2013), adicionalmente se describe disminución en el peso corporal (Shaw 2007), aumento de la sensibilidad insulínica (Miller 1994) disminución de la trombogénesis y mejoría de la función endotelial (Shepard 1999). Estos efectos han sido estudiados sobre los factores de riesgo individualmente, con un predominio de estudios que evalúan la modalidad de ejercicio aeróbico y escasos estudios de ejercicio resistido o una intencionada combinación de ambas modalidades.

1.2 REVISIÓN DE LA LITERATURA

Como se menciona anteriormente, el abordaje preventivo debe ser sobre el riesgo cardiovascular total. Para conocer qué se sabe del efecto del ejercicio en el grupo de personas con un riesgo cardiovascular total alto, nuestro equipo de investigación realizó una Revisión Sistemática de la Literatura que concluyó que la evidencia que pruebe la efectividad del ejercicio aeróbico o resistido en personas con alto o incrementado riesgo cardiovascular es limitada, por lo que no se puede concluir sobre la efectividad y seguridad de esta intervención (Serón 2014). Por otro lado hay algunos estudios que evalúan el efecto del ejercicio en personas con riesgo moderado o bajo que muestran que un programa de ejercicio y nutrición es más efectivo que sólo un programa nutricional (Mendivil 2006) y por otro lado, hay estudios que no han demostrado efecto (Kemmler 2010).

La evidencia disponible sobre factores de riesgo cardiovascular de manera individual, como en la diabetes tipo 2, la hipertensión o la obesidad y la evidencia existente en personas con riesgo bajo o moderado, sugieren que existe un potencial efecto benéfico de esta intervención. En este sentido, se hace imperiosa la necesidad de conducir un estudio con el menor riesgo de sesgos posible, en personas con alto riesgo cardiovascular, quienes son prioridad de intervención.

2. PREGUNTA Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es efectivo un programa de ejercicios aeróbico o de resistencia o de ambas modalidades combinadas, en sujetos con un riesgo cardiovascular total alto o muy alto, beneficiarios del Programa Cardiovascular de las comunas de Temuco y Padre Las Casas en Chile, durante el periodo 2015 – 2016?

2.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.2.1 Objetivo general:

Determinar la efectividad de un programa que combina ejercicio aeróbico y resistido o que contempla sólo una modalidad, en la reducción del riesgo cardiovascular total de personas con alto o muy alto riesgo cardiovascular total.

2.2.2. Objetivos específicos:

- Determinar la efectividad del ejercicio aeróbico/resistido, aeróbico o resistido, en el control de los factores de riesgo individuales: hipertensión arterial, dislipidemia, sobrepeso u obesidad, tabaquismo.
- Determinar la efectividad del ejercicio aeróbico/resistido, aeróbico o resistido sobre la capacidad física.
- Determinar la efectividad del ejercicio aeróbico/resistido, aeróbico o resistido sobre la fuerza muscular.
- Determinar la efectividad del ejercicio aeróbico/resistido, aeróbico o resistido sobre la calidad de vida relacionada a la salud.

3. METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se conducirá un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) de diseño factorial. Este ECA es de superioridad y con enmascaramiento simple, dado que otorga un mayor nivel de evidencias para preguntas sobre terapia o prevención. El diseño factorial permitirá dilucidar qué modalidad de ejercicio es más efectiva o si la combinación, potencia los efectos de ambas modalidades. Se considera un grupo control sin ejercicio, en consideración que no hay estudios previos tipo ECAs que respalden la efectividad de cualquiera de las intervenciones propuestas en la población con alto riesgo cardiovascular.

La aleatorización permitirá equilibrar, entre los grupos de estudio, los potenciales confusores (conocidos y desconocidos), aislando el efecto del ejercicio sobre el riesgo cardiovascular total. Se realizará una aleatorización en bloque de tamaños desiguales para preservar el equilibrio de participantes entre los grupos. Será hecha por un estadístico usando el software Stata 11 y se ocultará del personal encargado de incluir a los sujetos del estudio, a través del uso de sobres opacos que serán abiertos sólo por el personal encargado de administrar las intervenciones en cada centro de salud.

Es de tipo factorial donde se combinarán dos intervenciones y un control de la siguiente manera:

- Grupo Intervención A: con ejercicio aeróbico
- Grupo Intervención B: con ejercicio resistido
- Grupo Intervención C: con ejercicio aeróbico y resistido
- Grupo Control: sin ejercicio

Dada las características de las intervenciones, sólo es posible enmascarar al personal encargado de las mediciones físicas y de laboratorio que determinará el comportamiento de las variables de resultado, además del estadístico que realizará el análisis que no conocerá qué intervención es realizada a cada grupo.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1 Universo: Personas con alto o muy alto riesgo cardiovascular total, definido como con una probabilidad > del 10% de desarrollar evento coronario a 10 años.

3.2.2. Población accesible: Beneficiarios del Programa Cardiovascular de los centros de atención primaria de las comunas de Temuco y Padre Las Casas en la región de La Araucanía en Chile, con un riesgo cardiovascular total alto o muy alto.

3.2.3. Muestra: Personas de la población accesible que cumplen con los criterios de elegibilidad del estudio. El muestreo es no probabilístico con un reclutamiento de casos consecutivo. Se estima un tamaño de muestra de 190 sujetos por grupo de

estudio, considerando un nivel de significación del 5%, una potencia del 80%, una diferencia estimada entre los grupos en estudio de 15% en la valoración del riesgo cardiovascular total y una pérdida de seguimiento estimada de 10%.

3.2.4 Criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres en control en el Programa Cardiovascular de los centros de atención primaria de Temuco y Padre Las Casas.
- Con riesgo cardiovascular total alto o muy alto, determinado por las Tablas Chilenas de riesgo.
- Que no hayan realizado un programa formal de ejercicio supervisado en los 6 meses previos del ingreso al estudio.
- Que firmen el formulario de Consentimiento Informado

Criterios de exclusión:

- Personas con riesgo global alto determinado clínicamente por:
 - o Haber tenido un evento cardiovascular.
 - o Tener diagnóstico de Diabetes Mellitus.
 - o Por tener sólo un factor de riesgo extremadamente alto:
 - PAS \geq 160-170 mmHg
 - PAD $>$ 100-105 mmHg
 - Dislipidemias de carácter genético
 - Colesterol total $>$ 180 mg/dL
 - Colesterol LDL \geq 190 mg/dL
 - Relación Coltot/ColHDL $>$ 8

3.3 INTERVENCIÓN

3.3.1 Terapia basal: los cuatro grupos en estudio tendrán una terapia basal, que consiste en el cuidado médico habitual según sus factores de riesgo individuales como está definido en el Programa Cardiovascular, que se resume así:

- Abandono del hábito tabáquico a través de consejería estandarizada y sólo a los que presentan riesgo global muy alto se les indica terapia farmacológica (sustitución con nicotina y/o nortriptilina o bupropion).
- Control de la presión arterial: tratamiento farmacológico para las personas con presiones entre 140-159/90-99 mmHg.
- Dislipidemia: se indican estatinas a las personas con riesgo alto y Colesterol LDL >100 mg/dL y a las personas con riesgo muy alto y Colesterol LDL > 70 mg/dL.
- Indicación de dieta saludable y actividad física a lo menos 30 minutos diarios la mayoría de los días de la semana.

3.3.2 Intervención por grupo de estudio: A continuación se describe las actividades para cada grupo de estudio:

Grupo Control: Los sujetos asignados al grupo control no recibirán intervención de ejercicio supervisado y controlado, desde el momento que han sido aleatorizados a este grupo, pero considerando que están adscritos al Programa de Salud Cardiovascular ingresarán al programa de ejercicios estándar de su centro de salud después de 6 meses y una vez hayan concluido con todas las mediciones determinadas en el presente estudio.

Grupos de intervención:

Características generales del programa de ejercicios:

- Evaluaciones iniciales: Todos los participantes que integrarán alguno de los programas de ejercicios, serán sometidos a un set de evaluaciones iniciales con el objetivo de saber el estado basal antes de someterse a la intervención, y

para poder establecer la dosis de entrenamiento individual. Los resultados de estas evaluaciones serán registradas en una Ficha Personal. La descripción de las mediciones se presentan más adelante en la sección de variables y mediciones.

- Frecuencia y duración del entrenamiento: Todos los sujetos serán sometidos a un programa de entrenamiento dos veces por semana en sesiones de 45 minutos por 3 meses y se seguirán por 3 meses más (en total 6 meses de seguimiento desde el ingreso al estudio).
- Intensidad del ejercicio:
 - o Ejercicio aeróbico: será de intensidad moderada a un 60-75% de la frecuencia cardíaca máxima medida inicialmente y será reajustada a las 6 semanas de entrenamiento. Se monitorizará a través de la frecuencia cardíaca y la Escala de Borg de Percepción del Esfuerzo en su nivel de “esfuerzo moderado”.
 - o Ejercicio resistido: será dosificado a un 50-60% de 1-RM (resistencia máxima) y reajustado a las 6 semanas de entrenamiento.
- Planificación de las sesiones: las sesiones tendrán la estructura de una clase esquema con:
 - o 10 minutos de calentamiento,
 - o 30 minutos de ciclo específico (ejercicio aeróbico, resistido o ambos según grupo de intervención), y
 - o 5 minutos de vuelta a la calma.
- Monitorización: antes y después de la sesión se controlará frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial.

Características del ciclo específico por grupo de intervención:

Grupo Intervención A: se planificarán las sesiones utilizando diversas modalidades de ejercicio aeróbico contemplando la caminata vigorosa, bicicleta estática, elíptica y

baile. El ejercicio será continuo y a la intensidad moderada descrita anteriormente, la cual será monitorizada individualmente con la Escala de Borg.

Grupo Intervención B: Se trabajará con mancuernas y pesas de diverso tipo, comenzando con trabajo de extremidades superiores, luego extremidades inferiores, para terminar con ejercicios abdominales y dorsales. Todos los ejercicios serán de carácter isotónicos. Se trabajará inicialmente en series de 8 repeticiones para los distintos grupos musculares, aumentando a 10 repeticiones a la semana 5 y a 12 repeticiones la semana 9. Se realizarán 2 series de repeticiones por grupo muscular. Habrá periodos de descanso entre series de 30 a 60 segundos.

Grupo Intervención C: Se iniciará el ciclo específico con ejercicio aeróbico por 15 minutos y luego se agregarán los ejercicios resistidos por 15 minutos. Las modalidades de entrenamiento serán las mismas descritas para los grupos A y B, con las adaptaciones necesarias de las dosis de los ejercicios de resistencia para respetar el tiempo del ciclo específico.

3.4 VARIABLES DE RESULTADO Y MEDICIONES

3.4.1 Variable de resultado principal:

Riesgo cardiovascular total, definido como la probabilidad de tener un episodio coronario (fatal o no fatal) a 10 años. Se considerará como cambio del riesgo cardiovascular total cuando haya disminuido el nivel de riesgo en una categoría, es decir de riesgo muy alto a alto y de riesgo alto a moderado. La variable es considerada dicotómica con las alternativas: disminuyó el riesgo cardiovascular total o no lo disminuyó.

3.4.2 Variables de resultado secundarias:

Todas las variables secundarias son de tipo continuas. Se enumeran a continuación con su respectiva unidad de medida.

- Nivel de colesterol total, medido en mg/dL
- Nivel de colesterol LDL, medido en mg/dL
- Nivel de colesterol HDL, medido en mg/dL
- Nivel de triglicéridos, medido en mg/dL
- Glicemia, medido en mg/dL
- Hemoglobina Glicosilada (HbA1), en %
- Presión arterial sistólica y diastólica, en mmHg
- IMC, en kg/cm²
- Perímetro de cintura, en centímetros
- Capacidad física, en metros recorridos
- Fuerza muscular, medido en Kg
- Calidad de Vida Relacionada a la salud, en escala de 1 a 100.

3.4.3 Mediciones:

Las mediciones serán enmascaradas y realizadas al momento del reclutamiento (medición basal), a las 6 semanas (mitad del periodo de intervención), a las 12 semanas (término del periodo de intervención) y las 24 semanas de seguimiento.

- Para la medición del riesgo cardiovascular total se utilizará las Tablas Chilenas adaptadas de las tablas de Framingham. Estas tablas se utilizan de norma dentro del Programa Cardiovascular.
- Para las determinaciones bioquímicas de colesterol total, LDL y HDL, triglicéridos y glicemia se tomarán muestras periféricas de sangre en ayunas. Se utilizarán métodos enzimáticos colorimétricos para la determinación de colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos y glicemia y para la determinación

del colesterol LDL se usará la fórmula de Friedewald. La HbA1 será determinada por el método de turbidimetría.

- La presión arterial sistólica y diastólica serán determinadas utilizando un esfigmomanómetro de mercurio siguiendo las recomendaciones de la *American Heart Association*.
- El IMC se calculará con la fórmula peso/talla². El peso será determinado con una balanza calibrada y el sujeto con la menor ropa posible, y la talla con el tallímetro incorporado a la balanza.
- El perímetro de cintura será determinado a través del uso de una cinta métrica estándar no extensible, con el abdomen descubierto en el punto más angosto entre el reborde costal y la cresta iliaca.
- La capacidad física será determinada por los metros recorridos en el Test de Marcha de los 6 Minutos, que se realizará según el protocolo del *American College of Sport Medicine (ACSM)*.
- La fuerza muscular se medirá con un dinamómetro manual estático.
- Para medir la calidad de vida relacionada a la salud se utilizará el cuestionario SF-12 que se encuentra validado en Chile.

El riesgo cardiovascular total será determinado por el médico que evalúa a los sujetos para su incorporación al Programa Cardiovascular y posteriormente al estudio.

Las determinaciones de laboratorio serán realizadas en los mismos centros de atención primaria por personal calificado y utilizando instrumentos calibrados según las normas de calidad actuales.

Las mediciones físicas serán realizadas por personal de salud independientes de los que realizarán las intervenciones. Las mediciones serán tomadas en tres oportunidades para asegurar la confiabilidad de los datos.

Los cuestionarios serán administrados por un profesional de salud independiente de los que realizan las intervenciones.

3.5. POTENCIAL CO-INTERVENCIÓN O CONTAMINACIÓN

3.5.1 CO-INTERVENCIONES:

Como se describió anteriormente, todos los sujetos incluidos en el estudio, tendrán una terapia basal consistente en la recomendación de una dieta saludable y la realización de actividad física de manera regular. Al ser una recomendación, los participantes tendrán diversos niveles de adherencia, lo que si se presenta de manera desequilibrada entre los grupos, podrían confundir la asociación entre el ejercicio y el riesgo cardiovascular total. Para poder controlar estos potenciales confusores, se llevará un registro semanal de:

- Porciones de consumo de frutas y verduras diarias.
- Consumo de alimentos de alto contenido graso.
- Consumo de sal agregada a los alimentos.
- Realización de actividad física en el tiempo libre de carácter moderada, por periodos mayores a 10 minutos que sumen 30 minutos diarios.

Adicionalmente se llevará un registro semanal de los medicamentos administrados:

- Estatinas.
- Antihipertensivos.
- Metformina.

3.5.2 CONTAMINACIÓN:

Los participantes del estudio, potencialmente estarán expuestos al conocimiento de las distintas modalidades de entrenamiento, por lo que pueden incorporar de manera independiente los ejercicios realizados a los otros grupos de estudio. Al momento del reclutamiento de cada participante, se educará en relación a la importancia de la adherencia al programa al que ha sido asignado, pero igualmente se preguntará si han realizado ejercicios por su cuenta en casa y el carácter de éste.

3.6 PROPUESTA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se conducirá un análisis descriptivo de la muestra comparando características demográficas y clínicas de los 4 grupos de estudio. Se construirán tablas que muestren la distribución de las variables al momento del reclutamiento y en los distintos periodos de seguimiento establecidos.

El análisis inferencial se realizará por intención de tratamiento. Evaluará la existencia de asociación entre la intervención y la variable de resultado principal, utilizando el test de Chi². La magnitud de la asociación será determinada por el cálculo del Riesgo Relativo (RR) y otras medidas de riesgo como la Reducción del Riesgo Relativo (RRR) y la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) además del Número Necesario a Tratar (NNT) con sus respectivos Intervalos de Confianza del 95%. Para las variables de resultado secundarias, se realizará la prueba T de student o ANOVA y se considerará un nivel de significación $p < 0,05$.

Si se comprueba que hubo co-intervención se deberá realizar un análisis ajustado a través de Regresión Logística Múltiple.

4. ASPECTOS ÉTICOS

4.1 PRINCIPIOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

Toda investigación debe procurar un equilibrio entre los beneficios y los riesgos implícitos de las intervenciones en evaluación. En este ECA se consideran los principios de Belmont de respeto por la persona, beneficencia y justicia como se describen a continuación:

- Respeto a la persona: los sujetos que sean elegibles para el estudio son considerados autónomos, por lo que se les dará toda la información necesaria y solicitada para que de manera libre y voluntaria decidan ingresar al estudio o no, además de las garantías de mantener la confidencialidad de sus datos. Esto se implementará a través del Consentimiento Informado que firmarán de

manera voluntaria una vez hayan comprendido y dilucidado todas sus dudas con respecto al estudio.

- Beneficencia: este estudio debe maximizar los beneficios y minimizar los daños en los participantes. Para responder a este principio y en ausencia de evidencia de alto nivel sobre las intervenciones en evaluación, se ha escogido realizar un ECA. Aun así, y considerando el potencial beneficio de realizar ejercicio, es que al finalizar el periodo de seguimiento de 6 meses, los participantes asignados al grupo control serán invitados a participar del programa de ejercicios habitual que se implementa en su centro de salud. Por otra parte, la intensidad y la dosificación del ejercicio en los grupos de intervención no representan mayores riesgos, igualmente se tendrán las precauciones necesarias ante la probabilidad de caídas o lesiones durante las sesiones.
- Justicia: se debe procurar que los riesgos y beneficios se repartan equitativamente entre los participantes del estudio y que la asignación a un grupo o a otro no dependa de una mayor vulnerabilidad del sujeto. La asignación aleatoria a los grupos de estudio preserva la justicia, pues todos los participantes tendrán la misma probabilidad de ser asignados a uno de los cuatro grupos en estudio.

4.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO Y COMITÉ DE ÉTICA

El protocolo será sometido a evaluación por parte del Comité de Ética del Servicio de Salud Araucanía Sur, el cual está acreditado a nivel nacional e internacional. Junto al protocolo se presentará el Formulario de Consentimiento Informado donde se incluirá:

- La descripción de los objetivos y procedimientos de la investigación.
- El detalle de los potenciales riesgos y beneficios.
- Los resguardos para proteger la confidencialidad de la información.
- El carácter de voluntariedad de participación con la posibilidad de retiro en cualquier momento si el participante lo cree necesario, sin perjuicio de que se seguirá siendo atendido en su centro de salud.

- Los detalles de contacto del equipo de investigadores a quienes pueden dirigirse ante cualquier duda.

5. ADMINISTRACIÓN Y PRESUPUESTO

5.1 EQUIPO DE TRABAJO

Habrà un equipo de investigadores y colaboradores como se describe a continuación:

- Investigador principal: Quien ha concebido la idea y planteado el actual protocolo. Estará encargado de someter el protocolo a evaluación para la obtención de financiamiento y organizar las actividades del estudio, desde su inicio hasta la difusión de los resultados.
- Co-investigadores: se incluyen cuatro co-investigadores que tienen el rol de dar la retroalimentación al protocolo y participar de algunas actividades específicas del estudio (mediciones) y de la difusión de los resultados. Se incluyen dos kinesiólogos especialistas en prescripción de ejercicio, un médico especialista en cardiología (que es además encargado del Programa Cardiovascular) y un bioestadístico.
- Colaboradores: se contará con la participación de los kinesiólogos pertenecientes a los Centros de Atención Primaria donde funciona el Programa Cardiovascular, quienes estarán a cargo de administrar las intervenciones de cada grupo en estudio.

5.2 PRESUPUESTO

En la siguiente tabla se muestran los ítems que necesitan financiamiento extraordinario en pesos chilenos. Se consideran 4 centros de atención primaria.

El valor unitario kinesiólogo es por el total de horas trabajados durante los 10 meses expuestos en el cronograma. Se considera el material de escritorio y clínico en periodos mensuales desde el mes 4 al mes 19.

ITEM	VALOR UNIT	CANTIDAD	VALOR TOTAL
BIENES DE CAPITAL			
Dinamómetros	\$ 800.000	4	\$ 3.200.000
Esfigmomanómetros	\$ 250.000	4	\$ 1.000.000
Estetoscopios	\$ 100.000	4	\$ 400.000
Set de mancuernas y poleas	\$ 1.000.000	4	\$ 4.000.000
Colchonetas	\$ 50.000	20	\$ 1.000.000
Step	\$ 100.000	20	\$ 2.000.000
PERSONAL			
Kinesiólogos que aplican la intervención	\$ 1.000.000	4	\$ 4.000.000
Diseño base de datos	\$ 500.000	1	\$ 500.000
Digitadores	\$ 1.000	760	\$ 760.000
INSUMOS			
Materiales de escritorio	\$ 100.000	16	\$ 1.600.000
Materiales clínicos	\$ 100.000	16	\$ 1.600.000
TOTAL			\$ 20.060.000

El protocolo se presentará al concurso de investigación FONIS (Fondo Nacional de Investigación en Salud) que otorga el Ministerio de Salud en conjunto con CONICYT.

5.3 CRONOGRAMA

Los periodos ilustrados en siguiente cronograma son mensuales.

Los meses no necesariamente son consecutivos, especialmente el periodo entre la postulación a financiamiento e inicio de las actividades de preparación y capacitación del personal, que dependerá de los concursos vigentes y el tiempo de entrega de resultados.

Actividad	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20	21-22
Diseño protocolo	X										
Rev. Comité de ética	X	X									
Postul. financiamiento		X									
Registro del ECA		X									
Prep. de materiales		X									
Capacitación personal		X									
Reclutamiento			X	X	X	X	X				
Seguimiento					X	X	X	X	X	X	
Ingreso de datos			X	X	X	X	X	X	X	X	
Análisis de datos											X
Difusión de resultados											X

6. REGISTRO DEL PROTOCOLO

Una vez aprobado por el Comité de Ética y obtenido el financiamiento, el protocolo será registrado en el Registro de Ensayos Clínicos de la OMS (ICTRP) y posteriormente sometido a revisión para publicación en una revista OpenAcces.

7. REFERENCIAS

- Boraita Perez A. Exercise as the cornerstone of cardiovascular prevention [Ejercicio, piedra angular de la prevención cardiovascular]. *Revista Espanola de Cardiologia* 2008;61(5):514–28.
- Cornelissen V, Smart N. Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e004473 doi: 10.1161/JAHA.112.004473
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, 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). *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2007;14(Suppl 2):S1–113.
- Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005;365(9457):434–41.
- Junta de Castilla y León. Valoración y Tratamiento del Riesgo Cardiovascular, Guía Clínica Basada en Evidencias. 2008.
- Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a metaanalysis of randomized controlled trials. *International Journal of Obesity* 2005;29(8):881–93.
- Kemmler W, von Stengel S, Engelke K, Häberle L, Kalender WA. Exercise effects on bone mineral density, falls, coronary risk factors, and health care costs in older women: the randomized controlled senior fitness and prevention (SEFIP) study. *Archives of Internal Medicine* 2010;170(2):179–85.
- Mendivil CO, Cortés E, Sierra ID, Ramírez A, Molano LM, Tovar LE, et al. Reduction of global cardiovascular risk with nutritional versus nutritional plus physical activity intervention in Colombian adults. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2006;13(6):947–55
- Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Implementación del Enfoque de Riesgo en el Programa Cardiovascular. 2010
- Ministerio de Salud de Chile. Resultados Encuesta nacional de Salud 2009-2010. 2011
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical Guideline 67.* London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
- Seron P, Lanas F, Pardo Hernandez H, Bonfill Cosp X. Exercise for people with high cardiovascular risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art. No.: CD009387. DOI: 10.1002/14651858.CD009387.pub2.
- Shephard R, Balady G. Exercise as Cardiovascular Therapy. *Circulation* 1999; 99: 963-972.
- Shaw KA, Gennat HC, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD003817.pub3]
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937–52.

11. ANEXO 2



11. ANEXO N° 2: Protocolo Estudio de Costo-utilidad

EVALUACIÓN DE COSTO-UTILIDAD DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA EN CHILE (PROTOCOLO)

Pamela Serón Silva
Investigador principal

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, MARCO TEÓRICO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

1.1 ENFERMEDAD CORONARIA Y ABORDAJE ACTUAL EN CHILE.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, siendo la cardiopatía isquémica la que produce mayor mortalidad y años de vida ajustados por discapacidad (1). En las Américas, la enfermedad cardiovascular contribuye con el 33,7% del total de las muertes (2). En Chile un 66,7% de la carga de enfermedad está asociada a este problema, ubicándose en el segundo lugar de los años de vida perdidos por muerte prematura (3).

En el marco de la reforma en salud experimentada en Chile, el régimen de garantías explícitas en salud (GES), ha constituido un medio para mejorar el acceso, calidad y oportunidad de la atención, además de dar protección financiera, a través de la implementación de intervenciones diagnósticas, preventivas y terapéuticas para patologías calificadas como prioritarias (4). Dentro de los problemas de salud cardiovascular, el infarto agudo al miocardio ha sido abordado como una patología prioritaria con garantías explícitas establecidas.

La guía clínica GES para infarto al miocardio, además de las medidas diagnósticas y terapéuticas establece que todos los pacientes que sobreviven a un infarto, así como también aquellos sometidos a intervenciones para tratarlo o evitarlo (revascularización) deben ingresar a un programa de prevención secundaria que

incluya terapia farmacológica para prevenir nuevos eventos cardiovasculares, educación sobre hábitos de vida saludable (promoción de actividad física, suspensión de tabaco, corregir deficiencias de peso), control de hipertensión arterial y diabetes mellitus en el nivel primario y control por especialista en el nivel secundario de atención (5).

1.2 OBJETIVOS SANITARIOS PARA EL 2020 EN CHILE

La Estrategia Nacional de Salud para el cumplimiento de los objetivos sanitarios 2011-2020, establece entre sus objetivos, aumentar la sobrevida de personas que presentan enfermedades cardiovasculares, siendo una de las metas aumentar 10% la sobrevida al primer año de un infarto agudo al miocardio (6).

1.3 IMPACTO DEL GES PARA INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

Un estudio nacional que evaluó la implementación y resultados de las GES en hospitales públicos, después de un año de seguimiento desde un infarto, concluyó que existe adherencia a las recomendaciones de la guía clínica GES (que son básicamente farmacológicas), pero un insuficiente logro de las metas terapéuticas, especialmente las relacionadas a los estilos de vida, atribuyéndolo en parte a la baja participación de profesionales no médicos en la etapa de seguimiento y prevención secundaria post evento. En la población estudiada (416 pacientes) el 50% alcanzó 4 de las 8 metas establecidas. Específicamente la meta con mejor cumplimiento fue el abandono del hábito tabáquico con un 64% de pacientes que dejaron de fumar y las con peor cumplimiento fueron el logro de un IMC normal con un 22% y el realizar actividad física con un 23,9% a lo que se añade que ninguno de los pacientes seguidos refirió participar de un programa regular de ejercicio (7).

Otro estudio, realizado en la ciudad de Temuco, evaluó el logro de las metas establecidas por el Programa de Salud Cardiovascular en 202 pacientes con enfermedad coronaria que fueron atendidos en el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (principal centro hospitalario de la ciudad). En este estudio se concluye que existe un bajo cumplimiento de las metas. Con estos resultados, se sugiere incorporar

fuertemente estrategias de prevención secundaria para fomentar estilos de vida saludables. En este estudio la meta mejor lograda fue la de tener el colesterol HDL <40mg/dL con un 91,5% de cumplimiento, siguiéndole el hábito tabáquico con un 84,4% de los pacientes que no fuman. La meta peor lograda fue la relacionada con el IMC, con un 18,8% de la población estudiada en el rango saludable (8).

1.4 GUIAS INTERNACIONALES PARA ENFERMEDAD CORONARIA E INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

Mientras en Chile, a los pacientes con infarto, se les ofrece prevención secundaria basada principalmente en terapia farmacológica, las guías clínicas internacionales recomiendan un abordaje más amplio.

En la guía clínica para el manejo del IAM con supra-desnivel ST de la *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, se incluyen medidas de prevención secundaria como la cesación del hábito tabáquico, el manejo del peso y el control glicémico, de la presión arterial, y de los lípidos sanguíneos. Para esto recomiendan el uso de fármacos, dieta y actividad física. En relación a la actividad física, las recomendaciones claves son realizar 30 minutos de actividad aeróbica 5-7 días a la semana, más 2 días a la semana de ejercicios resistidos, idealmente a través de un programa supervisado de rehabilitación cardíaca en el caso de un Síndrome Coronario Agudo reciente, revascularización o Insuficiencia Cardíaca, con una evaluación del riesgo a través de un test de ejercicio que permita la adecuada prescripción. Estas recomendaciones son de tipo I, según la clasificación propia de ACC/AHA, es decir la intervención está demostrada ser beneficiosa, útil y efectiva (9).

Por su parte la guía clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, establece que la RC debiera ser ofrecida a todo paciente con infarto al miocardio con supradesnivel ST, comenzando lo más precozmente posible desde la admisión hospitalaria hasta semanas y meses post evento. Por otra parte recomienda las medidas de prevención secundaria, basada en el tratamiento farmacológico y en el cambio de estilos de vida, como la cesación del tabaquismo, la dieta y la actividad física (10). La recomendación de rehabilitación cardíaca se basa en primera instancia en una revisión sistemática

conducida en la era pre-reperusión que demuestra una disminución significativa de la mortalidad (11), hallazgos que se refuerzan con otra revisión sistemática más reciente, donde el metanálisis conducido demuestra que el ejercicio como parte de la rehabilitación se asocia a un 26% de reducción de la mortalidad cardiaca (12).

A la evidencia previamente expuesta como sustento de las recomendaciones internacionales, se agrega la proveniente de una revisión sistemática Cochrane, actualizada el año 2011, que incluyó 47 ensayos clínicos (con 10.794 pacientes) donde se mostró una reducción de la mortalidad total [RR =0.87 (IC 95% 0.75- 0.99)], de la mortalidad cardiovascular [RR=0.74 (IC 95%0.63- 0.87)] y de las hospitalizaciones [RR=0.69 (IC 95%0.51, 0.93)], además de una mejoría de la calidad de vida en pacientes sometidos a rehabilitación cardíaca basada en ejercicios después de un infarto agudo al miocardio, cirugía de revascularización, angioplastia percutánea o enfermedad arterial coronaria definida angiográficamente (13).

1.5 REHABILITACION CARDIACA

Como se menciona previamente, la rehabilitación cardíaca y los programas de prevención secundaria son reconocidos como un componente del cuidado integral de pacientes con enfermedad cardiovascular (14). Estos servicios son amplios, con programas a largo plazo que incluyen; evaluación médica, modificación de los factores de riesgo, educación, consejería y prescripción del ejercicio como uno de sus componentes fundamentales y que persiguen limitar los efectos fisiológicos y psicológicos de la enfermedad cardiaca, reducir el riesgo de muerte súbita o re-infarto, controlar los síntomas cardiacos, estabilizar o revertir el proceso aterosclerótico, y mejorar el estado psicosocial y vocacional de los pacientes (15).

A nivel internacional se encuentran disponibles 9 guías clínicas basadas en evidencia exclusivas sobre la rehabilitación cardíaca (sin contar los consensos y los “*scientific statements*”). Estas guías recomiendan el ejercicio supervisado o la actividad física controlada. La modalidad de ejercicio recomendada en las guías es el aeróbico y el resistido a intensidades bajas, moderadas o altas dependiendo de la estratificación del riesgo y del lugar donde se realice el ejercicio. La fuerza de estas recomendaciones

específicas son de tipo A y B, es decir provenientes de evidencia de alto nivel, básicamente revisiones sistemáticas con metanálisis de baja heterogeneidad o ensayos clínicos aleatorizados, lo que refuerza la indiscutible efectividad en términos de mortalidad, re-infartos y control de los factores de riesgo (16).

1.6 REALIDAD DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA EN LATINOAMERICA Y CHILE

Las guías clínicas disponibles abarcan países de Norteamérica, Europa y Oceanía, no habiendo guías exclusivas de rehabilitación cardíaca en países de África y Centro y Sud-América, lo que puede interpretarse como una brecha o inequidad a nivel global en el acceso a este tipo de tecnología sanitaria por parte de países de medianos y bajos niveles de ingreso.

En un estudio realizado por la Sociedad Sudamericana de Cardiología se reporta la existencia de 160 programas de RC distribuidos en 9 países (Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, Paraguay, Perú, Uruguay, Venezuela). Esto equivale a 1 programa de RC por cada 2.319.312 habitantes, con una provisión del servicio a una mediana de 180 pacientes por año (17).

Específicamente en Chile, en la actualidad existen sólo 8 centros que ofrecen el servicio de rehabilitación cardíaca. De éstos, 7 centros respondieron a una encuesta realizada el año 2012. Tres de ellos son parte del sistema público y 4 del privado de salud; 6 se localizan en la Región Metropolitana y sólo uno en otra región, aspectos que revelan una inequidad en el acceso. En promedio, estos programas atienden a 153 pacientes al año, lo que equivale a un 5% de los pacientes que han sufrido un infarto, autofinanciando su atención el 75% de los beneficiarios (18).

1.7 PREVENCIÓN SECUNDARIA Y REHABILITACIÓN CARDIACA

En este punto es necesario distinguir la rehabilitación cardiaca de la prevención secundaria. Mientras la prevención secundaria tiene un énfasis en el control de los factores de riesgo en las personas que han tenido un evento cardiovascular, principalmente a través de la intervención farmacológica y quirúrgica, la rehabilitación cardíaca se diferencia por sus componentes (evaluación médica y estratificación de

riesgo, ejercicio supervisado, educación y apoyo psicológico y social) y por la participación de un equipo multidisciplinario (19). Si bien es cierto ambas actividades son complementarias, el enfoque de la rehabilitación es más integral incorporando dentro de sus medidas de impacto, la calidad de vida y el retorno del paciente a su entorno familiar, social y laboral, utilizando como componente clave el ejercicio en la modalidad, dosis e intensidad adecuada para conseguir el efecto deseado en los aspectos descritos, además de impactar en una menor morbilidad y mayor sobrevida.

1.8 COSTO-EFECTIVIDAD DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA

Como se menciona anteriormente, la efectividad de la rehabilitación cardíaca ha sido probada, las razones para justificar su no implementación pueden ser la falta de conocimiento y escasos de especialistas en el área, pero al parecer la explicación más recurrente es el costo asociado. Esto, si miramos el costo como un resultado de salud aislado, pero se sabe que la adecuada manera de poder conocer el impacto real de una tecnología sanitaria sobre los costos y utilización de servicios en salud es a través de las evaluaciones económicas que logran combinar en un indicador, la efectividad de las intervenciones con sus costos (20).

Existen evaluaciones económicas de la implementación de la rehabilitación cardíaca conducidas en otros países:

Un estudio conducido en Hong Kong evaluó el costo-efectividad y el efecto sobre la calidad de vida a largo plazo de un programa de prevención y rehabilitación. El estudio se basó en un ensayo clínico que incluyó 269 pacientes con un infarto agudo al miocardio reciente o que habían sido sometidos a una angioplastia percutánea. Los pacientes fueron aleatorizados al programa de rehabilitación en fase dos, compuesto por ejercicio y educación o a tratamiento convencional (sin ejercicio). El seguimiento fue a dos años post-aleatorización. La calidad de vida fue medida a través del cuestionario SF-36 y se calcularon los costos directos de salud y el costo-utilidad a través de QALYs. Los resultados mostraron que los pacientes en rehabilitación mejoraron en 6 de las 8 subescalas del SF-36, mientras que los del grupo control no mostraron mejoría en ninguna subescala. Los costos directos por paciente en el grupo

con rehabilitación cardíaca comparado con el grupo control fueron de US\$ 15,292 y US\$ 15,707 respectivamente. La costo-utilidad fue de US\$ 640 ahorrados por QALY ganado, atribuyéndose este ahorro a la menor tasa de angioplastia subsecuentes en el grupo en rehabilitación (13% vs 26%, $p > 0,05$), asociado e menor costo al evitar la intervención (21).

Otro análisis de costo-efectividad basado en un ensayo clínico conducido en Australia, estimó el efecto incremental de la rehabilitación cardíaca sobre la calidad de vida y costos en pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo. Ciento diecinueve pacientes fueron aleatorizados a un grupo que recibió rehabilitación cardíaca integral basada en ejercicios o a un grupo con cuidado habitual. Se midieron los costos (hospitalización, uso de medicamentos, controles médicos ambulatorios, exámenes y gastos en personal) y la calidad de vida a través del SF-36. Se calculó el costo incremental por QALY ganado (horizonte de 1 año). El costo incremental por QALY para la rehabilitación en relación al cuidado habitual fue de AUD\$ 42,535 cuando el modelo incluyó el efecto de la intervención sobre la supervivencia. El costo incremental aumentó a AUD\$ 70,580 por QALY si el efecto sobre la supervivencia no se incluyó. Los resultados fueron sensibles a variaciones de utilidad desde los AUD\$ 19,685 por QALY. Concluyéndose que la rehabilitación cardíaca no es costo-efectiva en Australia (22).

Finalmente un estudio de costo-efectividad que fue realizado en Estados Unidos evaluó la rehabilitación cardíaca en pacientes post infarto. A diferencia de los estudios comentados previamente, este estudio usó como información de efectividad los resultados de una revisión previa, tomando como resultado principal la supervivencia a 3 años posteriores al infarto. Los costos directos fueron recopilados retrospectivamente. El costo por año de vida ganado fue de US\$ 2,130 en 1985 con una proyección de US\$ 4,959 por año de vida ganado a 1995 (a una tasa de descuento de 5%). La conclusión de los autores es que la rehabilitación cardíaca es altamente costo-efectiva cuando se compara con otras intervenciones médicamente aceptadas (23).

La diferencia en los resultados de estos estudios pueden deberse a la validez interna de los mismos, a los costos locales de las prestaciones o a la percepción de la calidad

de vida en esas poblaciones, lo que no permite transferirlos directamente a la población en Chile.

1.9 JUSTIFICACION FINAL

Considerando que:

- Se espera que al año 2020 se aumente en un 10% la sobrevida a un año del infarto agudo al miocardio.
- A pesar de que existen intervenciones garantizadas para estos pacientes que incluyen medidas de prevención secundaria, el impacto no es el esperado.
- Parece difícil conseguir la meta de aumentar la sobrevida a un año de 78,5% a 91% en el plazo de 10 años.
- Para lograr la meta es necesario complementar las intervenciones actualmente en uso permitiendo una mayor adherencia de los pacientes a los cambios de estilos de vida.
- Existe una intervención probadamente efectiva, pero “aparentemente” costosa: rehabilitación cardiaca basada en ejercicios.
- Estudios internacionales muestran que la intervención es potencialmente costo-efectiva, pero son de difícil transferibilidad.

Se hace necesario:

- Conducir una Evaluación Económica a nivel local, que determine la costo-utilidad de la implementación de un programa de Rehabilitación Cardiaca basada en ejercicios.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el costo-utilidad de la implementación de la rehabilitación cardíaca basada en ejercicios en el sistema de salud público en Chile?

3. HIPÓTESIS O SUPUESTOS DE INVESTIGACIÓN

Los pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (entre ellos los que cursan con un infarto agudo al miocardio) o que requieren de una revascularización percutánea o quirúrgica (angioplastia o Bypass coronario), actualmente reciben algunas medidas de prevención secundaria, como son el tratamiento farmacológico y la educación sobre estilos de vida (incentivo a realizar actividad física y a tener una dieta cardioprotectora), pero a la luz de estudios realizados para evaluar el impacto de estas medidas en nuestro país, éstas parecen ser insuficientes para alcanzar los objetivos sanitarios para el 2020 de aumentar 10% la sobrevida al primer año proyectada del infarto agudo al miocardio .

La Rehabilitación Cardíaca basada en ejercicios ha demostrado ser efectiva en aumentar la sobrevida, disminuir los re-infartos, mejorar la calidad de vida, además de controlar los factores de riesgo, pero al sumar recursos aparenta ser una intervención costosa, que limitaría su implementación.

En este contexto la hipótesis de esta investigación es que la implementación de la rehabilitación cardíaca basada en ejercicios en el sistema de salud público en Chile en una medida costo-efectiva y costo-útil.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Evaluar el costo-utilidad incremental de la rehabilitación cardíaca comparada con el cuidado habitual en pacientes sobrevivientes a un síndrome coronario agudo atendidos en el sistema de salud público en Chile.

4.2 Objetivos específicos:

- Medir el costo de la implementación de rehabilitación cardíaca basada en ejercicios y del cuidado habitual, tomando como escenario el sistema público chileno.
- Estimar los resultados en años de vida ajustados por calidad (QALY) de cada alternativa de tratamiento (rehabilitación cardíaca y cuidado habitual), tomando como escenario el sistema público chileno.
- Obtener el indicador de costo-efectividad incremental (ICER) de la rehabilitación cardíaca basada en ejercicios versus el cuidado habitual.

5. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1 Metodología

La metodología propuesta para esta evaluación económica, será el análisis de costo-utilidad basada en un modelo analítico de Markov, que contemplará los siguientes estados de transición de salud:



Con el fin de determinar el costo-utilidad de la estrategia de rehabilitación cardíaca basada en ejercicio, se desarrollará un modelo de análisis de decisión, donde se comparará la estrategia antes mencionada con la intervención habitual en pacientes sobrevivientes a un síndrome coronario agudo.

Los datos correspondientes a la incidencia de complicaciones del síndrome coronario agudo, complicaciones derivadas del tratamiento, la efectividad terapéutica de las intervenciones y otros datos clínicos relevantes serán obtenidos de los estudios de mayor nivel de evidencia disponibles, para esto se conducirá una búsqueda sistemática de información de revisiones sistemáticas (y eventualmente de ensayos clínicos) y se evaluará la calidad de los estudios disponibles de manera de seleccionar los indicadores de efectividad con el menor riesgo de sesgos posible. Los costos serán estimados a partir de datos nacionales (Estudio de Verificación de costos 2012) y la medida de resultado (QALYS) serán calculados en base a la aplicación de un instrumento estandarizado (EQ-5D) para la estimación de valores de utilidad de los individuos para cada uno de los estados de salud, pertenecientes a una institución hospitalaria de la ciudad de Santiago (Complejo Hospitalario San José).

5.2 Definición de la población y de las alternativas a comparar

La alternativa en estudio es la rehabilitación cardíaca basada en ejercicio (fase II) en pacientes sobrevivientes de síndrome coronario agudo, incluyendo en este grupo a pacientes con infarto agudo al miocardio con supra-desnivel ST, infarto sin supra-desnivel ST y angina inestable, que hayan sido tratados mediante trombolisis, angioplastia o cirugía de by pass y hayan sido dados de alta hospitalaria. La alternativa de comparación es el manejo habitual de estos pacientes.

El curso de cada una de las alternativas será detallado en cuanto a las prestaciones involucradas y a la probabilidad de ocurrencia en el tiempo de los distintos posibles desenlaces. Se incluirá la utilización de árboles de decisiones para ilustrar las ramas de posibilidades.

Alternativa 1. Rehabilitación cardíaca basada en ejercicios

Para los efectos de esta evaluación económica, la rehabilitación cardíaca es la intervención realizada a los pacientes que han sobrevivido a un síndrome coronario agudo aplicada en el periodo posterior al alta hospitalaria. Es un programa ambulatorio, con 2 o 3 sesiones semanales hasta completar 3 meses de intervención. El componente principal es el ejercicio a intensidad, frecuencia, duración y modalidad pre-establecida y supervisado por un profesional competente (Fisioterapeuta), en base a la evaluación de la capacidad física pertinente. Además del ejercicio, este programa incluye educación en relación a hábitos de vida saludables en sesiones grupales e individuales.

Alternativa 2. Manejo estándar o habitual

El manejo habitual de estos pacientes al momento del alta es la indicación por parte del médico tratante de realizar actividad física y llevar una dieta cardioprotectora según la guía clínica actualmente en uso.

5.3 Determinación del punto vista de análisis

Para esta evaluación se considerará el punto de vista del sistema de salud, donde se contemplarán los costos directos e indirectos de cada alternativa, el punto de vista del análisis en este caso, pretende concentrar los costos que afectan el presupuesto de salud.

5.4 Determinación del horizonte temporal del análisis

Se considerará el horizonte temporal correspondiente a un año posterior al alta del paciente, dado que la mayor probabilidad de complicaciones ocurre en el transcurso de un año posterior al evento. Lo que se corresponde con el horizonte temporal establecido en las metas de salud del país al 2020, de aumentar la supervivencia a un año posterior al infarto.

5.5 Determinación de los costos de las alternativas

Los costos serán estimados a partir de la construcción de canastas de costos para cada alternativa en comparación. Para la construcción de las canastas, se consideraran los costos de las prestaciones involucradas en las distintas intervenciones para los pacientes sobrevivientes de un síndrome coronario agudo, así como para la rehabilitación cardíaca basada en ejercicio, en su fase extra hospitalaria (Fase II). Se incorporará además el costo de los posibles nuevos eventos y complicaciones en cada caso.

- Costos relacionados a la rehabilitación cardíaca basada en ejercicios (Fase II ambulatoria).
- Costos relacionados a procedimientos habituales en pacientes sobrevivientes a un síndrome coronario agudo.
- Costos relacionados a procedimientos y tratamiento de las complicaciones y/o nuevos eventos.

En primera instancia la fuente de datos que se utilizará serán los costos nacionales públicos y privados (Estudio de Verificación de costos en salud 2012) y en caso de no estar disponible la información de alguna intervención, se utilizarán datos de costos reales obtenido en un recinto hospitalario donde dicha intervención es aplicada (Complejo Hospitalario San José).

5.6 Determinación de resultados de las intervenciones

El resultado de utilidad considerado en este estudio será medido en Años de Vida ajustados por Calidad (QALYs). Para el cálculo de los mismos se requerirá:

- a) Determinación de los años de vida ganados, para lo cual es necesario tener en cuenta:
 - I. Edad promedio de los paciente con evento
 - II. Mortalidad específica con la alternativa habitual versus con la alternativa a comparar (Ganancia en mortalidad de una opción sobre la otra), información que puede ser obtenida en revisiones de la literatura,

experiencia clínica local y análisis de la base de datos de mortalidad DEIS 2010.

III. Mortalidad general en Chile (Base de datos DEIS 2010)

- b) Estimación de calidad de vida. Con el fin de determinar los valores de utilidad por estado de salud, se aplicará el EQ-5D (instrumento validado en Chile) a una muestra de 20 pacientes por cada estado de salud (120 pacientes) tratados en el Complejo Hospitalario San José, con el fin de obtener la distribución y medidas de resumen de los resultados y presentar los valores de referencia en tablas validadas para Chile. Se espera que los resultados obtenidos de la medición de la calidad de vida por estado de salud sea diferenciada para cada una de las alternativas de intervención. Las utilidades obtenidas serán comparadas con aquellas utilidades encontradas en otros estudios internacionales sobre el tema de investigación, con la finalidad de validar los resultados obtenidos para la población de estudio.

5.7 Construcción del Modelo

Para la construcción del modelo, se utilizarán los datos de efectividad obtenidos de los estudios seleccionados a partir de la búsqueda y análisis crítico de la evidencia actualmente disponible. Para la realización del análisis de decisión se construirá un modelo analítico de cadena de Markov, en el cual se comparará la alternativa de estudio: rehabilitación cardíaca basada en ejercicio versus el manejo habitual de los pacientes sobrevivientes a un síndrome coronario agudo.

Se diseñará para la construcción de este modelo, una cohorte hipotética de pacientes sobrevivientes a un síndrome coronario agudo (infarto agudo al miocardio con supradesnivel ST, infarto sin supradesnivel ST y angina inestable) que hayan sido intervenidos o no mediante angioplastia, trombolisis, cirugía de revascularización y dados de alta, los que serán asignados a las ramas manejo habitual de sobrevivientes al síndrome coronario agudo o rehabilitación cardíaca basada en ejercicio. Cada rama será asignada con costos y utilidades con el fin de evaluar el costo-efectividad en términos de costo incremental por QALY ganado (ICER).

Los estados de transición de salud considerados en el modelo analítico de Markov incluyen:

- Sobreviviente del síndrome coronario agudo.
- Muerte por síndrome coronario agudo (nuevo evento fatal)
- Nuevo evento cardiovascular no fatal: Nuevo infarto o angina inestable
- Complicaciones: hospitalización por Insuficiencia Cardíaca o cirugías derivadas del primer episodio
- Muerte por otras causas
- Mejoría

Se utilizarán los programas Microsoft Excel y TreeAge Pro Health Care.

5.8 Tasa de descuento

Se utilizará en el modelo, una tasa de descuento correspondiente al 3% anual, como está estipulado para las evaluaciones económicas en Chile.

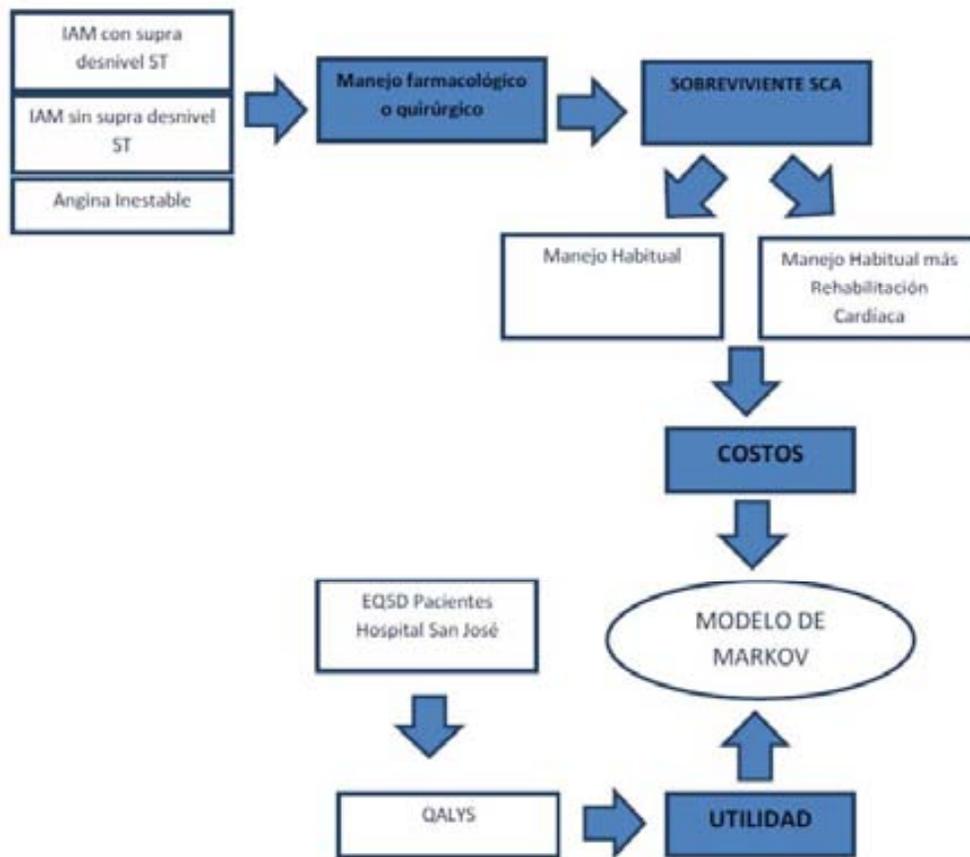
5.9 Análisis de Sensibilidad

Serán sometidas a un análisis de sensibilidad todas las variables de interés clínico, los costos (tanto del manejo habitual de la condición como el de la rehabilitación cardíaca basada en ejercicio), la prevalencia de la condición basal, la tasa de incidencia de los resultados y de las complicaciones. Los datos serán obtenidos de la revisión de la literatura.

6. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

6.1 Flujograma del estudio:

A continuación se presenta el flujograma que resumen los procesos metodológicos contemplados en la investigación:



6.2 Presupuesto

Solicitado a FONIS en pesos chilenos			
Items	Año 1	Año 2	Total
Honorarios	1.918.000	1.918.000	3.836.000
Asignación de productividad	5.200.000	5.200.000	10.400.000
Subcontratos			-
Capacitación			-
Pasajes	360.000	840.000	1.200.000
Viáticos	468.000	936.000	1.404.000
Bienes de capital (equipos)	1.000.000		1.000.000
Infraestructura			-
Software	800.000		800.000
Materiales Fungibles	500.000	500.000	1.000.000
Seminarios, Publicaciones y Difusión		400.000	400.000
Propiedad Intelectual e industrial			-
Gastos generales	500.000	500.000	1.000.000
Sub-Total Items	8.828.000	10.294.000	21.040.000

Se indican en este presupuesto sólo lo solicitado a la agencia financiera

6.3 Plan de trabajo:

OBJETIVOS ESPECÍFICOS	ETAPAS Y/O ACTIVIDADES	MESES														
		00	0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20	21-22	23-24	
Elaborar propuesta	Conformación del equipo de trabajo	X														
	Elaboración de propuesta	X	X													
Coordinar equipo de trabajo	Reuniones de coordinación	X		X		X		X		X		X		X		
	Capacitación del personal			X	X		X									
Preparar instrumentos y actividades	Confección de instrumentos de recogida de datos			X												
	Prueba de instrumentos				X											
	Diseño de base de datos					X										
Determinar costos	Construcción de canastas de prestaciones					X	X									
	Costeo de canastas de prestaciones						X	X								
Determinar resultados	Búsqueda sistemática de evidencia					X										
	Análisis de la evidencia y extracción de datos de interés					X	X	X								
	Evaluación de la calidad de vida (EQ-5D) en cohorte de pacientes				X	X	X	X	X	X	X	X				
	Determinación de utilidades											X				
Desarrollar el modelo	Creación del modelo teórico de análisis	X			X											
	Ingreso de datos a base de datos							X	X	X	X	X				
	Ingreso de datos a software de análisis económico									X	X	X				
	Análisis del modelo y análisis de sensibilidad											X				
Analizar e interpretar los resultados	Análisis de resultados											X	X			
	Discusión de investigadores											X	X			
	Interpretación de resultados y generación de conclusiones												X			
Difundir resultados	Presentaciones en congresos de resultados parciales										X					
	Presentaciones en congresos de resultados finales															X
	Preparación de informe final a FONIS													X	X	
	Preparación de publicación					X				X		X		X	X	

7. IMPLICANCIAS ÉTICAS

Las actividades del presente estudio se basan en su mayoría en la revisión de la literatura en lo correspondiente a determinar los resultados de salud implicados y la obtención de costos asociados se basará en los resultados del estudio de verificación de costos en salud.

Sólo para obtener la información relacionada a la calidad de vida (que permitirá calcular las utilidades), será necesario acceder a un grupo de pacientes que respondan al cuestionario EQ-5D. En este sentido la presente investigación considera los tres principios éticos básicos de la investigación en seres humanos:

- Respeto por las personas: los pacientes serán invitados a participar de manera voluntaria a través de la firma de un consentimiento informado (se anexa) que explicará los objetivos del estudio y lo que implica su participación de manera de preservar la autonomía. Se darán también garantías de la confidencialidad de la información suministrada por ellos.
- Beneficencia: la presente investigación mantiene el equilibrio riesgo-beneficio, en cuanto el beneficio de obtener información válida sobre el costo-efectividad y costo-utilidad de la rehabilitación cardíaca supera los riesgos mínimos involucrados en su participación ya que considera el responder un cuestionario.
- Justicia: el estudio considera la invitación a participar a todos los pacientes que ingresan al programa de Rehabilitación Cardíaca del Complejo Hospitalario San José o se controlen en él, en un periodo determinado de tiempo teniendo toda la posibilidad de aceptar o no ingresar al estudio. Esta población no es calificada como vulnerable.

El protocolo del estudio ha sido presentado para evaluación por parte del Comité de Ética del Servicio de salud Metropolitano Norte, por ser el correspondiente a la jurisdicción del Hospital donde se incluirán a los pacientes.

Los investigadores del equipo de trabajo declaran no tener conflicto de interés.

8. REFERENCIAS

- (1) Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013 Aug 1;369(5):448-57.
- (2) De Fatima Marinho de Souza M, Gawryszewski VP, Orduñez P, Sanhueza A, Espinal MA. Cardiovascular disease mortality in the Americas: current trends and disparities. *Heart* 2012;98:1207–12.
- (3) Ministerio de Salud (MINSAL), Gobierno de Chile (2008). Informe final estudio de carga y carga atribuible. Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, y Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Ministerio de Salud. 2008
- (4) Ley 19.966: ESTABLECE UN REGIMEN DE GARANTIAS EN SALUD, (2005). Disponible en: http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/GES_2007_final.pdf
- (5) Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Guía Clínica Infarto Agudo del Miocardio con supradesnivel ST. Santiago: Minsal, 2010.
- (6) Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Estrategia nacional de Salud para el cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la Decada 2011-2020
- (7) Nazzari C, Lanús F, Garmendia ML, Bugueño C, Mercadal E, Garcés E, Yovaniz P, Sanhueza P. Prevención secundaria post infarto agudo de miocardio en hospitales públicos: implementación y resultados de las garantías GES. *Rev Med Chil.* 2013 Aug;141(8):977-86
- (8) Neira V, Potthoff M, Quiñiñir L, López G, Stockins B, Castillo C, Lanús F. Logro de metas de prevención secundaria, prescripción farmacológica y eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad coronaria. *Rev Med Chil.* 2013 Jul;141(7):870-8.
- (9) Campbell-Scherer DL, Green LA. ACC/AHA guideline update for the management of ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Fam Physician.* 2009 Jun 15;79(12):1080-6.
- (10) Van de Werf F¹, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008 Dec;29(23):2909-45
- (11) O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234–244.
- (12) Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. 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.
- (13) Heran BS, Chen JMH, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD001800. OI:10.1002/14651858.CD001800.pub2.

- (14) 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 the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007;115(20):2675-82.
- (15) Thomas RJ, King M, Lui K, Oldridge N, Pina IL, Spertus J. AACVPR/ACC/AHA 2007 performance measures on cardiac rehabilitation for referral to and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services. *Circulation* 2007;116(14):1611-42.
- (16) Serón P, Lanas F, Rios E, Bonfill X, Alonso-Coello P. Evaluation of the Quality of Clinical Guidelines for Cardiac Rehabilitation: a Critical Review. *J Cardiopul Rehab Prev.* 2014 Jul 25.
- (17) Cortes-Bergoderi M, Lopez-Jimenez F, Herdy A , et al. Availability and Characteristics of Cardiovascular Rehabilitation Programs in South America. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 2013;33:33-41
- (18) Santibáñez C, Pérez-Terzic C, López-Jiménez F, Cortés-bergoderi M, Araya M, Burdiat G. Situación actual de la rehabilitación cardiaca en Chile. *Rev Med Chile* 2012; 140: 561-568.
- (19) New Zealand Guidelines Group. Best Practice Evidence-based Guideline. Cardiac Rehabilitation. Ministry of Health web site. http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/cardiac_rehabilitation.pdf. Published August 2002. Accessed July 1, 2011.
- (20) Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Guía Metodológica para la Evaluación Económica de Intervenciones en Salud en Chile. Santiago MINSAL 2013.
- (21) Yu CM, Lau CP, Chau J, McGhee S, Kong SL, Cheung BM, Li LS. A short course of cardiac rehabilitation program is highly cost effective in improving long-term quality of life inpatients with recent myocardial infarction or percutaneous coronary intervention. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004 Dec;85(12):1915-22.
- (22) Briffa TG, Eckermann SD, Griffiths AD, Harris PJ, Heath MR, Freedman SB, Donaldson LT, Briffa NK, Keech AC. Cost-effectiveness of rehabilitation after an acute coronary event: a randomised controlled trial. *Med J Aust.* 2005 Nov 7;183(9):450-5.
- (23) Ades PA, Pashkow FJ, Nestor JR. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation after myocardial infarction. *J Cardiopulm Rehabil.* 1997 Jul-Aug;17(4):222-31.

