

Estudio de la influencia de la actividad física en la modificación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos con hipercolesterolemia familiar.

Ana Germán Romero

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

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

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

*Estudio de la influencia de la actividad
física en la modificación de los factores
de riesgo de enfermedad cardiovascular
en individuos con hipercolesterolemia
familiar*

Doctorando: Ana Germán Romero

Directores: Dra. Montserrat Girabent Farrés

Dr. Xavier Gironès García

Universitat Internacional de Catalunya (UIC Barcelona)

2017

Dedicado a mi padre

Agradecimientos

Quiero expresar mi más profunda y sincera gratitud a toda mi familia, amigos y compañeros (antiguos y presentes) por su colaboración y apoyo, sin los cuales este trabajo no habría sido posible.

Agradezco a la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar el acceso a los datos que han posibilitado el análisis que se lleva a cabo en el presente estudio, y al Dr. Zambón por sus consejos al introducirme en el tema. Asimismo, mis agradecimientos a la UIC-Barcelona por permitirme y facilitarme el acceso a la titulación de doctorado.

Especialmente, también quiero expresar mi más sentido agradecimiento a Olga; su apoyo incondicional e incansable, y en todo momento, me ha estimulado a superar los obstáculos en los momentos más difíciles. Su ayuda ha sido inestimable y puedo decir, sinceramente, que sin ella esta tesis no habría visto la luz.

Gracias a todos.

Índice de abreviaturas y acrónimos

ABI:	Índice tobillo-brazo (<i>ankle-braquial index</i>)
AF:	Actividad Física
AFTL:	Actividad física en el tiempo libre o de ocio
AHA:	<i>American Heart Association</i>
Apo B:	Apolipoproteína B-100
<i>APOB</i> :	Gen de la apolipoproteína B
CETP:	cholesterol ester transfer protein
CF:	Condición física
CFCR:	Condición física cardiorrespiratoria
CHD:	Coronary heart disease
CI:	Cardiopatía isquémica
cIMT:	Grosor de la capa íntima-media de la carótida (<i>carotid intima-media thickness</i>)
cLDL:	Lipoproteína de baja densidad unida a colesterol
CPET:	Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (<i>cardiopulmonary stress test</i>)
CRCP:	Cuestionarios de recuerdo a corto plazo
CRHC:	Cuestionarios de recuerdo histórico cuantitativos
CT:	Colesterol total
CV:	Cardiovascular(es)
cVLDL:	Lipoproteína de muy baja densidad con colesterol
DLCN:	<i>Dutch Lipid Clinic Network</i>
DLWM:	Método del agua doblemente marcada (<i>dobly labelled watter method</i>)
DM2:	Diabetes mellitus tipo 2
EACPR:	<i>European Association for Cardiovascular Prevention and Reahabilitation</i>
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
ECC:	Enfermedad cardíaca coronaria o cardiopatía coronaria
ECCP:	Enfermedad cardíaca coronaria prematura
ECV:	Enfermedad cardiovascular
ECVA:	Enfermedad vascular aterosclerótica
EF:	Ejercicio físico
ESC:	Sociedad Europea de Cardiología (<i>European Society of Cardiology</i>)
ETA:	Efecto termogénico de los alimentos
FC:	Frecuencia cardíaca
FCmax:	Frecuencia cardíaca máxima
FCres:	Frecuencia cardíaca de reserva
FRCV:	Factor(es) de riesgo cardiovascular

GAF:	Gasto energético asociado a la actividad física
GEB:	Gasto energético basal
GET:	Gasto energético total
HAD:	Hipercolesterolemia autosómica dominante
HAD2:	Hipercolesterolemia autosómica dominante 2
HAD3:	Hipercolesterolemia autosómica dominante 3
HAR:	Hipercolesterolemia autosómica recesiva
HbA1c:	Hemoglobina glucosilada
HDL-C:	Lipoproteína de alta densidad unida a colesterol
HF:	Hipercolesterolemia familiar
HFhe:	Hipercolesterolemia familiar heterocigota
HFho:	Hipercolesterolemia familiar homocigota
HOMA:	<i>Homeostatic model assessment</i>
HTA:	Hipertensión arterial
IAM:	Infarto agudo de miocardio
ICc:	Insuficiencia cardíaca <i>crónica (chronic heart failure)</i>
IL-6:	Interleucina-6
IMC:	Índice de Masa Corporal
IMT:	Grosor de la íntima-media de la arteria carótida (<i>intima-media thickness</i>)
IPAQ:	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
IPC:	Intervención coronaria percutánea (<i>percutaneous coronary intervention</i>)
IR:	Resistencia a la insulina
IVGTT:	Test de tolerancia de glucosa intravenosa
LDL:	Lipoproteína de baja densidad
LDLRAP1:	Gen que codifica la proteína 1 adaptadora del R-LDL
Lp (a):	lipoproteína (a)
MEDPED:	<i>Make Early Diagnosis to Prevent Early Death</i>
MEMS:	Sistemas mioelectromecánicos
MET:	Equivalente metabólico (<i>metabolic equivalent of task</i>)
MSS:	Sistemas de sensores múltiples (<i>multi-sensor systems</i>)
MTP:	<i>Microsomal triglyceride transfer protein</i>
NCEP:	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NHYA:	<i>New York Heart Association</i>
NICE:	<i>National Institute of Clinical Excellence</i>
PAD:	Presión arterial diastólica
PAF:	Actividad física bajo prescripción
PAS:	Presión arterial sistólica
PCR:	Proteína C-reactiva
PCSK9:	Gen de la PCSK-9

PCSK-9:	Proteasa subtilisin/kexin convertasa tipo 9
PECP:	Prueba de esfuerzo cardiopulmonar
PMG:	Porcentaje de masa grasa
PPAR- α :	Peroxisome Proliferator Activated Receptor
<i>RLDL</i> :	Gen del receptor de la LDL
rLDL:	Receptor de la LDL
RM:	Repetición máxima
RPE:	Índice o escala de esfuerzo percibido (<i>rate of perceived exertion</i>)
SCORE:	<i>Systematic Coronary Risk Estimation</i>
SSC:	<i>Scientific Steering Committee</i>
TG:	Triglicéridos
THR:	<i>Training heart rate</i>
TNF:	Factor de necrosis tumoral
VAT:	Umbral anaeróbico ventilatorio (<i>ventilatory anaerobic threshold</i>)
VCO ₂ :	Producción de dióxido de carbono
VE:	Volumen ventilatorio
VLDL:	Lipoproteína de muy baja densidad
VO ₂ :	Consumo de oxígeno
WHO:	World Health Organization

Índice de contenidos

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	3
1.1.1. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR	3
1.1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA	5
1.1.1.2 ETIOPATOGENIA	6
1.1.1.3 CLÍNICA	10
1.1.1.3a Afectación aterosclerótica	10
1.1.1.3b Depósito tisular de lípidos	11
1.1.1.3c Calidad de vida relacionada con la salud	13
1.1.1.4 DIAGNÓSTICO	14
1.1.1.4a Diagnóstico clínico	15
1.1.1.4b Diagnóstico genético	19
1.1.1.4c Evaluaciones complementarias	21
1.1.1.5 TRATAMIENTO	23
1.1.1.5a Objetivos de tratamiento	23
1.1.1.5b Opciones de tratamiento	27
1.1.1.5c Consideraciones especiales	38
1.1.2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA	41
1.2.1.1 EPIDEMIOLOGÍA	41
1.2.1.2 RIESGO de ECVA	43
1.1.2.2a Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)	43
1.1.2.2b Algoritmos de riesgo	47
1.1.2.2c Prevención de los FRCV	52
1.2 ACTIVIDAD FÍSICA	55
1.2.1. MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y LA CONDICIÓN FÍSICA	56
1.2.1.1 DOSIS DE EJERCICIO FÍSICO	57
1.2.1.2 UNIDADES DE MEDIDA	57
1.2.1.3 SISTEMAS DE MEDIDA	62
1.2.1.3a Sistemas de referencia	64
1.2.1.3b Métodos de campo	70
1.2.1.3c Sistemas de auto-reporte o auto-informe	81
1.2.1.3d Consideraciones en la selección de la herramienta de evaluación de la AF	85

1.2.2. TIPOS, DOMINIOS Y MODALIDADES DE ACTIVIDAD FÍSICA O EJERCICIO.....	89
1.2.3. PRESCRIPCIÓN DE EJERCICIO FÍSICO.....	90
1.3.2.1 Entrenamiento con ejercicios aeróbicos (aerobic exercise training).....	90
1.3.2.2 Entrenamiento de fuerza (resistance training)	92
1.2.4. EFECTOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA SOBRE LA SALUD	95
1.4.2.1 Eficacia general sobre la mortalidad y la ECV en la población general.....	100
1.2.4.1a Condición física y salud cardiovascular	100
1.2.4.1b Actividad física y salud cardiovascular	102
1.2.4.1c Características de la AF y el ejercicio en la relación dosis-respuesta	104
1.4.2.2 Eficacia de la actividad física sobre la salud cardiovascular en población con FRCV	108
1.2.4.2a Eficacia de la actividad física y del entrenamiento con ejercicios en el control de peso corporal	109
1.2.4.2b Eficacia de la actividad física y del entrenamiento con ejercicios para el control de la dinámica de la insulina/glucosa	111
1.2.4.2c Eficacia de la actividad física y del entrenamiento con ejercicios para el control de los lípidos en sangre.....	122
1.2.4.2d Eficacia de la actividad física y del entrenamiento con ejercicios para el control de la presión y la compliancia arterial	125
1.2.4.2e Eficacia de la actividad física y del entrenamiento con ejercicios para el control de los nuevos factores de riesgo cardiovasculares (hemostasis e inflamación).....	129
1.2.4.2f Eficacia de la actividad física y del entrenamiento con ejercicios para el control de la ansiedad y la depresión	132
1.2.4.3 Eficacia de la actividad física sobre la salud cardiovascular en la población con ECV.....	135
1.2.4.3a Características de la AF y la práctica del ejercicio en la arteriopatía coronaria	137
1.2.4.3b Características de la AF y el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y miocardiopatías	147
1.2.5. ENFOQUE SOBRE EL ESTILO DE VIDA PARA AUMENTAR LA AF.....	155
1.5.2.1 En la población general.....	155
1.5.2.2 En la población con riesgo cardiovascular elevado	161

1.5.2.3 Precauciones y seguridad sobre la práctica de actividad física y ejercicio físico en individuos con riesgo.....	165
2. JUSTIFICACIÓN	171
3. HIPÓTESIS	179
4. OBJETIVOS.....	183
5. MATERIAL Y MÉTODOS	187
5.1 MATERIAL Y MÉTODOS DEL PROYECTO SAFEHEART	190
5.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	190
5.1.2. POBLACIÓN.....	190
5.1.3. SUJETOS DE LA MUESTRA.....	190
5.1.3.1 Criterios de selección	193
5.1.4. VARIABLES DE ESTUDIO	193
5.1.4.1 Datos demográficos, clínicos y de antecedentes personales	194
5.1.4.1a Datos de identificación y socio-demográficos.....	194
5.1.4.1b Antecedentes personales	195
5.1.4.1c Hábitos de salud	199
5.1.4.1d Tratamiento.....	202
5.1.4.2 Exploración física	205
5.1.4.3 Exploraciones complementarias	206
5.1.4.3a Analítica.....	206
5.1.4.3b Análisis genético	207
5.1.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	209
5.2 MATERIAL Y MÉTODOS DEL SUB-PROYECTO ACTIVIDAD FÍSICA	210
5.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	210
5.2.2. SUJETOS.....	210
5.2.3. VARIABLES.....	210
5.2.3.1 Datos demográficos, clínicos y de antecedentes personales	211
5.2.3.1a Datos de identificación y socio-demográficos.....	211
5.2.3.1b Antecedentes personales	211
5.2.3.1c Hábitos de salud	218
5.2.3.1d Tratamiento.....	220
5.2.3.2 Exploración física	224
5.2.3.3 Exploraciones complementarias	225
5.2.3.3a Analítica.....	225
5.2.3.3b Análisis genético	225
5.2.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS	226
5.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	226
6. RESULTADOS.....	229
6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE	231

6.1.1.	CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS	231
6.1.2.	ANTECEDENTES PERSONALES	233
6.1.2.1	Enfermedad cardiovascular	233
6.1.2.2	Factores de riesgo cardiovascular (FRCV).....	236
6.1.2.3	Otras patologías relacionadas	237
6.1.2.4	Mujeres: datos específicos	239
6.1.3.	HÁBITOS DE SALUD	239
6.1.3.1	Consumo de tabaco	239
6.1.3.2	Actividad física.....	240
6.1.4.	TRATAMIENTO	241
6.1.4.1	Tratamiento hipolipemiente	241
6.1.4.2	Otros tratamientos farmacológicos	243
6.1.5.	EXPLORACIÓN FÍSICA	245
6.1.6.	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	247
6.1.6.1	Analítica	247
6.1.6.2	Análisis genético	249
6.2	ANÁLISIS DE LAS POSIBLES ASOCIACIONES ENTRE AF Y LOS FACTORES DE ESTUDIO	250
6.2.1.	Asociación entre la AF y la ECVA/ECC	250
6.2.1.1	Enfermedad cardiovascular arterioesclerótica	250
6.2.1.2	Enfermedad cardiaca coronaria (ECC).....	253
6.2.2.	Asociación entre la AF y otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV)	257
6.2.3.	Asociación entre la AF y el hábito tabáquico	261
6.2.4.	Asociación entre la AF y otras patologías relacionadas	262
6.2.5.	Asociación entre la AF y el tratamiento hipolipemiente	268
6.2.6.	Asociación entre la AF y las variables de exploración física	274
6.2.7.	Asociación entre la AF y los valores de la analítica	278
6.2.8.	Asociación entre la AF y la existencia de mutación	281
6.3	MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	283
6.3.1.	Modelo de regresión logística para explicar la probabilidad de ECVA	283
6.3.2.	Modelo de regresión logística para explicar la probabilidad de ECC	285
7.	DISCUSIÓN	287
7.1	Características de la cohorte	289
7.1.1.	Prevalencia de mutación. Diagnóstico	289
7.1.2.	Prevalencia de ECVA y ECC	290
7.1.3.	Prevalencia FRCV	292

	<i>Hipertensión arterial (HTA)</i>	292
	<i>Sobrepeso/obesidad</i>	293
	<i>Índices antropométricos de obesidad</i>	294
	<i>Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)</i>	298
	<i>Hábito tabáquico</i>	300
	<i>Depósito graso en tendones y córnea</i>	301
	<i>Marcadores biológicos</i>	302
	<i>Actividad física</i>	308
7.2	Asociaciones entre la actividad física y las distintas características de la cohorte	310
7.2.1.	AF y prevalencia de ECVA y ECC	310
7.2.2.	AF y prevalencia de FRCV	314
	<i>AF y sobrepeso/obesidad</i>	314
	<i>AF e índices antropométricos de sobrepeso/obesidad</i>	315
	<i>AF y HTA</i>	316
	<i>AF e índices de frecuencia cardíaca y presión arterial</i>	316
	<i>AF y DM2</i>	317
	<i>AF y depósitos grasos en tendones y córnea</i>	318
	<i>AF y marcadores biológicos en la analítica</i>	319
	<i>AF y tratamiento hipolipemiante</i>	321
	<i>AF y hábito tabáquico</i>	322
7.2.3.	AF y existencia de mutación	323
7.2.4.	AF y otras patologías relacionadas	324
7.3	Factores pronóstico de ECVA/ECC según modelos de regresión en función del nivel de AF	326
8.	CONCLUSIONES	331
9.	LIMITACIONES Y LÍNEAS DE FUTURO	337
9.1	LIMITACIONES	339
9.2	LÍNEAS DE FUTURO	340
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	341
11.	ANEXOS	407
	Anexo 1. Documento de información al paciente	409
	Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos	411
	Anexo 3. Documento para el consentimiento informado	425
	Anexo 4. Aprobación por el Comité CEIC-FJD	426
	Anexo 5. Aprobación por el CER-UIC	426

Índice de Imágenes

Imagen 1.	Catabolismo de la partícula LDL	7
Imagen 2.	Signos de hipercolesterolemia familiar.....	12
Imagen 3.	Niveles de riesgo según puntuación SCORE	24
Imagen 4.	Plantilla de puntuación SCORE	26
Imagen 5.	Mortalidad proporcional por ECV en varones y mujeres en España	42
Imagen 6.	Protocolos de PECP	68
Imagen 7.	Características a considerar en la selección de los instrumentos de evaluación de la actividad física	86
Imagen 8.	Relación entre los niveles de condición física y la mortalidad	101
Imagen 9.	Riesgo relativo de muerte en función de diversos factores de riesgo	108
Imagen 10.	Efectos positivos de la actividad física sobre la resistencia a la insulina y sobre la diabetes tipo 2	113
Imagen 11.	Diagrama del Esquema del programa Español de Hipercolesterolemia Familiar de detección de casos.....	192
Imagen 12.	Cuestionario IPAQ	201

Índice de Tablas

Tabla 1.	Características clínicas y metabólicas de la HF	13
Tabla 2.	Criterios para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar	17
Tabla 3.	Criterios DLNC según historia clínica utilizados en España	18
Tabla 4.	Tratamientos farmacológicos hipolipemiantes según el mecanismo de acción	27
Tabla 5.	Características de importantes factores de riesgo cardiovascular parcialmente responsables de la mortalidad por ECV.....	45
Tabla 6.	Sistemas de cálculo del riesgo	47
Tabla 7.	Factores de riesgo y covariables de los sistemas de puntuación del riesgo.....	48
Tabla 8.	Sucesos cardiovasculares “finales” de riesgo.....	50
Tabla 9.	Tabla SCORE calibrada para España.....	51
Tabla 10.	Factores de riesgo y niveles marcados como objetivo a alcanzar en la prevención de ECV.....	53
Tabla 11.	Equivalencia entre las intensidades relativas de actividad física aeróbica	61
Tabla 12.	Variables que se pueden obtener en una prueba de esfuerzo cardiopulmonar.....	67
Tabla 13.	Índice graduado de pasos	72
Tabla 14.	Ecuaciones comúnmente utilizadas para estimar la frecuencia cardíaca máxima.....	75
Tabla 15.	Escala de esfuerzo percibido de Borg	79
Tabla 16.	Clasificación tradicional de los tipos de auto-informe de actividad física	82
Tabla 17.	Resumen de los componentes cualitativos y cuantitativos de la actividad física, medidas relacionadas e instrumentos recomendados en ambientes al aire libre o no controlados.....	88
Tabla 18.	Relación entre los índices de intensidad de ejercicio y las franjas de entrenamiento.....	91
Tabla 19.	Beneficios para la salud asociados con el ejercicio regular	96
Tabla 20.	Efectos del entrenamiento de fuerza sobre el control de la glicemia	120
Tabla 21.	Prescripción del ejercicio en la prevención de la diabetes	121
Tabla 22.	Recomendaciones sobre la prescripción de ejercicio para el control o reducción de la presión arterial	129
Tabla 23.	Práctica de ejercicios aeróbicos en pacientes con enfermedad cardiovascular	142
Tabla 24.	Programa de ejercicios en pacientes con insuficiencia cardiaca	151
Tabla 25.	Recomendaciones generales de AF en la población general	160
Tabla 26.	Componentes recomendados de AF para mejorar la salud.....	161
Tabla 27.	Frecuencias según el grado de parentesco respecto a los casos índice	231
Tabla 28.	Edad a la que ocurrieron los distintos sucesos de ECVA.....	234
Tabla 29.	Distribución del número de episodios de los distintos sucesos de ECVA.....	235
Tabla 30.	Edad de diagnóstico de los FRCV	236

Tabla 31.	Frecuencias de tratamiento de los FRCV	237
Tabla 32.	Frecuencia de otras patologías relacionadas	238
Tabla 33.	Evolución del cáncer.....	238
Tabla 34.	Tratamiento del cáncer.....	238
Tabla 35.	Frecuencias de consumo de tabaco	239
Tabla 36.	Consumo energético ligado a la actividad física	240
Tabla 37.	Frecuencias según el nivel de actividad física	241
Tabla 38.	Frecuencias de los distintos tipos de tratamiento hipolipemiente	242
Tabla 39.	Tratamiento con estatinas según dosis	243
Tabla 40.	Otros tratamientos farmacológicos	243
Tabla 41.	Medidas antropométricas y de exploración física cardiaca	245
Tabla 42.	Índices antropométricos según sexo.....	245
Tabla 43.	Frecuencias de depósito grasa en córnea y tendones	246
Tabla 44.	Media de los valores de la analítica	247
Tabla 45.	Media de los valores de la analítica según sexo.....	248
Tabla 46.	Frecuencias de mutación en los genes que codifican el receptor de LDL y la apolipoproteína B-100	249
Tabla 47.	Asociación entre el nivel de actividad física y la prevalencia de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica	250
Tabla 48.	Asociación entre el nivel de actividad física y los distintos sucesos de ECVA.....	251
Tabla 49.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica.....	252
Tabla 50.	Asociación entre el nivel de actividad física y la prevalencia de ECVA prematura	252
Tabla 51.	Asociación entre el nivel de actividad física y la edad del primer suceso de ECVA.....	253
Tabla 52.	Asociación entre el nivel de actividad física y la prevalencia de enfermedad cardiaca coronaria.....	253
Tabla 53.	Asociación entre el nivel de actividad física y los distintos sucesos de ECC.....	254
Tabla 54.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de enfermedad cardiaca coronaria	255
Tabla 55.	Asociación entre el nivel de actividad física y la prevalencia de ECC prematura	255
Tabla 56.	Asociación entre el nivel de actividad física y la edad del primer suceso de ECC.....	256
Tabla 57.	Asociación entre el nivel de actividad física y los FRCV: sobrepeso/obesidad, hipertensión y diabetes	257
Tabla 58.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de sobrepeso/obesidad	258
Tabla 59.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de hipertensión arterial	258
Tabla 60.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de diabetes tipo II	259

Tabla 61.	Asociación entre el nivel de actividad física y la edad a la que los sujetos fueron diagnosticados de sobrepeso/obesidad	259
Tabla 62.	Asociación entre el nivel de actividad física y la edad a la que los sujetos fueron diagnosticados de hipertensión arterial	260
Tabla 63.	Asociación entre el nivel de actividad física y la edad a la que los sujetos fueron diagnosticados de diabetes mellitus tipo II.....	260
Tabla 64.	Asociación entre el nivel de actividad física y hábito tabáquico.....	261
Tabla 65.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y el hábito tabáquico.....	261
Tabla 66.	Asociación entre el nivel de actividad física y otras patologías relacionadas	262
Tabla 67.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de arritmia	263
Tabla 68.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de insuficiencia cardiaca	264
Tabla 69.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de enfermedad valvular cardiaca	264
Tabla 70.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de cáncer.....	265
Tabla 71.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de hepatopatía crónica	265
Tabla 72.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal	266
Tabla 73.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico	266
Tabla 74.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de hipotiroidismo.....	267
Tabla 75.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de hipertiroidismo.....	267
Tabla 76.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de enfermedad psiquiátrica (depresión)	268
Tabla 77.	Asociación entre el nivel de actividad física y la frecuencia de tratamiento hipolipemiente	268
Tabla 78.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la frecuencia de tratamiento hipolipemiente.....	269
Tabla 79.	Asociación entre el nivel de actividad física y la toma de estatinas	269
Tabla 80.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la toma de estatinas.....	270
Tabla 81.	Asociación entre el nivel de actividad física y la dosis de estatinas	270
Tabla 82.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la dosis de estatinas.....	271
Tabla 83.	Asociación entre el nivel de actividad física y la prescripción de otros tratamientos hipolipemiantes.....	272
Tabla 84.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la toma de resinas.....	272
Tabla 85.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la toma de fenofibrato.....	273
Tabla 86.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prescripción de tratamiento hipolipemiente combinado.....	273
Tabla 87.	Asociación entre el nivel de actividad física y las variables de exploración física: medidas antropométricas, frecuencia cardiaca y presión arterial.....	275

Tabla 88.	Correlación entre el gasto energético asociado a la AF y las de exploración física: medidas antropométricas, frecuencia cardiaca y presión arterial.....	276
Tabla 89.	Asociación entre el nivel de actividad física y los depósitos grasos en córnea y tendones	276
Tabla 90.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de arco corneal.....	277
Tabla 91.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de xantomas tendinosos.....	277
Tabla 92.	Asociación entre el nivel de actividad física y los factores de la analítica sanguínea.....	278
Tabla 93.	Correlación entre el gasto energético asociado a la AF y los factores de la analítica sanguínea.....	280
Tabla 94.	Asociación entre el nivel de actividad física y la prevalencia de mutación genética: rLDL y Apo B-100	281
Tabla 95.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la presencia de mutación en el rLDL	282
Tabla 96.	Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la presencia de mutación en el Apo B-100	282
Tabla 97.	Frecuencias y estimación del OR en el modelo de regresión logística para la probabilidad de sufrir ECVA	284
Tabla 98.	Frecuencias y estimación del OR en el modelo de regresión logística para la probabilidad de sufrir ECC	285

Índice de Gráficos

Gráfico 1.	Histograma de frecuencias según la edad	232
Gráfico 2.	Frecuencias relativas de los distintos sucesos ECVA.....	233
Gráfico 3.	Frecuencias de la coexistencia de otros FRCV	236
Gráfico 4.	Distribución de frecuencias de otras patologías relacionadas.....	237
Gráfico 5.	Histograma de frecuencias del nivel de actividad física	241
Gráfico 6.	Distribución de frecuencias del tipo de tratamiento hipolipemiente.....	242
Gráfico 7.	Distribución de frecuencias de signos de depósito graso en cornea y tendones	246
Gráfico 8.	Histograma de frecuencias según la existencia de mutación en el receptor LDL y en el de la Apo B-100.....	249

1. INTRODUCCIÓN

El presente documento aborda la influencia de la actividad física en la modificación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Dado que la cohorte de estudio corresponde a individuos diagnosticados de hipercolesterolemia familiar, este capítulo de introducción presenta, en primer lugar, la entidad de dicha patología. A continuación, dado que la hipercolesterolemia es determinante en el proceso aterosclerótico y se asocia con la enfermedad cardiovascular, se introduce un subapartado que vincula ambas entidades patológicas.

Finalmente, este capítulo se centra en la actividad física, entendida desde su papel como herramienta terapéutica, tanto en prevención primaria como secundaria.

1.1 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética hereditaria que se caracteriza por niveles elevados de colesterol en sangre. Ello facilita el proceso arteriosclerótico y, como consecuencia, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Así, en este apartado se desarrolla el conocimiento sobre ambas entidades patológicas. Por un lado, el conocimiento sobre la hipercolesterolemia familiar como causante de la alteración de la homeostásis lipídica; y, por otro lado, la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo, entre los que se encuentra la propia hipercolesterolemia.

1.1.1. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

La hipercolesterolemia es una de las variantes de dislipidemia (dislipemia) o alteración del metabolismo de los lípidos, que conlleva a concentraciones anómalas de lípidos y lipoproteínas en sangre.

Las dislipemias pueden clasificarse en: primarias, no asociadas a otras enfermedades, y secundarias o vinculadas a otras entidades patológicas como son el hipertiroidismo, la diabetes o el síndrome metabólico. Sin embargo, la clasificación más comúnmente utilizada se basa en el parámetro que está alterado, hablándose entonces de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o dislipemia mixta.

La hipercolesterolemia familiar es, pues, una dislipemia primaria provocada por un trastorno genético hereditario autosómico del metabolismo del colesterol, principalmente de los genes que controlan la absorción mediada por el receptor de la lipoproteína de baja densidad (rLDL) (1). La lipoproteína de baja densidad (LDL) es el transportador sanguíneo del colesterol, uniéndose a éste para formar el complejo cLDL. Dicho complejo es retirado de la circulación sanguínea principalmente por las

células hepáticas, gracias a un proceso de internalización mediado por el receptor de LDL (rLDL). De ahí que una mutación en este receptor se expresa desde el nacimiento y cursa con un aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a las LDL (cLDL). Su diagnóstico precoz es importante en cuanto ello conlleva un riesgo elevado de presentar aterosclerosis en edades tempranas, lo que a su vez se traduce en un aumento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.

En 1938, el científico noruego Dr. Carl Müller reconoció la asociación entre los niveles de colesterol sérico elevados, los xantomas tendinosos y las lesiones en las arterias coronarias en pacientes con HF (2). En 1964, se definió la hipercolesterolemia familiar como una enfermedad autosómica dominante (3), y se realizó una distinción clínica basada en la severidad fenotípica de la HF heterocigota (moderada) y la homocigota (severa). Posteriormente, Brown y Goldstein (4)(5) hallaron que unos receptores en la superficie celular se encargaban de la absorción de las partículas transportadoras de colesterol (LDL) circulantes en la sangre. En 1986, descubrieron que el defecto molecular subyacente de la HF (hipercolesterolemia autosómica dominante o *autosomal dominant hypercholesterolaemia* o HAD) era una mutación funcional en el gen que codifica el receptor de LDL (rLDL)(6). Estos hallazgos proporcionaron las bases para las prácticas de prevención y tratamiento destinadas a disminuir los niveles de cLDL (7).

Sin embargo, se ha demostrado que algunos pacientes con el fenotipo clínico de HF no son portadores de una mutación en el rLDL; en estos casos pueden hallarse mutaciones en los genes *APOB* (7) y *PCSK9* (8)(9). Ambas mutaciones presentan también un mecanismo de transmisión autosómico dominante y aproximadamente la mitad de la descendencia de una persona afectada presentará el trastorno (10). Adicionalmente, aunque con una frecuencia muy inferior, se han hallado mutaciones en el gen que codifica la proteína 1 adaptadora del rLDL (*LDLRAP1*), mutación de transmisión autosómica recesiva, que presentan un fenotipo clínico similar a la HFho.

Las personas afectadas presentan características clínicas y metabólicas que incluyen una alteración del aclaramiento plasmático del cLDL, lo que conlleva un aumento de los niveles plasmáticos de este complejo (1) y un incremento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria prematura (ECCP), siendo la hipercolesterolemia familiar el

trastorno genético más frecuente asociado con ECCP (1)(11). Ello puede llevar a un infarto de miocardio o a la muerte de forma temprana, aunque ambos pueden prevenirse o como mínimo retardarse (12).

A continuación se procede a explicar su epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento.

1.1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La HF es la forma más común y severa de hipercolesterolemia monogénica (13). A pesar de que la HF se conoce desde hace tiempo, existen muchos casos no diagnosticados ni tratados en todo el mundo (12)(14)(15). Muchos de los pacientes con elevados niveles de cLDL no tienen síntomas y se sienten sanos, por lo que su identificación suele ser casual (9). Así, las tasas de detección y tratamiento de HF se mantienen bajas (1); por ejemplo, en Australia se estima que al menos el 80% de los casos de HF no están diagnosticados, y que menos del 10% están siendo tratados adecuadamente (16).

La prevalencia de la HF es de aproximadamente una de cada 400-500 personas en la población general (13)(11) o de 1:200 a 1:500 (1), según la fuente, estimándose en 100.000 los españoles que padecen este trastorno (11),(17).

La HF puede presentarse en forma heterocigota (HFhe) homocigota (HFho). La prevalencia de la forma heterocigota en la población general se estima que es de 1:250 (17) o 1:500 (11); y la de la homocigota de 1:1.000.000 (18), aunque las mejoras e incremento en el diagnóstico utilizando una aproximación molecular indican que afecta a 1 de cada 300.000 personas (19), dato relevante si se tiene en cuenta que la forma homocigota, si no es tratada, es letal en los primeros años de vida.

Otro de los elementos que establecen una prevalencia diferenciada en la hipercolesterolemia familiar es el origen étnico. La prevalencia de HF es mayor en algunas poblaciones como los afrikáners, los canadienses franceses, los finlandeses y los libaneses (20), donde hay efectos fundadores y poblaciones relativamente aisladas (18)(21). La mayor prevalencia de hipercolesterolemia familiar se halla en la población afrikáner, donde se estima en 1:70 en la forma HFhe (18) o en 1:100 (16). En los canadienses franceses se estima que la HFhe afecta a 1 de cada 270 personas

(22)(16). También es frecuente en las poblaciones de libaneses cristianos (1:85), judíos Ashkenazi de Sudáfrica (1:67) y tunecinos (1:165)(16).

En la población Europea, existe una amplia distribución y rango de mutaciones de HF, mostrando, en algunos casos, una considerable heterogeneidad (p.e. franceses e italianos), mientras que en otros casos el rango de mutaciones causantes es estrecho y son relativamente homogéneas (23).

La prevalencia se modifica cuando se tiene en cuenta la relación de parentesco, familiares o relaciones de consanguinidad. Así, los hijos de pacientes con HF pueden heredar el gen normal o el defectuoso, de forma que la prevalencia en esa rama de la familia estará aumentada (1). En la hipercolesterolemia familiar heterocigota de herencia autosómica dominante, existe un 50% de probabilidades de que cualquier hijo tenga HF, mientras que si ambos padres tienen HFhe, las probabilidades de que sus hijos la hereden pasan a ser: 25% HFho, 50% HFhe y 25% no afectados (16).

Características cohorte proyecto SAFEHEART. SAFEHEART es un estudio de cohortes prospectivo, de larga duración, multicéntrico y abierto de personas con hipercolesterolemia familiar en España. En él se han identificado 120 mutaciones diferentes en los genes RLDL y *APOB*, y 25 de estas mutaciones representan el 65% de los casos reclutados. En 2010 la cohorte estaba formada por 1.852 personas y el 56,3% presentaba una mutación nula o de receptor negativo, mientras que el 35,2% presentaba una mutación defectiva o defectuosa (24).

1.1.1.2 ETIOPATOGENIA

Según la dominancia de la mutación, existen dos tipos principales de hipercolesterolemia familiar, la autosómica dominante (HAD) y la recesiva (HAR).

La hipercolesterolemia autosómica dominante (*autosomal dominant hypercholesterolemia*) comprende un mínimo de tres condiciones genéticas separadas (7)(1)(11), afectando al gen del receptor de LDL (RLDL), al gen de la apolipoproteína B (*APOB*) (25) o bien al gen de la proteína convertasa subtilina/kexina tipo 9 (PCSK9)(8) (ver Imagen 1 Imagen 1. Catabolismo de la partícula LDL).

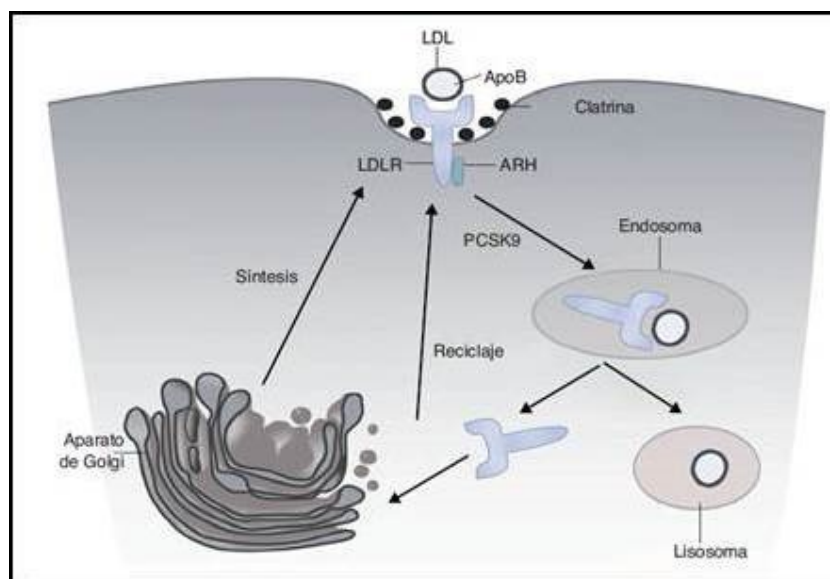


Imagen 1. Catabolismo de la partícula LDL

El receptor rLDL se sintetiza como un precursor de 120 kDa y se procesa en el aparato de Golgi, desde donde es transportado a la superficie celular, a las invaginaciones recubiertas de clatrina de la membrana. Allí se une a la partícula LDL. El complejo, entonces, se internaliza y transporta a los endosomas, donde se disocia y se libera el rLDL a la superficie celular. La unión de PCSK9 con el rLDL acelera su degradación lisosomal (131).

Así, se distinguen:

- La hipercolesterolemia familiar clásica o HAD1, definida por mutaciones en el gen *RLDL* que codifica para el receptor de LDL, es la causa más común de HAD (26). El receptor de la LDL es una glicoproteína que se expresa en la superficie de los hepatocitos (27). Ésta se une a la proteína Apo B-100 en la superficie de la partícula de LDL, formando así el complejo LDL ligando-receptor, y a continuación se internaliza (28). El gen *RLDL* se localiza en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13) y puede presentar distintas mutaciones (7). Así, en la base de datos del *University College London* (29) se han registrado más de 1.700 mutaciones del *RLDL*; y más de 200 han sido documentadas en España (30). Dichas mutaciones incluyen sustituciones exónicas, pequeñas reorganizaciones exónicas, reorganizaciones grandes, variantes de los promotores y variantes de intrones (26). Éstas pueden afectar cualquier dominio de la proteína rLDL y provocar, por ejemplo, una alteración en la unión a la partícula de LDL, fallo en

la internalización en la célula después de la unión (28), o una ausencia completa del gen *RLDL*.

En condiciones normales, alrededor del 70% de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el principal transportador de colesterol en sangre, son retiradas de la sangre por el hígado, a través de su captación mediada por el receptor de LDL (16). Sin embargo, en la HFhe sólo el 50% de los rLDL son funcionales y en la HFho no son totalmente funcionales ninguno, por lo que la capacidad de las células para eliminar el cLDL de la sangre está reducida. Ello resulta en una disminución del aclaramiento plasmático de cLDL (16) y en un incremento del colesterol total en plasma a 7,5-16 mmol/l (16). Por tanto, los defectos resultantes de las mutaciones conllevan una disminución del catabolismo del cLDL provocando niveles plasmáticos elevados de colesterol unido a LDL junto a niveles normales de otras lipoproteínas (31)(13).

- La hipercolesterolemia autosómica dominante 2 (HAD2) o deficiencia familiar de Apo B-100 (32) está causada por mutaciones en el gen *APOB*, y es clínicamente indistinguible de la ADH1. La apolipoproteína B-100 (Apo B-100) es la encargada de reconocer el cLDL y permitir su unión al receptor de LDL. La Apo B-100 se halla codificada por el gen *APOB*, localizado en el cromosoma 2p24-p23. Las mutaciones en el *APOB* son relativamente poco comunes comparadas con las mutaciones en el *RLDL*, conociéndose una mutación común (R3500Q) y tres mutaciones raras (33). Cualquiera de ellas afecta la función del ligando del rLDL, es decir de la Apo B-100, impidiendo que el cLDL se una al receptor de LDL. Ello se traduce en una disminución de su captación y el aumento del cLDL en sangre (25).
- La hipercolesterolemia autosómica dominante 3 (HAD3) está originada por una mutación en el gen *PCSK9*, que codifica la pro-proteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK-9). Ésta proteína se une al complejo rLDL/cLDL extracelularmente y, tras endocitosis, marca el rLDL para su degradación lisosomal, lo que provoca una disminución en el número de LDL-R en la membrana celular (34). En 2003, se hallaron dos mutaciones en el gen *PCSK9* con ganancia de función asociadas con la HAD3 (35) y hoy día ya se conocen más de 20. Dichas mutaciones se traducen en una menor expresión del rLDL en la superficie de la célula y en elevados niveles de cLDL; a la inversa, mutaciones con pérdida de función dan lugar a una mayor expresión de rLDL en la superficie

celular y menores niveles de cLDL (36), habiéndose observado en estos casos que la incidencia de enfermedad cardiovascular se halla significativamente reducida. Ello apoya la idea de que niveles bajos de cLDL desde el nacimiento se asocian a menor riesgo cardiovascular (37).

La hipercolesterolemia autosómica recesiva (*autosomal recessive hypercholesterolaemia*) es una forma muy rara de hipercolesterolemia (38) y puede parecerse clínicamente a la hipercolesterolemia familiar autosómica dominante homocigota. Está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína 1 adaptadora del rLDL (LDLRAP1)(39), proteína que se une al rLDL y promueve o facilita la internalización del complejo rLDL/cLDL en las células hepáticas (40), una endocitosis que ocurre dentro de las hendiduras recubiertas de clatrina. En las mutaciones con pérdida de función en el LDLRAP1 (39), localizado en el cromosoma 1p36-35 (7), no se puede producir la internalización del complejo ligando-receptor cLDL al interior de los hepatocitos, lo que provoca una alteración del catabolismo del cLDL y un aumento de los niveles de cLDL circulantes (38).

Entre las mutaciones mencionadas, las más frecuentes son del gen *RLDL*, representando más del 95% de los casos; seguidas de las mutaciones en el *APOB*, que representan entre el 2%-5% de los casos, y las mutaciones en los genes PCSK9 y LDLRAP1, responsables de menos del 1% de los casos (41).

A lo anterior hay que añadir la presentación homocigota o heterocigota de la mutación. En el caso de la hipercolesterolemia familiar homocigota, la homocigosidad puede ser simple (la misma mutación en el mismo gen en ambos alelos) o deberse a una heterocigosidad compuesta (dos mutaciones diferentes en el mismo gen). La heterocigosidad doble, una forma rara de HFho, es una condición en la que hay mutaciones en dos alelos diferentes que codifican la HF; una mutación es generalmente en el *RLDL* y la otra es un uno de los otros tres loci. Los niveles de cLDL en pacientes con HFho dependen de la actividad del receptor, independientemente del defecto causativo. Pacientes receptor negativo (aquellos que tienen <2% de actividad) se ven más severamente afectados que aquellos que presentan un receptor defectuoso (aquellos que tienen 2%-25% de actividad)(41).

1.1.1.3 CLÍNICA

El defecto genético es probablemente el factor más importante en la expresión clínica de la hipercolesterolemia familiar. Así, el fenotipo clínico resultante depende tanto del tipo de mutación -las mutaciones de la apo B son las menos severas de las tres (42)-, como de si se da de forma heterocigota u homocigota. Sin embargo otros factores genéticos, ambientales y metabólicos pueden jugar un papel importante en la modulación de la carga aterosclerótica en esta población (43).

En la HF, las concentraciones de cLDL y de colesterol total (CT) son marcadamente altas desde el nacimiento (44). En la forma heterocigota las concentraciones de CT a menudo se sitúan entre 350-550 mg/dL (9-14mmol/l)(45), y el cLDL entre 200-400 mg/dL (5-10 mmol/l)(46) o 310-580 mg/dL (8-15 mmol/l)(9). Mientras que en la HFho los niveles de colesterol total pueden ser de 650-1000 mg/dL (17-26 mmol/l)(45) y los de cLDL superiores a 600 mg/dL (15.5 mmol/l)(46) u oscilan entre 460-1160 mg/dL (12-30 mmol/l)(9).

El exceso de CT y cLDL va a dar lugar, por un lado, al desarrollo de aterosclerosis y afectación cardiovascular y, por otro lado, a su depósito en tejidos como tendones y córnea (7).

1.1.1.3a Afectación aterosclerótica

Los niveles plasmáticos de partículas lipoproteicas clave, incluyendo los niveles de cLDL, son los determinantes principales del comienzo de los cambios y disfunción endotelial vascular (la primera fase de la aterosclerosis) en la primera infancia, de la diferenciación de los monocitos en macrófagos y de la formación de células espumosas, dando lugar al desarrollo de lesiones ateroscleróticas (47)(24), enfermedad arterial coronaria prematura (48), enfermedad arterial periférica (49) y enfermedad valvular (predominantemente estenosis aórtica)(50). Las estenosis de la válvula aórtica y del cayado aórtico son típicas en pacientes con HFho (51).

Estudios angiográficos coronarios han mostrado una clara evidencia de lesiones estenóticas a los 18 años de edad, siendo el desarrollo de la aterosclerosis coronaria a una velocidad proporcional a los niveles de cLDL durante la infancia y la adolescencia y hasta la edad adulta. De esta forma, el riesgo de cardiopatía coronaria y de ECVA prematura está directamente relacionado con el colesterol total en plasma y las

concentraciones de cLDL e inversamente relacionado con los niveles de lipoproteína alta densidad unida a colesterol (cHDL) (16)(9).

Históricamente, los pacientes con HFhe no tratada usualmente manifiestan síntomas clínicos de enfermedad cardiovascular dos décadas antes en ambos sexos: en la cuarta década de vida en el caso de los hombres (a la edad media de 45-55 años) (13)(24)(16) y en la quinta década en el caso de las mujeres. Así, el *Simon-Broom Registry* (1999) mostró un riesgo relativo de mortalidad coronaria respecto a la población general 125 veces superior en mujeres y 50 veces superior en hombres con HFhe entre los 20-39 años de edad. El riesgo relativo disminuyó con la edad, pero el riesgo absoluto aumentó (52). En comparación, pacientes con HFho pueden experimentar sucesos cardiovasculares serios a edades tan tempranas como durante la infancia y, de promedio, a los 20 años (15)(31)(9).

Sin embargo, en los últimos años ha habido un descenso en las tasas de enfermedad cardiovascular, en parte debido a los cambios en el estilo de vida (53), lo que a su vez puede haber influido en la presentación de la HF. No obstante, en pacientes con HF hay que tener también en cuenta que otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, como son el tabaco, la hipertensión y la diabetes, se suman al riesgo total; por lo que todos los factores de riesgo modificables deben ser tratados de forma agresiva (54).

Aun así, la esperanza de vida de los pacientes con hipercolesterolemia familiar es 20-30 años inferior a la de la población general (55), siendo la muerte súbita y el infarto de miocardio las principales causas de muerte (55).

1.1.1.3b Depósito tisular de lípidos

Además del proceso aterosclerótico y la enfermedad cardiovascular derivada, la HF a menudo conlleva el acúmulo de colesterol en tejidos (ver Imagen 2). Así, se pueden acumular debajo de la piel formando placas o nódulos, siendo denominados xantomas. Los xantomas afectan particularmente los tendones de codos, tendón de Aquiles, y a los tendones extensores del dorso de las manos (44). Los xantomas son patognomónicos de HF, pero pueden confundirse con lesión del tendón, y son raramente identificables antes de la edad adulta.

Los xantelasma son depósitos lipídicos alrededor de los ojos. Además, el depósito de lípidos también puede ocurrir en la córnea, dando lugar al arco corneal. En principio el

arco corneal es un signo inespecífico, pero su aparición temprana o presenil (antes de los 45 años) es sugestiva de HF.

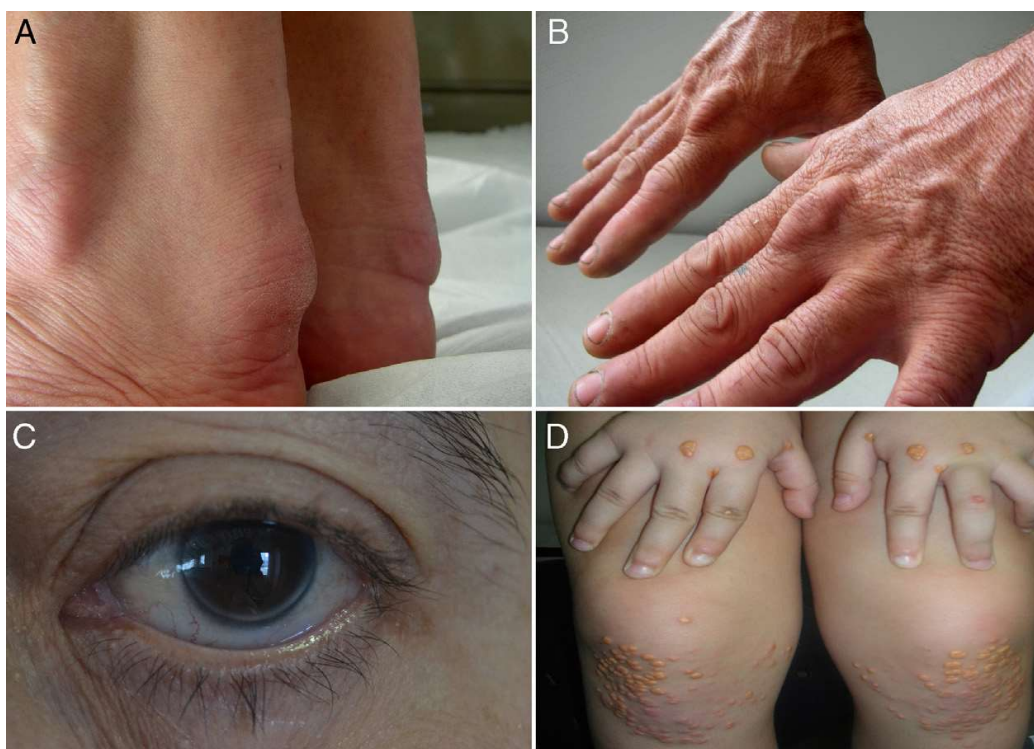


Imagen 2. Signos de hipercolesterolemia familiar. A, B) Xantomas en el tendón de Aquiles y en los extensores de la mano. C) Arco corneal completo en un varón < 45 años. D) Xantomas eruptivos y planos en manos y rodillas de un niño de 5 años con HFHo. (Fotos cortesía de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar.) Reproducido de Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2013, 11(3):327-342, con permiso de Expert Reviews Ltd.(15)

La presencia de xantomas y arco corneal en pacientes con HF se asocia con un riesgo 3x más elevado de enfermedad cardiovascular (56). Aunque los xantomas no presentan ninguna manifestación clínica añadida, el arco corneal se asocia con una presión intraocular aumentada y un grosor corneal central menor; sin embargo, no se ha determinado todavía una implicación clínica con el glaucoma (50).

En comparación con la HFhe, estos síntomas son mucho más severos y ocurren más tempranamente en pacientes con HFho. Por ejemplo, en este último caso los xantomas pueden observarse en el nacimiento o desarrollarse durante los primeros años de la infancia (18).

En conjunto, los casos índice (primer individuo detectado en una familia) de HF presentan una o más de las siguientes características (1):

- Hipercolesterolemia severa que no es explicable por causas secundarias
- Historia personal o familiar sólida de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura
- Xantomas tendinosos

Sin embargo, se pueden hallar las siguientes características adicionales (ver Tabla 1):

Tabla 1. Características clínicas y metabólicas de la HF (1)

Características metabólicas
LDL aumentado
Fracciones aumentadas, incluyendo el precursor de LDL, IDL
Características clínicas
Enfermedad cardiaca coronaria prematura
Enfermedad cardiovascular prematura
Estenosis aórtica
Xantomas tendinosos (11%)
Arco corneal (27%)
Xantelasmas (12%)

Aunque existen otras causas potenciales de enfermedad cardiovascular prematura y de estenosis aórtica, con el incremento de la obesidad, más pacientes con HF se presentan con características del síndrome metabólico y diabetes tipo 2, lo que agrava el riesgo de enfermedad cardiovascular (1).

1.1.1.3c Calidad de vida relacionada con la salud

Los estudios existentes sobre la calidad de vida relacionada con la salud en sujetos con hipercolesterolemia familiar del norte de Europa muestran que apenas existen diferencias entre los sujetos con HF y el resto de la población (57)(58), aunque aquellos expresan mayor ansiedad de sufrir una enfermedad cardiovascular y se muestran más angustiados cuando se hallan cerca de la edad de muerte prematura de sus familiares (13).

En este sentido, el estudio de Mata *et al.*, (13) muestra que la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes españoles diagnosticados genéticamente de

hipercolesterolemia familiar es similar a la de sus familiares no afectados. Los autores atribuyen como posible explicación el curso asintomático de la enfermedad en pacientes que llevan tiempo bajo tratamiento hipolipemiente y con un estilo de vida más saludable (menor prevalencia de fumadores y mayor nivel de actividad física). Sin embargo, identifican como factores asociados a una peor percepción de la calidad de vida la presencia de enfermedad cardiovascular, el sexo femenino, la edad avanzada, el índice de masa corporal, un nivel educacional más bajo y la presencia de xantomas.

En un estudio que evaluó los problemas psicosociales de las familias con HF, 145 padres completaron un cuestionario. Ninguno pensó que no tener a su niño diagnosticado de HF sería mejor, pero el 11% creía que su calidad de vida sería mejor sin el diagnóstico, y el 20% atribuyó conflictos familiares relacionados con el diagnóstico de HF. De los niños, el 22% (más niños que niñas) mostraron preocupación por la enfermedad cardiovascular (59).

Tampoco se hallaron diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con HF de edad avanzada (57), ni en pacientes con HFho tratados mediante aféresis del LDL.

1.1.1.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HF puede ser clínico o genético. Sin embargo, en la mayoría de los países no hay proyectos de detección o programas de prevención, y todavía en muchos casos el diagnóstico de una persona se debe a una coincidencia (9). Así, la mayoría de los pacientes con HF que acuden al primer nivel asistencial están sin diagnosticar y sin tratar (45)(10), o bien con tratamiento insuficiente (60),(24)(12). Se cree que se diagnostican únicamente cerca de un 20% de los casos (45).

No obstante, debe señalarse que el diagnóstico precoz de HF es esencial, dado el elevado riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al que se asocia (45)(10). En este sentido, Goldberg *et al.*, observaron que el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura en pacientes con HF es 20 veces superior al de la población general (45); y la OMS indica que la HF acelera la enfermedad aterosclerótica coronaria de una a cuatro décadas (55). En España, un estudio de cohortes de HF ha identificado que el 55% de los varones y el 24% de las mujeres en la década de los 50 años han presentado manifestaciones de enfermedad coronaria (61).

Así, la *Cardiac Society of Australia and New Zealand* (CSANZ) recomienda que deben buscarse casos índice de HF entre los pacientes que acuden a unidades de cardiología y de ictus con enfermedad cardiovascular prematura (edad < 60 años), y en atención primaria, entre las personas que tienen antecedentes familiares de hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular prematura (1).

En España, algunas comunidades autónomas han implementado diferentes estrategias para el diagnóstico de la HF mediante criterios clínicos y confirmación genética. Un estudio observacional español, con participación de médicos de atención primaria y especializada, ha demostrado que, a pesar de ello, menos del 5% de los casos con diagnóstico genético de HF consiguen el objetivo en cLDL < 100 mg/dl y menos del 15% de estos están recibiendo el máximo tratamiento combinado (24).

1.1.1.4a Diagnóstico clínico

Los hallazgos clínicos constituyen la primera aproximación al diagnóstico. Las personas con HF presentan una relativa hipercolesterolemia desde el nacimiento, pero los niveles aumentan con la edad, de forma que el diagnóstico basado en los niveles de cLDL debe ajustarse a los valores de referencia según sexo y edad (1).

Adicionalmente, dichos valores de hipercolesterolemia deben distinguirse de otras hipercolesterolemias secundarias. Así, un diagnóstico de HF debe comprender una combinación de historia familiar de hipercolesterolemia, signos clínicos de depósitos de colesterol (especialmente en tendón de Aquiles y en tendones del extensor de la mano, en los párpados y/o en la unión esclero-corneal), concentraciones elevadas de cLDL (generalmente >220 mg/dl) y antecedentes de ECCP (16)(7)(11).

Así, son criterios de sospecha clínica de hipercolesterolemia familiar (10):

1. Individuo con cLDL >220 mg/dl y al menos uno de los siguientes criterios:
 - a) Familiar < 18 años con cLDL > 150 mg/dl
 - b) Familiar > 18 años con cLDL > 190 mg/dl
 - c) Presencia de enfermedad coronaria prematura en el caso índice y/o en familiar de primer grado
 - d) Presencia de xantomas en el caso índice y/o en familiar de primer grado

2. Si no se dispone de datos familiares se debe sospechar una hipercolesterolemia familiar en personas con cLDL > 300 mg/dl

Sin embargo, no existe un único conjunto de criterios aceptados internacionalmente para el diagnóstico clínico de HF. Los más comúnmente utilizados son el de Estados Unidos MEDPED (*Make Early Diagnosis to Prevent Early Death*)(62)(45), el Reino Unido (63)(15), y el holandés DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*)(64)(55), todos ellos validados estadística y genéticamente (ver Tabla 2).

Los criterios MEDPED están basados únicamente en el colesterol total o en el cLDL en el paciente y en los familiares de primer, segundo y tercer grado (62). Los criterios desarrollados por los grupos en el Reino Unido y en Holanda incluyen los valores lipídicos, la historia familiar, los sucesos cardiovasculares de la persona a ser diagnosticada y de sus familiares, y la existencia de xantomas tendinosos. Dependiendo de los resultados, el diagnóstico es definitivo, probable o posible (28).

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (28)

Criterios MEDPED (USA)					
Colesterol total (C-LDL) en mg/dl					Comentarios
Edad	Familiar de 1º grado	Familiar de 2º grado	Familiar de 3º grado	Población general	
< 18	250 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)	Especificidad: 98%
20	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)	Sensibilidad: 87%
30	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)	
40 +	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)	
Criterios Simon Broome					
A) Mutación en el DNA					Diagnóstico HF
B) Xantomas tendinosos en el paciente o en parientes de 1º o 2º grado					Definitivo: A y (E ó F)
C) Historia familiar de infarto de miocardio antes de los 50 años en un familiar de 2º grado, o antes de los 60 años en un familiar de 1º grado.					
D) Historia familiar de CT > 7,5 mmol/l (290 mg/dl) en un familiar adulto de 1º o 2º grado					Probable: B
E) CT > 7,5 mmol/l (290 mg/dl) en adultos o > 6,7 mmol/l (260 mg/dl) en < 16 años					
F) cLDL > 4.9 mmol/l (190 mg/dl) en adultos o > 4,0 mmol/l (155 mg/dl) en < 16 años (ya sea pre-tratamiento o bajo tratamiento con dosis máximas)					Posible: (C o D)
Criterios DLNC (Holanda)					
Puntos					Diagnóstico HF
8	Mutación funcional del <i>RLDL</i> o cLDL \geq 330 mg/dl				Definitivo (\geq 8 puntos)
6	Xantomas tendinosos				
5	cLDL entre 250 y 329 mg/dl				Probable (6-7 puntos)
4	Presencia de arco corneal antes de los 45 años				
3	cLDL entre 190 y 249 mg/dl				
2	Familiar de 1º grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal, o Familiar de 1º grado o < 18 años con cLDL > percentil 95, o Antecedentes personales de arteriopatía coronaria				Posible (3-5 puntos)
1	Familiar de 1º grado con ECV prematura, o Antecedentes personales de enfermedad cerebrovascular o periférica prematura, o cLDL entre 155 y 188 mg/dl				

En España se utilizan los criterios de la red de clínicas de lípidos holandesa (DLCN)(65)(66) que, adaptados al registro de la historia clínica del paciente, quedan como se muestra a continuación (ver Tabla 3):

Tabla 3. Criterios DLNC según historia clínica utilizados en España

Criterio	Puntos
<i>Historia familiar</i>	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura (hombres <55 años y mujeres < 60 años) y/o	1
Familiar de primer grado con niveles de cLDL > 210 mg/dl	2
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal < 45 años y/o	
Familiar < 18 años con cLDL ≥ 150 mg/dl	
<i>Antecedentes personales</i>	
Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	2
Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	1
<i>Examen físico</i>	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal < 45 años	4
<i>Análisis de laboratorio</i>	
cLDL ≥ 330 mg/dl	8
cLDL 250-329 mg/dl	5
cLDL 190-249 mg/dl	3
cLDL 155-189 mg/dl	1
<i>Análisis genético</i>	
Mutación funcional en el gen del <i>RLDL</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8
<i>Diagnóstico de HF:</i>	
Certeza: ≥ 8 puntos	
Probable: 6-7 puntos	
Posible: 3-5 puntos	

La medición del cLDL suele ser clave en la mayoría de los casos. Pero, para determinar aún mejor el riesgo en los pacientes con HF en relación con los trastornos de lípidos, también se deben medir las lipoproteínas de alta densidad (HDL) unidas a colesterol (cHDL), los triglicéridos y la lipoproteína A (Lp [a]), pues el cHDL como factor protector a menudo se halla reducido y la Lp (a), como factor de riesgo adicional e independiente, suele estar elevada (67).

Los niveles plasmáticos elevados de triglicéridos no excluyen el diagnóstico de HF cuando la historia familiar lo apoya. Los xantomas tendinosos son patognomónicos de HF; sin embargo, se encuentran en menos del 30% de los casos con diagnóstico genético de HF (24)(47), por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico de HF.

El diagnóstico diferencial de la HF se debe realizar con la hiperlipidemia familiar combinada, la hipercolesterolemia poligénica con agregación familiar y otras causas de hipercolesterolemia secundaria, como la diabetes, el hipotiroidismo, la enfermedad hepática y la enfermedad renal (54).

Además, debe distinguirse de la sitosterolemia, enfermedad en que la captación intestinal de los esteroides vegetales está aumentada debido a mutaciones en dos genes *ATP binding cassette transporter*, ABCG5 y ABCG8; ambas mutaciones son autosómicas recesivas. La homocigosidad es rara, pero la apariencia clínica es similar a la HFho, con elevados niveles de cLDL, xantomas tendinosos y enfermedad cardiovascular temprana. Sin embargo, a diferencia del plasma de los pacientes con HFho, los niveles de esteroides vegetales están muy elevados en el plasma de los pacientes con sitosterolemia (41)(68).

En base a lo anterior, trazar la genealogía es la piedra angular para el diagnóstico de HF (10)(9). Se deben recoger datos relativos a los niveles de colesterol, sucesos cardiovasculares en los familiares de primer grado, y la edad del primer suceso. Debido a que los familiares pueden ser todavía jóvenes, una historia negativa de sucesos cardiovasculares no permite excluir el diagnóstico de HF, debiéndose recoger la historia familiar de forma repetida a lo largo del tiempo, así como deben incluirse las historias familiares de los parientes de segundo grado (9).

1.1.1.4b Diagnóstico genético

Aunque los criterios clínicos para el diagnóstico de HF son baratos y ayudan a identificar miembros de la familia que pueden tener también HF, no son precisos para diagnosticar casos índice en la población general (28). Y, en algunos casos, puede no ser evidente si la elevación de los niveles lipídicos está causada por la HF o no, como es en el caso de la hipercolesterolemia secundaria (7).

Por el contrario, las pruebas genéticas, en la mayoría de los casos, permiten un diagnóstico definitivo mediante la detección de una mutación patológica y son

recomendadas por la mayoría de las directrices sobre HF (12)(45)(69)(70)(71). Así, dado que la HF es una enfermedad de alta prevalencia, la realización de pruebas para su detección está justificada. Es más, el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (*National Institute of Clinical Excellence, NICE*) del Reino Unido declara que un análisis genético completo es más eficaz clínicamente que el estudio del cLDL y que además es rentable para el diagnóstico de HF (72). Además, el análisis genético está especialmente indicado en aquellos casos en que hay factores de confusión, como son unos niveles de colesterol cLDL fronterizos, historias familiares no concluyentes o lesiones tendinosas que pueden cuestionar el diagnóstico; en estos casos las pruebas genéticas pueden proporcionar certeza al diagnóstico (1).

La identificación del gen defectuoso (mutación causativa) determinará algunos aspectos del fenotipo, permitirá un diagnóstico y tratamiento tempranos y podrá tener un valor pronóstico, influenciando las estrategias de prevención de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Se ha mostrado que los pacientes con fenotipos severos tienen una alta probabilidad de tener una mutación funcional (73) y que los pacientes con HAD1 parecen sufrir enfermedad cardiovascular más frecuentemente que los pacientes con HAD2 (74). Sin embargo, un estudio reciente ha mostrado que el nivel de cLDL es el determinante clave del riesgo de enfermedad cardiovascular, y no el defecto molecular *per se* (75).

Una forma efectiva que hace rentable el diagnóstico genético es la detección selectiva mediante el cribado en cascada, que emplea la genealogía para identificar personas con riesgo de HF. El primer paciente diagnosticado se llama "paciente índice", caso índice o probando. El paciente índice es diagnosticado primero mediante un criterio clínico, como la medición del cLDL en suero, seguido de una prueba genética del ADN para confirmar la mutación. Sus familiares de primer grado son examinados sólo para la mutación detectada. Esto se repite para los familiares de primer grado (mayores y menores) de cada persona recién detectada que se ve afectada (9)(75). Debido a la herencia autosómica dominante, la posibilidad de encontrar la mutación en un familiar de primer grado es del 50%. La prueba genética permitirá pues, no sólo detectar la mutación, sino también descartarla, ofreciendo pues un nivel de certeza sobre la condición (1).

En 1994, se inició un programa nacional de cribado genético en cascada en los Países Bajos, el cual demostró su eficacia para identificar pacientes con HF (76). El análisis del ADN y la medición de los niveles de colesterol se utilizaron para cribar familias en

las que se había detectado una mutación funcional en el gen del *RLDL*. Ello representó un aumento significativo en la proporción de pacientes que utilizaban fármacos para bajar el colesterol; sin embargo, sólo una minoría de los pacientes tratados (22%) fueron capaces de alcanzar los objetivos de tratamiento (75). Estrategias de detección similares se han empleado en Noruega (7), España, Gales, Australia, Nueva Zelanda y Dinamarca (28), que incluyen visitas domiciliarias a los familiares por personal sanitario quienes ofrecen pruebas rutinarias de análisis lipídico y genético (77)(78). En Brasil, la República Checa, Irlanda, la República Eslovaca y Eslovenia, se utilizan programas regionales y están teniendo éxito iniciativas locales en Austria, Alemania, Irlanda, Italia, Malasia, Polonia, Portugal, Suiza, Taiwán y el Reino Unido (excepto Gales)(77).

En 2010 se informó de que los programas de cribado en 39 países habían identificado a 50.000 pacientes con HF hasta el momento. Sin embargo, en esos países se estima que hay 4,4 millones de pacientes con HF, lo que traduce la importancia de la labor y la necesidad de intensificar los programas de detección (77).

Es de destacar que, aunque se detecte una mutación, la cLDL puede no estar elevada; y a la inversa, a pesar de un cLDL elevado notablemente y la HF haberse diagnosticado sobre la base de los criterios clínicos, puede no detectarse mutación. Dado que una mutación desconocida no descarta la HF, el diagnóstico clínico determina el enfoque terapéutico. En el primer caso, se recomienda que el paciente no inicie una terapia hipolipemiente, pero que él o ella sean supervisados y se lleve a cabo un seguimiento de las mediciones tomadas. En el segundo caso, se recomienda el inicio de una terapia hipolipemiente (12).

1.1.1.4c Evaluaciones complementarias

En muchos casos, el tratamiento debe basarse en un recuento de los factores de riesgo cardiovascular, y no únicamente en el perfil lipídico. Desde esta perspectiva, son útiles otras pruebas que permitan evaluar el grado de afectación aterosclerótica y de enfermedad cardiovascular. Así, una vez los pacientes han sido diagnosticados de HF, debería considerarse la evaluación de la aterosclerosis subclínica.

Las directrices mencionan diferentes métodos. La ecocardiografía es importante porque en la HF, la estenosis supra valvular de la aorta y la estenosis de la válvula aórtica son muy típicas (69)(51). También son valiosos para la detección precoz de las enfermedades cardiovasculares los electrocardiogramas y las pruebas de esfuerzo, que

ayudan a identificar la isquemia miocárdica. La tomografía computerizada, la angiografía coronaria y la resonancia magnética cardiaca, dado su elevado coste, se recomienda que sean consideradas de forma individual. La ecografía Doppler de las arterias carótidas es un método bien documentado, validado, y no invasivo para evaluar el engrosamiento de la pared arterial; así, un ensayo en niños mostró que el espesor de la íntima-media se incrementa significativamente a partir de los 12 años en la HFhe, a diferencia de los niños con niveles de LDL normales (79). Otra evaluación técnica también adecuada es la ecografía del abdomen, que permite detectar calcificaciones de la aorta abdominal. Además, el índice de presión arterial tobillo-brazo permite evaluar el grado de enfermedad arterial periférica.

La experiencia clínica muestra que cualquier resultado de una prueba técnica facilita la comprensión de la enfermedad y ayuda a una mayor concienciación de las personas afectadas en relación a los riesgos a los que se hallan sometidas. Los resultados negativos pueden motivar a los pacientes a preservar su salud, y la presentación de alteraciones claras puede motivarlos a reducir los niveles de las alteraciones o a mantenerlos estables. Los seguimientos regulares para detectar cambios a lo largo del tiempo son razonables, y los intervalos deben elegirse en base a los primeros hallazgos. En casos de resultados positivos, un cardiólogo o angiólogo debe participar en el diagnóstico y tratamiento posteriores (9).

1.1.1.5 TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con HF está principalmente destinado a reducir los niveles de cLDL y a reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Por tanto, ello implica también abordar otros posibles factores de riesgo cardiovascular (9). Así, en este apartado se presentan, en primer lugar, los objetivos del tratamiento; para luego abordar las diferentes opciones de tratamiento, que comprenden la terapia farmacológica, la aféresis de lipoproteínas y la promoción de hábitos de vida saludables.

1.1.1.5a Objetivos de tratamiento

No existe un consenso único y global en relación a los objetivos de tratamiento. Las directrices varían en función del país, o del organismo u asociación que realiza las recomendaciones. En algunos casos son específicas para pacientes con HF, mientras que en otros se basan en los niveles de hipercolesterolemia y en la estimación de riesgo cardiovascular.

Las directrices de la Asociación Nacional de Lípidos de los Estados Unidos (*NLA, National Lipid Association*) y el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención Sanitaria (*NICE, National Institute for Health and Care Excellence*) del Reino Unido recomiendan una reducción del cLDL superior al 50% en pacientes con HF (45)(14).

Las directrices de la Asociación Americana del Corazón y del Colegio Americano de Cardiología (*AHA, American Heart Association/ACC, American College of Cardiology*) no son específicas acerca de la HF, pero indican que los individuos con cLDL > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) cumplen los requisitos para una terapia intensiva (80). La mayoría de los pacientes con HF estaría en esta categoría.

La asociación de Hipercolesterolemia Familiar del Oeste de Australia (*FHWA: Familial Hypercholesterolemia Western Australia*) recomienda que a las personas en que se sospecha padecen HF (criterio de puntuación >3 según el DLCN) debe referírselas a un especialista de una clínica de trastornos de lípidos para más exploraciones y trazar un plan de intervención (16).

La declaración de consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis/Sociedad Europea de Cardiología (EAS: *European Atherosclerosis Society*/ESC: *European Society of Cardiology*) recomienda un nivel de cLDL inferior a 3,5 mmol/l (< 135 mg/dl) para los niños, de < 2,5 mmol/l (<100 mg/dl) para los adultos y de 1,8 mmol/l (70 mg/dl) para adultos con enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus probada en personas con HF, ya sea en la forma homocigota o heterocigota (12). Estos objetivos se basan exclusivamente en la identificación de los pacientes con HF como grupo de alto riesgo, proponiendo su tratamiento inmediato sin la necesidad de ningún cálculo de riesgo (69,81). Si no es posible alcanzar el valor objetivo, se debe obtener una reducción del cLDL de al menos el 50%, coincidiendo con las directrices de la NLA y el NICE (82)(45)(46).

Las guías de Canadá y Europa recomiendan disminuir los niveles de cLDL a < 3,0 mmol/l (< 116 mg/dl) en pacientes con riesgo moderado de enfermedad cardiovascular; a < 2,5 mmol/l (< 97 mg/dl) en pacientes con alto riesgo, y a < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) en pacientes con riesgo muy elevado. Los niveles de riesgo están definidos de acuerdo con el sistema SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*), recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arterioesclerosis (46)(83) (ver Imagen 3 y Imagen 4).

Very high Risk:	Subjects with any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • CVD • Type 2 diabetes, or type 1 diabetes & target organ damage • Patients with moderate to severe CKD (GFR <60mL/min/1.73m²) • SCORE ≥10% 		
High Risk:	Subjects with: <ul style="list-style-type: none"> • Markedly elevated single risk factors such as: <ul style="list-style-type: none"> - Familial dyslipidaemias - Severe hypertension. • SCORE ≥ 5% and <10% 		
Moderate Risk:	SCORE is ≥1 and <5% at 10 years, further modulated by: <table style="width: 100%; border: none;"> <tbody> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <ul style="list-style-type: none"> • family history of premature CAD • abdominal obesity • physical activity pattern </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <ul style="list-style-type: none"> • HDL-C • TG • hsCRP • social class </td> </tr> </tbody> </table>	<ul style="list-style-type: none"> • family history of premature CAD • abdominal obesity • physical activity pattern 	<ul style="list-style-type: none"> • HDL-C • TG • hsCRP • social class
<ul style="list-style-type: none"> • family history of premature CAD • abdominal obesity • physical activity pattern 	<ul style="list-style-type: none"> • HDL-C • TG • hsCRP • social class 		
Low Risk:	SCORE less than 1% and free of qualifiers		

Imagen 3. Niveles de riesgo según puntuación SCORE

Estos objetivos son para pacientes con hipercolesterolemia; sin embargo, las directrices de la ESC/EAS establecen que dichos objetivos deben ser los mismos para los pacientes con HFhe. Si los objetivos no pueden alcanzarse debido a los altos niveles pre-tratamiento, el objetivo recomendado es la máxima reducción de cLDL que pueda lograrse sin efectos secundarios (46).

Atendiendo pues a un enfoque global, el control de las concentraciones de colesterol debe basarse también en la evaluación del riesgo individualizado de enfermedad cardiovascular, medicaciones concomitantes, y la presencia de otras condiciones patológicas. En concreto, en casos pediátricos de HF, el objetivo de reducción de los niveles de cLDL debe evaluarse junto con el equilibrio entre incrementar la dosis y los efectos secundarios potenciales (7).

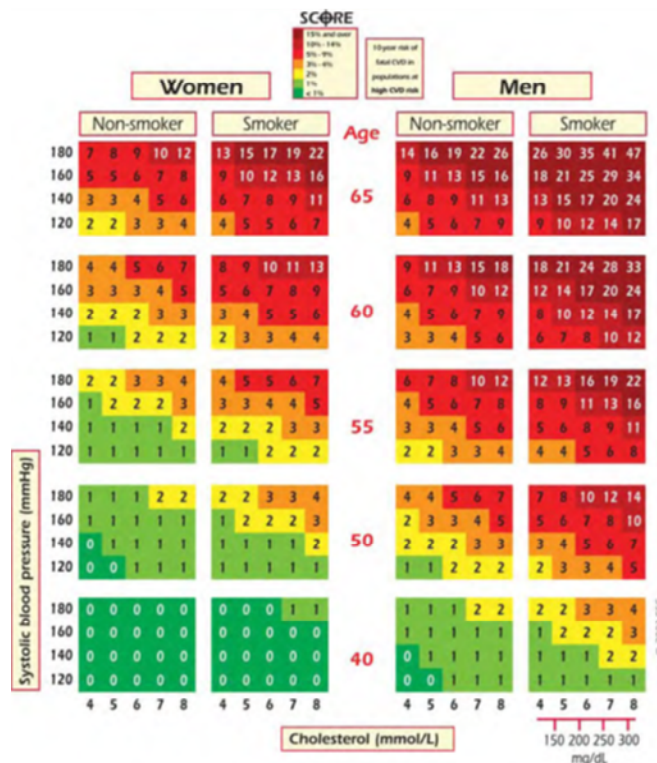
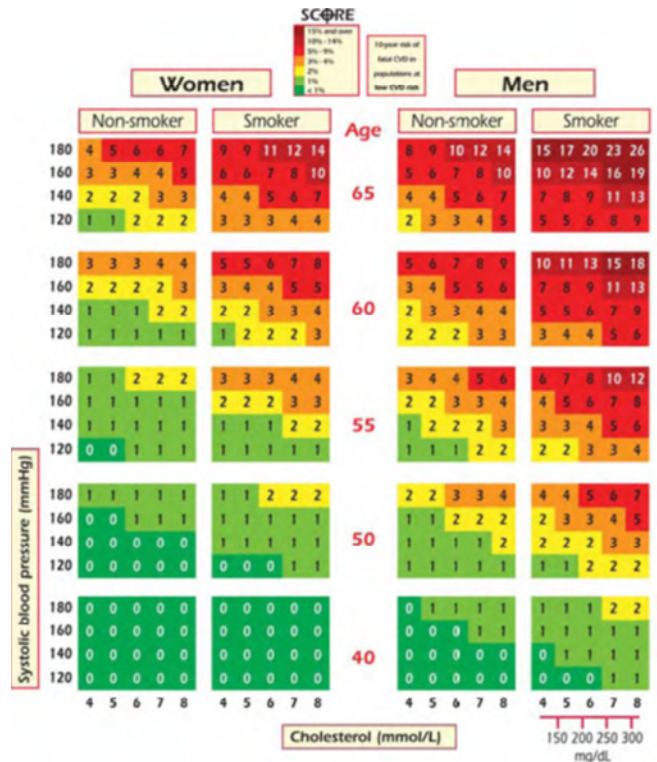


Imagen 4. Plantilla de puntuación SCORE

Riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular mortal (ECV) en poblaciones con bajo riesgo (A) y alto riesgo (B) de ECV, basado en los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total. Para convertir el riesgo de ECV mortal en riesgo total de ECV severa (mortal y no mortal), se debe multiplicar x3 en hombres y x4 en mujeres, y ligeramente menos en ancianos. Nota: la tabla de puntuación SCORE se utiliza en personas sin ECV evidentes, diabetes, enfermedad renal crónica o niveles muy altos de factores de riesgo individuales, ya que estas personas ya están en alto riesgo y necesitan asesoramiento intensivo de factores de riesgo (46).

1.1.1.5b Opciones de tratamiento

Como se ha mencionado anteriormente, las opciones de tratamiento comprenden terapia farmacológica, aféresis de lipoproteínas y factores relacionados con el estilo de vida (9).

Terapia farmacológica hipolipemiente

En la actualidad existe un consenso uniforme en que la terapia farmacológica hipolipemiente es la piedra angular de la gestión en adultos con HFhe (84). Desde que existen terapias efectivas en la reducción del cLDL, la morbilidad y mortalidad han disminuido.

Los diversos fármacos pueden actuar en distintos puntos de la vía molecular del colesterol en el organismo. Así, a continuación se presenta una clasificación agrupando los fármacos según su mecanismo de acción (ver Tabla 4), para posteriormente dar una visión de cada uno de ellos y, finalmente, comentar su eficacia.

Tabla 4. Tratamientos farmacológicos hipolipemiantes según el mecanismo de acción

Fármacos hipolipemiantes
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) ▪ Inhibidores de la absorción intestinal de colesterol (ezetimiba, esteroides vegetales y secuestradores de ácidos biliares) ▪ Agentes que inhiben la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo (ácido nicotínico) ▪ Agentes que activan el factor de transcripción PPAR-α (<i>peroxisome proliferator activated receptor</i>) (fibratos) ▪ Agentes que modifican la producción de cLDL a través de la inhibición de la secreción de VcLDL <ul style="list-style-type: none"> ▪ inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP: <i>microsomal triglyceride transfer protein</i>) (lomitapide) ▪ inhibidores de la síntesis de apo B (mipomersen) ▪ Agentes que afectan el catabolismo de cLDL <ul style="list-style-type: none"> ▪ Agentes que aumentan la expresión de rLDL: análogos de la hormona tiroidea ▪ Inhibidores de la PCSK-9. ▪ Terapias que incrementan el cHDL mediante la inhibición de la proteína de transferencia de los ésteres de colesterol (CETP: <i>cholesterol ester transfer protein</i>). ▪ Terapia de regresión de las placas (HDL reconstituido –rHDL-, CER-001) ▪ Terapia de reemplazo genético

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: estatinas.- La primera línea de tratamiento de los pacientes con HeHF para la reducción del cLDL es a base de estatinas (45)(15)(12)(45)(69). Las estatinas actúan reduciendo la síntesis de colesterol en el hígado, al inhibir de forma competitiva, parcial y reversible la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Ello estimula la expresión de los genes SREBP y *RLDL*. Como resultado, se produce un aumento de los rLDL en el hepatocito y una reducción de los niveles de cLDL (1). Para que las estatinas puedan desplegar su efecto, son necesarios receptores LDL funcionales, por lo que su capacidad de reducción del cLDL en la HFhe es significativa, pero en la HFho es limitada (se alcanzan reducciones del cLDL de aproximadamente un 20%)(7); esta capacidad varía mucho y depende de la composición genética subyacente de la persona (85). Los pacientes bajo tratamiento con estatinas, ocasionalmente refieren dispepsia, dolor de cabeza y mialgia.

Se considera que una terapia intensiva con estatinas puede reducir un 50-60% los niveles de cLDL (7). Sin embargo, los objetivos de tratamiento recomendados – reducción de los niveles iniciales de cLDL al menos a un 50% de los niveles iniciales (15), o la reducción de los niveles de cLDL a 100 mg/dl (2.6 mmol/l, para los pacientes con alto riesgo de ECV) y a 70 mg/dl (1.8 mmol/l, para los que están en riesgo muy alto) (46)(83) -no se alcanzan en un número significativo de pacientes con HF, a menudo porque no son tratados en grado máximo, son intolerantes a las estatinas, o porque sus niveles son demasiados altos para ser controlados con las terapias hipolipemiantes disponibles en la actualidad (45)(14). En el estudio de Pijlman *et al.*, (60) el 47% de los pacientes con HFhe tratados con estatinas alcanzó >50% de disminución del cLDL, y sólo el 21% alcanzó niveles de cLDL < 2,5 mmol/l (97 mg/dl).

Inhibidores de la absorción intestinal de colesterol: ezetimiba, esteroides vegetales y secuestradores de ácidos biliares.- La ezetimiba reduce la absorción intestinal de colesterol. Ello provoca un incremento compensatorio en los rLDL hepáticos y una reducción aproximada del 15-20% de cLDL (31)(16). El ezetimiba puede usarse como tratamiento en monoterapia en adultos que no pueden tomar estatinas, o como terapia combinada (15). El fármaco ha demostrado ser seguro y eficaz en la HFhe, y la combinación de una estatina con ezetimiba reduce el cLDL significativamente más que

la monoterapia con estatinas (73). Su uso se ve limitado por los efectos secundarios gastrointestinales y porque interfiere en la absorción de otros fármacos o sustancias.

Los ésteres de estanol también tienen un efecto reductor del colesterol al desplazar al colesterol de las micelas de sales biliares e interferir en la absorción del colesterol (86)(87).

Los ácidos biliares se producen cuando se degrada el colesterol en el organismo. Los secuestradores de ácidos biliares funcionan al vincular los ácidos biliares en los intestinos para formar un producto que es eliminado del cuerpo. La eliminación de estos ácidos biliares ayuda a disminuir el contenido de colesterol de los hepatocitos, resultando en una regulación al alza de los rLDL. El incremento en la actividad de los rLDL aumenta el aclaramiento plasmático del cLDL hasta aproximadamente un 20% (7). Los secuestradores de ácidos biliares actúan tanto cuando se administran como monoterapia como cuando se administran en combinación con estatinas y ezetimiba (59)(75).

Agentes que inhiben la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo: ácido nicotínico.- El mecanismo de acción del ácido nicotínico no se conoce completamente. Inhibe la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo, lo que podría contribuir a las reducciones de las concentraciones plasmáticas de cLDL, colesterol total, cVLDL, apo B, triglicéridos y Lp(a), así como a los incrementos del cHDL y la apoA-I (88). También inhibe la lipogénesis de novo o la esterificación de ácidos grasos a triglicéridos en el hígado. El ácido nicotínico, junto con derivados del ácido fólico, es un agente con uno de los mayores efectos reductores de triglicéridos (89).

Agentes que activan el factor de transcripción PPAR- α (peroxisome proliferator activated receptor): fibratos.- El PPAR- α se expresa mayoritariamente en el hígado y, en menor medida, en otros órganos, y está implicado en el control de la expresión de genes que codifican proteínas y enzimas clave en el metabolismo lipídico, especialmente el de los ácidos grasos (90)(91). Esto promueve la oxidación de ácidos grasos y estimula la actividad de la lipoproteinlipasa, lo que reduce los triglicéridos, y aumenta la síntesis de las apoproteínas de las HDL, incrementando las cifras de cHDL. En promedio, los fibratos reducen los TG un 36% y aumentan el HDL-C un 8% (92).

También se ha mostrado que disminuyen el cLDL y el colesterol total (7). Sin embargo, debido a las interacciones con las estatinas, los fibratos se prescriben con precaución.

Agentes que modifican la producción de cLDL: inhibidores de la secreción de VLDL.- Existen dos grupos de fármacos que inhiben la secreción de VLDL-C: los inhibidores de la *proteína* microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP: *microsomal triglyceride transfer protein*) como el lomitapide, y los inhibidores de la síntesis de apo B como el mipomersen.

Inhibidores de la MTP.- La MTP juega un importante papel en la formación de lipoproteínas que contienen apo B en los hepatocitos y en el ensamblaje de los quilomicrones en los enterocitos intestinales (7)(9) y su inhibición previene la secreción de cVLDL, provocando la disminución de los niveles de colesterol y triglicéridos (93). Los triglicéridos son retenidos en el hígado; esto conduce a un mayor contenido de grasa en el mismo. El contenido de grasa de la dieta tiene pues que ser reducido para evitar los efectos secundarios gastrointestinales. En la HF, este enfoque para reducir el cLDL es eficaz, ya que es independiente del receptor de LDL (9).

El lomitapide es un inhibidor MTP oral diseñado para tratar la HFh. En un estudio de dosis, el lomitapide demostró disminuciones del 50,9 y 55,6% en el cLDL y apo B, respectivamente, respecto a los niveles previos, a una dosis de 1,0 mg/kg/día. Sin embargo, en algunos casos el lomitapide se asoció con niveles de transaminasas elevados y un aumento de la grasa hepática (94), debiendo limitarse su uso.

Inhibidores de la síntesis de la apolipoproteína B (apoB).- El mipomersen es un oligonucleótido antisentido dirigido contra el ARNm apo B, que inhibe la traducción de la proteína y reduce la producción de apo B-100. La apo B-100 forma parte del esqueleto proteico de las lipoproteínas VLDL, precursoras de las cLDL. Así, se forma menos VLDL en el hígado y se libera menos a la circulación, lo que se traduce en menores niveles de cLDL (95). El mipomersen se asoció con disminuciones en los niveles basales de cLDL de hasta el 37% en sujetos con HFhe y HFh (96)(97). Otro efecto es que los triglicéridos, normalmente transportados en la circulación vía VLDL, se acumulan en las células. Ello puede dar lugar a la acumulación de grasas en el hígado y a un aumento de las transaminasas (3 o 4 veces superior al límite normal)(98)(99)(96)(97), efectos que tendieron a estabilizarse o disminuir con el tratamiento continuado (7).

Mipomersen se indica actualmente, además de los medicamentos hipolipemiantes, para reducir el cLDL, la apo B-100, y el no-cHDL en pacientes con HFho. Está contraindicado en pacientes con problemas hepáticos y en los casos de elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas. Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos fueron reacciones en el sitio de aplicación (84%), síntomas de tipo gripal (30%), náuseas (14%), dolores de cabeza (12%), y las elevaciones de las transaminasas séricas, especialmente la alanina-aminotransferasa (10%) (9). Recientemente, la Agencia Europea del Medicamento aprobó el lomitapide, pero no el mipomersen como medicamento para el tratamiento de la HFho (9).

Agentes que afectan el catabolismo de cLDL.- El catabolismo del cLDL puede incrementarse ya sea aumentando la expresión del receptor LDL mediante miméticos tiroideos, o disminuyendo la degradación del receptor mediante inhibidores de la pro-teína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9).

Agentes que aumentan la expresión del receptor de LDL.- Los análogos de la hormona tiroidea disminuyen el colesterol al aumentar el aclaramiento de cLDL, a través del aumento de la expresión del rLDL (7). Operando a través del receptor tiroideo- β , se ha explorado el efecto beneficioso de uno de estos análogos de la hormona, el eprotirome. Dado en combinación con una estatina, el eprotirome dio lugar a una disminución de los niveles de cLDL de entre el 22 al 32% (100). Muy recientemente, el programa eprotirome en HeHF se suspendió debido a los efectos secundarios inesperados.

Inhibidores de la PCSK9.- La pro-proteína convertasa subtilisina/kexina 9 está implicada en la degradación del rLDL (8). El interés en la PCSK9, como un objetivo para reducir los lípidos, surge de los informes sobre las asociaciones entre las mutaciones de la PCSK9 con ganancia de función y la hipercolesterolemia autosómica dominante, y entre las mutaciones de la PCSK9 con pérdida de función y la reducción de los niveles de cLDL (42,42)(37). En sujetos de raza blanca, la mutación con pérdida de función PCSK9^{46L} se asoció con una reducción del 15% en el cLDL, y una reducción del riesgo cardiaco coronario del 47% (101).

El efecto de los inhibidores de PCSK9 en la HF y especialmente en HFho depende nivel funcional del rLDL. Actualmente, se están investigando varias estrategias para reducir la actividad de la PCSK9, incluyendo la terapia basada en nucleótidos antisentido

(102)(103), anticuerpos monoclonales unidos a la PCSK9 (103)(104), y micro ARNs interferentes (105). En diversos estudios se ha probado que el REGN727/SAR236553, un anticuerpo monoclonal totalmente humano para PCSK9, es bien tolerado cuando se administra por vía subcutánea, sin elevaciones significativas de las transaminasas hepáticas, pero con una disminución dependiente de la dosis en el cLDL, Apo-B y lipoproteínas que no son de alta densidad (HDL)-C (106)(107). Los efectos adversos más comunes fueron reacciones leves en el lugar de inyección. Hubo un caso de vasculitis leucocitoclástica relacionada con el tratamiento (107). El estudio de Roth *et al.* (108), sugiere que la inhibición de la PCSK9 proporciona un efecto aditivo a la disminución de cLDL inducida por las estatinas (alcanzándose reducciones del 66,7%), y puede potencialmente ser utilizado como tratamiento combinado en sujetos hipercolesterolémicos.

El AMG 145, un anticuerpo monoclonal totalmente humano para PCSK9, también se ha estudiado, observándose reducciones de hasta un 75% en el cLDL (7).

Terapias que incrementan el cHDL: inhibidores de la proteína de transferencia de los ésteres de colesterol (CETP: cholesterol ester transfer protein).- Las HDL recogen el colesterol de los tejidos periféricos y lo transportan al hígado para su excreción o reciclado. Este proceso, llamado transporte inverso del colesterol, es anti-aterogénico y se cree que promueve la regresión de la aterosclerosis (109). Los estudios indican una fuerte correlación inversa entre los niveles plasmáticos de HDL y las enfermedades cardiovasculares, por lo que las nuevas terapias tienen como objetivo aumentar los niveles de HDL (110). La CETP media la transferencia de los ésteres de colesterol de las partículas HDL a las lipoproteínas pro-aterogénicas, como las partículas que contienen apo B (111). La adición del inhibidor de la CETP torcetrapib a una estatina redujo significativamente el cLDL (21%) y aumentó el cHDL (52%)(112). Sin embargo se han observado efectos colaterales como son el aumento de sodio en plasma, disminución del potasio y aumento de la presión arterial (113), por lo que se están probando otros inhibidores de la CETP (anacetrapib y evacetrapib), que parecen aumentar eficazmente los niveles de cHDL sin generar toxicidad (114).

Terapia de regresión de las placas.- Los sujetos con HF desarrollan prematuramente enfermedades cardiovasculares, y por tanto pueden beneficiarse de intervenciones que

potencialmente afecten a la regresión de las placas. El HDL reconstituido (rHDL) parece prometedor a este respecto según datos clínicos y preclínicos. La administración intravenosa de partículas de rHDL se ha asociado con la regresión de la aterosclerosis coronaria en humanos y con una mejora en las características de la placa (115), con indicios de que puede promover el transporte inverso del colesterol (116). El CER-001 mimetiza el HDL pre-beta y ha mostrado, en estudios en fase I, que moviliza el colesterol desde la vasculatura y que es bien tolerado.

Terapia de reemplazo genético.- El tratamiento definitivo de una enfermedad genética es el reemplazo de genes. Actualmente, se está explorando la sustitución de genes en la dislipemia relacionados con los rLDL, la inhibición de la apo B, y la deficiencia de lipoproteína lipasa (116).

Eficacia de las terapias hipolipemiantes en la reducción del riesgo cardiovascular

Desde el uso de las estatinas como terapia hipolipemiente se ha observado una reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular (117). Así, la incidencia de eventos cardiovasculares ha disminuido tanto en prevención primaria como secundaria en pacientes sin HF (85). En pacientes con enfermedad arterial coronaria, y niveles de colesterol entre normales y moderados, también se ha mostrado una menor progresión de la aterosclerosis y una menor incidencia de nuevos episodios cardiovasculares (7).

Las recomendaciones para los pacientes con HF se basan en estos datos y en estudios que muestran que las estatinas también disminuyen el colesterol cLDL y los sucesos cardiovasculares en los pacientes con HF. Aunque no se dispone de datos de ensayos prospectivos y aleatorizados en hipercolesterolemia familiar, los análisis retrospectivos muestran un beneficio sustancial (9).

Un estudio del *Simon Broome Register Group* durante los años 1980, una era pre-estatina, identificó un riesgo significativamente elevado de ECV en adultos jóvenes (20-39 años) con HFhe, específicamente un incremento de 100x en la mortalidad por enfermedad cardíaca coronaria frente a la población en general (63). El mismo grupo, en estudios posteriores (1999), y tras la utilización de estatinas, observó una disminución de la mortalidad cardiovascular y del riesgo relativo de muerte coronaria en pacientes con 20-59 años con HF.

La evidencia actual sugiere que el tratamiento con estatinas disminuye los niveles de cLDL y, como consecuencia, reduce efectivamente el riesgo coronario en adultos (118) y en jóvenes y adolescentes (9) con HF. Cuando el tratamiento se inicia de forma temprana, se han alcanzado reducciones de hasta un 76% en el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con HFhe, y una reducción del riesgo de infarto de miocardio a valores semejantes a los de individuos no afectados (118).

El riesgo de ECV, sin embargo, todavía es superior al de la población sin HF. Un meta-análisis del 2010 realizado por Baigent et al (117) con 26 estudios aleatorios, identificó que los regímenes intensivos de tratamiento con estatinas producían una reducción adicional del 15% en la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria y de ictus isquémico, estadísticamente significativa comparada con regímenes menos intensivos o respecto al grupo control. Además, la mortalidad por todas las causas se reducía aproximadamente un 10% por cada 1,0 mmol/l de disminución de cLDL. En pacientes con HFhe, el estudio *Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression* (ASAP), que utilizó el espesor de la íntima media de la carótida (cIMT: *carotid intima-media thickness*) como marcador sustituto con finalidad cardiovascular, demostró el beneficio de las estatinas a altas dosis (119). Sin embargo, el estudio ENCHANCE mostró que el cIMT no mejoraba al añadir ezetimiba a la simvastatina, a pesar de las reducciones sustanciales en cLDL (7). De hecho, un estudio realizado en pacientes con HF mostró que la Lp(a) elevada era un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (54), por lo que la EAS recomienda el uso de niacina en el tratamiento de las personas de riesgo moderado o alto de ECV/ECC (88).

Pacientes con hipercolesterolemia familiar sin estos factores de riesgo también pueden requerir la intensificación de la terapia farmacológica si no alcanzan sus objetivos de tratamiento (45). A menudo es necesario utilizar las estatinas en combinación con otros agentes, tales como ezetimiba, secuestradores de ácidos biliares (por ejemplo, colesevalam), o ésteres de estanol, que pueden mejorar la respuesta de disminución del cLDL (31). Hay que destacar que, a pesar del efecto observado de disminución del cLDL, actualmente no existe evidencia que apoye una reducción de sucesos cardiovasculares con la ezetimiba, los ésteres de estanol o una combinación de terapias, pero algunos datos apoyan la disminución de sucesos cardiovasculares en monoterapia con niacina y fenofibrato (103).

Aunque la HF y su terapia se conocen desde hace muchos años, y a pesar de las múltiples modalidades de tratamiento disponibles, Pijlman *et al.* (60), muestran en un

estudio transversal en 2010 que la mayoría de los pacientes con HF no estaban recibiendo un tratamiento óptimo. El estudio de Mata *et al.*, (24) que evalúa el tratamiento hipolipemiante de los individuos en el proyecto SAFEHEART mostró que, a pesar de que la mayoría de los pacientes con HF estaba bajo tratamiento farmacológico, el riesgo cardiovascular permanecía elevado, en parte debido a los altos niveles de cLDL ($186,5 \pm 65,6$ mg/dl en los que recibían tratamiento y $220,7 \pm 72,5$ mg/dl en los que no recibían tratamiento). Sólo el 3,4% de los pacientes bajo tratamiento alcanzó niveles de cLDL ≤ 100 mg/dl; y de los pacientes que estaban por encima de estos niveles óptimos, el 71% recibían monoterapia (estatinas no combinadas con ezetimiba)

Aféresis

Otro tratamiento de la HF es la aféresis, que suele aplicarse como complemento a la medicación hipolipemiante o sólo, si los medicamentos hipolipemiantes no se toleran.

En la HFho y en los casos severos de HFhe, los niveles de cLDL no se pueden reducir lo suficiente con medicamentos hipolipemiantes, incluso aunque se utilicen en las dosis más altas y en combinaciones máximas (60)(103). En estos casos, el cLDL se puede reducir de manera significativa mediante aféresis de lipoproteínas.

Esta técnica extracorpórea retira las partículas que contienen apo B-100 (cLDL y Lp [a]) de la circulación mediante su unión a dextran-sulfato o heparina, y puede favorecer la regresión de los xantomas y frenar la progresión de la aterosclerosis (120)(121). Existen varias técnicas disponibles, todas reducen el cLDL de forma aguda (hasta 2 semanas) entre un 50% -70% (120)(121). No obstante, el cLDL aumenta de nuevo rápidamente en los primeros días siguiendo una cinética de primer orden (122), por lo que la aféresis tiene que repetirse periódicamente, debiéndose calcular los niveles promedio de lipoproteínas en el tiempo (123). Por lo general, la aféresis tiene que repetirse cada semana; aunque, en algunos pacientes que responden muy bien a los medicamentos hipolipemiantes concomitantes, un tratamiento cada dos semanas podría ser suficiente (122)(124).

Las recomendaciones para el inicio de la aféresis de lipoproteínas en la HF difieren en todo el mundo. En los Estados Unidos, se recomienda aféresis para la HFhe en pacientes sin enfermedad cardiovascular cuyos niveles de cLDL son $> 7,76$ mmol/l (300 mg/dl) y en pacientes con ECV establecida cuyo cLDL es $> 5,17$ mmol/l (200

mg/dl)(45). En Alemania, la aféresis se indica en la HFho sin un umbral o más requisitos. La aféresis también está indicada en pacientes con HFhe grave cuyos niveles de cLDL no se pueden reducir a los deseados a pesar de una medicación hipolipemiente máxima. Estos, por lo general, son pacientes con HFhe severa o con ECV establecida (9)(121).

La aféresis de lipoproteínas se ha estado utilizando durante más de 30 años y generalmente es bien tolerada y segura. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina es la única contraindicación, debido a la reacción de la bradiquinina. Los pacientes que usan estos inhibidores deben cambiar su terapia antihipertensiva antes de comenzar la aféresis.

Los efectos adversos asociados con la aféresis son poco frecuentes; sin embargo, dichos efectos pueden incluir hipotensión, náuseas, cefaleas, anemia, dolor torácico, arritmias y hemorragias (7). También pueden darse problemas de acceso venoso (124).

Pacientes con HF sometidos a aféresis de lipoproteínas reducen significativamente sus niveles de cLDL beneficiándose de esta opción de tratamiento (122). La morbilidad y mortalidad cardiovascular se pueden reducir de manera significativa en la HFhe, pero no se pueden eliminar (125). Los eventos cardiovasculares también pueden reducirse en pacientes HFho (126), por lo que la aféresis debe iniciarse lo antes posible en la infancia si es técnicamente posible (en el momento en que el acceso venoso es posible).

Dado que la aféresis de lipoproteínas conlleva mucho tiempo, es costosa y no está disponible en todos los centros, se estudian diversas opciones de tratamiento para reducir la necesidad de la aféresis de lipoproteínas. El trasplante de hígado para producir receptores rLDL con función normal es una alternativa en casos severos, mientras que otras técnicas quirúrgicas como la cirugía de derivación portocava limitan la absorción de colesterol y promueven la pérdida de ácidos biliares (7).

Estilo de vida

Los beneficios globales de establecer y mantener un estilo de vida saludable van más allá de modificar unos valores lipídicos y, por lo tanto, deberían formar parte de cualquier asesoramiento terapéutico. El estilo de vida comprende la dieta y la bebida, la actividad física y el hábito tabáquico. Todos los pacientes deberían recibir información sobre una dieta saludable, no fumar y la práctica de ejercicio; y complementarse dicha estrategia con el apoyo familiar y el fomento de la adhesión a la medicación. Adicionalmente, también deberían tratarse los otros factores de riesgo de enfermedad cardiaca coronaria como la obesidad, la hipertensión y la diabetes (16), debiendo realizarse controles de peso y de la presión arterial (15)(45).

Actualmente, se considera que el establecimiento de un estilo de vida saludable es crucial. Puede, por si solo, ser intervención suficiente para la mayoría de los niños jóvenes o aquellos con bajo riesgo de HF (16), y se recomienda incluso si el cLDL no se puede bajar drásticamente (45),(69)(70).

El hábito tabáquico es el más importante; el tabaquismo pasivo también tiene que ser evitado por las personas afectadas. Los consejos terapéuticos deben ofrecerse de forma repetida a medida que los pacientes se hacen mayores, y los padres fumadores de los niños afectados tienen que incluirse en el tratamiento.

El papel de la actividad física (AF) regular, estructurada o no estructurada, en el mantenimiento de la salud cardiovascular ha sido ampliamente documentado (127), siendo un componente esencial tanto en la prevención primaria como secundaria de enfermedades crónicas y de muerte prematura (102)(128). Además, se ha observado que la inclusión del nivel de AF mejora la capacidad de los algoritmos existentes a la hora de predecir el riesgo en pacientes con ECV (129). Así, hoy en día, la actividad física y el ejercicio físico forman parte de las recomendaciones de las distintas guías de práctica clínica sobre el manejo de la hipercolesterolemia familiar (10),(12)(70)(130)(131)(132). El papel de la actividad física y del ejercicio físico sobre la salud cardiovascular se trata en detalle en el apartado 1.2.4 (ver página 95).

En cuanto a la dieta, se recomienda reducir la ingesta de grasas saturadas con el objetivo de disminuir el cLDL. Una dieta baja en grasas saturadas ha mostrado reducir en aproximadamente un 8-10% el cLDL, mientras que un consumo diario inferior a 200 mg de colesterol, resulta en una disminución de cerca del 3 -5% de cLDL (133). De hecho, las directrices de la *National Lipid Association* (NLA) de Estados Unidos sugieren que pacientes con HF deben reducir la ingesta de ácidos grasos saturados a <7% de la ingesta energética y reducir el colesterol dietético a < 200 mg/día (45). También, debe aumentarse la ingesta de ácidos grasos insaturados y fibra, especialmente fibra soluble. Además, los frutos secos pueden disminuir el colesterol cLDL. Los alimentos funcionales (por ejemplo: margarina, leche) enriquecidos con fitoesteroles son mencionados en algunas directrices y recomendados por algunos autores; pero esto todavía es motivo de debate, ya que faltan ensayos finales (45)(69)(134). En cualquier caso, antes de utilizar los fitosteroles tendrían que descartarse casos raros de sitosterolemia, que se pueden presentar fenotípicamente como HF.

Otros patrones de dieta saludable, tales como la reducción de refrescos, bebidas alcohólicas e hidratos de carbono de cadena corta, son importantes para mantener el peso o para reducir un peso corporal elevado, y para abordar el síndrome metabólico y la diabetes.

Aunque la dieta es el tratamiento básico de la hipercolesterolemia; sin embargo, cuando se utiliza como tratamiento único en pacientes con HF heterocigota generalmente nunca permite alcanzar el objetivo de lograr unos niveles de cLDL < 2,6 mmol/l. El manejo de la HF en estos casos incluye tratamiento farmacológico además de la modificación de los hábitos de vida (16).

1.1.1.5c Consideraciones especiales

Mujeres

Las pacientes de sexo femenino deben ser informadas de que la medicación tiene que detenerse antes de planificar un embarazo, pudiéndose reiniciar sólo después de haberse completado la planificación familiar. Debido a que puede no ser posible que las mujeres reciban un tratamiento eficaz durante muchos años, es de suma importancia que la terapia sea muy estricta antes y después de ese período de tiempo. En casos muy graves, se puede ofrecer la aféresis de lípidos durante el tiempo en que ningún otro tratamiento médico es posible (9).

Tratamiento en niños y adolescentes

Los niveles de cLDL son muy altos desde el momento del nacimiento, y los niños están en peligro de sufrir eventos cardiovasculares de forma temprana. Si la HF se detecta muy pronto, estas secuelas se pueden evitar o retrasar por el inicio temprano de la terapia (medicación, aféresis o ambos). Es importante cuidar de las familias con HF. Es importante que las familias con HF entiendan que aunque el conocimiento de la condición genética puede ser aterrador, dicho conocimiento también les pone en una posición para actuar de forma activa en la salud de sus hijos. Los niveles elevados de cLDL no duelen y los efectos nocivos son muy difíciles de imaginar. Aunque el diagnóstico genético es útil, se deben seguir las leyes locales con respecto a las pruebas genéticas en los niños. Si se realiza una prueba genética, es obligatorio proporcionar una información genética muy cuidadosa y facilitar todas las explicaciones sobre el significado de los resultados y sus posibles repercusiones (por ejemplo, pólizas de seguro) antes y después de la prueba (9).

Directrices de distintos países difieren sobre cuándo es adecuado comenzar la terapia con estatinas. Sobre todo, se sugieren las edades comprendidas entre los 8 y los 14 años; pero la decisión debe tomarse de forma individual en cada caso y tiene que basarse en los valores de lípidos, antecedentes familiares y presentación clínica de la enfermedad. Un ensayo mostró que un tratamiento de 2 años con pravastatina en niños de 8-18 años de edad con HF indujo una regresión significativa del espesor de la íntima-media de la carótida, sin ningún evento adverso; este hallazgo sugiere que cuando se tratan niños "cuanto más joven, mejor" (135). Sin embargo, una revisión Cochrane indicó que en niños con HF sólo se habían realizado ensayos a corto plazo (136). Estos ensayos no plantearon problemas de seguridad, pero se necesitan los datos de seguridad a largo plazo. Si bien no siempre se recomienda el monitoreo de rutina en los adultos, en los niños es imperativo la vigilancia del desarrollo y de los posibles efectos secundarios hasta que se disponga de datos a largo plazo (9).

El plan de tratamiento depende del nivel de riesgo de padecer HF. En los casos en que la mutación en uno de los padres se desconoce, dicho riesgo se estima en función de los centiles de cLDL (16):

- Centil 50: < 2,8 mmol/l (HF poco probable)
- Centil 75: 2,8 – 3,5 mmol/l (HF posible)
- Centil 95: > 3,5 mmol/l (HF probable)

Así, el uso de estatinas, y fármacos relacionados, en niños debe guiarse por la edad, historia familiar de enfermedad cardíaca coronaria y otros factores de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Sin embargo, un nivel de cLDL > 6,0 mmol/l sugiere fuertemente la necesidad de tratamiento con estatinas (16).

En el caso de los niños, también es importante determinar cómo les afecta la enfermedad psicosocialmente. En este sentido, un estudio determinó la función psicosocial de niños con HF (n = 152) y sus homólogos sanos (n = 62) mediante una entrevista semiestructurada. En el grupo de HF, el 25% habían sufrido la pérdida o un evento cardiovascular en un padre, y esto dio lugar a puntuaciones más bajas. Por otro lado, los niños con HF no tuvieron mayor disfunción psicológica que sus homólogos sanos (59).

1.1.2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

Dada la elevada morbilidad de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) en los pacientes con hipercolesterolemia familiar, y teniendo en cuenta que un perfil lipídico alterado es un importante factor de riesgo de sufrir un suceso cardiovascular en edades tempranas y conllevar a una muerte prematura, se considera oportuno introducir aquí un apartado para situar el tema.

Por tanto, a continuación se presenta la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, que incluye cualquier alteración del sistema cardio-circulatorio, desde la cardiopatía coronaria y la enfermedad cerebrovascular, hasta la enfermedad arterial periférica. Se expone brevemente su epidemiología, los factores de riesgo y algoritmos de riesgo, y se introduce brevemente un apartado relativo a su prevención.

1.2.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades del corazón y del sistema circulatorio (enfermedad cardiovascular, ECV) siguen siendo la causa más común de muerte en los países industrializados (102) y en Europa, lo que representa más de 4,3 millones de muertes cada año (127). Las enfermedades cardiovasculares están progresivamente en expansión, estimándose actualmente que el número de muertes proyectadas en 2030 será de 23,6 millones (34,8%) de la población mundial y 4,7 millones de la población europea (55). Los resultados del proyecto MÓNICA de la Organización Mundial de la Salud (OMS) mostraron que la incidencia de eventos coronarios se incrementó en un 5% durante el período 1990-2000, estimándose un aumento del 25% en 2030. Además, la ECV es una de las causas más comunes de discapacidad a largo plazo (127).

En 2006, en España se producían más de 125.000 muertes y más de 5 millones de estancias hospitalarias por enfermedades cardiovasculares al año, siendo la primera causa de hospitalización y muerte en la población española (137). Según el Instituto Nacional de Estadística, en el año 2013, las ECV se mantuvieron como primera causa de muerte (tasa de 252,1 fallecidos por cada 100.000 habitantes); y por sexo, fueron la primera causa en mujeres y la segunda en hombres (por detrás de los tumores); en

2014 las muertes por ECVA representaron el 29,66% de los fallecimientos (<http://www.ine.es/>).

De entre las distintas ECV, la de mayor prevalencia fue la enfermedad isquémica del corazón, seguida de la enfermedad cerebrovascular y de la insuficiencia cardíaca (ver Imagen 5) (137).

En los últimos 40 años, la tendencia temporal en mortalidad por ECV en España ajustada por la edad se encuentra en descenso. Por el contrario, las tasas de morbilidad hospitalaria por ECV casi se han triplicado durante ese periodo, aunque mostraron una disminución entre 2003 y 2012 (138).

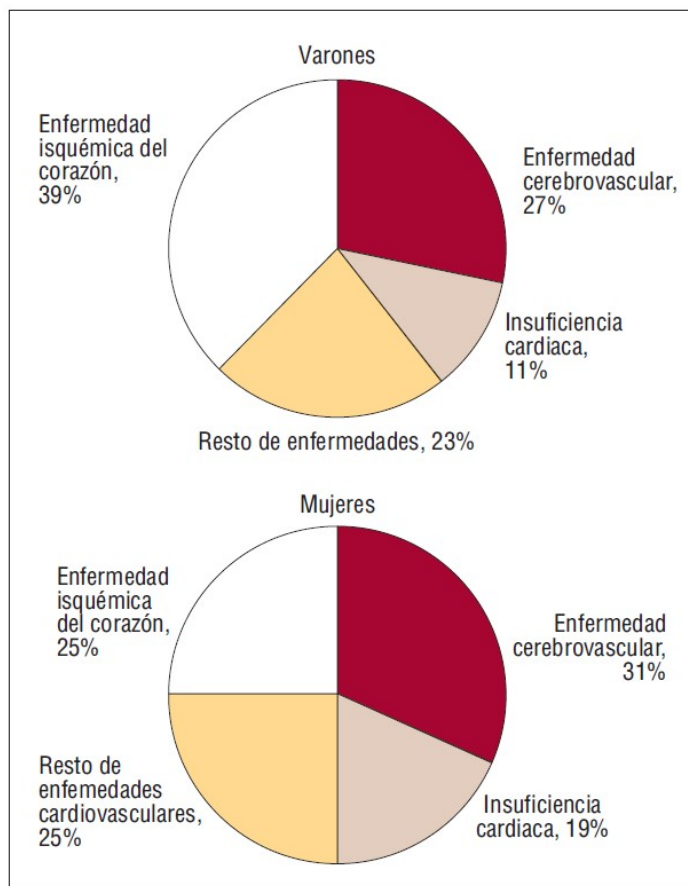


Imagen 5. Mortalidad proporcional por ECV en varones y mujeres en España (137)

El coste de la ECV en la Unión Europea (UE) representó un poco menos de 192 mil millones de euros en 2006, de los cuales casi 110 mil millones eran costes sanitarios y 82 mil millones eran por la pérdida de productividad. Los costes directos de salud por residente en la UE fueron de 223 euros por al año (139).

1.2.1.2 RIESGO de ECVA

A continuación se presentan brevemente los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y los algoritmos o sistemas de cálculo del riesgo.

1.1.2.2a Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)

La mayoría de las personas en la población general tienen uno o más factores de riesgo de ECVA (140). La importancia de dichos factores queda de manifiesto cuando se ha demostrado que la mejora de 9 factores potencialmente modificables puede resultar en una reducción del 90% del riesgo de sufrir un primer infarto agudo de miocardio (141). Además, la ECV y sus factores de riesgo influyen en la calidad de vida relacionada con la salud (13).

La enfermedad coronaria es la causa más común de enfermedad cardiovascular (142). La aterosclerosis está considerada como la causa más frecuente de enfermedad coronaria. Estudios epidemiológicos, clínicos, genéticos y experimentales indican que niveles elevados de colesterol en suero se asocian con aterosclerosis y con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria (143). El descenso de los niveles de colesterol sérico resulta en una disminución de la morbilidad y de la mortalidad. Amplios estudios de prevención primaria y secundaria han mostrado reducciones marcadas en los eventos coronarios, mortalidad total y mortalidad por enfermedad coronaria como consecuencia de una disminución a largo plazo de las concentraciones en suero de colesterol total y de cLDL mediante el uso de terapia farmacológica a base de estatinas (inhibidoras de la síntesis del colesterol) (143).

Se consideran FRCV todos aquellos factores cuya existencia se asocia a una mayor frecuencia de aparición de un suceso cardiovascular. A partir de estudios observacionales y experimentales se han identificado numerosos FRCV conductuales, ambientales, nutricionales, fisiológicos y psicosociales. Cualquier marco explicativo para los cambios en el tiempo en la incidencia de ECV y muerte debe tener en cuenta tanto factores causales o directos, como factores *proxy* que influyen en los factores directos. Así, las influencias causales pueden ser a lo largo de un continuo, desde factores directos (generalmente fisiológicos) hasta factores más indirectos (como cambios

sociales o económicos a gran escala que pueden establecer cambios en el comportamiento) (144). Los atributos intermedios (p.e. la presión arterial o los lípidos en suero) pueden entenderse pues como el resultado del comportamiento individual y de factores a nivel social.



Entre los principales factores de riesgo reconocidos se encuentran:

- No modificables
 - Sexo
 - Edad
 - Antecedentes familiares de ECV (145)
- Modificables
 - Hipertensión
 - Hiperlipidemia (hipercolesterolemia)
 - Resistencia a la insulina, diabetes
 - Sobrepeso/obesidad
 - Consumo tabáquico
 - Marcadores inflamatorios
 - Marcadores hemostáticos

Sin embargo hay autores que consideran que la condición física cardiorrespiratoria (146) también es un indicador de riesgo de ECV. Así, Wickramasinghe *et al.*, indican que la condición física representa una covariable adicional en la predicción de riesgo de mortalidad cardiovascular a 30 años (147). Y, dentro del estilo de vida, el consumo de alcohol, el tabaco, la dieta y el sedentarismo también son indicadores de riesgo (53). En este sentido Florido *et al.*, mostraron que la actividad física se halla asociada con un menor riesgo de ECVA entre individuos con y sin antecedentes de enfermedad cardíaca coronaria (148).

En cualquier caso, existe la cuestión sobre el tiempo que debe transcurrir entre la modificación de un FRCV y los cambios en la prevalencia de ECV (ver Tabla 5).

Tabla 5. Características de importantes factores de riesgo cardiovascular parcialmente responsables de la mortalidad por ECV.

Factor de riesgo	Tipo	Respuesta temporal
Fumar	Comportamiento	Evidencia de que después de dejar de fumar el riesgo empieza a caer inmediatamente y alcanza el de los no fumadores al cabo de 5-10 años (EOs).
Alcohol	Comportamiento	Poca evidencia, con la excepción de Rusia y otros países comunistas anteriores, que sugiere cambios abruptos en la mortalidad por ECV (EOs). Los cambios podrían deberse a muertes cardíacas repentinas erróneamente clasificadas como enfermedad isquémica cardíaca.
Adiposidad	Atributo intermedio. Los mediadores incluyen la presión arterial, los lípidos, la inflamación y la glucemia y la diabetes	Evidencia limitada sobre que el control del peso (acompañado de cambios más amplios en el estilo de vida) reduce el riesgo de diabetes a los pocos años en personas con tolerancia a la glucosa alterada, pero no hay evidencia sólida sobre la respuesta temporal de las ECV
Presión sanguínea	Atributo intermedio con efecto directo	Evidencia sobre que la disminución de la presión sanguínea conlleva una reducción inmediata en el riesgo de CI e ictus (ECAs).
Colesterol sérico	Atributo intermedio con efecto directo	Evidencia conforme la disminución del colesterol en suero da lugar a una disminución del riesgo de CI inmediata, con una reversibilidad del riesgo casi completa a los 5 años (ECAs).
Glucemia y diabetes	Atributo intermedio con efecto directo	Poca evidencia sobre la respuesta temporal de las ECV al control o aumento de la glucemia, porque la mayoría de los ensayos se han centrado en la reducción de la intensidad de la glucosa y han tenido una duración corta
Dieta y nutrición	Comportamiento. Los mediadores potencia-les incluyen IMC, presión arterial, lípidos, inflama-ción y oxidación	Alguna evidencia respecto a que los cambios en la ingesta de sal o el tipo de grasas/aceites pueden dar lugar a cambios en los mediadores de riesgo de ECV, con disminuciones que comienzan inmediatamente. Se desconoce cuánto tiempo debe pasar antes de que se alcancen los beneficios completos debido a la duración limitada de los ensayos (ECAs).

CI: cardiopatía isquémica; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados, ECV: enfermedad cardiovascular, EOs: estudios observacionales; IMC: índice de masa corporal
(Adaptado de Ezzati et al.(144))

La hipercolesterolemia familiar y el riesgo de ECV

La hipercolesterolemia es la dislipemia más frecuente e importante por su trascendencia etiopatogénica en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El riesgo de cardiopatía isquémica en relación con la hipercolesterolemia es gradual, existiendo una relación causal continua e independiente entre la hipercolesterolemia y la aparición de cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, reinfarto, ictus y mortalidad por ECV (149)(150). No obstante, la hiperlipidemia y, en concreto, la hipercolesterolemia, se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular con los que tiene un efecto sinérgico, siendo necesario un abordaje integral que tenga en cuenta, además de las cifras de lípidos, los otros FRCV.

En los pacientes con HF la prevalencia de ECV es 8,5 veces superior a la de sus familiares no afectados (151); niveles elevados de cLDL ocasionan ECVA prematura (13). Sin embargo, se ha observado que el tipo de mutación del rLDL sólo contribuye de forma parcial a la variación de niveles de cLDL y a la prevalencia de ECV en pacientes con HF (151). Ello sugiere que deben existir factores de riesgo adicionales que expliquen las diferencias observadas en el riesgo de ECV. Dichos factores actúan en conjunto con la hipercolesterolemia, aumentando la ocurrencia de sucesos CV en los pacientes con HF.

En la hipercolesterolemia familiar son importantes FRCV: el género masculino, el fumar o haber fumado, la hipertensión, la diabetes, el cHDL y los niveles de lipoproteína(a) (54). En este sentido, se ha mostrado que el riesgo de ECV en pacientes con Ip(a) > 50 mg/dl era superior al de individuos portadores de la misma mutación del *RDL* pero con niveles inferiores de esta lipoproteína (152). La importancia de niveles bajos de cHDL también fue destacada por de Sauvage Nolting *et al.*, (153) al estudiar la prevalencia de FRCV en una cohorte de pacientes con HF. Sin embargo, en este estudio el análisis univariante mostró una asociación significativa entre edad, hipertensión, diabetes, IMC, triglicéridos y bajos niveles de cHDL, y el desarrollo de ECV; y dicha asociación se mantuvo significativa en el análisis multivariante para todos estos factores de riesgo, excepto para los triglicéridos y la diabetes.

En el estudio de Alonso *et al.* (43), la edad y el ratio CT/cHDL también fueron hallados FRCV en una cohorte de HFhe. Asimismo, la existencia de xantomas tendinosos también se ha mostrado asociada a un riesgo superior de ECV en pacientes con HFhe (56).

El estudio de Allard *et al.* (154), añade los antecedentes familiares de ECV como factor de riesgo en los pacientes con HF. No obstante distingue que los antecedentes familiares y los niveles bajos de cHDL son factores significativos en el caso de los hombres, mientras que el fumar y niveles aumentados de Ip(a) son significativos en mujeres; siendo la diabetes un factor significativo en ambos sexos. En cambio, no observa diferencias en los FRCV entre grupos étnicos.

Estudios que han utilizado la angiografía coronaria han mostrado, además, que reducir los niveles de colesterol en suero retarda la progresión de las lesiones ateroscleróticas y conduce a su regresión tanto en pacientes con niveles elevados de Apo B como en pacientes con ECC (143).

1.1.2.2b Algoritmos de riesgo

Mientras que los pacientes con ECV establecida se hallan a un elevado riesgo total de sufrir otro evento cardiovascular (155), se han desarrollado varios modelos para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos asintomáticos. Dicha estimación permite al clínico definir los objetivos del tratamiento preventivo de forma individualizada (156).

Existen diversos algoritmos (157)(158)(159),(160) para el cálculo del riesgo individual (ver Tabla 6). Las principales diferencias existentes entre ellos están en: las variables que utilizan para la estimación del riesgo, en el suceso "final" (mortalidad, suceso CV grave, o conjunto de sucesos cardiovasculares), y en el tiempo de estimación (10 años frente a toda la vida).

Tabla 6. Sistemas de cálculo del riesgo

Risc score			
Study Group	Study and Region	Data Source	Publication year
Framingham ECC	Framingham MA, USA	EAF, EAM	1998
ATP III	Framingham MA, USA	EAF, EAM	2001
Framingham Global	Framingham MA, USA	EAF, EAM	2008
PROCAM	Muenster, Germany	EM	2002
QRISK	QRESEARCH, United Kingdom	EF, EM	2007
Reynolds (hombres)	Phys Health Study USA	EAF	2008
Reynolds (mujeres)	Women's Health Study USA	EAM	2007
EURO-SCORE	12 cohorts Europe	EF, EM	2003
Pooled Cohort	CARDIA, Framingham, ARIC, CHS, USA	EAF, EAM AAF, AAM	2014
AAF African American females; AAM, African American males; EF, European females; EM, European males; EAF, European American females; EAM, European American males. (Adaptado de Goff et al., (159))			

La mayor parte de los índices incluyen como variables o factores de riesgo en la ecuación: la edad, el sexo, la presión arterial, el hábito tabáquico, la diabetes mellitus y los valores lipídicos (160). No obstante, recientemente se han incluido en algunos

algoritmos otros factores de riesgo adicionales (ver Tabla 7), como son el uso de terapia antihipertensiva, la proteína C reactiva, los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (antes de los 55 años en hombres y de los 65 años en mujeres (161), la privación social y la hemoglobina A1c (160).

Tabla 7. Factores de riesgo y covariables de los sistemas de puntuación del riesgo (Goff et al., (159))

Risk Score	Risk Factors/Covariates Included														
	Age	Sex	TC	cLDL	cHDL	CRP	SBP	BP Rx	DM	HbA1c*	SS	Family Hx CVD [†]	BMI	Social	Region
Framingham CHD	x	x	x	x	X		x		x		x				
ATP III	x	x	x		X		x	x			x				
Framingham Global	x	x	x		X		x	x	x		x				
PROCAM	x			x	X		x		x		x	x			
QRISK	x	x	x		X		x	x			x	x	x	x [‡]	x
Reynolds Men	x		x		X	x	x				x	x			
Reynolds Women	x		x		X	x	x			x	x	x			
EURO-SCORE	x	x	x		X		x				x				x
Pooled Cohort	x	x	x		X		x	x	x		x				
* Only among those with diabetes † Definitions of a positive family history vary ‡ Measure of social deprivation BP, blood pressure; CRP, C-reactive protein; CVD: cardiovascular disease; DM: diabetes mellitus; HbA1c, hemoglobin A1c; cHDL: high density lipoprotein cholesterol Hx, history; LDL-: low density lipoprotein cholesterol; SBP: systolic blood pressure; SS: smoking status, TC: total cholesterol. . (Adaptado de Goff et al.(159))															

Sin embargo, una de las limitaciones de estos sistemas de cálculo es su baja sensibilidad, por lo que en los últimos años se ha propuesto la incorporación de nuevos marcadores que mejoren la capacidad predictiva de los algoritmos clásicos. Entre estos marcadores están los procedentes de pruebas no invasivas, indicadoras de la aterosclerosis subclínica, como son: el índice tobillo-brazo (ABI), la calcificación de la arteria coronaria, el grosor de la íntima-media de la arteria carótida (cIMT) y la prueba electrocardiográfica de esfuerzo.

El índice tobillo-brazo (ABI) es el cociente entre la presión sistólica del tobillo y la del brazo. Es un indicador de enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores; la cual es, inequívocamente, debida a aterosclerosis. Un índice bajo puede implicar un riesgo doble de mortalidad por todas las causas, mortalidad CV y riesgo de ECV (162)(163).

El estado de calcificación de la arteria coronaria se puede cuantificar de forma no invasiva mediante tomografía computerizada. Es un factor de riesgo específico, pues es una manera directa de determinar el grado de aterosclerosis coronaria. Así, se ha mostrado una asociación sólida entre el grado de calcificación y la ocurrencia de un episodio de arteriopatía coronaria (163), habiéndose observado que mejora la capacidad de discriminación del sistema de cálculo del riesgo *Pooled Cohort Equation*.

El grosor de la capa íntima-media de la carótida también se halla asociado a la presencia de aterosclerosis coronaria, sin embargo, su medición presenta una gran variabilidad interobservador.

Un electrocardiograma anómalo durante una prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria también se asocia con un elevado riesgo de infarto de miocardio y de muerte súbita. La prueba de esfuerzo proporciona, además de los cambios en el segmento ST del electrocardiograma, información sobre la capacidad de ejercicio, la capacidad de recuperación de la frecuencia cardíaca, la presencia/ausencia de arritmias y las respuestas hemodinámicas. Así, presenta un valor diagnóstico y pronóstico muy importantes, especialmente en los grupos de alto riesgo (164).

Añadir que también se ha propuesto utilizar el índice de masa corporal (IMC) como factor sustituto del colesterol total y del cHDL en los casos donde no se dispone de pruebas de laboratorio, habiéndose mostrado una capacidad discriminativa de estimación del riesgo de ECV de precisión similar (165). Muchas de estas pruebas no invasivas se presentan como un medio potencial para mejorar y tal vez simplificar la estimación del riesgo cardiovascular en sujetos asintomáticos. Sin embargo, todavía existe controversia en relación con la detección de la ECV subyacente (160).

Los distintos algoritmos para estimar el riesgo también difieren en el suceso "final", es decir, unos estiman el riesgo de muerte, otros el riesgo de infarto de miocardio, otros el de enfermedad cerebrovascular, y algunos tienen en cuenta los distintos sucesos cardiovasculares graves (mencionados anteriormente) y los menos severos (como la

angina de pecho, la insuficiencia cardíaca, la claudicación y la revascularización) y de más difícil identificación (ver Tabla 8). El hecho de considerar el conjunto de sucesos de ECVA se cree que posibilita una actuación más temprana, pues muchos episodios leves anteceden a los episodios graves.

Tabla 8. Sucesos cardiovasculares “finales” de riesgo

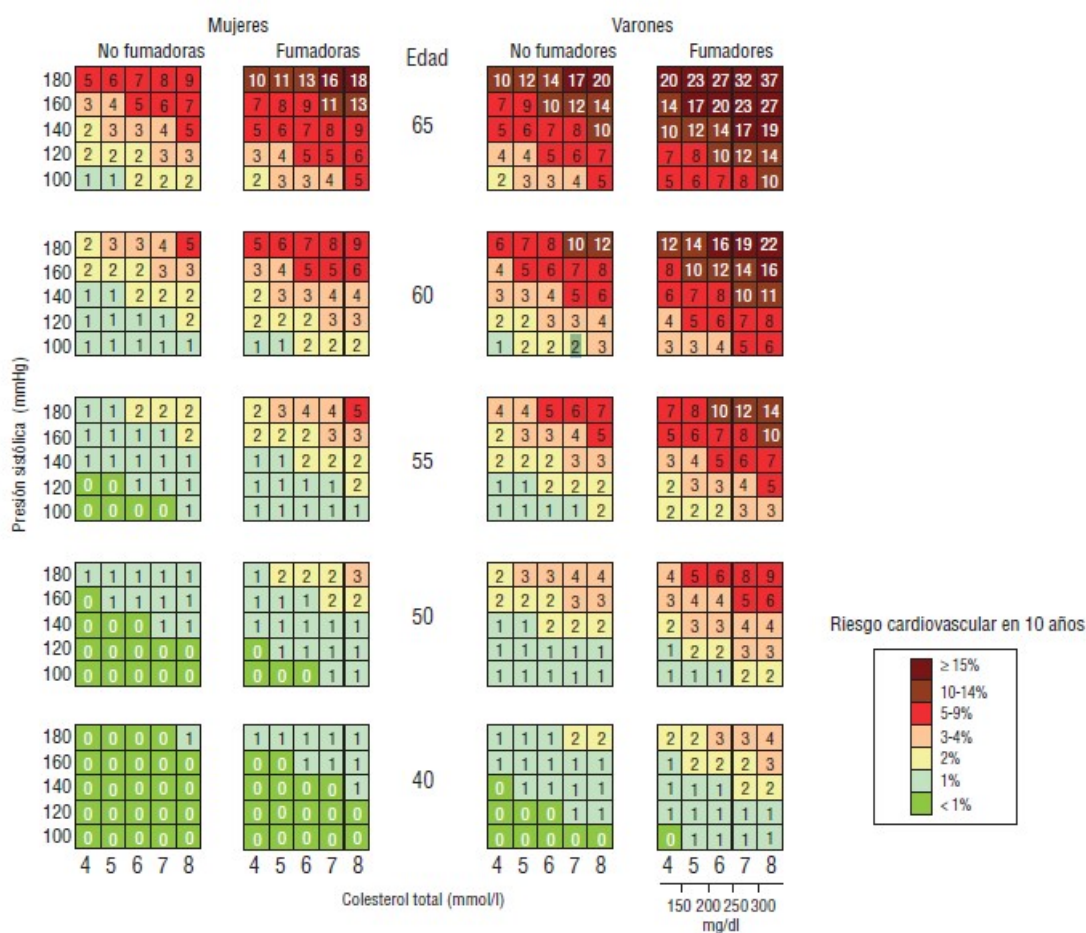
Risk Score	Cardiovascular Disease Events								
				Hard CVD including cardiac failure					
				Hard ASCVD					
				Hard CHD					
		Total CHD							
		Total CHD including revascularization							
	Study Group	Coronary Revasc	Angina Pectoris	Unstable Angina	Myocardial Infarct	CHD Death	Stroke	Stroke Death	Cardiac Failure
Framingham CHD		x	x	X	x				
ATP III				X	x				
Framingham Global				X	x	x	x	x	
PROCAM				X	x				
QRISK	x	x	x	X	x	x	x		x
Reynolds Men	x			X	x	x	x		
Reynolds Women	x			X	x	x	x		
EURO-SCORE					x		x		
Pooled Cohort				X	x	x	x		

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; Revasc, revascularization; and TIA, transient ischemic attack. (Adaptado de Goff et al.(159))

Actualmente, también se debate si la estimación del riesgo debe ser a 10 años, a los 30 o a lo largo de toda la vida. En este sentido, el riesgo a 10 años es especialmente importante para definir estrategias preventivas a nivel individual, mientras que el riesgo a lo largo de toda la vida es útil, principalmente para diseñar e implementar estrategias preventivas a nivel poblacional.

En España existen diferentes sistemas de cálculo adaptados y desarrollados: SCORE calibrado para la población española (166), REGICOR, FRESCO y ERICE. En la mayoría de comunidades autónomas se utiliza SCORE (ver Tabla 9), pero en otras se utiliza la función REGICOR (utilizado en Cataluña) e incluso el Framingham original (138).

Tabla 9. Tabla SCORE calibrada para España del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, para valores específicos de presión arterial sistólica y colesterol total, según hábito tabáquico, sexo y edad (Sans, et al. (166))



1.1.2.2c Prevención de los FRCV

La prevención de la ECV se define como un conjunto de acciones coordinadas dirigidas a la población o a la persona con el fin de eliminar o minimizar el impacto de la ECV y las discapacidades asociadas (138).

Las directrices del Programa de Educación sobre Colesterol de los Estados Unidos define como óptimos unos niveles plasmáticos de cLDL < 100mg/dL (2,6 mmol/l)(156). Pese a la disponibilidad de potentes fármacos para disminuir el colesterol, la mayoría de las personas no alcanzan los niveles de cLDL deseados (143). Es por ello que el abordaje debe ser más amplio que el puramente farmacológico.

Las tres sociedades de medicina cardiovascular europeas más importantes (*European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society y European Society of Hypertension*) recomiendan un cambio de estilo de vida como estrategia terapéutica en prevención primaria para reducir el riesgo de cardiopatía coronaria (167). Así, se estima que la eliminación de conductas de riesgo podría evitar hasta un 80% de la ECV y un 40% de los cánceres (138).

Actualmente es ampliamente aceptado que una estrategia para las personas con alto riesgo debe complementarse con medidas de salud pública para reducir los niveles de los FRCV en la población y la nueva aparición de enfermedades cardiovasculares. Es importante destacar que la implementación de una estrategia de "alto riesgo" por sí sola es improbable que reduzca la prevalencia general de ECV debido a que la población de "menor riesgo", por ser más numerosa, comprendería la mayoría de los eventos. Por lo tanto, a nivel global, es importante implementar tanto la prevención de "alto riesgo" como los enfoques basados en la población(160). En este sentido, se distinguen tres estrategias para la prevención de las enfermedades cardiovasculares: población (primaria), de alto riesgo (primaria), y prevención secundaria (127). La estrategia poblacional en particular es fundamental para la reducción de la incidencia global de las enfermedades cardiovasculares. Esto se hace a través de cambios en el estilo de vida y ambientales que afectan a toda la población sin que necesariamente se requiera un examen médico. En este punto, es importante señalar que en España, el control poblacional de los principales FRCV es todavía muy bajo: 22,7% para la hipertensión arterial y 13,2% para el colesterol (138).

Así, las directrices europeas (incluye a 10 sociedades profesionales europeas) sobre la prevención de ECV marcan una serie de objetivos a alcanzar o recomendaciones (102)(161), tal y como se muestra en la siguiente tabla (ver Tabla 10):

Tabla 10. Factores de riesgo y niveles marcados como objetivo a alcanzar en la prevención de ECV

Fumar	Ninguna exposición al tabaco de ninguna forma
Dieta	Baja en grasas saturadas, con un enfoque en productos integrales (grano entero), verduras, frutas y pescado
Actividad física	Al menos 150 minutos a la semana de actividad física aeróbica moderada (30 minutos/día, 5 días/semana) o 75 minutos a la semana de actividad física aeróbica vigorosa (15 minutos/día, 5 días/semana) o una combinación de los mismos.
Peso corporal	IMC: 20-25 kg/m ² . Perímetro de la cintura: < 94 cm (hombres) o <80 cm (mujeres).
Presión arterial	<140/90 mmHg ^a
Lípidos ^b	
cLDL es el objetivo principal	Riesgo muy alto: <1,8 mmol/l (<70 mg/dl), o una reducción de al menos el 50% si los valores basales están entre 1,8 y 3,5 mmol/l (70 y 135 mg/dl) ^d Riesgo alto: <2,6 mmol/l (<100 mg/dl), o una reducción de al menos el 50% si los valores basales están entre 2,6 y 5,1 mmol/l (100 y 200 mg/dl) Riesgo bajo a moderado: <3,0 mmol/l (<115 mg/dl).
cHDL	Ningún objetivo pero >1.0 mmol/l (> 40mg/dl) en hombres y >1,2 mmol/l (> 45 mg/dl) en las mujeres indican un menor riesgo.
Triglicéridos	Ningún objetivo pero <1,7 mmol/l (<150 mg/dl) indica menor riesgo y niveles más altos indican la necesidad de buscar otros factores de riesgo
Diabetes	HbA1c <7% (<53 mmol/mol)

IMC = índice de masa corporal; HbA1c = hemoglobina glicosilada; cHDL = colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; cLDL = colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad.

^a Una presión sanguínea <140/90 mmHg es el objetivo general. El objetivo puede ser mayor en ancianos débiles, o menor en pacientes con diabetes mellitus y en algunos pacientes de riesgo (muy) alto sin diabetes que puedan tolerar múltiples fármacos antihipertensivos.

^b El no-cHDL es un objetivo alternativo razonable y práctico porque no requiere estar en ayunas. Se recomienda como objetivos secundarios de no-cHDL para individuos con riesgo muy alto, alto y bajo-moderado de <2,6, <3,3 y <3,8 mmol/l (<100, <130 y <145 mg/dl), respectivamente..

^c Se manifestó que los médicos de atención primaria podrían preferir un objetivo general único de cLDL de 2,6 mmol/l (100 mg/dL). Este enfoque podría ser útil en algunos contextos, sin embargo el uso de tres valores (objetivos) ajustados al nivel de riesgo tiene mayor soporte científico.

^d Esta es la recomendación general para aquellos individuos con riesgo muy alto. Conviene señalar que para los pacientes con hepatopatía crónica la evidencia es menos sólida.

El estilo de vida sedentario está considerado como uno de los principales factores de riesgo de ECV, aunque no aparece como variable en los sistemas de estimación del riesgo. Por el contrario, la actividad física (AF) se contempla en las distintas recomendaciones sobre prevención primaria y secundaria, siendo considerada un componente esencial de las mismas (102). Las personas de cualquier edad y condición que practican actividad física regularmente tienen menor riesgo de complicaciones y de mortalidad cardiovascular. Este efecto es debido a la influencia favorable del ejercicio habitual sobre muchos FRCV (HTA, lipoproteínas aterógenas, peso y diabetes) y a la mejora de la capacidad física y la salud mental (138)(168).

Así, en la actualidad a través de normativas de salud globales se promueve la actividad física y los hábitos de vida saludables. Las políticas y la práctica sanitaria han establecido la importancia de informar al público sobre los beneficios de la AF. No obstante, aún quedan preguntas acerca de los requisitos primarios y secundarios que se necesitan para reducir el riesgo cardiovascular, y sobre las diferencias en las recomendaciones entre AF y ejercicio en el contexto de la prevención primaria y secundaria. La contribución específica de los distintos niveles de condición física (*fitness*) y el impacto de aumentar o disminuir dichos niveles, hasta la fecha no ha sido clarificada por ninguna directriz europea (127).

1.2 ACTIVIDAD FÍSICA

El papel de la actividad física (AF) regular en el mantenimiento de la salud cardiovascular ha sido ampliamente documentado (127), siendo un componente esencial tanto en la prevención primaria como secundaria (102). Sin embargo, sus efectos beneficiosos dependen de las características y modalidades de la AF practicada. Así, con el fin de determinar el conocimiento actual, se considera necesario previamente proporcionar algunas definiciones básicas y descripciones relacionadas con la AF, la condición física (CF) y el ejercicio físico (EF).

La actividad física (*physical activity*)¹ se refiere a cualquier movimiento corporal producido por la musculatura esquelética que deriva en un gasto de energía por encima del nivel del metabolismo basal (169),(170). En consecuencia, la intensidad de una determinada actividad física queda reflejada en el gasto energético que conlleva (171)(172). Por el contrario, el sedentarismo es la antítesis de la AF y el ejercicio, y se halla fuertemente asociado con la aparición de enfermedades cardiovasculares.

La condición física (*physical fitness*) relacionada con la salud identifica el grado en que un individuo posee las características y habilidades asociadas con un riesgo bajo de desarrollar enfermedades o condiciones hipocinéticas. La *American Academy of Physical Education* adoptó la siguiente definición: "condición física es la capacidad de llevar a cabo las tareas diarias con vigor y precaución, sin fatiga excesiva y con suficiente energía para dedicarse a actividades de ocio y para satisfacer las elevadas demandas físicas promedio encontradas en situaciones de emergencia" (173). A menudo se distingue entre un componente orgánico y uno motor. El componente orgánico se ha definido como la capacidad para adaptarse y recuperarse de un ejercicio extenuante, y se relaciona con la producción de energía y con el rendimiento en la realización de trabajo. El componente motor se refiere al desarrollo y ejecución de habilidades motoras gruesas. Fue en los años 80 que se introdujo la diferenciación entre condición física relacionada con la salud, y condición física relacionada con el rendimiento (173)(174). Y más recientemente, Bouchard y Shepard (170), teniendo en cuenta los avances en el conocimiento científico y clínico, describieron cinco

¹ En distintos puntos del documento se indica también la terminología en inglés dado que no existe un consenso único en la traducción del concepto.

componentes de la condición física relacionada con la salud: el morfológico (masa corporal en relación a la estatura, composición corporal, distribución de la grasa corporal subcutánea, grasa visceral abdominal, densidad ósea y flexibilidad), el muscular (fuerza explosiva o potencia, fuerza isométrica, resistencia muscular), el motor (agilidad, equilibrio, coordinación y velocidad del movimiento), el cardiorrespiratorio (capacidad de resistencia o capacidad al ejercicio submáxima, potencia aeróbica máxima, función cardíaca, función pulmonar y presión sanguínea) y el metabólico (tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina, metabolismo lipídico y de lipoproteínas, y características de la oxidación de sustratos). En este documento, el término CF se refiere principalmente al componente cardiorrespiratorio y, especialmente a la capacidad de resistencia aeróbica, medida por el consumo de oxígeno pico ($VO_{2\text{ pico}}$). La condición física cardiorespiratoria (*cardio-respiratory fitness*) está relacionada con la capacidad de realizar ejercicio de intensidad moderada a alta, que implica a grandes músculos en actividades dinámicas y durante un periodo de tiempo prolongado (175). La realización de dichos ejercicios depende pues del estado funcional de los sistemas cardiovascular, respiratorio y muscular.

La investigación sugiere que cuanto más alto es el nivel de condición física en el campo de la resistencia aeróbica, menos probable es que un individuo sufra una muerte prematura por sucesos cardiovasculares (176)(177)(178).

El ejercicio físico (*exercise or exercise training*) es considerado una subcategoría de la actividad física, siendo el ejercicio o el entrenamiento con ejercicios, por definición, aquella AF planeada, estructurada, repetitiva e intencional; en el sentido de que su objetivo es la mejora o mantenimiento de uno o más componentes de la condición física (169). Aunque actividad física y ejercicio se usan a veces indistintamente, es importante diferenciarlos.

1.2.1. MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y LA CONDICIÓN FÍSICA

En general, la evidencia existente indica que la AF proporciona protección frente al desarrollo de enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo. Además, se ha observado que la inclusión del nivel de AF mejora la capacidad de los algoritmos existentes a la hora de predecir el riesgo en pacientes con ECV (129). Asimismo, la condición física cardiorrespiratoria (CFCR) está reconocida como un importante factor

predictor de riesgo de mortalidad y morbilidad CV y de mortalidad por cualquier causa (178).

Con el fin de analizar los efectos o respuesta del organismo frente a la actividad física y su dependencia en la dosis (o volumen) e intensidad de la misma, es preciso poder estimar tanto la actividad física realizada como el nivel de condición física del individuo.

1.2.1.1 DOSIS DE EJERCICIO FÍSICO

La actividad física típicamente se cuantifica en términos de su frecuencia, tiempo, duración e intensidad. Se utilizan estas dimensiones para describir la dosis o volumen de AF o ejercicio que se necesita para exhibir determinadas respuestas fisiológicas y sus resultados sobre la salud.

La frecuencia se refiere al número de sesiones de actividad por día, semana o mes. El número de minutos de actividad en cada sesión se describe como el tiempo, mientras que el tiempo total de sesión de actividad o del programa AF se denomina duración.

La intensidad describe el gasto de energía asociado con cierta AF, y puede expresarse de maneras diferentes, en términos relativos o absolutos (127). La intensidad absoluta se refiere a la tasa de gasto de energía durante el ejercicio y se expresa, por lo general, en kcal/min o equivalentes metabólicos de la tarea (MET) (127)(179) (ver apartado 1.2.1.2, pag. 57). La intensidad relativa del ejercicio estima la intensidad en relación a la capacidad individual al ejercicio y, por tanto, está ajustada individualmente a la carga máxima (*power or load*) que una determinada persona puede realizar, expresándose pues como porcentaje de la misma.

Así, el volumen o dosis de actividad física se determina mediante el producto de la intensidad por la duración; ésta última es a su vez el producto del tiempo de cada sesión por la frecuencia de sesiones.

1.2.1.2 UNIDADES DE MEDIDA

El gasto energético asociado a la actividad física es una parte del gasto energético total (GET) del organismo. En personas adultas con buen estado nutricional el GET viene determinado por tres componentes principales: el gasto energético basal, el gasto energético asociado al metabolismo de los alimentos o efecto termogénico de los alimentos y el gasto energético asociado a la actividad física (180).

El gasto energético basal (GEB) se define como la energía consumida en reposo en cama por la mañana, en ayuno de 10 a 12 horas, y en condiciones ambientales confortables (temperatura, luz, ruido...). Este componente representa la energía requerida por el organismo para mantener la temperatura corporal y la contracción muscular involuntaria para llevar a cabo funciones como la circulación y la respiración; constituye aproximadamente el 60%-70% del GET. Incluye el gasto metabólico durmiendo y al despertar, siendo el GEB un 5% mayor que el gasto metabólico durmiendo (173). Su valor se ve modificado por distintos factores como la edad, el sexo y la composición corporal. En ocasiones, debido a la dificultad de lograr las condiciones óptimas para medir el GEB, se utiliza el gasto energético en reposo (GER), el cual difiere del GEB en no requerir una restricción de la ingesta de alimentos y de actividad física para su medición, siendo un 10-20% mayor que el GEB (181).

El efecto termogénico de los alimentos (ETA) se refiere a la cantidad de energía requerida para digerir, absorber, metabolizar y almacenar los nutrientes contenidos en los alimentos ingeridos. Contribuye aproximadamente en un 10% al GET, y se ve influido principalmente por la cantidad de macronutrientes presentes en el alimento consumido. Una mayor cantidad de alimento o un mayor contenido de macronutrientes (como las proteínas), implican un mayor ETA (182).

El gasto energético asociado a la actividad física (GAF) es el que presenta una mayor variación dentro del gasto energético total, y oscila entre un 20-30 % de la energía consumida (182). A más masa muscular implicada en la actividad física, mayor GAF. Su valor también se ve afectado por el peso corporal y por la eficiencia del movimiento del sujeto (173). Sin embargo, en individuos considerados como críticos y que se encuentran bajo sedación, este consumo es mínimo, representando sólo un 5-10% (180).

Hay muchos enfoques utilizados para expresar la AF y la intensidad del ejercicio o demanda, o para cuantificar el gasto energético. Sin embargo, en un nivel más pragmático, generalmente se utilizan dos enfoques tradicionales (127).

El primer término de cuantificación o aproximación es la unidad de equivalente metabólico (MET: *metabolic equivalent of task*), que expresa el gasto de energía en múltiplos del gasto energético en reposo. Un MET equivale a un consumo de 3,5 ml de oxígeno (O₂) por kilogramo de peso corporal, que es la cantidad de energía gastada durante 1 minuto de reposo sentado (183), o a 1kcal (4,2kJ) por kg y por hora en la población general. A modo de comparación, 3 MET equivalen al costo de una marcha

regular a velocidad normal (4 km/h). Existen diferentes compendios que detallan el coste en MET para la mayoría de las actividades físicas (184).

El segundo enfoque es el uso de kilocalorías (kcal), una aproximación más absoluta, en la que el coste energético se expresa como el rendimiento total de la energía para una determinada actividad, y está disponible en varios compendios (185). Ambos enfoques son útiles para determinar la carga total de trabajo y no deben ser vistos como mutuamente excluyentes, sino que en realidad son dos caras de la misma moneda: las kcal pueden estimarse a partir de: MET x tiempo (en horas) x peso corporal (en kg).

En cualquier caso, ambos enfoques nos dan una medida absoluta del gasto energético y de la intensidad de una determinada actividad o ejercicio físico. Sin embargo, dichos valores se ven afectados por la condición física del individuo. Así, una determinada intensidad absoluta de AF puede suponer una demanda distinta para el sistema cardiorrespiratorio según el nivel de condición física del individuo (186).

La condición física cardiorrespiratoria es un factor que determina la capacidad y tolerancia del individuo para realizar una determinada actividad física, siendo por tanto un indicador individual de la capacidad de ejercicio (187). La condición física cardiorrespiratoria, que permite estimar la intensidad relativa de la actividad en base a la tolerancia de cada persona, se valora principalmente mediante el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}). Dicho concepto data del año 1923, cuando Hill y Lupton demostraron que el consumo de oxígeno se incrementaba con la intensidad del ejercicio de forma lineal, hasta alcanzar una meseta (techo o límite superior) por encima de la cual, aumentos en la intensidad del ejercicio no producían incrementos adicionales en el consumo de O_2 en personas jóvenes sanas (156), y su valor se estabilizaba. Se expresa generalmente en mililitros de O_2 por kilogramo de peso y por minuto, o en equivalentes metabólicos (METs). Así, se ha observado que el consumo de oxígeno en reposo (aproximadamente 3,5 ml/kg/min o 1MET) puede llegar a incrementarse hasta 15 veces (30-50 ml/Kg/min) durante el ejercicio (188).

Sin embargo, en ciertos casos no se puede alcanzar dicho máximo por la aparición de síntomas limitantes durante la realización de la prueba de medición. Entonces se utiliza el valor mayor, hablándose entonces de consumo pico de oxígeno (VO_{2pico}). Así, el VO_{2pico} es el valor más alto obtenido durante el ejercicio y representa la tolerancia al

ejercicio de un individuo, mientras que el VO_{2max} representa el valor más alto fisiológicamente alcanzable (189).

El consumo máximo o pico de oxígeno ha demostrado ser un indicador reproducible de la tolerancia al ejercicio, además de proporcionar información adicional objetiva sobre el estado clínico del paciente y sobre los factores que limitan su capacidad al ejercicio (190)(191)(192). Así, valores de VO_{2max} inferiores al 80% del valor teórico predicho (según edad, sexo, peso y altura) se consideran reducidos; habiéndose observado una clara asociación inversa entre la CFCR y el riesgo de enfermedad cardiovascular (193).

Así, el consumo máximo de oxígeno es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular y de mortalidad (194). El valor pronóstico del $VO_{2\ pico}$ está bien establecido en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica (195,196), insuficiencia cardíaca crónica (197), hipertensión sistémica (198)(199) y pulmonar (200), y otras afecciones crónicas (201). En este sentido, el estudio de Paterson (202) identificó el consumo de oxígeno pico como la única variable, además de la edad y la comorbilidad, como factor predictivo de la dependencia futura en los ancianos. Además, el $VO_{2\ pico}$ es el estándar de oro para medir la progresión fisiológica después del entrenamiento con ejercicios en pacientes con afectación cardíaca (203) y ancianos sanos (192); habiéndose observado que el VO_{2pico} obtenido tras un programa de ejercicios es mejor predictor del riesgo que el obtenido antes de realizar dicho programa. Es por ello que diversos autores recomiendan la inclusión de la condición física cardiorrespiratoria como factor adicional a los factores de riesgo de ECV tradicionales para una mejor clasificación y estimación del riesgo acumulado de muerte por ECV a lo largo de la vida (146)(204). Sin embargo no se ha publicado ninguna directriz nacional que contemple la CFCR como factor de riesgo de ECV o su uso en la evaluación del mismo (193).

Aunque la forma más común de expresar la intensidad relativa de una determinada actividad o ejercicio es como porcentaje de la capacidad aeróbica máxima ($VO_{2máx}$) sobre la base de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar (179) (ver apartado 1.2.1.3ª, pag. 64), la intensidad también puede expresarse como porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima o FC_{max} (*maximal heart rate*), medida mediante una prueba de esfuerzo o estimada teóricamente mediante cálculo en base a la edad (205). Alternativamente, la intensidad del ejercicio puede expresarse como un porcentaje de la frecuencia cardíaca de reserva o FC_{res} (*heart rate reserve: HRR*), es decir, un

porcentaje de la diferencia entre la frecuencia cardiaca máxima y la de reposo (fórmula de Karvonen: $FC_{\text{entrenamiento}} = [FC_{\text{res}} \cdot \% \text{ intensidad objetivo}] + FC_{\text{reposo}}$)(206).

Adicionalmente, la intensidad relativa también puede monitorizarse fácilmente utilizando la escala de esfuerzo percibido, la regla de la respiración o prueba del habla y la concentración de lactato en sangre arterial (173,207)(208)(209)(210).

Sin embargo, además de poderse determinar la intensidad de la actividad física de forma cuantitativa, a nivel poblacional muchas veces se expresa de forma cualitativa, considerando tres categorías: intensidad baja o ligera, moderada y vigorosa. La intensidad moderada de AF se define generalmente como cualquier nivel de AF en el cual una persona experimenta un cierto aumento en la frecuencia respiratoria o del ritmo cardíaco y una tasa de esfuerzo percibido (RPE) de 11-14 en la escala de Borg. La persona debe ser capaz de mantener una conversación con comodidad durante la actividad (211). Se caracteriza típicamente como un gasto de energía de 3-6 MET, por ejemplo, caminar a paso ligero. La intensidad vigorosa es cualquier tipo de actividad que es lo suficientemente intensa como para representar un reto considerable para un individuo y provoca un aumento significativo del ritmo cardíaco, la frecuencia respiratoria y la sudoración. En términos de gasto de energía, es equivalente a cualquier actividad que represente más de 6 MET, por ejemplo, hacer footing. Las actividades correspondientes a menos de 3 MET se caracterizan como actividades ligeras, pero pueden, si la duración es suficientemente larga, contribuir a la salud (127).

La equivalencia entre las diferentes unidades que expresan el grado de intensidad, cualitativa y cuantitativamente, se ha establecido tal y como se muestra en la Tabla 11:

Tabla 11. Equivalencia entre las intensidades relativas de actividad física aeróbica

Intensidad	METs	%VO _{2max}	%FCR	%FC _{max}	RPE	Ejemplos
Intensidad baja, esfuerzo leve	2-4	28-39	30-39	45-54	10-11	Caminar lento, tareas de jardín ligeras
Intensidad moderada, esfuerzo moderado	4-6	40-59	40-59	55-69	12-13	Caminar ligero o rápido
Intensidad alta, esfuerzo vigoroso	6-8	60-79	60-84	70-89	14-16	Correr a velocidad moderada
Esfuerzo muy elevado	8-10	> 80	> 84	> 89	17-19	Correr rápido
Esfuerzo máximo	> 10	100	100	100	20	Esprint máximo

FC_{max}: frecuencia cardiaca máxima, FCR: frecuencia cardiaca de reserva, MET: equivalente metabólico, RPE: escala de esfuerzo percibido de Borg (6-20), VO_{2max}: consumo máximo de oxígeno. (Traducida de Vanhees et al., (127))

Por último, añadir que cuando se habla de entrenamiento de la fuerza, la carga o intensidad impuesta se suele expresar directamente (y no en base al consumo energético que representa). En estos casos se utiliza la unidad conocida como 1RM – una repetición máxima-, que corresponde a la carga máxima que un músculo o grupo muscular puede movilizar una única repetición. El consumo energético o de oxígeno asociado dependerá, por tanto, de la masa muscular implicada en el ejercicio.

1.2.1.3 SISTEMAS DE MEDIDA

La medición precisa de la AF y la CF es crucial con el fin de investigar su efecto e influencia sobre la salud y explorar su relación con las enfermedades cardio-metabólicas (127).

Dado que toda actividad física se asocia a un consumo energético determinado, el constructo fundamental para la evaluación de la AF es la cuantificación del gasto energético, por lo que es necesario conocer los distintos componentes cualitativos y cuantitativos del mismo (212). En 2012, Pettee-Gabriel *et al.* (213) introdujeron un marco para categorizar los componentes de la evaluación de la AF. Identificaron dos componentes:

- Un componente, como los tipos de AF y los comportamientos sedentarios que se pueden medir con auto-informes y herramientas de evaluación directa.
- Otro componente, como los atributos fisiológicos de la AF y los comportamientos sedentarios, que conllevan un gasto energético y un nivel de condición física.

Dado que la condición física cardiorrespiratoria puede modificarse mediante cambios en la AF diaria, en muchas ocasiones se la ha considerado como un sustituto de la AF habitual (177). El nivel de AF, incluyendo todos los rangos de actividad, parece ser el factor que más contribuye a la CFCR (214). Así, en adultos sanos sedentarios, el entrenamiento aeróbico durante 5 meses o más, con ejercicios de intensidad moderada a vigorosa, ha conllevado un incremento en el VO_{2max} del 15 al 25% (215)(216); y a la inversa, la inactividad en hombres jóvenes y sanos por encamamiento durante 3 semanas ha demostrado reducir el VO_{2max} en un 26% (193).

Sin embargo, distintos estudios han mostrado que la CFCR es más que un marcador del hábito de realizar AF (217), además de que la AF diaria queda mejor representada

por la CFCR que por los sistemas de auto-informe de la AF (218). Asimismo, se ha observado que la CF cardiorrespiratoria es un mejor predictor del riesgo de sufrir algún suceso cardiovascular que la AF (217)(219), y Williams (220) sugiere que ello no se explica exclusivamente por una mayor precisión de medida de la CF respecto a las mediciones subjetivas típicas de la AF. Así, la evaluación de la tolerancia al ejercicio se ha utilizado para establecer la relación entre CFCR, ECV y mortalidad por todas las causas (221). En esta línea, un metaanálisis realizado por Kodama *et al.* (178), mostró que el aumento del VO_{2max} en 1 MET se asociaba con una reducción del riesgo de muerte por cualquier causa y de enfermedad cardiovascular del 13% y del 15%, respectivamente.

Hay que tener presente que el nivel de CFCR de un individuo, además de depender de la AF que realiza, es el resultado de la continua interacción entre factores ambientales (como el hábito tabáquico), constitucionales (masa adiposa y masa magra) y genéticos (216). Una gran variedad de genes juegan un papel en la determinación del VO_{2max} de una persona y pueden explicar del 40 al 50% de la variación entre individuos en el cambio de VO_{2max} observado en respuesta a un entrenamiento de aeróbico de resistencia (222).

Por tanto, a pesar de lo anteriormente mencionado, y dado que la dosis de actividad se estima en muchos casos utilizando la intensidad relativa de la misma, generalmente no es posible diferenciar o aislar la actividad física de la condición física.

Los sistemas de evaluación para determinar la AF dependerán de si se busca una estimación cuantitativa o cualitativa (223), absoluta o relativa a la condición física del individuo, a nivel individual o a nivel poblacional. La precisión, validez, fiabilidad y rentabilidad de cada método han sido revisadas extensamente encontrándose una variabilidad considerablemente entre los sistemas (171)(224). Además, debe tenerse presente que la elección del método y los resultados esperados son influenciados por la edad, origen étnico, y la capacidad cognitiva de la población.

Así, las herramientas utilizadas para medir la AF y los comportamientos sedentarios varían en su nivel de simplicidad, precisión y en la información que proporcionan. A la hora de medir la actividad física hay que distinguir entre sistemas que valoran la AF como conducta (tipo, frecuencia, duración) y los sistemas que valoran el gasto

energético asociado a dicha AF; es decir, el gasto energético requerido para llevar a cabo la contracción de la musculatura esquelética implicada en una determinada AF (171). Aunque distintos factores pueden afectar el gasto energético (edad, peso, nivel de condición física,...), si se asume una eficiencia mecánica consante para una determinada actividad, entonces el gasto energético absoluto es generalmente constante para dicha actividad física específica (184). Hay que añadir que, dado que la evidencia sugiere que el gasto energético puede ser un mejor factor predictivo de los efectos relacionados con la salud que el tipo de AF (225)(226) muchos estudios extrapolan las medidas de AF a unidades de gasto energético antes de analizar sus posibles efectos sobre parámetros relacionados con la salud (171).

Un tipo de clasificación de las herramientas de medición de la AF es en sistemas de medición directa e indirecta, en sistemas de medición objetiva (dispositivos de control o detección de la actividad) y subjetiva (auto-informes) y en sistemas de laboratorio y de campo. Adicionalmente, se pueden distinguir los métodos de referencia, o estándar de oro, respecto a los cuales deben validarse el resto de métodos. En este sentido, a continuación se presentan distintos sistemas de medida clasificados en: métodos estándar o de referencia, métodos de campo y métodos de auto-informe o auto-reporte.

1.2.1.3a Sistemas de referencia

Dado que toda actividad física se traduce en un gasto energético, Vanhees *et al.* (173), indican que la calorimetría directa o indirecta y el método del agua doblemente marcada son los que presentan mayor validez y fiabilidad, y por tanto deben ser considerados como métodos de referencia para evaluar el consumo energético, tanto en individuos sanos como con enfermedad. Adicionalmente, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) es el estándar para determinar el consumo máximo de oxígeno y evaluar la condición física cardiorrespiratoria.

Calorimetría directa.- Es una técnica que mide los cambios en la temperatura del aire o del agua que circula a través de las paredes aisladas de una cámara de calorimetría mientras el sujeto está dentro. Los cambios presentados son el resultado del calor liberado por el sujeto al encontrarse en el interior de la cámara.

Calorimetría indirecta.- Es un método que permite estimar el gasto metabólico mediante la determinación del intercambio gaseoso, midiendo el consumo de oxígeno (VO_2) y la producción de dióxido de carbono (VCO_2). Existen dos tipos: la calorimetría indirecta circulatoria, que requiere de la determinación del oxígeno en sangre arterial y en sangre venosa mixta mediante la inserción de un catéter de Swan-Ganz; y la calorimetría indirecta ventilatoria -en circuitos abiertos (Deltatrac, MCOVX, bolsa Douglas) o cerrados (Body-Gem, MedGem)-, que implica al paciente el respirar aire a una concentración determinada, a través de una boquilla conectada a una mascarilla, tubo orotraqueal/traqueostomía o una caperuza, también llamada canopy, cerrando la nariz con una pinza. La más utilizada es la calorimetría indirecta ventilatoria, por ser menos invasiva (181).

Calorimetría mediante el método del agua doblemente marcada (*doubly labelled water method, DLWM*).- Es el patrón-oro para cuantificar la AF y para la validación de otros métodos de campo en la evaluación de la AF (227). Es un excelente método para medir el gasto energético total durante un periodo de 1 a 4 semanas cuando la persona se halla en entornos no controlados. Este método estima la cantidad de CO_2 producido y, con ello, la cantidad de O_2 consumido. El principio en que se basa este método es en que después de suministrar una dosis de agua marcada con isótopos estables de 2H y ^{18}O , el 2H se elimina como agua, mientras que el ^{18}O se elimina como agua y como dióxido de carbono (CO_2). La diferencia entre las dos tasas de eliminación es, por tanto, una medida de la producción de CO_2 . El deuterio (2H) se redistribuye y equilibra entre la reserva de agua del cuerpo, y el ^{18}O tanto en el agua como en el bicarbonato. La reserva de bicarbonato consiste en gran parte en dióxido de carbono disuelto en agua, que es un producto final del metabolismo y pasa mediante el flujo sanguíneo a los pulmones para su excreción. Las tasas constantes de eliminación de los dos isótopos del cuerpo se miden por análisis de espectrometría de masas de muestras de un fluido corporal: sangre, saliva u orina. El protocolo de muestreo más simple consiste en la toma de una muestra basal antes de beber el agua, una muestra inicial después de que el agua se haya equilibrado con el agua corporal, y una muestra final después de 1-4 semanas. La conversión de la producción de dióxido de carbono en gasto energético necesita información sobre el equivalente energético del CO_2 , que puede calcularse con información adicional sobre la mezcla de sustratos que se oxidan. Entonces, la actividad física se puede medir como el gasto de energía inducido por la

actividad $GAF = 0,9 \times GET - GEB$) o como índice de actividad física $IAF = GET/GEB$. Los cálculos asumen que el tercer componente del GET, el gasto de energía inducido por la dieta, es una fracción constante del 10% del GET en sujetos que consuman un promedio de dieta mixta que cumpla con los requerimientos de energía (228).

Sin embargo, el método del agua doblemente marcada necesita mucho tiempo y es muy costoso.

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) o ergoespirometría (*cardiopulmonary exercise test –CPET-, cardiopulmonary stress test o graded exercise testing –GXT- en la literatura*).- Esta prueba de laboratorio es el estándar de oro para medir el VO_{2max} y la FC_{max} , pudiendo proporcionar información importante sobre la patofisiología que limita la capacidad de ejercicio del individuo, estratificar el riesgo y ayudar a establecer protocolos de entrenamiento con ejercicios (229). La PECP es una prueba no invasiva que combina el estudio cardiovascular y respiratorio en respuesta al estímulo provocado por el ejercicio, a través de la medición del intercambio gaseoso, valores electrocardiográficos, de presión arterial y de frecuencia cardiaca. Así, proporciona una valoración global de la respuesta integrada al ejercicio que implica a los sistemas pulmonar, cardiovascular, hematopoyético, neuropsicológico y músculoesquelético (188)(230). A su vez, proporciona información sobre los factores centrales –que afectan la difusión de oxígeno desde el exterior a la sangre arterial y su transporte hasta el músculo esquelético- y periféricos –mecanismos celulares y moleculares de difusión del O_2 desde la sangre arterial a las mitocondrias de las células musculares para su consumo en el proceso de regeneración del ATP- en respuesta al ejercicio (231). Permite conocer la respuesta ante un ejercicio progresivo máximo o submáximo, habiéndose observado que el estado de salud y el pronóstico se estiman mejor con índices de tolerancia al ejercicio que mediante mediciones en reposo (188).

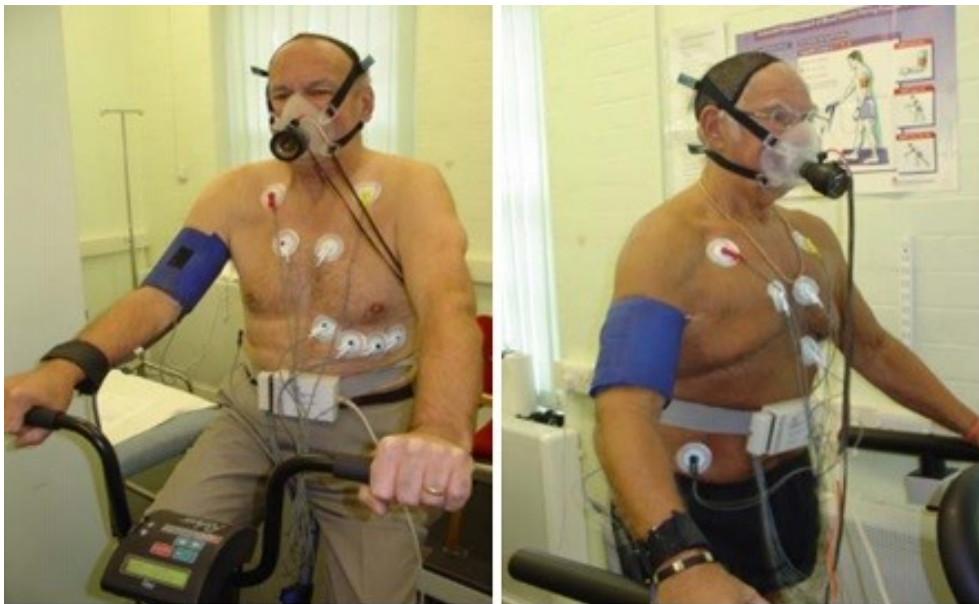
Los datos que pueden recogerse en una PECP se muestran en la siguiente Tabla 12:

Tabla 12. Variables que se pueden obtener en una prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Evaluación	Variables
Tolerancia al ejercicio	VO ₂ pico
Metabólica	VO ₂ , VCO ₂ , UA, RER
Cardiovascular	FC, FC _{res} , pulso de O ₂
Ventilatoria	VE, VT, FR
Intercambio gaseoso pulmonar	VE/VCO ₂ , VE/VO ₂ , Pet O ₂ , Pet CO ₂ ,
Carga	Δ VO ₂ / Δ WR
Síntomas	Dísnea, fatiga, dolor torácico, puntuación en la escala de Borg
Otros	PA, ECG, SpO ₂
Invasivo	Lactato, PaO ₂ , PaCo ₂ , VD/VT

ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardiaca; FC_{res}: frecuencia cardiaca de reserva; FR: frecuencia respiratoria; Pulso O₂: pulso de oxígeno u oxígeno consumido en un ciclo cardiaco ($\text{Pulso O}_2 = \text{VO}_2 / \text{FC}$), PA: presión arterial, Pet O₂ y Pet CO₂: presión parcial de O₂ y CO₂ al final de la espiración; RER: cociente respiratorio ($\text{RER} = \text{VCO}_2 / \text{VO}_2$); VO₂: consumo de oxígeno, VCO₂: producción de dióxido de carbono, VE: ventilación minuto, WR: carga de trabajo en vatios; UA: umbral anaeróbico; VE/VO₂: equivalente ventilatorio para el O₂, VE/VCO₂: equivalente ventilatorio para el CO₂ (Piepoli, et al. (188)).

En relación a la sensibilidad y reproducibilidad de las respuestas fisiológicas durante la PECP, éstas están limitadas por las características del sujeto y por el diseño del protocolo. Así, un estudio que examinó la influencia de la modalidad, condición física, enfermedad, entorno, frecuencia de muestreo de los gases, duración de la prueba e incrementos de la velocidad/dificultad en el VO_{2max}. Y, desde entonces, en un intento por estandarizar los protocolos, se utilizan principalmente dos modalidades: la cicloergometría en bicicleta estática y la marcha en tapiz rodante (232). Ambas han demostrado una relación congruente a la hora de determinar la capacidad al ejercicio (233).



En cicloergómetro

En tapiz rodante

Imagen 6. Protocolos de PECP (229)

Cada tipo de prueba presenta sus ventajas e inconvenientes. Por ejemplo, el pico de consumo de oxígeno es un 10% (234) o 20% (235)(236) superior en la prueba de marcha sobre tapiz rodante en sujetos sanos. Esta diferencia se atribuye a que en el protocolo de marcha se produce un mayor reclutamiento de masa muscular esquelética activa dado que el individuo debe soportar el peso corporal (232), un mayor gasto cardiaco y mayor diferencia arteriovenosa de oxígeno, conductancia vascular, y una menor velocidad de oxidación de los carbohidratos, que da lugar a la producción de una acidosis metabólica menos severa a intensidades submáximas (237)(238)(239). Añadir que, aunque la capacidad al ejercicio estimada en base a la velocidad e inclinación del tapiz rodante es la medida clínica más comúnmente utilizada para determinar la tolerancia al ejercicio, el pico de VO_2 derivado de la prueba de esfuerzo, limitada por los síntomas, es la medida más precisa y reproducible de la tolerancia al ejercicio, así como el predictor más robusto de los posibles resultados (240).

En cambio, las pruebas con cicloergómetro proporcionan valores de consumo de oxígeno entre un 10% y un 20% inferiores a los obtenidos en tapiz rodante y pendientes de VE/VCO_2 menores, pues la fatiga muscular de los miembros inferiores puede actuar como factor limitante (241). La cicloergometría también requiere la cooperación del sujeto para mantener la velocidad de pedaleo requerida

(generalmente unas 60 rpm), aunque las bicicletas modernas disponen de frenos controlados electrónicamente para mantener un ritmo de trabajo estable a distintas velocidades. Así, mediante cicloergometría la carga de trabajo (vatios) es más cuantificable y proporciona resultados más reproducibles (230). Por otro lado, la cicloergometría puede ser preferible en sujetos con inestabilidad, problemas de equilibrio o dificultades para la marcha, obesidad severa, limitaciones ortopédicas o cuando interesa el registro cardíaco simultáneo (241).

Los protocolos requieren un incremento lineal y sistemático de la intensidad de ejercicio a lo largo del tiempo, hasta que el individuo es incapaz de mantener o tolerar la carga de trabajo (232). Pero existen diferentes variables en el diseño del protocolo como la duración de las etapas, el incremento de la carga de trabajo por etapa y la duración total de la prueba que pueden limitar individualmente la precisión de la prueba de esfuerzo (232). Así, en la evaluación de la capacidad de ejercicio es importante seleccionar un protocolo de prueba de esfuerzo adecuado. Protocolos con altos incrementos en los requerimientos de energía entre etapas suelen tener una relación más débil entre el consumo de oxígeno y el ritmo de trabajo. Es por ello que se recomiendan los protocolos de Balke y Ware, Naughton, y los protocolos con incremento continuado de carga ("en rampa") individualizados, que implican por etapa únicamente incrementos modestos en el ritmo de trabajo (241). Los protocolos "en rampa" típicamente suponen incrementos en el ritmo de trabajo cada intervalo de <10 a 60 segundos.

Independientemente del protocolo específico elegido, éste debería adaptarse al individuo, de forma que la duración de la prueba de esfuerzo quedase limitada por la fatiga, es decir, una duración aproximada de 8 a 12 minutos. Ello se explica, por un lado, por el hecho de que, incluso en protocolos que utilizan pequeños incrementos en el ritmo de trabajo, la relación entre el consumo de oxígeno y el ritmo de trabajo es no lineal si la duración del test es < a 6 minutos. Por otro lado, protocolos de duración > a 12 minutos hacen que el factor limitante de la prueba sea una fatiga muscular específica o cuestiones ortopédicas más que factores cardiopulmonares. En los casos en que se espera una duración de la prueba superior a 12 minutos, la *American College of Sports Medicine* recomienda que debe considerarse un protocolo con incrementos del ritmo de trabajo mayores, como el protocolo de Bruce (241).

Así, Beltz et al. (232) presentan una extensa revisión que contrasta los parámetros obtenidos en distintos estudios con diferentes protocolos, ya sea en bicicleta o en tapíz

rodante, ya sea con incrementos escalonados o continuos de la carga de trabajo, con distintas duraciones de las etapas y duración total de la prueba. Asimismo, revisa las nuevas tendencias basadas en el uso de protocolos auto-regulados (*self-paced*) adaptados individualmente y los protocolos de circuito cerrado (*closed-loop*) en que la duración de la prueba es fija y permite al sujeto una motivación final máxima. Además, contrasta los criterios aplicados para valorar que se alcanza el VO_{2max} y de detección de la estabilización de dicha variable. Adicionalmente, otras fuentes recogen recomendaciones sobre la mejor manera de aplicar las evaluaciones de la condición física en personas sanas y también en aquellas con enfermedad cardiovascular (240)(242)(243).

Por último, señalar que el coste y complejidad de las pruebas que miden el VO_{2max} limita el número de participantes de los estudios. Ello ha hecho que una de las variables más utilizadas para valorar la CFR en estudios amplios sea la estimación del trabajo realizado durante la prueba. Dichas estimaciones han demostrado presentar una elevada correlación con el consumo de oxígeno medido directamente, tanto en hombres como en mujeres, demostrando ser útiles para determinar el VO_{2max} sin necesidad de utilizar instrumentos complejos para la medición del intercambio de gases (193). Asimismo, se ha observado que cuando se considera el riesgo cardiovascular, la duración de la prueba de marcha sobre tapiz rodante tiene mayor valor pronóstico que otras medidas tradicionales como la presión sanguínea durante el ejercicio, la frecuencia cardiaca y el tiempo de recuperación de la frecuencia cardiaca.

Sin embargo, el uso de los sistemas mencionados anteriormente no es práctico a la hora de prescribir ejercicio a nivel poblacional. Alternativamente, existen distintos métodos de campo para prescribir y monitorizar la intensidad relativa del ejercicio (186).

1.2.1.3b Métodos de campo

Existe una gran diversidad de métodos de campo para evaluar la AF, su intensidad y/o la condición física. A continuación se presentan agrupados como: dispositivos de control portátiles (podómetros, acelerómetros, pulsómetros...), escalas de esfuerzo percibido, pruebas basadas en la regla de la respiración, y pruebas-baterías de pruebas para la estimación de la condición física.

Dispositivos de control o detección portátiles

Cada vez se están utilizando más los dispositivos de control portátiles para medir directamente los diversos componentes de la AF o las respuestas fisiológicas del organismo al ejercicio. Estos dispositivos son particularmente adecuados para su uso en estudios basados en la población y, en comparación con los métodos de auto-informe, proporcionan una evaluación más precisa de los parámetros fisiológicos o mecánicos correspondientes a la AF practicada (227).

Existen distintos dispositivos de control o detección, como son los podómetros, los acelerómetros, los pulsómetros y sistemas multisensor, entre otros.

Desafortunadamente, todavía no se dispone de un único dispositivo de control portátil como patrón de oro para medir objetivamente la AF llevada a cabo en situaciones al aire libre o no controladas (244). La elección del dispositivo a utilizar depende, pues, de una serie de factores: (a) el componente específico de la AF que se quiere valorar, (b) la población diana; (c) el coste y logística de la medición, y (d) la precisión requerida de la medición.

Podómetros.- Los sistemas para contar los pasos fueron introducidos en los EE.UU. por Thomas Jefferson a principios del siglo XX. Sin embargo, en los últimos años, con el avance de la tecnología informática y el deseo de realizar un seguimiento y evaluar la AF, los podómetros se han vuelto cada vez más complejos. Los primeros utilizaban un sensor mecánico que se llevaba sobre la cadera, y que se basaba en la fuerza generada en la unidad, a partir del contacto de talón típico al caminar, para identificar los pasos. Actualmente, la tecnología que utilizan los podómetros ha pasado a basarse en sistemas microelectromecánicos (MEMS: *microelectromechanical systems*) y en el procesado de la señal MEMS mediante algoritmos para identificar los pasos. Con ello ha mejorado la exactitud de estos podómetros (245), los cuales han mostrado ser excelentes para contar los pasos en velocidades de marcha superiores a 3,22 km/h (246)(247).

Crouter *et al.* (247), evaluaron la precisión de 10 podómetros diferentes fijados a la cadera y encontraron que 8 de los dispositivos tenían una excelente fiabilidad test-retest; y la precisión fue superior al 95%, aumentado a medida que la velocidad de marcha era mayor. Karabulut *et al.* (248), examinaron la exactitud de los dos modelos

de podómetros Omron (HJ-720IT-E2 y HJ-113-E) en una cinta de correr a diferentes velocidades (3,2-6,4 km/h) y encontraron que la precisión de ambos podómetros estaba dentro del 1,5% de los pasos realmente dados.

Aunque la mayoría de los podómetros están diseñados para ser llevados en la cadera, la colocación más precisa para detectar los pasos parece ser el tobillo (248). Además, la precisión de podómetros es menor a velocidades de marcha más lentas, en otras colocaciones del sensor (por ejemplo, la muñeca, el bolsillo), y en adultos mayores y personas con dificultades para la marcha.

El atractivo del podómetro para registrar objetivamente la AF es su capacidad para cuantificar la actividad ambulatoria durante la marcha y la carrera, mediante una unidad fácilmente comprensible, los pasos. Así, el número de pasos se ha utilizado para clasificar el estilo de vida de la persona (ver Tabla 13), y se han establecido equivalencias entre la frecuencia de pasos -el número de pasos dados en un intervalo de tiempo- y la intensidad aeróbica del ejercicio. Por ejemplo, se ha establecido un valor umbral de 100 pasos/min para definir el ejercicio como de intensidad moderada (249,250) y existe un consenso general de que acumular un mínimo de 15.000 pasos/día equivale a 150 minutos de ejercicio aeróbico de intensidad moderada a vigorosa a la semana (251).

Tabla 13. Índice graduado de pasos (Tudor-Locke *et al.*,(249))

Pasos/día	Clasificación del estilo de vida
< 5.000	Sedentario
5.000-7.499	Poco activo
7.500-9.999	Algo activo
≥ 10.000	Activo
> 12.500	Muy activo

Además, los podómetros son relativamente baratos y pueden ser un medio importante a la hora de proporcionar retroalimentación y motivación (223), pudiendo proporcionar una estimación válida de la intensidad de AF (252).

Las desventajas principales de los podómetros son: su incapacidad para medir actividades no ambulatorias, postura y gasto de energía; su incapacidad para diferenciar tipo, frecuencia, duración e intensidad de una determinada AF (171); y su dependencia en algoritmos patentados para determinar el número de pasos.

Más recientemente, han salido al mercado podómetros con "seguimiento de la condición física" (*fitness tracker*) (223). Estas nuevas tecnologías más complejas han aumentado la capacidad de monitorización (por ejemplo, registran la aceleración, el gasto de energía, el dormir); sin embargo, hasta la fecha, la exactitud de estos sistemas no está totalmente establecida.

Acelerómetros.- Los acelerómetros MEMS (también considerados sistemas basados en MEMS) son dispositivos de control portátiles que registran las aceleraciones en unidades gravitacionales, en uno o más planos, y a frecuencias de muestreo superiores a 1/seg (generalmente 40-100Hz). Las aceleraciones registradas se procesan, a continuación, a una resolución más baja (es decir, para intervalos de tiempo) y se calibran respecto a una medida estándar conocida (por ejemplo, el consumo de oxígeno, el agua doblemente marcada). La mayoría de los estudios de calibración existentes dependen de una intensidad sin unidades métricas o "conteo" y luego aplican umbrales a los datos para convertir la duración y frecuencia de la AF en intensidades (sedentaria, ligera, moderada y vigorosa) según la población (adultos sanos (253)(254), adultos de mediana edad, personas con enfermedad coronaria (255). Existe controversia sobre los métodos de pre y post procesamiento apropiados (muchos de los cuales están patentados), sobre los umbrales para distintas poblaciones y sobre el componente de AF de interés (244). Más recientemente, se han estudiado técnicas de reconocimiento de patrones para desarrollar algoritmos que permitan detectar el tipo de AF (por ejemplo, correr frente a caminar) y el gasto energético, que no se basan en métodos de procesado y umbrales registrados o patentados (244)(256)(257). Estos esfuerzos han sido modestamente fructíferos (tienen una validez limitada en situaciones libres o no controladas) y, al ser sistemas computacionalmente complejos, no son prácticos para la mayoría de usuarios finales.

Gran número de acelerómetros de un solo sensor no funcionan correctamente en comparación con el estándar de oro del agua doblemente marcada (223). Diversos estudios han demostrado una amplia gama de correlaciones ($r = 0,45$ a $0,93$) con las mediciones de consumo de oxígeno y METs (258). Este amplio rango se debe a diferencias relacionadas con el protocolo, que abarcan desde el tipo de sistema estudiado (es decir, algunos acelerómetros y sus algoritmos asociados son más precisos que otros), la colocación del sensor (es decir, la cadera, la muñeca, el tobillo, el tronco), las actividades objeto de investigación (por ejemplo, en las AF ambulatorias

son más precisos que en las no ambulatorias como el ciclismo y las tareas del hogar), y el contexto (los estudios en laboratorio tienen mayor precisión que los realizados en entornos abiertos). Los acelerómetros se usan típicamente en la cadera, aunque cada vez se están fijando más a la muñeca o al tobillo. Los acelerómetros fijados a la cadera se cree son los que proporcionan una evaluación más precisa de la marcha normal, aunque estudios comparativos recientes han demostrado que las diferencias en la precisión son mínimas entre cadera y muñeca (259). Cada vez aumenta más el interés por fijar los acelerómetros a la muñeca en vez de a la cadera por razones prácticas, como son el poder llevar el acelerómetro puesto más tiempo sin necesidad de ponerlo y quitarlo repetidamente, y la capacidad de monitorizar con precisión el dormir.

El atractivo de los acelerómetros para medir la AF (y las conductas sedentarias) es la manera detallada y relativamente precisa, mínimamente invasiva, de proporcionar la frecuencia, duración, patrón e intensidad de la actividad física, registradas durante días, semanas, e incluso más tiempo. Sin embargo, los acelerómetros presentan limitaciones considerables. Algunas de estas limitaciones incluyen la naturaleza registrada o patentada de muchos algoritmos para cuantificar la AF, la falta de sensibilidad a intensidades de actividad entre sedentaria y baja, y la incapacidad para detectar actividades no ambulatorias como el ciclismo y levantamiento de pesas (212).

Con la aparición del comportamiento sedentario como posible factor independiente de riesgo de enfermedad, cada vez es mayor el interés por disponer de sistemas de monitorización portátiles que detecten los cambios de posición (223); en concreto, inclinómetros y acelerómetros que puedan detectar la postura de sedestación y bipedestación, y los cambios entre estas posturas. Sin embargo, con la excepción de algunos sensores (por ejemplo, activPAL; PAL Technologies, Ltd., Glasgow, Escocia), la mayoría tiene limitaciones técnicas y algoritmos de filtrado que hacen que actividades físicas de baja intensidad sean difíciles de identificar (260). Sin embargo, se ha demostrado que el monitor activPAL es capaz de medir con precisión la posición o postura cuando se lleva en la parte alta del muslo (223).

Pulsómetros.- Los sistemas de monitorización del ritmo cardiaco (*heart rate monitors, HRMs*) son los sistemas más comunes de medición fisiológica directa utilizados en entornos al aire libre. La frecuencia cardiaca es un indicador de la intensidad de la demanda relativa a la que se ve sometido el sistema cardiorrespiratorio durante el movimiento y es, por tanto, una medida indirecta de la AF. Existe una fuerte relación

lineal entre la frecuencia cardíaca y el gasto energético (VO_2), especialmente a FC de entre 110-150 latidos/min (261), es decir, a intensidades de actividad moderada y vigorosa, aunque dicha relación no es tan fuerte a intensidades más ligeras (212)(171). Así, la intensidad relativa se estima como el porcentaje de la frecuencia cardíaca respecto a la FC máxima. Esta última se puede obtener mediante una prueba de esfuerzo o estimarse teóricamente mediante cálculo. Existen diferentes ecuaciones para estimar la FC máxima según la edad del individuo, siendo las más utilizadas las que se presentan en la siguiente Tabla 14:

Tabla 14. Ecuaciones comúnmente utilizadas para estimar la frecuencia cardíaca máxima

Fuente	Ecuación	Población utilizada para derivar la ecuación
Fox et al. (1971)	$FC_{max} = 220 - \text{edad}$	Pequeño grupo de hombres y mujeres
Astrand et al. (1952)	$FC_{max} = 216,6 - (0,84 \times \text{edad})$	Hombres y mujeres de 4-34 años
Tanaka et al. (2001)	$FC_{max} = 208 - (0,7 \times \text{edad})$	Hombres y mujeres sanos
Gellish et al. (2007)	$FC_{max} = 207 - (0,7 \times \text{edad})$	Hombres y mujeres participantes de un programa de fitness para adultos, con un amplio rango de edad y condición física

FC_{max} : frecuencia cardíaca máxima (Traducida y adaptada de Reed et al.(186))

En el caso de la estimación teórica, se debe tener en cuenta el uso de medicación β -bloqueante, recomendándose restar 30 latidos por minuto a la $FC_{m\acute{a}x}$ estimada (186). Aun así, Vanhees *et al.* (207), no recomiendan el uso de ecuaciones de predicción de $FC_{m\acute{a}x}$ debido a su gran desviación estándar.

En la evaluación de la frecuencia cardíaca mediante pulsómetros, las tasas de error totales relacionadas con el criterio de medida son normalmente inferiores al 3%, aunque esta precisión puede ser mayor para algunos individuos (223). La concordancia entre los distintos pulsómetros es también muy elevada. Así, los pulsómetros son unos instrumentos excelentes para controlar la frecuencia cardíaca, especialmente cuando la actividad física no se puede valorar adecuadamente con acelerómetros, como es el caso del ciclismo, la natación o actividades no ambulatorias (260). Algunas de las limitaciones que presentan los pulsómetros son la necesidad de tener en cuenta la toma de fármacos antihipertensivos (por ejemplo, betabloqueantes (262) y la incomodidad potencial de llevarlos durante periodos prolongados de tiempo. Además, hay que tener en cuenta que la frecuencia cardíaca puede verse alterada por otros muchos factores, como el estrés, la temperatura (171), un exceso de humedad, la cafeína, la deshidratación, la postura, la fatiga y la enfermedad (186). También, el uso

de la frecuencia cardíaca para monitorizar la actividad física está limitado por el hecho de que pequeños cambios en la FC pueden reflejar grandes cambios en la carga de trabajo (263).

Sistemas de medición del consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$).- Son pequeños calorímetros indirectos portátiles que permiten evaluar la captación de oxígeno en entornos no controlados (evaluación de campo). A partir del consumo de oxígeno se estima el gasto energético en base a relaciones supuestas entre el $\dot{V}O_2$ y el coste calórico de la oxidación de sustratos. Sin embargo, pueden ser molestos o engorrosos, alterando los patrones de AF; ello, unido a su coste, y a la falta de validez y fiabilidad en distintos entornos limita su utilidad para cuantificar el gasto energético en estudios poblacionales (171).

Sistemas de medición de la ventilación pulmonar (\dot{V}_E).- El intercambio de gases entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares guarda relación con el consumo de oxígeno (171). Estos sistemas utilizan un sensor que detecta los cambios en la cavidad torácica durante la respiración. Dicho sensor consiste en una banda elástica con unos imanes que se desplazan uno respecto a otro así que la persona respira; el cambio en el campo magnético que se produce por el movimiento relativo de los imanes genera una corriente eléctrica que puede ser medida mediante un sensor analógico (264). Sin embargo, la valoración del gasto energético en entornos no controlados a partir de la ventilación pulmonar presenta inconvenientes similares a los de los sistemas de medición del consumo de oxígeno (171).

Sistemas de medición de la temperatura corporal.- En entornos controlados se ha observado una estrecha relación entre la temperatura corporal y el gasto energético (265). Sin embargo, estos sistemas presentan un retardo en la medición, dado que la estabilización de la temperatura corporal para estimar el gasto energético se alcanza tras unos 40 minutos. Además, la relación entre la temperatura corporal y el gasto energético se ve alterada por factores climatológicos (temperatura y humedad) y por la condición física del individuo. Por tanto, aunque se desaconseja su uso como medida

única del gasto energético en entornos no controlados, pueden ser útiles como parte de un sistema de monitorización integrado (264).

Sensores múltiples (*multi-sensor systems, MSS*).- Estos aparatos combinan múltiples sensores fisiológicos y mecánicos para proporcionar medidas más precisas de la AF y el gasto energético. Pueden incluir acelerometría (en múltiples colocaciones), frecuencia cardiaca, respuesta galvánica de la piel, respiración, temperatura cutánea y central, bioimpedancia y posicionamiento global, entre otros. Entre los primeros MSS utilizados para estimar el gasto de energía se encuentran el sistema Actiheart (CamNtech Ltd, Cambridge, Reino Unido), que combina la frecuencia cardíaca y la acelerometría (266), y el *Intelligent Device for Energy Expenditure and Activity* (MiniSun LLC, Fresno, CA) que incluye cinco acelerómetros fijados al pecho, muslos y pies (267). Los recientes avances tecnológicos y de computación han permitido que los MSS sean más pequeños e integrados. Por ejemplo, el brazalete SenseWear (BodyMedia, Inc., Pittsburgh, PA) combina un acelerómetro triaxial, la temperatura de la piel, el flujo de calor y la respuesta galvánica de la piel en una única unidad de registro, la cual se lleva en la parte superior del brazo. Además, el Zephyr BioHarness (Zephyr Technology Corp., Annapolis, MD) combina acelerometría triaxial, frecuencia cardiaca y respiración en una cinta o correa pectoral. La principal ventaja de los MSS es su mayor precisión, especialmente en actividades no ambulatorias, gracias a la triangulación de las estimaciones del gasto energético proporcionadas por los distintos sensores. Sin embargo, su coste y la posible dificultad que representan por ser sistemas más complejos pueden hacer que esta ventaja sea de menor importancia, dependiendo del uso que se les quiera dar.

Aunque es un área en continuo avance, como se ha mencionado anteriormente no existe un patrón de oro entre los sistemas de control portátiles; y la elección del sistema puede ser compleja debido a factores como el componente específico de la AF que interesa, la rápida evolución de la tecnología, el desarrollo de nuevos algoritmos y las consideraciones prácticas, como la facilidad de uso, el coste y la logística (223).

Escalas de esfuerzo percibido

El ser humano puede sentir la intensidad del ejercicio y estimar cuánto tiempo puede continuar la actividad a una intensidad dada (268). Así, se han diseñado escalas que

permiten estimar la intensidad relativa de una actividad física y la CFCR en base a la percepción del esfuerzo en individuos sanos, en individuos sedentarios y en poblaciones con afectación clínica (268). La percepción del esfuerzo puede definirse como la intensidad del esfuerzo subjetivo, el estrés, la incomodidad y/o fatiga que se experimenta durante el ejercicio físico (268). La herramienta más utilizada (269) en adultos es la Escala de esfuerzo percibido de Borg (RPE: *ratings of perceived exertion*), introducida originalmente en 1970 y posteriormente modificada por Borg (1998). La escala consta de 15 puntos de intervalo equidistantes (ver Tabla 15) y contiene descriptores verbales de esfuerzo en RPE₆ (sin ningún esfuerzo en absoluto), entre RPE₇ y RPE₈ (extremadamente ligero), RPE₉ (muy ligero), RPE₁₁ (ligero), RPE₁₃ (algo duro), RPE₁₅ (duro), RPE₁₇ (muy duro), RPE₁₉ (extremadamente duro) y RPE₂₀ (esfuerzo máximo). La gama de puntuaciones (desde 6 a 20) se basa en la respuesta de la frecuencia cardiaca al ejercicio. Así, dada la relación lineal entre el RPE y la FC, se ha observado que la FC en personas de mediana edad durante una PECP en cicloergómetro se corresponden con el RPE x 10 (270), permitiendo estimar además la FC de reposo y máxima.

En este sentido, un meta-análisis ha confirmado la relación entre el RPE y la FC (271), aunque varios estudios han reportado relaciones más sólidas entre el RPE y el VO₂ (269). Así, en la revisión de Coquart *et al.* (268), se concluye que la regresión lineal entre el RPE y el VO₂ (RPE:VO₂) para predecir el VO_{2max} en las pruebas de esfuerzo submáximas es útil aunque, independientemente de la prueba de ejercicio aplicada (PECP, prueba de esfuerzo regulada por la percepción o pruebas de campo), es preferible extrapolar la regresión lineal individual hasta el RPE₁₉, dado que se ha observado que es el valor más reportado (más que el RPE₂₀) cuando el individuo llega a la extenuación (268). Además, indica que aunque cuanto mayor es el rango de RPE incluido en la regresión (RPE_{≤ 17} durante la PECP, o RPE₉₋₁₇ durante la prueba de esfuerzo regulada por la percepción y de campo) mayor es la precisión. Asimismo, la predicción del VO_{2 max} mediante la recta de regresión hasta el RPE₁₅ también es válida y reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares en poblaciones clínicas. Sin embargo, el rango de error es mayor cuando se utiliza en atletas bien entrenados (268). Así, algunos investigadores cuestionan su uso, pues la familiaridad con determinadas actividades y ejercicios y con las estrategias de evaluación, así como el sexo, la educación y el uso de diuréticos pueden alterar las puntuaciones obtenidas con la escala de Borg (186).

Tabla 15. Escala de esfuerzo percibido de Borg

Instrucciones generales	Puntos	Descripción	Observaciones específicas
Durante el ejercicio queremos que evalúe su percepción del esfuerzo, es decir, cuán pesado y agotador siente que es el ejercicio para usted. La percepción del esfuerzo depende principalmente de la tensión y fatiga en sus músculos y en su sensación de dificultad para respirar o dolor en el pecho.	6	Ningún esfuerzo en absoluto	
	7	Extremadamente ligero o suave	
	8		
	9	Muy ligero o suave	Una persona normal, sana, caminando lentamente a su propio ritmo, durante algunos minutos
	10		
	11	Ligero o bastante suave	
	12		
	13	Un poco duro	Un poco duro, pero la persona todavía se siente bien para continuar
	14		
	15	Duro	
Trate de evaluar su sensación de esfuerzo tan honestamente como sea posible, sin pensar en cuál es la carga física real. No lo subestime, pero tampoco lo sobreestime. Es su propio sentimiento de esfuerzo lo que es importante y no su comparación con el de otras personas. No importa lo que otras personas piensen. Mire la escala y las descripciones y luego indique un número.	16		
	17		
	18	Muy duro	Muy agotador. La persona sana puede continuar, pero realmente tiene que empujarse a sí misma. Se siente muy pesada y está muy cansada
	19	Extremadamente duro	Nivel de ejercicio extremadamente extenuante. Para la mayoría de las personas, el esfuerzo más extenuante que han tenido
	20	Esfuerzo máximo	

Traducida de Coquart (268); incluye las descripciones y comentarios de su autor

También se utiliza la escala de Borg modificada (10 puntos), aunque principalmente se usa para valorar músculos determinados, respiración o sensación de dolor, en los entrenamientos con ejercicios de resistencia (186).

Pruebas basadas en la regla de la respiración

Dada la demanda ventilatoria que se produce con la realización de una actividad física o ejercicio, una herramienta simple y efectiva que permite determinar la intensidad de la actividad física es la Prueba del "habla" ("*talk test*") (209)(272). Dicha prueba puntúa, en base a la facilidad para mantener una conversación mientras se realiza un

ejercicio, como "sí, confortable o cómoda" (+), "no estoy seguro" (+/-) o "no, tengo dificultad para hablar confortablemente" (-) (273).

Se basa en que la práctica de ejercicio por encima del umbral de lactato o ventilatorio no permite una conversación confortable y puede identificar el límite entre actividad de intensidad moderada y vigorosa. Así, se sabe que la ventilación aumenta de forma directamente proporcional a la intensidad del ejercicio hasta el 50%-75% del VO_{2max} , punto –umbral ventilatorio- a partir del cual la ventilación aumenta exponencialmente (186). En torno a este punto, los niveles de lactato en sangre aumentan –umbral de lactato- como resultado de una mayor producción y una menor eliminación del mismo. El ácido láctico producido, en última instancia, se combina con bicarbonato sódico, produciendo dióxido de carbono; y el elevado nivel de CO_2 estimula el aumento de la respiración para permitir, mediante la exhalación, eliminar su exceso (186). A medida que aumenta la intensidad del ejercicio, el ritmo acelerado de la respiración hace que una conversación confortable sea difícil. La intensidad es moderada cuando la frecuencia cardíaca y respiratoria aumentan pero es posible hablar cómodamente, y vigorosa cuando la frecuencia cardíaca aumenta, respirar es más pesado y mantener una conversación mientras se realiza la actividad es más difícil (186)(209). Durante una actividad más vigorosa ($> 85\% VO_{2max}$) la ventilación aumenta de forma significativa y se vuelve imposible hablar cómodamente.

Por tanto, cuando es posible hablar cómodamente, se puede decir que la intensidad del ejercicio está por debajo de los umbrales ventilatorio y de lactato (186). Así, diversos estudios han demostrado que la prueba del habla es un indicador indirecto del umbral de ventilación y/o lactato en atletas en competición (274), adultos activos sanos (275) y en pacientes con enfermedad cardíaca (273), aunque la correlación es mayor con el umbral de lactato que con el umbral ventilatorio (275). Esto último posiblemente es debido a la disociación que han hallado algunos autores entre ambos umbrales; los cuales indican que el aumento del lactato no es el responsable del aumento de la ventilación durante el ejercicio (276). Aún así, la intensidad del ejercicio asociada con un discurso cómodo coincide, de forma consistente, con las directrices sobre entrenamiento aeróbico de intensidad moderada y vigorosa (186). No obstante, la prueba del habla no es útil en el entrenamiento interválico de alta intensidad, debido a la corta duración (≤ 1 minuto) y elevada intensidad del mismo.

Pruebas-baterías de pruebas para la estimación de la condición física

Existen múltiples pruebas de campo para determinar la condición física de un individuo. Principalmente utilizan la marcha y la carrera como modalidad de ejercicio, aunque también la bicicleta y los *steps*. Además, en ciertos casos combinan distintas pruebas en una batería de tests.

Dado que el tema excede el foco de este estudio, se refiere al lector a distintas fuentes de consulta para una información más exhaustiva. Así, la reciente revisión sistemática y metaanálisis de Mayorga-Vega *et al.* (277), comparan la validez de distintas pruebas de marcha y carrera, de diferente duración y distancia, y concluyen que cuando no es posible una prueba de esfuerzo en laboratorio, las pruebas de 1,5 millas y las de 12 minutos de carrera/marcha son pruebas alternativas útiles para estimar la condición física cardiorrespiratoria. Bennet *et al.* (278), revisan la validez de diferentes pruebas submáximas con *steps* para estimar el VO_{2max} en adultos sanos, y proponen la de Chester como una herramienta adecuada para analizar los cambios en la CFCR dada su fiabilidad test-retest. Por último, se puede consultar la revisión de Castro-Piñero *et al.* (279), sobre las pruebas de campo que se utilizan en individuos jóvenes.

1.2.1.3c Sistemas de auto-reporte o auto-informe

Tradicionalmente, la evaluación de la AF se ha llevado a cabo mediante herramientas de auto-informe, ya sean cuestionarios o registros de actividad, los cuales han contribuido sustancialmente a la comprensión de la relación AF y riesgo para la salud (223). Las herramientas de auto-reporte no representan una molestia elevada para el entrevistado, son altamente versátiles, rentables, y generalmente aceptadas por la comunidad científica (280), por lo que son útiles para aplicarlas a grandes poblaciones. A pesar de su uso a gran escala y de los beneficios asociados con los auto-informes, estos presentan ciertas limitaciones. La fiabilidad y la validez de la medición la actividad física habitual mediante cuestionarios es baja (227). Las comparaciones con el método del agua doblemente marcada generalmente muestran correlaciones bajas con subestimaciones sistemáticas (281), sobreestimaciones (282)(283), o concordancia a nivel de grupo pero con error considerable a nivel individual (227). Así, la subjetividad de los informes puede dar lugar tanto a una sobreestimación o subestimación del tiempo de AF y de sedentarismo (284).

No obstante, los cuestionarios, registros o informes se han utilizado desde hace casi 50 años para determinar la frecuencia, duración, intensidad, y el tipo de AF en relación con sus posibles consecuencias, ya sea la lesión, la morbilidad o la mortalidad (223). Los cuestionarios son los más utilizados en actividades de vigilancia, estudios epidemiológicos descriptivos y analíticos, estudios transversales, y estudios sobre cambios de comportamiento relacionados con la AF.

Los distintos cuestionarios difieren en el nivel de detalle del registro y en el marco temporal que abarcan. Así, se pueden clasificar en (ver Tabla 16):

Tabla 16. Clasificación tradicional de los tipos de auto-informe de actividad física (Sternfeld et al. (285))

Tipo	Nivel de detalle	Marco de tiempo	Uso habitual
Diarios	Alto: registro de la duración de todas las actividades, conductas sedentarias y sueño durante un periodo de 24h	Tiempo real, a menudo durante varios días o una semana	Validación de tipos de medida menos engorrosa
Registros	Alto: Anotación detallada de actividades específicas de interés	Tiempo real, día anterior, puede incluir varias semanas	Adherencia a la intervención
Recordatorios	Medio: recuerdo con varios niveles de detalle (duración, frecuencia, intensidad) de actividades específicas o tipos de actividad	Las últimas 24 horas, los últimos 7 días	Efectos de una intervención, valoración de la actividad actual
Cuestionarios cuantitativos	Medio: estimación con varios niveles de detalle (duración, frecuencia, intensidad) de actividades específicas o tipos de actividad	Generalmente una semana, el mes pasado, el año pasado, o durante toda la vida	Evaluación de la actividad durante periodos prolongados, actividad habitual
Cuestionarios generales	Bajo: clasificación general del nivel de actividad	Actual, no especificado	Clasificación de la actividad habitual

Cuestionarios generales.- Los cuestionarios globales son cortos, y mediante la evaluación de uno a cuatro ítems proporcionan una clasificación del estado de AF propio. Las preguntas se centran en los dominios de AF, como el trabajo, el tiempo libre y el medio de desplazamiento, o una combinación de estos. Requieren una información mínima para clasificar a los encuestados. Por ejemplo, el *United States Behavioral Risk Factor Surveillance System Survey* utiliza una sola pregunta ("Durante el pasado mes, aparte de su trabajo regular, ¿participó en alguna actividad o ejercicio físico, como correr, hacer gimnasia, golf, jardinería o caminar para hacer ejercicio?") para clasificar a los adultos en función de si realizan o no AF en su tiempo libre (286).

La principal ventaja de los cuestionarios generales es su simplicidad y facilidad de administración. La principal desventaja es la dificultad para evaluar el cumplimiento de las directrices de AF y establecer relaciones dosis-respuesta con los resultados del estudio.

Cuestionarios de recuerdo a corto plazo (CRCP).- Los cuestionarios de recuerdo a corto plazo (*short-term recall questionnaires*) incluyen siete a veinte preguntas que requieren respuestas de recordar la frecuencia, la duración y la intensidad de determinados tipos de AF realizada en la semana o mes pasados. Los tipos de AF medida pueden ser específicos para la intensidad, como el tiempo dedicado a actividades físicas sedentarias, moderadas o intensas o específicos del dominio de la AF, incluyendo el tiempo pasado en distintos tipos de trabajo, transporte, hogar, deporte y ocio. La puntuación en este tipo de cuestionarios se obtiene multiplicando la frecuencia, intensidad y duración de los tipos de actividad física consultados; expresándose la intensidad en METs (287). Las puntuaciones totales de AF generalmente se expresan en un marco temporal de "por día o por semana" y pueden darse en unidades categóricas, horas o minutos de AF, o presentadas como una combinación de la intensidad y duración (MET-horas o MET-minutos). Incluyendo la masa corporal en la ecuación de puntuación hace posible la expresión en kilocalorías, kilojulios, o kilocalorías por kilogramo de peso corporal. La ventaja principal de los cuestionarios de recuerdo a corto plazo es la capacidad de medir el cumplimiento de las directrices de AF y establecer las relaciones dosis-respuesta con los resultados del estudio. La principal desventaja es la dificultad para retener ciertos detalles de la AF y la incapacidad de algunos encuestados para proporcionar las frecuencias o duraciones medias de la semana o mes anterior (223).

Un ejemplo de cuestionario de recuerdo a corto plazo es *el International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*. Este cuestionario registra valores de tres tipos de actividad: caminar, actividad moderada y actividad de intensidad vigorosa, y permite proporcionar indicadores categóricos (nivel de actividad física bajo, moderado, alto) o continuos de actividad física (MET/semana o MET-h/semana).. Este cuestionario se ha utilizado en el registro de la actividad física de la cohorte del proyecto SAFEHEART (288).

Cuestionarios de recuerdo histórico cuantitativos (CRHC).- Los cuestionarios de recuerdo histórico cuantitativos pueden tener 60 o más preguntas para los

encuestados sobre la frecuencia, duración e intensidad de múltiples tipos de actividades, dentro de uno o más dominios de AF, realizadas en el último año o durante toda la vida. Los cuestionarios se utilizan a menudo para identificar conductas de AF asociadas con resultados de morbilidad y mortalidad. Debido a su longitud y al requisito de tener una buena memoria a largo plazo, generalmente estos cuestionarios se administran por un entrevistador. Las puntuaciones son similares a los cuestionarios de recuerdo a corto plazo. La principal ventaja de los cuestionarios de recuerdo histórico cuantitativo es su capacidad para estimar el impacto a largo plazo de la práctica de AF sobre la morbilidad y la mortalidad, y establecer la relación dosis-respuesta con los resultados. La principal desventaja es la dificultad para recordar los detalles sobre la AF realizada el año anterior o a lo largo de la vida.

Registros de AF.- Los registros de AF incluyen listas de verificación de actividades específicas que se rellenan al final del día o durante periodos de tiempo discretos durante el día (por ejemplo, 15 minutos). La *Bouchard PA Log* es una lista de verificación de 24 horas con 96 períodos de 15 minutos que requiere que los encuestados identifiquen la intensidad de la actividad física que han llevado a cabo durante cada periodo de 15 minutos (289). Los niveles de intensidad oscilan de 1 a 9, donde dormir representa la menor intensidad, y una actividad muy dura el nivel de mayor intensidad. La puntuación total se calcula mediante la asignación de un valor MET para cada nivel de intensidad y multiplicando el valor MET por cada período de 15 minutos. La principal ventaja de los registros de AF es la simplicidad en revisión de las actividades realizadas y no tener que recordar la duración. La principal desventaja es el tener que llevar el registro de AF durante el día o recordar de forma detallada la información al final del día.

Diarios de AF.- Los diarios contienen información detallada sobre diversos aspectos de la actividad física, pudiendo incluir información acerca de los dominios de actividad, actividades específicas, la posición del cuerpo mientras se realiza la actividad, la intensidad de referencia o percibida y la duración de cada AF (290). Se puede almacenar la actividad de un día a varias semanas, dependiendo de la finalidad de la evaluación. Los diarios de AF se han utilizado para identificar los tipos de AF que realizan determinados grupos de personas (por ejemplo, los jubilados, madres con niños pequeños, adultos parados) y en los estudios de cambio de comportamiento,

para identificar la adopción de ciertas actividades o el cese de conductas sedentarias. La puntuación total se calcula de forma similar a los registros y cuestionarios de AF. Aunque al inicio se utilizaban cuadernos de trabajo en papel para el registro, hoy en día la mayoría de registros se hacen con tecnología informática o Smartphone, haciendo que el procedimiento de registro y el cálculo de la puntuación sean más fáciles, tanto para el encuestado como para el investigador. La ventaja principal de los diarios de AF es la amplitud de detalles acerca de cada AF realizada durante un período de tiempo. La principal desventaja es la cantidad de detalle que debe registrarse a lo largo del día.

La principal preocupación con el uso de cuestionarios, registros y diarios para evaluar la AF está relacionada con la precisión del recuerdo y el sesgo de información. En una revisión de Ainsworth *et al.*, se demostró que los cuestionarios de auto-reporte eran precisos al describir las AF de alta intensidad, pero no cuando se informaba de actividades de baja a moderada intensidad (291)(280). Por otra parte, los intentos de combinar los auto-onformes con medidas directas, como las de los acelerómetros, ha demostrado que el error de subjetividad no es sistemático, sino aleatorio, por lo que es difícil predecir dicho error en la evaluación de la AF mediante métodos de auto-reporte (223). Esto plantea un problema cuando se trata de corregir diferencias entre el auto-informe de AF por medio de cuestionarios y diarios con la evaluación directa de AF utilizando dispositivos de control y sensores.

1.2.1.3d Consideraciones en la selección de la herramienta de evaluación de la AF

La selección de una herramienta óptima de evaluación de la AF puede ser una tarea difícil debido a muchos factores, incluyendo los diferentes métodos y costos, el tiempo y personal disponibles para medir la actividad física, los datos de interés, y una variedad de consideraciones relativas al participante/paciente (por ejemplo, número de personas, el nivel de carga, y las cuestiones culturales)(213)(244)(290). La selección de la herramienta óptima de evaluación de la AF es necesaria dado que el error de medida puede ser elevado, particularmente cuando se utilizan herramientas de auto-informe (290), además se requiere que la validez y fiabilidad de los instrumentos haya sido examinada en las poblaciones en las que se deben realizar las valoraciones (290).

Se ha propuesto un modelo conceptual útil para mejorar la selección de la herramienta de evaluación de la AF que incluye tanto los métodos directos como los de auto-informe y postula cuatro dominios primarios, que comprenden las características del estudio, de la población, del instrumento y de la actividad física a evaluar (ver Imagen 7)(213).



Imagen 7. Características a considerar en la selección de los instrumentos de evaluación de la actividad física (Pettee-Gabriel et al. (213))

(BRFSS): CDC's Behavioral Risk Factor Surveillance System,
 (NHANES): National Health and Nutrition Examination Survey
 (YRBSS): Youth Risk Behavioral Surveillance System

En una declaración científica reciente de la *American Heart Association* (AHA), Strath *et al.* (280), presentan una matriz de decisión para guiar el proceso de selección de las herramientas de evaluación de la AF. Dicha matriz de decisión consta de 9 preguntas que relacionan 4 áreas esenciales a la hora de seleccionar una herramienta de

evaluación de la AF: (a) resultados del estudio -¿cuál es la variable resultado principal de interés y qué quiere describir?; (b) viabilidad y funcionalidad práctica de la herramienta -¿A cuántas personas se quiere valorar?; (c) carga o trabajo para el participante/paciente -¿Cuáles son los periodos de medición?; (d) recursos disponibles -¿Cuál es el coste, y la disponibilidad de personal?; (e) gestión del estudio -¿Qué procesamiento de datos, transferencia de datos, requisitos de integración de datos son necesarios? y si el paciente/participante necesita una retroalimentación inmediata Para cada pregunta, existen preguntas secundarias que permiten refinar la selección del instrumento de valoración. Por ejemplo, para la primera pregunta "¿Cuál es la variable de resultado principal?, preguntas secundarias evalúan si el usuario busca una evaluación de la AF que proporcione información sobre: (a) variables de AF específicas del dominio; (b) comportamientos relacionados con el caminar; (c) el cumplimiento de las directrices de AF; (d) gasto energético; o (e) una puntuación total de AF. El empleo de una matriz de decisión permite al usuario identificar y seleccionar la herramienta que mejor se adapta a los objetivos y condiciones de evaluación.

Otra matriz de decisión es la propuesta por Matthew Buman, que incluye tres pasos para identificar el instrumento apropiado. En primer lugar, se determinan las características de los instrumentos de auto-informe o sistemas de control portátiles en función de si se buscan datos cuantitativos (actividad física total, frecuencia, duración, intensidad y dominio) o cualitativos (nivel global de AF, postura, marcha, tipo de AF). En segundo lugar, se identifican las unidades de medida de las puntuaciones obtenidas (por ejemplo, kilocalorías, minutos, pasos/minuto). En tercer lugar, se selecciona el instrumento que mejor se ajusta a las características y a las unidades de medida. Un elemento único de esta matriz de decisión es el tipo y la posición de colocación de los sistemas de control portátiles. La recomendación derivada teniendo en cuenta estos aspectos queda recogida en la Tabla 17.

Tabla 17. Resumen de los componentes cualitativos y cuantitativos de la actividad física, medidas relacionadas e instrumentos recomendados en ambientes al aire libre o no controlados

Componente	Resultados (unidades)	Instrumentos de auto-informe recomendados	Monitores portátiles		
			Tipo	Colocación	Coste
Cuantitativo					
AF total	Gasto energético (Kcal)	Diario de AF CRHC	HRM MSS	Parte superior e inferior del cuerpo	+++
Duración, frecuencia, intensidad y dominio	Sedentarismo (min) Ligera (min) Moderada (min) Vigorosa (min)	CRCP CRHC	Acelerómetro HRM	Cadera, muñeca	++
Cualitativo					
Nivel general de AF	Cumplimiento/no de directrices Activo vs inactivo	General Registro de AF	Acelerómetro	Cadera	++
Postura	Sentado (% tiempo) Paso de sedestación-bipedestación (nº/hora)	CRCP	Inclinómetro Acelerómetro	Muslo	++
Marcha	Pasos (nº/día), Cadencia (pasos/min) Distancia (m)	N/D	Podómetro	Tobillo, cadera, muñeca	+
Tipo de actividad	Jogging (min) Correr (min) Ir en bici (min)	CRCP CRHC	Acelerómetro MSS	Desconocida	++

AF: actividad física; MSS: sistemas multi-sensor; HRM: pulsómetro; CRHC: cuestionarios de recuerdo histórico cuantitativos; CRCP: cuestionarios de recuerdo a corto plazo (+) relativamente barato; (++) gasto moderado; (+++): relativamente caro (Traducido y adaptado de Ainsworth *et al.* (223), citando a Matthew Buman).

Al considerar las características anteriores, se puede reducir el grado de error de cada herramienta de evaluación, mejorando su validez y fiabilidad (223).

1.2.2. TIPOS, DOMINIOS Y MODALIDADES DE ACTIVIDAD FÍSICA O EJERCICIO

Hay muchas maneras de describir la AF y los términos 'tipo y modalidad de AF' se utilizan a menudo juntos para expresar términos relacionados.

Por lo general tipos de AF relacionados con el ejercicio físico incluyen caminar, montar en bicicleta, nadar o correr, debido a que tienen patrones de movimiento y de gasto energético específicos relacionados con la realización de dichas actividades. Sin embargo, caminar, como un tipo de actividad, podría incluir caminar al aire libre, sobre terreno llano, cuesta arriba o abajo, o caminar en cinta de correr.

La AF también incluye las acciones que se desarrollan en diferentes entornos y momentos del día. Por lo tanto, la actividad física total incluye todas las actividades realizadas en diferentes dominios. Generalmente se habla de 4 dominios principales (127), como son: el transporte o desplazamiento activo, las actividades domésticas, las actividades físicas de ocio o durante el tiempo libre (AFTL o *leisure-time physical activities*) y las actividades físicas ocupacionales. Sin embargo, en pacientes, una revisión sistemática reciente de Williams *et al.* (292), sobre los cuestionarios de auto-reporte de actividad física, llega a identificar 182 dominios distintos utilizados en 104 cuestionarios, con un número de dominios por cuestionario que osciló entre 1 y 12; con 19 dominios utilizados en más de un cuestionario, mientras que el resto sólo aparecían en uno de los cuestionarios.

En cuanto a las modalidades de actividad física, ejercicio físico o entrenamiento con ejercicios, se suele hablar de dos modalidades principales: aeróbica o de resistencia (*endurance*) y anaeróbica o de fuerza (*resistance o strength*). Dicha clasificación se utiliza principalmente en la prescripción de actividad física, aunque teniendo en cuenta todos los dominios de actividad, y con la finalidad de analizar los efectos de la misma sobre la salud, su uso también se ha trasladado y aplicado a los distintos tipos de actividad.

El ejercicio aeróbico se refiere a la actividad realizada a una intensidad que permite que el metabolismo de la energía almacenada ocurra principalmente mediante el uso de oxígeno. Ello implica a grandes grupos musculares en actividades dinámicas, lo que

resulta en aumentos sustanciales en la frecuencia cardíaca y el gasto energético y en una mejora de la capacidad física. Buenos ejemplos son el ciclismo, correr y nadar a una intensidad baja a moderada (185).

Por el contrario, el ejercicio anaeróbico se refiere a los movimientos realizados a una intensidad cada vez mayor, insostenible sólo por O₂ o que requiere en general que la obtención de energía sea predominantemente proporcionada por la glucólisis anaeróbica y la fosfocreatina almacenada (185), o el uso de los músculos en una acción muscular isométrica sostenida que, sin implicar un trabajo máximo, sin embargo no utiliza oxígeno durante la contracción muscular. Los ejercicios intermitentes de alta intensidad incluyen este tipo de actividad (169).

1.2.3. PRESCRIPCIÓN DE EJERCICIO FÍSICO

Cuando la actividad física es planificada y estructurada, podemos hablar de prescripción de ejercicio físico, que se traduce en programas de entrenamiento con ejercicios. En dichos programas es importante determinar tanto la intensidad, la zona o franja de entrenamiento, el volumen y la modalidad.

1.3.2.1 Entrenamiento con ejercicios aeróbicos (*aerobic exercise training*)

Los tipos más frecuentes de ejercicio aeróbico son caminar, correr, el ciclismo y la natación, que, cuando se llevan a cabo a una intensidad moderada, representan buenos ejemplos de actividad aeróbica. Para lograr un efecto mediante el entrenamiento con ejercicios de forma segura se deberían seleccionar una intensidad, duración y frecuencia del ejercicio apropiadas (293).

Intensidad del ejercicio. Caminar prolongadamente de forma submáxima, el *jogging*, ciclismo y natación son tipos de ejercicio representativos de lo que comúnmente se ha llamado ejercicios aeróbicos o de resistencia (*endurance*). De todos los elementos básicos de la prescripción de ejercicio, la intensidad del ejercicio se ha declarado recientemente como un factor importante en el desarrollo de la capacidad aeróbica (*aerobic fitness*) y en la reversión de los factores de riesgo (293).

Franjas de entrenamiento (*exercise training zones*). Para algunos autores, los movimientos que constituyen ejercicio son sólo aquellos que son vigorosos y marcados

por una remarcable alteración de la respiración (293). Hoy en día se acepta que, para mejorar la capacidad cardiorrespiratoria, el ejercicio debe ser lo suficientemente intenso para sobrecargar el sistema aeróbico. La capacidad aeróbica se mejora cuando la intensidad del ejercicio aeróbico está por encima del umbral aeróbico (294) y dentro de la zona de entrenamiento aeróbico (ver Tabla 18). El primer umbral aeróbico, medido por el intercambio de gases o por los niveles de lactato, es indicativo de actividades de la vida diaria y presumiblemente corresponde a 2 mmol/l de lactato, mientras que el segundo umbral anaeróbico aparece en actividades aeróbicas más intensas, que por lo general conducen a una acumulación de lactato en sangre de 4 mmol/l (293).

Tabla 18. Relación entre los índices de intensidad de ejercicio y las franjas de entrenamiento

Intensidad	Lactato (mmol/l)	METs	VO _{2max} (%)	FCres (%)	FC _{max} (%)	RPE	Franja o zona de entrenamiento
Intensidad baja, esfuerzo leve	2-3	2-4	28-39	30-39	45-54	10-11	Aeróbico
Intensidad moderada, esfuerzo moderado	4-5	4-6	40-59	40-59	55-69	12-13	Aeróbico
Intensidad alta, esfuerzo vigoroso	6-8	6-8	60-79	60-84	70-89	14-16	Lactato, aeróbico, anaeróbico
Esfuerzo muy elevado	8-10	8-10	> 80	> 84	> 89	17-19	Lactato, aeróbico, anaeróbico

FC_{max}: frecuencia cardiaca máxima, FCres: frecuencia cardiaca de reserva, MET: equivalente metabólico (1 MET es la demanda metabólica individual en reposo, con la persona sentada y quieta, aproximadamente 3-5ml de oxígeno por kg y por minuto, o 1kcal [4,2kJ] por kg y por hora en la población general), RPE: escala de esfuerzo percibido de Borg (6-20), VO_{2max}: consumo máximo de oxígeno. (Traducida de Vanhees *et al.*,(293))

Tanto para la prevención primaria como secundaria de enfermedad cardiovascular, se recomienda que el objetivo de intensidad de trabajo esté cerca del segundo umbral anaeróbico (205)(295). Después del umbral aeróbico, está la zona de entrenamiento anaeróbico (209)(294)(296). La resistencia cardiorrespiratoria también se mejora de manera efectiva cuando el estímulo de entrenamiento se aplica dentro de esta zona (6 a 10 mmol/l de lactato y nivel de esfuerzo percibido de 14-20), pero su indicación principal es con finalidades atléticas (294)(296).

Volumen de entrenamiento. La intensidad del ejercicio se relaciona inversamente con el tiempo. Su producto (en kcal o kJ) define el volumen de cada unidad de entrenamiento, que multiplicado a su vez por la frecuencia indica el gasto energético por sesión de entrenamiento. El ritmo de aplicación de las sesiones y la duración del

periodo de entrenamiento proporcionan el gasto energético total de un programa de entrenamiento. El volumen de entrenamiento debería incrementarse cada semana, ya sea aumentando un 2,5% la intensidad (297) o aumentando 2 min la duración (293), aunque la progresión de la dosis de ejercicio es prudente ajustarla a la adaptación biológica de cada individuo. La adaptación al entrenamiento también se halla influenciada por el potencial genético y por factores ambientales como la deshidratación, el calor, el frío y la hipoxia de gran altitud (293).

Modalidad de entrenamiento. El entrenamiento con ejercicios aeróbicos puede ser continuo o a intervalos, existiendo una fuerte evidencia sobre los beneficios de ambas modalidades sobre la salud. El diseño por intervalos permite a los individuos completar periodos cortos de trabajo a altas intensidades, lo que se asume pone a prueba la capacidad de bombeo del corazón (298)(299). Dado que el entrenamiento por intervalos expone a los sujetos cerca de su capacidad máxima, se recomiendan periodos suficientemente largos de descanso, preferiblemente activos (300). La relación ejercicio/reposo idealmente debería ser uno a uno (301). Por otra parte, se ha reportado que el entrenamiento a intervalos es motivador, ya que existe una variedad de procedimientos durante cada sesión de entrenamiento e imita las actividades de la vida diaria (298)(299). Además, no parece que el entrenamiento a intervalos sea menos seguro que el entrenamiento continuo dado que los niveles de potencia (energía) y los niveles de lactato mayores en el primer tipo de ejercicio se acompañan de menor estrés cardíaco (producto de la frecuencia por la presión), menor índice de esfuerzo percibido y menos catecolaminas en plasma (302)(303).

1.3.2.2 Entrenamiento de fuerza (*resistance training*)

Intensidad del ejercicio. Cuando se habla de entrenamiento de la fuerza, la carga o intensidad impuesta se suele expresar como porcentaje del 1RM (304). A pesar de que la realización de un 1RM parece ser un método seguro para la evaluación del estímulo de fuerza y no se han reportado eventos cardiovasculares significativos durante el mismo (305), se aconseja la predicción del 1RM a partir de múltiples (preferiblemente 5, y no más de 10) repeticiones (5RM) (306). Sin embargo, Feiereisen *et al.* (307), indican que es preferible medir la fuerza mediante mediante dinamometría isocinética

en pacientes con enfermedad cardíaca crónica en comparación con el 1RM, pues éste sobreestima los incrementos de fuerza, especialmente para niveles de fuerza elevados.

Franjas de entrenamiento. El entrenamiento con menos del 20% del 1 RM se considera un entrenamiento aeróbico de resistencia. Con más del 20% del 1RM, durante la contracción muscular los capilares musculares empiezan a verse comprimidos, lo que resulta en un estímulo cianótico responsable de los efectos del entrenamiento. En el entrenamiento de fuerza, el número de repeticiones debe ser inverso a la intensidad del entrenamiento. Un entrenamiento de intensidad moderada del 30-50% del 1RM con 15-30 repeticiones se considera entrenamiento muscular de resistencia (*endurance*). Intensidades de entrenamiento más altas, de un 50-70% del 1RM con 8-15 repeticiones son óptimas para el aumento de la fuerza (293).

Volumen de entrenamiento. El diseño de los ejercicios de fuerza puede abordarse desde la realización de una estación o de un circuito. En la primera aproximación, los individuos deben finalizar todas las series (sets) de un determinado ejercicio por grupo muscular antes de pasar a otro ejercicio y grupo muscular. En la segunda aproximación, los individuos deben realizar una serie de ejercicios para un grupo muscular, y pasar a otro ejercicio y grupo muscular hasta completar una serie. Después, el circuito se repite hasta que se hayan completado el número de series prescritas para cada ejercicio. En rehabilitación cardíaca, se sugiere que se deben llevar a cabo de una a tres series de 8-15 repeticiones para cada grupo muscular (308). Las series múltiples son mejores que una serie única (309)(310); así, Munn *et al.* (311), indican que 3 sets o series producen un incremento doble de fuerza que el entrenamiento con una sola serie, pero que no se observa un efecto aditivo al aumentar también la velocidad. Se debe prescribir una variedad de 8-10 ejercicios de fuerza para cubrir la mayor parte de los grupos musculares (179). La potencia muscular se mantiene mejor cuando se prescriben intervalos de reposo de 3-5 min en vez de intervalos cortos de descanso (<1 min)(312).

Modalidad de entrenamiento. El entrenamiento de la fuerza puede realizarse de forma isométrica (es decir, la longitud del músculo no se modifica, no hay movimiento articular) o dinámica. Las acciones musculares isométricas (estáticas), con cargas moderadas a altas, inducen la maniobra de Valsalva, si no se evita intencionadamente mediante una respiración regular, pudiendo dar lugar a una fluctuación innecesaria de la tensión arterial. La contracción con acortamiento del músculo y movimiento de la articulación a través de una amplitud de movimiento se conoce como dinámica (293).

El entrenamiento dinámico puede incluir una resistencia constante o variable a lo largo de la amplitud del movimiento, ya sea usando pesas o máquinas de pesas. En ambos tipos, el tipo de contracción y la velocidad varían durante el movimiento, de forma que la actividad muscular imita a la que hacemos en las actividades de la vida diaria. Otra modalidad de entrenamiento de resistencia son los ejercicios isocinéticos, en los que la velocidad angular permanece constante. Los músculos pueden contraerse de forma concéntrica, acortándose durante el movimiento, o excéntrica, alargándose durante el mismo. Por último, también se puede realizar el entrenamiento de resistencia mediante ejercicios pliométricos, donde los participantes llevan a cabo una serie de acciones musculares concéntricas y excéntricas rápidas, a menudo con cargas relativamente altas; sin embargo su uso principal es para mejorar el rendimiento en el ámbito deportivo (293).

Es bien conocido que el ejercicio de fuerza puede resultar en un aumento de la presión arterial; y si durante el ejercicio se lleva a cabo la maniobra de Valsalva, dicho incremento es más pronunciado. Sin embargo, la respuesta real de la presión arterial ante un ejercicio de fuerza depende del grado de contracción muscular estática (isométrica), la carga utilizada (%1 RM del individuo), la cantidad de masa muscular involucrada, el número de repeticiones, y la duración total de la contracción muscular; por lo que es importante elegir el volumen de entrenamiento adecuado (308). La mayor respuesta de la presión arterial se alcanza cuando se llevan a cabo múltiples repeticiones al 70-95% del 1RM hasta el agotamiento (306). El entrenamiento dinámico de la fuerza a intensidad baja a moderada permite un elevado número de repeticiones -15-30 para el entrenamiento aeróbico de resistencia, 10-15 en el caso de entrenamiento de fuerza- sin provocar un aumento importante de la presión arterial, conllevando un aumento menor de la misma en comparación con el entrenamiento de intensidad moderada (293). La respuesta de la presión arterial durante este tipo de entrenamiento es menor en comparación con el aumento observado durante el entrenamiento aeróbico de resistencia moderado. En este sentido, en el caso de pacientes con afectación cardíaca se ha demostrado que el entrenamiento de la fuerza en base a 15-20 repeticiones a baja intensidad (40-60% de la contracción voluntaria máxima), sólo conlleva aumentos modestos de la presión arterial, similares a los observados durante el entrenamiento anaeróbico moderado (308).

1.2.4. EFECTOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA SOBRE LA SALUD

Hoy en día la actividad física, estructurada o no estructurada, es considerada esencial en la prevención de enfermedades crónicas y de muerte prematura (313). Los beneficios sobre la salud pueden alcanzarse con tan sólo un consumo energético de unas 1.000 Kcal (4.200 KJ) a la semana (el equivalente a caminar 1 hora, 5 días a la semana)(128), o según otros autores, incluso un gasto energético menor puede reportar beneficios para la salud (314). Así, según Blair *et al.* (217), un volumen de ejercicio la mitad del actualmente recomendado puede ser suficiente, particularmente en aquellos casos en que la persona está en muy mala condición física, es frágil o anciana. Ello también ha sido observado por Wen *et al.* (315), quienes indican que 15 minutos/día o 90 minutos/semana de ejercicio de intensidad moderada pueden tener efectos beneficiosos sobre la salud incluso en pacientes con riesgo de ECV.

Sin embargo, a partir de estudios observacionales y de estudios experimentales se ha observado que niveles más altos de AF y CF se asocian a un mayor efecto (127), por lo que se puede hablar de una relación dosis-respuesta. Aún así, dicha relación depende de la respuesta (efecto) considerada de interés, así como de las características individuales del sujeto (edad, sexo, origen étnico, composición corporal, estado clínico, niveles basales de condición física, agregación familiar...). Así, Bouchard y Rankinen (316) revisan la heterogeneidad en la capacidad de respuesta individual frente a un mismo volumen de ejercicio en los parámetros fisiológicos VO_{2max} , FC, cHDL y presión arterial sistólica (PAS), observando que según el parámetro estudiado, la variabilidad en la respuesta es atribuible a distintas características individuales, y que no se distribuye de forma aleatoria sino que presenta agregación familiar. A esto, hay que añadir que en muchos casos, la respuesta que se evalúa representa el efecto conjunto de diversos factores independientes, los cuales contribuyen a dicha respuesta global; tal es el caso de los FRCV sobre la ECV (177).

Un listado de los beneficios asociados con la actividad física regular se presenta en la siguiente Tabla 19 (317):

Tabla 19. Beneficios para la salud asociados con el ejercicio regular

Evidencia sólida

- Menor riesgo de muerte prematura
- Menor riesgo de enfermedad coronaria
- Menor riesgo de accidente cerebrovascular
- Menor riesgo de hipertensión arterial
- Menor riesgo de presentar un perfil lipídico adverso en sangre
- Menor riesgo de diabetes tipo 2
- Menor riesgo de síndrome metabólico
- Menor riesgo de cáncer de colon
- Menor riesgo de cáncer de mama
- Prevención del aumento de peso
- Pérdida de peso, particularmente cuando se combina con la ingesta reducida de calorías
- Mejora de la aptitud cardiorrespiratoria y muscular
- Prevención de caídas
- Reducción de la depresión
- Mejora de la función cognitiva (para adultos mayores)

Evidencia moderada a sólida

- Mejor salud funcional (para adultos mayores)
- Reducción de la obesidad abdominal

Evidencia moderada

- Menor riesgo de fractura de cadera
- Menor riesgo de cáncer de pulmón
- Menor riesgo de cáncer endometrial
- Mantenimiento de peso después de la pérdida de peso
- Aumento de la densidad ósea
- Mejor calidad del sueño

Traducido del *US Department of Health and Human Services* (317) sobre los beneficios en adultos y adultos mayores.

Sin embargo, todavía permanecen dudas sobre el volumen óptimo (frecuencia, duración e intensidad del ejercicio) y el mínimo volumen para obtener beneficios sobre

la salud, en particular sobre los efectos de la intensidad del ejercicio (p.e. moderada a vigorosa) en el estado de salud.

La actividad física regular y el ejercicio se han mostrado efectivos tanto en la prevención primaria como secundaria, habiéndose observado adaptaciones que comportan un beneficio global frente múltiples patologías, así como adaptaciones específicas que afectan a estados patológicos particulares. Estas asociaciones han llevado a analizar los mecanismos primarios responsables de la disminución de riesgo y severidad de diversos estados patológicos.

Mecanismos. Existen distintos mecanismos biológicos posiblemente responsables de la reducción del riesgo de enfermedad crónica y de muerte prematura asociados con la actividad física regular. Por ejemplo, la actividad física rutinaria se ha mostrado que (128):

1. mejora la composición corporal (p.e. a través de la reducción de la adiposidad abdominal y de una mejora en el control del peso)(318)(319),
2. mejora los perfiles de lípidos y lipoproteínas (p.e. a través de una disminución de los niveles de triglicéridos, aumento de los niveles de cHDL y disminución de la proporción LDL/HDL)(318)(319)(320),
3. mejora la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad de la insulina (318,319),
4. reduce la tensión arterial (321)(322),
5. mejora el tono autonómico (323),
6. reduce la inflamación sistémica (128),
7. disminuye la coagulación sanguínea (324),
8. mejora el flujo sanguíneo coronario (325),
9. aumenta la función cardíaca (128) y
10. mejora la función endotelial (128).

La inflamación crónica, indicada por una elevación de los niveles circulantes de mediadores inflamatorios tales como la proteína C reactiva, se ha demostrado que está fuertemente asociada con la mayoría de las enfermedades crónicas cuya prevención se ha beneficiado del ejercicio. ECAs recientes han demostrado que el ejercicio puede causar reducciones marcadas en los niveles de proteína C-reativa (297). Cada uno de estos factores puede explicar directa o indirectamente la reducción en la incidencia de

enfermedades crónicas y de muerte prematura entre las personas que practican actividad física de forma regular.

Los cambios en la función endotelial pueden ser una adaptación particularmente importante a la actividad física practicada de forma regular. En el envejecimiento, el tabaquismo y en múltiples estados de enfermedades crónicas, incluyendo enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, diabetes tipo 2, hipertensión, hipercolesterolemia y obesidad, se ha observado una disfunción endotelial (326). A este respecto, se ha encontrado que la actividad aeróbica regular mejora la función vascular en adultos, independientemente de los cambios en otros factores de riesgo (297) y se indica que mejora de la función endotelial está mediada por el esfuerzo o tensión en cizalladura (326). Así pues, una mejor función endotelial confiere un beneficio para la salud frente a numerosos estados de enfermedad (297).

La actividad física rutinaria también se asocia con una mejora del bienestar psicológico (por ejemplo, a través de la reducción del estrés, la ansiedad y la depresión) (318,319)(327) El bienestar psicológico es especialmente importante para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, así como también tiene implicaciones importantes para la prevención y el tratamiento de otras enfermedades crónicas tales como la diabetes, osteoporosis, hipertensión, obesidad, cáncer y depresión.

LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA PREVENCIÓN DE ESTADOS PATOLÓGICOS PARTICULARES

La actividad física también provoca adaptaciones específicas que afectan a estados patológicos particulares. Por ejemplo, en la diabetes tipo 2, las adaptaciones que afectan a la homeostasis de la glucosa son de gran importancia. En opinión de Ivy (328), como resultado de la actividad física regular se producen una serie de cambios (independientemente de la modificación de la masa corporal (329) que incluyen: un aumento de la actividad de la glucógeno sintasa (330) y hexoquinasa, un aumento de la proteína GLUT-4 y de la expresión de mRNA (330), y una mejora de la densidad capilar muscular (que conlleva una mejora en el suministro de glucosa al músculo)(297). Así, niveles de ejercicio de intensidad moderada ($\geq 5,5$ MET durante al menos 40 minutos por semana) y de condicionamiento cardiovascular (> 31 ml O_2 /kg/min) son estrategias preventivas eficaces contra la diabetes tipo 2 (331). En los

pacientes con diabetes tipo 2, caminar más de 2 horas por semana también se ha demostrado que reduce el riesgo de muerte prematura (332).

En relación al cáncer, una serie de mecanismos podrían explicar la reducción del 46% en la tasa de cáncer observada ante la actividad física regular (333), encontrándose entre ellos la disminución en las reservas de grasa, el aumento del gasto energético capaz de compensar una dieta rica en grasas, cambios en los niveles de hormonas sexuales, en la función inmune, en la insulina y en los factores de crecimiento tipo insulina, en la generación de radicales libres (334), y efectos directos sobre el tumor relacionados con la actividad (334). Así, una revisión de la literatura reveló que la actividad física moderada (> 4,5 MET) durante unos 30-60 min/día tenía un mayor efecto protector contra el cáncer de colon y el cáncer de mama que actividades de baja intensidad (335). La mayor reducción de incidencia de cáncer de mama fue observada entre mujeres que dedicaban 7 o más horas de actividad moderada a vigorosa a la semana (336). Entre los pacientes con cáncer establecido, una actividad física equivalente a caminar 1 o más horas a la semana se asoció con una mayor supervivencia en comparación con los que no se ejercitaban (337). El mayor beneficio se observó entre los supervivientes de cáncer que realizan un ejercicio equivalente a 3-5 horas/semana a un ritmo promedio (337).

Con respecto a la osteoporosis, se ha observado que la actividad física actúa sobre las vías moleculares del remodelado óseo, implicando a todos los tipos celulares del tejido óseo (338). Los efectos del ejercicio en la mejora de la masa ósea y el metabolismo se han observado tanto en ancianos como en mujeres osteopénicas y osteoporóticas (338). La relación dosis-respuesta de la actividad física es menos clara. Sin embargo, las adaptaciones osteogénicas parecen ser dependientes de la carga y de localización específica (318)(319)(339)(340). Generalmente, para alcanzar una salud ósea óptima se aconsejan actividades físicas que requieren un impacto o carga significativos. Correr distancias de hasta 24-32 km por semana se ha asociado con la acumulación o el mantenimiento de la densidad mineral ósea, pero distancias mayores pueden asociarse con reducciones de la misma (341). Castrogionanni *et al.*, en su revisión sobre la importancia de la actividad física en la osteoporosis (338) recomiendan el entrenamiento mixto (*multi-component training*) que incluye tanto actividad aeróbica como ejercicios de fuerza y de resistencia, pues el entrenamiento aeróbico por si solo

puede mantener o enlentecer la pérdida de masa ósea, pero no provocar incrementos significativos en la densidad ósea.

La mayoría de los mecanismos propuestos que se han discutido están en el contexto de las adaptaciones crónicas provocadas por la actividad física de rutina. Sin embargo, recientemente, los investigadores han examinado la importancia de los cambios agudos en los factores de riesgo de enfermedades crónicas (342). Una excelente revisión del tema por Thompson *et al.*, reveló que el ejercicio agudo dinámico puede resultar en cambios transitorios como: reducción de los niveles de triglicéridos, aumento en el nivel de HDL colesterol, disminución de la presión arterial (durante 12-16 horas), reducción de la resistencia a la insulina y mejoras en el control de glucosa (343). Estos cambios agudos indican el importante papel individual que tienen las sesiones de ejercicio sobre el estado de salud.

1.4.2.1 Eficacia general sobre la mortalidad y la ECV en la población general

La relación dosis-respuesta entre actividad física, condición física y estado de salud se ha centrado principalmente en la enfermedad cardiovascular y en la muerte prematura por cualquier causa, pues son los estados a los que conducen múltiples patologías y factores de riesgo, como es el caso de la hipercolesterolemia.

1.2.4.1a Condición física y salud cardiovascular

Existe amplia evidencia de que la capacidad aeróbica está fuertemente asociada con la mortalidad por todas las causas, la enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y con los sucesos cardiovasculares (ECV)(127)(344). De forma que, un incremento en la condición física reduce el riesgo de muerte prematura, y una disminución incrementa dicho riesgo (345)(346)(347). El efecto parece ser graduado (345)(346) de forma que incluso pequeñas mejoras en la condición física se asocian con una reducción significativa del riesgo (ver Imagen 8).

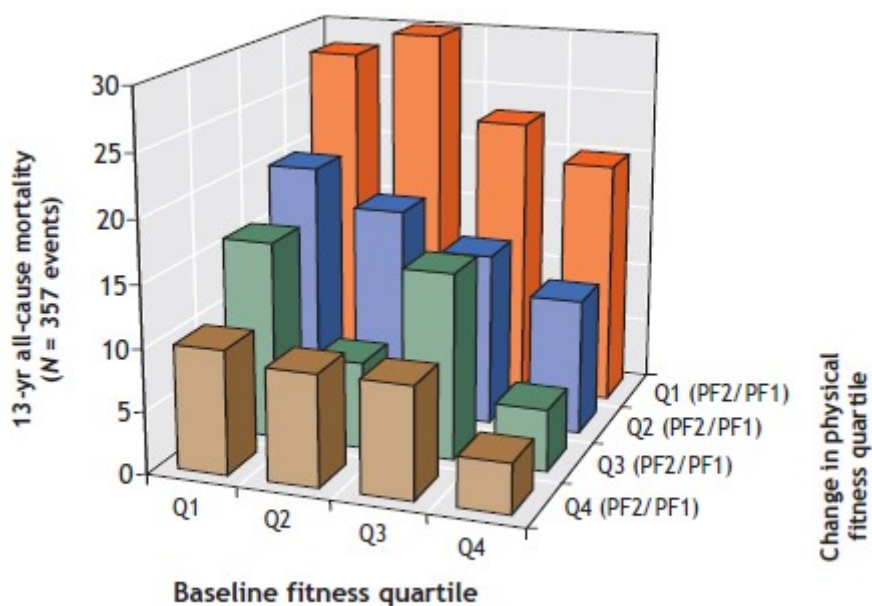


Imagen 8. Relación entre los niveles de condición física y la mortalidad (en Warburton *et al.*, (297))

Se realizó una prueba basal a los participantes (PF1) y luego una a los 13 años (PF2). Se calculó el ratio $PF2/PF1 \times 100$ para evaluar los cambios en el nivel de PF durante el periodo de estudio. Los participantes se agruparon según cuartiles (Q1= menor condición física, Q4: mayor condición física) en la exploración basal y en cuartiles de cambio para el seguimiento (Q1 $PF2/PF1$ =cambio mínimo, Q4 $PF2/PF1$ =cambio máximo).

En un reciente meta-análisis, Kodama *et al.* (178), evaluaron en detalle la CF (medida como los METs máximos realizados) como un predictor cuantitativo de la mortalidad por todas las causas y de los eventos cardiovasculares en hombres y mujeres sanos. En base a un análisis de 33 estudios que incluyeron 102.980 participantes, los autores concluyeron que un mayor nivel de CF se asoció con un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa y de eventos cardíacos coronarios y cardiovasculares. De acuerdo con su subsiguiente análisis dosis-respuesta, un 1-MET de alto nivel de capacidad aeróbica máxima (correspondiente a aproximadamente un aumento de la velocidad de carrera/jogging de 1 km/hora) se asoció con un 13 y un 15% de reducciones de riesgo de mortalidad por cualquier casusa y de sucesos ECC/ECV respectivamente. Sus análisis sugieren que el nivel mínimo de CF asociado a una incidencia significativamente menor de sucesos cardiovasculares debería ser de: 9 y 7 MET a los 40 años, 8 y 6 MET a los 50 años, y 7 y 5 MET a los 60 años de edad, para hombres y mujeres respectivamente (178). Más recientemente, Farrell *et al.* (348), también han

hallado una asociación inversa entre una buena condición física cardiorrespiratoria y el riesgo de muerte por insuficiencia cardiaca, a pesar de la presencia de otros factores de riesgo.

1.2.4.1b Actividad física y salud cardiovascular

Numerosos estudios epidemiológicos y revisiones han puesto en evidencia la asociación inversa y lineal entre el volumen de actividad física y el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular (217)(220). Así, se ha observado que un gasto energético promedio de unas 1.000 kcal (4.200 kJ) por semana se asocia con una reducción del 20%-30% de mortalidad por todas las causas (313)(349), tanto en mujeres (350) como en hombres, e independientemente de la edad (351). Actualmente, la mayoría de organizaciones y profesionales de salud y condición física aconsejan un volumen mínimo de ejercicio de 1000 kcal/semana, y reconocen los beneficios adicionales de gastos energéticos mayores.

Leitzmann *et al.* (352), evaluaron el riesgo de mortalidad en 252.925 mujeres y hombres, y comparando los inactivos con los que alcanzaron los niveles recomendados de AF (actividad moderada: un mínimo de 30 minutos la mayoría de días de la semana; actividad vigorosa un mínimo de 20 minutos 3 veces a la semana) observaron reducciones del riesgo de mortalidad de entre el 27% y el 32%, siendo mayores en los casos en que los participantes realizaban actividad vigorosa; aunque concluyeron que niveles de actividad inferiores a los recomendados también podían reportar reducciones de la mortalidad. Sin embargo, Macera y Powell (353) señalan que no está establecido si la actividad física moderada y vigorosa contribuyen de forma independiente, actúan como categorías secuenciales o variables interactivas en el proceso de reducción del riesgo.

En 2008, Nocon *et al.* (354), proporcionan una revisión sistemática y un meta-análisis de estudios de cohortes prospectivos sobre la asociación entre el nivel de AF y la mortalidad, por todas las causas y cardiovascular. Los autores incluyeron 33 estudios con 883.372 participantes, con un seguimiento que osciló desde 4 años a más de 20 años, y observaron que los individuos que realizaban más actividad física, respecto a los menos activos, presentaban una reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa del 30% (IC 95%: 28-37), y de mortalidad cardiovascular del 35% (IC 95%: 30-40), incluso después de ajustar para otros factores de riesgo relevantes. La

heterogeneidad entre las reducciones de riesgo la atribuyeron a la diferencia entre los métodos utilizados para valorar la AF. Los estudios que utilizaron cuestionarios para evaluar la AF informaron de reducciones del riesgo menores que los estudios que utilizaban medidas más objetivas de la condición física.

Para cuantificar la asociación entre caminar y el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y por cualquier causa, Hamer y Chida (355) realizaron un meta-análisis sobre 18 estudios prospectivos que incluyeron 459.833 participantes libres de ECV al inicio del estudio, con 19.249 casos durante el seguimiento. El cociente de riesgo instantáneo agrupado de enfermedad cardiovascular en la categoría más alta de caminar en comparación con la más baja fue de 0,69 (IC del 95%: 0,61-0,77, $p < 0,001$) y 0,68 (IC del 95%: 0,59-0,78, $p < 0,001$) para la mortalidad por todas las causas. En una revisión sobre los efectos de la AF en prevención primaria en mujeres (350), los efectos protectores se observaron con tan sólo una hora de marcha a la semana.

Wen *et al.* (315), en un estudio de cohorte prospectivo, encontraron que tan solo 15 minutos diarios de ejercicio de intensidad moderada (incluyendo AF) se asociaban con una reducción de muerte prematura.

En conjunto, los resultados de los amplios estudios de cohortes y los recientes meta-análisis muestran un claro efecto positivo de la AF en la reducción del riesgo cardiovascular y en la mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Los posibles mecanismos implicados incluyen: la reducción en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, la inhibición del remodelado patológico cardiovascular, la promoción del remodelado fisiológico, y la mejora del funcionamiento cardiaco, neurohormonal, pulmonar, renal, vascular y del músculo esquelético (356).

Por el contrario, el sedentarismo e inactividad incrementan el riesgo de mortalidad por cualquier causa o por causa cardiovascular (357). En este sentido, Edwards y Loprinzi (358) estudiaron la posible asociación aditiva del comportamiento sedentario, la actividad física de intensidad moderada-vigorosa y la condición física cardiorespiratoria sobre el riesgo de muerte por cualquier causa. Y observaron que la AF y la CFCR se hallaban independientemente asociadas con una reducción del riesgo de muerte, pero no el comportamiento sedentario. Sin embargo, los que presentaban el riesgo menor eran los sujetos que presentaban las tres características (estar por debajo de la

mediana de sedentarismo y por encima de la mediana de AF y CFCR. Asimismo, Ekelund *et al.* (359), en una revisión y meta-análisis que analizaba si la AF era capaz de eliminar o atenuar la asociación entre el sedentarismo y la mortalidad, observaron que niveles elevados de AF de intensidad moderada (60-75 min/día) parecen eliminar el riesgo aumentado de muerte por cualquier causa asociado a pasar mucho tiempo sentado (más de 8h diarias). Sin embargo, en el mismo estudio, cuando la sedestación se correspondía con tiempo pasado viendo la televisión, los autores reportaron que si el tiempo excedía las 5 horas diarias, el riesgo se hallaba incrementado independientemente del nivel de AF, consiguiendo atenuar pero no eliminar el riesgo asociado al sedentarismo.

Sobre la base de los datos actuales, la evidencia indica que una mala CF y una inadecuada AF son predictores de morbilidad y mortalidad cardiovascular, independientemente de la edad y del género (127). Los estudios que han comparado los efectos de la CF y AF sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa han demostrado que, en general, la CF se halla más fuertemente correlacionada con el resultado que la AF (127)(360)(219). Por otra parte, todos los estudios que investigaron las asociaciones de la AF y CF con los factores de riesgo de ECV concluyen que las asociaciones son más pronunciadas para la CF (361)(362). Sin embargo, ello puede verse influenciado por la mayor precisión de los sistemas de medición (217)(219). Así, Myers *et al.* (219), indican que la condición física -valorada mediante la prueba de esfuerzo- y el gasto energético -valorado en base a la actividad física semanal-, superan otras variables clínicas y sistemas de medición del ejercicio en la predicción de la mortalidad por todas las causas. En cuanto a si la genética puede explicar en parte el mejor efecto preventivo de la CF en comparación con la AF queda todavía por esclarecerse.

1.2.4.1c Características de la AF y el ejercicio en la relación dosis-respuesta

Los primeros metaanálisis que se centraron en las asociaciones entre la AF y la incidencia de las enfermedades cardiacas trataron la actividad realizada en el tiempo libre y la actividad laboral (127). Sin embargo, hoy en día la AF en los países industrializados se da principalmente en los dominios del tiempo libre y del

desplazamiento activo al trabajo. En este sentido, el desplazamiento activo (caminando o en bicicleta) constituye un método de integración de la AF en las actividades de la vida diaria.

Diversos estudios han analizado el efecto del desplazamiento activo y la AFTL sobre la salud cardiovascular y la mortalidad, observándose una reducción en el riesgo y en la gravedad de los sucesos cardiovasculares (363)(364). En el meta-análisis de Hamer y Chida (355) realizado a partir de estudios de cohortes prospectivos para determinar los efectos de caminar sobre el riesgo cardiovascular (definido como mortalidad cardiovascular, la incidencia de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, hipertensión o diabetes) y la mortalidad, la velocidad de marcha fue un predictor independiente de riesgo global más sólido que el volumen de marcha (reducciones del riesgo de un 48% frente a un 26% respectivamente). Aunque algunos estudios evaluaron meramente el modo de transporte utilizado para ir al trabajo, mientras otros evaluaron el tiempo pero no la intensidad de los desplazamientos. Coincidiendo con estos datos, Wennberg *et al.* (365), en 2010, observaron que el desplazamiento activo al trabajo contribuía de forma importante a la disminución del riesgo de infarto de miocardio, y que uno de los mecanismos predominantes era la mejora de biomarcadores inflamatorios y hemostáticos.

Respecto al efecto de la AFTL, un meta-análisis que incluía 26 estudios con una población total de 513.472 personas (20.666 episodios de enfermedad coronaria)(366), mostró que en comparación con los individuos que realizaban baja o nula AFTL, los individuos alta y moderadamente activos tenían un riesgo 27% y 12% inferior de incidencia de cardiopatía coronaria y mortalidad, respectivamente. Posteriormente, Arem *et al.* (367), en un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a más de 600.00 participantes, observaron reducciones del riesgo de muerte mayores. Así, tomando como referencia el nivel de AF recomendado por las últimas directrices de 2008 *Physical Activity Guidelines for Americans* de un mínimo de 75 min/semana de actividad aeróbica a intensidad vigorosa o de 150 min/semana de intensidad moderada (7,5 MET-horas/semana), compararon las reducciones en el riesgo entre los individuos sedentarios y los que realizaban menos de la actividad recomendada, obteniendo una reducción del riesgo del 20%; los que realizaban entre 1-2 veces el mínimo recomendado, observando reducciones del riesgo del 31%; y en los que realizaban entre 2-3 veces la reducción del riesgo alcanzó el 37%. Asimismo identificaron como límite superior de AFTL, a partir del cual no se incrementaban los beneficios sobre el

riesgo de muerte, el realizar una actividad 3 a 5 veces superior al nivel recomendado. Reducciones en la mortalidad por cualquier causa, en la mortalidad por ECV y en la incidencia de sucesos cardiovasculares también se han observado en personas mayores (65 a 74 años), observándose una relación dependiente de la dosis de AFTL al agrupar a los individuos en tres niveles actividad (alto, moderado y bajo)(314).

En cuanto al tipo de actividad, la mayoría de los estudios que examinan los efectos de la AF en la prevención de las enfermedades cardiovasculares se han centrado principalmente en las modalidades aeróbicas de ejercicio. Sin embargo, más recientemente se ha observado que el entrenamiento de la fuerza tiene el potencial de incrementar tanto la condición cardiorrespiratoria como la muscular, y disminuir el riesgo de ECV (127). De hecho, en individuos sanos con una baja capacidad de tolerancia al ejercicio, la aptitud cardiorrespiratoria se puede mejorar eficazmente mediante el entrenamiento de resistencia (127). Además, se ha encontrado que el entrenamiento de la fuerza tiene efectos favorables sobre la composición corporal, la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y el control de la obesidad (368)(369).

A pesar de que existen claras diferencias entre el ejercicio aeróbico y el de fuerza, y el entrenamiento continuo y el intermitente, no hay datos a nivel de la población general que muestren la contribución independiente de los ejercicios de fuerza o intermitentes (interválicos) en la reducción de la mortalidad (127).

En el análisis dosis-respuesta, diversos estudios han comparado la influencia de la intensidad de la AF sobre la magnitud de reducción del riesgo de mortalidad por toda las causas o de ECV, mientras que otros han comparado entre distintos volúmenes de AF. Así, la mayoría de los estudios coinciden en que el ejercicio de intensidad vigorosa aumenta la capacidad aeróbica con más eficacia que el de intensidad moderada, lo que sugiere que el primero puede conferir mayores beneficios protectores cardiovasculares. En esta línea, Swain y Franklin (370), en su revisión del 2006, observaron que el ejercicio de intensidad vigorosa provocaba un efecto cardioprotector mayor que el de intensidad moderada para un mismo consumo energético total. Del mismo modo, Sofi *et al.* (366), documentaron un papel protector dependiente de la dosis de AFTL, no viéndose influido por el género o los métodos para medir la actividad física.

Posteriormente, Löllgen *et al.* (371) realizaron un metaanálisis de 38 estudios, con más de 271.000 participantes, y observaron que la AF regular presentaba una asociación sólida con la menor mortalidad por cualquier causa en sujetos activos en comparación con sujetos sedentarios. Dicha influencia era más importante entre las categorías más bajas de intensidad (sedentarismo frente a intensidad baja y moderada), con sólo una reducción adicional menor del riesgo al aumentar aún más la intensidad (> 1.500 kcal/semana o > 6 MET). Al comparar el volumen total de AF, también se ha observado una relación directa entre AF y salud cardiovascular. Así, el metaanálisis de Zheng *et al.* (351), mostró que un incremento de aproximadamente 30 min de marcha normal al día durante 5 días a la semana (8 MET-horas/semana) se asociaba con una reducción del riesgo de enfermedad coronaria del 11% (IC del 95%: 4-18%). Además, observaron que la reducción del riesgo de cardiopatía coronaria se producía tanto al aumentar la velocidad como la duración: un incremento de 2 de km/hora en la velocidad de marcha se asociaba a una reducción del 21% del riesgo (IC del 95%: 15-27%) y un incremento de 3,5 horas/semana de marcha normal a una reducción del 32% (IC del 95%: 11-48%). Ello contrasta con los hallazgos que indican que la velocidad, en comparación con el volumen, de marcha es un predictor de riesgo independiente mayor (reducciones del 48 vs. 26% del riesgo, respectivamente) (355).

Woodcock *et al.* (372) también evaluaron la relación dosis-respuesta de la actividad física no vigorosa y la mortalidad por todas las causas. El metaanálisis incluyó 22 estudios (con casi un millón de personas) y encontraron que una actividad física de intensidad moderada durante 2,5 horas/semana se asoció con una reducción en el riesgo de mortalidad del 19% [IC del 95%: 15-24%], mientras que una actividad física de intensidad moderada de 7 horas/semana comparada con la no actividad reducía el riesgo de mortalidad un 24% [IC del 95%: 19-29%]. Recientemente, Kelly *et al.* (373), en su revisión y metaanálisis sobre la relación dosis-respuesta entre caminar o ir en bici y la mortalidad por cualquier causa, observaron que, agrupando la exposición en tres categorías o intervalos, a mayor exposición, mayor reducción del riesgo. Sin embargo, el mayor efecto sobre el riesgo se observó en el grupo de menor exposición (caminar 1-16 MET-horas/semana o 1-120 min/semana, ir en bici 1-24 MET-horas/semana o 1-101 min/semana).

1.4.2.2 Eficacia de la actividad física sobre la salud cardiovascular en población con FRCV

Varios estudios también han demostrado la importancia de realizar AF de forma regular para reducir la gravedad de los factores de riesgo cardiovascular (293), teniendo por tanto un efecto pronóstico positivo. Los principales FRCV sobre los que puede influir el ejercicio son: la obesidad y la grasa abdominal, la hipertensión arterial, los factores de riesgo metabólicos relacionados con el control de la glucemia y la lipemia, y la inflamación sistémica (293), influyendo también en la función endotelial y el estado inflamatorio (374)(375)(293), en la función diastólica (376), en la reversión del remodelado ventricular izquierdo tras el IAM (298) y potencialmente en la estabilidad eléctrica del corazón enfermo (377),(378).

Además, señalar que parece ser que las personas con buena condición física que presentan factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tienen un riesgo de muerte prematura menor que personas sedentarias sin factores de riesgo cardiovascular (221)(379). (Ver Imagen 9)

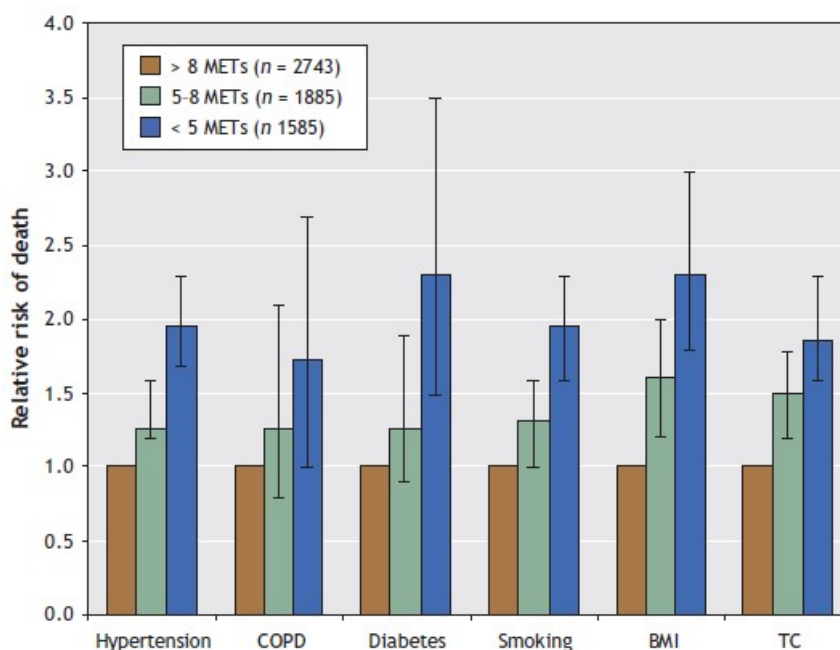


Imagen 9. Riesgo relativo de muerte en función de diversos factores de riesgo (128)

Riesgo relativo de muerte por cualquier causa en individuos con hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), diabetes, hábito tabáquico, IMC o BMI ≥ 30 , colesterol total (TC) $\geq 5,70$ mmol/l; y comparando individuos con una capacidad de ejercicio de < 5 METs o entre 5-8 METs frente a individuos con una capacidad de > 8 METs. Las barras de error representan el IC95% (versión adaptada de Myers et al., N Engl J Med 2002; 346:793-801).

Sin embargo, en la actualidad no está claro si el tipo de AF o intervención mediante ejercicios (ejercicios de resistencia a la fatiga -endurance-, ejercicios de resistencia dinámica, o ambos) o las características del ejercicio (frecuencia, intensidad, tiempo, volumen y duración) producirían un mayor beneficio para cada factor de riesgo por separado (293).

1.2.4.2a Eficacia de la actividad física y del entrenamiento con ejercicios en el control de peso corporal

Se estima que una disminución de aproximadamente el 5-10% de peso corporal inicial se asocia con beneficios significativos para la salud, tales como una disminución del riesgo de resistencia a la insulina, de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de enfermedades cardiovasculares, una mejora del perfil lipídico, del metabolismo óseo, y de la presión arterial (380)(381). En individuos obesos, la pérdida de la masa grasa se puede lograr con el entrenamiento de resistencia (293). Sin hacer dieta, se puede alcanzar una pérdida promedio de peso de unos 3 Kg como resultado de 16 semanas de entrenamiento (382). Sin embargo, una diferente selección de las modalidades de entrenamiento podría ser decisiva para optimizar aún más la eficacia de las intervenciones con ejercicios.

La pérdida de peso se puede alcanzar mediante ejercicios aeróbicos. Así, un estudio que analizó la pérdida de masa grasa en una intervención con ejercicios en mujeres obesas halló que, tras una intervención de 12 semanas, a mayor frecuencia de ejercicio (5 frente a 3 días/semana) mayores fueron las pérdidas de masa grasa (16 ± 4 vs 13 ± 4 kg, respectivamente) (383). Sin embargo, al considerar la intensidad, diversos estudios han informado de manera inequívoca de que no hay ninguna diferencia en la pérdida de masa grasa en sujetos obesos (384),(385) al comparar programas de entrenamiento con ejercicios continuos de baja frente a alta intensidad (con gasto energético emparejado entre pruebas). Así, un estudio comparativo de los efectos de un régimen de 12 semanas de entrenamiento con ejercicios de intervalos a alta intensidad frente a ejercicios continuos a moderada intensidad (ajustados en gasto energético) en adultos obesos (386), demostró que la masa grasa disminuyó de forma similar en ambos grupos (2,2 vs. 2,5%, respectivamente).

En relación al tiempo total de intervención, numerosos estudios indican que una intervención con ejercicios prolongada da como resultado una reducción significativamente mayor de masa grasa en pacientes obesos, a diferencia de una intervención corta (387). En este sentido, los programas de <150 min/semana de AF no producen un cambio significativo en el peso corporal en sujetos obesos (183); los de > 150 min/semana de AF revelan una modesta pérdida de peso corporal de aproximadamente 2 a 3 kg; mientras que una AF de entre 224 y 420 min/semana induce una pérdida de peso de aproximadamente 5-7,5 kg. Así, cantidades mayores de AF provocan pérdidas de peso sustancialmente mayores (293).

Además, se ha observado que la adición de un entrenamiento aeróbico de resistencia a la dieta aumenta la pérdida de peso a largo plazo (382), así como mejora los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y la sensibilidad a la insulina (388). Así, se ha sugerido que para reducir la masa grasa en personas obesas es necesario combinar entrenamiento aeróbico y dieta (389)(390). En intervenciones combinadas, incluso protocolos de entrenamiento de resistencia de bajo volumen y alta intensidad han mostrado causar reducciones en la masa grasa total y regional (391).

El entrenamiento de fuerza también puede afectar al peso, pero principalmente afecta al porcentaje de masa grasa. El entrenamiento de fuerza es considerado médicamente seguro en personas con obesidad (183)(392) y puede afectar positivamente a los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (393), a la masa magra, a la función muscular y al gasto energético en reposo (293), especialmente cuando se implementa una dieta. Sin embargo, existen diferencias en los hallazgos observados, y en algunos casos no se ha podido observar tales resultados (293). Parece ser que el entrenamiento de fuerza en las personas obesas principalmente mejora la composición corporal mediante el aumento de masa magra (387). La contradicción en la literatura acerca el impacto del entrenamiento de fuerza en la masa grasa en el sobrepeso/obesidad puede, al menos en parte, estar relacionado con la elección de la modalidad de entrenamiento.

Ningún estudio ha examinado los efectos de diferentes frecuencias de entrenamiento de la fuerza (días/semana) en la masa grasa en sujetos obesos (177). En cuanto a la intensidad, se han utilizado diferentes intensidades de ejercicio con el fin de alcanzar una pérdida de peso, oscilando entre un 50% 1RM hasta un 90% 1RM (394). En hombres mayores, ni el entrenamiento de fuerza de moderada ni de baja intensidad,

añadido al entrenamiento de resistencia, durante 20 semanas, afecta a la composición corporal (395). Sin embargo, se ha observado que programas cortos (6-8 semanas) de entrenamiento de la fuerza mejoran significativamente la composición corporal en sujetos con sobrepeso u obesos (293), y que los programas prolongados resultan en una mayor hipertrofia muscular en personas obesas (396). Parece que hay una relación dosis-respuesta entre la intensidad del entrenamiento de fuerza y la adaptación bioquímica y funcional (397)(398)(399). Los entrenamientos de fuerza basados en series múltiples se han asociado con ganancias significativamente mayores de fuerza que los entrenamientos con una serie única por ejercicio. Sin embargo, no se han observados más beneficios para volúmenes superiores a 3 series (400). Asimismo, la adición de un entrenamiento de fuerza dentro de un programa de entrenamiento aeróbico de resistencia parece que no provoca una mayor pérdida de masa grasa en pacientes obesos (387).

Una vez alcanzada la pérdida de peso, es importante mantener la misma. En este sentido, se ha informado de que las personas que practican mayores cantidades de AF después de la pérdida de peso corporal, recuperan menos peso que las que practican volúmenes de AF bajos o moderados (183)(401). Y se recomienda realizar 30 minutos de actividad de intensidad moderada acumulada en la mayoría (preferiblemente todos) de días de la semana, para la salud general y para la prevención de enfermedades (177) o para la prevención de sobrepeso (402). Sin embargo, en los sujetos previamente obesos, podrían ser necesarios volúmenes mayores de ejercicio para prevenir la recuperación de peso de forma eficaz. No obstante, se requieren más estudios sobre el impacto de las modalidades de ejercicio en la prevención de la recuperación del peso en personas obesas (403)(404).

1.2.4.2b Eficacia de la actividad física y del entrenamiento con ejercicios para el control de la dinámica de la insulina/glucosa

La resistencia a la insulina provoca intolerancia a la glucosa, y el 40% de las personas con intolerancia a la glucosa desarrollan diabetes mellitus tipo 2 (DM2) al cabo de 5-10 años; mientras que algunos permanecen resistentes a la insulina y otros recuperan una tolerancia normal a la glucosa. En pacientes con intolerancia a la glucosa, la presencia de otros factores de riesgo como la hipertensión, el sobrepeso y la dislipidemia es alta.

Además, una tolerancia alterada a la glucosa se asocia con una alta prevalencia de enfermedad cardíaca coronaria (405). En este sentido, Coutinho et al. (406), en un meta-análisis que incluía individuos no diabéticos mostró que la morbilidad cardiovascular está fuertemente correlacionada con los niveles de glucosa en sangre en ayunas, por lo que el efecto del ejercicio físico sobre la HbA1c puede ser clínicamente relevante.

La resistencia a la insulina en el tejido muscular estriado y un defecto de células β - que impide que la resistencia a la insulina sea compensada por un aumento en su secreción- conducen, pues al desarrollo de DM2. Así, la DM2 es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia y metabolismo anormal de la glucosa, de los lípidos y de las proteínas (405). Su diagnóstico suele ser tardío, y en muchos de los casos se presenta la diabetes acompañada de complicaciones asociadas. En particular, se puede presentar asociada a enfermedad macrovascular en forma de enfermedad coronaria, ictus e isquemia de las extremidades inferiores, aunque las complicaciones microvasculares tales como la nefropatía y la retinopatía (maculopatía diabética especialmente) también ocurren con frecuencia. En pacientes recién diagnosticados de diabetes tipo 2, la prevalencia de arteriosclerosis periférica es del 15%, la de cardiopatía coronaria es del 15%, la de ictus del 5%, la de retinopatía del 5-15% y la de microalbuminuria del 30%. Además, la prevalencia de otros factores de riesgo es alta. Así, el 80% tiene sobrepeso, el 60-80% hipertensión y un 40-50% dislipidemia. La mortalidad es de dos a cuatro veces superior a la de la población en general, con aproximadamente un 75% de las muertes debidas a enfermedad cardiovascular (407). Una intervención intensiva multifactorial evita las posibles complicaciones diabéticas tardías (408).

El efecto beneficioso del ejercicio físico en los pacientes con diabetes tipo 2 está muy bien documentado, y existe un consenso internacional al respecto que indica que el entrenamiento físico comprende una de las tres piedras angulares del tratamiento de la diabetes, junto con la dieta y la medicina (175).

Teniendo en cuenta lo mencionado, el ejercicio físico puede actuar tanto en la prevención primaria como secundaria de la DM (ver Imagen 10). Así, varios estudios han demostrado claramente que la AF regular y la práctica de ejercicio se asocian con

una mejora de la sensibilidad a la insulina y una menor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (409)(410)(411). Ambos tipos de ejercicio, aeróbico y de fuerza, se han asociado con una disminución del riesgo de diabetes tipo 2 (318,319)(412)(413)(331).

Así, en un amplio estudio prospectivo (412) cada incremento de 500kcal (2.100 kJ) en el gasto energético por semana se asoció con una disminución en la incidencia de diabetes tipo 2 del 6% (riesgo relativo de 0,94, IC 95%: 0,90-0,98). Este beneficio fue particularmente evidente en personas con elevado riesgo de diabetes (p.e. aquellos con un IMC elevado), un hallazgo que ha sido apoyado por otros investigadores (332); así como también se ha observado después de intervenciones sobre el estilo de vida (409)(414). En un estudio prospectivo con más de 20.000

Positive effect of training on:	Strong evidence	Moderate evidence	Limited evidence	No evidence
	A	B	C	D
Pathogenesis				
Symptoms specific to the diagnosis				
Physical fitness or strength				
Quality of life				

Imagen 10. Efectos positivos de la actividad física sobre la resistencia a la insulina y sobre la diabetes tipo 2 (tomado de Pedersen et al (429))

participantes se observó que los que reportaban realizar una actividad física semanal suficiente para empezar a sudar, presentaron una incidencia reducida de diabetes tipo 2 (413). Niveles moderadamente intensos de actividad física ($\geq 5,5$ METs durante como mínimo 40 min/semana) y de acondicionamiento cardiovascular (> 31 mL O_2 /kg/min) también mostraron su efecto protector frente al desarrollo de diabetes tipo 2 en hombres de mediana edad (331), con incluso un efecto mayor entre aquellos que ya presentaban un riesgo elevado de diabetes.

Una revisión de estudios clínicos aleatorios sobre este tema (415) concluyó que una pérdida de peso moderada mediante la dieta y el ejercicio reducía la incidencia de enfermedad alrededor de un 40%-60% a los 3-4 años entre las personas de alto riesgo. Incluso, en uno de los estudios se mostró que una intervención sobre el estilo de vida, que incluía el realizar actividad física moderada durante como mínimo 150 minutos a la semana, era más efectiva que la metformina aislada en la reducción de la incidencia de diabetes (416).

Pocos estudios han examinado el efecto aislado del ejercicio físico sobre la prevención de la diabetes en pacientes con intolerancia a la glucosa, sin embargo existe una

evidencia sólida sobre el efecto beneficioso del ejercicio físico combinado con una modificación de la dieta. Un estudio chino (417) sobre una muestra de individuos con intolerancia a la glucosa, tras un seguimiento de 6 años, observó que el riesgo de diabetes se redujo en un 31% ($p < 0,03$) en el grupo de que realizó dieta, en un 46% ($p < 0,0005$) en el grupo ejercicio y en un 42% ($p < 0,005$) en el que realizó una combinación de dieta y ejercicio físico. Asimismo, un estudio de seguimiento a 12 años (418) observó que la tasa de mortalidad, al comparar individuos con tolerancia normal a la glucosa frente a sujetos que presentaban intolerancia pero que seguían una intervención que combinaba dieta y ejercicio, era similar (6,5% frente a 6,2%, respectivamente), y en ambos grupos la mortalidad fue inferior al grupo de individuos con tolerancia alterada a la glucosa pero que seguían el tratamiento de rutina (6,5% frente a 14%). En los dos grupos con intolerancia a la glucosa en conjunto, la mortalidad fue predicha por la intervención, pero no por el índice de masa corporal (IMC), la presión arterial sistólica, el tabaquismo, el colesterol o el nivel de glucosa.

Dos ensayos controlados aleatorios que estudiaban personas con tolerancia alterada a la glucosa encontraron que la modificación del estilo de vida protege frente al desarrollo de DM2. Un ensayo finlandés sobre 522 personas de mediana edad obesas y con intolerancia a la glucosa, analizó el efecto del ejercicio físico combinado con la dieta respecto a un grupo control; y realizó un seguimiento durante 3,2 años (409). El riesgo de desarrollar DM2 se redujo en un 58% en el grupo intervención, y la pérdida de peso fue de 3,5 kg en el grupo de intervención frente a 0,8 kg en el grupo de control. Asimismo, un ensayo clínico americano en personas con tolerancia alterada a la glucosa dividió aleatoriamente a los participantes en 3 grupos: tratamiento con metformina, modificación del estilo de vida que incluía cambios en la dieta y al menos 150 minutos de ejercicio físico semanales, y placebo. Realizó el seguimiento durante 2,8 años (416). La modificación del estilo de vida redujo el riesgo de DM2 en un 58%, mientras que el tratamiento con metformina sólo redujo el riesgo de diabetes en un 31%. Estos efectos se hallaron a pesar de que no se obtuvo un pleno cumplimiento de la prescripción de dieta y ejercicio en todos los individuos (409)(416). El efecto fue superior en los pacientes que realizaron una modificación mayor en su estilo de vida (419). En estos tres ensayos (409)(416)(418) no es posible determinar el efecto aislado del ejercicio pues la intervención combinaba ejercicio y dieta, pero la pérdida de peso en los grupos de intervención fue sólo modesta, y el IMC en el grupo intervención disminuyó de 31 a 30 aproximadamente en el ensayo finlandés (409) y de 34 a 33 en el ensayo estadounidense (416).

En el caso de personas con DM2 establecida, un estudio de cohortes prospectivo mostró que caminar como mínimo 2 horas a la semana estaba asociado con una reducción en la incidencia de muerte prematura por todas las causas del 39%-54% y de muerte por ECV del 34%-53% (332). Es más, caminar a una intensidad suficiente que produzca incrementos moderados de la frecuencia cardíaca y respiratoria se asociaba con disminuciones significativas en la mortalidad por todas las causas (tasa de razón de riesgo 0,57, IC 95% = 0,41-0,80) y la mortalidad por sucesos cardiovasculares (tasa de razón de riesgo 0,69, IC 95% = 0,43-1,09)(332). Así, intervenciones basadas en la modificación del estilo de vida (420),(421),(422), incluyendo la actividad física, han mostrado efectos beneficiosos en pacientes con DM2. Por el contrario, la inactividad física se ha mostrado asociada a un aumento de riesgo de muerte prematura, estimándose un riesgo 1,7 veces superior en los individuos diabéticos físicamente inactivos respecto a los activos (423). Esta diferencia también se ha observado en personas con síndrome metabólico (379).

Los efectos de al menos 8 semanas de entrenamiento físico sobre el control de la glucemia fueron revisados en un meta-análisis publicado en 2001 por Boulé *et al.* (329). Doce de los ensayos incluidos en la revisión examinaron el efecto del ejercicio aeróbico (3,4 (0,9) veces/semana durante 18 (15) semanas), mientras que dos examinaron el efecto del entrenamiento de la fuerza (10 (0,7) ejercicios, 2,5 (0,7) series, 13 (0,7) repeticiones, 2,5 (0,4) veces/semana durante 15 (10) semanas). La HbA1c disminuyó significativamente en los grupos que realizaron ejercicio (0,66%) respecto a los grupos control. Este nivel de cambio es similar al obtenido en estudios que comparaban terapias intensivas para disminuir la glucosa con tratamientos convencionales, un cambio que se asocia con una reducción del 42% en la mortalidad relacionada con la diabetes (329). Por el contrario, en este meta-análisis no se hallaron diferencias significativas en la masa corporal. Esto último puede deberse a diversos factores, como son: un periodo de entrenamiento relativamente corto; a que los pacientes compensaron excesivamente su consumo de energía comiendo más; o a que los pacientes perdieron grasa, pero aumentado su masa corporal magra. En este sentido, se sabe que las personas inactivas que comienzan a realizar ejercicio aumentan su masa corporal magra (405). Así, un estudio que midió la grasa abdominal mediante resonancia magnética (RM)(424), encontró una reducción del tejido adiposo subcutáneo abdominal (227,3 – 186,7 cm²; p<0,05) y del tejido adiposo visceral

(156,1 - 80,4 cm²; p<0,05) tras un programa de entrenamiento con ejercicios aeróbicos (45 min en bicicleta dos veces/semana y ejercicio intermitente una vez/semana durante 2 meses); pero no halló reducciones del peso corporal.

Asimismo, en un meta-análisis posterior (425), también se mostró que el ejercicio físico (3,4 sesiones/semana, 49 min/sesión durante 20 semanas a una intensidad del 50-75% del VO₂máx) también aumentó significativamente en un 11,8% el consumo máximo de oxígeno en pacientes con DM2. Ello es especialmente relevante si se tiene en cuenta que una mala condición física es un marcador pronóstico independiente de la mortalidad en los pacientes con DM2 (176). Además, el entrenamiento de fuerza también ha demostrado ser eficaz para el desarrollo de la fuerza muscular en estos pacientes (426).

No obstante, muy pocos estudios han comparado las diferentes modalidades de entrenamiento físico sobre la dinámica insulina/glucosa (427).

Los ejercicios aeróbicos de resistencia pueden modificar los valores de glucemia. Así, Sixt et al. (428) evaluaron los efectos de un entrenamiento intensivo (4 semanas de 6 x15 min/día de bicicleta) seguidos de un programa de 30 min diarios de bicicleta al 70% FC_{maxr} además de sesiones de ejercicio grupales supervisadas de 1 hora dos veces por semana) durante 5 meses en comparación con un antidiabético (rosiglitazona) o la atención habitual, en el metabolismo de la glucosa y la función endotelial en pacientes con enfermedad arterial establecida y tolerancia a la glucosa alterada. Cuatro semanas de entrenamiento, pero no la rosiglitazona o la atención habitual, mejoraron la vasodilatación mediada por el flujo dependiente del endotelio (*endothelium-dependent flow-mediated vasodilation*). Después de 6 meses de seguimiento, los efectos observados fueron similares (429). Hubo una mejora significativa de la glucosa en ayunas, pero no en la HbA1c, tanto en el grupo ejercicio como en el grupo de rosiglitazona, lo que sugiere un efecto independiente del ejercicio físico sobre la pared de los vasos sanguíneos (430). En un estudio adicional, Sixt et al. (431) aplicaron el mismo protocolo descrito anteriormente y demostraron que 6 meses de intervención multifactorial provocan una mejora significativa en la función endotelial coronaria en pacientes con DM2. No hubo correlación entre la mejora de los marcadores de la hiperglucemia aguda o crónica y la mejora de la disfunción endotelial coronaria, lo que sugiere que la hiperglucemia crónica no es el factor principal que vincula la DM2 a la disfunción endotelial. Las concentraciones plasmáticas de insulina

en ayunas y los valores del HOMA (*Homeostatic Model Assessment*) para la resistencia a la insulina (IR) y la función de las células beta (HOMA-IR) se correlacionaron con una vasoconstricción coronaria atenuada en respuesta a la acetilcolina. Esto sugiere que los efectos beneficiosos pueden estar mediados principalmente por la mejora de la sensibilidad a la insulina. De acuerdo con estos resultados, hubo un aumento continuo en la expresión de los transportadores de glucosa en el músculo esquelético (GLUT-4 mRNA) en respuesta al entrenamiento

El estudio STENO-2 propone la realización de ejercicio de intensidad ligera a moderada, al menos 30 min, de 3-5 veces/semana. Después de un período de estudio promedio de 7,8 años de tratamiento intensificado, los niveles de glucosa en ayunas, así como la hemoglobina glucosilada (HbA1c) fueron significativamente mejores en el grupo intervención que en el grupo control. Más importante aún, se observó una reducción de los sucesos cardiovasculares y microvasculares del 50% (408).

El entrenamiento de la fuerza con alto número de repeticiones mejora la sensibilidad a la insulina en situaciones experimentales y probablemente es eficaz en la prevención de la diabetes tipo 2 (432). Además, se sabe que la fuerza muscular y la capacidad cardiorrespiratoria tienen asociaciones inversas independientes y conjuntas con la prevalencia del síndrome metabólico (433).

Un ensayo clínico aleatorizado reciente evaluó el efecto del volumen y la intensidad del entrenamiento físico en 154 hombres y mujeres sedentarios con sobrepeso/obesidad y dislipidemia (434). Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a un grupo control o uno de 6 meses de entrenamiento físico. El programa de entrenamiento implicaba: un alto volumen de ejercicio de alta intensidad (32 km jogging/semana al 65-80% del VO_{2max}), bajo volumen de ejercicio de alta intensidad (19 km jogging/semana al 65-80% del $VO_{2máx}$) o bajo volumen a intensidad moderada (caminar 19 km/semana al 40-55% de VO_{2max}). La duración real del entrenamiento en los tres grupos fue 167, 114 y 171 min, respectivamente. Se animó a los sujetos a mantener su peso corporal basal. A pesar de ello, hubo pequeñas pero significativas pérdidas de peso en el grupo de control y en dos de los grupos de ejercicio. Se investigó la sensibilidad a la insulina utilizando la prueba de tolerancia a la glucosa a las 3h (IVGTT: *intravenous glucose tolerance test*) al inicio y al final del estudio. Los tres regímenes de ejercicio incrementaron significativamente la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, la prescripción de ejercicio que implicaba aproximadamente 170 minutos de

ejercicio/semana mejoró la sensibilidad a la insulina más sustancialmente que el programa de 115 min de ejercicio/semana, independientemente de la intensidad del ejercicio y del volumen. Estos resultados no han sido confirmados por otros estudios (405).

En relación a los ejercicios de fuerza, varios protocolos de estudio valoraron el entrenamiento de la fuerza de todos los grupos musculares principales a una intensidad del 70-80% 1RM durante 2-4 series por grupo muscular, 2-3 veces/semana (435)(436). Así, Castaneda *et al.* (414), llevaron a cabo un entrenamiento de resistencia progresiva 3 veces/semana durante 16 semanas, además de la atención habitual en personas con DM2, y observaron mejoras en el control glucémico (HbA_{1c}, el almacén de glucógeno muscular), la masa corporal magra, la masa grasa abdominal y la presión arterial sistólica. Los niveles de glucosa plasmática en ayunas, colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) no variaron significativamente entre los grupos. Además, el entrenamiento de fuerza progresivo coincidió con una reducción en la dosis de la medicación antiglicémica en comparación con el grupo control.

Dunstan *et al.* (437), también hallaron una disminución significativa de la HbA_{1c} tras 6 meses de entrenamiento supervisado de la fuerza, pero este efecto no se mantuvo después de 6 meses de entrenamiento en el hogar. Los aumentos en la masa muscular de la parte superior e inferior del cuerpo se mantuvieron a los 12 meses. No observaron diferencias entre los grupos para los cambios en el peso corporal, la masa grasa, la glucosa en ayunas, o la insulina a los 6 o 12 meses. Asimismo, Baldi y Snowling (438) mostraron que 10 semanas de entrenamiento de fuerza conducen a un mejor control glucémico, glucosa en ayunas, HbA_{1c}, insulina, masa magra, fuerza muscular y resistencia.

El efecto del entrenamiento de fuerza sobre la sensibilidad a la insulina en pacientes con DM2, no obesos (293) también ha sido estudiado tras un programa de nueve ejercicios, 5 veces/semana (2 series, 10-20 repeticiones) durante 4-6 semanas. Después de la intervención, la tasa de eliminación de glucosa durante el "clamp" hiperinsulínico-euglicémico aumentó en el grupo de entrenamiento, pero se mantuvo sin cambios en el grupo control. No se observó ningún cambio significativo en la composición corporal, mientras que la fuerza del cuádriceps aumentó en el grupo de intervención. Del mismo modo, un entrenamiento de fuerza de 20 semanas que indujo

una mejora general en la tolerancia a la glucosa no disminuyó la glucosa en ayunas (439).

A diferencia de los estudios anteriores, Dela y Kjaer (440) informaron de una mejor captación de glucosa estimulada por la insulina y una mejora de la fuerza muscular inducidas por el entrenamiento de fuerza en individuos de edad avanzada, tanto sanos como con enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2. Datos recientes de Sato *et al.* (441), han sugerido que la mejora de la eficacia de la insulina en el tejido muscular esquelético después del entrenamiento de fuerza es atribuible, al menos en parte, al aumento de la expresión local de GLUT-4, IRS-1, y PI3 quinasa.

Algunos estudios han combinado en la intervención ejercicios aeróbicos y de fuerza. Así, Praet *et al.* (442), utilizaron un protocolo de entrenamiento combinado de resistencia progresiva y ejercicios de intervalos e informaron de un aumento de la fuerza muscular y de la capacidad de ejercicio, mientras que la presión arterial media, la glucosa plasmática en ayunas, y los ácidos grasos no esterificados disminuyeron significativamente. No se observaron cambios significativos en VO_2 pico, la capacidad oxidativa del músculo, el almacenamiento intramiocelular de glucógenos o lípidos, la hemoglobina glicosilada en sangre, la adiponectina, factor de necrosis tumoral α y/o las concentraciones de colesterol.

El estudio *Diabetes Aerobic and Resistance Exercise Study* (443) distribuyó aleatoriamente 251 pacientes con DM2 en uno de cuatro grupos: entrenamiento aeróbico, entrenamiento de fuerza, entrenamiento con ejercicios combinados y un grupo control sedentario. Los pacientes los grupos de ejercicio entrenaron 3 veces/semana durante 22 semanas. El cambio absoluto en la HbA1c en el grupo de ejercicios combinados fue superior a los cambios documentados en los grupos control, aeróbico o de fuerza. Tanto el entrenamiento aeróbico como el de fuerza por sí solos mejoraron el control de la glucemia, pero las mejoras fueron mayores con el entrenamiento combinado aeróbico y de fuerza. Sin embargo, Cauza *et al.* (444), mostraron que el entrenamiento de fuerza era superior al entrenamiento aeróbico de resistencia con respecto a la mejora de HbA1c, glucosa en sangre, y resistencia a la insulina. Así, aunque tanto el entrenamiento aeróbico como el de fuerza tienen efectos beneficiosos sobre el control de la diabetes; hay autores que indican que el entrenamiento de fuerza parece aportar mayores beneficios que el entrenamiento aeróbico (437).

Por el contrario, Cuff *et al.* (445), también compararon el entrenamiento combinado aeróbico y de fuerza con el entrenamiento aeróbico solo, pero no encontraron diferencias en los niveles de HbA1c entre los grupos. Asimismo, Marcus *et al.* (446), compararon una intervención de 16 semanas de ejercicios combinados aeróbicos y de fuerza excéntricos de alta intensidad con sólo ejercicios aeróbicos y reportaron mejoras similares en la HbA1c, el control glucémico, la composición del muslo, y el rendimiento físico en ambas modalidades de entrenamiento, mientras que los cambios en la masa magra del muslo y en el índice de masa corporal fueron más pronunciados en el protocolo combinado de entrenamiento.

Asimismo, Egger *et al.* (447) compararon los efectos del entrenamiento aeróbico combinado bien con el entrenamiento de fuerza para la hipertrofia (70-80% del 1 RM; 2 series de 10-12 repeticiones) o bien con el entrenamiento de fuerza resistencia (*endurance*) (40-50% del 1 RM; 2 series de 20 a 30 repeticiones). El entrenamiento de la fuerza para la hipertrofia produjo una reducción significativa en los niveles de glucosa en ayunas y de la fructosamina, mientras que no se detectaron diferencias significativas en el grupo de entrenamiento de fuerza resistencia.

Una reciente revisión resume la evidencia actual acerca de los efectos del entrenamiento de resistencia sobre el control de la glicemia (293) (Ver Tabla 20).

Tabla 20. Efectos del entrenamiento de fuerza sobre el control de la glicemia

	Studies	Pre training	Post training	ΔPre/Post
HbA _{1c} (%)	27	8.2 ± 0.8	7.1 ± 0.6	-1.1
Glucose (mg/dl)	17	158.8 ± 23.8	138.6 ± 28.3	-20.3
Insulin sensitivity (clamp) (mg/kg LBM min)	1	6.9 ± 2.8	10.1 ± 3.2	+3.3
Muscle glycogen storage (mmol glucose/kg muscle)	1	60.3 ± 0.0	79.1 ± 5.0	+18.8
Insulin resistance (HOMA)	6	8.1 ± 1.4	4.7 ± 2.2	-3.4
Insulin (pmol/l)	9	131.6 ± 30.8	103.7 ± 15.1	-27.9

Values are mean ± SD; HOMA, Homeostatic Model Assessment; LBM, lean body mass.

En conjunto, por tanto, se puede decir que tanto el ejercicio aeróbico como el de fuerza, de forma aislada, tienen efectos beneficiosos sobre el control glucémico, mientras que una combinación de ambos parece ser más eficaz. Las directrices (448)(449)(175) sobre la prescripción del ejercicio para el control glucémico se resumen en la siguiente Tabla 21:

Tabla 21. Prescripción del ejercicio en la prevención de la diabetes

	Training mode	Intensity range	Exact intensity	Duration/sets/repetitions
ACSM (2000)	Endurance training	Low – moderate	40–60% $\text{VO}_{2\text{max}}$ RPE 11–13	40–60 min, 3–5 days/week
	Strength training	Low–moderate		8–10 repetitions (up to 20), 1–3 sets, 2–3 days/week
	Circuit training			
	Interval training			
ADA (2009)	Free weights	Moderate		10–30 s/exercise, 2–3 days/week
	Stretching			
	Endurance training	Moderate–high	40–60% $\text{VO}_{2\text{max}}$ 50–70% HR_{max} >60% $\text{VO}_{2\text{max}}$ >70% HR_{max}	150 min/week, 3 days/week 90 min/week, 3 days/week
AHA (2009)	Strength training	Moderate		8–10 repetitions, 1–3 sets, 3 days/week
	Endurance training	Moderate–high	<70% $\text{VO}_{2\text{max}}$ >70% $\text{VO}_{2\text{max}}$	150 min/week 90 min/week
ESC (2010)	Strength training	Moderate		8–10 repetitions, 3 sets, 3 days/week
	Endurance training	Moderate		30 min, 5 days/week

ACSM, American College of Sports Medicine;¹²⁷ ESC, European Society of Cardiology;¹²⁸ ADA, American Diabetes Association;¹²⁵ AHA, American Heart Association.¹²⁶; HR_{max} , maximal heart rate; RPE, Borg rating of perceived exertion (6–20 scale); $\text{VO}_{2\text{max}}$, maximal oxygen uptake.

Sin embargo, muchos pacientes con resistencia a la insulina desarrollan complicaciones crónicas en el aparato locomotor (p.e. osteoartritis dolorosa) o enfermedad cardiovascular isquémica sintomática. Por ello, y teniendo en cuenta las recomendaciones generales, la prescripción debe realizarse de forma individual (405). Así, aunque no hay contraindicaciones generales, la prescripción debería tener en cuenta las comorbilidades; y los pacientes con enfermedad coronaria deberían abstenerse de realizar ejercicios cortos pero intensivos (Borg 15-16); así como los pacientes con hipertensión deberían realizar el entrenamiento de la fuerza con pesos ligeros y a velocidades de contracción bajas (405).

Los efectos del ejercicio sobre el control glucémico se atribuyen a distintos mecanismos. El ejercicio físico mejora la sensibilidad a la insulina en el músculo ejercitado y aumenta la absorción de glucosa inducida por la contracción muscular. Los mecanismos responsables incluyen: un aumento de la señalización de la insulina post-receptor (450), ARNm y proteína GLUT4 (451), aumento de la actividad de la glucógeno sintasa (452), el aumento de la actividad de la hexoquinasa, disminución de la liberación y mejora del aclaramiento de ácidos grasos libres (453), y una mayor entrada de glucosa a los músculos debido a un aumento de la capilarización muscular y del flujo sanguíneo (454)(405). Ello, en algunos casos puede por tanto asociarse a una reducción en la necesidad de tratamiento con antidiabéticos orales o insulina. Una reducción de la hiperinsulinemia – en los casos en que esta está presente - también se ha demostrado tanto con (422)(455)(456) como sin (457)(458) intervención. En otros

estudios, sin embargo, el nivel de insulina se ha mantenido sin cambios (459)(424)(460), pero nunca mayor. Una disminución en la hiperinsulinemia es deseable, ya que es un factor de riesgo para la aterosclerosis y la hipertensión.

La actividad física también tiene un efecto beneficioso sobre la disfunción endotelial observada en pacientes con resistencia a la insulina. La actividad física aumenta el flujo de sangre y por lo tanto, la tensión de cizallamiento en la pared del vaso sanguíneo, que es considerada como el estímulo para el óxido nítrico derivado del endotelio, el cual induce la relajación del músculo liso y la vasodilatación (461).

1.2.4.2c Eficacia de la actividad física y del entrenamiento con ejercicios para el control de los lípidos en sangre

Se ha demostrado que el aumento de la AF y el entrenamiento con ejercicios pueden mejorar el perfil de lípidos, principalmente por el aumento de cHDL y la disminución de los triglicéridos TG (462)(463)(464)(465).

En individuos normolipidémicos sedentarios se ha observado que una sola sesión de ejercicio no tiene ningún efecto sobre los lípidos. Por el contrario, los atletas muestran una reducción de los TG en plasma y un incremento en el cHDL tras una competición intensa aislada, como una maratón o esquí nórdico. Sin embargo, estos efectos duran sólo unos pocos días (466)(467).

En cuanto a una práctica de ejercicio físico continuada, tanto el ejercicio intermitente como el continuo han mostrado efectos favorables en sujetos sedentarios, pues disminuyen el CT y el cLDL, y aumentan el cHDL y el tamaño de la partícula de LDL (468). Aunque parece que un mayor número de períodos cortos de ejercicio en el mismo día tienen un efecto modestamente superior a la hora de lograr aumentos transitorios en el cHDL en comparación con el ejercicio continuado de duración similar (469)(470).

La práctica regular de ejercicios también se acompaña de efectos a largo plazo. Los estudios sobre los atletas involucrados en actividades aeróbicas o de resistencia (endurance), tales como correr una maratón, esquí de fondo o ciclismo, mostraron niveles ligeramente más bajos de CT y cLDL, niveles notablemente menores de TG, y niveles significativamente más altos de cHDL debidos a un aumento selectivo en el HDL₂-C (467)(471,472)(344). Con respecto a las apolipoproteínas plasmáticas, los

atletas muestran mayores niveles de apoA-I y niveles ligeramente inferiores de apoB, resultando en una relación apoA-I/apoB mayor, mientras que no se han reportado diferencias en la apoA-II, la apoC-II, la apoC-III, y la apoE (468). Estudios prospectivos controlados sobre sujetos sedentarios también han documentado ligeras y variables reducciones en el cLDL, reducciones significativas en los TG, e incrementos en el cHDL inducidos por el entrenamiento anaeróbico (468)(471,472)(344). Se ha identificado un valor umbral de aproximadamente 1.000 Kcal, el equivalente a correr unos 12 km a la semana, como el gasto energético requerido para alcanzar un incremento significativo en el cHDL (473). Por lo que puede decirse que la actividad aeróbica en general tiene efectos favorables en el perfil de lipoproteínas plasmáticas (293).

En cambio, los datos sobre los efectos a largo plazo de los ejercicios de fuerza son contradictorios. Mientras que algunos autores afirman que el perfil lipídico de los atletas que realizan actividades anaeróbicas es similar al observado en los que realizan actividades aeróbicas, otros reportan no reportan cambios o incluso un empeoramiento del perfil (474)(475)(476).

También se ha analizado el efecto de ejercicios combinados, aeróbicos y de fuerza. Un meta-análisis reciente sobre el impacto del entrenamiento de resistencia progresiva sobre los lípidos recomendó tener precaución (477). Sin embargo, diversos autores sugieren que combinar ejercicios aeróbicos y de resistencia puede conferir mayores efectos sobre la reducción de TG y cLDL, el aumento del tamaño de la partícula de LDL y el incremento de cHDL en sujetos sanos, que el ejercicio aeróbico solo (478)(479).

Los efectos del ejercicio en pacientes con hipertrigliceridemia son variables. Los estudios sobre los efectos del ejercicio en sujetos con TG ligeramente o moderadamente elevados han mostrado efectos más marcados y prolongados en la reducción de triglicéridos en aquellos sujetos que realizaban dieta además de ejercicio (480). Sin embargo, en pacientes con hipertrigliceridemia sometidos a entrenamiento, se observó una reducción significativa en los TG a pesar del hecho de que la ingesta alimentaria de calorías aumentó (481). En pacientes con hipertrigliceridemia moderada, el ejercicio reduce los TG, la VLDL, y la ratio CT/cHDL (482). El grado de reducción de TG parece ser independiente de la pérdida de peso que acompaña al entrenamiento, que es proporcional al nivel de TG (483)(484). Por el contrario, en pacientes con hipertrigliceridemia severa los efectos del entrenamiento son modestos y variables

(485). Parece que los niveles de TG podrían reducirse un 30 a 40% y aumentarse los del cHDL aproximadamente un 20%, modificando sólo ligeramente el colesterol total y el cLDL (46)(486). No existen suficientes datos para hacer recomendaciones claras acerca de los efectos de ningún tipo o forma de ejercicio en pacientes con hipertrigliceridemia severa (293).

En el caso de los pacientes con hipercolesterolemia moderada, el ejercicio parece aumentar el cHDL y disminuir los TG, mientras que los niveles de CT y cLDL no se correlacionan con la cantidad de ejercicio (487)(488)(489). En pacientes con hipercolesterolemia leve y enfermedad isquémica del corazón, la práctica de ejercicio en el marco de un programa de rehabilitación cardiovascular, además de ejercer efectos hemodinámicos positivos y mejorar el rendimiento físico, también aumenta el cHDL (293), pero induce sólo una ligera reducción en los TG (490). Además, parece que, en sujetos de alto riesgo, el ejercicio induce una disminución de la apoB y un aumento del ratio cLDL/apoB, lo que sugiere cambios favorables en el tamaño de las partículas de LDL, es decir, menos partículas LDL pequeñas y densas que son más aterogénicas (491).

Sólo hay unos pocos estudios sobre pacientes con hipercolesterolemia severa y dislipidemia combinada, es decir, con niveles elevados de colesterol y TG (492). Tales estudios han sido a menudo no controlados y han mostrado resultados algo conflictivos. No existen estudios sobre hipercolesterolemia familiar y sobre dislipemia familiar combinada.

En conclusión, el ejercicio no parece modificar sustancialmente los CT o el cLDL en pacientes hipercolesterolémicos. Sin embargo, puede reducir los niveles de TG en un 6-18% y aumentar el cHDL un 7-16% en los pacientes con CT y TG aumentados, es decir, en la hiperlipidemia combinada (46)(486).

Aún no se ha establecido la cantidad de ejercicio necesaria con el fin de mejorar el patrón de lípidos y, de forma más global, para reducir el riesgo cardiovascular. Los datos actualmente disponibles parecen indicar que un programa de ejercicios aeróbicos de moderada intensidad es suficiente para mejorar los TG y el cHDL, mientras que un régimen más exigente no ofrece ventajas más significativas. Parece que la cantidad de ejercicio, en términos de gasto energético total, es de mayor importancia que la

intensidad del entrenamiento. Un valor de umbral de aproximadamente 1.000 kcal/semana ha sido identificado como el gasto de energía requerido a fin de lograr un aumento significativo en el cHDL. La AF moderada que implica un gasto energético superior a las 1.000 Kcal/semana, llevada a cabo a una intensidad de 75-85% de la frecuencia cardiaca máxima podría, por tanto, resultar eficaz, siendo segura y fácilmente practicable por la mayoría de los individuos. Datos recientes, sin embargo, parecen sugerir que el entrenamiento aeróbico de alta intensidad en intervalos podría aumentar el cHDL más que el continuo de intensidad moderada en pacientes con síndrome metabólico. El entrenamiento con ejercicios debe ser programado en 3-4 sesiones/semana de por lo menos 20 minutos cada una y debe implicar actividad aeróbica, como caminar rápido, correr o ir en bicicleta. El ejercicio de resistencia de intensidad moderada puede eficazmente combinarse con el anterior con el fin de mejorar la eficiencia musculoesquelética y aumentar la masa magra (293).

1.2.4.2d Eficacia de la actividad física y del entrenamiento con ejercicios para el control de la presión y la compliancia arterial

La hipertensión (HTA) se define como una presión arterial sistólica o PAS \geq 140 mmHg y una presión arterial diastólica o PAS \geq 90 mmHg o estar en tratamiento antihipertensivo. Una presión arterial (PA) excesiva de 140/90 mmHg se clasifica además en términos de gravedad, definida como estados 1-3 (493)(494). Aunque antes una presión $<140 / 90$ mmHg se consideraba normal, el Séptimo Informe de Junta del Comité Nacional en la Prevención, Detección, Evaluación, y Tratamiento de la Presión Sanguínea Alta actualmente incluye la categoría de prehipertensión, definida como el rango de presión entre 120/80 - 139/89 mmHg (493). Sólo presiones por debajo de 120/80 mmHg se consideran optimas (494) o normales (493). Además, la disminución de la distensibilidad arterial (compliancia) se ha reconocido como un importante factor de riesgo cardiovascular independiente y se ha implicado en el desarrollo y la progresión de los cambios de la hipertensión (495). Por ello, en la prevención, tratamiento y control de la presión arterial, se recomiendan los cambios en el estilo de vida, incluyendo un aumento de la AF.

El efecto beneficioso del ejercicio sobre la hipertensión está bien documentado (496)(497)(498); y a dicho efecto se añade el aumento del llenado diastólico del ventrículo izquierdo (499)(500), y la vasodilatación dependiente del endotelio (501).

En este sentido, varios meta-análisis han investigado el efecto del entrenamiento aeróbico de resistencia en la presión arterial (498)(502)(503). Uno de ellos, incluía 72 ensayos clínicos controlados y aleatorizado, 105 grupos de entrenamiento con ejercicios, y 3.936 participantes, y mostró que el cambio neto promedio de la presión arterial sistólica/diastólica fue de -3.0 (-4,0 a -2,0)/-2.4 (-3,1 a -1,7) mmHg ($p < 0,001$). Además, los cambios netos en la presión arterial fueron mayores en los individuos hipertensos en comparación a los normotensos. Estos resultados se obtuvieron con programas de entrenamiento que incluían ejercicios de resistencia de un promedio de 40 min/sesión, 3 veces/semana, a una intensidad del 65% de la frecuencia cardíaca de reserva (503). El efecto del entrenamiento de resistencia (endurance) en la compliancia arterial ha mostrado efectos positivos significativos y también clínicamente significativos en individuos sanos (504)(505), principalmente en la compliancia arterial central, no habiéndose observado influencia en la distensibilidad arterial en sujetos hipertensos (506)(507).

El estudio del papel de las diferentes características del ejercicio demostró que frecuencias de entrenamiento de 3 a 7 veces/semana redujeron la presión arterial en la misma medida (503). Sin embargo, Tully *et al.* (508), observaron una reducción de la presión arterial ligeramente mayor, aunque no significativa, en sujetos distribuidos aleatoriamente a un grupo que caminaba 5 días respecto al que caminaba 3 días. De forma similar, Jennings *et al.* (509), en sujetos normotensos y Nelson *et al.* (510), en hipertensos, encontraron que la disminución de la presión arterial era significativamente mayor en un programa en que los individuos realizaban ejercicios 7 veces a la semana frente a uno de 3 veces a la semana. Adicionalmente, durante las dos últimas décadas, varios investigadores han mostrado que una sesión única de ejercicio puede provocar reducciones inmediatas en la presión arterial que persisten la mayor parte del día (511).

Las guías actuales recomiendan un entrenamiento aeróbico de resistencia a intensidad moderada (177)(493)(512). Sin embargo, análisis de meta-regresión no pudieron demostrar una relación significativa entre los cambios de la presión arterial y la intensidad del entrenamiento (513)(503). En este sentido, se ha demostrado que el ejercicio a una intensidad más baja (30% FC_{res}) era tan eficaz como un programa idéntico a intensidades mayores (66% FC_{res}) para reducir la PAS (durante el ejercicio submáximo y en la recuperación del ejercicio) en personas mayores sedentarias (514).

Teniendo en cuenta que la falta de tiempo es una barrera mencionada con frecuencia para realizar AF, una recomendación que permite a los individuos realizar sesiones cortas de actividad durante todo el día en vez de tener que disponer de un intervalo de tiempo continuo de 30-40 min parece atractivo. Estudios prolongados han comparado intervenciones con ejercicios continuas (por ejemplo, 40 min) frente a intermitentes (por ejemplo, 4 x 10 min), y han encontrado disminuciones similares en la presión arterial, sin diferencias entre los dos patrones de ejercicio. Por otra parte, también se han observado reducciones similares en la presión arterial tras una sesión aguda de 10, 15, 30 y 45 minutos de ejercicio aeróbico al 70% de VO_{2pico} (515).

Por último, no se han hallado diferencias en la reducción de la presión arterial entre los diferentes tipos de entrenamiento de resistencia como caminar, correr, montar en bicicleta o una combinación de ellos (503).

Contrariamente a la gran cantidad de evidencia sobre los beneficios del entrenamiento aeróbico de resistencia sobre la presión arterial, la investigación sobre el efecto del entrenamiento de fuerza es menos convincente. De acuerdo a dos meta-análisis distintos (321)(516) se debe hacer una distinción en relación con el tipo de entrenamiento de fuerza, es decir, entrenamiento dinámico frente a entrenamiento isométrico/estático. Así, un meta-analysis (321) que analizaba principalmente programas de entrenamiento de fuerza dinámica progresiva supervisados, los cuales se realizaron un promedio de 3 veces/semana a una intensidad media del 76% del 1RM e incorporaban aproximadamente ocho ejercicios/sesión de brazos, piernas y tronco y 3 series/ejercicio, observó un cambio neto ponderado global en la PAS de -2,7 (-4,6 a -0,78) mmHg y en la PAD de -2,9 (-4,1 a -1,7) mmHg. Aunque, a diferencia del entrenamiento de resistencia dinámico, las reducciones en la presión arterial fueron menores y no significativas en los 101 sujetos hipertensos (321). La intensidad del entrenamiento no fue un factor determinante significativo de las reducciones en la PA después del entrenamiento de resistencia dinámico. Del mismo modo, no se han podido observar diferencias significativas después de un ejercicio estático o isométrico de piernas, 3 veces a la semana, durante 8 semanas a baja (10% 1RM) o alta (20% 1RM) intensidad (517).

Los efectos del entrenamiento de resistencia dinámicos sobre la compliancia arterial son heterogéneos. Un programa de entrenamiento de resistencia dinámico de 4 meses al 80% 1RM en 28 hombres sanos causó una disminución significativa en la

compliance arterial de la carótida del 19% y un aumento en el índice de rigidez del 21%, volviendo a los niveles basales después de 4 meses sin entrenar (518). Por el contrario, otros estudios no han conseguido demostrar un cambio significativo en la distensibilidad arterial tras 3 meses de ejercicios concéntricos de grandes grupos musculares al 70% del 1RM (519) o el 80% del 1RM (520) en hombres y/o mujeres sanas, respectivamente.

En un meta-análisis reciente sobre el efecto del entrenamiento de resistencia isométrico sobre la presión arterial (516), sólo se pudieron incluir tres ensayos clínicos aleatorios, con 81 hombres y mujeres. Las reducciones observadas en la presión arterial (-13,5 (-16,5 a -10,5)/-6,1 (-8,3 a -3,9) mmHg) sugieren que el ejercicio de presión manual isométrica puede ser eficaz para reducir la PAS y PAD en reposo; sin embargo, la generalización de estos resultados se halla limitada dado el pequeño número de estudios incluidos. No existen datos relativos al efecto del entrenamiento de resistencia isométrico sobre la compliance arterial. Deben evitarse los ejercicios isométricos de alta intensidad, como el levantamiento de pesas grandes (512).

Respecto a la modalidad de entrenamiento de fuerza dinámico, todos los ejercicios incluían movimientos de brazos, piernas y/o del tronco, lo que es como introducir un componente aeróbico al trabajo, como sugiere el incremento significativo en la VO_{2max} (321). Además, tampoco se han hallado diferencias en la reducción de la presión arterial entre los programas de entrenamiento de fuerza convencionales o los protocolos de circuitos (321).

Una serie de recomendaciones para controlar o disminuir la presión arterial se presentan en la (Tabla 22). De forma ideal, la prescripción de ejercicio dirigida a la prevención o control de la hipertensión requiere de ejercicio de resistencia (endurance), complementado con ejercicios de resistencia en la mayoría, preferiblemente todos, los días de la semana. El ejercicio debe realizarse a intensidad moderada durante un mínimo de 30 minutos de AP continua o acumulada a lo largo del día. Teniendo en cuenta que un solo periodo de ejercicio de baja intensidad puede causar una reducción aguda en la BP que dura varias horas, aumentando o contribuyendo a las reducciones en la BP resultado del ejercicio prolongado, se debe fomentar el ejercicio diario en el paciente hipertenso (293).

Tabla 22. Recomendaciones sobre la prescripción de ejercicio para el control o reducción de la presión arterial (293)

Mode	Intensity	Duration	Frequency
Aerobic (endurance) (walking, cycling, jogging, running)	Moderate: 40–60% of HRR or 12–13 RPE	30 min	5 days/week
	OR Vigorous: 60–84% of HRR or 14–16 RPE	20 min	3 days/week
Resistance (strength) (progressive weight training using major muscles, bodyweight exercise, theraband exercise)	8–12 repetitions resulting in substantial fatigue	One set of 8–10 exercises (multiple sets if time allows)	2 or more non-consecutive days/week

HRR, heart rate reserve derived from individual maximal exercise testing; RPE, Borg rating of perceived exertion (6–20 scale). Combinations of moderate- and vigorous-intensity aerobic activity can be performed to meet the weekly recommendations (e.g. 2 × 30 min moderate sessions and 2 × 20 min vigorous sessions). Adapted from Sharman & Stowasser.¹⁹⁶

Además, así como un fármaco antihipertensivo y una dosis no son adecuados para todos los pacientes, una única prescripción de ejercicio es poco probable que se adapte a todas las personas, requiriendo una individualización de la prescripción. Con respecto a la distensibilidad arterial, el entrenamiento de resistencia (endurance) mejora de forma dominante la rigidez arterial, mientras que el ejercicio de fuerza puede tener un efecto positivo o negativo, dependiendo de la intensidad del ejercicio. Sin embargo, se necesita más investigación sobre el tema antes de poder realizar una recomendación firme sobre el ejercicio y la distensibilidad arterial (293).

1.2.4.2e Eficacia de la actividad física y del entrenamiento con ejercicios para el control de los nuevos factores de riesgo cardiovasculares (hemostasis e inflamación)

Las respuestas inflamatorias después del ejercicio de resistencia (endurance) agudo o crónico están bien documentadas (521)(522) mientras que la evidencia con respecto al estado hemostático post-ejercicio es limitada. La gran variabilidad en los protocolos de ejercicio, entrenamiento, el estado de salud de las poblaciones estudiadas y los métodos de análisis pueden influir en la expresión de los marcadores de circulantes de la inflamación y homeostasis, interfiriendo en la interpretación objetiva de los resultados (523). Después de un ejercicio extenuante, la citocina de respuesta más temprana y marcada es la interleucina-6 (IL-6), que a su vez desencadena la síntesis exponencial de la proteína C-reactiva hepática (PCR)(522)(524). Los incrementos de

IL-6 con el entrenamiento de fuerza parecen ser de menor magnitud que los observados con los ejercicios aeróbicos de resistencia (525). Una sola sesión de ejercicio a alta intensidad también se acompaña de la sobre-regulación protectora de citocinas antiinflamatorias como el antagonista del receptor IL-1, los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-10 y la IL-8 (522). Del mismo modo, periodos de entrenamiento de la resistencia producen un incremento en la IL-10 (526)(527) pero no provocan cambios en los niveles de TNF- α ni de IL-1 β (525).

Los estudios que comparan diferentes niveles de intensidad de ejercicio indican que sólo cuando se trabaja a intensidades muy altas se observa una actividad significativa de factor VIII (FVIII) con variaciones concomitantes del factor von Willebrand (528)(529). El ejercicio dinámico se asocia a un tiempo parcial de tromboplastina activada más corto, mientras que las alteraciones en el tiempo de protrombina y el fibrinógeno plasmático siguen siendo dudosas (530)(375). También se ha reportado un aumento global de la actividad fibrinolítica después del ejercicio intenso (531).

Los datos acumulados procedentes de estudios transversales apuntan de manera consistente a una asociación inversa entre los marcadores inflamatorios y la AF de larga duración (122)(532)(521)(533). Los individuos con un alto nivel de condición física tienen niveles de proteína C reactiva (PCR) 25-40% inferiores a los de los individuos en menor condición física o menos activos. El tipo de ejercicio (mayor en los nadadores que en los remeros, en los corredores que en los ciclistas) influye en los efectos del entrenamiento con ejercicios sobre la PCR, incluso después de ajustar para el factor de confusión duración (521)(534)(535). Sólo unos pocos estudios no pudieron confirmar esta relación inversa, muy probablemente por la alta proporción de sujetos sedentarios reclutados (535)(536).

La actividad física disminuye los niveles de reposo de IL-6 y TNF- α y, en última instancia, la producción de PCR, mediante la reducción de la obesidad y la leptina, mediante el aumento de la adiponectina y de la sensibilidad a la insulina, y, posiblemente, por sus efectos antioxidantes (522)(524). El efecto antiinflamatorio relacionado con el ejercicio se caracteriza por la modificación de la producción de citoquinas en otros sitios además del tejido adiposo, tales como el músculo esquelético y las células mononucleares, y por la estimulación de la producción de mediadores ateroprotectores como la IL-10, el antagonista del receptor IL-1 y los receptores de TNF (521).

El efecto global del entrenamiento de fuerza a largo plazo parece atenuar la inflamación, pero con efectos poco claros sobre los marcadores específicos. Varios estudios demostraron aumentos significativos en citocinas anti y pro-inflamatorias después del entrenamiento de fuerza, pero la magnitud de la relación pro/anti-inflamatoria no está todavía bien definida (537). Cargas de trabajo de alta intensidad parecen provocar una respuesta más favorable de liberación de citocinas, mientras que las adaptaciones al entrenamiento pueden ser las responsables de mitigar la respuesta frente a las citosinas (496)(525). Pocos estudios han examinado los efectos de las diferentes modalidades o características del entrenamiento con ejercicios en el sistema inflamatorio en individuos sanos. Un estudio asignó 87 adultos mayores a tres grupos de entrenamiento: ejercicios cardiovasculares, de flexibilidad y de fuerza y demostraron una reducción de los niveles séricos de IL-6, IL-8, y PCR post-intervención en el grupo cardiovascular pero no hallaron diferencias en los grupos de flexibilidad y fuerza (533).

La AF regular se asocia con menores niveles de: fibrinógeno, factor von Willebrand, factores de coagulación FVIII y FIX, y dímero D (535)(538). Diversos estudios han demostrado que ejercicio a largo plazo estimula la fibrinólisis endógena, tal como indican los niveles reducidos, dependientes de la dosis, de antígeno activador del plasminógeno tisular en plasma (535)(538). Los resultados contradictorios sobre las respuestas post-ejercicio coagulantes y fibrinolíticas pueden ser el reflejo de adaptaciones diferentes con a edad, y respuestas endoteliales distintas según el protocolo de ejercicios (375).

Teniendo en cuenta la edad, la práctica de ejercicio físico se asocia con una reducción sistémica de la inflamación también en los ancianos pero, debido a sus limitaciones físicas o cognitivas, la intensidad apropiada es difícil de determinar (535). Los programas de entrenamiento de fuerza pueden ayudar a mejorar la pérdida de masa muscular y de fuerza muscular relacionada con la edad y reducir la inflamación leve (539). La edad avanzada también parece influir en el comportamiento de muchos parámetros hemostáticos, a través de la disfunción endotelial dependiente de la edad (375)(529).

En cuanto a las diferencias de género en el estado inflamatorio basal, principalmente son atribuidas a la grasa corporal. Algunos estudios que informan sobre las diferencias de sexo en lo que respecta a la inflamación han mostrado una asociación inversa entre el nivel de AF y la PCR en los hombres pero no en las mujeres, incluso después de ajustar para factores como la menopausia y el uso de terapia hormonal (540). La falta de asociación entre la PCR y la AF en las mujeres puede ser debida a la mayor tendencia de las mujeres, frente a los hombres, a ser inactivas durante el tiempo libre o a los diferentes tipos de adaptación a la AF (541).

1.2.4.2f Eficacia de la actividad física y del entrenamiento con ejercicios para el control de la ansiedad y la depresión

Existe un cierto nivel de ansiedad en la población general y es particularmente común en las personas con enfermedades del corazón, con una prevalencia de hasta el 70% en pacientes que han experimentado un episodio cardíaco agudo y una prevalencia a largo plazo de hasta el 25% en los pacientes con ECV (542)(543). Todavía se desconoce si la ansiedad aumenta el riesgo enfermedad coronaria o se asocia a un peor pronóstico (542). Anteriores meta-análisis han informado sobre el efecto del ejercicio sobre los síntomas de ansiedad en adultos sanos y en pacientes coronarios (544)(545). Una reciente revisión sistemática y meta-análisis sobre la práctica de ejercicio en la ansiedad en pacientes con una enfermedad crónica incluyó 40 ensayos clínicos aleatorios publicados entre 1995 y 2007, con un total de 2.914 pacientes (edad media 50 años, 59% mujeres). La revisión comparó el entrenamiento con ejercicios aislado o como complemento de la atención estándar, y llegó a la conclusión de que el entrenamiento con ejercicios durante ≥ 3 semanas tenía como resultado una reducción significativa de los síntomas de la ansiedad (546). El efecto medio total fue moderado, 0,29 DS [IC del 95%: 0,23-0,36]. El efecto no fue diferente en función de la edad, el sexo o tipo de enfermedad crónica (principalmente enfermedades cardiovasculares, trastornos musculoesqueléticos, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos psicológicos). También se ha demostrado que periodos agudos de ejercicio reducen los síntomas de ansiedad y pánico, incluso en modelos experimentales (544)(547).

La intensidad del ejercicio necesaria para producir un efecto ansiolítico no está clara. Un estudio en 54 pacientes comparó los efectos de seis sesiones de ejercicio a baja intensidad (caminar) con el ejercicio a alta intensidad (60-90% FC_{máx}), y observó que aunque ambos reducían la sensibilidad a la ansiedad, aunque el ejercicio de alta intensidad era más eficaz (548). En contraste, un estudio sobre 80 pacientes ancianos sanos encontró que el ejercicio suave mejoraba las puntuaciones de ansiedad, pero que el ejercicio de mayor intensidad no presentaba efectos beneficiosos adicionales (549). En el meta-análisis mencionado anteriormente, el efecto fue similar para distintas intensidades de ejercicio, al igual que no se observaron diferencias atribuibles al aumento de los niveles de condición física provocados por el ejercicio. Hubo, sin embargo, un efecto significativamente mayor cuando las sesiones de ejercicio superaron los 30 min de duración, en comparación con sesiones más cortas o de duración no especificada; y, sorprendentemente, también cuando los programas consistían en correr 3-12 semanas frente a los que tenían duraciones más largas. No se han observado diferencias en función del tipo de ejercicio (aeróbico, de resistencia o combinado)(546). Sin embargo, pocos estudios se han centrado en la modalidad de ejercicio, necesitándose más estudios para clarificar la relación dosis-respuesta entre el entrenamiento con ejercicios y el alivio de la ansiedad (293).

La depresión es una condición común que afecta a uno de cada cinco personas a lo largo de la vida. La depresión grave afecta al 15-20% de los pacientes con infarto de miocardio (550) y se asocia con un pronóstico peor, más pobre, aunque no está claro si la asociación es directamente causal o mediada/confundida por factores de riesgo conductuales (551). Además, no hay evidencia de que el tratamiento farmacológico de la depresión altere el pronóstico de la enfermedad coronaria (552)(553).

El ejercicio y la depresión tienen una relación bidireccional: las personas físicamente activas son menos propensas a desarrollar depresión (554) y, por el contrario, la depresión es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de un estilo de vida sedentario (555). Independientemente de la causalidad, el ejercicio puede aliviar los síntomas de la depresión y es parte del tratamiento establecido para la misma (390).

Una revisión sistemática Cochrane y meta-análisis que incluía 23 ensayos clínicos, 907 pacientes, comparó los efectos del ejercicio frente a ningún tratamiento o respecto a una intervención de control, y encontró que el ejercicio mejoraba la depresión (DS: -0,82 [IC del 95%: -1.12 a -0,51]), es decir, un efecto clínico importante (556). En el

estudio había más mujeres que hombres, y la media de edad oscilaba bastante (22-87,5 años). Cuando analizó sólo los tres estudios de mayor calidad, que incluían 216 pacientes, el tamaño del efecto se redujo a un efecto medio estandarizado de -0,42 [IC 95%: -0,88 a -0,03], es decir, una mejora moderada de significación marginal. Y otras revisiones recientes han llegado a conclusiones similares (547)(557).

El entrenamiento con ejercicios también parece ser una opción de tratamiento viable para pacientes ancianos (547)(557) y pacientes médicamente enfermos con depresión comórbida; el ejercicio ha demostrado reducir los síntomas depresivos en pacientes con cardiopatía coronaria (558)(559), con enfermedad pulmonar (560) y puede mejorar la función cognitiva en los ancianos y en los pacientes con signos de demencia (561)(562).

La mayoría de los estudios que analizan el efecto del ejercicio han empleado el ejercicio aeróbico de resistencia. El ejercicio aeróbico presenta un efecto clínico moderado (DS -0,63, IC95%: -0,95 a -0,30), mientras que el ejercicio mixto (DS -1,47; IC95%: -2,56 a -0,37) y el ejercicio de fuerza (DS -1,34, IC 95%: -2,07 a -0,61) indican grandes tamaños del efecto, pero intervalos confianza más amplios (556). No obstante, los estudios que comparan directamente el entrenamiento de resistencia con el entrenamiento de fuerza en pacientes con depresión son insuficientes. Aunque, los resultados sugieren que el entrenamiento de la fuerza y el ejercicio mixto pueden sustituir el entrenamiento aeróbico, de acuerdo con las preferencias del paciente.

La revisión Cochrane no pudo determinar el papel de la intensidad, duración y frecuencia del ejercicio (556). El papel de la intensidad del ejercicio se analizó en dos estudios. En ambos, el ejercicio de elevada intensidad fue superior al de baja densidad, no observándose influencia en relación a la frecuencia (563). El ejercicio de mayor intensidad también conllevó un aumento del nivel de condición física; sin embargo, la mejora de la CFRP puede no ser un factor necesario para la mejora de los síntomas, pues las correlaciones entre el nivel de forma física y el efecto sobre el estado de ánimo no son consistentes (556). El meta-análisis tampoco mostró una relación clara entre la duración de la intervención y la existencia o no de efecto, como tampoco en relación a si el ejercicio fue supervisado o no, o si se realizó en un espacio interior o exterior (556). Estos hallazgos sugieren que es el efecto de ejercicio en sí mismo el que es beneficioso, en lugar de los efectos secundarios potenciales tales como el apoyo social. No obstante, estos resultados se deben considerar con cierta precaución,

dado que aspectos relacionados con la calidad metodológica de los ensayos pueden haber dado lugar a una sobreestimación de los efectos del tratamiento (556)(557).

En base a lo anterior, la práctica de ejercicio ha demostrado aliviar la ansiedad y la depresión, ambas relacionadas con el desarrollo de enfermedad isquémica cardíaca y comunes en pacientes que han sufrido un episodio cardíaco. No obstante, en la actualidad no hay datos suficientes para dar recomendaciones más específicas sobre el tipo, la dosis y la intensidad del ejercicio (293).

1.2.4.3 Eficacia de la actividad física sobre la salud cardiovascular en la población con ECV

La evidencia acumulada a lo largo de los últimos 50 años indica que el ejercicio puede posponer o contrarrestar, al menos parcialmente, las consecuencias debilitantes de la enfermedad cardiovascular y prevenir las complicaciones derivadas del estar inactivo (404). En pacientes con arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*) la condición física aeróbica (o capacidad de ejercicio) está estrechamente relacionada con la supervivencia a largo plazo (176)(195)(203). Al comparar pacientes con una capacidad de ejercicio pico por debajo de 4,3 METs (<15 ml O₂/kg/min) con pacientes que alcanzaban los 4,3-6,3 o con los de >6,3 METs (> 22 ml O₂ /kg/min), los cocientes de riesgo para la mortalidad total disminuyeron de 1,0 a 0,66 y a 0,45 respectivamente (564). Es más, se ha mostrado el efecto beneficioso del entrenamiento con ejercicios y de la rehabilitación cardíaca basada en ejercicios en pacientes con ECC en relación a la capacidad de ejercicio libre de síntomas, la calidad de vida, el estilo de vida saludable, la reducción de los síntomas depresivos y al estrés psicosocial. Dichos estudios han incluido pacientes de ambos sexos, pacientes de edad avanzada, así como pacientes después de una intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention*), injerto de derivación coronaria (*bypass*) y pacientes tras infarto agudo de miocardio (IAM) (*acute myocardial infarction*)(565)(566)(567). En pacientes con ECC con angina de pecho estable, el tratamiento que incluye medicación y entrenamiento regular con ejercicios puede considerarse equivalente o incluso superior a la medicación en cuanto a la capacidad de ejercicio, la necesidad de perfusión miocárdica y la ocurrencia de episodios clínicos (568)(569)(570).

Cada vez se acumula mayor evidencia científica sobre los efectos beneficiosos del ejercicio físico también en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICc)(*chronic heart failure*). La actividad física regular moderada y los programas de entrenamiento con ejercicios, adaptados a la capacidad de ejercicio de la persona, han mostrado ser seguros y eficaces en la mejora de la capacidad al ejercicio, la calidad de vida, y posiblemente también en la esperanza de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca (571).

Hasta el momento, se ha evaluado sobre todo el efecto del entrenamiento aeróbico de resistencia. Y los efectos hallados apoyan la realización de un programa de ejercicios estructurado como parte del manejo rutinario de pacientes con ICc. Los mecanismos implicados en los beneficios de la práctica de ejercicio son similares a los observados en los pacientes con ECC, incluidos los efectos beneficiosos sobre los principales factores de riesgo cardiovascular, la restauración del control autonómico, y las mejoras en la función pulmonar y del músculo esquelético, en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y en la función endotelial (572).

Aunque los estudios ponen de manifiesto la gran importancia de la AF y la práctica de ejercicio en el tratamiento de pacientes tanto con ECC como con ICc, las características de la AF o del entrenamiento con ejercicios –frecuencia, intensidad, tiempo (duración), tipo (modalidad) (frecuencia, intensidad, tiempo y tipo - FITT), y el volumen de ejercicio (dosis: intensidad x duración) más eficaces para alcanzar el efecto deseado, en gran parte todavía se desconocen (404).

Los beneficios de la actividad física y de una buena condición física se extienden a pacientes con ECV establecida (573)(574). Una revisión sistemática y meta-análisis de 48 estudios clínicos (575) reveló que, en comparación con los cuidados habituales, la rehabilitación cardíaca reducía significativamente la incidencia de muerte prematura por cualquier causa y por enfermedad cardiovascular en particular. Se encontró que un gasto energético de unas 1.600 kcal (6.720 kJ) por semana era efectivo en la detención de la progresión de la enfermedad coronaria, y que un gasto de unas 2.200 kcal (9.240 kJ) por semana se asociaba a una reducción en la placa en pacientes con enfermedad cardíaca (576). El entrenamiento mediante ejercicios de baja intensidad (p.e. ejercicio a menos del 45% de la potencia aeróbica máxima) también se ha asociado a una mejora en el estado de salud en pacientes con ECV (577). Sin embargo, la intensidad mínima de entrenamiento recomendada para pacientes con

enfermedad cardíaca es generalmente el 45% de la frecuencia cardíaca de reserva (576).

1.2.4.3a Características de la AF y la práctica del ejercicio en la arteriopatía coronaria

En relación a las características del ejercicio, los hallazgos dependen de los distintos aspectos u objetivos considerados en los estudios, ya sean la prevención secundaria, los cambios en la tolerancia al ejercicio, la reducción del perfil de riesgo, el aumento de la calidad de vida relacionada con la salud y/o la reducción del coste sanitario (404). Además, se sabe que los efectos fisiológicos y clínicos positivos de la práctica de ejercicio sólo se mantienen si el entrenamiento se realiza a lo largo de toda la vida, mientras que el beneficio desaparece después de sólo 1 mes de desentrenamiento (578)(579)(580). Los escasos datos disponibles sugieren que la adhesión a una intervención de AF prescrita es sólo del 65% a los 6 meses después de la implementación, similar a la adherencia a la medicación (581). Existen múltiples factores que pueden influir en la adherencia individual a terapias a largo plazo, incluyendo los programas de rehabilitación (582). Así, para el mantenimiento de la práctica de ejercicio a largo plazo, la viabilidad y el disfrute se pueden considerar factores de especial importancia (582)(583). El ejercicio físico adaptado individualmente (*individually tailored physical exercise*), por lo tanto, incluye: la evaluación inicial de la condición física del paciente, la motivación para cambiar los hábitos de vida ("ser activo"), la intensidad del ejercicio prescrita para alcanzar los objetivos terapéuticos, y un seguimiento estructurado, es decir, la prescripción (581). Y los programas de ejercicio prolongados que siguen los programas de rehabilitación estructurados también deben promover la adherencia a la AF (584)(585).

No está claro qué instalaciones se deben utilizar para el entrenamiento con ejercicios en pacientes con ECC. En este sentido, en términos de calidad de vida relacionada con la salud, adherencia y coste sanitario, en pacientes de bajo riesgo después de un infarto de miocardio o revascularización, la práctica de ejercicio en el domicilio y la educación parecen ser igual de eficaces que la rehabilitación en un centro especializado (586,587). Sin embargo, esto puede no ser cierto en los pacientes con

riesgo moderado o alto, en que se precisan valoraciones exactas de la capacidad de ejercicio (404).

Los efectos clínicos beneficiosos de la práctica regular de ejercicios aeróbicos de resistencia en pacientes con arteriopatía coronaria estable están científicamente bien establecidos, por lo que forman parte de la prescripción terapéutica. Caminar está especialmente indicado al principio de los programas de entrenamiento en pacientes previamente no entrenados (226,588). En estos pacientes caminar representa probablemente un ejercicio aeróbico de intensidad relativamente moderada. También puede ser adecuado para pacientes mayores y pacientes con bajo nivel de condición física (460). El efecto beneficioso de caminar a paso ligero en términos de reducción del riesgo de ECC está bien documentado (589), y en los hombres que se sometieron a un programa de rehabilitación con ejercicios, un aumento en la distancia caminada se mostró como un importante predictor independiente de pronóstico favorable (590). En relación a la condición física, el efecto beneficioso es proporcional a la intensidad del entrenamiento y aumenta al aumentar la velocidad de marcha (591)(592). La marcha nórdica (caminar usando bastones especialmente diseñados) implica más grupos musculares, lo que ocasiona un aumento de consumo de oxígeno y del gasto de energía. Además, los pacientes de edad avanzada pueden beneficiarse especialmente del aumento de seguridad que proporciona el uso de los bastones (355).

El correr o hacer jogging está limitado a pacientes con niveles de CFCR más altos, y – debido a la elevada intensidad del entrenamiento– representa la forma más efectiva de ejercicio dinámico para mejorar la condición física y disminuir el riesgo cardiovascular (226)(588)(589).

El ir en bicicleta tiene la ventaja de que la intensidad del entrenamiento y las condiciones externas se pueden ajustar fácilmente a distintos niveles de condición física. Las pantallas de visualización y sistemas computerizados para el control de la intensidad pueden ayudar a los pacientes en situación de riesgo y/o pacientes con poca confianza y elevada ansiedad (404). Otros tipos de ejercicio, como el remo, el baile, el esquí de fondo, el senderismo o la natación, también se han utilizado con éxito, pero requieren una mayor vigilancia para garantizar que la intensidad del ejercicio está dentro del rango aeróbico y es compatible con el nivel de condición física individual del paciente (404).

La mayor parte de la evidencia sobre la eficacia y seguridad se han descrito para el entrenamiento con ejercicios aeróbicos continuo, de 10-30 minutos de duración (593). Sin embargo, en un pequeño estudio que incluyó 27 pacientes con una función sistólica ventricular izquierda severamente deprimida tras IAM (298), el entrenamiento de alta intensidad a intervalos fue superior al ejercicio continuo moderado para revertir la remodelación y mejorar la función miocárdica. En pacientes con ECC, el entrenamiento a intervalos se ha demostrado que mejora la aptitud cardiovascular, la función endotelial, y la función del ventrículo izquierdo, incluso en mayor grado que el entrenamiento continuo convencional de moderada intensidad (594). En pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (IPC), el entrenamiento a intervalos de alta intensidad se asoció con: una reducción de la pérdida de lumen tardía en segmentos coronarios a los que se les había colocado un stent, una mejora de la función endotelial y una atenuación de la inflamación (595). Por lo tanto, el entrenamiento a intervalos parece ser una forma prometedora de ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria, pero se necesitan estudios controlados y aleatorios adicionales para determinar los protocolos de entrenamiento óptimos.

La mejora del rendimiento físico en los programas de entrenamiento se asocia positivamente con la intensidad y frecuencia de los ejercicios (596). Dos estudios han indicado que una AF en tiempo libre de mínimo de 1.600 kcal/semana es eficaz para detener la progresión de la ECC, mientras que si el gasto energético es de 2.200 kcal/semana se puede inducir la regresión (597)(598). El ejercicio aeróbico de alta intensidad sobre cinta de correr (80-90% del consumo máximo de oxígeno, VO_{2pico} , promediado durante 20-30s, conseguido durante la reanudación del esfuerzo máximo durante una prueba de esfuerzo progresiva)(242) durante 10 semanas mejoró la relajación diastólica precoz en pacientes con ECC estable (376). El entrenamiento de alta intensidad también mejoró la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes tras una IPC (595). Por el contrario, el entrenamiento con ejercicios suave durante 10 semanas (tres sesiones/semana de entrenamiento supervisado de 60 minutos cada una y con una intensidad de entrenamiento de hasta el 50% del VO_{2pico}) no logró mejorar la función vasomotora, dependiente o independiente del endotelio, en los vasos sanguíneos del antebrazo (599). La mayoría de los estudios evaluaron el efecto del entrenamiento continuo a una intensidad entre el 40-80% del VO_{2pico} , resultando en un incremento efectivo de la capacidad de ejercicio de entre un 11-36% (177)(596)(600).

En pacientes con ECC, 40 minutos de práctica de ejercicio al 65% de la frecuencia cardiaca pico, 3 días a la semana, es al menos tan eficaz para la mejora de la antropometría corporal, el perfil de lípidos del plasma sanguíneo y la capacidad de ejercicio, como sesiones de 60 minutos a una intensidad comparable (601). Sin embargo, después de 18 meses de seguimiento, la adhesión fue baja en ambos grupos (27% de la población total) lo que pone de relevancia el problema básico de mantener la adherencia en estos pacientes (601). En los pacientes con ECC tratados con estatinas, la práctica de ejercicio de alta frecuencia y larga duración (6 x 15 minutos diarios de entrenamiento con ergómetro a intensidad submáxima además de 1 hora semanal de sesión grupal de ejercicios) dio lugar a una disminución de la expresión de moléculas de adhesión aterogénicas. El efecto fue mitigado por el hecho de que el programa de ejercicios de mantenimiento fue sólo de frecuencia y duración moderadas (30 minutos diarios de entrenamiento en cicloergómetro en el hogar y 1 hora semanal de ejercicio grupal)(374).

En pacientes con enfermedad coronaria, la práctica de ejercicio de alta frecuencia (10 sesiones semanales de 2 horas cada una) fue más eficaz en términos de umbral aeróbico respiratorio y calidad de vida, pero el VO_{2pico} también mejoró con programas de baja frecuencia (dos sesiones semanales de 2 horas cada una)(602). En pacientes con arteriopatía coronaria, el entrenamiento con ejercicios de alta frecuencia también generó un mayor efecto beneficioso en la calidad de vida durante un programa de rehabilitación cardiaca de 6 semanas, en comparación con el entrenamiento con ejercicios de baja frecuencia. Además, la frecuencia de las sesiones de entrenamiento también tuvo un efecto positivo independiente sobre los resultados psicológicos. El beneficio proporcionado por un programa de entrenamiento de alta frecuencia, sin embargo, no es aplicable a todos los pacientes (603), ya que los niveles más altos de cumplimiento de los ejercicios a frecuencia baja o moderada pueden superar las ventajas fisiológicas de la práctica de ejercicio de alta duración y frecuencia.

En cuanto a la prescripción de ejercicios aeróbicos en pacientes con afectación cardiaca, es importante tener en cuenta la intensidad relativa. Así, mientras el coste energético de una caminata ligera puede representar una intensidad absoluta de 2-4 MET, en una persona de 80 años con comorbilidades asociadas (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), 3 MET pueden representar el 80% de la capacidad funcional real de este individuo (intensidad relativa), por lo que supondría una intensidad elevada. La intensidad relativa del entrenamiento, además, puede

variar también con las condiciones externas, tales como el suelo, el clima y la altitud. Así, se ha observado que caminar puede ser una actividad adecuada para muchas personas, ya que permite regular la intensidad (por ejemplo, modificando la velocidad) y adaptarse a los diferentes niveles de condición física de los pacientes. El golf también puede ser adecuado, habiéndose demostrado ser un deporte de baja intensidad para personas jóvenes y en forma, una actividad de intensidad media para personas de mediana edad, y una actividad aeróbica de alta intensidad para los ancianos (604).

La prescripción de ejercicio para los pacientes con ECC, por tanto, se basa en una evaluación clínica minuciosa que incluye la evaluación de riesgo, el ecocardiograma y la prueba de esfuerzo; y debería tener en cuenta la condición física del paciente, sus preferencias individuales, y/o su estado de discapacidad y comorbilidad (581), así como el entorno y las condiciones externas. Y la intensidad individual de entrenamiento debe establecerse como porcentaje de la capacidad máxima al ejercicio, libre de síntomas, medida por el $VO_{2\text{pico}}$ y/o mediante la determinación del primer umbral ventilatorio (umbral anaeróbico ventilatorio o VAT: *ventilatory anaerobic threshold*), habiéndose observado que el VAT se corresponde con alrededor del 50-60% del $VO_{2\text{pico}}$ (242)(294) durante la PECP. Adicionalmente, en la práctica clínica, también puede utilizarse como estimación de la capacidad de ejercicio la carga máxima de trabajo en vatios (julios por segundo) sin signos de isquemia y/o insuficiencia cardíaca o respiratoria y bajo la medicación actual. Así, la intensidad del entrenamiento se prescribe como porcentaje de la carga máxima de trabajo y/o el porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima (frecuencia cardíaca de entrenamiento o *training heart rate*: THR), o bien como porcentaje de la frecuencia cardíaca de reserva. Para el cálculo de la THR, se multiplica la FCres por 0,5 (baja intensidad) a 0,9 (alta intensidad) y después se le suma la frecuencia cardíaca en reposo (fórmula de Karvonen). En pacientes con enfermedad coronaria tratados con betabloqueantes, la THR idealmente se determina ya sea como porcentaje del $VO_{2\text{pico}}$ (605) o mediante el VAT (242)(294). Los programas de entrenamiento realizados en el VAT se han mostrado seguros y eficaces para mejorar la capacidad de ejercicio (263). En pacientes con insuficiencia cronotrópica, o fibrilación auricular, y en algunos pacientes con marcapasos, no se puede aplicar el entrenamiento con ejercicios guiado mediante frecuencia cardíaca y la prescripción de ejercicio se realiza en base a la carga máxima de trabajo. La medición del VAT puede ser también útil en los pacientes en los que la intensidad de entrenamiento es difícil de evaluar. Ello viene respaldado por la observación de que, en los pacientes con ECC, la vasodilatación mediada por el flujo

aumenta hasta una intensidad de entrenamiento próxima al VAT, pero disminuye de nuevo en el pico de ejercicio (606).

Aprender a aproximarse a la intensidad relativa durante cualquier ejercicio dado puede aumentar la adherencia del paciente al programa de entrenamiento prescrito. Si el paciente conoce su frecuencia cardíaca máxima y la frecuencia cardíaca de entrenamiento, la monitorización de la frecuencia de latidos de su corazón es el método más eficaz para conocer la intensidad relativa.

Además, en la vigilancia de un programa de entrenamiento a largo plazo, también se puede utilizar índice de esfuerzo percibido (escala de Borg)(404). Sin embargo, se deben tener en cuenta que: en primer lugar, el esfuerzo percibido difiere individualmente al estar influenciado por factores psicológicos como la depresión, una ambición elevada, el historial de ejercicio, y la dinámica de grupo; en segundo lugar, el RPE requiere múltiples ensayos antes de que el paciente posea las habilidades y la confianza pertinentes para utilizarlo de manera eficaz; y finalmente, la percepción individual de esfuerzo no se correlaciona necesariamente con la función miocárdica (404). Asimismo, la regla del habla también puede ser útil para estimar la intensidad relativa en estos pacientes, habiéndose observado que escuchar la respiración, pero ser capaz de hablar indica una intensidad media de ejercicio (207)(607)(608).

La prescripción de ejercicio debe ser evaluada y progresar en base a las respuestas del individuo durante el entrenamiento. Además, la determinación del índice de recuperación de la frecuencia cardíaca (frecuencia cardíaca a una carga de trabajo estandarizada – frecuencia cardíaca después de 2 minutos) es una herramienta práctica para hacer el seguimiento de la progresión de la condición física (Tabla 23).

Tabla 23. Práctica de ejercicios aeróbicos en pacientes con enfermedad cardiovascular

Stage	Aim and intensity	Duration	Frequency
Initial	Low intensity, i.e.: 40–50% VO_{2peak} 60% HR_{max} 40% HRR Below 1st VAT RPE < 11	Starting with 5 minutes (in the exercise phase) and progress up to 10 minutes	Minimum: 3–5 days per Target: daily
Improvement	Gradually increase the exercise intensity from low to moderate up to target values, depending on exercise tolerance and clinical status 50, 60, 70 (80%) VO_{2peak} 65, 70, 75 HR_{max} 45, 50, 55, 60% HRR 1st to 2nd VAT RPE 12–14	Gradually prolong the exercise training from 10 to 20 (up to 30–45) minutes	Minimum: 3–5 days per Target: \geq 5 days a week
Maintenance	Long-term stabilization of the exercise intensity and exercise duration achieved during the improvement stage; gradually increase exercise duration and frequency and thereafter intensity	Gradually prolong the exercise training from 20–45 (up to >60) minutes, if tolerated	Target: most days a week

HR, heart rate; HRR, heart rate reserve; RPE, rate of perceived exertion; VAT, ventilatory (anaerobic) threshold.

En el caso del entrenamiento de fuerza dinámico en pacientes cardíacos hay dos factores que deben considerarse, como son el evitar la lesión (en particular la rotura muscular local) y la potencial elevación incontrolada de la presión sanguínea, que puede aumentar el riesgo de sucesos cardiovasculares adversos. Sin embargo, los aumentos de la presión arterial durante el ejercicio pueden atenuarse mediante un periodo de calentamiento, y dependen principalmente de factores controlables como la magnitud del componente isométrico, la intensidad de la carga, la cantidad de masa muscular implicada, el número de repeticiones y la duración de la carga (308). En consecuencia, el entrenamiento de resistencia dinámico de intensidad baja a moderada está asociado con sólo un incremento moderado de la presión arterial, comparable al del entrenamiento aeróbico de resistencia moderado (609). Es más, la función del ventrículo izquierdo permanece estable durante el entrenamiento de fuerza de moderada intensidad, incluso en pacientes con ICc estable (610).

El entrenamiento de fuerza en pacientes con ECC aumenta la fuerza muscular y la resistencia a la fatiga (611)(612) e influye positivamente en los factores de riesgo cardiovascular, el metabolismo, la función cardiovascular y la calidad de vida sin asociarse a un incremento de riesgo de episodio cardiovascular durante el ejercicio (308). Así se ha observado que la activación del metabolismo del músculo esquelético, aumenta la sensibilidad a la insulina y la lipólisis periférica (435)(432)(613). El entrenamiento de la fuerza también ayuda a la pérdida de peso, a la reducción del índice cintura/cadera y de la grasa corporal total, y a la regulación de la presión arterial (503). Sin embargo, se desconoce si el entrenamiento de fuerza se asocia con una mejora del pronóstico en los pacientes con ECC (308)(614).

Es importante destacar que el aumento de la capacidad del paciente para el entreno dinámico de fuerza y el aumento de la masa muscular no sólo se traduce en una mejora de la fuerza muscular, sino también en un mayor nivel de coordinación y equilibrio. Ello puede aumentar la adherencia, especialmente de los pacientes de edad avanzada, favoreciendo la participación y disminuyendo las barreras para la práctica de ejercicio y la independencia (615).

Así como para el entrenamiento con ejercicios aeróbicos, el método de entrenamiento de fuerza apropiado depende del estado clínico de cada paciente, la tolerancia al estrés cardíaco, las comorbilidades, así como a qué es lo más probable que el paciente continúe a lo largo del tiempo (cumplimiento y adherencia). En base a los datos disponibles, todos los pacientes clínicamente estables sin isquemia inducida por el

ejercicio y/o sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca inducida por el ejercicio pueden ser incluidos en programas de entrenamiento de fuerza dinámicos (404).

El entrenamiento de fuerza dinámico se debe realizar como entrenamiento de intervalos y se deben realizar movimientos de una o ambas extremidades ajustándolos a la respuesta fisiológica del paciente y a su nivel de habilidad (308). Debe ser supervisado individualmente, sobre todo al principio del entrenamiento, dado que es obligado que realice una técnica correcta. Una intensidad de entrenamiento de la fuerza adecuada debe estar dentro del 30-50% del 1-RM, dado que dentro de este rango las elevaciones de la presión arterial sólo son moderadas. Los pacientes con bajo rendimiento o los pacientes de edad avanzada pueden comenzar con <30% de 1-RM (369). Los pacientes entrenados pueden comenzar con un 50% de 1-RM, aumentando primero el número de repeticiones y series, y posteriormente la intensidad hasta un 60-70%. Se pueden considerar intensidades de entrenamiento más altas en aquellos pacientes con buena capacidad de ejercicio y bajo riesgo cardiaco, que ya hayan completado un programa de entrenamiento con ejercicios de fuerza de 4-6 semanas. Después de cada serie de ejercicios, se deben realizar pausas de recuperación adecuadas de al menos 1 minuto (616), debiendo aumentarse el periodo de recuperación entre series para intensidades mayores.

En los pacientes que inician el entrenamiento de fuerza dinámico, es preferible una frecuencia de tres sesiones de entrenamiento (unidades) por semana para adquirir las habilidades adecuadas, además de considerarse más eficaz para aumentar la fuerza. Una vez entrenado, y con el fin de mantener el nivel deseado de fuerza, los pacientes pueden reducir la frecuencia a dos sesiones a la semana (617). Entre cada sesión, debe haber un día de "descanso relativo" para los grupos musculares respectivos.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, en pacientes con enfermedad coronaria, tanto el entrenamiento aeróbico de resistencia como el entrenamiento de fuerza son beneficiosos respecto a la calidad física de vida y al $VO_{2\text{pico}}$. Sin embargo, también se ha observado que, al año de seguimiento, la calidad física de vida es significativamente más alta con un entrenamiento combinado (618). En los hombres, una combinación de entrenamiento de resistencia y de fuerza (hasta el 60% del 1-RM) poco después de un IAM se ha asociado con un aumento del $VO_{2\text{pico}}$ y de la fuerza muscular, en la misma medida que el entrenamiento de resistencia solo, y sin inducir un remodelado negativo del ventrículo izquierdo (619).

En muchos casos, el entrenamiento puede iniciarse además precozmente tras la intervención quirúrgica. Así, en los pacientes después de la colocación electiva de un stent coronario, la práctica de ejercicio submáximo basado en la escala de Borg, y comenzando tan pronto como el día siguiente después de la intervención, no aumenta la incidencia de complicaciones graves (620). El entrenamiento con ejercicios después de una ICP electiva puede iniciarse, por tanto, de inmediato, tras la cicatrización del vaso perforado. Asimismo, en los pacientes después de la cirugía de derivación coronaria, un programa estructurado de rehabilitación cardíaca permite la supervisión especializada de la evolución y el control de la cicatrización de la herida, la inestabilidad torácica dentro de las primeras 6 semanas después de una toracotomía media, las infecciones postoperatorias potenciales, el síndrome de Dressler, las arritmias y la alteración de la función ventricular. Lo más importante es evitar la cizalladura torácica y el estrés de presión durante las primeras 6-8 semanas después de la toracotomía (308).

En cuanto a la rehabilitación cardíaca y el entrenamiento con ejercicios en pacientes con ECV establecida, la edad, el sexo y el origen étnico también deben tenerse en consideración.

En relación con la edad, se ha observado que las personas ancianas tienen menos probabilidades de cumplir con las recomendaciones generales de AF durante el tiempo de ocio (177), y en pacientes con enfermedad cardiovascular la edad parece ser un predictor independiente de no asistir a los programas de rehabilitación cardíaca (621)(622). Esto puede explicarse por las comorbilidades asociadas, ya que los pacientes ancianos presentan con gran frecuencia comorbilidades múltiples, tales como una enfermedad vascular periférica, una enfermedad ortopédica y una artritis que, además del deterioro muscular esquelético, influyen negativamente en la capacidad de ejercicio y en el pronóstico (623). En estos casos, convendría modificar los ejercicios en lo que se refiere a la comorbilidad para mejorar los resultados sanitarios y mantener la adherencia (624).

Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad) también pueden beneficiarse de la práctica de ejercicio estructurado (incluyendo el entrenamiento de fuerza) en lo que respecta a la capacidad aeróbica al ejercicio, la atenuación de la

pérdida de condición física relacionada con la edad, la fuerza corporal, la función física, la recuperación de la frecuencia cardíaca, la mejora de los factores de riesgo cardiovascular, aspectos psicológicos (depresión, ansiedad, somatización, hostilidad), calidad de vida, participación y, finalmente, una reducción del hospitalización (208)(622)(625).

Por último, en pacientes > 65 años, también se ha demostrado que la rehabilitación basada en el ejercicio se asocia con un menor riesgo de muerte e IAM, y este efecto favorable aumenta con el número de sesiones de entrenamiento (626). La modificación individual de los ejercicios según las comorbilidades conduce a un mayor efecto sobre la salud sin afectar a la adherencia al programa de rehabilitación (624). Por otra parte, existe una creciente evidencia de que la gestión de las comorbilidades asociadas se asocia con un mejor pronóstico (623).

En relación al género, se ha observado que las mujeres que participan en programas de rehabilitación cardíaca basados en ejercicios son mayores y presentan una capacidad de ejercicio al inicio del programa significativamente menor en comparación con los hombres ($VO_{2\text{pico}}$ mujeres $14,5 \pm 3,9$ vs. hombres $19,3 \pm 6,1$ ml/kg/min, $p < 0,0001$) (627). A pesar de que la práctica de ejercicio es igualmente efectiva en mujeres y hombres, la proporción de mujeres en los estudios clínicos es baja al igual que la participación real en los programas de rehabilitación basados en ejercicios (575)(596)(621)(628).

Las mujeres con ECC se benefician tanto de los entrenamientos aeróbicos de resistencia como de los entrenamientos combinados aeróbicos y de fuerza, aunque - en lo que respecta a una mejora continua de la calidad física de vida - el último puede ser superior (615)(627)(629). Los programas de rehabilitación específicamente dirigidos a las mujeres pueden mejorar la asistencia y adherencia (630) y pueden ser superiores en la mejora de la calidad de vida, si se comparan con programas de rehabilitación tradicionales (630). Sin embargo, se siguen necesitando estudios que examinen la eficacia de programas de rehabilitación cardíaca que tengan en cuenta las especificidades del género de los participantes.

Los estudios sistemáticos sobre el posible papel de la etnicidad con respecto a la aplicación y el efecto los programas de entrenamiento con ejercicios en pacientes con ECC son raros (631). Los niveles pre-entrenamiento en pacientes con IAM pueden variar considerablemente entre los diferentes grupos étnicos y por lo tanto influir en la ejecución de ejercicios y en el seguimiento (177).

Así, la edad, el sexo y el origen étnico no parecen ser determinantes importantes de la respuesta individual a la práctica de AF de forma regular. Atribuyéndose las disparidades en el riesgo cardiovascular en los EE.UU, principalmente al estatus socioeconómico, y en menor medida a la raza/etnicidad (316)(632).

Resumiendo lo anterior, puede decirse que el programa de ejercicios en pacientes cardiacos debe ser adaptado individualmente. Después de un síndrome coronario agudo, cirugía de bypass, y/o IPC, la implementación de programas de ejercicios debe comenzar tan pronto como sea posible y preferiblemente programas de rehabilitación cardiaca multidisciplinarios que incluyan la evaluación clínica y el seguimiento de los pacientes, así como el asesoramiento individual de AF, es decir, la prescripción de ejercicio. El objetivo general es alcanzar y mantener el nivel individual de condición física lo más alto posible, como mínimo para poder mantener un programa de entrenamiento de resistencia (*endurance*) de 30-60 min al día (3-5 días por semana) en combinación con un entrenamiento de fuerza (2-3 veces a la semana). Teniendo en cuenta la relación dosis-respuesta entre la frecuencia de entrenamiento y la intensidad del ejercicio, se deben buscar intensidades de entrenamiento suficientemente elevadas, adaptadas individualmente a los riesgos y limitaciones preexistentes de los pacientes. Así, se deben considerar las isquemias o arritmias inducidas por el ejercicio, función cardiaca, estado clínico tras la cirugía, comorbilidades limitantes y grado de discapacidad, niveles de condición física basales, preferencias individuales sobre las modalidades de ejercicio, barreras potenciales psicológicas, sociales y/o culturales, sexo y edad (404).

1.2.4.3b Características de la AF y el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y miocardiopatías

Al igual que en los pacientes con ECC, el cumplimiento y la adhesión al programa de entrenamiento son esenciales para lograr la optimización del efecto. Además, los efectos beneficiosos se pierden rápidamente si no se mantiene la práctica de ejercicio (633). La poca adherencia al programa de entrenamiento prescrito ha sido considerada la causa principal de la falta de beneficios sobre el pronóstico observada en el ensayo HF-ACTION, que ha estudiado los efectos del entrenamiento con ejercicios en

pacientes con insuficiencia cardíaca (634). La principal labor es por tanto, aumentar la adherencia a largo plazo a la práctica de ejercicio, debiendo investigarse y abordarse diferentes maneras de superar los obstáculos para implementar el ejercicio en pacientes con ICc (572).

Al igual que en los pacientes con ECC, todavía debe identificarse cuál es el ajuste óptimo. En pacientes de bajo riesgo y clínicamente estables, la práctica de ejercicio en el hogar parece ser tan segura y eficaz como la rehabilitación en un centro, aunque la adherencia a largo plazo puede ser incierta (634). Sin embargo, en pacientes con ICc recientemente estabilizada, así como en pacientes con comorbilidades, es preferible la rehabilitación supervisada en un centro (635).

El grueso de la evidencia y las recomendaciones (404) para el ejercicio en la insuficiencia cardíaca, se refieren principalmente a pacientes con insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección baja y no a pacientes con fracción de eyección conservada (por ejemplo, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada). En estos casos, la intensidad relativa de la práctica de ejercicio y la prescripción del entrenamiento son también aspectos que deben controlarse. En general, se recomienda una evaluación de la capacidad de ejercicio mediante pruebas cardiopulmonares máximas o limitadas por la aparición de síntomas con el intercambio metabólico de gases para monitorizar un programa de entrenamiento con ejercicios. Ello permite a los médicos determinar los umbrales respiratorios (primero y segundo) y el $VO_{2\text{pico}}$, y así evitar los efectos adversos de un estímulo de entrenamiento inadecuado (242)(636). La escala de Borg y/o la THR, evaluadas durante la prueba de esfuerzo convencional también se pueden utilizar para la prescripción de ejercicio y para el seguimiento de la intensidad del ejercicio. Sin embargo, el método de la THR puede ser inadecuado en pacientes con una disminución severa de la capacidad de ejercicio, incompetencia cronotrópica e ingesta de medicamentos cronotrópicos negativos, enfermedades concomitantes con impacto sobre el rendimiento físico, fibrilación auricular, o después de un trasplante de corazón.

En pacientes con ICc con una baja capacidad funcional, están indicados los protocolos modificados de Bruce o Naughton o pequeños incrementos 5-10 vatios por minuto en bicicleta ergométrica (572). En la práctica clínica, la prueba de marcha de 6 minutos se ha demostrado que es factible para evaluar la capacidad funcional; sin embargo, esta prueba está menos bien estandarizada y depende de la motivación del paciente y de los estímulos proporcionados durante la prueba (637).

En general, las modalidades de entrenamiento aeróbico de resistencia son similares en pacientes con ECC y con ICc. La modalidad de entrenamiento continuo (por ejemplo en un cicloergómetro o una cinta de correr) es la más investigada en pacientes con ICc, y por lo tanto es la actividad inicial recomendada (571)(638)(639). También es eficaz un enfoque sobre el estilo de vida, que implique la inclusión de actividades comunes en la rutina diaria (es decir, caminar en vez de conducir, subir por las escaleras en lugar de tomar el ascensor, la participación en actividades recreativas activas, etc.). La alineación de la modalidad de la actividad con las preferencias e intereses individuales es más probable que aumente la adherencia del paciente a una actividad física sostenida (635).

Existen tipos de entrenamiento particulares (por ejemplo, baile o yoga) que han demostrado ser bien aceptados y beneficiosos en términos de capacidad funcional (640)(641). En un pequeño estudio con pacientes estables y con la capacidad de ejercicio conservada ($VO_{2pico} > 15$ ml/Kg/min) la gimnasia acuática y la natación también han demostrado ser modalidades de ejercicio seguras (642). Actividades como correr o el jogging, tradicionalmente se consideran contraindicadas en la ICc ya que potencialmente son muy vigorosas y con frecuencia se realizan sin supervisión. Sin embargo, son necesarias nuevas investigaciones en pacientes asintomáticos con ICc (clases I-II de la *New York Heart Association, NYHA*) para aclarar este punto.

Existe cierta evidencia de que el entrenamiento a intervalos puede ser superior, si se compara con el entrenamiento continuo. En un pequeño estudio (298), 18 pacientes con ICc se asignaron al azar, ya fuera a un entrenamiento de intervalos de alta intensidad (4 series x 4 minutos de ejercicio de alta intensidad al 90-95% FC_{max} , con periodos de recuperación de 3 minutos a baja intensidad, más 5-10 minutos de calentamiento y enfriamiento, 2-3 sesiones de entrenamiento a la semana) o bien a un entrenamiento continuo al 70% de la FC_{max} durante 12-16 semanas. El entrenamiento a intervalos mostró mayores mejoras en la capacidad aeróbica, la función endotelial, y la calidad de vida (298)(643).

Los límites inferior y superior de intensidad del entrenamiento aeróbico en pacientes con ICc no han sido establecidos todavía. Intensidades de entrenamiento aeróbico tan bajas como el 40% del VO_{2pico} (lo que equivale a un 25% del $VO_{2reserva}$) han

demostrado ser eficaces en la mejora de la capacidad física en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con un VO_{2pico} pre-entrenamiento significativamente reducido (644)(645). Se ha propuesto un entrenamiento aeróbico de intensidad próxima al VAT (es decir, alrededor del 50-60% del VO_{2pico}) como el límite superior seguro (646). Cada vez hay más pruebas, sin embargo, de que los pacientes con ICc también pueden ser entrenados a intensidades cercanas al segundo umbral ventilatorio (punto de compensación respiratoria o *respiratory compensation point*) o energía crítica. En este punto, durante el ejercicio moderado a intenso, el bicarbonato intracelular ya no es suficiente para amortiguar o tamponar la producción de lactato inducida por el ejercicio y tiene que recurrirse al aumento de la ventilación, que implica un exceso de VCO_2 (hiperventilación con respecto al CO_2 producido metabólicamente); así, el segundo umbral ventilatorio equivale a un 65 a 80% del VO_{2pico} , correspondiendo a la llamada "potencia crítica", o límite superior de intensidad para un ejercicio aeróbico prolongado (242)(294) sin riesgo adicional (647).

En los casos en que no se dispone de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar para evaluar el metabolismo aeróbico, se han utilizado intensidades relativas de esfuerzo de intensidad moderada: estas se expresan como % FCpico o % HRR, o de acuerdo con las escalas de Borg o RPE (636)(648). Sin embargo, la equivalencia entre el % de HRR y el % de VO_2 de reserva ha sido cuestionada en pacientes con ICc tomen o no betabloqueantes (649).

Sesiones de entrenamiento aeróbico de entre 15 y 40 minutos han demostrado ser seguras y eficaces, siendo preferibles las duraciones más cortas al comienzo del programa de entrenamiento y en pacientes con baja capacidad de ejercicio, fatiga, y/o inestabilidad hemodinámica reciente. La duración de la sesión debe incrementarse de acuerdo con la tolerancia de los pacientes, tratando de alcanzar al menos una sesión de 30 minutos de duración (571)(639). En estos estudios se ha encontrado que un mínimo de tres sesiones semanales es beneficioso en pacientes estables, en las clases I-III de NYHA. Estos pacientes se sometieron a 3-5 sesiones por semana sin efectos adversos. Incluso en pacientes con una reciente inestabilidad hemodinámica el inicio de un programa de entrenamiento individualizado de tres sesiones por semana se ha demostrado que es seguro.

La frecuencia de entrenamiento por lo general se mantiene bastante constante, mientras que los cambios en la intensidad del entrenamiento y la duración se utilizan rutinariamente para aumentar el estímulo de entrenamiento semanal. Por otra parte,

los pacientes con ICc con riesgo relacionado con el ejercicio bajo pueden realizar dos sesiones de 30 minutos de entrenamiento de intensidad moderada por día, repartidas en 3-5 días a la semana sin riesgo adicional (639).

De forma similar a los pacientes con ECC, la prescripción de ejercicio y su aplicación se basa en una evaluación clínica completa, que incluye la estratificación del riesgo y la prueba de esfuerzo, y la intensidad de entrenamiento individual se determina de acuerdo a un porcentaje de la capacidad máxima de ejercicio libre de síntomas, medida mediante una prueba de esfuerzo cardiopulmonar (404). En la práctica clínica (ver Tabla 24), se sugiere que al comienzo del período de entrenamiento, las intensidades sean próximas al límite inferior del rango de intensidad moderada (equivalente a un 40-50% del VO_{2pico} , 50-60% de la FC_{pico} , 40-55% de la HRR y 2,5-3,0 o 11-12 en las escalas de Borg y RPE respectivamente)(634). Sin embargo, también se pueden considerar intensidades en la gama de baja intensidad (< 40% del VO_{2pico}) en determinados pacientes con una tolerancia al ejercicio significativamente reducida y/o un elevado riesgo relacionado con el ejercicio (644).

Tabla 24. Programa de ejercicios en pacientes con insuficiencia cardiaca

Stage	Aim and intensity	Duration	Frequency
Initial	Low intensity, i.e.: 40–50% VO_{2peak} 60% HR_{max} 40% HRR Below 1st VAT RPE < 11	Starting with 5 minutes (in the exercise phase) and progress up to 10 minutes	Minimum: 3–5 days per week Target: daily
Improvement	Gradually increase the exercise intensity from low to moderate up to target values, depending on exercise tolerance and clinical status 50, 60, 70 (80%) VO_{2peak} 65, 70, 75 HR_{max} 45, 50, 55, 60% HRR 1st to 2nd VAT RPE 12–14	Gradually prolong the exercise training from 10 to 20 (up to 30–45) minutes	Minimum: 3–5 days per week Target: ≥ 5 days a week
Maintenance	Long-term stabilization of the exercise intensity and exercise duration achieved during the improvement stage; gradually increase exercise duration and frequency and thereafter intensity	Gradually prolong the exercise training from 20–45 (up to >60) minutes, if tolerated	Target: most days a week

HR, heart rate; HRR, heart rate reserve; RPE, rate of perceived exertion; VAT, ventilatory (an)aerobic threshold.

En el caso de pacientes con ICc, pero con fracción de eyección conservada, el entrenamiento con ejercicios aeróbicos de resistencia también produce efectos beneficiosos. El ejercicio aeróbico mejora el patrón diastólico de llenado en sujetos sanos mediante el aumento de la tasa pico de llenado diastólico durante el ejercicio (650). Asimismo, el ejercicio físico reduce la disfunción diastólica en pacientes con miocardiopatía dilatada (644). Sin embargo, sólo se han llevado a cabo unos pocos estudios, y pequeños, en pacientes con síntomas de insuficiencia, pero con fracción de

eyección conservada (ICFEP). Una intervención domiciliaria de 12 semanas basada en caminar, mejoró la calidad de vida en 23 pacientes (651). De forma similar, 53 pacientes de edad avanzada con ICFEP que siguieron un programa de entrenamiento supervisado durante 16 semanas (actividad aeróbica, marcha o ir en bicicleta, tres sesiones por semana) mejoraron su capacidad al ejercicio y su calidad de vida (652). La realización de un programa durante 16 semanas de ejercicios combinados de resistencia/fuerza también mejoró el $VO_{2\text{pico}}$ y la calidad de vida (653). Asimismo, un estudio controlado aleatorio reciente en 64 pacientes, de edad promedio 65 años, reveló una mejora de la capacidad de ejercicio (16%) con remodelado auricular inverso y mejora de la función diastólica ventricular izquierda (654).

Aunque el ejercicio aeróbico puede mejorar la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos, en ciertos casos como la miocardiopatía hipertrófica o arritmogénica (655), cuando los sujetos reciben terapia de resincronización (596), o llevan dispositivos de asistencia ventricular (656)(657)(658)(659), se desaconseja el ejercicio a intensidad elevada. También las precauciones deben extenderse en los individuos con trasplante de corazón, pues presentan una capacidad inferior a la normal (660)(661), aunque se ha observado que el ejercicio en estos casos puede aumentar el consumo pico de oxígeno (662)(663), mejorar la función endotelial (664) y la densidad mineral ósea (665).

En cuanto al entrenamiento dinámico de fuerza, al igual que en los pacientes con ECC, cada vez hay más evidencia que apoya su efecto beneficioso en pacientes con ICc. Así, ha demostrado mejorar la función diaria y la calidad de vida, contrarrestar la pérdida de masa muscular esquelética y fuerza, tener efectos anti-inflamatorios y mejorar la resistencia a la insulina (308)(666). Además, las respuestas hemodinámicas centrales parecen ser comparables a las del entrenamiento aeróbico de resistencia (666). Sin embargo, la base científica de esta conclusión es incierta, principalmente por lo pequeño de los estudios y su limitado diseño. Por otra parte, la heterogeneidad de las intervenciones en los distintos estudios, especialmente en cuanto al tipo, intensidad y volumen de ejercicios hace que sea difícil proporcionar un resumen concluyente (667).

Así, sobre la base de los datos científicos disponibles, en todos los pacientes con ICc clínicamente estables se debe incluir el entrenamiento dinámico de fuerza en el programa de entrenamiento como complemento al entrenamiento aeróbico de resistencia. La intensidad del entrenamiento, frecuencia y duración deben adaptarse al

estado clínico de cada paciente, tolerancia al ejercicio, y comorbilidades. La intensidad del entrenamiento se debe determinar en base al 1-RM, como se describe para los pacientes con ECC. Además, el entrenamiento de resistencia se debe realizar como entrenamiento a intervalos, y los movimientos/ejercicios de una o ambas extremidades deben aplicarse y ajustarse a la respuesta fisiológica del paciente y a su nivel de aptitud. Según la opinión de expertos, en pacientes con ICc, el entrenamiento dinámico de fuerza debe ser supervisado y guiado médicamente sólo por fisioterapeutas o terapeutas del ejercicio (404).

Adicionalmente, se propone también el entrenamiento de los músculos respiratorios como entrenamiento específico para mejorar el estado funcional respiratorio y reducir el grado de disnea. La disfunción de los músculos respiratorios se ha observado predominantemente en pacientes con ICc avanzada (668)(669). El entrenamiento de los músculos respiratorios por lo general implica a los músculos de la inspiración, y el entrenamiento se lleva a cabo a un porcentaje de la fuerza máxima de los músculos inspiratorios ($PI_{máx}$). Los dispositivos de fuerza permiten definir una carga umbral de presión y los dispositivos destinados a la resistencia (endurance) incluyen sistemas de hiperpnea isocápnic, y de resistencia incremental inspiratoria con retroalimentación vía ordenador (404).

En pacientes con ICc con capacidad baja, el entrenamiento de resistencia respiratorio se ha demostrado que mejora la función de la musculatura respiratoria, reduce la disnea y aumenta la capacidad funcional (VO_{2pico}) así como la calidad de vida (670). Se ha propuesto el uso de sistemas de entrenamiento de la resistencia inspiratoria a una intensidad de 60% de la $PI_{máx}$ sostenida (668), con una duración de 20 a 30 min y una frecuencia de tres veces a la semana durante un mínimo de 8-10 semanas. Si se utiliza un dispositivo con umbral de presión, el entrenamiento respiratorio por lo general se inicia en el 30% de la $PI_{máx}$ y se reajusta cada 7-10 días hasta alcanzar el 60% de la $PI_{máx}$. La duración del entrenamiento de nuevo debe de ser de 20-30 min/día, 3-5 veces a la semana, y por un mínimo de 8 semanas.

A lo anteriormente mencionado, se pueden añadir ciertas consideraciones específicas en el caso de pacientes de edad avanzada, en el caso de mujeres y en casos con comorbilidades añadidas.

Así, debido a la inferior capacidad de ejercicio basal y a la mayor frecuencia de problemas ortopédicos, la cuestión que se plantea es si los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica de edad avanzada requieren modalidades de entrenamiento especiales. Sin embargo, diversos ensayos clínicos han aplicado un entrenamiento con ergómetro de bicicleta o cinta de marcha a pacientes de diferentes edades, sin informar de problemas significativos (404). En un estudio con 200 pacientes con insuficiencia, de > 60 años de edad, un programa de entrenamiento coordinado por una enfermera especialista, que consistía en entrenamiento aeróbico de resistencia en combinación con un entrenamiento de fuerza de baja intensidad y alto número de repeticiones, aumentó la distancia máxima caminada en 6 minutos en un 16% y redujo los ingresos hospitalarios no planificados en un 10,6% durante un seguimiento de 24 semanas (671). En el estudio Exercise Intervention in CHF and Aging (LEICA), ambos grupos de pacientes con ICc, de ≤ 55 años y ≥ 65 años de edad, mostraron un aumento en $VO_{2\text{pico}}$ del 26% y el 27%, respectivamente, después de 4 semanas de un entrenamiento aeróbico de resistencia intensivo (cuatro x 20 minutos durante 5 días/semana)(672). También se ha demostrado que la hidroterapia (tres x 45 minutos/semana) es eficaz en los pacientes con ICc ancianos, observándose un aumento del $VO_{2\text{pico}}$ y en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos (673).

Sobre la base, todavía limitada, de estos datos científicos los pacientes con ICc clínicamente estables, mayores y ancianos, deben realizar un entrenamiento con ejercicios de forma regular, la mayoría de días de la semana, incluyendo el entrenamiento dinámico de fuerza. Puede ser necesaria la adaptación de los programas de entrenamiento a las diversas comorbilidades. Si la adaptación del ejercicio a las comorbilidades no es factible, se puede utilizar la hidroterapia como alternativa (404).

En el caso de las mujeres, las tasas de participación en los programas de rehabilitación cardiaca basados en ejercicios, así como en los estudios clínicos, sigue siendo baja en comparación con los hombres (674). Estas bajas tasas de participación en las mujeres pueden ser debidas a un apoyo familiar y médico limitado, a comorbilidades, y a alteraciones musculoesqueléticas (675). Ello constituye una observación crítica, dado que las mujeres se ven más afectadas por la ICc que sus homólogos masculinos, y por tanto presentan un riesgo mayor de discapacidad. Lo más probable y como resultado de la menor masa muscular, $VO_{2\text{pico}}$ y distancia recorrida en la prueba de 6 minutos de

marcha significativamente menores en las mujeres en comparación con hombres con función ventricular y estado de salud similares. Por otra parte, las mujeres con ICc que han participado en programas de entrenamiento muestran una mejora relativa en la capacidad de ejercicio similar a la de los hombres, y ello se ha demostrado que va acompañado de aumentos en la actividad enzimática oxidativa y glicolítica del músculo esquelético y de una mejora en la calidad de vida (675). Es por ello que se recomienda encarecidamente la inclusión de las mujeres con insuficiencia cardiaca crónica en programas de rehabilitación basados en ejercicios.

En casos específicos de enfermedad valvular cardiaca (676)(677) o cardiopatías congénitas (678)(679)(680)(681)(682,683,684), el ejercicio se halla recomendado, principalmente en base a consideraciones fisiopatológicas, pero ajustándose específicamente de forma individual, y planificándose de forma gradual.

Aunque los efectos del ejercicio no se cuestionan, en los casos en que existe enfermedad cardiovascular establecida es importante realizarlos de forma segura y estructurada, pues el riesgo de estos pacientes es casi el doble al observado en individuos sanos (243), y esporádicamente pueden presentarse casos que necesiten reanimación (596). Existen sistemas de estratificación del riesgo en pacientes con ECC subyacente (682), y en función del mismo y de la condición física del individuo valorada mediante una prueba de esfuerzo, las recomendaciones suelen sugerir la práctica de ejercicio aeróbico de intensidad correspondiente al umbral ventilatorio y isquémico/arrítmico. Cuando el paciente realiza un entrenamiento en el domicilio o en una instalación deportiva fuera de un centro sanitario, se deben realizar seguimientos médicos de forma regular, que incluyan evaluaciones de la condición física y educación al paciente sobre cómo reaccionar en el caso de que se agudice o aparezca algún síntoma nuevo (404).

1.2.5. ENFOQUE SOBRE EL ESTILO DE VIDA PARA AUMENTAR LA AF

1.5.2.1 En la población general

Los bajos niveles de CF y AF están claramente asociados con un aumento del riesgo de ECV y de mortalidad por todas las causas y cardiovascular. A partir de estudios comparativos, parece que estas asociaciones parecen ser más fuertes para la CF en comparación a la AF. En relación a la intensidad de AF, se ha demostrado en la

mayoría de los estudios una curva de dosis-respuesta en el resultado cardiovascular, pero la reducción del riesgo adicional al pasar de intensidad moderada a vigorosa parece ser pequeña. Estos resultados parecen ser aplicables a hombres y mujeres, así como a ancianos. Sin embargo, los datos sobre las distintas razas son escasos (127).

Hay pruebas fehacientes de que los niveles de AF en la población general han ido disminuyendo, con más del 60% de la población mundial que no realizan suficiente AF (683). Así, se ha observado una reducción de la AF como parte del estilo de vida desde épocas pasadas (684), posiblemente porque el entorno actual no propicia el desplazamiento activo, ha disminuido la actividad física relacionada con el lugar de trabajo, y en muchos casos se han modificado las actividades de ocio, volviéndose más sedentarias (127).

La reducción de la AF en niños y adolescentes puede conllevar un mayor riesgo de obesidad (685)(686)(687), y a un aumento de los FRCV; sin embargo, la implicación en una actividad física de forma temprana es la mejor manera de que ello se convierta en un hábito de vida saludable (688)(689), presentando un efecto acumulado a lo largo de la vida. Por ello, aunque debe estimularse la participación en actividades lúdicas no sedentarias, también es importante el establecer los hábitos desde las escuelas (687)(690)(691), pues la actividad física regular, además de poder disminuir la prevalencia de obesidad infantil (692) y los niveles lipídicos en sangre (693), también parece que aumenta el rendimiento cognitivo (694)(695)(696). Diversos estudios han analizado las intervenciones en el tiempo libre o de ocio, sin embargo, los resultados son contradictorios (639)(697)(698)(699)(704). Adicionalmente, se ha propuesto que las intervenciones de AF para adultos también aumenten la AF en el resto de la familia (127).

Asimismo, los niveles de AF también deben incrementarse entre adultos, tanto en el ámbito laboral (14)(466)(700)(701)(702), en el desplazamiento activo (355)(703) o en actividades realizadas en el tiempo de ocio; habiéndose observado que además de reducir el riesgo cardiovascular (704), reducía el absentismo laboral (705).

Actividad física en el tiempo libre o AFTL (leisure-time physical activity).- Parece que los niveles de actividad física en el tiempo libre (AFTL) aumentan en los adultos, mientras que la AF relacionada con el trabajo disminuye, y estas reducciones superan los incrementos observados en AF (690). Una revisión sistemática reciente cuantificó la

asociación entre los niveles de AFTL y la incidencia de la primera enfermedad coronaria en individuos en principio sanos (366). El meta-análisis de 26 estudios (n=513.472; 20.666 casos de ECC) mostró que, en comparación con las personas que informaban de niveles bajos o nulos de AF, los que informaban de altos niveles eran un 27% menos propensos a desarrollar enfermedades coronarias, y los que informaron de niveles moderados un 12% menos. Una cuestión metodológica con esta revisión fue la incapacidad para definir los niveles de AF de forma precisa - los autores tuvieron que confiar en las clasificaciones originales a partir de los estudios primarios en varios casos. Sin embargo, un punto fuerte de los resultados hallados es que la mayoría de los datos reportados en los estudios primarios se ajustaron a los factores de riesgo nuevos y tradicionales. Por lo tanto, en general los efectos pueden ser considerados como relativamente robustos.

Varias revisiones sistemáticas han demostrado la efectividad de varias estrategias basadas en la población para aumentar la AF (366)(706)(707). Estas han sido clasificadas recientemente como enfoques informativos, un mayor acceso a los lugares de AF e intervenciones sociales/conductuales (708).

En este sentido, una revisión sistemática de 10 estudios observó un aumento de aproximadamente el 4% en los niveles de AF, con el correspondiente aumento del gasto energético del 16%, en las comunidades expuestas a campañas multifactoriales, campañas amplias que también trataban la dieta y el consumo de tabaco (708). Y hay pruebas de que las intervenciones sin contacto cara a cara también proporcionan aumentos en la AF, al menos a corto plazo (709). Por lo tanto, tales intervenciones no siempre requieren una intervención directa, individual, y se pueden alcanzar resultados eficaces de forma relativamente económica.

Los avisos o indicaciones en los puntos de decisión (por ejemplo signos alentadores del uso de escaleras en lugar de ascensores) también muestran cierta evidencia que sugiere su eficacia para aumentar la AF (710). A este respecto, en una revisión se demostró una mediana de aumento del 54% en el uso de escaleras (708).

Las campañas de los medios de comunicación dirigidas a intervenciones sobre un solo factor o componente no parecen aumentar los niveles de AF (708). Sin embargo, es posible que las intervenciones dirigidas a un solo componente, tales como publicidad en los medios o indicaciones en el punto de decisión puedan ser más efectivas cuando se combinan con otras intervenciones, aunque se necesitan más estudios para evaluar este aspecto.

En una revisión sistemática de 12 estudios se observó que la mejora del acceso a los lugares de AF (por ejemplo, proporcionando rutas peatonales, el acceso a las instalaciones) fue especialmente eficaz (708). Esta revisión demostró que la frecuencia de AF aumentó en un 48%, el gasto de energía en un 8%, y la capacidad aeróbica en un 5%.

Los enfoques sociales/conductuales dirigidos a la población también son eficaces para aumentar los niveles de AF (703)(708). Algunos ejemplos de intervenciones eficaces son los siguientes: sistema de contrato con los compañeros, o sistema de compañeros (es decir, una pareja para participar en la AF), con un aumento del 44% en el tiempo dedicado a la AF, un aumento del 20% en la frecuencia de AF, un aumento del 5% en la capacidad aeróbica; y las intervenciones individualizadas, con un aumento del 35% en el tiempo destinado a AF, un aumento del 6,3% en el VO_2 máx, un aumento del 64% en el gasto energético, y otros incrementos como el número de sesiones de AF, la proporción de participantes que comienzan la práctica de AF, y la frecuencia de AF. Por lo tanto, el apoyo social no familiar es eficaz. Curiosamente, no hay pruebas suficientes de que las intervenciones de apoyo social basadas en la familia (a menudo como complemento de las intervenciones escolares) sean efectivas (708). Además, las estrategias de intervención para promover la AF también pueden incluir opciones como: desarrollar la auto-eficacia, aumentar el disfrute y el interés, mejorar las habilidades de comportamiento, y proporcionar cuidado a los niños (711). Por otra parte, el uso de podómetros resultó ser una herramienta útil para proporcionar motivación y retroalimentación visual en un programa de AF en el lugar de trabajo (712).

Por desgracia, faltan datos que evalúen las intervenciones dirigidas a aumentar la participación en el deporte cuando es promovida por organizaciones deportivas (713) y se requiere más investigación.

El análisis de coste-beneficio ha demostrado que el transporte activo, enfoques integrales de los lugares de trabajo, cambios de comportamiento individuales, creación de sitios para la práctica de AF, junto con los servicios de información, han demostrado ser intervenciones rentables (707), aunque se necesitan más datos sobre el coste-eficacia (714).

La importancia de nuestro entorno físico para promover o reducir la AF no debe subestimarse (14). Por ejemplo, la AF vigorosa ha sido asociada a la disponibilidad de los equipamientos de AF apropiados (703). Por otra parte, la conectividad mediante

vías peatonales está asociada con el desplazamiento activo al trabajo (703). Tales resultados tienen implicaciones tanto para la AF en los desplazamientos como para la AFTL. Sin embargo, existen resultados inconsistentes y la solidez de la evidencia en esta área es limitada (466)(715)(716). Hoy en día, la evidencia actual en general, no apoya la hipótesis de que las intervenciones multifactoriales comunitarias aumenten de manera efectiva los niveles de AF en la población (716), y se necesitan más investigaciones sobre las estrategias multifactoriales.

Actividad física relacionada con el trabajo.- Las intervenciones para aumentar la AF en el lugar de trabajo son eficaces. La mejora de la salud de los trabajadores mediante la promoción del ejercicio y la alimentación saludable deben ser claras prioridades para las empresas y el gobierno en la Unión Europea. Además, se pueden considerar intervenciones estructurales para aumentar la AF durante los desplazamientos. Hay cada vez más evidencia de que para aumentar la AF en los adultos son eficaces: las intervenciones multifactoriales basadas en campañas comunitarias amplias, el soporte social no familiar, el cambio de comportamiento saludable adaptado individualmente, la mejora de acceso a lugares para la práctica de AF (parques públicos, campos de atletismo, instalaciones de fitness, etc) cuando se combinan con actividades de información e indicadores en los puntos de decisión. Otras intervenciones (por ejemplo, campañas en los medios de comunicación dirigidas a un solo componente) no están avaladas por suficiente evidencia en las recomendaciones actuales. Sin embargo, es posible que estas últimas intervenciones pueden mejorar la eficacia de las anteriores en una forma sinérgica, cuando se utilizan en combinación (708). Los análisis de coste-beneficio han demostrado que tales enfoques son rentables (127).

Los efectos pueden ser variables entre grupos minoritarios y clases socioeconómicas distintas. Por ejemplo, las intervenciones multifactoriales para aumentar la AF en niños/adolescentes parecen ser más eficaces entre las clases medias que entre las clases más bajas, y el desplazamiento activo al lugar de trabajo puede ser un factor protector sólo para las mujeres (355)(717). Además, faltan datos sobre los efectos de las intervenciones en minorías (717). En general, se necesita más investigación sobre la efectividad de las intervenciones en estos grupos.

En 2007 las directivas europeas sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica recomiendan que las personas sanas, de todos los grupos de edad, deben elegir actividades físicas entretenidas, que encajen en su rutina diaria, preferiblemente durante 30-45 minutos, 4-5 veces a la semana para evitar o retrasar la aparición de enfermedad cardiovascular (102). Las recomendaciones de la ACSM/AHA 2007 indican que todos los adultos sanos de edades comprendidas entre los 18-65 años pueden beneficiarse de la actividad física aeróbica de intensidad moderada (por ejemplo, caminar a paso rápido con una notable la aceleración de la frecuencia cardíaca durante un mínimo de 30 minutos durante 5 días a la semana), o actividad física aeróbica de intensidad vigorosa (como jogging con una respiración rápida y un aumento sustancial de la frecuencia cardíaca durante un mínimo de 20 minutos 3 días a la semana). Se pueden realizar combinaciones de actividad física moderada e intensa para cumplir con esta recomendación. Además, todos los adultos deberían realizar actividades para mantener o aumentar la fuerza y resistencia muscular, en base a practicar 8-10 ejercicios para los grupos musculares principales, ≥ 2 días no consecutivos a la semana. Para maximizar el desarrollo de la fuerza, se debe utilizar una resistencia (peso) que permita unas 8-12 repeticiones de cada ejercicio provocando una fatiga voluntaria.

Unas recomendaciones generales para la práctica de actividad física en la población general y sobre los componentes de la misma según la edad (354) se presentan a continuación (ver Tabla 25 y Tabla 26).

Tabla 25. Recomendaciones generales de AF en la población general

-
- A. It is recommended to perform enjoyable physical activities which fit into daily routine on most days of the week, that consist of the following:
- I. Aerobic training:
- a. Moderate-intensity aerobic PA for a minimum of 30 minutes on 5 days/week. Moderate-intensity PA is equivalent to a brisk walk with a noticeably acceleration of heart rate
- or
- b. Vigorous –intensity aerobic PA for a minimum of 20 minutes on 3 days/week Vigorous-intensity PA is equivalent to jogging and causes rapid breathing and a substantial increase in heart rate
- or
- c. A combination of the above, to meet the global weekly PA volume
2. Muscular strength training: should be carried out twice weekly on major muscle groups
- B. Evaluation of the risk for performing PA varies according to the intended level of physical activity and of the individual's cardiac risk profile²⁶
- a. Self-assessment of the habitual PA level and of the risk factors³ is recommended for large populations screening
- b. Individuals deemed to be at risk require further evaluation by a qualified physician
- c. In senior/adult individuals with an increased risk for coronary events, maximal exercise testing (and possibly further evaluations) is advocated

³Self-assessment of risk factors by revised PAR-Q or AHA/ACSM Fitness Facility Preparticipation Screening questionnaire, as highlighted in Börjesson et al.²⁶

Tabla 26. Componentes recomendados de AF para mejorar la salud

	Mode of activity	Frequency (days/week)	Duration (min/day)	Intensity	Volume
Adults ^{22,118-120}	Aerobic	≥5	≥30	40-60% VO _{2max} or 50-75% HRR	Energy expenditure ≥1000 kcal/week
	Resistance	≥2 non-consecutive	≥30	40-60% 1 RM	1-3 sets; 8-12 reps; 8-10 exercises
Elderly ^{118,121,122}	Aerobic	≥5	≥30	40-60% VO _{2max} or 50-75% HRR	Energy expenditure ≥1000 kcal/week
	Resistance	≥2 non-consecutive	≥30	40% 1 RM	1-2 sets; 10-15 reps; 8-10 exercises
	Flexibility and balance exercises	≥5	≥10	20-40% HRR	10-30 s for a static stretch; 3-4 reps
Young ¹²³⁻¹²⁶	Aerobic	≥5	≥60	>60-75% VO _{2max} or 50-85% HRR	Energy expenditure ≥1500 kcal/week
	Resistance	2 or 3 non-consecutive	≥30	40-60% 1 RM	Isotonic machines or free weights; 1-3 sets; 6-8 reps; 5-8 exercises

En base a las revisiones de la literatura previas (366)(354), está claro que la AF a una intensidad moderada, como el caminar o el ir en bicicleta tienen un impacto considerable en los episodios de cardiopatía coronaria. Por lo tanto deben recomendarse este tipo de actividades, algunas horas a la semana, a todos los adultos. El beneficio adicional de la AF aeróbica de intensidad vigorosa puede deducirse de la curva dosis-respuesta, y puede recomendarse la adición de 2 horas a la semana de actividades de alta intensidad. Antes de practicar una AF regular, las personas de mediana y avanzada edad deberían realizarse una evaluación apropiada, dado que el esfuerzo físico moderado y vigoroso está asociado con un pequeño pero significativo aumento en el riesgo de eventos cardíacos. Dicha evaluación debe variar de acuerdo al perfil de riesgo cardíaco individual de la persona y al nivel previsto de AF (177)(209)(718)(380)(719).

1.5.2.2 En la población con riesgo cardiovascular elevado

En los individuos con FRCV es importante incidir en un cambio en el estilo de vida, para aumentar la AF, y en mantener una adherencia continua a un mayor nivel de actividad (293), ya que constituyen un grupo de alto riesgo para padecer sucesos cardiovasculares en el futuro (102).

En la promoción de la AF en individuos con factores de riesgo cardiovascular aumentados, el sector sanitario tiene un papel único. Alcanza a una gran parte de la población, y puede ofrecer consejos expertos de forma individual. Cerca de un 65-70%

de la población (720), o más (721) visitará a un médico o personal sanitario al menos una vez al año, lo que ofrece la oportunidad de proporcionar información sobre el estilo de vida. Los profesionales de la salud deberían incorporar en sus prescripciones el asesoramiento sobre la AF, así como informar a los pacientes sobre los beneficios para la salud que reporta su práctica de forma regular (722)(683)(723)(82)(724)(725).

Los pacientes con mayor riesgo de ECV pueden ser identificados a partir de una estrategia de cribado de la población (82), de la aplicación de una estratificación de la puntuación de riesgo, o como una detección casual en un entorno médico general (102). Pacientes con familiares de primer grado con inicio temprano de enfermedad cardiovascular, pacientes con DM2, hipertensión, hipercolesterolemia, y obesidad, por ejemplo, deben ser objeto de intervención siguiendo las directrices existentes (102), entre las que se incluye el incremento de AF.

La evaluación de los diversos enfoques para aumentar la AF en los pacientes es difícil, debido a la gran diferencia en los métodos utilizados, el tipo de actividad prescrita, y el método de evaluación elegido. Es importante destacar que hay una brecha entre la investigación en condiciones controladas y la situación real en la práctica cotidiana, por lo que trasladar el conocimiento a la práctica clínica sigue siendo un reto (726,727). Además, muchas de las estrategias sugeridas para aumentar la AF se han estudiado en la población normal, y no específicamente en pacientes con un riesgo elevado (293).

El método más común y menos complejo para aumentar la AF es una recomendación general. Muchos médicos de atención primaria consideran que esto es importante, pero el asesoramiento sigue siendo un método infrutilizado (727)(728), ya que aproximadamente sólo el 50% de ellos recomiendan AF a los pacientes sedentarios (729)(730). En Estados Unidos, sólo el 20% de las consultas se tradujo en un asesoramiento sobre el aumento de la AF (731) y sólo un tercio de los adultos reportan haber recibido asesoramiento sobre el ejercicio físico en su última visita médica (732).

La mayoría de revisiones han mostrado un aumento moderado en el nivel de AF a corto plazo (hasta 8 semanas) tras la recomendación médica, pero no han observado efectos significativos a largo plazo (733). En este sentido, una revisión sistemática del Consejo Sueco para la Evaluación Tecnológica encontró que la AF puede incrementarse entre un 12-50% en 6 meses mediante sólo el asesoramiento y orientación sobre la AF

(734); sin embargo, una revisión de la Junta Nacional de Salud y Bienestar de Suecia encontró que la eficacia de este método para aumentar la AF en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares era baja (735).

Además del asesoramiento oral sobre aumentar la AF (293), el personal sanitario puede ofrecer una terapia adyuvante tal como el asesoramiento por escrito, podómetros y seguimiento. En un estudio en Estados Unidos, sólo el 40% de los individuos que reciben consejo oral, también recibió apoyo en la forma de un programa de AF o una visita de seguimiento (728). El asesoramiento sobre AF complementado con una prescripción por escrito, un diario, un podómetro y folletos informativos puede aumentar la AF un 15 a 50% en 6 meses (734). En esta línea, una revisión Cochrane (736) encontró que el asesoramiento sobre la práctica de AF y el apoyo continuado podrían aumentar la AF en adultos. Asimismo, una revisión encontró que el consejo breve del médico de cabecera, con el apoyo de materiales escritos, tenía un modesto efecto sobre la AF a corto plazo, y que podía durar 6-12 meses (737). Y una revisión sistemática sueca del 2010 concluyó que el asesoramiento sobre AF con apoyo adicional (podómetros, prescripciones y seguimiento) tuvieron una buena eficacia para aumentar el nivel de AF en individuos con factores de riesgo cardiovascular elevados, dando a este método una prioridad alta dentro del cuidado de la salud (735).

En la promoción de la AF, se ha probado también el apoyo adicional mediante estrategias cognitivas y conductuales (293). La mayoría de los estudios se han basado en el modelo transteórico o en modelos similares, con algunos efectos positivos (738)(734). Sin embargo, parece que no hay suficiente evidencia sobre la eficacia del asesoramiento conductual en la atención primaria (739)(735).

Se han probado métodos o enfoques más complejos para la promoción de la AF. Los más comunes son la "AF con receta médica" y el método "plan de ejercicios de referencia" (740)(581)(741)(742). El plan de ejercicios de referencia incluye, por definición, la remisión de la persona a un profesional apropiado para un servicio con un proceso formalizado de evaluación de la situación y de las necesidades del paciente, el desarrollo de un programa individualizado de AF, la monitorización y el seguimiento de la persona (14). Este modelo se utiliza actualmente en el Reino Unido y Dinamarca y con frecuencia incluye una derivación a un programa de ejercicios de 2-3 meses, en

instalaciones locales adecuadas para la práctica de ejercicio (740)(743)(708). Los planes de ejercicios se han evaluado en varias revisiones sistemáticas (740)(743)(744)(745) mostrando un efecto positivo sobre el nivel de AF después de 12 meses (744), pero un efecto menor en personas sedentarias (745). Morgan (740) encontró que los regímenes de ejercicio pueden aumentar la AF en individuos ligeramente activos, adultos mayores, y en pacientes que tienen sobrepeso. Sorensen *et al.* (741), encontraron que la recomendación de AF tenía un efecto positivo en 6 de los 12 estudios analizados. Los programas de derivación para la práctica de ejercicio en Inglaterra y Gales tuvieron como resultado un aumento estadísticamente significativo en la proporción de personas sedentarias que se volvían moderadamente activas (737).

La AF bajo prescripción o PAF (*physical activity prescription*) incluye la consulta por el profesional de la salud, lo que resulta en una receta escrita. Sin embargo, el alcance real de la intervención puede variar mucho en diferentes países y en diferentes centros de salud. La PAF (581)(746)(747) se utiliza en Suecia, Australia, Nueva Zelanda y Finlandia, con variaciones entre ellas en relación a quién da la recomendación de AF, el uso de recetas escritas o no, la AF prescrita, y el grado de soporte adicional (podómetros, soporte motivacional, seguimiento) utilizado.

Un estudio controlado aleatorio reciente en España (748) mostró un pequeño, pero significativo, aumento en la AF en pacientes físicamente inactivos que recibieron información sobre la AF y una prescripción de ejercicio, sin otro tipo de apoyo. En los últimos años, en Suecia, varios estudios han evaluado una aproximación más extensa de PAF. Kallings *et al.* (581), mostraron la eficacia de la PAF en los centros de medicina general, al aumentar el nivel de AF después de 6 meses. En un entorno controlado aleatorio, la PAF demostró aumentar el nivel de AF en individuos con sobrepeso y reducir los factores de riesgo cardiovascular. Además, la adherencia referida por el propio paciente a la AF prescrita fue del 65% a los 6 meses, la cual está en consonancia con informes anteriores sobre la adherencia a los medicamentos. Leijon *et al.* (747), mostraron posteriormente que la eficacia de la PAF para aumentar la AF se extendió a por lo menos 12 meses. Se necesitan más estudios para explorar los efectos de la PAF a más largo plazo, 24 meses o más.

Los estudios han demostrado que los profesionales de la salud piensan que los principales obstáculos para la recomendación de ejercicio son la baja motivación del paciente (749), la falta de tiempo y de apoyo del sistema de salud (por ejemplo, reembolsos)(750), así como la falta de conocimiento y educación sobre los beneficios de la AF (750)(751).

Curiosamente, el nivel de AF del profesional sanitario influencia sus hábitos de asesoramiento (752), como recientemente revisaron Lobelo *et al.* (722), lo que indica la importancia del nivel de motivación de los propios médicos. Desafortunadamente, la proporción de estudiantes de medicina que perciben asesoramiento sobre la AF, a pesar de su pertinencia, disminuyó significativamente desde el primer al cuarto año de estudios (753).

1.5.2.3 Precauciones y seguridad sobre la práctica de actividad física y ejercicio físico en individuos con riesgo

Para que los beneficios de la AF se hagan realidad, se debe garantizar una práctica segura. Desde esta perspectiva, las medidas de seguridad necesarias en el ámbito de la asistencia sanitaria y en las instalaciones deportivas y de ejercicio físico forman también parte de la estrategia general preventiva, según lo recomendado por la Asociación Europea de Prevención Cardiovascular y Rehabilitación (EACPR)(293).

Existe evidencia de que el aumento de AF se asocia con un efecto beneficioso sobre la salud en general (102), pero también que el esfuerzo físico vigoroso en individuos de riesgo se asocia con una mayor probabilidad de muerte súbita cardíaca (*sudden cardiac death*)(754). En varones atletas de mediana edad, la incidencia de muerte súbita cardíaca es de alrededor de 6/100.000 (755). Por tanto, es conveniente que se tomen las medidas de seguridad y las precauciones adecuadas, pudiendo variar según el individuo (edad, los factores de riesgo), y la actividad (deporte de élite, programa de ejercicio, tipo de actividad)(756).

Se ha observado una tasa mayor de muerte súbita (2,1 casos por cada 100.000 atletas al año)(757) en jóvenes (<35 años) atletas de competición en comparación con los no atletas. La causa más común de muerte entre los más jóvenes se debe a anomalías cardíacas heredadas y/o desconocidas (758), siendo las más comunes la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha, las

anomalías congénitas de las arterias coronarias (757) y, en menor medida, trastornos eléctricos de los canales iónicos (síndrome de QT largo o de síndrome de Brugada) (581).

La monitorización cardiovascular de los atletas, recomendada por la ESC para disminuir las muertes súbitas durante la práctica deportiva, incluye el registro de los antecedentes personales (antecedentes familiares y síntomas alarmantes), la exploración física y un electrocardiograma de reposo (759); habiendo mostrado resultados prometedores sobre la mortalidad (759). Actualmente, la mayoría de organizaciones deportivas han implementado programas de cribado para afecciones cardíacas (760).

En individuos no entrenados sometidos a ejercicios de alta intensidad, el estrés físico agudo está vinculado a un elevado riesgo de un paro cardíaco repentino (754)(761)(762), siendo los individuos sedentarios con enfermedad coronaria subyacente los que presentan el riesgo más elevado (762)(763). Sin embargo, la práctica habitual de ejercicio físico puede disminuir el riesgo de infarto agudo de miocardio y de muerte súbita en pacientes con arteriopatía coronaria (575).

En adultos y personas mayores (> 35 años), la causa subyacente más común de muerte súbita es la arteriopatía coronaria silente o sintomática. Cualquier recomendación para una práctica de ejercicio físico segura debe considerar la identificación de los individuos con mayor riesgo de sufrir un episodio coronario inducido; para lo que se debería realizar una estratificación sistemática del riesgo antes de iniciar el programa de entrenamiento/ejercicio en el tiempo libre (758). La estratificación del riesgo incluye:

1. Auto-evaluación del riesgo y ejercicio habitual: el primer paso en la estratificación del riesgo puede ser la auto-evaluación, usando protocolos estandarizados, como por ejemplo el PAR-Q (758). En caso que la auto-evaluación sea positiva, se debe realizar también una evaluación médica.
2. La historia clínica y el examen físico: se debe prestar especial atención a las molestias actuales (en particular si éstas son inducidas por el ejercicio), enfermedades cardiovasculares preexistentes, factores de riesgo, historia familiar y medicación utilizada (178). El perfil de riesgo individual, podría estimarse a partir de:

- La carga de los factores de riesgo clásicos conocidos, la edad, el sexo, el fumar, la presión arterial y el nivel de colesterol total, y también la diabetes según el SCORE (102).
- El nivel actual de AF habitual llevada a cabo por el individuo, como marcador de la condición cardiorrespiratoria (764).

3. Prueba de esfuerzo: si la estratificación de riesgo es I-II, el siguiente paso es descartar o confirmar la presencia arteriopatía coronaria (682)(758). En base al perfil individual de riesgo y al tipo/intensidad de AF prevista, se recomiendan diferentes niveles de evaluación cardiovascular como apropiados para personas de edad avanzada sedentarias y regularmente activas, como indica el EACPR en 2009 (758).

La "cadena de supervivencia", incluyendo la reanimación cardiopulmonar temprana, la desfibrilación precoz y soporte vital avanzado cardíaco temprano, cuando sea necesario, podría aumentar la supervivencia frente a un episodio cardíaco repentino alrededor de un 2-5% a > 50%, extrahospitalariamente (765). El principal determinante de la supervivencia es el momento de la desfibrilación, siendo el momento crítico dentro de los 3-5 minutos (766). El acceso público a la desfibrilación, utilizando desfibriladores externos automáticos, puede incrementar el número de pacientes que reciben resucitación cardiopulmonar y desfibrilación temprana de algún transeúnte o espectador (767), especialmente en lugares en los que el paro cardíaco es muy probable que ocurra delante de testigos (768), al menos una vez cada 2 años (por ejemplo, estadios de atletismo y gimnasios)(767). Por lo tanto se recomiendan los desfibriladores externos automáticos cuando el acceso normal a la desfibrilación excede los 5 min (769). En este sentido, en 2011 se publicaron las recomendaciones europeas sobre la preparación cardiovascular en las instalaciones deportivas (243).

Resumiendo los efectos del ejercicio físico sobre la salud, se puede concluir que en general, existe una evidencia elevada de que un nivel suficiente de AF y ejercicio pueden tener efectos beneficiosos sobre diversos factores de riesgo cardiovascular (293). Una síntesis de los principales efectos en los factores de riesgo cardiovascular es:

- Para la reducción de la masa grasa en la obesidad son estrategias eficaces el aumento del volumen de ejercicio y la prolongación del programa, pero aún se debate qué AF es más efectiva (modalidad, duración o intensidad). El aumento de la intensidad de los ejercicios de resistencia (endurance) y adición de entrenamiento de la resistencia a la intervención de entrenamiento de resistencia (endurance) no parecen modular la pérdida de masa grasa. El impacto de las modalidades del entrenamiento de resistencia sobre la masa grasa de sujetos obesos todavía no está claro.
- Para el control de la glucemia, tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia tienen efectos beneficiosos, sin embargo, la combinación de ambos parece ser superior.
- Con el fin de mejorar el perfil lipídico, los datos disponibles en la actualidad parecen indicar que un programa de ejercicios aeróbicos de intensidad moderada es suficiente para mejorar los TG y el cHDL, mientras que un régimen más exigente no ofrece más ventajas significativas. Parece que la cantidad de ejercicio, en términos de gasto total de energía, es de mayor importancia que la intensidad del entrenamiento.
- La prescripción de ejercicio destinada a la prevención o al control de la hipertensión requiere del trabajo de resistencia (endurance), complementado con ejercicios de resistencia en la mayoría, preferiblemente todos, los días de la semana. El ejercicio debe realizarse a una intensidad moderada durante un mínimo de 30 minutos/día de AF continua o acumulada (293).
- Con respecto a la distensibilidad arterial, el entrenamiento de resistencia, preferiblemente, mejora la rigidez arterial, mientras que el ejercicio de fuerza puede tener un efecto positivo o negativo dependiendo de la intensidad del ejercicio. Asimismo, la AF regular mejora la respuesta anti-inflamatoria y ejerce efectos antitrombóticos.

- El ejercicio aeróbico de intensidad moderada se ha demostrado útil para aliviar la ansiedad y la depresión.

En la actualidad no hay datos suficientes para dar recomendaciones más específicas sobre el tipo, la dosis y la intensidad del ejercicio para la prevención o el tratamiento con respecto a los nuevos factores de riesgo emergentes, a la ansiedad y a la depresión.

En el sistema sanitario se necesitan diferentes estrategias sobre el estilo de vida para aumentar la AF y ejercicio en personas con factores de riesgo cardiovascular. Las recomendaciones generales sin apoyo adicional, el método tradicionalmente más común, parece tener una eficacia baja a la hora de aumentar el nivel de AF en personas con riesgo cardiovascular aumentado. En el cuidado de la salud, diversas estrategias sistemáticas sobre el estilo de vida, tales como los programas de ejercicio de referencia y el ejercicio por prescripción facultativa, han mostrado resultados prometedores en la mejora del nivel de AF y también en la reducción de los factores de riesgo cardiovascular. En lo que respecta a la seguridad, es necesaria una prescripción individual del ejercicio adecuado, preferentemente basada en una prueba de esfuerzo, en pacientes con un perfil de riesgo elevado, y la presencia de otras medidas de seguridad, tales como la disponibilidad de desfibriladores externos automatizados en las instalaciones de fitness.

Está claro que la AF y el ejercicio ejercen una contribución significativa sobre la salud, y que las características y la modalidad de AF y ejercicio influyen, de forma importante, sobre los diferentes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, a la hora de definir el tipo y el grado de su impacto (293).

2. JUSTIFICACIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad hereditaria de transmisión dominante más común en el ser humano (70). Se expresa desde el nacimiento y cursa con un aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol, principalmente del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Se produce principalmente por mutaciones en el gen del receptor LDL (*rLDL*) y menos frecuentemente por mutaciones en el gen de la apolipoproteína B y el gen proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (*PCSK9*). Su mecanismo de transmisión autosómico dominante hace que su penetrancia implique a la mitad de la descendencia de una persona afectada (770).

La prevalencia de la forma heterocigota de la enfermedad (HFhe) es de 1/300 a 1/500 personas en la población general (70)(12), aunque datos recientes indican que la prevalencia puede ser aún mayor (1/200 a 1/250)(771); presentando los pacientes niveles de cLDL que oscilan entre 90 y 500 mg/dl. La HF homocigota (HFho) afecta a aproximadamente 1/1.000.000 habitantes, aunque estimaciones recientes de prevalencia indican que podría afectar a 1/160.000 a 1/250.000 personas (771), y provoca cifras de colesterol total > 500 mg/dl. En España se estima que al menos 100.000 personas tienen este trastorno (10), aunque se considera que sólo unas 20.000 están diagnosticadas (aproximadamente un 20% de la población con HF), y de éstas, más del 60% mediante criterios clínicos (770).

Su diagnóstico puede ser genético o clínico (66)(65), llevando a tasas de detección de la mutación en pacientes con diagnóstico clínico que oscilan entre el 32 y el 61% (posiblemente debido a los sistemas de detección, a la existencia de mutaciones todavía no identificadas, o a la implicación de otros genes en la expresión fenotípica de la enfermedad). El diagnóstico clínico de la HF se basa en concentraciones de cLDL elevadas (>190 mg/dl (771)), historia familiar de hipercolesterolemia, presencia de ECVA prematura y depósitos de colesterol en forma de xantomas y/o arco corneal (770), utilizándose en España los *Deutch Lipid Network Criteria* (DLNC) (10).

En los pacientes con HF, la exposición continuada a niveles elevados de colesterol en sangre conlleva a un exceso de depósitos de colesterol en los tejidos y al desarrollo acelerado de aterosclerosis. De forma que se ha descrito que la HF precipita la enfermedad aterosclerótica coronaria de una a cuatro décadas (70)(772), lo cual se traduce en que más del 50% de los pacientes manifestará enfermedad cardiovascular prematura (ECVAP) antes de los 55 años de edad, especialmente cardiopatía isquémica; siendo la causa genética más frecuente de ECVAP (770). En España, un

estudio del 2002 (61) reportó que el 55% de los varones y el 24% de las mujeres de 50 a 59 años con HF habían sufrido manifestaciones de enfermedad cardiaca coronaria (ECC), como infarto de miocardio y angina de pecho. En la forma homocigota, la ECC suele presentarse en la infancia o adolescencia (772) y puede provocar la muerte antes de los 20 años si no es tratada. La tasa de mortalidad de los sujetos con HF heterocigota, ajustada por edad y sexo, es 3,7 veces superior que la de la población general (52).

El objetivo terapéutico señalado en la mayoría de las guías y directrices (10)(130)(773)(14) es alcanzar reducciones del cLDL \geq 50%. En este sentido, y aunque las recomendaciones difieren ligeramente entre directrices y según el riesgo de ECVA estimado, hay que señalar que se ha reportado que reducciones del 25-40% en los niveles de cLDL enlentecen la progresión de la aterosclerosis coronaria, pero se necesitan reducciones superiores al 45% para detener su progresión (64).

En este sentido, Versmissen *et al.* (118), indicaron que el tratamiento crónico con estatinas en pacientes con HF, sin enfermedad coronaria previa, podía reducir el riesgo coronario un 76%, alcanzando valores similares a los de la población general. Además, un estudio económico ha estimado que el diagnóstico y tratamiento intenso con estatinas de 1.000 pacientes con HF (entre 30 y 85 años) evitaría 101 muertes cardiovasculares y supondría un ahorro de unos 480 millones de euros por los eventos coronarios evitados durante un periodo de 55 años, lo que equivale a un ahorro de casi 9 millones de euros al año (774).

Sin embargo, la HF es una enfermedad principalmente silente, y la mayoría de las personas están asintomáticas (770); así, muchas veces su diagnóstico se produce tardíamente (12), cuando se manifiesta algún suceso cardiovascular de forma prematura. A ello hay que añadir que, en muchos casos, los pacientes con HF reciben un tratamiento insuficiente (24)(12). En este sentido, Watts *et al.* (70), reportaron que menos de un 10% de las personas con HF eran detectadas y sólo un 5% eran tratadas adecuadamente.

Desde un punto de vista de salud pública, la mejor estrategia para mejorar este vacío en el diagnóstico y el tratamiento de la HF es implementar un programa de detección precoz en cascada familiar. Este proceso consiste en diagnosticar la HF en los familiares de una persona identificada de HF, que se conoce como caso índice (CI). En

España se ha establecido un programa regional de detección genética desde 2006, aunque no se realiza de manera uniforme ni en todas las comunidades autónomas (770).

La Fundación Hipercolesterolemia Familiar ha puesto en marcha un programa nacional, en colaboración con centros hospitalarios especializados, de detección de la HF en cascada familiar en el contexto del proyecto de investigación conocido como SAFEHEART (24). Este programa nacional de cribado familiar dispone de un registro de datos y un reservorio de muestras biológicas centralizados. En 2014 se habían reclutado 4.155 personas pertenecientes a 771 familias, con una media de más de 5 personas por familia. Unas 3.000 personas tenían diagnóstico genético positivo; sin embargo, aproximadamente el 25% de los familiares detectados desconocía que tenían una HF y el 20% no recibía tratamiento hipolipemiante (770).

Aunque la mutación del gen *LDL* es determinante, la expresión clínica de la HF es muy variable, pues diversos factores también contribuyen a modular su expresión y el riesgo cardiovascular asociado. Entre dichos factores se encuentra la edad, el género, el tabaco, la obesidad, la hipertensión, los niveles plasmáticos elevados de cLDL y Ip(a) y niveles bajos de cHDL (12)(64)(54)(69). En este punto hay que destacar que muchas directrices sobre el manejo de pacientes con HF incluyen en sus recomendaciones la modificación del estilo de vida (actividad física, dieta y consumo de tabaco) (10)(771)(131)(161) como estrategia terapéutica para modificar la severidad fenotípica de estos pacientes. Las recomendaciones sobre actividad física (AF) oscilan entre caminar 30 min/día (131), hasta realizar actividad física de moderada intensidad un mínimo de 5 días/semana y 30 minutos diarios, en una única sesión o acumulando periodos de 10 minutos (14)(161), o bien 75 min/semana de actividad aeróbica intensa o vigorosa (161). Además, para el control lipídico o el control del peso corporal se han propuesto sesiones de ejercicio más largas, de 40 y 60-90 min/día respectivamente (183).

Estas recomendaciones surgen de estudios aplicados a la población en general o con factores de riesgo cardiovascular (FRCV), y presentan una sólida evidencia de que la actividad física, como factor comprendido en el estilo de vida, puede modular el progreso de la aterosclerosis. Así, la AF regular, además de disminuir la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por ECV en personas sanas en un 20-30% de modo dependiente de la dosis (371)(168)(367)(775)(776), también lo hace en personas con

factores de riesgo coronario (777) y pacientes cardíacos (633)(778). Ello, se ha observado, es aplicable tanto a varones como a mujeres, desde la infancia hasta la edad avanzada. Adicionalmente, también se ha observado que los individuos físicamente activos presentan cerca de la mitad de riesgo de ECC que los inactivos (779). Esta reducción del riesgo de ECVA asociada a actividad física se explica parcialmente a través de sus efectos sobre los factores de riesgo, y al retardo en el proceso aterosclerótico.

Así, diferentes revisiones (777)(778)(779)(780)(293)(781)(782) sobre los beneficios de la actividad física regular sobre la salud han observado que: reduce la obesidad y la adiposidad central; reduce la presión arterial tanto en sujetos normotensos como hipertensos, y de forma independiente a los cambios de peso corporal; reduce los niveles de triglicéridos, cVLDL y, en algunos casos, los de cLDL; aumenta los niveles de cHDL, lipoproteína encargada del transporte inverso del colesterol; aumenta la sensibilidad a la insulina y mejora el control glucémico mejorando el perfil metabólico, tanto en diabéticos como en no diabéticos; mejora la homeostasis al presentar una asociación inversa, dependiente de la dosis, con los niveles de fibrinógeno, viscosidad sanguínea y plasmática, recuento de glóbulos blancos, factores de coagulación VIII y IX, factor de von Willebrand y antígeno activador del plasminógeno tisular; mejora la función endotelial al aumentar los niveles de óxido nítrico y la disponibilidad de prostaciclina, así como mejora la vasodilatación dependiente del endotelio; y reduce los procesos inflamatorios reduciendo los niveles de proteína C reactiva, implicada en las respuestas inflamatorias asociadas a la patogénesis de la ECVA.

Por el contrario, un estilo de vida sedentario es uno de los principales factores de riesgo de ECV, independientemente de la AF (161). Y, a este respecto, se debate sobre si la actividad física regular puede ser suficiente para contrarrestar los efectos negativos del comportamiento sedentario (783).

Por otra parte, se plantea la cuestión de si los mismos efectos observados pueden trasladarse a pacientes con un trastorno genético subyacente, como es el caso de la hipercolesterolemia familiar. En este sentido, diversos autores (784)(48)(785)(786) proponen que factores ambientales pueden modular el progreso de la aterosclerosis y la aparición de ECVA en pacientes con HF. Dicha relación la establecen en base a las diferencias halladas en estudios observacionales, que comparan la diferente prevalencia de ECC en pacientes con HF entre generaciones o entre localizaciones geográficas, así como en base a la diferente severidad fenotípica observada en otras

enfermedades monogénicas. Como resultado, proponen que el estilo de vida (incluido el nivel de AF) puede modificar las manifestaciones clínicas de la HF. Es decir, la susceptibilidad a desarrollar ECC podría verse modulada, produciéndose una interacción entre entorno y genética, de forma que un estilo de vida saludable podría mitigar en gran medida el impacto de una genética desfavorable.

Así, Khera *et al.* (785), han analizado la influencia del estilo de vida sobre el riesgo de ECC, teniendo en cuenta el riesgo genético subyacente, observando que tanto los factores genéticos como los relacionados con el estilo de vida se asocian de forma independiente con la susceptibilidad de sufrir enfermedad cardiaca coronaria. Observaron que para todos los niveles de riesgo genético, el llevar un estilo de vida saludable (definido en base a cumplir como mínimo 3 criterios de los siguientes: no fumar, no tener obesidad, realizar AF como mínimo una vez a la semana, y comer de forma saludable) disminuía el riesgo de ECC. Y, en el caso de los individuos con un riesgo genético elevado de ECC, el llevar un estilo de vida saludable se asociaba con una reducción del riesgo relativo de aproximadamente el 50%. Además, cada factor relacionado con el estilo de vida saludable se asoció con una disminución del riesgo de ECC, incluido la AF (cociente de riesgo=0,88; IC95% de 0,87-0,90).

En este sentido, un estudio reciente de Pareja-Galeano *et al.* (787), indica que el ejercicio físico induce diversas adaptaciones metabólicas que afectan a la expresión génica; es decir, provoca una modulación epigenética. Por tanto, el ejercicio físico forma parte de uno de los mecanismos capaces de regular la expresión de los genes sin afectar a la composición de los genes en sí mismos. Regula, pues, ciertos sustratos y moléculas de señalización que afectan a algunos de los mecanismos epigenéticos más importantes, controlando así la expresión de genes implicados en el metabolismo. Ello lo lleva a cabo a través de la metilación de promotores, de la regulación de microRNAs y de la acetilación de histonas, aumentando así la expresión de los genes PGC-1 α , PDK4 y PPAR- δ , GLUT4 y MEF2.

A pesar de lo anteriormente mencionado, no se dispone de estudios que analicen la asociación entre la AF desarrollada por el individuo y las características fenotípicas y factores de riesgo cardiovascular en la HF. Sólo hay un estudio, realizado por Pitsavos *et al.* (788), que analiza la asociación entre la condición física basal (medida mediante prueba de esfuerzo) y el riesgo de ECC en pacientes con HF. En dicho estudio observacional longitudinal (seguimiento de 5 años), los autores encontraron que la capacidad de ejercicio, la recuperación de la frecuencia cardiaca al cabo de 1 minuto, y

los niveles del pulso de presión pico se mostraron factores predictivos de ECC en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Así hallaron que, para cada incremento de 1 MET en la capacidad de ejercicio, la supervivencia libre de eventos coronarios se incrementaba en un 18%, mientras que una capacidad de recuperación del ritmo cardiaco al cabo de un minuto ≤ 10 latidos se asoció con un incremento del riesgo de ECC cinco veces superior, y un pulso de presión pico ≥ 100 mmHg se asoció con un riesgo seis veces superior de ECC.

Además, se ha hallado un ensayo clínico aleatorio (PRO-FIT)(789) realizado por Broekhuizen *et al.*, que analizó la eficacia en la reducción del riesgo de ECVA, a los 3 y a los 12 meses, tras una intervención adaptada sobre el estilo de vida. La intervención personalizada consistió en una combinación de asesoramiento individualizado a través de web y un asesoramiento personal por un instructor sobre el estilo de vida. Sin embargo, no observaron diferencias significativas en los factores de riesgo cardiovascular entre el grupo intervención y el control (790); así como tampoco observaron mejoras en los comportamientos relacionados con el estilo de vida (nivel de actividad física, dieta, hábito tabáquico y adherencia al tratamiento farmacológico) (790). Sin embargo, los propios autores señalaron que la constancia o fidelidad de los pacientes en el grupo intervención fue baja, indicando que la intervención fue insuficiente.

Así, en base a la falta de evidencia existente en la literatura, se considera necesario que se realicen futuros estudios, de cohortes, prospectivos y ensayos clínicos, que permitan determinar la influencia del tipo y dominio de la AF, así como de sus características (frecuencia, duración, intensidad y volumen) en los FRCV en pacientes con HF.

3. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Un determinado nivel de actividad física, y/o de equivalentes metabólicos (METs) asociados a la actividad física, se asocia a una diferente prevalencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y de enfermedad cardíaca coronaria, así como a diferencias en los factores de riesgo cardiovascular, en una cohorte de familias con hipercolesterolemia familiar.

El nivel de actividad física es un factor pronóstico significativo que contribuye a explicar la variabilidad en la probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular y enfermedad cardíaca coronaria en una cohorte de familias con hipercolesterolemia familiar.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar si la actividad física influye en el riesgo cardiovascular de los individuos de una cohorte de familias con hipercolesterolemia familiar procedente de todo el territorio español.

OBJETIVOS GENERALES

1. Describir las características de una cohorte de familias con hipercolesterolemia familiar en relación a factores sociodemográficos, antecedentes personales, hábitos de salud, parámetros de exploración física y analítica sanguínea, análisis genético y tratamiento médico.
2. Identificar si un determinado nivel de actividad física, o de equivalentes metabólicos (METs) asociados a distintas intensidades de actividad, se relaciona con diferencias en la prevalencia de enfermedad y de factores de riesgo cardiovascular en una cohorte de individuos con hipercolesterolemia familiar.

Este objetivo se desglosa en los siguientes objetivos específicos:

- 2.1. Analizar las posibles asociaciones entre actividad física y una diferente prevalencia de enfermedad cardiovascular y de enfermedad cardiaca coronaria; o a un retraso en la aparición de las mismas
 - 2.2. Analizar las posibles asociaciones entre actividad física y una diferente prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares, tales como sobrepeso/obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo II; o a un retraso en la aparición de los mismos
 - 2.3. Analizar las posibles asociaciones entre actividad física y diferencias en los factores intermedios de riesgo cardiovascular, tales como índices antropométricos de obesidad, presión arterial y frecuencia cardiaca, signos de depósito graso en tendones y córnea, y marcadores biológicos lipídicos
3. Determinar si el nivel de actividad física es un factor pronóstico significativo que contribuye a explicar la variabilidad en la probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular y enfermedad cardiaca coronaria en una cohorte de familias con hipercolesterolemia familiar.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Identificar si un determinado nivel de actividad física, o de equivalentes metabólicos (METs) asociados a distintas intensidades de actividad, se relaciona con otros parámetros característicos de la cohorte de familias con hipercolesterolemia familiar como son: la prevalencia de otras patologías vinculadas, el tratamiento hipolipemiente, el hábito tabáquico y la prevalencia de mutación.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio que se lleva a cabo en esta tesis es un sub-proyecto del proyecto *SpAnish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study* (SAFEHEART), proyecto inscrito el pasado febrero de 2016 en el registro ClinicalTrials.gov -base de datos generada por la *U.S. National Institutes of Health*, que reúne los estudios clínicos llevados a cabo en humanos en todo el mundo-, con el número de identificación NCT02693548 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02693548>). Dicho proyecto realiza el estudio genético, metabólico, clínico y epidemiológico de una cohorte de individuos con hipercolesterolemia familiar, así como su seguimiento, a fin de estudiar la evolución de los factores recogidos en el estudio.

La presente tesis, desarrollada como parte de un proyecto más amplio, hace que se considere necesario presentar este capítulo siguiendo una estructura ligeramente diferente a la habitual en ciencias de la salud, con el fin de contextualizar adecuadamente el sub-proyecto y aportar una mayor claridad en su exposición.

Así, se considera oportuno desglosar el presente capítulo en dos apartados principales:

- Un primer apartado (ver Material y Métodos del proyecto SAFEHEART, pág. 190), que va a exponer la metodología del proyecto nacional, especialmente en todo lo relativo a los participantes y al procedimiento de recogida de datos.
- Y, a continuación, un segundo apartado (ver Material y Métodos del sub-proyecto Actividad Física, pág. 210), que va a desarrollar de forma específica los aspectos concretos relativos al estudio de la influencia de la actividad física en los factores de riesgo cardiovascular en una cohorte de familias con hipercolesterolemia familiar, a partir del acceso a los datos recogidos en la valoración inicial dentro del proyecto SAFEHEART. Por tanto, en él se desarrollan los procedimientos utilizados para poder dar respuesta a los objetivos de la presente tesis; principalmente, los relativos al procesamiento y al análisis de los datos a los que se nos ha autorizado el acceso.

5.1 MATERIAL Y MÉTODOS DEL PROYECTO SAFEHEART

5.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El proyecto Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study (SAFEHEART: n° NCT02693548) es un estudio multicéntrico abierto, de cohortes, y prospectivo.

5.1.2. POBLACIÓN

La población de estudio está conformada por individuos con diagnóstico clínico de hipercolesterolemia y familiares de primer y segundo grado de todo el territorio español.

5.1.3. SUJETOS DE LA MUESTRA

El proceso de selección de los sujetos se puede desglosar en varias fases:

1º Creación de la Fundación Española de Hipercolesterolemia Familiar. En diciembre de 1997 se crea una agrupación de pacientes formando la asociación conocida actualmente con el nombre de Fundación Española de Hipercolesterolemia Familiar. Esta se financia con el soporte económico de pacientes e instituciones privadas (de la industria farmacéutica y alimentaria). Cabe destacar que algunos de estos pacientes son los propios médicos, también afectados, que lideran la creación de dicha asociación. Los objetivos de la Fundación eran proporcionar apoyo social e información a los pacientes relativa a las hipercolesterolemias hereditarias, promover el diagnóstico genético de acuerdo a las recomendaciones MEDPED (<http://www.medped.org/>; MEDPED: *Make Early Diagnosis to Prevent Early Death*, proyecto mundial de medicina preventiva para personas que han heredado un colesterol elevado)(791), y financiar la investigación en HF.

2º Identificación de sujetos de la muestra. Desde la Fundación se puso a disposición de la población un servicio de información sanitaria sobre

hipercolesterolemia mediante asistencia telefónica gratuita y/o una página web (<http://www.colesterolfamiliar.com>). Las personas que contactaban por una de estas dos vías tenían la opción de pedir un folleto informativo y en este momento se les solicitaba que se registraran y cumplimentaran un cuestionario. El cuestionario fue desarrollado para recopilar información sobre datos personales, tipo de hiperlipidemia, estilo de vida, y tratamiento, de acuerdo con los criterios diagnósticos homogéneos del programa cooperativo internacional MEDPED, coordinado por la Organización Mundial de la Salud (55). A petición, las personas eran referidas a uno de los 72 centros de la Red Nacional de Clínicas de Lípidos, distribuidas por todo el territorio español (61)(792), que participaban en el programa nacional de detección de casos de hipercolesterolemia, patrocinado por la Fundación Española de la Hipercolesterolemia Familiar. Dicha fundación es la responsable de la implementación y coordinación de la búsqueda activa de nuevos casos de HF y su diagnóstico genético.

Así, se proveyó a los médicos de las Clínicas de Lípidos con cuestionarios clínicos para registrar los datos obtenidos a partir del examen médico y de la entrevista con cada paciente. Para homogeneizar los criterios diagnósticos y la calidad de los datos, se llevaron a cabo como mínimo 3 reuniones diferentes con los médicos participantes, en las que se les explicaron los diferentes cuestionarios y procedimientos (43)(24). En base a los datos recogidos, los médicos se encargaban de identificar a los pacientes con HF probable o segura (puntuación ≥ 6) basándose en los criterios DLNC (792)(30)(793), que incluyen la presencia de síntomas físicos como los xantomas y arco corneal, los antecedentes personales y familiares de ECV y los niveles de cLDL.

Con el fin de identificar los casos índice –primer caso detectado con diagnóstico genético de HF en una familia-, a dichos pacientes con diagnóstico clínico de hipercolesterolemia se les tomaba entonces una muestra de sangre para el análisis del perfil lipídico y del ADN en un laboratorio central. Cuando se encontraba una mutación del receptor de LDL, el análisis genético se extendía a los familiares de primer grado del caso índice (ver Imagen 11). El objetivo de este programa era, y es, identificar todos los pacientes con HF en España en los próximos años (792).

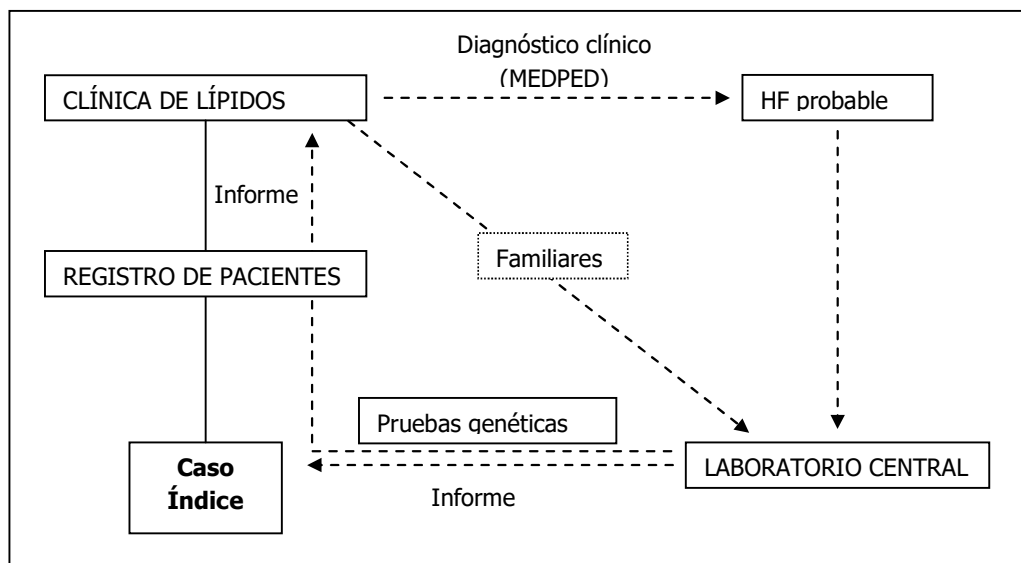


Imagen 11. Diagrama del Esquema del programa Español de Hipercolesterolemia Familiar de detección de casos

(traducido y adaptado de Pocovi et al.,(797))

3º Creación del Registro Español de hipercolesterolemia familiar

En 1999 se creó el registro nacional de casos de HF, centralizado en la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar. En dicho registro quedan recogidos los datos demográficos, clínicos y de laboratorio de los participantes proporcionados por la Red de Clínicas de Lípidos y por el laboratorio central. Dicho registro está aprobado por la Agencia Nacional de Protección de Datos. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para ser incluidos en el registro y que se les realizase un análisis de DNA (792). En la actualidad, en el registro constan 4132 personas, 2752 casos índice no relacionados, con hipercolesterolemia familiar diagnosticada molecularmente (794), y se han identificado más de 220 mutaciones diferentes (30).

4º Proyecto de investigación SAFEHEART

Con el patrocinio de la Fundación Española de Hipercolesterolemia Familiar (<https://www.colesterolfamiliar.org/>), en 2004 se diseñó el proyecto SAFEHEART con el fin de obtener información, en una población bien definida de HF, sobre los factores pronóstico y los mecanismos que influyen en el desarrollo de enfermedad coronaria y en la mortalidad (24)(17) en base a los datos epidemiológicos, clínicos, metabólicos y genéticos recogidos en el Registro.

5º Seguimiento de la cohorte

Adicionalmente, como estudio de cohortes multicentrico, se creó un Centro de Coordinación para organizar e implementar el seguimiento de los participantes. Dicho seguimiento se lleva a cabo por vía telefónica con la finalidad de conocer cualquier cambio relevante en el estilo de vida, medicación y sucesos cardiovasculares. Asimismo, se ha desarrollado un sistema de vigilancia activa epidemiológica para la detección de sucesos cardiovasculares fatales y no fatales, clasificados de acuerdo a los criterios WHO-MONICA (24). Periódicamente, los avances e información obtenida derivados del Proyecto se transmiten a los centros colaboradores a través de jornadas de actualización sobre la hipercolesterolemia familiar organizadas por la Fundación.

5.1.3.1 Criterios de selección

Los criterios de inclusión fueron pues:

- 1) casos índice (IC: *index cases*) con diagnóstico genético de HF
- 2) familiares con diagnóstico genético de HF
- 3) familiares sin diagnóstico genético de HF

No se excluyeron a los familiares con el colesterol elevado debido a otras causas (43)(24). Tampoco se establecieron criterios de exclusión.

5.1.4. VARIABLES DE ESTUDIO

A continuación se presentan las 95 variables registradas para cada sujeto (casos índice y familiares) agrupadas por concepto, e indicando su procedimiento de recogida, el nombre de identificación de las mismas y la escala de medición en el caso que proceda. En este apartado se detallan sólo las variables correspondientes a la primera visita o inclusión del sujeto en el Registro, y no las variables de seguimiento, por ser las que se utilizaron en el sub-proyecto que da lugar a esta tesis.

Para el desarrollo de este apartado se ha contrastado la información procedente de la base de datos a la que se nos ha dado acceso, el formulario de recogida de datos y las publicaciones derivadas del proyecto SAFEHEART, listadas en las webs de Clinical Trials y de la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02693548>

<https://www.colesterolfamiliar.org/estudio-safeheart/publicaciones/>

5.1.4.1 Datos demográficos, clínicos y de antecedentes personales

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas y fueron registrados por cada unidad participante en un protocolo común de recogida de datos (61)(794) (ver Anexos: Cuaderno de recogida de datos 1ª Visita, pág. 407).

5.1.4.1a Datos de identificación y socio-demográficos

De cada participante se registraron datos identificativos, fecha de visita, sexo, fecha y lugar de nacimiento, estudios realizados y situación laboral (24).

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
General (identificación y fecha)		
Id. sujeto	PHP	Código que identifica no sólo el sujeto sino también la relación de parentesco entre familiares de cada caso índice
Nº de Unidad	PHI	Identificación del centro clínico que los ha derivado
Fecha Visita	PHPFINC	----

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Socio-demográfica		
Sexo	PHPSEX	1=Hombre; 2=Mujer
Fecha nacimiento	PHPFNA	----
Fecha de fallecimiento	FecExitus	----
Municipio nacimiento	MUN_NAC	----
Provincia nacimiento	PRO_NAC	Se establecen 53 provincias distintas
Provincia residencia	PRO_RES	Se establecen 53 provincias distintas
Estudios realizados	ESTUDIOS	1=No sabe leer ni escribir; 2= Sin estudios; 3=Primaria; 4=Secundaria; 5=Formación profesional; 6=Medios Universitarios; 7= Superiores; 8=Otros no reglados
Situación profesional	SITUACION	1=Activo ocupado; 2=Activo parado; 3=Inactivo

5.1.4.1b Antecedentes personales

De cada individuo se recogieron sus antecedentes patológicos relativos a:

Enfermedades cardiovasculares

Se registró su suceso, número de episodios y año del primer episodio.

Así, siguiendo los criterios WHO-MONICA (*World Health Organisation-Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) se consideró la existencia de (43)(30)(794):

- Infarto de miocardio en base al cumplimiento de por lo menos dos de los siguientes criterios: (a) síntomas clásicos (dolor de pecho > 15 min), (b) serie de cambios específicos en el electrocardiograma (ECG), (c) niveles elevados de biomarcadores cardíacos (> 2 x límite superior normal de enzimas cardíacas).
- Angina de pecho, diagnosticada en base a los síntomas clásicos en combinación con al menos un resultado positivo inequívoco de los siguientes: (a) prueba de esfuerzo, (b) gammagrafía nuclear, (c) ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina, (d) > 70% de estenosis en la angiografía coronaria.
- Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o injerto de derivación de la arteria coronaria;
- Accidente cerebrovascular isquémico, demostrado por tomografía computerizada (TAC), resonancia magnética (RMN) o ataque isquémico transitorio documentado;
- Enfermedad arterial periférica: claudicación intermitente, definida en base a los síntomas clásicos y al menos un resultado positivo de los siguientes: (a) de índice tobillo/brazo <0,9, (b) estenosis >50% determinada por angiografía o ecografía doppler;
- Injerto de derivación arterial periférico o angioplastia transluminal percutánea.

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Antecedentes patológicos de ECV		
AIT	AP_AIT	0=NO; 1=SI
Año 1º AIT	AP_AITA	----
Nº episodios AIT	AP_AITN	----
Angina de pecho	AP_ANGINA	0=NO; 1=SI
Año 1ª angina de pecho	AP_ANGINAA	----
Nº episodios angina pecho	AP_ANGINAN	----
EVAS	AP_EVAS	0=NO; 1=SI
Año 1º EVAS	AP_EVASA	----
Nº Episodios EVAS	AP_EVASN	----
EVP	AP_EVP	0=NO; 1=SI
Año 1º EVP	AP_EVPA	----
Nº episodios EVP	AP_EVPN	----
IAM	AP_IAM	0=NO; 1=SI
Año 1º IAM	AP_IAMA	----
Nº episodios IAM	AP_IAMN	----
Ictus	AP_ICTUS	0=NO; 1=SI
Año 1º Ictus	AP_ICTUSA	----
Nº episodios ictus	AP_ICTUSN	----
Operación a. carotídeas	PR_CIRCAR	0=NO; 1=SI
Año 1ª op. a. carotídeas	PR_CIRCARA	----
Nº op. a. carotídeas	PR_CIRCARN	----
Operación a. coronarias	PR_CIRCOR	0=NO; 1=SI
Año 1ª op. a. coronarias	PR_CIRCORA	----
Nº op. arterias coronarias	PR_CIRCORN	----
Op. a. ext.inf. aneurisma	PR_CIREXT	0=NO; 1=SI
Año 1ª op. ext.inf. aneurisma	PR_CIREXTA	----
Nº op. ext.inf. aneurisma	PR_CIREXTN	----
RVA	PR_CIRVA	0=NO; 1=SI
Año 1º RVA	PR_CIRVAA	----
Nº RVA	PR_CIRVAN	----
Angioplastia y/o stent carotídeo	STENCAR	0=NO; 1=SI
Año 1ª angiop/stent carotídeo	STENCARA	----
Nº angioplastia/stent carotídeo	STENCARN	----
Angioplastia y/o stent coronario	PR_STENT	0=NO; 1=SI
Año 1ª angiop/stent coronario	PR_STENTA	----
Nº angiop/stent coronario	PR_STENTN	----
Coronariografía	CORONAG	0=NO; 1=SI
Resultado coronariografía	CORONAGR	0=Desconocido; 1=Enf. un vaso; 2=Enf multivaso (lesión > 70 % al menos en 2 arterias principales); 3=Enf de tronco (lesión > 50%); 4=Lesión no significativa en arteria coronaria; 5=Sin lesión

a.: arterias AIT: accidente isquémico transitorio; angiop/stent: angioplastia y/o stent; EVAS: enfermedad vascular aórtica significativa; EVP: enfermedad vascular periférica; IAM: infarto agudo de miocardio; Op.: operación, ext.inf. aneurisma: arterias de las extremidades inferiores o aneurisma de la aorta; RVA: recambio valvular aórtico.

Factores de riesgo cardiovascular

La presencia de FRCV se evaluó de acuerdo a las Directrices Internacionales (795). Así, se registraron variables relacionadas con de hiperlipemia, y con la posible existencia de diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, obesidad y hábito tabáquico (ver Hábitos de Salud)(61)(24).

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
FRCV		
Hiperlipidemia		
Ha discontinuado medicación	DIS_MEDIC	0=NO; 1=SI
Año inicio trat. colesterol	DIS_TTOA	----
Año inicio estatinas	AESTATIN	----
Año inicio Ezetrol o ezetimiba	AEZETROL	----
Diabetes Mellitus		
Diabetes mellitus	DIA_DIA	0=NO; 1=SI
Año diabetes mellitus	DIA_DIAA	----
Trat. farmac. diabetes	DIA_TTO	0=NO; 1=SI
Hipertensión arterial		
HTA (Hipertensión arterial)	HTA_DIA	0=NO; 1=SI
Año diagnóstico HTA	HTA_DIAA	----
Tratamiento HTA	HTA_TTO	0=NO; 1=SI
Obesidad		
Sobrepeso / Obesidad	OBE_DIA	0=NO; 1=SI
Año diagnóstico sobrepeso/obesidad	OBE_DIAA	----
Tratamiento Obesidad	OBE_TTO	0=NO; 1=SI

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 fue considerado si uno de los siguientes criterios estaba presente: glucemia en ayunas > 126 mg/dl (796) en, al menos, dos ocasiones por separado, hemoglobina glicosilada \geq 6,5%, y/o paciente que está recibiendo fármacos antidiabéticos. En todos los casos, el diagnóstico de la diabetes tipo 2 fue confirmado por el médico del paciente (797). Así, se registró la existencia de la diabetes, el año del diagnóstico y si tomaba medicación para su tratamiento, además de la glucosa en sangre (ver apartado 5.1.4.3a: Analítica, pág. 206).

La hipertensión arterial categórica se define como una presión sistólica \geq 140 mmHg, una presión diastólica \geq 90 mmHg o el consumo habitual de fármacos antihipertensivos según el *National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of*

High Blood Pressure (133). Así, se registró la existencia o no de HTA, año del diagnóstico y si recibía o no tratamiento para la misma. Adicionalmente se registró la presión arterial sistólica y diastólica (ver apartado 5.1.4.2: Exploración física, pág. 205).

El sobrepeso y la obesidad son reconocidos factores de riesgo cardiovascular modificables. La obesidad se ha definido como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² y el sobrepeso como 25-29,9 kg/m² (798). Así, se registró la existencia o no de la misma, el año de diagnóstico y si recibía tratamiento. Adicionalmente se registró el peso y la talla del individuo (ver apartado 5.1.4.2: Exploración física, pág. 205) para poder determinar el IMC (IMC= peso/talla²).

Otras patologías relacionadas

También se recogieron antecedentes patológicos de otras patologías relacionadas como: arritmia, insuficiencia cardiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad valvular cardiaca, hepatopatía crónica, hipotiroidismo, hipertiroidismo, IRC o síndrome nefrótico, enfermedad psiquiátrica (depresión), Alzheimer u otra demencia y cáncer. En el caso del cáncer, se recogió no sólo su existencia, sino también su evolución, año de diagnóstico y tipo de tratamiento.

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Otras patologías relacionadas		
Alzheimer u otra demencia	OPA_ALZH	0=NO; 1=SI
Arritmia	OPA_ARRI	0=NO; 1=SI
Cáncer	OPA_CANC	0=NO; 1=SI
Evolución	OPA_CANCE	1=Libre; 2=En evolución; 3=Recidiva
Año diagnóstico cáncer	OPA_CANCF	----
Cirugía cáncer	OPA_CANCTC	0=NO; 1=SI
QTP cáncer	OPA_CANCTQ	0=NO; 1=SI
RXT cáncer	OPA_CANCTR	0=NO; 1=SI
Enf.Inflamatoria intestinal	OPA_EIN	0=NO; 1=SI
Enfermedad valvular cardiaca	OPA_ENCA	0=NO; 1=SI
Hepatopatía crónica	OPA_HEP	0=NO; 1=SI
Hipotiroidismo	OPA_HIP	0=NO; 1=SI
Hipertiroidismo	OPA_HIPE	0=NO; 1=SI
Insuficiencia cardiaca	OPA_INCA	0=NO; 1=SI

(continuación)

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
IRC o s. nefrótico	OPA_IRC	0=NO; 1=SI
Enf. psiquiátrica (Depresión)	OPA_PSIQ	0=NO; 1=SI

Enf: enfermedad; IRC: insuficiencia renal crónica; QTP: quimioterapia, RXT: radioterapia

Mujeres: datos específicos

En el caso de las mujeres también se recogieron las siguientes variables:

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Mujer		
Edad menarquia 1ª regla	MUJ_MEN	----
Última regla edad	MUJ_REG	----
Embarazos nº	MUJ_EMB	----
Partos nº	MUJ_PAR	----
Abortos nº	MUJ_ABO	----
Densitometría ósea	MUJ_DEN	0=NO; 1=SI
Osteoporosis	MUJ_OST	0=NO; 1=SI
Fractura ósea	MUJ_FRA	0=NO; 1=SI
THS oral/parches	MUJ_THS	0=NO; 1=SI
THS Año	MUJ_THSA	Año de inicio del tratamiento

THS: terapia hormonal sustitutiva

5.1.4.1c Hábitos de salud

Dentro de los hábitos de vida saludable, el consumo de tabaco y la práctica de actividad física son considerados dos factores de riesgo de ECV modificables.

Consumo de tabaco

El hábito tabáquico ha sido establecido como un importante factor independiente que contribuye al riesgo de enfermedad coronaria y otras formas de enfermedad cardiovascular (799). La relación entre el consumo de tabaco y la ECV es dosis-

dependiente, tanto en hombres como en mujeres. Además, diversos ECAs han demostrado una reducción sustancial del riesgo de padecer un suceso cardiovascular tras el cese en el consumo de tabaco, disminución que se inicia los meses posteriores al cese (133). Así, para caracterizar el hábito tabáquico se recogió la información que se detalla a continuación:

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Consumo de tabaco		
Fuma o ha fumado	TAB	1=SI; 2=Exfumador > 6 meses; 3=Nunca ha fumado
Tipo de fumador	TAB_TIPO	1=Fumador diario; 2=Fumador ocasional
Edad comenzó a fumar	TAB_EDA	----
Edad dejó de fumar	TAB_DEJ	----
Fumador habitual años	TAB_ANO	----
Cigarrillos nº	TAB_CIG	----
Pipa tabaco nº	TAB_PIP	----
Puros nº	TAB_PUR	----

Actividad física

La actividad física contribuye a la reducción del riesgo en personas con cLDL elevado, modificando favorablemente la dislipemia aterogénica (800). Se ha reportado que la actividad física disminuye los niveles de LDL y de TG, aumenta el cHDL, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la presión arterial (466)(801). Así, el nivel de actividad física puede actuar como factor independiente, modulando directa e indirectamente el riesgo de ECV.

La actividad física se registró de forma estandarizada (24)(802) utilizando el cuestionario IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) (www.ipaq.ki.se), versión corta (Imagen 12). Su fiabilidad y validez ha sido demostrada(803). Así, en dicho estudio, en el que colaboraban 12 países, se mostró que los cuestionarios IPAQ producían datos repetibles (Spearman's ρ agrupado de unos 0,8), con datos comparables entre las versiones corta y larga. La validez de criterio obtuvo una ρ mediana de cerca de 0,30, comparable a la mayoría de estudios de validación de la actividad física auto-reportada. Además se observó que la fiabilidad era similar entre las modalidades de auto-administración y la de vía telefónica.

Imagen 12. Cuestionario IPAQ

IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*)

Nos gustaría preguntarle sobre su actividad física. Al contestar las preguntas, tenga en cuenta lo siguiente:

- La actividad física vigorosa se refiere a actividades que requieren un esfuerzo físico grande y producen una respiración mucho más intensa de lo normal.
- La actividad moderada requiere una actividad física moderada y tiene una respiración algo más intensa de lo normal.
- Cuando conteste a las preguntas, piense sólo en aquellas actividades que realiza y requieren al menos de 10 minutos.

1a. En los últimos 7 días, ¿cuántos días realiza actividades físicas intensas tales como levantar peso, hacer pesas, aeróbic o bicicleta estática?

- días a la semana
 ninguna (pasar a la pregunta 2a.)

1b. ¿Cuánto tiempo en total dedica habitualmente en los días que hace actividad física intensa?

- horas
 minutos

2a. En los últimos 7 días, ¿cuántos días realiza actividades físicas moderadas tales como cargar pesos ligeros, montar en bicicleta en un terreno llano o jugar al tenis por parejas? No incluye caminar.

- días a la semana
 ninguna (pasar a la pregunta 3a.)

2b. ¿Cuánto tiempo en total dedica habitualmente en los días que hace actividad física moderada?

- horas
 minutos

3a. En los últimos 7 días, ¿cuántos días camina al menos 10 minutos? Por ejemplo, caminar en el trabajo y en casa, desplazarse caminando de un lugar a otro y cualquier otra forma de marcha que lo realice sólo por ocio, deporte, ejercicio o placer.

- días a la semana
 ninguna (pasar a la pregunta 4a.)

3b. ¿Cuánto tiempo en total dedica habitualmente en los días que camina?

- horas
 minutos

3c. ¿A qué ritmo camina normalmente?

- Ritmo vigoroso, que hace su respiración mucho más intensa de lo normal
 Ritmo moderado que hace su respiración algo más intensa de lo normal
 Ritmo más lento que no produce cambios en su respiración

Las últimas preguntas son sobre el tiempo que emplea en estar sentado cada día en el trabajo, en casa, mientras realiza cursos en el trabajo y en el tiempo libre. Esto incluye el tiempo que pasa sentado frente a un escritorio, visitando amigos, leyendo o sentado o tumbado viendo la televisión.

4a. En los 7 últimos días, ¿cuánto tiempo en total estuvo sentado en un día entre semana?

- horas
 minutos

4b. En los 7 últimos días, ¿cuánto tiempo en total estuvo sentado en un día el fin de semana?

- horas
 minutos

Dicho cuestionario registra en 14 ítems relativos a si el individuo realiza actividad física intensa, moderada o ligera (caminar), así como el tiempo o duración de la actividad. Además recoge el tiempo sedentarismo en un día laborable y de fin de semana. El desglose de los ítems registrados se presenta a continuación.

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Actividad física		
Actividad física 1a	AF_1A	Días a la semana que realiza AF intensa
Actividad física 1b horas	AF_1BH	Horas/día de AF intensa
Actividad física 1b minutos	AF_1BM	Minutos/día de AF intensa
Actividad física 2a	AF_2A	Días a la semana que realiza AF moderada
Actividad física 2b horas	AF_2BH	Horas/día de AF moderada
Actividad física 2b minutos	AF_2BM	Minutos/día de AF moderada
Actividad física 3a (caminar)	AF_3A	Días a la semana que camina > 10 minutos
Actividad física 3b horas	AF_3BH	Horas/día que camina
Actividad física 3b minutos	AF_3BM	Minutos/día que camina
Actividad física 3c (ritmo)	AF_3C	1=Ritmo vigoroso, respiración mucho más intensa de lo normal; 2=Ritmo moderado, respiración algo más intensa de lo normal; 3=Ritmo más lento que no produce cambios en su respiración
Actividad física 4a horas	AF_4AH	Horas/día que está sentado entre semana
Actividad física 4a minutos	AF_4AM	Minutos/día sentado entre semana
Actividad física 4b horas	AF_4BH	Horas/día que está sentado en fin de semana
Actividad física 4b minutos	AF_4BM	Minutos/día sentado un fin de semana

5.1.4.1d Tratamiento

De cada sujeto también se registró el tratamiento que recibía, tanto hipolipemiente como, en base a la posible coexistencia de otras patologías y factores de riesgo cardiovascular, para otras patologías relacionadas.

Tratamiento hipolipemiante

En relación al tratamiento hipolipemiante (61) se distinguió el tipo de tratamiento farmacológico y/o mediante aféresis. En el primer caso, se identificó si era en base a estatinas, fibratos, ezetimiva, resinas y/o ácido nicotínico; registrándose la dosis y el año de inicio del tratamiento.

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Tratamiento hipolipemiante		
Farmacológico		
Estatinas		
Atorvastatina	ATORVAST	0=NO; 1=10; 2=20; 3=40; 4=80; 9=SI
Fluvastatina	FLUVAST	0=NO; 1=20; 2=40; 3=80; 9=SI
Lovastatina	LOVAST	0=NO; 1=10; 2=20; 3=40; 4=80; 9=SI
Pitavastatina	PITAVAST	0=NO; 1=1; 2=2; 3=4
Pravastatina	PRAVAST	0=NO; 1=10; 2=20; 3=40; 9=SI
Rosuvastatina	ROSUVAST	0=NO; 1=5; 2=10; 3=20; 4=40; 9=SI
Simvastatina	SIMVAST	0=NO; 1=10; 2=20; 3=40; 4=80; 9=SI
Resinas		
Resinas	RESINAS	0=NO; 1=1; 2=2; 3=3; 4=4; 9=SI
Fibratos		
Bezafibrato	BEZAFIBR	0=NO; 20=200; 40=400; 9=SI
Fenofibrato	FENOFIBR	0=NO; 1=SI; 145=145; 160=160; 200=200; 250=250
Gemfibrozilo	GEMFIBR	0=NO; 1=SI; 6=600; 9=900; 12=1200
Ezetimiva		
Ezetimiva/simvastatina	EZESIMVAS	0=NO; 1=10/20; 2=10/40
Ezetrol	EZETROL	0=NO; 1=5; 2=10; 9=SI
Ácido nicotínico		
Ácido nicotínico (VIT. B3)	ACNICOTIN	0=NO; 1=1000; 2=2000; 9=SI
Aféresis		
LDL aféresis	LDL_AFER	0=NO; 1=SI

Otros tratamientos farmacológicos

En el caso de otros tratamientos farmacológicos, se registró únicamente la toma o no de fármacos anticoagulantes, antihipertensivos, para el tratamiento de la insuficiencia

cardiaca, para el control glucémico, para el control de la obesidad, protectores gástricos, hormona tiroidea o recibían tratamiento hormonal sustitutivo.

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Otros tratamientos farmacológicos		
Anticoagulante		
Ácido acetilsalicílico	AAS	0=NO; 1=100; 2=150; 3=300; 9=SI
Clopidrogel	CLOPIDROG	0=NO; 1=SI
Sintrom	SINTROM	0=NO; 1=SI
Antihipertensivo/ECV		
Alfa bloqueantes	ALFABLOQ	0=NO; 1=SI
Calcioantagonistas	CALCIOANT	0=NO; 1=SI
Diuréticos tiazídicos	DIURTIAZ	0=NO; 1=SI
ARA II	ARAI	0=NO; 1=SI
Betabloqueantes	BETABLOQ	0=NO; 1=SI
IECAS	IECAS	0=NO; 1=SI
Nitratos	NITRATOS	0=NO; 1=SI
Diuréticos de ASA	DIURASA	0=NO; 1=SI
Digitálicos	DIGITAL	0=NO; 1=SI
Control glucémico de la diabetes		
Inhibidores DPP4	DPP4	0=NO; 1=SI
Glinidas	GLINIDAS	0=NO; 1=SI
Gliptinas	GLIPTINAS	0=NO; 1=SI
Glitazonas	GLITAZONA	0=NO; 1=SI
Insulina	INSULINA	0=NO; 1=SI
Metformina	METFORMIN	0=NO; 1=SI
Sulfonilureas	SULFONILU	0=NO; 1=SI
Anti-obesidad		
Orlistat	ORLISTAT	0=NO; 1=SI
Otros		
Omeprazol o similares	OME_SIM	0=NO; 1=SI
Hormonas tiroideas	HORMOTIR	0=NO; 1=SI
Trat. hormonal sustitutivo	THS	0=NO; 1=SI

ARA II: antagonistas de los receptores angiotensina II); IECAS: inhibidores enzima angiotensina; Inhibidores DPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 o similares

5.1.4.2 Exploración física

En la exploración física se incluyeron medidas antropométricas, exploración cardiovascular y presencia de depósitos grasos.

En cuanto a medidas antropométricas, se registraron: peso, talla, perímetro de cintura (medido en el punto medio entre el apéndice xifoides y el ombligo) y de cadera (medido en la prominencia de los trocánteres).

En la exploración cardiovascular se registró la presión arterial y frecuencia cardiaca. La presión arterial se midió dos veces en posición supina con un esfigmomanómetro de mercurio estándar (Omron MX3; Mannheim, Germany) (24)(152).

Asimismo, se consigno la presencia de depósitos grasos en tendones y córnea. La existencia de xantomas se examinó clínicamente en las clínicas de lípidos locales por inspección y palpación de los tendones, y se consideró el hallazgo positivo cuando los tendones de Aquiles aparecían difusamente agrandados o cuando los tendones de Aquiles o los tendones extensores de las manos se hallaban deformados por uno o más nódulos focales (66). También se observó la existencia de arco corneal.

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Exploración física		
Peso [kg]	EF_PES	----
Talla [cm]	EF_TAL	----
Perímetro de cadera [cm]	EF_CAD	----
Perímetro de cintura [cm]	EF_CIN	----
FC [latidos/min]	EF_FC	----
PAD 1 [mmHg]	EF_PAD1	Primera medición
PAD 2 [mmHg]	EF_PAD2	Segunda medición
PAS 1 [mmHg]	EF_PAS1	Primera medición
PAS 2 [mmHg]	EF_PAS2	Segunda medición
Arco corneal	EF_ACO	0=NO; 1=SI
Xantomas tendinosos	EF_XAT	0=NO; 1=SI
FC: frecuencia cardiaca; PAD: presión arterial diastólica PAS: presión arterial sistólica		

5.1.4.3 Exploraciones complementarias

Adicionalmente a la anamnesis y exploración física, se realizó una extracción de sangre para su análisis en laboratorio.

Así, en el momento de inclusión en el estudio se obtuvo una muestra de sangre mediante punción venosa tras ayuno de 12 h (61)(804)(805). Se procesaron todas las muestras para obtener suero, plasma y DNA de forma alícuota, y se conservaron a -80°C en el banco de muestras biológicas localizado en el Centro de Investigación Cardiovascular de Barcelona (794)(24), analizándose posteriormente en un laboratorio central mediante métodos estandarizados (797) desarrollados por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica, con un coeficiente de variación para el colesterol del 3% (806). En el seguimiento los datos fueron recogidos mediante llamada telefónica anual al participante, quien proporcionaba su perfil lipídico, obtenido a través de su médico de cabecera (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02693548>).

5.1.4.3a Analítica

Se llevaron a cabo las correspondientes mediciones de laboratorio para la obtención de los datos analíticos basales en el momento de inclusión en el registro.

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Analítica		
Colesterol Total [mg/dl]	AN_CT	----
cLDL [mg/dl]	AN_CLDL	----
cHDL [mg/dl]	AN_HDL	----
VLDL [mg/dl]	AN_VLDL	----
Triglicéridos [mg/dl]	AN_TG	----
Apo B [mg/dl]	AN_AAPOB	----
Apo A-I [mg/dl]	AN_APOAI	----
Lp(a) [mg/dl]	AN_LP	----
PCR [mg/dl]	AN_PCR	----
Glucosa [mg/dl]	AN_GLUCOSA	----
TSH [mUI/l]	AN_TSH	----
LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; PCR: proteína C reactiva; TSH: hormona estimulante de la tiroides o tirotrópina		

Se determinó el colesterol total (CT) y los triglicéridos (TG) por técnicas enzimáticas(804). La lipoproteína de muy baja densidad unida a colesterol (VcLDL) fue determinada a partir de los TG en plasma (804). El cHDL se determinó después de la precipitación con fosfotungstato (804). La concentración de cLDL, si los niveles de TG eran inferiores a 350mg/dl el cLDL (797)(61)(43), se calculó utilizando la fórmula de Friedewald(804). El ajuste del cLDL por el contenido de colesterol en la lipoproteína (a) (Lp (a)) (cLDL_{Lp (a)}) se hizo usando una versión modificada de la fórmula de Friedewald (con CT = colesterol total): $cLDL_{Lp (a)} = CT - cHDL - TG/5 - (Lp(a) \times 0,45)$ que asume que un 45% de la masa de Lp (a) en mg/dl es colesterol (807).

Los niveles de ApoA-I y B se determinaron mediante inmunturbidimetría (804).

Los niveles de Lp(a) se midieron con un método turbidimétrico utilizando inmunoglobulina G anti-Lp(a) humana (Quantia Lp (a) 7K00-01) en un autoanalizador C16000 Arquitecto (Abbott Diagnóstico, Lake Forest, Illinois) (797)(152). Este ensayo no se ve influenciado por el tamaño de la isoforma de la apolipoproteína (a) y fue calibrado con el estándar de referencia de apolipoproteína (a), -21 kringle 4 repeticiones para la normalización de Lp (a) (IFCC / SRM 2B)- de la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC), aprobado por la Organización Mundial de la Salud. La variación para muestras entre ensayos llevados a cabo en el laboratorio centralizado fue <7%. Las muestras con hemólisis y/o lipemia fueron excluidas (152).

La proteína C reactiva (PCR) se midió mediante inmunturbidimetría cuantitativa usando Architect C Systems (Abbott Diagnostics, Lake Forest, Illinois).

La insulina se midió mediante radioinmunoensayo estandarizado (797).

5.1.4.3b Análisis genético

Se enviaron muestras a un laboratorio centralizado para la obtención del ácido desoxirribonucleico (ADN). El ADN se aisló de células sanguíneas periféricas mediante el método de Miller *et al.* (806). El ADN se cuantificó y se diluyó a una concentración final de 100 ng/L para ser analizado mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa.

El diagnóstico genético se realizó utilizando técnicas de biología molecular ya descritas (808). Brevemente, las muestras se analizaron utilizando un microarray de ADN (807)(30) de (Progenika, Bilbao, España) y la secuenciación capilar se llevó a cabo

mediante el uso de multiplex-RCP (reacción en cadena de la polimerasa) y la secuencia reacciones ya descritas en diversas fuentes (43). Las muestras negativas para el ADN-array o para la secuenciación se analizaron también para grandes deleciones o inserciones utilizando una metodología multiplex fluorescente RCP cuantitativa adaptada (43). Mediante estos análisis fue posible identificar mutaciones en el gen *RLDL*, así como la presencia de la mutación R3500Q en el gen de la apo B. Las mutaciones en el *RLDL* incluyeron las de receptor nulo (mutaciones puntuales que causan un codón de parada prematuro; mutaciones sin sentido que afectan a la quinta repetición rica en cisteína en el dominio de unión a ligando del gen *RLDL* (mutación de clase 2A) (792); pequeñas deleciones o inserciones provocando un cambio del marco de lectura y un codón de parada prematuro (806) y grandes reordenamientos) y las mutaciones de receptor-defectuoso (resto mutaciones puntuales o pequeñas deleciones e inserciones sin cambios de marco de lectura)(43).

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Análisis genético		
Receptor LDL	AN_LDL	1=SI mutación; 2=NO mutación
Receptor LDL Especificar	AN_LDL_E	Tipo de mutación
Apo B-100	AN_APOB	1=SI mutación; 2=NO mutación

5.1.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se obtuvo el consentimiento informado (ver Anexos: Documento para el consentimiento informado, pag. 407) por escrito de todos los participantes antes de su inclusión en el registro, para la utilización de sus datos y para la obtención de muestras de sangre y análisis genético (43); y el protocolo ha sido aprobado por los Comités de Ética locales y por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Jiménez Díaz (ver Anexos: Aprobación por el Comité CEIC-FJD) y cumple los criterios de la Declaración de Helsinki de 1964, de su última edición de Seúl (2008).

5.2 MATERIAL Y MÉTODOS DEL SUB-PROYECTO ACTIVIDAD FÍSICA

5.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio es un estudio transversal multicéntrico que se enmarca dentro del proyecto SpAnish Familial HypErCholEsterolaemiA CohoRt STudy (SAFEHEART: nº NCT02693548), a cuyos datos se nos ha autorizado y facilitado el acceso.

5.2.2. SUJETOS

Los participantes del estudio son los sujetos que han entrado en el Registro desde 26/11/2002 hasta 22/04/2013 representando un total de 3.918 personas. Los sujetos elegibles fueron reclutados mediante un muestreo no probabilístico. Es decir, se seleccionaron de forma consecutiva, procedentes de los distintos centros clínicos colaboradores aquellos sujetos con hipercolesterolemia familiar y sus familiares, afectados y no afectados (ver apartado 5.1.3. de Metodología del Proyecto SAFEHEART, pág. 190).

5.2.3. VARIABLES

Tomando las variables recogidas en primera visita en el Proyecto SAFEHEART (ver Variables de estudio), se procedió a su limpieza y procesamiento, en caso necesario, para definir las variables de estudio del sub-proyecto Actividad Física. Por coherencia, se presentan pues las variables manteniendo la agrupación por concepto ya utilizada; indicando, en el caso que proceda, el cálculo de variables derivadas o condicionadas que van a substituir las variables originales o a identificar nuevos factores de estudio.

Los aspectos relativos al procedimiento de recogida se obvian en este apartado al aparecer ya detallados en la Metodología del Proyecto original.

5.2.3.1 Datos demográficos, clínicos y de antecedentes personales

5.2.3.1a Datos de identificación y socio-demográficos

De los datos recogidos se ha calculado la edad de cada participante (PHPEDAD) como la diferencia entre la fecha de la primera visita y el año de nacimiento, y se han seleccionado para caracterizar la muestra las siguientes variables:

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
General (identificación y fecha)		
Id. sujeto	PHP	Código que identifica no sólo el sujeto sino también la relación de parentesco entre familiares de cada caso índice
Socio-demográfica		
Sexo	PHPSEX	1=Hombre; 2=Mujer
Edad	PHPEDAD	Años
Estudios realizados	ESTUDIOS	1=No sabe leer ni escribir; 2= Sin estudios; 3=Primaria; 4=Secundaria; 5=Formación profesional; 6=Medios Universitarios; 7= Superiores; 8=Otros no reglados
Situación profesional	SITUACION	1=Activo ocupado; 2=Activo parado; 3=Inactivo

5.2.3.1b Antecedentes personales

De cada individuo se recogieron sus antecedentes patológicos relativos a:

Enfermedades cardiovasculares

En base al registro de los posibles sucesos (número de episodios y año del primer episodio) de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECVA), se procedió a determinar la existencia o no de enfermedad cardiovascular y de enfermedad cardiaca coronaria (ECC) de todos los sujetos, y a identificar si ésta era prematura.

Para ello, se definió una nueva variable AP_ECVA que identificaba la existencia de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECVA) si el sujeto había padecido alguno de los siguientes eventos(43,807):

- 1) Infarto de miocardio en base al cumplimiento de por lo menos dos de los siguientes criterios: (a) síntomas clásicos (dolor de pecho > 15 min), (b) serie de cambios específicos en el electrocardiograma (ECG), (c) niveles elevados de biomarcadores cardiacos (> 2 x límite superior normal de enzimas cardíacas).
- 2) Angina de pecho, diagnosticada en base a los síntomas clásicos en combinación con al menos un resultado positivo inequívoco de los siguientes: (a) prueba de esfuerzo, (b) gammagrafía nuclear, (c) ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina, (d) > 70% de estenosis en la angiografía coronaria.
- 3) Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o injerto de derivación de la arteria coronaria;
- 4) Accidente cerebrovascular isquémico, demostrado por tomografía computerizada (TAC), resonancia magnética (RMN) o ataque isquémico transitorio documentado;
- 5) Enfermedad arterial periférica: claudicación intermitente, definida en base a los síntomas clásicos y al menos un resultado positivo de los siguientes: (a) de índice tobillo/brazo <0,9, (b) estenosis >50% determinada por angiografía o ecografía doppler;
- 6) Enfermedad valvular aórtica y/o recambio valvular
- 7) Operación de las arterias carótideas o angioplastia/stent carotídeo
- 8) Injerto de derivación arterial periférico o angioplastia percutánea transluminal.

Así mismo, se estimó la existencia de enfermedad cardiaca coronaria o cardiopatía coronaria (AP_ECC) si se cumplían los tres primeros criterios anteriores(24).

Para identificar si la enfermedad cardiovascular o la cardiopatía coronaria eran prematuras (AP_ECVAP, AP_ECCP), en primer lugar se generaron las variables correspondientes a la edad en que el sujeto sufrió un suceso -como la diferencia entre la fecha del episodio y la de nacimiento-, y en segundo lugar se determinó si alguno de los episodios fue prematuro. Para ello se determinó la edad del suceso más temprano (AP_ECVA1 y AP_ECC1), y a continuación, si el primer suceso se produjo antes de los 55 años de edad en los hombres y de los 65 años en mujeres (24)(152)(807).

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Antecedentes patológicos de ECV		
AIT	AP_AIT	0=NO; 1=SI
Edad 1º AIT	AP_AITE	----
Nº episodios AIT	AP_AITN	----
Angina de pecho	AP_ANGINA	0=NO; 1=SI
Edad 1ª angina de pecho	AP_ANGINAE	----
Nº episodios angina de pecho	AP_ANGINAN	----
EVAS	AP_EVAS	0=NO; 1=SI
Edad 1º EVAS	AP_EVASE	----
Nº Episodios EVAS	AP_EVASN	----
EVP	AP_EVP	0=NO; 1=SI
Edad 1º EVP	AP_EVPE	----
Nº episodios EVP	AP_EVPN	----
IAM	AP_IAM	0=NO; 1=SI
Edad 1º IAM	AP_IAME	----
Nº episodios IAM	AP_IAMN	----
Ictus	AP_ICTUS	0=NO; 1=SI
Edad 1º Ictus	AP_ICTUSE	----
Nº episodios ictus	AP_ICTUSN	----
Operación a. coronarias	PR_CIRCOR	0=NO; 1=SI
Edad 1ª op. a. coronarias	PR_CIRCORE	----
Nº op. a. coronarias	PR_CIRCORN	----
Angioplastia y/o stent coronario	PR_STENT	0=NO; 1=SI
Edad 1ª angiop/stent coronario	PR_STENTE	----
Nº angiop/stent coronario	PR_STENTN	----
Operación a. carotídeas	PR_CIRCARE	0=NO; 1=SI
Edad 1ª op. a. carotídeas	PR_CIRCARE	----
Nº op. a. carotídeas	PR_CIRCARN	----
Angioplastia y/o stent carotídeo	STENCAR	0=NO; 1=SI
Edad 1ª angiop/stent carotídeo	STENCARE	----
Nº angioplastia/stent carotídeo	STENCARN	----
RVA	PR_CIRVA	0=NO; 1=SI
Edad 1º RVA	PR_CIRVAE	----
Nº RVA	PR_CIRVAN	----
a.: arterias; AIT: accidente isquémico transitorio; angiop/stent: angioplastia y/o stent; EVAS: enfermedad vascular aórtica significativa; EVP: enfermedad vascular periférica; IAM: infarto agudo de miocardio Op.: operación, ext.inf. aneurisma: arterias de las extremidades inferiores o aneurisma de la aorta; RVA: recambio valvular aórtico		

(continuación)

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Antecedentes patológicos de ECV		
Op. a. ext.inf. aneurisma	PR_CIREXT	0=NO; 1=SI
Edad 1ª op. ext.inf. aneurisma	PR_CIREXTE	----
Nº op. ext.inf. aneurisma	PR_CIREXTN	----
ECVA	AP_ECVA	0=NO; 1=SI
Edad ECVA	AP_ECVA1	Edad del primer suceso
ECVAP	AP_ECVAP	0=NO; 1=SI
ECC	AP_ECC	0=NO; 1=SI
Edad ECC	AP_ECC1	Edad del primer suceso
ECCP	AP_ECCP	0=NO; 1=SI
Coronariografía	CORONAG	0=NO; 1=SI
Resultado coronariografía	CORONAGR	0=Desconocido; 1=Enfermedad de un vaso; 2=Enf multivaso (lesión > 70 % al menos en 2 arterias coronarias principales); 3=Enf de tronco (lesión > 50%); 4=Lesión no significativa en cualquier arteria coronaria; 5=Sin lesión

a.: arterias; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ECVAP: enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura, ECC: enfermedad cardíaca coronaria; ECCP: enfermedad cardíaca coronaria prematura; EVP: enfermedad vascular periférica.

Factores de riesgo cardiovascular

Tomando los FRCV recogidos en el proyecto SAFEHEART(61)(24)(24,61), se procedió a calcular la edad en que fueron diagnosticados (DIA_DIAE; HTA_DIAE y OBE_DIAE) y los años que llevan diagnosticados (DIA_DIAD; HTA_DIAD y OBE_DIAD) de diabetes, hipertensión arterial y obesidad. También se procedió a determinar los años bajo tratamiento con estatinas (ESTATIND), agrupándolos en <5 años, de 5 a 10 años y >10 años (797).

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
FRCV		
Hiperlipidemia		
Ha discontinuado medicación	DIS_MEDIC	0=NO; 1=SI
Edad inicio tto. colesterol	DIS_TTOE	----
Edad inicio estatinas	ESTATINE	----
Años de tto. con estatinas	ESTATIND	1=menos de 5; 2=de 5 a 10 años; 3= más de 10 años
Edad inicio Ezetrol/ezetimiba	EZETROLE	----
Diabetes Mellitus		
DM	DIA_DIA	0=NO; 1=SI
Edad diagnóstico DM	DIA_DIAE	----
Años diagnosticado DM	DIA_DIAD	----
Tto. farmac. diabetes	DIA_TTO	0=NO; 1=SI
Hipertensión arterial		
HTA	HTA_DIA	0=NO; 1=SI
Edad diagnóstico HTA	HTA_DIAE	----
Años diagnosticado de HTA	HTA_DIAD	----
Tto. HTA	HTA_TTO	0=NO; 1=SI
Obesidad		
Sobrepeso / Obesidad	OBE_DIA	0=NO; 1=SI
Edad diagnóstico sobrepeso/obesidad	OBE_DIAE	----
Años diagnosticado de sobrepeso/obesidad	OBE_DIAD	----
Tratamiento Obesidad	OBE_TTO	0=NO; 1=SI

DM: diabetes mellitus tipo II, HTA: hipertensión arterial; tto.: tratamiento

Otras patologías relacionadas

Se tomaron los antecedentes patológicos de la base de datos original recogidos en la anamnesis. Sin embargo, en relación al cáncer, se definió una nueva variable como variable única (OPA_CANCT) para consignar el tratamiento recibido y uniformizar la categorización de dicha variable con la de las visitas de seguimiento: dicha variable substituye las variables dicotómicas OPA_CANCTC, OPA_CANCTQ y OPA_CANCTR que consignaban, respectivamente si habían o no recibido tratamiento de cirugía, quimioterapia y/o radioterapia. Para ello, y dado que el tratamiento del cáncer es una

variable condicionada a su diagnóstico (OPA_CANC), se procedió a la limpieza y reconversión de los valores tal como se muestra en la siguiente tabla:

VARIABLES				
OPA_CANC	Variables originales que consignan tratamiento			Variable definitiva
	OPA_CANCTC	OPA_CANCTQ	OPA_CANCTR	OPA_CANCT
1=SI	NO	SI	NO	1=QTP
	NO	NO	SI	2=RXT
	SI	NO	NO	3=Cirugía
	NO	SI	SI	4=QTP y RTX
	SI	SI	NO	5=QTP y Cirugía
	SI	SI	SI	6=QTP, RTX y Cirugía
	SI	NO	SI	7=RTX y Cirugía
0=NO	no registrado	no registrado	no registrado	NP=No procede
	NO	NO	NO	
"en blanco"	no registrado	no registrado	no registrado	NR=No registrado
1=SI	no registrado	no registrado	no registrado	
	NO	NO	NO	¿ERROR?

Nota.- En los 7 primeros casos, la posibilidad de "no registrado" se trató igual que "0=NO"

Adicionalmente, se determinó la edad de diagnóstico del cáncer (OPA_CANCA)

Así, las variables de antecedentes sobre otras patologías relacionadas quedan como se muestra a continuación:

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Otras patologías relacionadas		
Alzheimer u otra demencia	OPA_ALZH	0=NO; 1=SI
Arritmia	OPA_ARRI	0=NO; 1=SI
Cáncer	OPA_CANC	0=NO; 1=SI
Evolución	OPA_CANCE	1=Libre; 2=En evolución; 3=Recidiva
Edad diagnóstico cáncer	OPA_CANCA	----
Tratamiento del cáncer	OPA_CANCT	1=QTP; 2=RXT; 3=Cirugía; 4=QTP y RTX; 5=QTP y Cirugía; 6=QTP, RTX y Cirugía; 7=RTX y Cirugía; NP: no procede; NR: no registrado
Enf.Inflamatoria intestinal	OPA_EIN	0=NO; 1=SI
Enfermedad valvular cardiaca	OPA_ENCA	0=NO; 1=SI
Hepatopatía crónica	OPA_HEP	0=NO; 1=SI
Hipotiroidismo	OPA_HIP	0=NO; 1=SI
Hipertioridismo	OPA_HIPE	0=NO; 1=SI
Insuficiencia cardiaca	OPA_INCA	0=NO; 1=SI
IRC o s. nefrótico	OPA_IRC	0=NO; 1=SI
Enf. psiquiátrica (Depresión)	OPA_PSIQ	0=NO; 1=SI

Enf: enfermedad; IRC: insuficiencia renal crónica; QTP: quimioterapia, RXT: radioterapia

Mujeres: datos específicos

En el caso de las mujeres, se tomaron los datos que aparecen a continuación.

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Mujer		
Edad menarquia 1ª regla	MUJ_MEN	----
Última regla edad	MUJ_REG	----
Embarazos nº	MUJ_EMB	----
Partos nº	MUJ_PAR	----
Abortos nº	MUJ_ABO	----
Densitometría ósea	MUJ_DEN	0=NO; 1=SI
Osteoporosis	MUJ_OST	0=NO; 1=SI
Fractura ósea	MUJ_FRA	0=NO; 1=SI
THS oral/parches	MUJ_THS	0=NO; 1=SI
Año inicio THS	MUJ_THSA	----
Años que toma THS	MUJ_TSHD	
THS: terapia hormonal sustitutiva		

5.2.3.1c Hábitos de salud

Consumo de tabaco

De las variables registradas en el proyecto SAFEHEART, además de a su limpieza, se procedió a modificar la categorización de la variable "fuma o ha fumado" (TAB), con el fin de que su codificación fuese homogénea con la de las visitas de seguimiento. De forma que la categorización utilizada es la siguiente:

VARIABLE		CÓDIGO-CATEGORÍA
TAB	Original	Definitiva
	Nunca ha fumado	0: Nunca he fumado (sigo sin fumar)
	Exfumador > 6 meses	1: Fumaba y he dejado de fumar (exfumador > 6 meses)
	Si	2: Si fumo (continúo fumando)
		3: No fumaba y ahora fumo
No registrado	NR: no registrado	

Así, las variables sobre el hábito tabáquico fueron:

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Consumo de tabaco		
Fuma o ha fumado	TAB	0: Nunca he fumado (sigo sin fumar) 1: Fumaba y he dejado de fumar (exfumador > 6 meses) 2: Si fumo (continúo fumando) 3: No fumaba y ahora fumo NR: No registrado
Tipo de fumador	TAB_TIPO	1=Fumador diario; 2=Fumador ocasional
Edad comenzó a fumar	TAB_EDA	----
Edad dejó de fumar	TAB_DEJ	----
Fumador habitual años	TAB_ANO	----
Cigarrillos nº	TAB_CIG	----
Pipa tabaco nº	TAB_PIP	----
Puros nº	TAB_PUR	----

Actividad física

Los valores que toman las variables recogidas en los 14 ítems del cuestionario IPAQ se procesaron siguiendo las instrucciones *Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), short and long forms*, revisado en noviembre de 2005 (809).

Hay que señalar que, aunque el IPAQ recoge la actividad física en el tiempo libre, doméstica, relacionada con el trabajo y con el desplazamiento al trabajo, el cálculo de la puntuación total omite estos dominios específicos; y se traduce en la suma de la duración (minutos) y la frecuencia (días) en que el encuestado camina, realiza una actividad moderada o vigorosa. Así, se procesaron los valores de los distintos ítems para obtener puntuaciones de actividad física tanto categóricas (ligera, moderada, alta) como continuas (MET-minutos/semana).

Destacar del procedimiento y los criterios de cálculo, que el sistema de puntuación consistió en:

- Para la obtención del nivel de actividad física del sujeto (AF_LoFA) de forma categórica (cualitativa), se utilizaron como niveles de corte o umbrales los siguientes:
 - Se consideró una actividad alta cuando el sujeto realizaba una hora diaria o más de actividad física de moderada intensidad o media hora diaria o más de actividad física de intensidad vigorosa.
 - Se consideró una actividad moderada cuando el sujeto realizaba como mínimo media hora de actividad de intensidad moderada la mayor parte de días.
 - Se consideró una actividad ligera o leve si no cumplía los criterios previos.
- Para la obtención de los valores continuos (cuantitativos) de actividad física (MET-minutos/semana) para los distintos tipos de actividad (caminar, moderada e intensa), se utilizó el valor promedio de METs correspondiente a cada tipo en función del Compendio de Actividades Físicas del año 2000 de Ainsworth et al., de forma que la conversión en METs de cada actividad fue:
 - el caminar como una actividad equivalente a 3,3 MET,
 - la actividad moderada como 4,0 MET y

- la actividad vigorosa o intensa como 8,0 MET

y se obtuvieron los MET-minutos/semana para los distintos tipos de actividad: caminar (AF_METw), moderada (AF_METm) y vigorosa (AF_METv); además de la puntuación total (AF_METt) como suma de las anteriores.

Adicionalmente, se definió una variable que resumiese el tiempo que pasa sentado a la semana (AF_sed), para determinar el nivel de sedentarismo como la suma del tiempo que pasa sentado a la semana.

Así, quedaron como variables de actividad física para su análisis:

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Actividad física		
Caminar (MET-min/sem)	AF_METw	----
Actividad moderada (MET-min/sem)	AF_METm	----
Actividad vigorosa (MET-min/sem)	AF_METv	----
Total (MET-min/sem)	AF_METt	----
Nivel de actividad física	AF_LoFA	1=Ligero o leve; 2=Moderado; 3=Alto o intenso
Tiempo sentado a la semana (h/día)	AF_SED	Promedio de horas/día que está sentado a la semana

5.2.3.1d Tratamiento

Tratamiento hipolipemiante

En el caso del tratamiento hipolipemiante con estatinas, y en base a la guía ACC/AHA (80) se procedió a agrupar dicho tratamiento según la dosis. Dicha guía sobre el tratamiento del colesterol en sangre para reducir el riesgo arterioesclerótico cardiovascular en adultos, clasifica la dosis de estatinas en de alta, moderada y baja intensidad según la respuesta esperada sobre los niveles de cLDL. Ello responde a: en primer lugar, el hecho de haberse observado que la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica difiere según la intensidad de la terapia con estatinas; en segundo lugar, el hecho de haberse hallado una relación entre la reducción relativa del riesgo y el grado de reducción de cLDL.

Así, aunque existen distintas clasificaciones (24)(797)(83)(60) en el presente estudio se procedió a generar una variable categórica cualitativa (ESTATINAS) utilizando la

clasificación de la ACC/AHA, la cual presenta ligeras diferencias en relación a las directrices de la ESC/EAS y NICE(810). Esta clasificación tiene en cuenta el porcentaje de reducción de cLDL; así una dosis diaria alta disminuye el cLDL aproximadamente $\geq 50\%$, la moderada entre un 30% y un 50% y la de baja intensidad consigue reducciones de $< 30\%$ (80).

Adicionalmente, y para completar la clasificación e incluir dosis y tratamientos recogidos en la base de datos: una dosis diaria de 80mg de simvastatina se ha clasificado como de intensidad moderada, pues según la revisión de Karlson (811), dicha dosis alcanza a producir una reducción promedio del 45%; y una dosis diaria de 10 mg de lovastatina se ha clasificado como de intensidad baja, pues aunque se ha mostrado que en equivalentes en miligramos es más eficaz que la fluvastatina, la reducción que provoca en el cLDL es aproximadamente de un 20-25% (812).

Así, puede observarse a continuación la clasificación utilizada:

Estatina	Dosis diaria (mg)		
	Alta	Moderada	Baja
Atorvastatina	40-80	10-20	--
Fluvastatina	--	80	20-40
Lovastatina	--	40	10-20
Pitavastatina	--	2-4	1
Pravastatina	--	40-80	10-20
Rosuvastatina	20-40	5-10	--
Simvastatina	--	20-40-80	10

También se generó una variable dicotómica para identificar aquellos casos que recibían tratamiento hipolipemiente (TTO_hipoL) y aquellos en que el tratamiento farmacológico hipolipemiente era combinado (TTOF_HL_C), e incluía una estatina y cualquiera de las otras medicaciones hipolipemiantes (resinas, fibratos, ezetimiva y ácido nicotínico).

Así, para su análisis, se trabajó con las siguientes variables:

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Tratamiento hipolipemiente		
Farmacológico		
Estatinas	ESTATINAS	0=NO; 1=BAJA;2=MODERADA;3=ALTA
Resinas		
Resinas	RESINAS	0=NO; 1=1; 2=2; 3=3; 4=4; 9=SI
Fibratos		
Bezafibrato	BEZAFIBR	0=NO; 20=200; 40=400; 9=SI
Fenofibrato	FENOFIBR	0=NO; 1=SI; 145=145; 160=160; 200=200; 250=250
Gemfibrozilo	GEMFIBR	0=NO; 1=SI; 6=600; 9=900; 12=1200
Ezetimiva		
Ezetimiva/simvastatina	EZESIMVAS	0=NO; 1=10/20; 2=10/40
Ezetrol	EZETROL	0=NO; 1=5; 2=10; 9=SI
Ácido nicotínico (vitamina B3)		
Ácido nicotínico	ACNICOTIN	0=NO; 1=1000; 2=2000; 9=SI
Tto. hipolipemiente	TTO_hipoL	0=NO; 1=SI
Tto. farmacológico hipolipemiente combinado	TTOF_HL_C	0=NO; 1=SI
Aféresis		
LDL aféresis	LDL_AFER	0=NO; 1=SI

Otros tratamientos farmacológicos

En el caso de otros tratamientos farmacológicos, se registró únicamente la toma o no de fármacos anticoagulantes, antihipertensivos, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, para el control glucémico, para el control de la obesidad, protectores gástricos, hormona tiroidea o recibían tratamiento hormonal sustitutivo.

Así, para el análisis descriptivo se utilizaron las siguientes variables:

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Otros tratamientos farmacológicos		
Anticoagulante		
Ácido acetilsalicílico	AAS	0=NO; 1=SI
Clopidrogel	CLOPIDROG	0=NO; 1=SI
Sintrom	SINTROM	0=NO; 1=SI
Antihipertensivo/ECV		
Alfa bloqueantes	ALFABLOQ	0=NO; 1=SI
Calcioantagonistas	CALCIOANT	0=NO; 1=SI
Diuréticos tiazídicos	DIURTIAZ	0=NO; 1=SI
ARA II	ARAII	0=NO; 1=SI
Betabloqueantes	BETABLOQ	0=NO; 1=SI
IECAS	IECAS	0=NO; 1=SI
Nitratos	NITRATOS	0=NO; 1=SI
Diuréticos de ASA	DIURASA	0=NO; 1=SI
Digitálicos	DIGITAL	0=NO; 1=SI
Control glucémico de la diabetes		
Inhibidores DPP4	DPP4	0=NO; 1=SI
Glinidas	GLINIDAS	0=NO; 1=SI
Gliptinas	GLIPTINAS	0=NO; 1=SI
Glitazonas	GLITAZONA	0=NO; 1=SI
Insulina	INSULINA	0=NO; 1=SI
Metformina	METFORMIN	0=NO; 1=SI
Sulfonilureas	SULFONILU	0=NO; 1=SI
Anti-obesidad		
Orlistat	ORLISTAT	0=NO; 1=SI
Otros		
Omeprazol o similares	OME_SIM	0=NO; 1=SI
Hormonas tiroideas	HORMOTIR	0=NO; 1=SI
Trat. hormonal sustitutivo	THS	0=NO; 1=SI

ARA II: antagonistas de los receptores angiotensina II; IECAS: inhibidores enzima angiotensina; Inhibidores DPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 o similares

5.2.3.2 Exploración física

A partir de las variables de exploración física del proyecto SAFEHEART se procedió al cálculo del índice de masa corporal (IMC: peso/talla²), que quedó recogido en EF_IMC, así como se definió una variable categórica (EF_S/O) que, a partir del IMC, identificaba los casos de normopeso, sobrepeso u obesidad, teniendo como valores de corte: $IMC_{normopeso} < 25 \text{ kg/m}^2$, $IMC_{sobrepeso} = 25-29,9 \text{ kg/m}^2$, $IMC_{obesidad} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (683) (683). Asimismo, y dado que el IMC puede corresponder a distinto porcentaje de masa grasa (683)(683), se determinó el índice cintura/cadera (ICC) como el cociente entre el perímetro de la cintura respecto al de la cadera, que quedó recogido en la variable EF_ICC, para valorar la adiposidad visceral.

Adicionalmente, se determinó el promedio entre las dos mediciones de la presión arterial sistólica (EF_PAS) y diastólica (EF_PAD).

Así, quedaron como variables para su análisis:

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Exploración física		
IMC [kg/m ²]	EF_IMC	----
Sobrepeso/obesidad s/IMC	EF_S/O	0=normopeso; 1=sobrepeso; 2=obesidad
Perímetro de cadera [cm]	EF_CAD	----
Perímetro de cintura [cm]	EF_CIN	----
ICC	EF_ICC	----
FC [latidos/min]	EF_FC	----
PAD [mmHg]	EF_PAD	Promedio de dos mediciones
PAS [mmHg]	EF_PAS	Promedio de dos mediciones
Arco corneal	EF_ACO	0=NO; 1=SI
Xantomas tendinosos	EF_XAT	0=NO; 1=SI

FC: frecuencia cardiaca; ICC: índice cintura/cadera; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica PAS: presión arterial sistólica

5.2.3.3 Exploraciones complementarias

5.2.3.3a Analítica

Las distintas mediciones de laboratorio registradas en el proyecto SAFEHEART se utilizaron para determinar una posible asociación con el nivel de actividad física de los individuos.

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Analítica		
CT [mg/dl]	AN_CT	----
cLDL [mg/dl]	AN_CLDL	----
cHDL [mg/dl]	AN_HDL	----
VLDL [mg/dl]	AN_VLDL	----
TG [mg/dl]	AN_TG	----
Apo B [mg/dl]	AN_AAPOB	----
Apo A-I [mg/dl]	AN_APOAI	----
Lp(a) [mg/dl]	AN_LP	----
PCR [mg/dl]	AN_PCR	----
Glucosa [mg/dl]	AN_GLUCOSA	----
TSH [mUI/l]	AN_TSH	----
CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; PCR: proteína C reactiva; TG: triglicéridos; TSH: hormona estimulante de la tiroides o tirotrópina		

5.2.3.3b Análisis genético

Se utilizaron para su análisis las variables que recogían la existencia de mutación en el receptor de LDL y en la Apo B-100.

VARIABLE	NOMBRE	Comentarios / Valores (escala de medición)
Análisis genético		
Receptor LDL	AN_LDL	1=SI mutación; 2=NO mutación
Apo B-100	AN_APOB	1=SI mutación; 2=NO mutación

5.2.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto SAFEHEART, en el que se enmarca el actual subproyecto fue aprobado en su día por los Comités correspondientes (ver Material y Métodos del proyecto SAFEHEART: Consideraciones Éticas, pág. 209).

En relación al subproyecto sobre la influencia de la actividad física la cohorte de estudio, la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar nos facilitó el acceso y otorgó el permiso para utilizar los datos con fines científicos. Los archivos suministrados por la mencionada Fundación constituyen la "base de datos", origen de los registros o información de los participantes del estudio. Dicha base de datos sigue los criterios de salvaguarda de la intimidad de todos los participantes, manteniendo su anonimato y no proporcionando ningún dato personal y/o sensible, dado que la identificación de los participantes es en base a un código alfanumérico.

El protocolo del actual subproyecto fue aprobado por el Comitè d'Ètica de Recerca de la Universitat Internacional de Catalunya en fecha 20 de octubre de 2016 (ver Anexos: Aprobación por el CER-UIC, pag. 407) y cumple los criterios de la Declaración de Helsinki.

5.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se ha llevado a cabo utilizando los estadísticos descriptivos, los test estadísticos y modelos que se describen a continuación.

En el análisis descriptivo de las características de la cohorte, para las variables cualitativas se han calculado los estadísticos descriptivos de frecuencia absoluta y relativa (%). En el caso de las variables cuantitativas se han utilizado los estadísticos descriptivos de tendencia central (media y mediana), el intervalo de confianza del 95% (IC95%) de la media, los estadísticos de posición (valor mínimo y máximo) y, finalmente, la desviación estándar como estadístico de dispersión.

Con el fin de analizar si se establecían asociaciones bivariantes entre la actividad física y las diferentes variables registradas se han realizado diferentes pruebas, según si las variables eran cualitativas o cuantitativas. Así, cuando ambas variables eran

cualitativas se ha llevado a cabo el test χ^2 de Pearson. En los casos en que una de las variables era cualitativa y la otra cuantitativa, y tras comprobar si las variables cuantitativas seguían una distribución Normal con el test de Kolmogorov-Smirnov, se han utilizado test no paramétricos, ya que en ningún caso las variables cuantitativas seguían una distribución según la ley Normal. Concretamente, se ha utilizado el test U de Mann-Whitney cuando la variable cualitativa conformaba dos grupos y, un test H de Kruskal-Wallis cuando ésta conformaba más de dos grupos. Por último, para ver si existía relación entre dos variables cuantitativas se ha utilizado el coeficiente de correlación de Spearman.

Finalmente, para determinar qué variables, junto con el nivel de actividad física, explicaban mejor la variabilidad en la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular aterosclerótica o una cardiopatía coronaria, se ha usado un modelo de Regresión Logística con el método "*forward stepwise*" para la selección de las variables. En cada caso, se ha indicado la bondad de ajuste, la prueba ómnibus sobre los coeficientes del modelo y la prueba de Hosmer y Lemeshow para evaluar la validez del modelo. Cuando el modelo obtenido era válido, se han mostrado los valores de Odds Ratio (OR), y su IC95%, de las variables significativas en el modelo en base a la exponencial de los coeficientes obtenidos.

El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el paquete estadístico SPSS v21.0, fijando un nivel de significación del 5%.

6. RESULTADOS

En base al análisis de la información recogida en la base de datos correspondiente a personas con diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar y sus familiares de primer, segundo y tercer grado, a nivel de todo el territorio español, se procede a presentar los resultados siguiendo la siguiente estructura: en primer lugar, las características de dicha cohorte; en segundo lugar, el análisis de las posibles asociaciones o influencia de la actividad física sobre las distintas variables, ya sean antecedentes personales relacionados con la ECVA, factores de riesgo, parámetros de exploración física o de exploraciones complementarias realizadas. Finalmente, se presenta un tercer apartado que intenta, mediante un modelo de regresión logística, esclarecer cómo el nivel de actividad física explica la probabilidad de sufrir ECVA, teniendo en cuenta el resto de factores que caracterizan la muestra.

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE

Las características de la cohorte se presentan siguiendo el orden presentado en el apartado de Metodología correspondiente a Variables de estudio, procediendo con los datos socio-demográficos, antecedentes personales, hábitos de salud, tratamiento y exploraciones complementarias.

6.1.1. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS

La cohorte correspondiente al Registro Español de Hipercolesterolemia Familiar a abril de 2013 estaba formada por 3.918 individuos, de los que 732 (18,68%) eran casos índice. La distribución según grado de parentesco biológico se muestra en la siguiente Tabla 27.

Tabla 27. Frecuencias según el grado de parentesco respecto a los casos índice

GRADO DE PARENTESCO	n (%)
Caso índice	732 (18,68%)
1º Grado	1.699 (43,36%)
2º Grado	700 (17,87%)
3º Grado	787 (20,09%)

La muestra estaba formada por 1.835 (46,8%) hombres y 2.083 (53,2%) mujeres, con una media de edad de 42,06 (17,35) años y un IC95% de [41,52 - 42,60], oscilando entre 9 y 89 años. La distribución según edad puede verse en el siguiente gráfico (Gráfico 1)

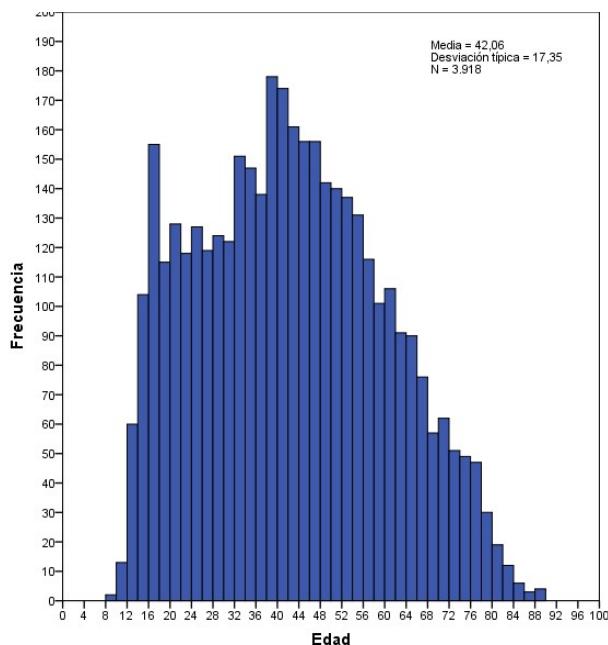


Gráfico 1. Histograma de frecuencias según la edad

En los casos índice la distribución por género fue de 352 (48,1%) hombres y 380 (51,9%) mujeres; y la media de edad de 48,79 (14,06) años con un IC95% de [47,77 - 49,81], oscilando entre 14 y 86 años.

Según los datos socio-demográficos relativos a la situación profesional: 2.100 (53,60%) eran personas activas ocupadas, 238 (6,07%) eran activas paradas y 1.580 (40,33%) se hallaban inactivas. En cuanto a los estudios realizados: el 20 (0,51%) no sabía leer ni escribir, el 206 (5,26%) no tenía estudios, 1.176 (30,02%) personas tenían estudios de primaria, 861 (21,98%) de secundaria, 663 (16,92%) habían realizado formación profesional, 459 (11,72%) estudios universitarios medios y 529 (13,50%) estudios universitarios superiores y, finalmente 4 (0,10%) habían realizado estudios no reglados.

6.1.2. ANTECEDENTES PERSONALES

6.1.2.1 Enfermedad cardiovascular

El número de casos en la cohorte que tuvo enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECVA) fue de 387 (9,9%), siendo la media de edad del primer suceso 50,09 (12,44) años con un IC95% de [48,84 – 51,34]. Considerando la edad del primer suceso, se observó que en 279 (72,1%) casos la ECVA fue prematura, correspondiendo a un 7,1% del total de individuos.

Asimismo, la principal causa de ECVA fue la enfermedad cardíaca coronaria (ECC), representando el 87,3% de los casos de ECVA, lo que corresponde a 338 (8,6%) casos del total de individuos. La media de edad para el primer suceso de ECC fue de 49,98 (11,76) con un IC95% de [48,22 – 50,74]; pudiéndose considerar prematura en 248 casos, lo que representa un 73,4% de los casos de ECC, un 64,1% de los casos de ECVA y un 6,3% respecto al total de individuos.

Teniendo en cuenta los casos de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica (ECVA), y para analizar su distribución según los distintos sucesos o enfermedades incluidos en la definición de la misma, se procedió a determinar la frecuencia relativa de los mismos (ver Gráfico 2), observándose un predominio de la afectación cardíaca respecto a afectación carotídea, aórtica o de vasos periféricos.

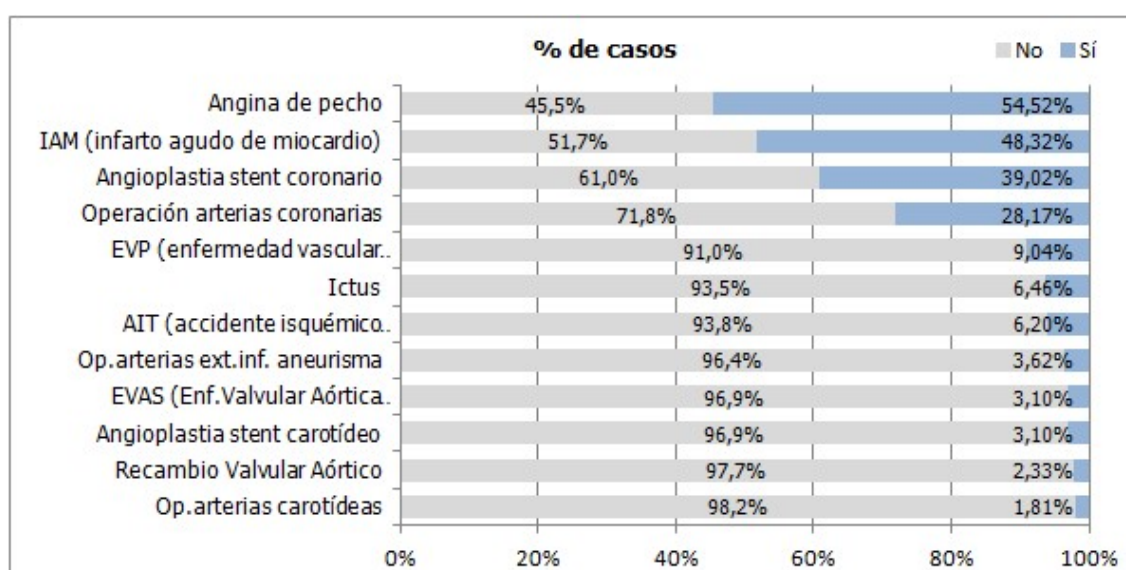


Gráfico 2. Frecuencias relativas de los distintos sucesos ECVA
(referidas al total de individuos con ECVA)

Adicionalmente, se analizó la media de edad del primer suceso (ver Tabla 28), observándose que el infarto agudo de miocardio se dio antes de los 50 años de edad.

Tabla 28. Edad a la que ocurrieron los distintos sucesos de ECVA

Sucesos ECVA	n (%)	Edad del suceso		
		Media (DS)	IC95%	
Angina de pecho	211 (54,52%)	50,42 (11,55)	[48,85, 51,99]	
IAM (infarto agudo de miocardio)	187 (48,32%)	47,87 (11,33)	[46,23, 49,50]	
Angioplastia stent coronario	151 (39,02%)	50,38 (11,71)	[48,49, 52,26]	
Operación arterias coronarias	109 (28,17%)	51,50 (12,41)	[49,15, 53,86]	
EVP (enfermedad vascular periférica)	35 (9,04%)	54,17 (11,75)	[50,14, 58,21]	
Ictus	25 (6,46%)	55,12 (12,86)	[49,81, 60,43]	
AIT (accidente isquémico transitorio)	24 (6,20%)	56,42 (15,29)	[49,96, 62,87]	
Op.arterias ext.inf. aneurisma	14 (3,62%)	56,64 (12,96)	[49,16, 64,13]	
EVAS (Enf.Valvular Aórtica Significativa) ^a	12 (3,10%)	---	---	
Angioplastia stent carotídeo	12 (3,10%)	56,42 (7,87)	[51,42, 61,42]	
Recambio Valvular Aórtico	9 (2,33%)	53,44 (13,17)	[43,32, 63,57]	
Op.arterias carotídeas	7 (1,81%)	52,14 (12,25)	[40,81, 63,48]	

^a No se dispone de la fecha del suceso para estos casos

Para cada una de las variables o sucesos, también se analizó la media de episodios por individuo y la frecuencia de los mismos (ver Tabla 29). Señalar que el 29,86% de las personas que tuvieron angina de pecho, el 12,83% de las personas que sufrieron infarto agudo de miocardio y el 24,50% de las personas a las que se les realizó una angioplastia/stent coronario, presentaron más de un episodio o intervención.

A 271 individuos (267 con ECVA, lo que supone el 68,99% de los casos), se les realizó una coronariografía, obteniéndose que: 40 (14,76%) tenían enfermedad de un vaso, 114 (42,07%) tenían lesión > 70% en al menos dos arterias coronarias principales, 5 (1,85%) tenían lesión de tronco >50%, 8 (2,95%) presentaban una lesión no significativa, 3 (1,11%) no presentaban afectación y en 101 (37,27%) el resultado fue desconocido.

Tabla 29. Distribución del número de episodios de los distintos sucesos de ECVA

	Media (DS)	Frecuencias relativas del número de episodios	
		Nº sucesos/individuo	Nº (%) de individuos según cantidad de episodios
Nº episodios angina de pecho	1,78 (2,14)	1	148 (70,14%)
		2	31 (14,69%)
		3	19 (9,00%)
		4	4 (1,90%)
		5	3 (1,42%)
		10	3 (1,42%)
		14	1 (0,47%)
		15	1 (0,47%)
		Total: 210	
Nº episodios IAM	1,19 (0,59)	1	163 (87,17%)
		2	17 (9,09%)
		3	3 (1,60%)
		4	3 (1,60%)
		5	1 (0,53%)
		Total: 187	
Nº angiop/stent coronario	1,42 (1,18)	1	114 (75,50%)
		2	24 (15,89%)
		3	8 (5,30%)
		4	4 (2,65%)
		13	1 (0,66%)
		Total: 151	
Nº op. arterias coronarias	1,10 (0,43)	1	102 (93,58%)
		2	4 (3,67%)
		3	2 (1,83%)
		4	1 (0,92%)
		Total: 109	
Nº episodios EVP	1,06 (0,24)	1	33 (94,29%)
		2	2 (5,71%)
		Total: 35	
Nº episodios ictus	1,00 (0,00)	1	25 (100,00%)
		Total: 25	
Nº episodios AIT	1,29 (0,86)	1	20 (83,33%)
		2	3 (12,50%)
		5	1 (4,17%)
		Total: 24	
Nº op.ext.inf aneurisma	1,07 (0,27)	1	13 (92,86%)
		2	1 (7,14%)
		Total: 14	
Nº Episodios EVAS	1,08 (0,29)	1	11 (91,67%)
		2	1 (8,33%)
		Total: 12	
Nº angioplastia/stent carotídeo	1,08 (0,29)	1	11 (91,67%)
		2	1 (8,33%)
		Total: 12	
Nº Recambio Valvular Aórtico	1,00 (0,00)	1	9 (100,00%)
		Total: 9	
Nº op. arterias carotídeas	1,43 (0,53)	1	4 (57,14%)
		2	3 (42,86%)
		Total: 7	

6.1.2.2 Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)

Se procedió a determinar el porcentaje de individuos que, además de la hipercolesterolemia, presentaban otros factores de riesgo de ECVA reconocidos, como son el sobrepeso/obesidad, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo II, observándose que más del 10% de los individuos de la cohorte padecían también sobrepeso/obesidad e hipertensión arterial. La distribución de las prevalencias en la cohorte se presenta en el Gráfico 3 .

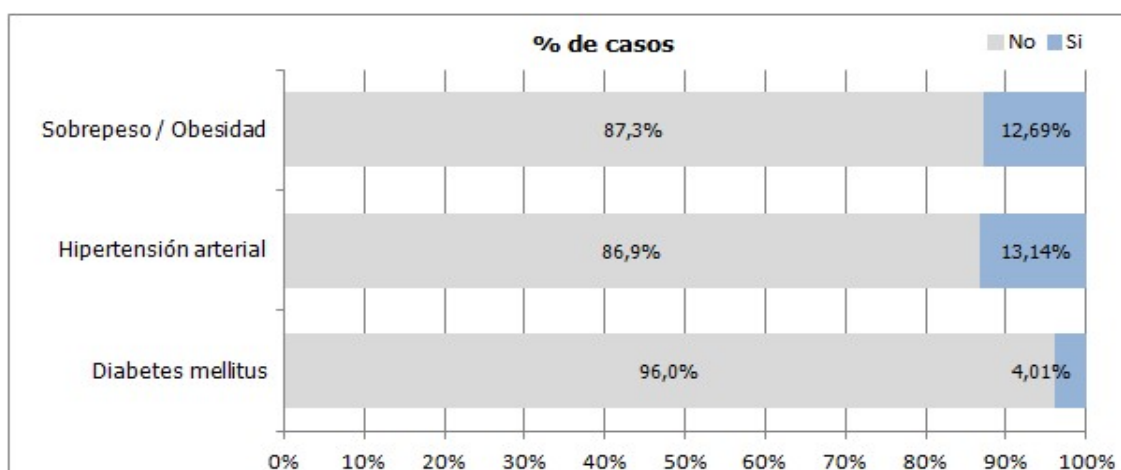


Gráfico 3. Frecuencias de la coexistencia de otros FRCV

Se analizó también la edad a la que fueron diagnosticados, observándose que la media de edad para el diagnóstico de sobrepeso/obesidad fue antes de los 40 años, mientras que la HTA y la DM-II fueron diagnosticadas en la quinta década de vida de los sujetos (ver Tabla 30). Adicionalmente, y teniendo en cuenta la acumulación de riesgo con los años transcurridos, se determinó los años que llevaban diagnosticados, siendo de 10,35 (9,79) años con un IC95% de [9,49 – 11,22] para el sobrepeso/obesidad, 8,57 (7,89) años con un IC95% [9,49 – 11,22] para la HTA, y 7,08 (7,09) con un IC95% de [5,96 – 8,19].

Tabla 30. Edad de diagnóstico de los FRCV

FRCV	n (%)	Edad de diagnóstico	
		Media (DS)	IC95%
Sobrepeso/obesidad	497 (12,69%)	37,84 (14,94)	[36,52 - 39,15]
Hipertensión arterial	515 (13,14%)	52,70 (12,55)	[51,61 - 53,78]
Diabetes mellitus tipo II	157 (4,01%)	52,19 (14,71)	[49,87- 54,51]

Para cada caso, también se analizó el porcentaje de individuos que recibían tratamiento, observándose que sólo el 1,21% recibían tratamiento para la obesidad, mientras que la hipertensión y la diabetes estaban siendo tratadas en cerca de un 80% de los casos (ver Tabla 31)

Tabla 31. Frecuencias de tratamiento de los FRCV

	NO n(%)	SI n(%)
Trat. farmac. diabetes	32 (20,38%)	125 (79,62%)
Tratamiento HTA	82 (15,92%)	433 (84,08%)
Tratamiento Obesidad	491 (98,79%)	6 (1,21%)

En conjunto, se puede señalar que el sobrepeso/obesidad, a pesar de ser el segundo FRCV en prevalencia en esta cohorte y de ser diagnosticado más tempranamente, es el factor menos tratado.

6.1.2.3 Otras patologías relacionadas

Se analizó la existencia de otras patologías relacionadas, observándose que en la cohorte la depresión se daba en el 4,80%, seguida del hipotiroidismo, el cáncer, la arritmia y la insuficiencia cardiaca (ver Gráfico 4 y Tabla 32). Sin embargo, el resto de enfermedades relacionadas se dieron en menos de un 1% de los individuos.

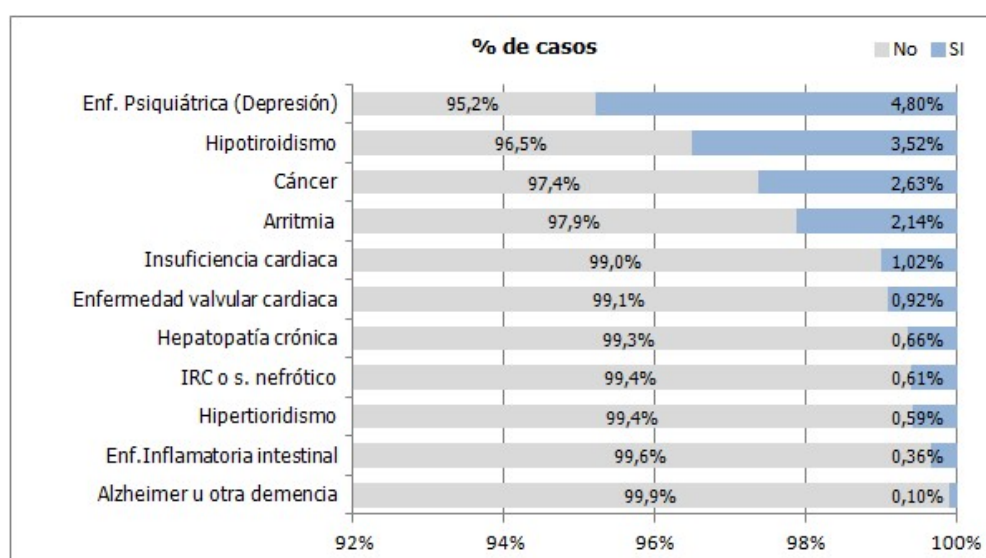


Gráfico 4. Distribución de frecuencias de otras patologías relacionadas

Tabla 32. Frecuencia de otras patologías relacionadas

	NO		SI	
	n	(%)	n	(%)
Enfermedad psiquiátrica (Depresión)	3.730	(95,20%)	188	(4,80%)
Hipotiroidismo	3.780	(96,48%)	138	(3,52%)
Cáncer	3.815	(97,37%)	103	(2,63%)
Arritmia	3.834	(97,86%)	84	(2,14%)
Insuficiencia cardiaca	3.878	(98,98%)	40	(1,02%)
Enfermedad valvular cardiaca	3.882	(99,08%)	36	(0,92%)
Hepatopatía crónica	3.892	(99,34%)	26	(0,66%)
IRC o síndrome nefrótico	3.894	(99,39%)	24	(0,61%)
Hipertioridismo	3.895	(99,41%)	23	(0,59%)
Enfermedad inflamatoria intestinal	3.904	(99,64%)	14	(0,36%)
Alzheimer u otra demencia	3.914	(99,90%)	4	(0,10%)

Respecto al cáncer, la media de edad a la que se diagnosticó fue de 20,89 (16,22) años, con un IC95% de [47,42 – 53,76]. Su evolución y tratamiento pueden verse en las siguientes tablas (Tabla 33 y Tabla 34).

Tabla 33. Evolución del cáncer

	n (%)
Libre	78 (75,73%)
En evolución	20 (19,42%)
Recidiva	5 (4,85%)

Tabla 34. Tratamiento del cáncer

	n (%)
Quimioterapia (QTP)	5 (4,85)
Radioterapia (RXT)	8 (7,77)
Cirugía	43 (41,75)
QTP y RXT	3 (2,91)
QTP y Cirugía	15 (14,56)
QTP, RXT y Cirugía	21 (20,39)
RTX y Cirugía	6 (5,83)
Desconocido	2 (1,94)

6.1.2.4 Mujeres: datos específicos

De las 2083 mujeres, conocimos la edad de la menarquía de un 99,7%, siendo esta de 12,6 (1,52) años, con un IC95% [12,54 - 12,67]. De éstas, conocimos la edad de la última menstruación de 609 (el 29,2% del total), obteniendo una media de 47,48 (7,79) años, con un IC95% [46,86 – 48,10].

Respecto a 2079 mujeres (de las que conocemos el dato), 1301 (62,57%) han estado embarazadas. De ellas, 360 (27,67%) han tenido algún aborto. De un total de 3.386 embarazos, 2.863 (84,55%) fueron partos y 449 (13,26%) abortos, habiendo 24 (0,7%) casos en que se desconoce el término del embarazo. La media de embarazos fue de 1,63 (1,70), oscilando entre 0 y 13; la de partos fue de 1,39 (1,44), oscilando entre 0 y 12; y la media de abortos fue de 0,24 (0,64).

Asimismo, a 316 (15,17%) de las mujeres se les realizó una densitometría ósea; 141 (6,77%) tenían osteoporosis y 97 (4,66%) tuvieron alguna fractura ósea. 40 (1,92%) mujeres recibieron terapia hormonal sustitutiva (oral o parches), llevando una media de 5,77 (6,24) años, con un IC95% [3,49 – 8,06], de tratamiento.

6.1.3. HÁBITOS DE SALUD

6.1.3.1 Consumo de tabaco

En relación al consumo de tabaco (Tabla 35), el 26,85% de los individuos eran fumadores, y de éstos, el 73,48% eran fumadores diarios, principalmente de cigarrillos (sólo 20 de los fumadores fumaban puros). La media de cigarrillos diarios era de 12,83 (9,13) con un IC95% de [12,28 - 13,38].

Tabla 35. Frecuencias de consumo de tabaco

Fumador	n (%)	Tipo	n (%)
Fumador	1.052(26,85%)	Diario	773 (73,48%)
		Ocasional	59 (5,61%)
		Desconocido	220 (20,91%)
Ex-fumador > 6 meses	806 (20,57%)	Diario	551 (68,36%)
		Ocasional	19 (2,36%)
		Desconocido	236 (29,28%)
Nunca he fumado	2.060(52,58%)		

Respecto al grupo de individuos con ECVA, el 61,50% habían fumado (14,21% fumadores y 47,29% ex-fumadores) y, considerando los casos en que la ECVA era prematura, el 67,74% habían fumado (17,20% fumadores y 50,54% ex-fumadores).

La media de edad en que comenzaron a fumar fue de 17,73 (4,34) años con un IC95% de [17,47 - 17,99]; y la media de años siendo fumador fue de 19,67 (11,91) con un IC95% de [18,95 - 20,40]. En el caso de los ex-fumadores, la media de edad a la que dejaron de fumar fue de 39,34 (11,11) con un IC95% de [35,34 - 43,35].

6.1.3.2 Actividad física

Según la actividad física auto-reportada por los sujetos, y teniendo en cuenta las categorías del cuestionario IPAQ, se observó que el 90,28% de los sujetos no realizaban actividad física moderada o vigorosa; sin embargo, el 91,55% caminaban durante la semana. Así, se observó que el gasto energético total, suma de los asociados a las distintas intensidades de actividad, se debía, en la mayoría de los casos a la contribución de la actividad de caminar. El consumo energético que representó, teniendo en cuenta un gasto de 3,3 MET-min para caminar, 4 MET-min para la actividad moderada y 8 MET-min para la vigorosa se muestra en la siguiente Tabla 36.

Tabla 36. Consumo energético ligado a la actividad física

	Mediana	Media (DS)	IC95%
AF Caminar	990	1.158,45 (961,51)	[1.128,33 - 1.188,58]
AF Moderada	0	118,08 (500,85)	[102,39 - 133,77]
AF Vigorosa	0	208,19 (838,17)	[181,93 - 234,45]
AF Total	1039	1.484,72 (1.577,34)	[1.435,31 - 1.534,14]

AF: actividad física (MET-min/sem)

En base al consumo energético y aplicando el protocolo de categorización según se indica en *Guidelines for data processing and analysis of de International Physical Activiy Questionnaire (IPAQ)*, se observó que la mayoría de individuos (57,71%) presentaron un nivel de actividad física moderado, (ver Tabla 37 y Gráfico 5), que según los umbrales de corte corresponde a individuos que: realizaban 20 min/día un mínimo de 3 días/semana de actividad a intensidad vigorosa, o >30 min/día un mínimo de 5

días/semana de actividad a intensidad moderada, o el equivalente a un gasto ≥ 600 MET-min/semana.

Tabla 37. Frecuencias según el nivel de actividad física

Nivel de AF	n(%)
Bajo	1.180 (30,13%)
Moderado	2.260 (57,71%)
Alto	476 (12,16%)

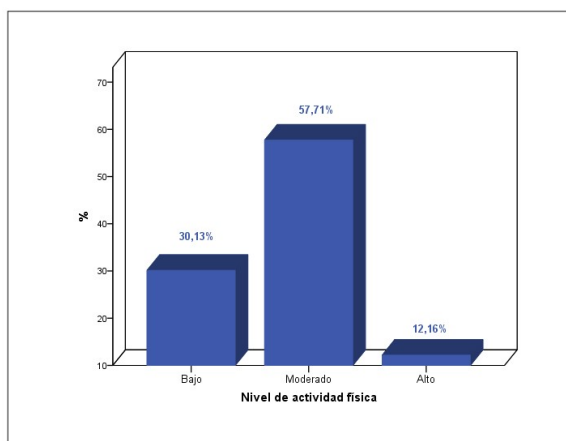


Gráfico 5. Histograma de frecuencias del nivel de actividad física

El cuestionario también recogía el sedentarismo, observándose que los individuos pasaban una media de 5,03 (2,68) horas diarias sentados, con un IC95% de [4,94 – 5,11] y una mediana de 4,60 horas.

6.1.4. TRATAMIENTO

6.1.4.1 Tratamiento hipolipemiante

En relación al tratamiento hipolipemiante, se observó que 2.457 (62,71%) individuos de la cohorte recibían tratamiento para reducir los niveles de colesterol, mientras que 1.461 (37,29%) no recibían ningún tipo de tratamiento. Entre los tipos de tratamiento hipolipemiante, el más utilizado fueron las estatinas, pues las tomaban 2.324 individuos (el 94,59% de los que recibían tratamiento), aunque un 39,10% recibían un tratamiento farmacológico combinado (ver Gráfico 6 y Tabla 38). Además se observó que 116 (4,72%) discontinuaron la medicación.

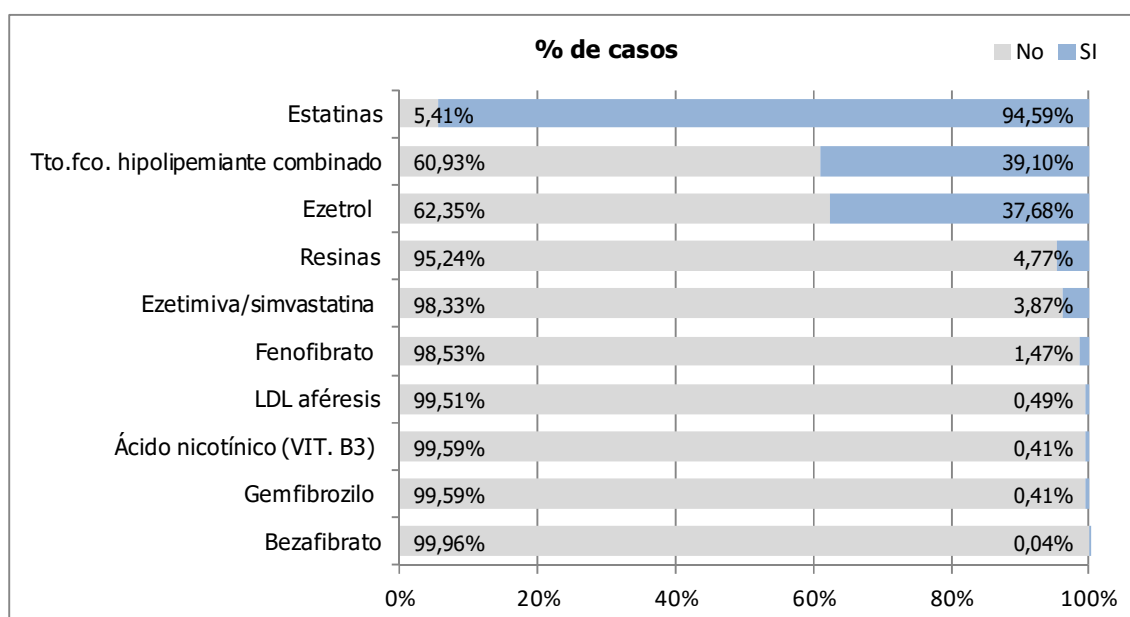


Gráfico 6. Distribución de frecuencias del tipo de tratamiento hipolipemiante
(referidas a al total de casos bajo tratamiento)

Tabla 38. Frecuencias de los distintos tipos de tratamiento hipolipemiante

	NO ^a n(%)		SI ^a n(%)	
Estatinas	133	(5,41%)	2.324	(94,59%)
Tto.Fco. hipolipemiante combinado	1.497	(60,93%)	960	(39,10%)
Ezetrol	1.532	(62,35%)	925	(37,68%)
Resinas	2.340	(95,24%)	117	(4,77%)
Ezetimiva/simvastatina	2.416	(98,33%)	41	(3,87%)
Fenofibrato	2.421	(98,53%)	36	(1,47%)
LDL aféresis	2.445	(99,51%)	12	(0,49%)
Ácido nicotínico (VIT. B3)	2.447	(99,59%)	10	(0,41%)
Gemfibrozilo	2.447	(99,59%)	10	(0,41%)
Bezafibrato	2.456	(99,96%)	1	(0,04%)

TTo.fco: tratamiento farmacológico

^a Las frecuencias son relativas al subgrupo de sujetos que estaba bajo tratamiento hipolipemiante

En los casos en que se dispone del factor, se analizó la media de edad que tenían los individuos cuando iniciaron el tratamiento, siendo de 34,70 (16,43) con un IC95% de [34,07 - 35,32].

Para el caso de tratamiento con estatinas, también se valoró la duración del tratamiento y la dosis. Así, de un total de 2.352 casos se observó que 817 (34,74%)

llevaban menos de 5 años, 624 /26,53%) llevaban de 5 a 10 años y 911 (38,73%) llevaban más de 10 años. En relación a la dosis, señalar que el 94,06% de las personas bajo tratamiento con estatinas tomaba dosis moderada o alta (ver Tabla 39).

Tabla 39. Tratamiento con estatinas según dosis

Dosis estatinas	n(%) ^a	
Desconocido	7	(0,30%)
Baja	131	(5,21%)
Moderada	1.181	(50,82%)
Alta	1.005	(43,24%)

^a. Frecuencias relativas respecto al subgrupo de individuos (n=2.324) que tomaban estatinas

6.1.4.2 Otros tratamientos farmacológicos

También se analizaron las frecuencias de otros tratamientos farmacológicos con función anticoagulante, antihipertensiva, para el control glucémico, la obesidad y otros. Las frecuencias de su prescripción se muestran a continuación (Tabla 40):

Tabla 40. Otros tratamientos farmacológicos

	Total	NO	SI
	n	n (%)	n (%)
Anticoagulante			
AAS	3.918	3.509 (89,56%)	409 (10,44%)
Clopidrogel	3.918	3.843 (98,09%)	75 (1,91%)
Sintrom	3.918	3.862 (98,57%)	56 (1,43%)
Antihipertensivos			
Alfa bloqueantes	3.918	3.901 (99,57%)	17 (0,43%)
Calcioantagonistas	3.918	3.780 (96,48%)	138 (3,52%)
Diuréticos tiazídicos	3.918	3.767 (96,15%)	151 (3,85%)
ARA II	3.918	3.735 (95,33%)	183 (4,67%)
Betabloqueantes	3.918	3.690 (94,18%)	228 (5,82%)
IECAS	3.918	3.687 (94,10%)	231 (5,90%)
Nitratos	3.918	3.844 (98,11%)	74 (1,89%)
Diuréticos de ASA	3.918	3.879 (99,00%)	39 (1,00%)
Digitálicos	3.918	3.911 (99,82%)	7 (0,18%)

(continuación)

	Total	NO	SI
	n	n (%)	n (%)
Control glucémico diabetes			
Inhibidores DPP4	1.621	1.611 (99,38%)	10 (0,62%)
Glinidas	3.918	3.911 (99,82%)	7 (0,18%)
Gliptinas	3.918	3.917 (99,97%)	1 (0,03%)
Glitazonas	3.918	3.908 (99,74%)	10 (0,26%)
Insulina	3.918	3.890 (99,29%)	28 (0,71%)
Metformina	3.918	3.822 (97,55%)	96 (2,45%)
Sulfonilureas	3.918	3.895 (99,41%)	23 (0,59%)
Control del peso			
Orlistat	3.918	3.915 (99,92%)	3 (0,08%)
Otros			
Omeprazol o similares	1.753	1.626 (92,76%)	127 (7,24%)
Hormonas tiroideas	3.918	3.800 (96,99%)	118 (3,01%)
Trat. hormonal sustitutivo	3.918	3.902 (99,59%)	16 (0,41%)

AAS: ácido acetil salicílico, ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECAS: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina

6.1.5. EXPLORACIÓN FÍSICA

Se determinó la media de las distintas medidas antropométricas y de exploración cardiaca (ver Tabla 41), y se observó que el IMC de los distintos individuos se mantenía entre los valores de sobrepeso (25-29,9 kg/m²), mientras que los valores de presión arterial se situaban dentro de la normalidad.

Tabla 41. Medidas antropométricas y de exploración física cardiaca

	n	Media (DS)	IC95%
Peso [kg]	3917	70,62 (14,85)	[70,16 - 71,09]
Talla [cm]	3918	165,22 (9,82)	[164,91 - 165,53]
IMC (kg/m ²)	3917	25,85 (4,92)	[25,69 - 26,00]
Cadera [cm]	3133	99,94 (11,44)	[99,54 - 100,34]
Cintura [cm]	3890	85,59 (21,51)	[84,91 - 86,26]
FC	3904	71,46 (10,83)	[71,12 - 71,80]
PAD (mmHg)	3918	75,14 (11,22)	[74,79 - 75,49]
PAS (mmHg)	3918	125,68 (19,54)	[125,07 - 126,29]

IMC: índice de masa corporal, FC: frecuencia cardiaca; PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica

En el caso de los índices de IMC y perímetros, el análisis también se realizó según género (ver Tabla 42).

Tabla 42. Índices antropométricos según sexo

	n	Media (DS)	IC95%
IMC (kg/m ²)	Hombres	1.835	26,31 (4,44) [26,11 – 26,52]
	Mujeres	2.082	25,44 (5,28) [25,21 – 25,66]
Cadera [cm]	Hombres	1.467	99,92 (10,18) [99,40 – 100,44]
	Mujeres	1.666	99,96 (12,44) [99,36 – 100,56]
Cintura [cm]	Hombres	1.822	91,05 (19,85) [90,14 – 91,96]
	Mujeres	2.068	80,78 (21,78) [79,84 – 81,72]

IMC: índice de masa corporal, FC: frecuencia cardiaca; PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica

Así, se observó que tanto hombres como mujeres presentaban un IMC que se sitúa en valores de sobrepeso. Cuando en base al IMC se identificaron los casos de normopeso ($IMC < 25 \text{ kg/cm}^2$), sobrepeso ($IMC = 25-29,9 \text{ kg/cm}^2$) y obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/cm}^2$), se observó que el 47,6% tenían normopeso, el 34,1% sobrepeso y el 18,3% obesidad; siendo las frecuencias según sexo de: 39,8%, 41,5% y 18,6% en hombres y 54,5%, 27,6% y 18,0% en mujeres para el normopeso, sobrepeso y obesidad respectivamente.

En cuanto a la media del perímetro de cintura, se situaba en valores de obesidad central (la obesidad central en caucásicos europeos está definida como un perímetro $\geq 90 \text{ cm}$ en hombres y $\geq 80 \text{ cm}$ en mujeres(46), de forma que el 53,9% de los hombres y el 48,2% de las mujeres presentaron obesidad central. El índice cintura/cadera (ICC), respecto a los valores de corte (1 para los hombres y 0,85 para las mujeres(683) fue elevado en el 12,88% de los hombres y en el 29,73% de las mujeres.

Como signos de depósito graso, también se registró la frecuencia de la existencia de arco corneal y de xantomas tendinosos. Su distribución se muestra a continuación (ver Gráfico 7 y Tabla 43).

Tabla 43. Frecuencias de depósito graso en córnea y tendones

	n	No	SI
Xantomas tendinosos	3.917	3.561 (90,91%)	356 (9,09%)
Arco corneal	3.918	2.941 (75,06%)	977 (24,94%)

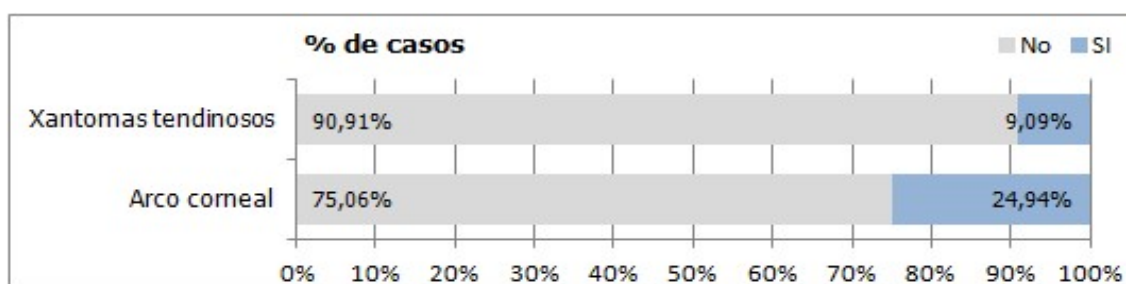


Gráfico 7. Distribución de frecuencias de signos de depósito graso en córnea y tendones

6.1.6. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

6.1.6.1 Analítica

Teniendo en cuenta los datos disponibles, se procedió a determinar la media de los distintos parámetros de la analítica (ver Tabla 44). Se observó que la media de colesterol total excedía los niveles deseables (<200mg/dl, valores de referencia según NCEP/ATP III)), la de cLDL era alta (respecto a un nivel óptimo <100 mg/dl para individuos con riesgo alto de ECVA, según la ESC), la de cHDL era normal (entre 40-59 mg/dl) y la de triglicéridos también era normal (< 150 mg/dl).

La media de apoproteína B supera los 100 mg/dl, y la de lp(a) también se halla elevada (valores normales: 0-30 mg/dl). Sin embargo, los niveles de Apo A-I están dentro de la normalidad (valores normales: 119-240 mg/dl).

Tabla 44. Media de los valores de la analítica

	n	Media (DS)	IC95%
Colesterol Total [mg/dl]	3.747	235,42 (63,83)	[233,38 - 237,47]
cLDL [mg/dl]	3.739	164,56 (60,52)	[162,62 - 166,50]
cHDL [mg/dl]	3.747	51,14 (12,97)	[50,72 - 51,55]
VcLDL	1.120	23,42 (18,91)	[22,31 - 24,53]
Triglicéridos [mg/dl]	3.748	96,87 (55,96)	[95,07 - 98,66]
Apo B [mg/dl]	3.738	106,87 (35,70)	[105,72 - 108,01]
Apo A-I [mg/dl]	3.738	138,92 (37,74)	[137,71 - 140,13]
Lp(a) [mg/dl]	3.706	35,46 (37,50)	[34,25 - 36,66]
Proteína C reactiva [mg/dl]	3.633	2,25 (4,51)	[2,10 - 2,39]
Glucosa [mg/dl]	2.694	86,29 (15,80)	[85,69 - 86,89]
TSH [mUI/l]	3.657	2,00 (4,98)	[1,84 - 2,16]

Dado que según las directrices y recomendaciones, en algunos casos se distinguen niveles según género, también se procedió al análisis de los valores de la analítica agrupados por sexo (ver Tabla 45), pudiéndose observar que los niveles de HDL son óptimos (la ESC indica que niveles > 40mg/dl en hombres y > 45 mg/dl) en mujeres indican un menor riesgo de ECV, manteniéndose elevados los niveles de colesterol total y de cLDL para ambos sexos.

Tabla 45. Media de los valores de la analítica según sexo

		n	Media (DS)		IC95%
Colesterol Total [mg/dl]	Hombres	1.765	231,43	(63,99)	[228,45 - 234,42]
	Mujeres	1.982	238,98	(63,48)	[236,18 - 241,78]
LDL [mg/dl]	Hombres	1.759	163,45	(60,55)	[160,62 - 166,28]
	Mujeres	1.980	165,55	(60,49)	[162,88 - 168,21]
HDL [mg/dl]	Hombres	1.765	46,58	(11,27)	[46,06 - 47,11]
	Mujeres	1.982	55,20	(13,04)	[54,62 - 55,77]
Triglicéridos [mg/dl]	Hombres	1.765	105,29	(63,09)	[102,34 - 108,23]
	Mujeres	1.983	89,37	(47,51)	[87,28 - 91,46]
Apo B [mg/dl]	Hombres	1.764	108,58	(36,39)	[106,88 - 110,28]
	Mujeres	1.974	105,34	(35,02)	[103,79 - 106,88]
Apo A-I [mg/dl]	Hombres	1.764	130,94	(24,50)	[129,80 - 132,09]
	Mujeres	1.974	146,05	(45,32)	[144,05 - 148,05]
Lp(a) [mg/dl]	Hombres	1.747	33,10	(33,92)	[31,51 - 34,69]
	Mujeres	1.959	37,56	(40,31)	[35,77 - 39,34]
Proteína C reactiva [mg/dl]	Hombres	1.717	2,19	(4,48)	[1,98 - 2,40]
	Mujeres	1.916	2,30	(4,53)	[2,09 - 2,50]
Glucosa [mg/dl]	Hombres	1.257	87,85	(16,42)	[86,94 - 88,76]
	Mujeres	1.437	84,93	(15,12)	[84,14 - 85,71]

6.1.6.2 Análisis genético

Se analizó la existencia de mutación para los genes que codifican el receptor LDL y la Apo B-100, observándose que el 65,44% de los individuos de la cohorte presentaban mutación para el rLDL, y sólo un 1,79% presentaba mutación para la Apo-B100 (Tabla 46 y Gráfico 8).

Tabla 46. Frecuencias de mutación en los genes que codifican el receptor de LDL y la apolipoproteína B-100

	Si mutación		No mutación		Desconocido	
	n(%)		n(%)		n(%)	
Receptor LDL	2.564	(65,44%)	1.266	(32,31%)	88	(2,25%)
Apo B-100	70	(1,79%)	3.759	(95,94%)	89	(2,27%)

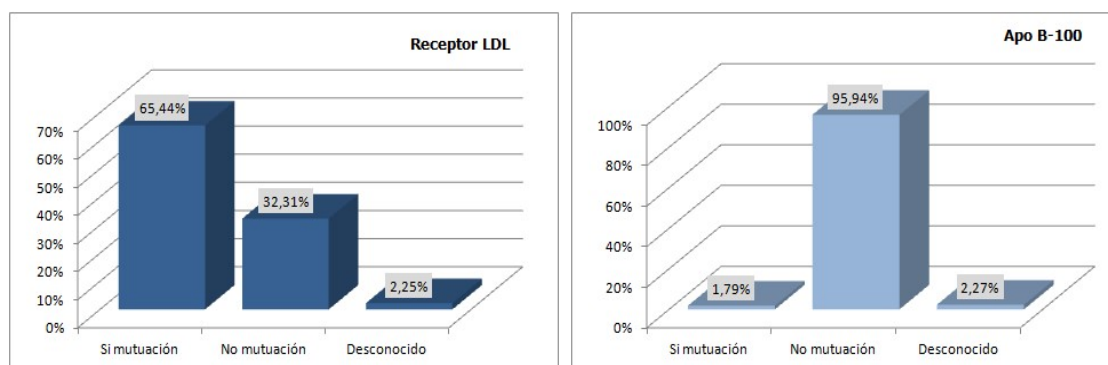


Gráfico 8. Histograma de frecuencias según la existencia de mutación en el receptor LDL y en el de la Apo B-100

6.2 ANÁLISIS DE LAS POSIBLES ASOCIACIONES ENTRE AF Y LOS FACTORES DE ESTUDIO

En este apartado se procede a mostrar los hallazgos encontrados en el análisis bivalente de las posibles asociaciones entre la realización de un determinado nivel de actividad física y los distintos factores de estudio. Dichas asociaciones se presentan agrupando los factores bajo los conceptos: enfermedad cardiovascular y enfermedad cardiaca coronaria, factores de riesgo cardiovascular, hábito tabáquico, otras patologías relacionadas, tratamiento hipolipemiente, exploración física, analítica de laboratorio y pruebas genéticas.

Las posibles asociaciones se han estudiado tanto para la actividad física tratada como variable cualitativa (nivel de actividad bajo, moderado y alto), como para el gasto energético asociado a la actividad física; es decir, cuantitativamente (METs-min/semana).

6.2.1. Asociación entre la AF y la ECVA/ECC

6.2.1.1 Enfermedad cardiovascular arterioesclerótica

Analizando la posible asociación entre el nivel de actividad física y la existencia o no de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, se observó que para todos los niveles de AF la frecuencia de ECVA era distinta, obteniéndose una prevalencia de sólo el 6,72% de ECVA en los individuos que realizaban un nivel de AF alto (ver Tabla 47).

Tabla 47. Asociación entre el nivel de actividad física y la prevalencia de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica

		Nivel de actividad física					
		Bajo		Moderado		Alto	
ECVA	No	1.084	(91,86%)	2.001	(88,54%)	444	(93,28%)
	Si	96	(8,14%)	259	(11,46%)	32	(6,72%)
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)

p-valor de test χ^2 - Pearson = **0,000** < 0,05

Posteriormente se analizó dicha asociación para cada uno de los tipos de suceso incluidos bajo el concepto de ECVA (ver Tabla 48), observándose que era significativa únicamente en el caso de enfermedad vascular periférica (p-valor: 0,034).

Tabla 48. Asociación entre el nivel de actividad física y los distintos sucesos de ECVA

ECVA		Nivel de actividad física						test χ^2 - Pearson
		Bajo		Moderado		Alto		p-valor
Angina de pecho	No	47	(48,96%)	112	(43,24%)	17	(53,13%)	0,418
	Si	49	(51,04%)	147	(56,76%)	15	(46,88%)	
	Total	96	(100,00%)	259	(100,00%)	32	(100,00%)	
IAM	No	52	(54,17%)	137	(52,90%)	11	(34,38%)	0,121
	Si	44	(45,83%)	122	(47,10%)	21	(65,63%)	
	Total	96	(100,00%)	259	(100,00%)	32	(100,00%)	
Angioplastia /stent coronario	No	52	(54,17%)	168	(64,86%)	16	(50,00%)	0,077
	Si	44	(45,83%)	91	(35,14%)	16	(50,00%)	
	Total	96	(100,00%)	259	(100,00%)	32	(100,00%)	
Op. Arterias coronarias	No	74	(77,08%)	185	(71,43%)	19	(59,38%)	0,151
	Si	22	(22,92%)	74	(28,57%)	13	(40,63%)	
	Total	96	(100,00%)	259	(100,00%)	32	(100,00%)	
EVAS	No	51	(94,44%)	109	(93,97%)	12	(85,71%)	0,470
	Si	3	(5,56%)	7	(6,03%)	2	(14,29%)	
	Total	54	(100,00%)	116	(100,00%)	14	(100,00%)	
Recambio valvular aórtico	No	50	(94,34%)	107	(95,54%)	13	(92,86%)	0,882
	Si	3	(5,66%)	5	(4,46%)	1	(7,14%)	
	Total	53	(100,00%)	112	(100,00%)	14	(100,00%)	
AIT	No	90	(93,75%)	241	(93,05%)	32	(100,00%)	0,306
	Si	6	(6,25%)	18	(6,95%)	0	(0,00%)	
	Total	96	(100,00%)	259	(100,00%)	32	(100,00%)	
Ictus	No	88	(91,67%)	243	(93,82%)	31	(96,88%)	0,554
	Si	8	(8,33%)	16	(6,18%)	1	(3,13%)	
	Total	96	(100,00%)	259	(100,00%)	32	(100,00%)	
Op. Arterias carotídeas	No	95	(98,96%)	253	(97,68%)	32	(100,00%)	0,526
	Si	1	(1,04%)	6	(2,32%)	0	(0,00%)	
	Total	96	(100,00%)	259	(100,00%)	32	(100,00%)	
Angioplastia /stent carotídeo	No	93	(96,88%)	253	(97,68%)	29	(90,63%)	0,094
	Si	3	(3,13%)	6	(2,32%)	3	(9,38%)	
	Total	96	(100,00%)	259	(100,00%)	32	(100,00%)	
EVP	No	81	(84,38%)	241	(93,05%)	30	(93,75%)	0,034*
	Si	15	(15,63%)	18	(6,95%)	2	(6,25%)	
	Total	96	(100,00%)	259	(100,00%)	32	(100,00%)	
Op. Arterias ext.Inf. aneurisma	No	94	(97,92%)	247	(95,37%)	32	(100,00%)	0,270
	Si	2	(2,08%)	12	(4,63%)	0	(0,00%)	
	Total	96	(100,00%)	259	(100,00%)	32	(100,00%)	

AIT: accidente isquémico transitorio; EVAS: enfermedad vascular aórtica significativa; EVP: enfermedad vascular periférica; IAM: infarto agudo de miocardio Op.: operación, ext.inf. aneurisma: arterias de las extremidades inferiores o aneurisma de la aorta.

Se analizó si la existencia de ECVA era diferente en función del gasto energético total (MET-min/semana) y del asociado a las diferentes intensidades de actividad física (caminar, moderada y vigorosa), y se observó que dicha asociación era significativa para la actividad de caminar y la actividad física moderada (ver Tabla 49). Señalar, que la desviación estándar de la media de AF correspondiente a la actividad de caminar no resume bien, en este caso, hacia dónde tienden los valores.

Tabla 49. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		ECVA		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.269,71 (936,62)	1.146,25 (963,55)	0,016*
	IC95%	[1.176,10 - 1.363,32]	[1.114,45 - 1.178,05]	
	Mediana	1.188	924	
AF Moderada	Media (DS)	62,74 (320,62)	124,15 (516,48)	0,022*
	IC95%	[30,70 - 94,78]	[107,10 - 141,19]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	133,13 (729,18)	216,42 (848,96)	0,061
	IC95%	[60,25 - 206,00]	[188,40 - 244,44]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.465,57 (1.374,59)	1.486,82 (1.598,17)	0,801
	IC95%	[1.328,19 - 1.602,95]	[1.434,08 - 1.539,57]	
	Mediana	1.386	1.040	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Teniendo en cuenta la clasificación de la ECVA en prematura o no (antes de los 55 años en hombres y de los 65 años en mujeres), se observó que el hecho de ser prematura no se asociaba de forma significativa a la práctica de actividad física (ver Tabla 50).

Tabla 50. Asociación entre el nivel de actividad física y la prevalencia de ECVA prematura

		Nivel de actividad física		
		Bajo	Moderado	Alto
ECVA prematura	No	21 (21,88%)	81 (31,27%)	6 (18,75%)
	Si	75 (78,13%)	178 (68,73%)	26 (81,25%)
	Total	96 (100,00%)	259 (100,00%)	32 (100,00%)

p-valor de test χ^2 - Pearson = 0,104 > 0,05

Sin embargo, cuando se analizó si la media de edad del primer episodio de ECVA era diferente según el nivel de actividad física practicado si se observó que la asociación era significativa (ver Tabla 51). Y, según el análisis post-hoc de Bonferoni la diferencia se encontraba entre los que realizan un nivel alto frente a los que realizan un nivel moderado o bajo de actividad física.

Tabla 51. Asociación entre el nivel de actividad física y la edad del primer suceso de ECVA

		Nivel de actividad física		
		Bajo	Moderado	Alto
Edad 1º suceso ECVA	Media (DS)	50,21 (12,94)	50,65 (12,24)	45,10 (11,74)
	Min	25,00	8,00	25,00
	Max	81,00	77,00	72,00
	IC95%	[47,59 - 52,83]	[49,14 - 52,15]	[40,79 - 49,40]

Test de Kruskal-Wallis, $P=0,040 < 0,05$

6.2.1.2 Enfermedad cardiaca coronaria (ECC)

En el análisis de la relación entre enfermedad cardiaca coronaria y el nivel de actividad física, se observó una asociación significativa (p -valor = 0,01) entre la prevalencia de ECC y el nivel de AF (ver Tabla 52), sin embargo la diferencia entre los porcentajes de prevalencia respecto a la existencia o no de ECC fue menor en el caso de los individuos que realizaban un nivel de actividad moderado.

Tabla 52. Asociación entre el nivel de actividad física y la prevalencia de enfermedad cardiaca coronaria

		Nivel de actividad física		
		Bajo	Moderado	Alto
ECC	No	1.101 (93,31%)	2.032 (89,91%)	445 (93,49%)
	Si	79 (6,69%)	228 (10,09%)	31 (6,51%)
	Total	1.180 (100,00%)	2.260 (100,00%)	476 (100,00%)

p -valor de test χ^2 - Pearson = **0,010** < 0,05

Teniendo en cuenta únicamente los casos de ECC, se analizó la distribución de cada uno de los sucesos según el nivel de actividad física, observándose que la única asociación significativa (p -valor: 0,037) se daba respecto a la angioplastia/stent

coronario (ver Tabla 53), observándose que los individuos que realizaban un nivel moderado de AF eran los que menos habían sido intervenidos de angioplastia/stent coronario.

Tabla 53. Asociación entre el nivel de actividad física y los distintos sucesos de ECC

ECC		Nivel de actividad física						test χ^2 - Pearson
		Bajo		Moderado		Alto		p-valor
Angina de pecho	No	30	(37,97%)	81	(35,53%)	16	(51,61%)	0,221
	Si	49	(62,03%)	147	(64,47%)	15	(48,39%)	
	Total	79	(100,00%)	228	(100,00%)	31	(100,00%)	
IAM	No	35	(44,30%)	106	(46,49%)	10	(32,26%)	0,326
	Si	44	(55,70%)	122	(53,51%)	21	(67,74%)	
	Total	79	(100,00%)	228	(100,00%)	31	(100,00%)	
Angioplastia /stent coronario	No	35	(44,30%)	137	(60,09%)	15	(48,39%)	0,037*
	Si	44	(55,70%)	91	(39,91%)	16	(51,61%)	
	Total	79	(100,00%)	228	(100,00%)	31	(100,00%)	
Op. Arterias coronarias	No	57	(72,15%)	154	(67,54%)	18	(58,06%)	0,361
	Si	22	(27,85%)	74	(32,46%)	13	(41,94%)	
	Total	79	(100,00%)	228	(100,00%)	31	(100,00%)	

Cuando se analizó la relación entre el gasto energético asociado a la AF como variable cuantitativa (MET-min/semana) y la ECC (ver Tabla 54), se observó el mismo comportamiento que en relación con la ECVA, mostrándose asociaciones significativas entre el gasto energético a las intensidades de caminar y moderada y la prevalencia de ECC; no así con la actividad vigorosa o con el gasto energético total. Sin embargo, se observó que mientras un menor gasto energético correspondiente a la AF moderada se asociaba a mayor prevalencia de enfermedad coronaria; al analizar la actividad de caminar, realizaban un mayor gasto energético los que si presentaban ECC.

Tabla 54. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de enfermedad cardíaca coronaria

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		ECC		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.305,08 (956,73)	1.144,60 (960,93)	0,003*
	IC95%	[1.202,72 - 1.407,44]	[1.113,10 - 1.176,10]	
	Mediana	1.386	924	
AF Moderada	Media (DS)	71,01 (342,01)	122,53 (513,14)	0,012*
	IC95%	[34,41 - 107,60]	[105,71 - 139,35]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	150,77 (778,23)	213,62 (843,51)	0,181
	IC95%	[67,51 - 234,03]	[185,97 - 241,26]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.526,86 (1.434,56)	1.480,74 (1.590,29)	0,607
	IC95%	[1.373,37 - 1.680,34]	[1.428,62 - 1.532,87]	
	Mediana	1.386	1.040	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Cuando se analizó si la relación entre el nivel de AF y la ECC se daba pero clasificando los casos según si la ECC era prematura, no se observó una asociación significativa entre el nivel de AF y el hecho de que la ECC fuese prematura (ver Tabla 55). Para todos los niveles de AF el porcentaje de casos prematuros fue superior al de los no prematuros.

Tabla 55. Asociación entre el nivel de actividad física y la prevalencia de ECC prematura

		Nivel de actividad física		
		Bajo	Moderado	Alto
ECC prematura	No	17 (21,52%)	67 (29,39%)	6 (19,35%)
	Si	62 (78,48%)	161 (70,61%)	25 (80,65%)
	Total	79 (100,00%)	228 (100,00%)	31 (100,00%)

p-valor de test χ^2 - Pearson = 0,249 > 0,05

Sin embargo, sí se halló una relación significativa ($p=0,042$) entre el nivel de AF y la media de edad del primer suceso de ECC (ver Tabla 56). Y, según el análisis post-hoc de Bonferroni, la diferencia se encontraba entre los que practicaban un nivel de AF alto,

que presentaron el primer suceso de forma más temprana, frente a un nivel moderado o bajo.

Tabla 56. Asociación entre el nivel de actividad física y la edad del primer suceso de ECC

		Nivel de actividad física		
		Bajo	Moderado	Alto
Edad 1º suceso ECC	Media (DS)	49,05 (11,79)	50,23 (11,67)	45,10 (11,74)
	Min	25,00	24,00	25,00
	Max	77,00	76,00	72,00
	IC95%	[46,41 - 51,69]	[48,71 - 51,75]	[40,79 - 49,40]

Test de Kruskal-Wallis, $P=0,042 < 0.05$

6.2.2. Asociación entre la AF y otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV)

Se estudió si el nivel de actividad física se asociaba con una diferente prevalencia de los tres factores de riesgo cardiovascular: sobrepeso/obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo II. El análisis reveló que dicha influencia era significativa respecto al sobrepeso/obesidad (p -valor=0,001) y la HTA (p -valor=0,000), pero no así respecto a la diabetes (ver Tabla 57). Así, cuanto mayor era el nivel de actividad física, menor era la prevalencia de sobrepeso y de HTA.

Sin embargo, cuando se analizaron las mismas relaciones según género, se observó que la significancia de las asociaciones se daba en los hombres (p -valor de 0,005 y 0,000 para el sobrepeso/obesidad y la HTA, respectivamente); y no así en las mujeres.

Tabla 57. Asociación entre el nivel de actividad física y los FRCV: sobrepeso/obesidad, hipertensión y diabetes

FRCV		Nivel de actividad física					
		Bajo		Moderado		Alto	
Sobrepeso /obesidad	No	1.007	(85,48%)	1.972	(87,26%)	439	(92,23%)
	Si	171	(14,52%)	288	(12,74%)	37	(7,77%)
	Total	1.178	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)

p -valor de test χ^2 - Pearson = **0,001** < 0,05

FRCV		Nivel de actividad física					
		Bajo		Moderado		Alto	
HTA	No	1.016	(86,10%)	1.936	(85,66%)	449	(94,33%)
	Si	164	(13,90%)	324	(14,34%)	27	(5,67%)
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)

p -valor de test χ^2 - Pearson = **0,000** < 0,05

FRCV		Nivel de actividad física					
		Bajo		Moderado		Alto	
Diabetes Mellitus II	No	1.129	(95,68%)	2.166	(95,84%)	464	(97,48%)
	Si	51	(4,32%)	94	(4,16%)	12	(2,52%)
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)

p -valor de test χ^2 - Pearson = 0,249 > 0,05

Cuando la asociación se estudio entre la AF, pero como gasto energético asociado a las diferentes intensidades de actividad, se observó una influencia significativa (p -

valor=0,025) entre el volumen total de actividad y el sobrepeso/obesidad (ver Tabla 58), y entre la actividad física moderada (p-valor=0,000) y vigorosa (p-valor=0,000) respecto a la HTA (ver Tabla 59). En cambio, no se halló ninguna asociación significativa entre los METs consumidos según intensidad de la AF, ni en los totales, y la frecuencia de diabetes mellitus tipo II (ver Tabla 60).

Tabla 58. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de sobrepeso/obesidad

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Sobrepeso/obesidad		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.107,63 (934,55)	1.166,30 (965,33)	0,230
	IC95%	[1.025,18 - 1.190,08]	[1.133,93 - 1.198,68]	
	Mediana	957	990	
AF Moderada	Media (DS)	88,91 (517,08)	122,38 (498,53)	0,176
	IC95%	[43,29 - 134,53]	[105,66 - 139,10]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	140,73 (751,24)	218,10 (849,93)	0,067
	IC95%	[74,45 - 207,00]	[189,60 - 246,61]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.337,27 (1.565,54)	1.506,79 (1.578,33)	0,025*
	IC95%	[1.199,15 - 1.475,38]	[1.453,86 - 1.559,72]	
	Mediana	1.039,5	1.039,5	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 59. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de hipertensión arterial

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		HTA		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.167,78 (931,44)	1.157,52 (966,16)	0,422
	IC95%	[1.087,06 - 1.248,49]	[1.125,03 - 1.190,01]	
	Mediana	1.040	957	
AF Moderada	Media (DS)	44,24 (319,14)	129,31 (522,12)	0,000*
	IC95%	[16,59 - 71,90]	[111,76 - 146,87]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	86,93 (644,22)	226,65 (862,52)	0,000*
	IC95%	[31,10 - 142,75]	[197,64 - 255,65]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.298,94 (1.305,09)	1.513,48 (1.613,00)	0,133
	IC95%	[1.185,85 - 1.412,04]	[1.459,24 - 1.567,72]	
	Mediana	1.040	1.040	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 60. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de diabetes tipo II

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Diabetes mellitus II		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.253,37 (999,32)	1.154,94 (959,90)	0,217
	IC95%	[1.095,32 - 1.411,42]	[1.124,24 - 1.185,64]	
	Mediana	1.097	990	
AF Moderada	Media (DS)	61,79 (300,40)	120,48 (507,48)	0,089
	IC95%	[14,28 - 109,31]	[104,25 - 136,71]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	123,33 (867,44)	211,83 (837,07)	0,077
	IC95%	[-13,86 - 260,53]	[185,05 - 238,60]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.438,49 (1.511,02)	1.487,25 (1.580,38)	0,725
	IC95%	[1.199,51 - 1.677,47]	[1.436,70 - 1.537,79]	
	Mediana	1.386	1.040	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Finalmente se estudió la posible asociación entre el nivel de actividad física en relación a la edad que tenían los sujetos cuando les fue diagnosticado el factor de riesgo. No se observó ninguna diferencia entre el nivel de actividad física y la edad de diagnóstico del sobrepeso/obesidad (ver Tabla 61).

Tabla 61. Asociación entre el nivel de actividad física y la edad a la que los sujetos fueron diagnosticados de sobrepeso/obesidad

		Nivel de actividad física		
		Bajo	Moderado	Alto
Edad sobrepeso/obesidad	Media (DS)	37,63 (14,55)	38,50 (15,35)	33,68 (13,29)
	Min	5,00	1,00	9,00
	Max	77,00	77,00	69,00
	IC95%	[35,44 - 39,83]	[36,72 - 40,28]	[29,25 - 38,11]

Test de Kruskal-Wallis, P=0,117>0.05

En cuanto a la HTA (ver Tabla 62), sí se observaron diferencias significativas (P=0,000), y el análisis post-hoc de Bonferoni indicó que las diferencias entre el nivel de AF y la media de edad de diagnóstico se hallaban entre los que realizaban un nivel alto respecto a un nivel moderado, mostrándose una media de edad de diagnóstico menor;

sin embargo el nivel bajo de AF estaría entre los dos, sin ser suficientemente diferente del nivel alto ni del moderado.

Tabla 62. Asociación entre el nivel de actividad física y la edad a la que los sujetos fueron diagnosticados de hipertensión arterial

		Nivel de actividad física		
		Bajo	Moderado	Alto
Edad HTA	Media (DS)	50,16 (13,81)	54,46 (11,67)	46,93 (10,63)
	Min	20,00	18,00	20,00
	Max	78,00	85,00	70,00
	IC95%	[48,03 - 52,29]	[53,19 - 55,74]	[42,72 - 51,13]

Test de Kruskal-Wallis, $P=0,000 < 0.05$

El nivel de actividad física también se asoció significativamente con la edad media de diagnóstico de diabetes mellitus II ($p=0,030$), y el análisis post-oc mostró que las diferencias se hallaban entre el nivel alto frente a moderado, hallándose que los sujetos que realizaban un nivel bajo de AF presentaban una edad media de diagnóstico que se situaba entre ambos y sin presentar por tanto diferencia frente a nivel alto y moderado (ver Tabla 63).

Tabla 63. Asociación entre el nivel de actividad física y la edad a la que los sujetos fueron diagnosticados de diabetes mellitus tipo II

		Nivel de actividad física		
		Bajo	Moderado	Alto
Edad diabetes mellitus II	Media (DS)	49,73 (14,99)	54,80 (13,16)	42,25 (19,71)
	Min	14,00	13,00	4,00
	Max	75,00	85,00	68,00
	IC95%	[45,51 - 53,94]	[52,10 - 57,49]	[29,73 - 54,77]

Test de Kruskal-Wallis, $P=0,030 < 0.05$

6.2.3. Asociación entre la AF y el hábito tabáquico

Dentro de los hábitos de salud y al igual que la actividad física, el consumo de tabaco se considera un factor de riesgo cardiovascular modificable. Así, se estudió la posible asociación entre estos dos factores. Sin embargo, el análisis entre ellos no mostró ninguna asociación significativa, no observándose relación entre el nivel de AF, ni tampoco entre el gasto energético asociado a la AF, frente al hecho de no haber fumado nunca, ser exfumador (más de 6 meses) o continuar fumando (ver Tabla 64 y Tabla 65).

Tabla 64. Asociación entre el nivel de actividad física y hábito tabáquico

		Nivel de actividad física					
		Bajo		Moderado		Alto	
Hábito tabáquico	Nunca	634	(53,73%)	1.178	(52,12%)	247	(51,89%)
	Exfumador	224	(18,98%)	485	(21,46%)	97	(20,38%)
	Si fuma	322	(27,29%)	597	(26,42%)	132	(27,73%)
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)

p-valor de test χ^2 - Pearson = 0,536 > 0,05

Tabla 65. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y el hábito tabáquico

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Hábito tabáquico			p-valor
		Nunca	Exfumador	Fumador	
AF Caminar	Media (DS)	1.121,51 (918,53)	1.243,05 (983,24)	1.165,94 (1.021,77)	0.101
	IC95%	[1.081,82 - 1.161,21]	[1.175,07 - 1.311,03]	[1.104,10 - 1.227,79]	
	Mediana	924	1.039,5	924	
AF Moderada	Media (DS)	120,59 (494,25)	107,72 (490,90)	121,10 (521,22)	0.805
	IC95%	[99,23 - 141,95]	[73,78 - 141,66]	[89,56 - 152,65]	
	Mediana	0	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	227,97 (892,02)	180,89 (769,02)	190,37 (777,69)	0.321
	IC95%	[189,42 - 266,53]	[127,72 - 234,06]	[143,30 - 237,44]	
	Mediana	0	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.470,08 (1.608,16)	1.531,66 (1.525,99)	1.477,42 (1.555,73)	0.633
	IC95%	[1.400,58 - 1.539,58]	[1.426,15 - 1.637,17]	[1.383,25 - 1.571,58]	
	Mediana	1.039,5	1.353	1.039,5	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor < 0,05

6.2.4. Asociación entre la AF y otras patologías relacionadas

En el análisis sobre la posible influencia del nivel de actividad física con la prevalencia de otras patologías relacionadas (ver Tabla 66) se encontró que las diferencias entre la frecuencia de depresión según el nivel de actividad física eran significativas (p -valor=0,0078), observándose menor prevalencia a mayor nivel de AF.

Tabla 66. Asociación entre el nivel de actividad física y otras patologías relacionadas

Patologías relacionadas		Nivel de actividad física						test χ^2 -Pearson
		Bajo		Moderado		Alto		p-valor
Arritmia	No	1.146	(97,12%)	2.218	(98,14%)	468	(98,32%)	0,110
	Si	34	(2,88%)	42	(1,86%)	8	(1,68%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	
Insuficiencia cardiaca	No	1.166	(98,81%)	2.238	(99,03%)	472	(99,16%)	0,129
	Si	14	(1,19%)	22	(0,97%)	4	(0,84%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	
Enf. Valvular cardiaca	No	1.169	(99,07%)	2.236	(98,94%)	475	(99,79%)	0,209
	Si	11	(0,93%)	24	(1,06%)	1	(0,21%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	
Cáncer	No	1.142	(96,78%)	2.203	(97,48%)	468	(98,32%)	0,184
	Si	38	(3,22%)	57	(2,52%)	8	(1,68%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	
Hepatopatía crónica	No	1.168	(98,98%)	2.249	(99,51%)	473	(99,37%)	0,191
	Si	12	(1,02%)	11	(0,49%)	3	(0,63%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	
Enf. Inflamatoria intestinal	No	1.177	(99,75%)	2.250	(99,56%)	475	(99,79%)	0,576
	Si	3	(0,25%)	10	(0,44%)	1	(0,21%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	
IRC o sd. nefrótico	No	1.169	(99,07%)	2.251	(99,60%)	472	(99,16%)	0,034
	Si	11	(0,93%)	9	(0,40%)	4	(0,84%)	
	Total	1.169	(99,07%)	2.251	(99,60%)	472	(99,16%)	
Hipotiroidismo	No	1.143	(96,86%)	2.173	(96,15%)	462	(97,06%)	0,427
	Si	37	(3,14%)	87	(3,85%)	14	(2,94%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	
Hipertiroidismo	No	1.174	(99,49%)	2.243	(99,25%)	476	(100,00%)	0,136
	Si	6	(0,51%)	17	(0,75%)	0	(0,00%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	
Alzheimer	No	1.179	(99,92%)	2.257	(99,87%)	476	(100,00%)	0,695
	Si	1	(0,08%)	3	(0,13%)	0	(0,00%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	
Enf. Psiquiátrica (depresión)	No	1.107	(93,81%)	2.158	(95,49%)	463	(97,27%)	0,007
	Si	73	(6,19%)	102	(4,51%)	13	(2,73%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	

No se encontró asociación significativa entre el nivel de AF y el resto de patologías relacionadas; es decir, la prevalencia de las distintas patologías asociadas no mostró ser distinta en según el nivel de actividad física.

Cuando dicha relación se analizó respecto a la AF de forma cuantitativa, se observó que la actividad física de caminar se asociaba significativamente con la prevalencia de hepatopatía crónica (p-valor=0,038) y de depresión (p-valor=0,014); observándose un menor gasto energético asociado a caminar en los sujetos con hepatopatía crónica y en los que tenían depresión. En relación a la actividad física moderada, se asoció a la frecuencia de cáncer (p-valor=0,045) y de depresión (p-valor=0,021), siendo éstas menores cuanto mayor era el gasto energético asociado a esta intensidad de actividad.

Además, se observó que la actividad física vigorosa se asociaba a una menor frecuencia de depresión (p-valor=0,019). Y, finalmente, la actividad física total se asociaba con la frecuencia de hepatopatía crónica (p-valor=0,045) y de depresión (p-valor=0,001) (ver Tabla 67 a Tabla 76).

Tabla 67. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de arritmia

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Arritmia		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.063,07 (1.012,80)	1.160,54 (960,39)	0,167
	IC95%	[843,28 - 1.282,86]	[1.130,13 - 1.190,96]	
	Mediana	693	990	
AF Moderada	Media (DS)	46,67 (269,86)	119,65 (504,64)	0,060
	IC95%	[-11,90 - 105,23]	[103,66 - 135,63]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	248,57 (1.366,53)	207,31 (823,06)	0,069
	IC95%	[-47,98 - 545,13]	[181,24 - 233,37]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.358,31 (1.943,79)	1.487,50 (1.568,54)	0,068
	IC95%	[936,48 - 1.780,14]	[1.437,82 - 1.537,17]	
	Mediana	693	1.039,5	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 68. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de insuficiencia cardiaca

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Insuficiencia cardiaca		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.107,56 (983,19)	1.158,98 (961,40)	0,780
	IC95%	[793,12 - 1.422,00]	[1.128,70 - 1.189,25]	
	Mediana	1.040	990	
AF Moderada	Media (DS)	93,00 (405,34)	118,34 (501,78)	0,643
	IC95%	[-36,63 - 222,63]	[102,54 - 134,14]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	330,00 (1.645,53)	206,93 (826,06)	0,656
	IC95%	[-196,26 - 856,26]	[180,92 - 232,95]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.530,56 (2.311,20)	1.484,25 (1.568,41)	0,495
	IC95%	[791,40 - 2.269,72]	[1.434,86 - 1.533,64]	
	Mediana	1.040	1.040	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 69. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de enfermedad valvular cardiaca

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Enfermedad valvular cardiaca		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.193,96 (961,92)	1.158,12 (961,62)	0,685
	IC95%	[868,49 - 1.519,43]	[1.127,86 - 1.188,39]	
	Mediana	1.113,75	990	
AF Moderada	Media (DS)	---	119,18 (503,04)	--
	IC95%	---	[103,34 - 135,01]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	---	210,12 (841,81)	--
	IC95%	---	[183,63 - 236,62]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.193,96 (961,92)	1.487,42 (1.581,75)	0,601
	IC95%	[868,49 - 1.519,43]	[1.437,64 - 1.537,21]	
	Mediana	1.113,75	1.039,5	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 70. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de cáncer

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Cáncer		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.013,71 (856,82)	1.162,36 (963,98)	0,212
	IC95%	[846,25 - 1.181,17]	[1.131,76 - 1.192,97]	
	Mediana	743	990	
AF Moderada	Media (DS)	57,48 (374,63)	119,72 (503,76)	0,045*
	IC95%	[-15,74 - 130,69]	[103,72 - 135,71]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	125,83 (641,04)	210,42 (842,81)	0,052
	IC95%	[0,54 - 251,11]	[183,66 - 237,18]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.197,01 (1.270,97)	1.492,50 (1.584,20)	0,051
	IC95%	[948,61 - 1.445,41]	[1.442,20 - 1.542,80]	
	Mediana	891	1.040	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 71. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de hepatopatía crónica

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Hepatopatía crónica		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	910,04 (1.078,74)	1.160,11 (960,62)	0,038*
	IC95%	[474,33 - 1.345,75]	[1.129,92 - 1.190,31]	
	Mediana	644	990	
AF Moderada	Media (DS)	23,08 (96,12)	118,71 (502,41)	0,670
	IC95%	[-15,74 - 61,90]	[102,92 - 134,51]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	64,62 (284,44)	209,15 (840,57)	0,678
	IC95%	[-50,27 - 179,50]	[182,73 - 235,57]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	997,73 (1.082,71)	1.487,98 (1.579,71)	0,045*
	IC95%	[560,41 - 1.435,05]	[1.438,32 - 1.537,64]	
	Mediana	693	1.040	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 72. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Enfermedad inflamatoria intestinal		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.296,43 (782,58)	1.157,96 (962,14)	0,295
	IC95%	[844,58 - 1.748,27]	[1.127,76 - 1.188,16]	
	Mediana	1.287	990	
AF Moderada	Media (DS)	120,00 (449,00)	118,07 (501,08)	0,782
	IC95%	[-139,24 - 379,24]	[102,35 - 133,80]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	102,86 (384,86)	208,57 (839,35)	0,740
	IC95%	[-119,35 - 325,07]	[182,23 - 234,91]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.519,29 (1.162,21)	1.484,60 (1.578,74)	0,483
	IC95%	[848,25 - 2.190,33]	[1.435,05 - 1.534,15]	
	Mediana	1.287	1.040	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 73. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Insuficiencia renal crónica o sd. nefrótico		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.172,19 (1.221,42)	1.158,37 (959,88)	0,477
	IC95%	[656,43 - 1.687,95]	[1.128,20 - 1.188,53]	
	Mediana	693	990	
AF Moderada	Media (DS)	98,33 (441,02)	118,20 (501,25)	0,812
	IC95%	[-87,89 - 284,56]	[102,45 - 133,95]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	620,00 (2.240,16)	205,65 (822,28)	0,916
	IC95%	[-325,93 - 1.565,93]	[179,81 - 231,49]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.890,52 (2.979,05)	1.482,22 (1.565,20)	0,428
	IC95%	[632,58 - 3.148,46]	[1.433,03 - 1.531,41]	
	Mediana	693	1.040	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 74. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de hipotiroidismo

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Hipotiroidismo		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.238,93 (977,93)	1.155,51 (960,91)	0,239
	IC95%	[1.074,32 - 1.403,55]	[1.124,86 - 1.186,16]	
	Mediana	1.040	990	
AF Moderada	Media (DS)	59,86 (268,86)	120,21 (507,22)	0,303
	IC95%	[14,60 - 105,11]	[104,03 - 136,39]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	86,96 (345,48)	212,62 (850,47)	0,282
	IC95%	[28,80 - 145,11]	[185,49 - 239,75]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.385,75 (1.077,00)	1.488,34 (1.592,63)	0,482
	IC95%	[1.204,45 - 1.567,04]	[1.437,54 - 1.539,14]	
	Mediana	1.244	1.040	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 75. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de hipertiroidismo

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Hipertiroidismo		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.112,67 (726,08)	1.158,72 (962,79)	0,824
	IC95%	[798,69 - 1.426,66]	[1.128,47 - 1.188,98]	
	Mediana	1.155	990	
AF Moderada	Media (DS)	--	118,78 (502,25)	--
	IC95%	--	[103,00 - 134,56]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	--	209,42 (840,49)	--
	IC95%	--	[183,01 - 235,83]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.112,67 (726,08)	1.486,92 (1.580,79)	0,507
	IC95%	[798,69 - 1.426,66]	[1.437,25 - 1.536,59]	
	Mediana	1.155	1.039,5	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 76. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de enfermedad psiquiátrica (depresión)

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Enfermedad psiquiátrica (depresión)		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.022,56 (927,31)	1.165,31 (962,81)	0,014*
	IC95%	[889,14 - 1.155,98]	[1.134,39 - 1.196,22]	
	Mediana	693	990	
AF Moderada	Media (DS)	62,77 (361,25)	120,87 (506,75)	0,021*
	IC95%	[10,79 - 114,74]	[104,60 - 137,14]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	79,36 (391,71)	214,69 (854,04)	0,019*
	IC95%	[23,00 - 135,72]	[187,26 - 242,11]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.164,69 (1.225,49)	1.500,86 (1.591,45)	0,001*
	IC95%	[988,37 - 1.341,01]	[1.449,76 - 1.551,97]	
	Mediana	693	1.040	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

6.2.5. Asociación entre la AF y el tratamiento hipolipemiante

Teniendo en cuenta que la actividad física puede incidir en la lipemia, e indirectamente en la prescripción médica del tratamiento hipolipemiante, se analizó su posible asociación (ver Tabla 77). El análisis mostró que la influencia del nivel de AF sobre el hecho de recibir tratamiento farmacológico hipolipemiante era significativa (p-valor=0,000), observándose que presentaban un nivel de actividad física moderado.

Tabla 77. Asociación entre el nivel de actividad física y la frecuencia de tratamiento hipolipemiante

		Nivel de actividad física					
		Bajo		Moderado		Alto	
Tto. hipolipemiante	No	483	(40,93%)	778	(34,42%)	200	(42,11%)
	Si	697	(59,07%)	1.482	(65,58%)	275	(57,89%)
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	475	(100,00%)

p-valor de test χ^2 - Pearson = **0,000**<0,05

Analizando el gasto energético asociado a la AF, se observó que, independientemente de la intensidad, los individuos que no recibían tratamiento hipolipemiante realizaban un gasto energético (MET-min/semana) mayor. Sin embargo, el gasto total no presentó una asociación significativa (ver Tabla 78)

Tabla 78. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la frecuencia de tratamiento hipolipemiante

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Tratamiento hipolipemiante		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.125,30 (922,12)	1.123,71 (993,51)	0.003*
	IC95%	[1.069,65 - 1.180,95]	[1.042,68 - 1.204,73]	
	Mediana	990	742,5	
AF Moderada	Media (DS)	123,35 (507,74)	161,00 (576,35)	0.028*
	IC95%	[92,70 - 153,99]	[114,00 - 208,00]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	190,16 (769,79)	313,45 (1.010,73)	0.015*
	IC95%	[143,70 - 236,62]	[231,02 - 395,88]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.438,81 (1.485,40)	1.598,16 (1.784,45)	0.084
	IC95%	[1.349,16 - 1.528,46]	[1.452,63 - 1.743,68]	
	Mediana	1039,5	1039,5	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Dado que el tratamiento farmacológico más utilizado eran las estatinas, se analizó si la frecuencia de individuos que tomaba estatinas era diferente según el nivel de actividad física practicada, observándose que dicha asociación era significativa (p-valor=0,000) (ver Tabla 79)

Tabla 79. Asociación entre el nivel de actividad física y la toma de estatinas

		Nivel de actividad física					
		Bajo		Moderado		Alto	
Estatinas	No	517	(43,81%)	857	(38,00%)	219	(46,20%)
	Si	663	(56,19%)	1.398	(62,00%)	255	(53,80%)
	Total	1.180	(100,00%)	2.255	(100,00%)	474	(100,00%)

p-valor de test χ^2 - Pearson = **0,000**<0,05

Analizando la AF cuantitativamente (MET-min/semana) se observó que la influencia de la actividad física sobre el hecho de tomar estatinas se daba para todos los niveles de

intensidad de la actividad. Sin embargo, el gasto energético total no presentó una asociación significativa (ver Tabla 80).

Tabla 80. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la toma de estatinas

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Estatinas		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.127,57 (930,90)	1.120,49 (973,11)	0.003*
	IC95%	[1.069,27 - 1.185,86]	[1.045,83 - 1.195,15]	
	Mediana	990	792	
AF Moderada	Media (DS)	115,44 (482,44)	168,55 (600,29)	0.003*
	IC95%	[85,23 - 145,65]	[122,49 - 214,61]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	190,84 (784,57)	298,32 (969,38)	0.002*
	IC95%	[141,70 - 239,97]	[223,95 - 372,70]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.433,84 (1.483,20)	1.587,36 (1.755,65)	0.164
	IC95%	[1.340,96 - 1.526,72]	[1.452,66 - 1.722,06]	
	Mediana	1040	1040	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Dichas asociaciones no se pudieron demostrar en relación a la dosis (ver Tabla 81 y Tabla 82).

Tabla 81. Asociación entre el nivel de actividad física y la dosis de estatinas

		Nivel de actividad física					
		Bajo		Moderado		Alto	
Dosis estatinas	Baja	45	(6,79%)	74	(5,29%)	12	(4,71%)
	Moderada	352	(53,09%)	708	(50,64%)	120	(47,06%)
	Alta	266	(40,12%)	616	(44,06%)	123	(48,24%)
	Total	663	(100,00%)	1.398	(100,00%)	255	(100,00%)

p-valor de test χ^2 - Pearson = 0,148 > 0,05

Tabla 82. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la dosis de estatinas

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Dosis de estatinas			p-valor
		Baja	Moderada	Alta	
AF Caminar	Media (DS)	1.016,83 (834,90)	1.154,71 (929,05)	1.242,64 (1.005,83)	0.062
	IC95%	[872,51 - 1.161,14]	[1.101,65 - 1.207,77]	[1.180,38 - 1.304,90]	
	Mediana	891	990	1039,5	
AF Moderada	Media (DS)	69,62 (385,25)	89,64 (427,23)	125,49 (529,30)	0.109
	IC95%	[3,03 - 136,21]	[65,24 - 114,05]	[92,73 - 158,26]	
	Mediana	0	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	195,11 (1.169,27)	153,93 (670,13)	206,97 (880,92)	0.117
	IC95%	[-7,00 - 397,22]	[115,66 - 192,21]	[152,44 - 261,49]	
	Mediana	0	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.281,56 (1.749,08)	1.398,29 (1.369,32)	1.575,10 (1.640,64)	0.051
	IC95%	[979,23 - 1.583,89]	[1.320,08 - 1.476,50]	[1.473,54 - 1.676,65]	
	Mediana	924	1155	1155	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Finalmente, para todos aquellos otros tratamientos hipolipemiantes en que el subgrupo de comparación disponía de suficientes individuos, también se realizó el análisis sobre la posible asociación entre la actividad física y el hecho de recibir tratamiento. Así, por un lado se observó que para todos los niveles de AF, la frecuencia de los individuos que tomaban no tomaban ezetrol o tratamiento combinado era aproximadamente un 50% superior respecto a los que sí estaban bajo tratamiento (p-valor de 0,014 y 0,019, respectivamente) (ver Tabla 83).

Tabla 83. Asociación entre el nivel de actividad física y la prescripción de otros tratamientos hipolipemiantes

Otros tratamientos hipolipemiantes		Nivel de actividad física						test χ^2 -Pearson
		Bajo		Moderado		Alto		p-valor
Resinas	No	1.154	(97,80%)	2.186	(96,73%)	459	(96,43%)	0,157
	Si	26	(2,20%)	74	(3,27%)	17	(3,57%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	
Fenofibrato	No	1170	(99,15%)	2238	(99,03%)	472	(99,16%)	0,917
	Si	10	(0,85%)	22	(0,97%)	4	(0,84%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	
Ezetimiva/ simvastatina	No	507	(98,83%)	891	(96,95%)	199	(96,60%)	0,063
	Si	6	(1,17%)	28	(3,05%)	7	(3,40%)	
	Total	513	(100,00%)	919	(100,00%)	206	(100,00%)	
Ezetrol	No	930	(78,81%)	1688	(74,69%)	373	(78,36%)	0,014*
	Si	250	(21,19%)	572	(25,31%)	103	(21,64%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	
Tto.fco. hipolipemiante combinado	No	921	(78,05%)	1669	(73,85%)	366	(76,89%)	0,019*
	Si	259	(21,95%)	591	(26,15%)	110	(23,11%)	
	Total	1.180	(100,00%)	2.260	(100,00%)	476	(100,00%)	

Cuando el análisis se hizo respecto al consumo energético asociado a la AF, se observó que caminar y la AF total se asociaban significativamente con el hecho de recibir tratamiento hipolipemiante combinado; y la AF moderada, vigorosa y total con el tomar resinas (ver Tabla 84 a Tabla 86), implicando más gasto en el grupo bajo tratamiento.

Tabla 84. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la toma de resinas

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Resinas		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.200,65 (941,90)	1.123,32 (948,07)	0,243
	IC95%	[848,94 - 1.552,36]	[1.076,93 - 1.169,71]	
	Mediana	1015	924	
AF Moderada	Media (DS)	188,67 (496,88)	135,72 (533,94)	0,002*
	IC95%	[122,94 - 374,20]	[109,59 - 161,84]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	292,00 (882,20)	232,76 (864,51)	0,002*
	IC95%	[176,08 - 621,42]	[190,46 - 275,06]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.681,32 (1.634,97)	1.491,79 (1.598,68)	0,010*
	IC95%	[1.070,81 - 2.291,82]	[1.413,57 - 1.570,02]	
	Mediana	1.097,25	1.039,5	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 85. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la toma de fenofibrato

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Fenofibrato		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.229,68 (813,75)	1.123,50 (949,33)	0,310
	IC95%	[837,47 - 1.621,90]	[1.077,21 - 1.169,79]	
	Mediana	1188	924	
AF Moderada	Media (DS)	--	138,29 (536,11)	0,161
	IC95%	--	[112,15 - 164,44]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	--	236,59 (869,29)	0,162
	IC95%	--	[194,20 - 278,98]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.229,68 (813,75)	1.498,39 (1.605,86)	0,632
	IC95%	[837,47 - 1.621,90]	[1.420,08 - 1.576,69]	
	Mediana	1188	1039,5	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 86. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prescripción de tratamiento hipolipemiante combinado

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Tto. hipolipemiante combinado		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.156,47 (952,95)	1.112,71 (945,86)	0,002*
	IC95%	[1.068,18 - 1.244,75]	[1.058,84 - 1.166,57]	
	Mediana	990	924	
AF Moderada	Media (DS)	119,20 (475,22)	143,32 (553,63)	0,322
	IC95%	[75,17 - 163,23]	[111,79 - 174,85]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	165,42 (594,13)	259,78 (946,08)	0,278
	IC95%	[110,38 - 220,46]	[205,91 - 313,66]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.441,09 (1.376,32)	1.515,81 (1.675,84)	0,012*
	IC95%	[1.313,58 - 1.568,60]	[1.420,37 - 1.611,24]	
	Mediana	1.171,5	1.039,5	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

6.2.6. Asociación entre la AF y las variables de exploración física

Se analizó si el nivel de AF se relacionaba con los parámetros antropométricos de exploración física (índice de masa corporal, perímetro de cadera y de cintura), no pudiéndose demostrar una asociación significativa.

Sin embargo, si se observó una asociación entre el nivel de actividad física y la frecuencia cardíaca (p-valor=0,000), la presión arterial diastólica (p-valor=0,003) y la presión arterial sistólica (p-valor=0,002). En los tres casos, según el análisis post-hoc de Bonferoni, las diferencias en las medias se hallan entre los que practican un nivel de actividad física alto frente a los que realizan un nivel moderado o bajo de AF (ver Tabla 87).

Así, los sujetos que presentaban un nivel de AF alto -actividad de intensidad vigorosa un mínimo de 3 días/semana alcanzando un gasto energético total ≥ 1.500 MET-minutos/semana o una combinación de intensidades un mínimo de 5 días/semana alcanzando un consumo total ≥ 3.000 MET-minutos/semana- tenían una FC y una presión arterial sistólica y diastólica inferiores a los que realizaban un nivel moderado o bajo de actividad.

Tabla 87. Asociación entre el nivel de actividad física y las variables de exploración física: medidas antropométricas, frecuencia cardiaca y presión arterial

		Nivel de actividad física			p-valor
		Bajo	Moderado	Alto	
IMC	Media (DS)	27,06 (5,10)	26,92 (4,73)	26,15 (4,13)	0,194
	Min	16,63	16,00	16,65	
	Max	52,45	47,67	38,42	
	IC95%	[26,62 - 27,50]	[26,64 - 27,20]	[25,57 - 26,74]	
Perímetro de cadera (cm)	Media (DS)	101,65 (10,59)	101,55 (11,07)	100,18 (10,00)	0,208
	Min	66,00	57,00	64,00	
	Max	140,00	188,00	131,00	
	IC95%	[100,75 - 102,56]	[100,89 - 102,20]	[98,75 - 101,60]	
Perímetro de cintura (cm)	Media (DS)	89,75 (36,07)	88,05 (14,37)	87,35 (12,45)	0,666
	Min	51,00	45,00	59,00	
	Max	836,00	140,00	120,00	
	IC95%	[86,66 - 92,83]	[87,20 - 88,90]	[85,58 - 89,13]	
FC	Media (DS)	72,43 (10,77)	70,90 (10,24)	68,07 (11,35)	0,000*
	Min	20,00	40,00	44,00	
	Max	120,00	139,00	125,00	
	IC95%	[71,51 - 73,35]	[70,29 - 71,50]	[66,46 - 69,69]	
PAD	Media (DS)	76,80 (11,01)	76,98 (10,60)	74,11 (10,09)	0,003*
	Min	47,50	50,00	43,50	
	Max	109,50	129,50	102,50	
	IC95%	[75,85 - 77,74]	[76,35 - 77,61]	[72,68 - 75,55]	
PAS	Media (DS)	128,73 (20,19)	130,43 (20,68)	125,56 (15,99)	0,002*
	Min	80,00	80,00	88,00	
	Max	196,00	205,50	184,00	
	IC95%	[127,00 - 130,46]	[129,20 - 131,66]	[123,28 - 127,83]	

Test H de Kruskal-Wallis, *p-valor<0,05

FC: frecuencia cardiaca, IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica

Para analizar la relación con el gasto energético asociado a la AF y en función de la intensidad, se utilizó la prueba de correlación de Spearman. Así, se pudo apreciar una relación lineal inversa débil pero significativa entre la AF moderada o vigorosa y el índice de masa corporal, así como también respecto al perímetro de cadera. También se observó una relación lineal inversa débil pero significativa entre la actividad física, independientemente de la intensidad de la misma, y la frecuencia cardiaca. Y en el caso de la actividad física moderada y vigorosa, también se observó una relación lineal

inversa débil pero significativa con la presión arterial, tanto sistólica como diastólica (ver Tabla 88).

Tabla 88. Correlación entre el gasto energético asociado a la AF y las de exploración física: medidas antropométricas, frecuencia cardíaca y presión arterial

Actividad física (MET-min/semana)	IMC	Cadera	Cintura	FC	PAD	PAS
AF Caminar	0,016	-0,009	0,003	-0,057**	0,021	0,041
AF Moderada	-0,080**	-0,050*	-0,028	-0,089**	-0,081**	-0,074**
AF Vigorosa	-0,081**	-0,050*	-0,030	-0,088**	-0,080**	-0,073**
AF Total	-0,013	-0,024	-0,009	-0,093**	-0,021	-0,001

Correlación de Spearman: * La correlación es significativa al nivel 0,05, **La correlación es significativa al nivel 0,01

FC: frecuencia cardíaca, IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica

Finalmente, también se estudió la influencia de la actividad física sobre la existencia de depósito graso en córnea y tendones (ver Tabla 89). Así, para todos los niveles de AF, el porcentaje de individuos sin arco corneal fue aproximadamente un 50% más alto que el de los que sí presentaban el depósito graso; siendo dichas diferencias mayores en el grupo de individuos que tenían un nivel de actividad física alto. En el caso de los xantomas tendinosos, la diferencia de prevalencias osciló alrededor de un 80%, observándose la mayor diferencia en los individuos que tenían un nivel de actividad física bajo (p-valor: 0,001).

Tabla 89. Asociación entre el nivel de actividad física y los depósitos grasos en córnea y tendones

Depósito graso	Nivel de actividad física						test χ^2 - Pearson
	Bajo		Moderado		Alto		p-valor
Arco corneal	No	911 (77,20%)	1.657 (73,32%)	371 (77,94%)			0,013*
	Si	269 (22,80%)	603 (26,68%)	105 (22,06%)			
	Total	1.180 (100,00%)	2.260 (100,00%)	476 (100,00%)			
Xantomas tendinosos	No	1.103 (93,47%)	2.022 (89,51%)	434 (91,18%)			0,001*
	Si	77 (6,53%)	237 (10,49%)	42 (8,82%)			
	Total	1.180 (100,00%)	2.259 (100,00%)	476 (100,00%)			

Cuando se analizó la posible asociación con el gasto energético según la intensidad de la actividad física, se observaron diferencias significativas entre los MET-min/semana según si los sujetos tenían arco corneal o no, para todas las intensidades de AF, no así para la actividad física total (ver Tabla 90). En el caso de los xantomas tendinosos la asociación con la AF fue significativa para todos gastos energéticos asociados a las diferentes intensidades de AF (ver Tabla 91).

Tabla 90. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de arco corneal

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Arco corneal		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.269,02 (1.011,76)	1.121,66 (941,67)	0.000*
	IC95%	[1.205,50 - 1.332,54]	[1.087,59 - 1.155,72]	
	Mediana	1.039,5	924	
AF Moderada	Media (DS)	74,94 (397,88)	132,46 (530,05)	0.000*
	IC95%	[49,96 - 99,92]	[113,29 - 151,64]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	135,44 (728,32)	232,46 (870,53)	0.000*
	IC95%	[89,71 - 181,16]	[200,97 - 263,95]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.479,40 (1.466,45)	1.486,58 (1.613,02)	0.055
	IC95%	[1.387,33 - 1.571,47]	[1.428,23 - 1.544,93]	
	Mediana	1.188	1.039,5	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 91. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la prevalencia de xantomas tendinosos

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Xantomas tendinosos		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.389,62 (1.056,40)	1.135,31 (948,70)	0.000*
	IC95%	[1.279,50 - 1.499,73]	[1.104,13 - 1.166,49]	
	Mediana	1.386	924	
AF Moderada	Media (DS)	78,71 (427,81)	122,05 (507,53)	0.030*
	IC95%	[34,12 - 123,30]	[105,37 - 138,73]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	152,58 (678,15)	213,81 (852,51)	0.036*
	IC95%	[81,90 - 223,27]	[185,80 - 241,83]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.620,91 (1.415,01)	1.471,17 (1.592,42)	0.000*
	IC95%	[1.473,42 - 1.768,40]	[1.418,84 - 1.523,51]	
	Mediana	1.386	1.039,5	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

6.2.7. Asociación entre la AF y los valores de la analítica

Analizando la posible asociación entre el nivel de actividad física y los valores de la analítica se observó que el nivel de AF influía significativamente en los niveles de cHDL y de Apo A-I (p-valor de 0,009 y 0,000 respectivamente). En ambos casos, según el análisis post-hoc de Bonferoni, la diferencia se hallaba entre los que realizaban un nivel de actividad física alto respecto a moderado o bajo; sin embargo, se observaron concentraciones más bajas, tanto de cHDL como de Apo A-I en el grupo que realizaba un nivel alto de actividad física (ver Tabla 92).

No se hallaron asociaciones significativas con el nivel de AF para el resto de variables de la analítica.

Tabla 92. Asociación entre el nivel de actividad física y los factores de la analítica sanguínea

		Nivel de actividad física			p-valor
		Bajo	Moderado	Alto	
Colesterol Total [mg/dl]	Media (DS)	234,41 (64,50)	235,63 (62,24)	236,57 (69,36)	0,315
	Min	99,00	96,00	106,00	
	Max	610,00	539,10	545,00	
	IC95%	[230,64 - 238,18]	[233,01 - 238,25]	[230,14 - 243,01]	
LDL_C[mg/dl]	Media (DS)	162,88 (61,53)	164,95 (59,30)	166,53 (63,60)	0,171
	Min	22,00	15,20	47,20	
	Max	498,00	464,90	484,00	
	IC95%	[159,28 - 166,48]	[162,45 - 167,45]	[160,61 - 172,46]	
cHDL [mg/dl]	Media (DS)	51,30 (13,05)	51,42 (12,89)	49,39 (13,05)	0,009*
	Min	15,00	17,00	17,00	
	Max	132,00	106,00	101,00	
	IC95%	[50,53 - 52,06]	[50,88 - 51,97]	[48,18 - 50,60]	
VLDL [mg/dl]	Media (DS)	23,66 (16,78)	23,46 (20,96)	22,69 (13,62)	0,996
	Min	5,00	6,20	7,00	
	Max	133,00	369,00	95,00	
	IC95%	[21,87 - 25,44]	[21,82 - 25,09]	[20,46 - 24,92]	
Triglicéridos [mg/dl]	Media (DS)	100,16 (59,33)	94,46 (51,91)	100,00 (64,93)	0,113
	Min	10,00	25,00	29,00	
	Max	582,00	550,20	472,00	
	IC95%	[96,70 - 103,63]	[92,27 - 96,65]	[93,97 - 106,02]	

(continuación)

		Nivel de actividad física			p-valor
		Bajo	Moderado	Alto	
Apo B [mg/dl]	Media (DS)	106,48 (36,94)	106,94 (34,37)	107,33 (38,78)	0,505
	Min	1,50	23,20	38,00	
	Max	336,00	287,00	317,00	
	IC95%	[104,32 - 108,65]	[105,49 - 108,39]	[103,74 - 110,93]	
Apo A-I [mg/dl]	Media (DS)	140,33 (53,26)	139,19 (28,40)	134,13 (29,17)	0,000*
	Min	0,2	10,0	1,6	
	Max	1.667,0	286,0	240,2	
	IC95%	[137,21 - 143,44]	[137,99 - 140,39]	[131,43 - 136,84]	
Lp(a) [mg/dl]	Media (DS)	33,74 (36,72)	36,43 (38,19)	34,92 (35,79)	0,153
	Min	0,10	0,20	0,20	
	Max	284,00	324,50	222,00	
	IC95%	[31,58 - 35,90]	[34,81 - 38,05]	[31,60 - 38,24]	
Proteína C reactiva [mg/dl]	Media (DS)	2,47 (5,74)	2,16 (3,73)	2,09 (4,37)	0,200
	Min	0,10	0,10	0,10	
	Max	129,00	92,00	63,77	
	IC95%	[2,13 - 2,81]	[2,00 - 2,32]	[1,68 - 2,50]	
Glucosa [mg/dl]	Media (DS)	85,93 (16,31)	86,78 (15,35)	84,63 (16,64)	0,800
	Min	52,00	51,00	52,00	
	Max	218,00	194,00	244,00	
	IC95%	[84,80 - 87,06]	[86,03 - 87,54]	[82,76 - 86,50]	
TSH [mUI/l]	Media (DS)	1,86 (2,84)	2,06 (5,76)	2,06 (5,12)	0,735
	Min	0,01	0,01	0,02	
	Max	88,00	159,00	106,89	
	IC95%	[1,69 - 2,03]	[1,82 - 2,31]	[1,58 - 2,54]	

Test H de Kruskal-Wallis, *p-valor<0,05

Analizando la posible relación con la AF como variable cuantitativa mediante la correlación de Spearman (ver Tabla 93), se pudo observar que existía una relación lineal inversa débil pero significativa entre el gasto energético asociado a la actividad física moderada, vigorosa y total en relación a los niveles de cHDL y Apo A-I. También se halló una relación directa débil pero significativa entre la actividad física total y la Lp(a). En cambio, no se observó relación entre el gasto energético asociado a la AF y los niveles de colesterol total, cLDL, ni triglicéridos.

Respecto a la proteína C reactiva, se observó una relación lineal inversa débil pero significativa tanto con la AF moderada y alta, como con la total.

Tabla 93. Correlación entre el gasto energético asociado a la AF y los factores de la analítica sanguínea

Actividad física (MET-min/semana)	CT [mg/dl]	LDL –C [mg/dl]	HDL –C [mg/dl]	VLDL	TG [mg/dl]	Apo B [mg/dl]	Apo A-I [mg/dl]	Lp(a) [mg/dl]	PCR [mg/dl]	Glucosa [mg/dl]	TSH [mUI/l]
AF Caminar	0,028	0,032	-0,005	0,015	-0,005	0,028	-0,011	0,040*	-0,022	0,038*	-0,007
AF Moderada	-0,028	-0,012	-0,062**	-0,027	-0,019	-0,030	-0,080**	0,000	-0,079**	-0,053**	0,029
AF Vigorosa	-0,028	-0,012	-0,062**	-0,027	-0,017	-0,030	-0,080**	0,002	-0,078**	-0,049*	0,029
AF Total	0,017	0,026	-0,033*	0,002	-0,007	0,016	-0,043**	0,032*	-0,050**	0,013	0,003

Correlación de Spearman: * La correlación es significativa al nivel 0,05, **La correlación es significativa al nivel 0,01

Apo A-I: apoproteína A-I; Apo B: apoproteína B 100; CT: colesterol total; cHDL: lipoproteína de alta densidad unida a colesterol; cLDL: lipoproteína de baja densidad unida a colesterol; Lp(a): lipoproteína (a); VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; PCR: proteína C reactiva; TG: triglicéridos; TSH: hormona estimulante de la tiroides

6.2.8. Asociación entre la AF y la existencia de mutación

Aunque la actividad física no puede corregir o influir en la existencia de una mutación heredada genéticamente, se quiso observar si el nivel de actividad física o el consumo energético se asociaba o no a la existencia de mutación desde el punto de vista de que, el conocimiento de tener la mutación podía condicionar a los sujetos a seguir un estilo de vida saludable y, por tanto, a realizar AF. En este sentido se observó una asociación significativa (p -valor=0,000) entre la presencia de la mutación del receptor de LDL y el nivel de actividad física, así como un gasto energético superior asociado a caminar (p -valor=0,002) o total (p -valor=0,002) en los individuos que tenían la mutación (ver Tabla 94 y Tabla 95). No se halló dicha asociación en el caso de los individuos que presentaban la mutación del gen que codifica la Apo B-100, ni en función del nivel de AF, ni en función del gasto asociado a dicha AF (ver Tabla 94 a Tabla 96).

Tabla 94. Asociación entre el nivel de actividad física y la prevalencia de mutación genética: rLDL y Apo B-100

Mutación genética	Nivel de actividad física						test χ^2 - Pearson	
		Bajo		Moderado		Alto		p-valor
rLDL	No	435	(37,73%)	682	(30,83%)	148	(31,97%)	0,000
	Si	718	(62,27%)	1.530	(69,17%)	315	(68,03%)	
	Total	1.153	(100,00%)	2.212	(100,00%)	463	(100,00%)	
Apo B-100	No	1.143	(98,79%)	2.161	(97,87%)	453	(98,05%)	0,165
	Si	14	(1,21%)	47	(2,13%)	9	(1,95%)	
	Total	1.157	(100,00%)	2.208	(100,00%)	462	(100,00%)	

Tabla 95. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la presencia de mutación en el rLDL

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Mutación en el receptor de LDL		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.187,83 (961,51)	1.106,73 (965,07)	0.002*
	IC95%	[1.150,32 - 1.225,33]	[1.053,47 - 1.159,98]	
	Mediana	990	792	
AF Moderada	Media (DS)	125,51 (529,50)	102,59 (450,36)	0.473
	IC95%	[104,85 - 146,16]	[77,74 - 127,45]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	206,95 (842,18)	210,25 (844,60)	0.628
	IC95%	[174,10 - 239,80]	[163,65 - 256,86]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.520,28 (1.594,66)	1.419,58 (1.569,66)	0.002*
	IC95%	[1.458,08 - 1.582,49]	[1.332,96 - 1.506,19]	
	Mediana	1.155	990	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

Tabla 96. Relación entre el gasto energético asociado a la AF y la presencia de mutación en el Apo B-100

ACTIVIDAD FÍSICA (MET-min/semana)		Mutación en Apo B-100		p-valor
		Si	No	
AF Caminar	Media (DS)	1.189,18 (709,53)	1.160,25 (967,53)	0.150
	IC95%	[1.020,00 - 1.358,36]	[1.129,15 - 1.191,35]	
	Mediana	1.188	990	
AF Moderada	Media (DS)	202,57 (668,84)	116,28 (500,93)	0.304
	IC95%	[43,09 - 362,05]	[100,17 - 132,38]	
	Mediana	0	0	
AF Vigorosa	Media (DS)	308,57 (993,45)	206,16 (839,83)	0.304
	IC95%	[71,69 - 545,45]	[179,17 - 233,15]	
	Mediana	0	0	
AF Total	Media (DS)	1.700,32 (1.739,04)	1.482,69 (1.583,85)	0.116
	IC95%	[1.285,66 - 2.114,98]	[1.431,78 - 1.533,59]	
	Mediana	1.386	1.039,5	

Test U de Mann-Whitney, *p-valor <0,05

6.3 MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

A través de un modelo de regresión logística, utilizando el método “*forward stepwise*” para la selección de las variables, se buscó el modelo que mejor explicaba la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECVA) y enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en función del nivel de AF realizado, teniendo en cuenta el resto de variables que caracterizan a la cohorte de familias con hipercolesterolemia familiar.

6.3.1. Modelo de regresión logística para explicar la probabilidad de ECVA

El modelo más óptimo para explicar la probabilidad de ECVA, teniendo en cuenta aquellas variables más relevantes para este estudio y la significación bivariante de éstas, tiene una bondad de ajuste de $R^2 = 41,32\%$, con un p-valor de $0,041 < 0,05$ en la prueba ómnibus sobre los coeficientes del modelo. También, la prueba de Hosmer y Lemeshow, para evaluar el modelo nos indicó que éste es válido con un p-valor de $0,270 > 0,05$.

En base a dicho modelo, se puede decir que las variables contempladas en el mismo nos permiten explicar el 41,32% de la variabilidad de la probabilidad de sufrir una ECVA. Según la Odds Ratio (OR) obtenida para cada una de ellas y teniendo en cuenta el p-valor, podemos decir que la probabilidad de sufrir un suceso cardiovascular, teniendo el resto de factores iguales, es 2,43 veces superior en mujeres respecto a los hombres.

Respecto al nivel de actividad física, la significación se da únicamente entre la categoría de nivel alto respecto a nivel bajo, siendo la probabilidad de ECVA 1,74 veces superior si el nivel de actividad física practicada por los sujetos es alto.

La coexistencia de distintos factores de riesgo, como sobrepeso/obesidad, HTA, diabetes y hábito tabáquico también se muestran significativas. Así, la presencia de diabetes e hipertensión arterial hacen que la probabilidad de ECVA sea 1,82 veces y 3,33 veces superior, respectivamente, frente a no presentar dichos factores de riesgo. Asimismo, los sujetos con sobrepeso/obesidad también presentaron un riesgo de ECVA

superior (OR=1,61). Señalar también que tanto el ser fumador como exfumador incrementan el riesgo en 3,38 y 1,45 veces respecto a no haber fumado nunca.

En el modelo también se muestra significativo el hecho de tomar tratamiento hipolipemiente, incrementando en 11,11 veces la probabilidad de ECVA frente a los que no están bajo tratamiento.

Asimismo, se muestran significativos los niveles de colesterol total, cLDL y triglicéridos, presentando mayor riesgo aquellos sujetos que tienen concentraciones más elevadas.

En la siguiente tabla se presentan las variables que han resultado significativas en el modelo y su Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza (IC95%) (ver Tabla 97).

Tabla 97. Frecuencias y estimación del OR en el modelo de regresión logística para la probabilidad de sufrir ECVA

	NO ECVA n (%)	SI ECVA n (%)	TOTAL n (%)	OR (IC95%)	p-valor
Sexo					
Hombres	1.571 (85,61%)	264 (14,39%)	1.835 (100%)	Ref.	
Mujeres	1.960 (94,10%)	123 (5,90%)	2.083 (100%)	2,43 [1,85-3,20]	0,000*
Nivel de AF					
Bajo	1.084 (91,86%)	96 (8,14%)	1.180 (100%)	Ref.	
Moderado	2.001 (88,54%)	259 (11,46%)	2.260 (100%)	1,24 [0,76-2,00]	0,390
Alto	444 (93,28%)	32 (6,72%)	476 (100%)	1,74 [1,12-2,70]	0,014*
Sobrepeso/obesidad					
No	3.131 (91,58%)	288 (8,42%)	3.419 (100%)	Ref.	
Si	399 (80,28%)	98 (19,72%)	497 (100%)	1,61 [1,19- 2,22]	0,002*
HTA					
No	3.172 (93,21%)	231 (6,79%)	3.403 (100%)	Ref.	
Si	359 (69,71%)	156 (30,29%)	515 (100%)	3,33 [2,56-4,54]	0,000*
Diabetes					
No	3.429 (91,17%)	332 (8,83%)	3.761 (100%)	Ref.	
Si	102 (64,97%)	55 (35,03%)	157 (100%)	1,82 [1,16-2,77]	0,008*
Habito Tabaquico					
No fumador	1.911 (92,77%)	149 (7,23%)	2.060 (100%)	Ref.	
Exfumador	623 (77,30%)	183 (22,70%)	806 (100%)	1,45 [1,01-2,07]	0,044*
Fumador	997 (94,77%)	55 (5,23%)	1052 (100%)	3,38 [2,36-4,84]	0,000*
Tto.hipolipemiente					
No	1.455 (99,52%)	7 (0,48%)	1462 (100%)	Ref.	
Si	2.075 (84,52%)	380 (15,48%)	2455 (100%)	11,11 [8,03-16,08]	0,000*
CT	218,15 (56,16) [212,42 - 223,89]	237,32 (64,34) [235,15 - 239,49]	235,42 (63,83) [233,38 -237,47]	1,15 [1.12-1.29]	0,000*
cLDL	149,93 (51,84) [144,64 - 155,23]	166,17 (61,19) [164,10 - 168,24]	164,56 (60,52) [162,62 - 166,50]	1,11 [1,07-1,16]	0,050*
Triglicéridos	112,40 (55,24) [106,76 - 118,04]	95,16 (55,78) [93,28 - 97,04]	96,87 (55,96) [95,07 - 98,66]	1,21 [1,15-1,33]	0,000*

6.3.2. Modelo de regresión logística para explicar la probabilidad de ECC

El modelo más óptimo para explicar la probabilidad de ECC, teniendo en cuenta aquellas variables más relevantes para este estudio y la significación bivalente de éstas, tiene una bondad de ajuste de $R^2 = 34,0\%$, con un p-valor de $0,002 < 0,05$ en la prueba ómnibus sobre los coeficientes del modelo. También, la prueba de Hosmer y Lemeshow, para evaluar el modelo nos indicó que éste es válido con un p-valor de $0,700 > 0,05$. En base a dicho modelo, se puede decir que las variables contempladas en el mismo explican el 34% de la variabilidad en la probabilidad de sufrir una ECC.

En la siguiente tabla se presentan las variables que han resultado significativas en el modelo y su Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza (IC95%) (ver Tabla 98).

Tabla 98. Frecuencias y estimación del OR en el modelo de regresión logística para la probabilidad de sufrir ECC

	NO ECC n (%)	SI ECC n (%)	TOTAL n (%)	OR (IC95%)	p-value
Sexo					
Hombres	1.593 (86,81%)	242 (13,19%)	1.835 (100%)	Ref.	
Mujeres	1.987 (95,39%)	96 (4,61%)	2.083 (100%)	2,69 [2,00-3,62]	0,000*
Nivel de AF					
Bajo	1.101 (93,31%)	79 (6,69%)	1.180 (100%)	Ref.	
Moderado	2.032 (89,91%)	228 (10,09%)	2.260 (100%)	1,05 [0,64-1,73]	0,850
Alto	445 (93,49%)	31 (6,51%)	476 (100%)	1,64 [1,04-2,57]	0,032*
Sobrepeso/obesidad					
No	3.170 (92,72%)	249 (7,28%)	3.419 (100%)	Ref.	
Si	409 (82,29%)	88 (17,71%)	497 (100%)	1,82 [1,3-2,56]	0,000*
HTA					
No	3.197 (93,95%)	206 (6,05%)	3.403 (100%)	Ref.	
Si	383 (74,37%)	132 (25,63%)	515 (100%)	3,13 [2,38-4,17]	0,000*
Habito Tabáquico					
No fumador	1.935 (93,93%)	125 (6,07%)	2.060 (100%)	Ref.	
Exfumador	637 (79,03%)	169 (20,97%)	806 (100%)	1,57 [1,26-2,31]	0,025*
Fumador	1.008 (95,82%)	44 (4,18%)	1.052 (100%)	3,77 [2,57-5,54]	0,000*
Tto.hipolipemiente					
No	1.457 (99,66%)	5 (0,34%)	1.462 (100%)	Ref.	
Si	2.122 (86,44%)	333 (13,56%)	2.455 (100%)	12,11 [9,21-15,78]	0,000*
CT	214,41 (50,68) [208,87 - 219,95]	237,41 (64,59) [235,25 - 239,58]	235,42 (63,83) [233,38, 237,47]	1.20 [1.10-1.39]	0,000*
cLDL	147,13 (47,08) [141,98 - 152,27]	166,21 (61,39) [164,15 - 168,27]	164,56 [162,62, 166,50] (60,52)	1,22 [1,15-1,41]	0,022*
Triglicéridos	112,00 (54,06) [106,09 - 117,91]	95,43 (55,93) [93,56 - 97,31]	96,87 (55,96) [95,07, 98,66]	1,11 [1,07-1,21]	0,000*

Según la Odds Ratio (OR) obtenida para cada una de ellas y teniendo en cuenta el p-valor, podemos decir que la probabilidad de sufrir un suceso cardiovascular, teniendo el resto de factores iguales, es superior en mujeres (p-valor: 0,000) y en los sujetos que realizan un nivel alto de AF respecto a los que lo realizan bajo (p-valor: 0,032). La existencia de sobrepeso/obesidad, HTA y el hecho de haber fumado también incrementan el riesgo.

Además, el hecho de estar bajo tratamiento hipolipemiente (p-valor: 0,000) también aumenta la probabilidad de sufrir ECC, siendo más de 10 veces superior la de los sujetos que no están bajo tratamiento.

Por último, y al igual que en relación a la ECVA, los niveles elevados de CT, cLDL y TG también aumentan la probabilidad de sufrir ECC de forma significativa.

7. DISCUSIÓN

En este capítulo se procede a contrastar e interpretar los resultados hallados respecto a las características de la cohorte, las asociaciones bivariantes halladas entre la actividad física y las distintas variables analizadas y, finalmente, los factores pronóstico significativos encontrados en los modelos de regresión. En cualquier caso, comentar que se ha procedido siguiendo una ordenación diferente respecto a los apartados de metodología y resultados, para una mayor coherencia con las argumentaciones planteadas.

7.1 Características de la cohorte

7.1.1. Prevalencia de mutación. Diagnóstico

La cohorte correspondiente al Registro Español de Hipercolesterolemia Familiar a abril de 2013 estaba formada por 3.918 individuos (18,68% casos índice), de los cuales un 65,44% presentaban mutación en el gen *LDL* y un 1,79% en el de Apo B-100 (94,40% y 3,28% de los casos índice). Sin embargo, la no detección de la mutación no excluye la existencia de la misma. Así Mozas *et al.* (808), en 2004 ya identificaron 39 mutaciones nuevas y 77 recurrentes en 476 individuos sin relación de parentesco en España, pudiendo identificar la mutación del *LDL* en el 69% y del Apo-B100 en el 0,2% de las personas con un diagnóstico clínico definitivo de HF. Hoy en día se conocen más de 1.000 mutaciones diferentes (813), habiéndose descrito sólo en España más de 250 (131). Una publicación reciente indica que todavía no se puede determinar una mutación causativa en los tres genes principales (*LDL*, apo B y PCSK9) en cerca de un 30% (814) a 40% (815) de los casos con diagnóstico clínico de HF. El elevado número de mutaciones distintas en la población española -al igual que en la holandesa, alemana e italiana, y a diferencia de la población canadiense francesa, libanesa cristiana y europea descendiente de Sudáfrica- dificultan su detección (808). En esta línea, Damgaard *et al.* (65), indican que las tasas de detección de la mutación pueden ser tan bajas como del 20-40%. No obstante, se ha observado que la mutación, más allá del nivel de cLDL, incrementa sustancialmente el riesgo de sufrir enfermedad cardíaca coronaria y su detección es clave para posibilitar la actuación antes de que se desarrollen otros factores de riesgo como la hipertensión y la diabetes (815). Si además se tiene en cuenta que se estima que la HF afecta a 1 de cada 250 personas en la población general (816) y que según el estudio ENRICA 2008-2010 (817) cerca del 50,5% de la población adulta española tiene hipercolesterolemia ($CT \geq$

200 mg/dl o tratamiento farmacológico) y que el 44,9% tienen el cLDL elevado (≥ 130 mg/dl o tratamiento farmacológico), y que de éstos el 46,4% no lo sabían, las estrategias de identificación de casos en la población pasa a ser clave para una intervención eficaz (131).

La prevalencia según género fue similar (46,8% en hombres y 53,2% en mujeres), y la media de edad se situó en los 42,06 años. Sin embargo, dado el carácter hereditario autosómico dominante de la hipercolesterolemia familiar, sería de esperar que la prevalencia fuese constante desde el nacimiento hasta aproximadamente los 50 años de edad, momento a partir del cual la muerte prematura por enfermedad cardiovascular aterosclerótica puede disminuir la frecuencia de HF (818). Por tanto, la distinta frecuencia de casos en individuos menores de 40 años puede reflejar una falta de diagnóstico en personas más jóvenes. A este respecto, la *European Atherosclerosis Society*, en base a la evidencia procedente de estudios genéticos, epidemiológicos y clínicos, manifiesta que el papel causativo del cLDL en el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica es incuestionable (819). Así, indican que existe una asociación log-lineal dosis-dependiente notablemente consistente entre la magnitud absoluta de la exposición de la vasculatura al cLDL y el riesgo de ECVA, y que el efecto parece ser más elevado cuantos más años de exposición al cLDL; y, asimismo, cualquier disminución de la concentración de LDL en plasma reduce el riesgo de ECVA de forma proporcional a la reducción absoluta de cLDL y al tiempo acumulado de exposición a menores niveles de cLDL. Es por ello que teniendo en cuenta los mecanismos fisiopatológicos del desarrollo de aterosclerosis y ECVA podría ser conveniente incidir en una detección más temprana de la HF.

7.1.2. Prevalencia de ECVA y ECC

En el grupo de estudio se observó una prevalencia de ECVA en el 9,9% de los individuos, siendo la ECC la patología más prevalente (correspondiendo al 87,3% de los casos de ECVA). Además, dichos sucesos adversos fueron prematuros (antes de los 55 años en hombres y de los 65 en mujeres) en el 71,2% y 73,4% de los casos de ECVA y ECC, respectivamente, observándose que la media de edad para el infarto agudo de miocardio fue a los 47,87 años. Ello traduce una prevalencia superior a la de la población general, así como un inicio más temprano, a pesar del tratamiento hipolipemiente con estatinas. Estos datos concuerdan con los hallados en la bibliografía, que indican que en los pacientes con HF la aterosclerosis se halla

acelerada (820), de forma que puede detectarse disfunción endotelial, la fase inicial del proceso aterosclerótico, en los vasos sanguíneos periféricos a una edad tan temprana como la primera década de vida (48). Así, Alonso y Mata (821) indican la existencia de estudios que muestran, en base a los resultados coronariográficos, de perfusión miocárdica y de elasticidad aórtica, como edad de comienzo de la aterosclerosis los 17 años en los hombres y a partir de los 25 en las mujeres. No obstante, aunque la placa aterosclerótica puede ocupar gran parte del lumen vascular y restringir el flujo sanguíneo, en muchos casos se ha observado que no se asocia a síntomas clínicos hasta que la estenosis alcanza cerca de un 70% del vaso (48).

Los datos de prevalencia de ECVA/ECC en nuestro grupo de estudio han sido inferiores a los hallados en otras cohortes con HF (17). Sin embargo, Medrano *et al.* (150), observaron que aproximadamente un 19,4% y un 20,1% de los casos (en hombres y mujeres respectivamente) de enfermedad isquémica del corazón son atribuibles a la hipercolesterolemia. También se ha hallado que el riesgo de ECC es 2,6 veces superior en los casos en que la HF es debida a una mutación receptor-negativo respecto a receptor-defectuoso (822). Además, se ha descrito que la ocurrencia de los sucesos es más temprana (823); así, se ha hallado que el 50% de los hombres con HF sufren enfermedad cardíaca coronaria a la edad de 50 años, mientras que las mujeres experimentan los sucesos adversos 10 años después (818). Ello explica que, a pesar de que con el uso de estatinas para disminuir el colesterol, la reducción observada del riesgo relativo (aproximadamente un 30%) parezca importante, la incidencia real de infarto de miocardio después de la terapia con estatinas sigue siendo alta, al menos durante 5 años. No obstante, las curvas de supervivencia hacen suponer que es bastante probable que los beneficios pueden ser mayores en periodos más prolongados de tratamiento o, lo que es más importante, con un inicio de tratamiento más temprano (820). Esto último, cobra mayor importancia si se tiene en cuenta que en nuestro estudio el 29,86% de las personas que tuvieron angina de pecho, el 12,83% de las personas que sufrieron infarto agudo de miocardio y el 24,50% de las personas a las que se les realizó una angioplastia/stent coronario, presentaron más de un episodio o intervención.

Comentar, además, que la afectación carotídea, vasculo-cerebral, aórtica y de las arterias periféricas sugiere que el compromiso aterosclerótico en la HF es sistémico (821). Así, Pérez de Isla (794) halló una prevalencia significativamente superior de enfermedad arterial periférica en pacientes con HF al compararlos con familiares no

afectos, no obstante no halló diferencias en la frecuencia de enfermedad cerebrovascular. La evidencia del factor genético en el riesgo de ECVA queda respaldada por la asociación sólida entre los antecedentes familiares de enfermedad prematura y el propio riesgo individual del paciente, que se halla incrementado en x1,7 veces, incluso tras ajustar para otros factores de riesgo (48). Así, Watts *et al.* (824), proponen que a todos los pacientes con antecedentes de ECVA prematura se les debería analizar la posible existencia de HF.

Sin embargo, hay que añadir que el desarrollo, la edad del primer suceso y la progresión de la ECVA varían entre individuos con HF, incluso compartiendo la misma mutación (825). Por un lado, ello se explica por el hecho de las diferencias de criterio en la definición de ECVA y de suceso prematuro, así como a las diferencias de criterio clínico en la identificación de la HF. Pero, por otro lado, ello sugiere que existen otros factores, además de los genéticos, que determinan el fenotipo de esta población (48)(821).

7.1.3. Prevalencia FRCV

Hipertensión arterial (HTA)

La frecuencia de HTA (PAS/PAD \geq 140/90 mmHg) en nuestro grupo de estudio (13,14%) fue inferior a la de la población adulta española (33,3% (826) - 42,6% (827)); no obstante, era similar a la de otras cohortes con HF. En este sentido, se observó una frecuencia de HTA del 11,3% (828) en una cohorte holandesa (n=14.283) y del 10% en una cohorte griega (n=600) (829) de pacientes con HF. Ello contrasta con los hallazgos de Benn *et al.* (17), quienes observaron en la población danesa (n=69.016) una prevalencia de HTA superior (>60%); sin embargo no encontraron diferencias entre los individuos con HF (independientemente de la puntuación basada en los criterios DLCN) y el resto de la población; al igual que Pérez de Isla *et al.* (794), al comparar pacientes con HF y familiares no afectados. Pang *et al.* (830), tampoco hallaron diferencias en la prevalencia de HTA en pacientes con ECC temprana entre los individuos con y sin HF. Por el contrario, Pajak *et al.* (831), hallaron una prevalencia de hipertensión x2 superior ($p < 0,01$), ajustada según sexo y edad, al comparar los sujetos con HF frente a los que presentaban valores normales de colesterol. En la misma línea, Mortensen *et al.* (823), encontraron que todos los pacientes con infarto de miocardio y HF "probable/definitiva" y "posible" tuvieron al menos un marcador

adicional de riesgo cardiovascular, incluyendo el tabaquismo actual y la hipertensión (40% - 44%). Jansen *et al.* (54), también observaron diferencias significativas al comparar a pacientes con HF con y sin ECVA, tanto para la presión sistólica como diastólica ($p < 0,001$). Las diferencias en prevalencia de HTA también fueron significativas entre los sujetos que presentaban ECC frente a los que no, en el estudio de Skoumas *et al.* (829). Teniendo en cuenta el género, y comparando individuos con HF con y sin ECC, Ferrieres *et al.* (832), y Hill *et al.* (833), observaron diferencias significativas en la prevalencia de HTA sólo en las mujeres, pero no así en los hombres. Adicionalmente, estratificando los pacientes con HF en de muy alto riesgo y de alto riesgo, Béliard *et al.* (834), encontraron diferencias significativas en la presión arterial diastólica ($p = 0,01$), pero no en la sistólica. Por el contrario, agrupando a los pacientes con HF según la funcionalidad del receptor LDL en receptor-negativo y defectuoso, no se han hallado diferencias significativas en la frecuencia de HTA (822).

Además, teniendo en cuenta la media (PAS: 125,68(19,54) y PAD: 75,14(11,22)) en la cohorte de estudio, se puede decir que la presión arterial de los pacientes estaba bien controlada, a pesar de que un 13,19% de los individuos diagnosticados de HTA no estaban bajo tratamiento farmacológico. Ello es especialmente relevante dado que valores de presión arterial elevados se han asociado a riesgo de cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica y fallo renal (102).

Sobrepeso/obesidad

La frecuencia de sobrepeso/obesidad (IMC sobrepeso = 25-29,9 kg/m² IMC obesidad \geq 30 kg/m²) en nuestro grupo de estudio (12,69%) fue inferior a la hallada en la población en general. Así, en España, y según las estimaciones de la OMS en 2008, el 62,0% de la población adulta (> 20 años) tenían sobrepeso y el 26,6% eran obesos. La prevalencia de sobrepeso era mayor en hombres (67,7%) que en mujeres (56,6%) y la proporción de hombres y mujeres obesidad fue 26,5% y 26,7%, respectivamente (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/country-work>). Dichas cifras son superiores a las obtenidas en una encuesta nacional representativa realizada en 2011-2012 a sujetos de ≥ 18 años, el 36,7% tenían sobrepeso y el 17,0% eran obesos. La prevalencia de sobrepeso para hombres y mujeres fue del 45,1% y 28,1%, respectivamente. La prevalencia de obesidad para hombres y mujeres fue de 18,0% y 16,0%, respectivamente

(https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/2DeterminantesSalud_DistribucionPorcentual.pdf).

Asimismo, la prevalencia (< 15%) fue inferior a la hallada en otras cohortes con HF (17)(54)(834), donde la frecuencia de sobrepeso/obesidad fue superior al 20%. No obstante, al comparar dicha prevalencia con la de la población general, en el estudio de Benn *et al.* (17), observaron frecuencias similares. Cuando el análisis comparativo se hizo en base a la media de IMC (835), no observaron diferencias significativas entre pacientes con HFho y HFhe respecto a personas normolipidémicas, a diferencia de Pérez de Isla *et al.* (794). Bertolini *et al.* (822), no hallaron diferencias entre los individuos con HF con receptor-defectuoso respecto a receptor-negativo. Por el contrario, dentro de los casos de HF si se observaron diferencias significativas en el IMC entre los pacientes con HFhe severa respecto a los no severos (828), entre los pacientes de muy alto riesgo respecto a los de alto riesgo (834). Entre los pacientes con HF con ECVA respecto a los que no habían tenido ningún suceso cardiovascular se observaron diferencias significativas tanto en el IMC (829)(794), como en la prevalencia de obesidad (54).

A pesar de las diferencias en prevalencia y en IMC observadas entre los distintos estudios, hay que señalar que la obesidad es considerada un factor de riesgo adicional e independiente de ECVA, aumentando el riesgo de por sí alto de los individuos con HF (836). Así, se ha observado que la obesidad aumenta la tensión arterial y los niveles de colesterol y reduce los niveles de HDLc, a la vez que predispone a padecer diabetes tipo 2. También afecta de forma negativa a otros factores de riesgo, como son los triglicéridos, las partículas LDL pequeñas y densas, la resistencia a la insulina y a factores protrombóticos (836)(837). Por el contrario, existe evidencia en la literatura en relación a la mejora en el perfil lipídico tras la pérdida de peso (838)(839), así como en la mejora de la tensión arterial (840)(841).

Índices antropométricos de obesidad

Un IMC elevado está asociado con el desarrollo de otros factores de riesgo de ECVA como son la hipertensión, la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la diabetes. La evolución de estas comorbilidades es proporcional al IMC y la obesidad es considerada un factor de riesgo independiente de ECVA (842).

La media de IMC en nuestro grupo de estudio fue de 25,85 kg/m², manteniéndose en valores de sobrepeso tanto en hombres como en mujeres. Y, al clasificar a los individuos según el IMC en normopeso, sobrepeso y obesidad, se observó que el 47,6% tenían normopeso, el 34,1% sobrepeso y el 18,3% obesidad según los valores de corte ya expuestos con anterioridad. Ello contrasta directamente con la frecuencia de individuos diagnosticados de sobrepeso/obesidad en base a la anamnesis registrada a través del cuaderno de recogida de datos (12,69%). Ello sugiere que gran parte de los individuos desconocen realmente su diagnóstico.

Comparando estos datos con los de la población española, y según la Encuesta Nacional de Salud de España 2011/2012 (https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/2DeterminantesSalud_DistribucionPorcentual.pdf), la frecuencia de sobrepeso en la cohorte de estudio fue ligeramente inferior a la de la población en general (3,5 puntos porcentuales para los hombres y 0,4 para las mujeres), mientras que la de obesidad fue ligeramente superior (0,6 puntos porcentuales para los hombres y 2 para las mujeres). Ello concuerda con los hallazgos de Pérez de Isla *et al.* (794), que observaron un IMC significativamente superior en los pacientes con HF respecto a los familiares no afectados.

Teniendo en cuenta las características de otras cohortes con HF, nuestro grupo de estudio presentó un IMC generalmente superior (828)(829)(822)(843)(844).

El IMC ha sido identificado como factor de riesgo independiente y significativo de ECVA en pacientes con HF en diversos estudios (828)(807); no obstante, en el estudio de Jansen *et al.* (54), dicha significación se da en el análisis bivariante, pero no en el multivariante. Además, comparando los casos con ECC establecida frente a los que no han desarrollado ECC, diversos estudios han observado diferencias significativas en el IMC (829)(54)(807), y en los casos severos (834). En concordancia, en el estudio de Bertolini *et al.* (822), dicha significación la hallaron en los casos en que la mutación implicaba un receptor negativo, sin hallar diferencias entre el IMC en los casos de receptor defectuoso. Por el contrario, en algunos estudios no se ha podido demostrar dicha asociación (832).

Sin embargo, las disparidades entre estudios pueden deberse a que el IMC no distingue entre masa magra y masa grasa (masa muscular y adiposa), de forma que un mismo IMC puede corresponder a distinto grado de adiposidad entre las

poblaciones de estudio. Así, un estudio de 2001, comparando el porcentaje de masa grasa (PMG) con el IMC, y teniendo en cuenta que un IMC de 30kg/m^2 suele coincidir en la población caucasiana con un PMG del 25% en hombres y del 35% en mujeres, indica que un IMC $> 27,5\text{kg/m}^2$ podría suponer obesidad en la población española (845), por ser el IMC que se correspondía con estos porcentajes de masa grasa obtenidos mediante impedanciometría bioeléctrica la muestra de estudio. Además, para un mismo valor de IMC, el porcentaje de masa grasa aumenta con la edad (hasta aproximadamente los 60-65 años de edad) en ambos sexos, siendo mayor en las mujeres; por lo que su interpretación debe hacerse con cautela (683). Adicionalmente, el IMC, aunque se relaciona con la cantidad de grasa corporal total, no informa de la distribución de dicha grasa, y no discrimina entre tejido adiposo visceral y tejido adiposo subcutáneo, no reflejando la cantidad de tejido adiposo aterogénico (grasa ectópica visceral en hígado, corazón, músculo esquelético y páncreas)(846).

El cúmulo de grasa en el área visceral abdominal tiene un papel igual o más importante que la obesidad global en el desarrollo de riesgo cardiometabólico. Los depósitos de grasa en el tejido hepático y muscular causan efectos cardiometabólicos, afectando el metabolismo energético. Los depósitos de grasa en las zonas subcutáneas de la parte baja del cuerpo, por el contrario, pueden tener un efecto protector al retener o atrapar la energía remanente. Los depósitos de grasa pericárdica y perivascular tienen efectos principalmente en órganos adyacentes, directamente via lipotoxicidad e indirectamente a través de la secreción de citoquinas; habiéndose observado una asociación entre grasa pericárdica y arteriosclerosis coronaria, y entre grasa perivascular y una alteración en la biología vascular, incluyendo la rigidez arterial (847).

Además, la obesidad central, asociada a mayores cantidades de grasa visceral, está implicada en la patogénesis de la hipertensión, la inflamación y la resistencia a la insulina (786). Entre los índices de obesidad central, los más utilizados son el perímetro de cintura y el índice cintura/cadera (ICC). El perímetro de cintura es un marcador del acúmulo de grasa intra-abdominal o visceral y presenta una buena correlación con los depósitos de grasa ectópica (acumulación de lípidos en hígado, músculo esquelético, corazón, e incluso páncreas)(846). Según varios estudios, el perímetro de cintura es un fuerte predictor de riesgo cardiovascular, independientemente del peso corporal o el IMC (848)(849). Asimismo, en pacientes con ECC el perímetro de cintura se ha señalado como indicador de obesidad central y

factor pronóstico de mortalidad, habiéndose observado que individuos con normopeso pero con obesidad central presentan un riesgo 10-17% superior de mortalidad que los individuos sin obesidad central, e individuos con sobrepeso o obesidad pero con quintiles bajos de obesidad central presentaron menor riesgo de mortalidad (850). También se ha mostrado una asociación significativa entre el perímetro de cintura y el índice cintura/altura² y el riesgo de ECC (851). Sin embargo existe controversia, pues en algunos estudios se ha observado una asociación inversa entre la prevalencia de ECC en base estudios angiográficos y el perímetro de cintura, lo que se conoce como la "paradoja de la obesidad" (852), y en otros estudios, cuando el modelo de estimación del riesgo se ajustaba a otros factores de riesgo convencionales (edad, género, HTA, hiperlipidemia, cHDL y diabetes), el perímetro de cintura no mostró una asociación independiente de riesgo de ECC (851). En nuestra cohorte de estudio la media del perímetro de cintura fue de 91,05 (19,85) cm en hombres y de 80,78 (21,78) cm en mujeres; situándose en ambos casos dentro de los valores que identifican obesidad central en europeos caucásicos (perímetro ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres (46). Así en la cohorte de estudio se observó que el 53,9% de los hombres y el 48,2% de las mujeres presentaban obesidad central. Asimismo, teniendo en cuenta el índice cintura/cadera, y los valores de corte según la OMS (683) (1,0 para los hombres y 0,85 para las mujeres), se observó que el 12,88% de los hombres y el 29,73% de las mujeres presentaban un ICC elevado. Las diferencias de prevalencia según el perímetro de cintura y el ICC en nuestro estudio podrían explicarse por un elevado de perímetro de cadera (por depósito subcutáneo de grasa localizado en muslos y piernas), enmascarando parcialmente el incremento en el perímetro de cintura observado.

Existen pocos estudios que analicen el impacto de los depósitos de lípidos ectópicos en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Así, Nakamura *et al.* (853), mostraron que la acumulación de grasa visceral es un factor de riesgo cardiovascular importante, observando mediante análisis de regresión múltiple que la correlación entre grasa visceral (determinada mediante tomografía) y el índice de estenosis coronaria era independiente de la edad, IMC y grasa subcutánea. Más recientemente, también se observó que el volumen de grasa epicárdica en pacientes con HF se asociaba significativamente con la presencia y severidad de la aterosclerosis coronaria subclínica (determinada mediante tomografía computerizada angiográfica y cuantificación de la calcificación de la arteria coronaria), no así los niveles de cLDL (854).

A pesar de lo anteriormente mencionado, la *Emerging Risk Factors Collaboration* (855), analizaron el poder discriminativo de los distintos índices de adiposidad en la estimación del riesgo de ECV, y observaron que tras ajustar el modelo de predicción a la edad, sexo y hábito tabáquico, tanto el IMC, el IMC y el perímetro de cintura, y el IMC y el ICC, contribuían a la estimación del riesgo. Sin embargo, cuando en el modelos se tenían en cuenta factores de riesgo intermedios, como la presión arterial sistólica, la diabetes, el colesterol total y el HDLc, estos índices antropométricos no mejoraron de forma importante el poder discriminativo, ni influyeron de forma importante en la reclasificación de los participantes según la predicción del riesgo a 10 años. En la misma línea, Czernichow *et al.* (856), analizaron qué indicador antropométrico de obesidad presentaba mayor capacidad discriminativa sobre el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular, observando que el ICC presentaba una mejora muy modesta de la discriminación frente al IMC o al perímetro de cintura, y que la combinación de parámetros no proporcionaba mejoras en la predicción de mortalidad. Por tanto, parece que su capacidad predictiva discriminativa es importante si no se dispone de información sobre otros factores de riesgo intermediarios, pero no así cuando los modelos de ajuste incluyen información relativa a la tensión arterial, la diabetes y los niveles lipídicos.

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La prevalencia de DM2 en la cohorte de estudio fue de 4,01%. Así, aunque las cifras de frecuencia de DM2 en la población adulta española oscilan según los estudios, 4,8-18,7% (857), 10-15% (858), 9% (entre 5,5 y 12%)(859) o 6,4% (860), debido al diferente criterio diagnóstico y sistema de recogida de datos, y se estima que los hombres tienen una prevalencia 27-42% superior a las mujeres (859); en la cohorte española de pacientes con HF, la frecuencia de DM2 se situó en valores inferiores a los de la población general.

Al comparar la prevalencia de DM2 en nuestro grupo de estudio con la de otras cohortes con hipercolesterolemia familiar, se observaron valores próximos o similares (2% (829), 3% (17), 5% (834) o >12% (823)). Además, como en nuestro caso, la prevalencia de DM2 en pacientes con HF fue inferior a la de la población en general (17)(823), aunque no se hallaron diferencias significativas (823)(794).

La DM2 es un factor de riesgo independiente de ECV. Así, se estima que el riesgo es 2 a 4 veces superior entre los diabéticos frente a los no diabéticos (859). Y según la bibliografía consultada, el 50% de los pacientes diabéticos mueren por un suceso cardiovascular (principalmente, ECC); aunque otras causas son también la aterosclerosis y accidente cerebrovascular, cardiomiopatía diabética y enfermedad vascular periférica. La asociación de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina aún incrementa más el riesgo de ECV e insuficiencia cardiaca. La resistencia a la insulina provoca, mediante la aceleración de la lipólisis en los adipocitos, un incremento de los ácidos grasos libres circulantes; éstos, a su vez, alteran la acción de la insulina en los tejidos periféricos y su secreción por las células- β pancreáticas, generando un círculo vicioso. Además, en la diabetes, la capacidad de oxidación celular se halla reducida y colapsada, lo que conduce a la deposición ectópica de lípidos en tejidos no adiposos, como el músculo esquelético, el hígado y el corazón. Así, hay autores que consideran que en el desarrollo de DM, además de la susceptibilidad genética individual, un estilo de vida sedentario y la obesidad son factores desencadenantes (836); habiéndose referido una probabilidad 7,37 veces superior de desarrollar DM en sujetos con un IMC ≥ 40 kg/m² frente a los que tienen un IMC ≤ 25 kg/m² (861). Sin embargo, hay estudios que indican que, aunque la obesidad es un importante factor de riesgo para la ECV, el riesgo está mediado principalmente a través de la resistencia a la insulina y no a través del índice de masa corporal (862). Ello conduce a pensar que el riesgo total de ECV en pacientes con DM no puede explicarse sólo por los factores de riesgo tradicionales, sino que también se producen cambios metabólicos específicos que contribuyen significativamente al riesgo (862).

No obstante, existen controversias sobre la contribución de la DM al riesgo de ECVA en pacientes con HF. Así, mientras hay estudios que han hallado diferencias significativas entre la prevalencia de DM2 en individuos con HF con/sin ECC (17)(54), y en muchos casos se considera un factor independiente asociado de riesgo de ECVA (823)(828)(807); otros estudios no han hallado diferencias significativas en la frecuencia de DM2 al comparar sujetos con HF con o sin afectación cardiaca (822)(832).

La asociación de HTA, sobrepeso/obesidad y DM2 con la prevalencia de ECVA, respaldada por la literatura, presenta cierta variabilidad cuando se estudia en pacientes

con hipercolesterolemia familiar. Ello podría deberse, además de a las diferencias metodológicas, de criterio clínico y características de los distintos estudios, a la distinta edad de diagnóstico de dichos factores, presentando un efecto acumulado de exposición en el tiempo desigual. En nuestra cohorte, el diagnóstico se produjo en la cuarta y quinta décadas de vida de los individuos, con un tiempo medio de exposición que osciló entre 7 y 10 años; observándose que la media de edad de los distintos sucesos cardiovasculares se situaba en la quinta y sexta décadas, apreciándose cierta secuencia temporal que respaldaría un efecto adicional o acumulado de riesgo.

Hábito tabáquico

El fumar es un factor de riesgo importante de ECVA (54)(844)(786)(863). Sin embargo, en la cohorte de estudio, el 47,42% de los individuos fumaban o habían fumado (26,85% fumadores, 20,56% exfumadores); y teniendo en cuenta únicamente los casos de ECVA, dicho porcentaje se elevaba a 61,50% (14,21% fumadores, 47,29% exfumadores). Así, en los individuos que habían fumado, el riesgo ya elevado de ECVA se veía incrementado por un factor de riesgo adicional.

Contrastando la prevalencia de fumadores con las de otras cohortes con HF, las prevalencias son similares (17)(828)(822), no habiendo uniformidad en si la prevalencia de fumadores es superior o inferior en la población general.

En relación al papel del tabaco como factor de riesgo adicional, Besseling *et al.* (828), observaron una prevalencia significativamente superior en los sujetos con HFhe severa frente a los no severos. Sin embargo, analizando la asociación de fumar o haber fumado en pacientes con HF con la prevalencia de ECVA, existen controversias. Mientras que en diversos estudios no se observaron diferencias en la prevalencia de fumadores al comparar entre sujetos con/sin ECC (829)(832), en el estudio de Bertolini *et al.* (822), las diferencias se hallaron únicamente considerando a los exfumadores, pero no a los fumadores, así como tampoco se pudo demostrar la influencia del tabaco en los que presentaban HF con mutación nula o receptor negativo. Por el contrario, diversos estudios sí han hallado una prevalencia de fumadores significativamente superior en individuos con HF y con ECC (823)(43)(828)(54)(807)(844)(863)(864). Así, en el estudio de Mortensen *et al.* (823), no sólo la prevalencia de fumadores fue superior en el grupo de pacientes con infarto de miocardio, sino que éste se produjo una media de 6 años antes; coincidiendo con las observaciones de Neil *et al.* (844),

que también notaron una edad media del primer suceso de ECC más temprana (4 años).

Así, en diversos estudios se considera que la variable fumar dobla el riesgo de sufrir ECVA (54)(807), en los pacientes con HF, efecto que sólo fue superado por la variable género de los individuos (43)(54)(844). Adicionalmente, Jansen *et al.* (54), analizando las curvas de supervivencia, indicaron que mientras que la HTA y la DM2 empeoraron el pronóstico de supervivencia a partir de los 60 años; ser hombre, fumador, con bajos niveles de HDLc y altos niveles de Lp(a) afectaba negativamente las curvas de supervivencia ya a partir de los 30 años. Por el contrario, el riesgo relativo después de dejar de fumar disminuye linealmente, aunque se ha observado que el riesgo se mantiene superior durante 6-9 años respecto a los individuos que nunca han fumado (863). Ello sugiere que en el caso de los exfumadores se debería contemplar el tiempo que llevan sin fumar como factor a la hora de estimar su contribución al riesgo de ECVA.

Depósito graso en tendones y córnea

El 9,09% de individuos de la cohorte presentó xantomas tendinosos, y el 24,94% arco corneal. Mientras que los xantomas tendinosos son patognomónicos de la HF, no lo es así el arco corneal. Así, en diversos sistemas clínicos de diagnóstico de HF como el Simon Brome o el DLNC, la presencia de xantomas es considerada un factor importante de probabilidad (28). No obstante, su diagnóstico en la exploración física del paciente heterocigoto con HF genéticamente comprobada suele realizarse a partir de la segunda década de vida (818).

La prevalencia de xantomas tendinosos en cohortes con HF es muy variable (entre un 20% y 50%) ya sea en pacientes con diagnóstico clínico o con diagnóstico genético, siendo su ubicación principal en el tendón de Aquiles (865), habiéndose observado una prevalencia 2,7 veces superior de xantomas en los individuos con LDLr negativo frente a los individuos con LDLr defectuoso (822), y superior en los sujetos homocigotos respecto a los heterocigotos (866). Sin embargo, se desconoce el motivo por el cual, a pesar de tener niveles de cLDL similares y compartir la misma mutación, unos individuos los presentan y otros no (832), aunque posiblemente ello sea debido a que su identificación clínica como agrandamientos difusos o deformidades nodulares no es siempre fácil. En este sentido, estudios sonográficos del tendón de Aquiles (867) han

mostrado una correlación significativa entre el grosor y anchura del tendón y el peso corporal; además, y más importante aún, mientras que en pacientes sin HF las dimensiones del tendón no se correlacionan con los niveles lipídicos, en los casos de HF con diagnóstico genético, tanto el grosor como la anchura del tendón han presentado una correlación positiva con los niveles de cLDL y una correlación negativa con los niveles de HDLc. Asimismo, se observó un grosor significativamente mayor en los sujetos con HF con historial de ECC, frente a sujetos asintomáticos, persistiendo las diferencias tras ajustar por sexo, edad, peso y cLDL. La importancia de los xantomas tendinosos en la predicción de riesgo de ECVA ha sido puesta en evidencia por la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Oosterveer *et al.* (56), quienes reportaron que la presencia de xantomas se asociaba con un riesgo x3 de ECVA en pacientes con diagnóstico genético de HFhe. En la misma línea, Hopkins *et al.* (864), hallaron diferencias significativas en la prevalencia tanto de xantomas tendinosos como de arco corneal entre casos con ECCP y casos sin afectación cardiaca, y observaron en el análisis univariante que el riesgo atribuible de los xantomas tendinosos al desarrollo de ECC fue del 28,2%.

Marcadores biológicos

Diferentes marcadores biológicos se asocian con un riesgo elevado de aterosclerosis y ECVA (868). Dichos marcadores reflejan el transporte del colesterol hacia y desde los tejidos periféricos. Así, en la HF, niveles elevados de apoB, TG, lp(a) y proteína C-reactiva, y niveles bajos de HDLc y de apoA-I, se han asociado a un mayor riesgo de ECVA, en ambos sexos, para todos los grupos de edad y niveles de riesgo (46). No obstante, dicha significación es distinta según estudios y según los factores de ajuste de los modelos.

A este respecto hay que tener presente que la mayoría del colesterol plasmático se halla en las partículas LDL, las cuales pueden transportar de 2.000 a 2.500 moléculas de colesterol. Cada partícula precursora de las LDL lleva asociada una molécula de apoB en su superficie, la cual permanece fija durante su conversión a partícula LDL, de forma que generalmente más del 90% de apoB plasmática se halla en las partículas de LDL (869). Así, en ciertos estudios se ha hallado que el nivel de apoB es más informativo que el nivel de LDL en la estimación del riesgo cardiovascular, pues se ha observado que para un mismo nivel de apoB, menores niveles de cLDL se asociaban a un mayor riesgo de infarto de miocardio (869). No obstante, en el caso de la HF y

dada la etiología genética implicada (mutación en el receptor de LDL), muchos estudios recogen los niveles de cLDL y no los de apoB.

Así, en la hipercolesterolemia familiar, el alto potencial aterogénico es atribuido principalmente a los altos niveles de cLDL (829)(54). No obstante, en la mayoría de estudios sobre HF el cLDL, y, por tanto el colesterol total, no aparecen como factor de riesgo independiente de ECVA (54)(864)(866)(153)(154)(834)(833), pero ello puede explicarse por el hecho de que las comparaciones se realizaban entre grupos con niveles de colesterol similarmente elevados. Así, cuando se comparaba el riesgo de ECVA en pacientes con HF respecto a pacientes sin HF o la población en general, el cLDL sí aparecía como factor asociado al desarrollo de enfermedad cardiovascular (791)(80)(870)(46) o cuando dicha comparación se hacía entre distintos grados de severidad de la HF (828). Si se ha observado que partículas pequeñas de LDL, determinadas por el índice LDL/apoB fueron factores determinantes del riesgo de ECC en el estudio de Hopkins *et al.* (864). Además, la apolipoproteína B, como principal proteína en la superficie de las partículas LDL, también se ha asociado de forma significativa con el riesgo de ECVA en individuos con HF al comparar el grupo de muy alto riesgo con el de riesgo elevado (834); habiéndose hallado niveles plasmáticos significativamente elevados en los casos de HF respecto al resto de la población (17).

A diferencia del cLDL y la apoB, los niveles de HDLc y apo A-I presentan una relación inversa con el riesgo de ECVA, lo que es debido a que, en conjunto, las partículas HDL pueden invertir el transporte del exceso de colesterol desde los tejidos periféricos, como es el caso de las paredes arteriales, a los precursores de LDL ricos en triglicéridos. Así, los precursores de las partículas de HDL son inicialmente pequeños (no contienen colesterol) y luego de forma continuada incorporan y ceden colesterol. Las partículas HDL tienen entre 2 y 3 moléculas de apo A-I en su superficie, lo que representa casi el total de apo A-I en el plasma (869). Incluso, hay autores que indican que la apo A-I es la principal responsable de las propiedades antiaterogénicas atribuidas al HDL. En este sentido, consideran a la apolipoproteína A-1 crítica en el proceso de transporte inverso del colesterol (desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su posible eliminación), además de habersele atribuido otros efectos beneficiosos vasculares (871). En este sentido, estudios recientes han reportado un posible papel anti-inflamatorio de la apoA-I mediante la regulación del reclutamiento de monocitos/macrófagos a puntos locales de inflamación (872) así como un papel antioxidante, mediante la inhibición de la oxidación de LDL, la eliminación de los

hidroperóxidos lipídicos y la protección de las células endoteliales de la apoptosis (873). Sin embargo, en la mayoría de los estudios sobre el riesgo cardiovascular en los pacientes con HF, el parámetro medido ha sido el HDLc.

En este sentido, niveles bajos de HDLc han mostrado contribuir al riesgo de ECC de forma significativa e independiente (54)(153)(828). En el estudio de Bujo *et al.* (866), dicha asociación fue significativa cuando los valores de HDLc eran inferiores a 40 mg/dl. Asimismo, niveles elevados de HDLc se asociaron con una prevalencia inferior de ECC, de forma que los individuos con HF con niveles superiores a 60 mg/dl presentaron ECC con una frecuencia un 25% inferior respecto a los individuos con niveles inferiores a 35 mg/dl (866). Sin embargo, en algunos casos el HDLc sólo ha mostrado su asociación en los varones (832)(154), o en otros tipos de dislipidemia, como la hipercolesterolemia familiar combinada (829).

Los triglicéridos no tienen por qué estar elevados en la HF; sin embargo, diversos estudios en pacientes con HF han observado que en la mayoría de los casos de ECC los niveles de TG eran superiores a 250 mg/dl, y en el análisis de regresión logística para la ECC se observó una asociación entre niveles de TG > 150 mg/dl y incremento en la prevalencia de ECC (866), considerándose un factor de riesgo independiente de ECC (54). También, estratificando los individuos con HF en de muy alto riesgo y alto riesgo de ECVA, Beliard *et al.* (834), observaron niveles significativamente más altos de TG en el grupo de muy elevado riesgo. Por el contrario, de Sauvage Nolting *et al.* (153), hallaron que en los pacientes con HF las diferencias en los niveles de TG en los casos con/sin ECC fueron únicamente significativas en el análisis univariante, pero no así en el multivariante.

La lipoproteína (a), lipoproteína de baja densidad que lleva asociada apolipoproteína (a) y apolipoproteína B-100, en una relación 1:1, es sintetizada y secretada por el hígado, no siendo producto metabólico ni precursora de otras lipoproteínas. Esta lipoproteína juega un importante papel aterogénico. Así, la revisión de *Nordestgaard et al.* (88), indica una asociación robusta y específica entre los niveles elevados de Lp(a) y el riesgo aumentado de ECVA/ECC, habiéndose encontrado una relación causal con la ECVA/ECC prematura. La asociación es continua, sin un umbral o dependencia de los niveles de LDLc o no-HDLc. Los mecanismos implicados son variados. Por un lado, los niveles elevados de Lp (a) pueden inducir un efecto protrombótico/anti-fibrinolítico ya que la apolipoproteína (a) se asemeja tanto al plasminógeno como a la plasmina, pero no tiene efecto fibrinolítico. Por otro lado puede acelerar la aterosclerosis porque, al

igual que la LDL, la partícula Lp(a) es rica en colesterol. habiéndose observado que los niveles de Lp(a) plasmáticos estaban en un 90% determinados por la variabilidad genética del gen apo(a) y apenas se ven afectada por la raza, la edad, el sexo o la dieta (874). Así, diversos estudios indican que en la HF, niveles elevados de Lp(a) son un factor de riesgo cardiovascular e independiente en la HF (152)(54)(834), y además que su efecto perjudicial podía empezar a manifestarse a partir de los 30 años de edad (54). En otros casos, su papel como factor de riesgo sólo se observó en mujeres (154), y en otros estudios no se observaron diferencias significativas en los niveles de Lp(a) en sujetos con HF con/sin ECC (832)(153). En este sentido, hay que mencionar que los niveles de Lp(a) plasmáticos se cree que vienen determinados en un 90% genéticamente por el gen que codifica la apolipoproteína (a).

Dada la asociación entre los niveles de estos biomarcadores y el riesgo de ECVA, diversas directrices los utilizan como objetivo terapéutico a alcanzar con el fin de disminuir el riesgo. Teniendo en cuenta el Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la HF en España (10), los niveles de cLDL objetivo dependen del riesgo estimado. El riesgo de ECV se estratifica en moderado (varón de 18-30 años o mujer de 18 a 40 años sin FRCV -edades superiores a las mencionadas, tabaquismo, ECCP en familiares de primer grado, HTA, cHDL < 40mg/dl, Lp(a) > 50 mg/dl-); alto (≥ 1 FRCV, aterosclerosis subclínica, no ECVA clínica) y riesgo muy alto (ECVA clínica, aterosclerosis subclínica significativa, DM2 o HFho). Así, los objetivos en cLDL son < 130 mg/dl en los niños y adultos jóvenes, < 100 mg/dl en los adultos y < 70 mg/dl en los adultos con enfermedad coronaria conocida o diabetes; sin embargo, también se expresa que debido a la dificultad de alcanzar este objetivo en la mayoría de los pacientes, una reducción del $\geq 50\%$ puede considerarse como un objetivo secundario más realista. Estos valores coinciden con las directrices de la ESC de 2016 (161), que además recomiendan: para el HCLc no se han establecido valores, pero se indica que >40mg/dl en varones y >45 mg/dl en mujeres se asocian con menor riesgo; en relación a los TG no marcan un valor, pero indican que niveles < 150 mg/dl se asocian a un riesgo menor; en relación a la apoB, recomienda niveles <80 mg/dl y <100mg/dl cuando el riesgo cardiovascular sea muy alto y alto, respectivamente. No se determinan por el contrario recomendaciones sobre los valores de apoA-I, proteína C-reactiva ni Lp(a). En cambio, Nordestgaard *et al.* (88), indican que los niveles de Lp(a) deberían ser < a unos 50 mg/dl en aquellos sujetos con riesgo de ECVA/ECC

intermedio o elevado. Asimismo se ha observado que niveles de proteína C-reactiva (marcador inflamatorio) $< 1\text{mg/l}$, entre $1\text{-}3\text{ mg/l}$ y $>3\text{ mg/l}$ se asocian a un riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente de sufrir ECVA (875), indicando procesos inflamatorios sistémicos o localizados y participando biológicamente en el proceso aterogénico (876). En relación a la apoA-I, se consideran valores de referencia normales $>120\text{ mg/dl}$ en hombres y $>140\text{ mg/dl}$ en mujeres, considerándose valores de riesgo $<115\text{mg/dl}$ e $<125\text{ mg/dl}$ en hombres y mujeres respectivamente.

Comparando los valores obtenidos en nuestro estudio respecto a estos valores de referencia, en nuestra cohorte, la media de los niveles de cLDL, así como de apoB se hallaron por encima de los valores recomendados, no siendo el caso de los TG. En el caso del HDLc y apo A-1, los sujetos estaban dentro de las recomendaciones, pudiendo suponer que los niveles de estos dos biomarcadores no contribuían a aumentar el riesgo de ECC en esta cohorte. La lp(a) se situaba dentro de los niveles óptimos para individuos con riesgo alto-moderado; sin embargo, los niveles de proteína c-reactiva correspondían a un riesgo intermedio, traduciendo cierto grado de afectación inflamatoria endotelial.

En base a dicha comparativa, parece que el tratamiento hipolipemiente con estatinas, aunque reduce los niveles de cLDL, no permite alcanzar los valores indicados en las distintas directrices sobre tratamiento de la hipercolesterolemia familiar y prevención de ECVA. Según los datos de nuestro estudio, el 62,71% de los individuos de la cohorte estaba bajo tratamiento hipolipemiente, siendo el más utilizado las estatinas (94,59% de los individuos bajo tratamiento) a dosis alta o moderada (43,24% y 50,82% respectivamente), o bien tratamiento farmacológico combinado (39,10%). Ello sugiere que además de la posible revisión del tratamiento farmacológico, ya sea según dosis, o mediante la administración de nuevos fármacos en desarrollo como los anticuerpos monoclonales del PSK9 (877), no deberían descartarse otros abordajes terapéuticos que permitan incidir en los demás factores de riesgo cardiovascular.

Los individuos de la cohorte de estudio habían iniciado el tratamiento a aproximadamente los 35 años de edad, lo que contrasta con las recomendaciones en que se indica que el inicio de tratamiento debe ser lo más temprano posible, recomendando el uso de estatinas a partir de los 10 años en niñas y después de la menarquía en niñas; y, adicionalmente, en los casos homocigotos la medicación debería iniciarse en el momento del diagnóstico (10). Sin embargo, estos datos concuerdan con los de otros estudios, que muestran un retraso en el diagnóstico y un

tratamiento insuficiente en muchos casos de HF (12). En cualquier caso debe resaltarse que el riesgo de ECVA ha disminuido sustancialmente con el uso de estatinas. Así, en el estudio prospectivo del Simon Broome Register Group, que cubrió el periodo 1980-1989 y, por tanto, antes de la introducción de las estatinas, la mayoría de pacientes con HF eran tratados con secuestradores de ácidos biliares en monoterapia o en combinación con derivados del ácido fíbrico o preparaciones de ácido nicotínico. En dicho estudio la prevalencia de mortalidad (x100 para la mortalidad por ECC y x10 para la mortalidad por cualquier causa para un individuo de 20 a 39 años) era muy superior a la actual (63). En cambio, en el estudio de Benn *et al.* (17), el odds ratio para la ECC en el caso de individuos que no recibían tratamiento hipolipemiente fue 13,2 (10,0 -17,4) en la HF diagnosticada clínicamente en comparación con los sujetos sin HF (después de ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal, hipertensión, síndrome metabólico y diabetes y consumo de tabaco), y el odds ratio ajustado correspondiente en sujetos bajo tratamiento hipolipemiente fue 10,3 (7,8 - 13,8). Versmissen *et al.* (118), también observaron una reducción del riesgo del 76%, similar en hombres y mujeres, incluso observando que los pacientes con HF tratados con estatinas presentaban un riesgo de infarto de miocardio a partir de los 55 años de edad similar al de la población general en Holanda. En la misma línea, Besseling *et al.* (878), también observaron una disminución del riesgo de ECC y de mortalidad de aproximadamente un 44%.

Sin embargo, factores relacionados con el estilo de vida, también parecen jugar un papel importante a la hora de moderar el curso y severidad de la HF (784), así como explicar la variabilidad fenotípica observada entre individuos (48). En este sentido, Arsenault *et al.* (786), indican que aunque la reducción del número de partículas aterogénicas que contienen apolipoproteína B mediante terapia hipolipemiente representa la piedra angular del tratamiento de pacientes con trastornos de lípidos hereditarios (hipercolesterolemia familiar, hiperlipoproteinemia (a)), el tratamiento en estos pacientes de alto riesgo también debe incluir la modificación de los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, como la inactividad física y una dieta de mala calidad.

Actividad física

En relación a la actividad física autoreportada por los sujetos, en la cohorte se observó que el 57,71% de los individuos realizaban un nivel de actividad moderado, un 30,13% un nivel bajo, y sólo un 12,16% realizaban un nivel alto. Sin embargo, cuando se analizó el gasto energético asociado a la actividad física en función de la intensidad de dicha actividad, se observó que la actividad principal que contribuía al gasto energético total era el caminar (lo hacían el 91,55% de los individuos) y, en cambio, el 90,28% de los individuos no realizaba actividad física de intensidad moderada o vigorosa. Así, la media de gasto energético total semanal por sujeto fue de 1.484,72 MET-min/semana.

La actividad física queda poco reportada en los estudios de cohortes con HF. El estudio de Pitsavos *et al.* (788), que recogió la participación en algún tipo de actividad física en el tiempo libre o en el trabajo en una cohorte con HF reportó participaciones inferiores a las halladas en nuestro estudio (35% de los hombres y el 6% de las mujeres). Mata *et al.* (13), en un estudio cuyo objetivo era analizar los factores asociados con la calidad de vida de los pacientes con HF, reportaron un nivel de AF moderada-vigorosa significativamente superior ($p < 0,001$) en los individuos con HF al compararlos con los familiares no afectados (79,6% frente a 72,2%, respectivamente), sin embargo, al analizar su posible asociación con el estado de salud auto-percibido, el nivel de AF no mostró diferencias significativas entre afectados/no afectados, aunque sí mostró una asociación con la auto-percepción de un estado de salud óptimo (OR: 0,66 con un IC95% [0,49-0,87] para la AF moderada y OR: 0,33 con un IC95% [0,21-0,51] para la AF vigorosa); siendo los sujetos que realizaban un nivel de AF bajo los que presentaron una menor calidad de vida relacionada con la salud.

Sin embargo, Claassen *et al.* (879), en una encuesta a pacientes con diagnóstico genético de HF, observaron que los participantes solían subestimar su propio riesgo de ECVA y sólo el 49% informó que seguían las recomendaciones sobre dieta y actividad física (al menos media hora de actividad física intensa-moderada, como caminar, andar en bicicleta, nadar y cultivar un huerto, cinco días a la semana). Los participantes consideraron que el carácter hereditario y un estilo de vida poco saludable (en base a una mala dieta, inactividad física y el fumar) eran factores causales de la ECV. Así, observaron que los antecedentes familiares de ECVA se asociaron tanto con la

percepción del riesgo como con la adopción de un estilo de vida saludable. No obstante, en general la percepción del propio riesgo de ECVA fue relativamente baja.

En este sentido, Hagger *et al.* (880), observaron que la actitud ocupa un lugar prominente en la determinación de las intenciones de participar en comportamientos de autogestión (a través de la actividad física, la dieta y la adherencia a la medicación) en pacientes con HF. Observaron que las creencias actitudinales sobre las conductas de auto-gestión jugaban un papel más importante que las creencias relacionadas con la enfermedad, por lo que sugieren que se debe abordar la implicación de estos pacientes en el propio control de la enfermedad desde el enfoque de la actitud, más que desde el enfoque de la patología.

No obstante, ningún estudio consultado ha analizado la influencia de la actividad física desarrollada por los sujetos con HF en las características fenotípicas relacionadas con el riesgo cardiovascular, aunque Bertolini *et al.* (822), sugieren que la variabilidad observada en el perfil lipídico entre individuos con HF que comparten la misma mutación puede ser debida a factores ambientales como la dieta y la actividad física.

Así, aunque varios estudios han sugerido que factores de riesgo relacionados con el estilo de vida podrían influir en la penetrancia (es decir, la probabilidad de desarrollar ECVA) de los trastornos lipídicos hereditarios, existen muy pocos estudios que documenten el impacto de los factores relacionados con el estilo de vida en el riesgo de ECVA. La actividad física regular puede mejorar la condición física y la salud, así como contribuir a la prevención de enfermedad (881)(161), habiendo múltiples estudios, en diferentes nacionalidades y grupos poblacionales, que han demostrado que las personas físicamente activas están más sanas y tienen una condición física más alta que las personas inactivas; siendo la relación AF-CF recíproca. Por lo que, a pesar de la falta de existencia sólida sobre la eficacia de la actividad física en los pacientes con HF, la actividad física se recomienda y promueve como parte de un estilo de vida saludable. Así, las diferentes directrices sobre el tratamiento de estos pacientes (882)(130)(883)(772)(46) y sobre la prevención de ECV (161)(102)(884)(161)(884) incluyen este factor dentro de sus recomendaciones, proponiendo generalmente una actividad física de intensidad moderada o alta como mínimo 150 minutos a la semana (883) o un mínimo de 30 minutos de actividad física de moderada intensidad (4,7 kcal/min), 4 a 6 veces/semana, con un gasto de cómo mínimo 200kcal/día (772), un mínimo de 30 min/día cada día de la semana (46). Ello se corresponde aproximadamente con el nivel de AF moderado del cuestionario IPAQ (realizaban 20

min/día un mínimo de 3 días/semana de actividad a intensidad vigorosa, o >30 min/día un mínimo de 5 días/semana de actividad a intensidad moderada, o el equivalente a un gasto ≥ 600 MET-min/semana), por lo que en nuestro grupo de estudio podemos decir que la mitad seguían las recomendaciones generales.

7.2 Asociaciones entre la actividad física y las distintas características de la cohorte

Antes de proceder con el desarrollo de este subapartado, se quiere señalar que no se ha encontrado en la bibliografía ningún estudio que analice la influencia de la actividad física, como factor aislado, en la expresión fenotípica o características clínicas de los pacientes con hipercolesterolemia familiar. Únicamente se ha hallado un estudio (788) que analiza la influencia de la condición física (en base a una prueba de esfuerzo según el protocolo Bruce); algún estudio en que se analiza la influencia de la AF, pero como parte de un estilo de vida saludable y, por tanto, junto a otros factores como la dieta y el hábito tabáquico; y algún estudio experimental (789)(790) que en base a asesoramiento y soporte web, analiza una intervención dirigida a modificar el estilo de vida en los pacientes con HF.

Es por ello, que debe mencionarse que en muchos casos el análisis de los resultados se ha realizado teniendo como referencia estudios en los que los participantes no tenían HF.

7.2.1. AF y prevalencia de ECVA y ECC

En el análisis bivalente para detectar las posibles asociaciones entre la actividad física, ya sea categóricamente como nivel de actividad, o cuantitativamente como gasto energético asociado a distinta intensidad de la actividad, y la prevalencia de ECVA (no frente a sí o -/+), en nuestro grupo de estudio se observaron asociaciones significativas entre el nivel de actividad y la prevalencia de ECVA (p-valor: 0,000) y de ECC (p-valor: 0,010). Así, se observaron las mayores diferencias de prevalencia de ECVA -/+ en los que realizaban un nivel de actividad física alto, y en concreto en relación a la enfermedad vascular periférica (p-valor: 0,034). Dichas asociaciones también fueron significativas respecto a la prevalencia de ECC según el nivel de AF,

presentándose las mayores diferencias de prevalencia de ECC +/- en los que realizaban un nivel de actividad física alto y bajo, frente a los que realizaban un nivel moderado, aunque las diferencias entre niveles fueron menores. Y al analizar entre las distintas entidades contempladas como ECC, las diferencias se dieron en la angioplastia/stent coronario (p-valor=0,037), pero de forma sorprendente, las mayores diferencias de frecuencia +/- (6 negativos por 4 cada positivos) se observaron en los que realizaban un nivel de AF moderado frente a los que realizaban un nivel bajo o alto; observándose extrañamente una relación inversa para los niveles bajo y alto de AF, en que la frecuencia de ECC+ fue superior a la de ECC-. Ello contrasta con diversos estudios que indican una asociación inversa gradual entre la actividad física y el riesgo de ECC (226)(885)(354)(886)(783), habiéndose incluso observado que caminar a paso ligero 3-4h a la semana puede reducir el riesgo de ECC en aproximadamente un 35% respecto a caminar esporádicamente (226). También se ha reportado que el ritmo al que se camina presenta una asociación más fuerte con el riesgo de ECVA que el volumen total, habiéndose observado reducciones del riesgo de un 48% frente a un 26%, respectivamente (355). En nuestro estudio se recoge específicamente la actividad de caminar, pero mediante el cuestionario IPAQ no se discrimina la velocidad. La relación dosis-respuesta, todavía presenta pues controversias. Así en el estudio INHETERHEART (887), se observó que la actividad física ocupacional ligera o moderada, no así la pesada, disminuía el riesgo de infarto de miocardio. Añadir que, además de haberse observado una reducción del 35% en la mortalidad por ECV asociada a la actividad física, los estudios que utilizaron cuestionarios para reportar la actividad física mostraron reducciones menores del riesgo que los estudios que utilizaron medidas más objetivas del nivel de condición física (354), lo que puede reflejar la falta de precisión en la evaluación de la AF cuando ésta es auto-reportada.

No se ha conseguido hallar en la literatura ningún estudio que analice la asociación entre el nivel de AF y la prevalencia de ECVA/ECC en pacientes con hipercolesterolemia familiar. No obstante, un estudio de cohortes realizado por Pitsavos *et al.* (788), con un seguimiento de unos 6,3 años, analizó la asociación entre los índices de una prueba de esfuerzo y la ocurrencia de ECC, y demostró claramente la importancia de la capacidad de ejercicio y otros parámetros hemodinámicos en la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Así, durante el seguimiento, el 14,9% de los sujetos tuvieron un evento cardiovascular (infarto agudo de miocardio fatal o no fatal, angina inestable o muerte cardíaca súbita), con una

incidencia anual del 3%. La capacidad de ejercicio fue un predictor altamente significativo de eventos cardiovasculares en esta población, observándose un riesgo relativo de ECC, ajustado a la edad, 3,42 ($p < 0,01$) veces superior para los individuos con una capacidad de ejercicio < 7 METs en comparación con los individuos que alcanzaban > 7 METs. Además, cada aumento de 1-MET en el rendimiento en la cinta de marcha se asoció con una reducción del 18% de los cardiovasculares. Curiosamente, también observaron un aumento del riesgo de ECC cinco veces superior en aquellos individuos que no pudieron disminuir su valor de recuperación de la frecuencia cardíaca pico en ≥ 10 latidos en 1 min después del final de la prueba. Finalmente, mostraron que un pulso de presión pico durante el ejercicio ≥ 100 mmHg aumentó el riesgo de ECC seis veces. Ello sugiere que la capacidad máxima de ejercicio, la recuperación de la frecuencia cardíaca y los niveles del pulso de presión durante el ejercicio máximo son indicadores sólidos de sucesos cardiovasculares en la hipercolesterolemia familiar. Los resultados de este estudio resaltaron claramente la importancia los niveles de condición física y de actividad física en pacientes con HF.

Diversos estudios han hallado una asociación entre el nivel de AF y el de condición física cardiorrespiratoria, aunque dicha asociación se ha dado principalmente en el caso de la actividad física planificada o entrenamiento con ejercicios más que con la AF habitual (888), habiéndose reportado correlaciones entre la AF diaria y la aptitud cardiovascular que oscilan entre $r = 0,25$ a $r = 0,76$ (889). No obstante, la relación entre AF y CF y la salud varía según la cantidad, intensidad y contexto de la AF, de forma que la relación dosis-respuesta entre cantidad, intensidad y efecto todavía se desconoce (890)(313). En este sentido, Vanhees *et al.* (127,293,404), sugieren que la relación entre AF y salud y las medidas de CF depende considerablemente de las características sociodemográficas (edad, sexo y estatus socioeconómico), dominios (por ejemplo, tiempo de ocio, desplazamiento activo y actividad deportiva), del grado de actividad física (intensidad, frecuencia y duración), del nivel de condición física y de las medidas de salud y aptitud física.

Además, se ha observado que la capacidad de desarrollo de la condición física cardiorrespiratoria presenta agregación familiar, e incluye un componente genético significativo (222); así como también se ha observado una agregación familiar en la expresión clínica de ECVA en pacientes con HF (64). Estos tres aspectos pueden explicar parcialmente, las diferencias en las asociaciones halladas en nuestro estudio

entre los distintos niveles de AF y la prevalencia de ECVA/ECC, que a pesar de darse principalmente entre los individuos que realizaban un nivel alto de AF, en algunos casos se ha dado entre nivel alto-bajo frente a moderado.

La actividad física, como factor comprendido en el estilo de vida, puede modular el progreso de la aterosclerosis en la HF. En este sentido, diversos autores (48)(786)(784)(785) proponen que factores ambientales pueden modular el progreso de la aterosclerosis y la aparición de ECVA en pacientes con HF. Así, en base a las diferencias halladas en estudios observacionales que comparan la diferente prevalencia de ECC en pacientes con HF entre generaciones o entre localizaciones geográficas, así como en base a la diferente severidad fenotípica observada en otras enfermedades monogénicas, se indica que el estilo de vida (incluido el nivel de AF) puede modificar las manifestaciones clínicas de la HF. Así la susceptibilidad a desarrollar ECC puede verse modulada, produciéndose una interacción entre entorno y genética, de forma que un estilo de vida saludable puede mitigar en gran medida el impacto de una genética desfavorable. De acuerdo con estos hallazgos (783), indican que el 75% de las muertes por ECV podrían prevenirse mediante cambios en el estilo de vida, incluyendo el aumento en la actividad física en la población en general; aunque, no obstante el realizar actividad física moderada-vigorosa puede no atenuar completamente el efecto independiente del comportamiento sedentario sobre el riesgo de ECVA. Asimismo, en relación a la cuestión de si los hábitos de vida pueden influir en el riesgo de ECVA en pacientes con factores genéticos ya determinantes, Khera *et al.* (785), han analizado la influencia del estilo de vida sobre el riesgo de ECC, teniendo en cuenta el riesgo genético subyacente, observando que tanto los factores genéticos como los relacionados con el estilo de vida se asocian de forma independiente con la susceptibilidad de sufrir enfermedad cardíaca coronaria. Así, observaron que para todos los niveles de riesgo genético, el llevar un estilo de vida saludable (definido en base a cumplir como mínimo 3 criterios de los siguientes: no fumar, no tener obesidad, realizar AF como mínimo una vez a la semana, y comer de forma saludable) disminuía el riesgo de ECC. Y, en el caso de los individuos con un riesgo genético elevado de ECC, el llevar un estilo de vida saludable se asociaba con una reducción del riesgo relativo de aproximadamente el 50%. Además, cada factor relacionado con el estilo de vida saludable se asoció con una disminución del riesgo de ECC, incluido la AF (cociente de riesgo=0,88; IC95% de 0,87-0,90). También se ha observado que, al

comparar pacientes con HFhe y controles, y después de ajustar para los niveles de cLDL y apoB, manifestaban mayor riesgo de ECC los que presentaban obesidad abdominal y resistencia a la insulina (891), factores modificables mediante la actividad física.

El ensayo clínico aleatorio PRO-FIT (790) diseñó una intervención que consistía en una combinación de asesoramiento via web y mediante entrevistas para aumentar la concienciación, motivación e implementación de un estilo de vida saludable en pacientes con HF, con el fin de determinar si tras un año del programa, dicha intervención se acompañaba de una mejora de los factores de riesgo de ECVA. Tras 12 meses, se observaron mejoras en los niveles de AF, dieta y cumplimiento de la terapia con estatinas; sin embargo, respecto a los factores de riesgo tradicionales no se observaron diferencias entre el grupo intervención frente al grupo control, aunque sí se obtuvieron ligeras disminuciones de los niveles de cLDL, CT y glucosa, así como del IMC y del perímetro de cintura. Los investigadores sugirieron que el alcance de la intervención y exposición verdadera recibido podría haber sido insuficiente para iniciar cambios de comportamiento. Además, indicaron que si se tenían en cuenta de forma conjunta los pequeños cambios obtenidos, y considerando que pueden tener un efecto acumulativo, su influencia global sobre el riesgo de ECVA podía ser mayor. Sin embargo, no se dispone de detalles sobre el asesoramiento proporcionado en relación a los factores relacionados con los hábitos de vida, y en concreto con la información relativa a la AF, de dicho estudio.

7.2.2. AF y prevalencia de FRCV

AF y sobrepeso/obesidad

En nuestro estudio, el nivel de AF se asoció significativamente con una diferente prevalencia de sobrepeso/obesidad (p-valor=0,001). Así, cuanto mayor era el nivel de actividad física, mayores eran las diferencias de prevalencia -/+ observadas. Sin embargo, cuando se analizaron las mismas relaciones según género, se observó que la significancia de las asociaciones se daba en los hombres (p-valor de 0,005), no así en las mujeres. Asimismo, se observó que dichas asociaciones se daban entre el gasto energético total asociado a la AF y la prevalencia de sobrepeso/obesidad (p-valor=0,025). Ello puede llevar a pensar que dicha asociación se da principalmente con el volumen total de AF más que con la diferente intensidad de la AF.

La evidencia sugiere que el ejercicio aeróbico regular puede atenuar el aumento de peso en aquellas personas con riesgo de sobrepeso/obesidad, y es capaz de ayudar en diferente grado de pérdida de peso (aproximadamente 2 kg) (892). Sin embargo, es importante hacer notar que una pérdida de peso importante es improbable de conseguir sin acompañar la intervención de una restricción calórica (186). Tanto para prevenir el aumento de peso como para mantener la pérdida de peso se recomienda realizar 200-300 minutos a la semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada-vigorosa (183). Los ensayos clínicos sobre el entrenamiento con ejercicios que no informaron de pérdida de peso o la pérdida fue modesta (<5 kgs), igualmente mostraron numerosos beneficios para la salud en personas adultas con sobrepeso/obesidad y con un elevado riesgo de enfermedad cardiaca. Entre los beneficios se incluyen una mejora de la condición física, función endotelial, tamaño de las lipoproteínas, niveles de HDL y mejora del control de glucosa, factores que pueden verse alterados por el propio sobrepeso/obesidad (893). Además, diversos estudios han mostrado el ejercicio puede tener efectos beneficiosos antes de que aparezcan los efectos del entrenamiento, y que el impacto sobre el metabolismo de la grasa abdominal puede ocurrir antes de que se produzca la pérdida de peso (893).

AF e índices antropométricos de sobrepeso/obesidad

En nuestro estudio no hallamos asociaciones significativas entre el nivel de AF y los parámetros antropométricos de obesidad (IMC, perímetro de cintura y cadera), a pesar de que tanto la media del IMC, como de los perímetros, fueron inferiores cuanto más alto era el nivel de AF. Por el contrario, analizando el consumo energético asociado a las distintas intensidades de AF, sí se observó una relación lineal inversa débil pero significativa entre los METs consumidos en actividades físicas de intensidad moderada y vigorosa con el IMC y el perímetro de cadera. En comparación, Aadahl *et al.* (894), informaron de una asociación inversa significativa entre realizar un nivel de AF ≤ 45 METs/día y el IMC, perímetro de cintura e ICC, no observando asociaciones con niveles de AF superiores. Además, Johns *et al.* (895), encontraron que la actividad física sola era menos efectiva para perder peso que cuando se combinaba con la dieta; sin embargo, a largo plazo (12 a 18 meses), las pérdidas de peso eran mayores si se combinaba dieta y actividad física. En cualquier caso, existe evidencia de que la actividad física aeróbica o el entrenamiento de fuerza, aunque no se acompañen de pérdida de peso, disminuyen el riesgo de enfermedad (183).

AF y HTA

En la cohorte de estudio también se observó una asociación significativa entre el nivel de AF y la prevalencia de HTA (p-valor=0,000), observándose las mayores diferencias de prevalencia cuanto mayor era el nivel de AF. Y al igual que en el caso del sobrepeso/obesidad, las diferencias en el análisis según género, se dieron en los hombres (p-valor= 0,000) y no en las mujeres.

Asimismo, se halló que dichas asociaciones se daban entre el gasto energético asociado a la AF moderada y vigorosa y la prevalencia de HTA (p-valor=0,000 en ambos casos). Ello puede llevar a pensar que en la HTA influye la intensidad de la actividad más que el volumen total de la misma, no habiéndose observado asociaciones significativas entre la prevalencia de ECVA y la AF de baja intensidad (caminar) o la AF total. No obstante, el cuestionario IPAQ recoge la actividad de caminar, pero no la velocidad de marcha, debiéndose interpretar estos datos con cautela.

AF e índices de frecuencia cardiaca y presión arterial

En la cohorte de estudio se observó una asociación entre el nivel de actividad física y la frecuencia cardiaca (p-valor=0,000), la presión arterial diastólica (p-valor=0,003) y la presión arterial sistólica (p-valor=0,002). Así, se encontró que aquellos individuos que presentaban un nivel de actividad física alto –actividad de intensidad vigorosa un mínimo de 3 días/semana alcanzando un gasto energético total ≥ 1.500 MET-minutos/semana o una combinación de intensidades un mínimo de 5 días/semana alcanzando un consumo total ≥ 3.000 MET-minutos/semana– presentaban valores significativamente menores de FC, PAD y PAS, frente a los que realizan un nivel moderado o bajo de AF.

También se observó una relación lineal inversa débil pero significativa entre el consumo energético asociado a la actividad física y la frecuencia cardiaca, dándose dicha asociación para todas las intensidades y para la AF total. Y en el caso de la actividad física moderada y vigorosa, también se observó una relación lineal inversa débil pero significativa con la presión arterial, tanto sistólica como diastólica.

Estos datos concuerdan con los hallados en individuos sanos y en sujetos hipertensos. Así, en el metaanálisis realizado por Cornelissen *et al.* (896), se muestra que la presión arterial sistólica puede reducirse en 3,5 mmHg con el ejercicio aeróbico, 1,8 mmHg con ejercicios de fuerza dinámicos, y 10,9 mmHg con ejercicios de fuerza isométricos; así como la presión arterial diastólica también presenta reducciones de 2,5 mmHg, 3,2 mmHg, 6,2 mmHg y 2,2 mmHg tras realizar un mínimo de 4 semanas de entrenamiento con ejercicios aeróbicos, de fuerza dinámicos, de fuerza isométricos y con ejercicios combinados, respectivamente; lo que sugiere que los ejercicios de fuerza isométricos son los que podrían proporcionar mayores reducciones en la presión arterial. También indican que las reducciones en la presión arterial tras el ejercicio aeróbico fueron significativamente mayores ($p < 0,0001$) entre individuos hipertensos en comparación con individuos pre-hipertensos y normotensos, mientras que las reducciones después de los ejercicios de fuerza dinámicos fueron superiores en los pre-hipertensos respecto a los hipertensos o normotensos. En la misma línea, Kesaniemi *et al.* (897), reportaron que existe una evidencia sólida de que entrenar al 50% de la capacidad máxima de ejercicio puede reducir la presión arterial; aun así, indicaron que intensidades de ejercicio más altas no parece que proporcionen beneficios adicionales. Por el contrario, en otros estudios (894) no se han hallado diferencias entre el nivel de AF y los valores de presión arterial sistólica o diastólica.

AF y DM2

En el caso de la DM, no se observaron asociaciones significativas ni con el nivel de AF ni con la cantidad de METs consumidos, aunque sí se observó que la diferencia de prevalencia de DM-/± era mayor para el nivel de AF alto y que los consumos energéticos asociados a la AF moderada, vigorosa y total eran superiores en los individuos sin diabetes.

En este sentido, diversos estudios han mostrado que la actividad física puede jugar un papel importante en la prevención primaria de la DM2. Así, Haskell *et al.* (836), indican que cambios moderados en la dieta, el ejercicio y la obesidad pueden reducir el desarrollo de la diabetes en un 50% a 60% en tres años en comparación con los pacientes asignados a la atención habitual. Además, se ha observado que el estilo de vida (dieta y ≥ 150 min/semana de actividad física de intensidad moderada) puede ser

más eficaz que el tratamiento farmacológico en la reducción de la incidencia acumulada de DM2 (416).

Nuestros resultados tampoco mostraron asociaciones significativas entre el nivel de AF y los niveles de glucosa en la analítica. No obstante, en el análisis mediante la correlación de Spearman, los niveles de glucemia presentaron una relación lineal inversa débil pero significativa con la AF moderada y vigorosa; aunque, y de forma inesperada, el caminar presentó una relación lineal directa con los niveles de glucosa en sangre. En este sentido, la evidencia existente en la literatura respalda que el entrenamiento con ejercicios reduce significativamente las concentraciones de insulina en ayunas ($\geq 1.03 \mu\text{IU/ml}$), la resistencia a la insulina (-0,30), y la hemoglobina glicosilada A1c (-0.28%) (898). Y parece que el entrenamiento que combina ejercicios aeróbicos de moderada intensidad y ejercicios de fuerza es más eficaz a la hora de reducir la hemoglobina glicosilada A1c que el entrenamiento con un tipo único de ejercicios (443). Las modificaciones en la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina se han asociado principalmente con el volumen de entrenamiento, habiéndose observado un aumento más marcado de la captación de glucosa por los músculos en individuos entrenados que en no entrenados (329).

Es necesario comentar que, en el caso de la actividad física habitual (dentro del estilo de vida o de los programas de intervención sobre el estilo de vida), las características asociadas a maximizar la eficacia están menos controladas, y principalmente basadas en asesoramiento individual y grupal; además de incluir, en la mayoría de los casos, una modificación de la dieta, por lo que la variabilidad de los resultados hallados puede ser mayor. Así, Look *et al.* (899), analizaron la eficacia de un programa intensivo de cambios en el estilo de vida en pacientes con DM2, donde la AF recomendada eran ≥ 175 min/semana de actividad de intensidad moderada, y aunque observaron una reducción significativa del peso y perímetro de cintura, así como una mejora de la condición física y de los niveles de hemoglobina glicosilada, no hallaron reducción en el riesgo cardiovascular.

AF y depósitos grasos en tendones y córnea

Nuestros resultados también mostraron asociaciones significativas entre la AF y la prevalencia de depósitos grasos en tendones y córnea. Así, se observó una mayor

diferencia de prevalencia de xantomas tendinosos (no versus si) entre los individuos que realizaban un nivel de AF bajo. Y al analizar dicha asociación según los METs consumidos, se mantuvo dicha asociación para todas las intensidades de AF, así como para el gasto energético total (p-valor < 0,036). Sin embargo, mientras que los individuos sin xantomas tendinosos presentaron un mayor gasto asociado a la AF moderada y vigorosa, los mayores gastos energéticos en la actividad de caminar o totales se daban en los individuos con xantomas.

En el caso del arco corneal, la diferencia de frecuencias fue significativamente mayor en los sujetos que practicaban un nivel alto de AF, observándose también un mayor nivel de METs asociados a la actividad física moderada y vigorosa en los individuos que no presentaban arco corneal y, por el contrario, un menor consumo asociado a caminar. No obstante, la elevada desviación estándar de la media en relación a la AF de caminar, dificulta la interpretación de la dirección de los resultados.

No se ha hallado en la bibliografía ningún estudio que analice la posible asociación o efecto de la actividad física o el ejercicio en la prevalencia de xantomas tendinosos o arco corneal. Sin embargo, las asociaciones encontradas en nuestro estudio pueden traducir el efecto de la AF sobre los niveles lipídicos e, indirectamente, sobre su depósito graso en estas localizaciones. Así, en la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Oosterveer *et al.* (56), se indica que en todos los estudios, los pacientes con HF y con xantomas tendinosos presentaron niveles significativamente mayores de CT, cLDL y TG, no hallando dicha asociación con los niveles de HDLc.

AF y marcadores biológicos en la analítica

Analizando la posible asociación entre el nivel de actividad física y los valores de la analítica se observó que el nivel de AF influía significativamente en los niveles de cHDL y de Apo A-I (p-valor de 0,009 y 0,000 respectivamente). Sin embargo, contrariamente a lo esperado, fueron los individuos que presentaban un nivel de AF alto los que presentaban menores concentraciones de estos marcadores "cardioprotectores". No se hallaron asociaciones significativas con el nivel de AF en relación al colesterol total, cLDL, VcLDL, apo-B, triglicéridos, Ip(a). Y teniendo en cuenta la posible relación entre marcadores biológicos y el gasto energético asociado a la AF, mediante la correlación de Spearman, se pudo observar una relación lineal inversa débil pero significativa entre el gasto energético asociado a la actividad física moderada, vigorosa y total en relación

a los niveles de cHDL y Apo A-I. También, una relación directa débil pero significativa entre la actividad física total y la Lp(a). En cambio, no se observó relación entre el gasto energético asociado a la AF y los niveles de colesterol total, cLDL, ni triglicéridos.

Teniendo en cuenta las asociaciones y correlaciones observadas, los resultados coinciden parcialmente con la evidencia existente sobre las modificaciones antiaterogénicas que puede provocar el ejercicio regular (900). En este sentido, Pedersen y Saltin (405), en su revisión de 13 meta-análisis reportaron una evidencia sólida en las mejoras en el perfil lipídico asociadas al entrenamiento con ejercicios. En la misma línea, un metaanálisis reciente de ensayos controlados aleatorios identificó que el entrenamiento con ejercicios de intensidad moderada-vigorosa (aeróbicos, de fuerza y/o combinados) redujo significativamente los niveles de triglicéridos (-0,30 mmol/l) y aumentó el HDL (+0,13 mmol/l) y apo A-1 (+0,23 mmol/l) en comparación con el grupo control (898). En el caso de la AF auto-reportada mediante cuestionario, Aadahl *et al.* (894), hallaron una asociación positiva significativa entre el nivel de AF (≤ 45 METs/día) auto-reportado y el nivel de HDL ($p < 0,0001$), y una asociación inversa con los niveles de TG ($p = 0,0001$); aunque, en otros estudios no se ha hallado dicha asociación (901). En cualquier caso, debe señalarse que el papel cardioprotector de la HDL en los pacientes con HF puede verse alterado, pues según indican Martínez *et al.* (902), en la HF la transferencia de colesterol no esterificado a las partículas HDL puede verse reducida, afectando al transporte inverso del colesterol, hallazgo que previamente se ha mostrado asociado a riesgo de ECC prematura.

Coincidiendo con nuestros resultados, diversos estudios también indican una falta de asociación entre el nivel de AF y los niveles de CT y LDL (894). No obstante, también se han hallado resultados contrarios, en que la AF sí ha mostrado una asociación inversa con los niveles de CT y LDL (186)(903), habiéndose atribuido como posibles mecanismos responsables: la reducción de la insulinemia; aumento de la hormona del crecimiento, cortisol y catecolaminas; aumento de la actividad enzimática de la lipoproteína lipasa y de la lecitina-colesterol-acetiltransferasa; y disminución de la actividad de la lipasa hepática de triglicéridos (186)(900), mecanismos que pueden traducir un aumento de la capacidad de los músculos esqueléticos para utilizar los lípidos como fuente de energía en oposición al glucógeno (900). Además, en algunos casos, comparando personas activas (que practican ejercicio o deporte de intensidad vigorosa de forma habitual) delgadas con personas sedentarias delgadas también

observaron reducciones significativas en los niveles de CT, LDLC y Apo-B, resaltando la importancia de la AF sobre estos biomarcadores (901).

Sin embargo, posiblemente en los pacientes con hipercolesterolemia familiar los efectos de la AF sobre los niveles de colesterol en el análisis bivalente hayan podido quedar enmascarados por la coexistencia de otros factores como el genético y el farmacológico.

Respecto a la proteína C reactiva, aunque nuestros resultados no mostraron una asociación significativa entre la actividad física y los niveles de este marcador inflamatorio en el análisis bivalente, si se observó una relación lineal inversa débil pero significativa tanto con la AF moderada y alta, como con la total. En este sentido, estudios recientes han determinado que los mecanismos inflamatorios son los responsables de la asociación entre dislipidemia y la formación de ateromas y que el tiempo libre dedicado a practicar AF se asocia inversamente con los niveles de PCR, fibrinógeno y el recuento de glóbulos blancos (904). Además, parece ser que la disminución de las concentraciones de PCR tras un entrenamiento de elevada intensidad sugiere que la práctica regular de AF tiene un efecto anti-inflamatorio sistémico, contrario al efecto sobre músculos y tendones.

AF y tratamiento hipolipemiente

Teniendo en cuenta que la actividad física puede incidir en la lipemia, e indirectamente en la prescripción médica del tratamiento hipolipemiente, se analizó su posible asociación, observándose influencias significativas en la diferencia de frecuencia de prescripción (si versus no) de tratamiento hipolipemiente, estatinas y tratamiento hipolipemiente combinado. Así, aunque para todos los niveles de AF, eran más los individuos bajo tratamiento hipolipemiente y/o con estatinas, las diferencias fueron menores en los que realizaban un nivel alto de AF, siendo el grupo en que más individuos no recibían tratamiento. Sin embargo, no se pudieron hallar asociaciones significativas con la dosis de estatinas.

En cuanto al tratamiento hipolipemiente combinado, para todos los niveles de AF se observó un menor porcentaje de individuos bajo tratamiento, observándose las mayores diferencias en los grupos que realizaban un nivel bajo y alto de AF, siendo en estos grupos donde el número de individuos que recibía tratamiento era menor.

No obstante, cuando dicha relación se estudió según el gasto energético asociado a la AF, los hallazgos significativos fueron contradictorios, pues un mayor gasto energético asociado a la actividad de caminar se dio en los individuos bajo tratamiento. Mientras que en el caso de la actividad moderada y vigorosa, un mayor consumo de METs se asoció a no recibir tratamiento. Aunque tanto la actividad física como el tratamiento farmacológico se han asociado con una menor prevalencia de ECVA como factores independientes, no se ha encontrado ningún estudio que valore una posible interrelación entre ambos.

Dado el carácter transversal en el tiempo de las asociaciones halladas y la elevada desviación estándar de la media en la actividad de caminar, es difícil interpretar la dirección de la asociación. En cualquier caso, no se puede discriminar entre si una diferencia en la prescripción farmacológica es consecuencia de practicar un determinado nivel de AF, como sugerían los resultados obtenidos respecto a la actividad moderada y vigorosa; o el realizar un nivel de AF traduce un diferente grado de concenciación en aquellos individuos que están bajo tratamiento, lo que podría explicar los hallazgos encontrados para la actividad de caminar.

AF y hábito tabáquico

En la cohorte de estudio no se observó ninguna asociación significativa entre la AF y el hábito tabáquico, por lo que parece que aunque el estar físicamente activo y el no fumar forman parte de un estilo de vida saludable, los individuos no asociaban estos factores como estrategia terapéutica no farmacológica preventiva de ECVA. En este sentido, en el estudio de Broekhuizen *et al.* (790), en que se analizaba si una intervención, basada en el asesoramiento individual y vía web, podía modificar el estilo de vida en pacientes con HF, observaron mejoras no significativas en el nivel de AF, dieta, hábito tabáquico y adherencia al tratamiento farmacológico entre los individuos que recibieron el asesoramiento y los que no. No analizaron posibles asociaciones entre estos parámetros, sin embargo, en base a sus datos se puede observar que, tanto antes como después de la intervención, los individuos del grupo intervención eran los que más AF realizaban pero también fumaban más (una media de AF de moderada-vigorosa intensidad de 422,0 y 501,0 min/semana, con 18,3% y 13,5%

fumadores, respectivamente antes y después de la intervención) que los del grupo control (una media de AF de 363,1 y 428,0 min/semana de actividad física, con 15,2% y 10,2% fumadores, respectivamente antes y después de la intervención); no pareciendo pues existir relación entre estos dos hábitos del estilo de vida. No se pueden deducir las causas de esta falta de asociación, pudiendo ser muy distintas según el caso, y atribuibles a aspectos del comportamiento más complejos. En este sentido, la revisión de Sweet *et al.* (905), mostró que las intervenciones dirigidas a un único comportamiento relacionado con la salud son más eficaces para cambiar comportamientos específicos de salud que las intervenciones dirigidas a múltiples comportamientos. Sin embargo, el hábito tabáquico se ha demostrado un factor de riesgo importante de ECVA y de mortalidad, mientras que el ejercicio se ha observado que puede reducir el riesgo de estos sucesos un 30%, tanto en fumadores como en exfumadores (906).

7.2.3. AF y existencia de mutación

Aunque la actividad física no puede corregir o influir en la existencia de una mutación heredada genéticamente, se observó una asociación significativa (p -valor=0,000) entre la presencia de la mutación del receptor de LDL y el nivel de actividad física, así como un gasto energético superior asociado a caminar (p -valor=0,002) o total (p -valor=0,002) en los individuos que tenían la mutación. No se halló dicha asociación en el caso de los individuos que presentaban la mutación del gen que codifica la Apo B-100, ni en función del nivel de AF, ni en función del gasto asociado a dicha AF. Ello puede traducir una mayor concienciación y actitud de seguir las recomendaciones sobre llevar un estilo de vida saludable, aunque probablemente de forma insuficiente.

Posiblemente, los individuos también presenten cierta actitud "precavida", pues se ha observado que el 90,28% de los individuos no realizaba actividad física de intensidad moderada o vigorosa. Sin embargo, el análisis sobre las conductas y/o comportamientos es muy complejo y depende en muchos casos de la percepción individual de salud. En este sentido, comentar que según el estudio de Mata *et al.* (13), la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud en individuos con HF fue similar a la observada en familiares no afectados; aunque también hallaron que los factores asociados con una peor calidad de vida fueron la presencia ECVA, el género femenino, la edad avanzada, la depresión, la obesidad, la presencia de xantomas, un menor nivel educacional y un menor nivel de AF.

7.2.4. AF y otras patologías relacionadas

En nuestro estudio se observó que cuanto mayor era el nivel de AF (p-valor=0,0078), o el gasto energético asociado a la AF (p-valor \leq 0,021), la prevalencia de depresión entre los individuos era significativamente menor. Estos hallazgos concuerdan con diversos estudios en que se ha reportado que un nivel bajo de AF es un factor clave a la hora de identificar a individuos con un riesgo potencialmente elevado de sufrir síntomas depresivos (907); además, la introducción de programas de ejercicio físico en pacientes con depresión ha mostrado mejorar el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida, tanto para volúmenes bajos (4 kcal/kg/semana) como altos (16 kcal/kg/semana) de actividad (908). Asimismo, se ha observado una asociación entre depresión y obesidad, viéndose influenciada dicha asociación por niveles bajos de actividad física y social (909). Ello, sugiere que la AF también puede actuar indirectamente, a través de sus efectos sobre la depresión y la obesidad, sobre el riesgo de ECVA.

Además, y aunque las asociaciones no aparecieron según el nivel de actividad física, sí se observó una ocurrencia menor de hepatopatía crónica y de cáncer en relación al consumo energético asociado a la actividad física. Así, los individuos que consumían más METs durante la realización de AF de intensidad moderada, presentaron menor prevalencia de cáncer; y en los que realizaron un mayor consumo total y en la actividad de caminar, la prevalencia de hepatopatía crónica también fue significativamente menor. En este sentido, Sreenivasa Baba *et al.* (910), observaron que el ejercicio aeróbico de intensidad moderada (60-70% de la FC_{max}), 30 min/día y un mínimo de 5 días/semana, normalizó los niveles de la enzima hepática alanina-amino transferasa y redujo los niveles de aspartato-amino transferasa en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica, cambios que no se produjeron en los sujetos que no cumplieron el programa de ejercicios. Asimismo, Hickman *et al.* (911), observaron mejoras significativas en los niveles de alanina-amino transferasa e insulina en ayunas y en la calidad de vida en pacientes con sobrepeso y hepatopatía crónica que realizaron un programa de pérdida de peso mediante dieta y AF. El programa se dividió en un periodo inicial de 3 meses para reducir el peso, seguido de un periodo de 12 meses de mantenimiento del peso, y consistió en asesoramiento dietético y la recomendación de realizar 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico. Observaron que aquellos individuos que mantuvieron la pérdida de peso eran los que siguieron las

recomendaciones, mientras que los que volvieron a ganar peso redujeron su nivel de AF a 50 min/semana, siendo los primeros los que consiguieron alcanzar y mantener las mejoras significativas en los factores de estudio. También St. George *et al.* (912), observaron una reducción significativa de las enzimas hepáticas tras una intervención sobre el estilo de vida en pacientes con enzimas hepáticas anómalos y factores de riesgo metabólicos. En su estudio compararon una intervención de moderada intensidad (6 sesiones/10 semanas), con una de baja intensidad (3 sesiones/4 semanas) y con un grupo control. La intervención sobre el estilo de vida consistió en asesoramiento personalizado y presencial para aumentar la motivación y facilitar el cambio conductual, recomendando incrementar el nivel de actividad física de moderada intensidad para alcanzar 150 min/semana para una mejora general de la salud y ≥ 200 min/semana para perder peso, además de recomendaciones dietéticas. Las diferencias halladas fueron superiores en el grupo de intensidad moderada, aunque tanto el grupo de intensidad elevada como moderada mejoraron significativamente en los factores hepáticos.

Los efectos de la AF sobre la prevalencia de cáncer en la población en general han sido descritos con anterioridad. Así, la revisión de Friedenreich y Orenstein (913) indican que existe una sólida evidencia en relación a un menor riesgo de cáncer asociado a aumentos de la actividad física para los cánceres de colon y mama, una evidencia probable para el cáncer de próstata, y cierta evidencia sobre los cánceres de pulmón y de endometrio. Estos autores identifican como posibles mecanismos implicados: cambios en los niveles hormonales metabólicos y sexuales endógenos, cambios en los factores de crecimiento y en la función inmunológica, y reducción de la adiposidad. En una revisión posterior de Lee (914), indica que los hombres y mujeres físicamente activos presentan una reducción del riesgo aproximada del 30-40% de desarrollar cáncer de colon y un 20-30% de desarrollar cáncer de mama en comparación con las personas inactivas; habiéndose observado que se necesitan unos 30-60 min/día de AF de intensidad moderada a vigorosa para disminuir el riesgo; existiendo una relación dosis-respuesta (a mayor nivel de AF, mayor reducción del riesgo).

No se pudieron demostrar asociaciones significativas entre la AF y la prevalencia de arritmia, insuficiencia cardiaca, enfermedad valvular cardiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia renal crónica, ni de afectación tiroidea. Posiblemente ello sea debido a la baja prevalencia de estas afectaciones en nuestro grupo de estudio (oscilaron entre un 0,36% y un 2,14%).

7.3 Factores pronóstico de ECVA/ECC según modelos de regresión en función del nivel de AF

En nuestro estudio, el modelo de regresión logística (método "forward stepwise") que mejor explicaba la probabilidad de ECVA y ECC en función del nivel de AF realizado, y ajustando para el resto de variables que caracterizaban la muestra, permitía explicar un 42% de la variabilidad en la probabilidad de sufrir ECVA y un 34% de la de sufrir ECC. En ambos casos, el sexo masculino, el sobrepeso/obesidad, la HTA, el hábito tabáquico, el nivel de AF, el tratamiento hipolipemiente y los niveles de CT, cLDL y TG mostraron ser factores significativos. En el caso de la diabetes, sólo se mostró como factor de riesgo en el modelo de predicción de ECVA, no así en el de ECC.

Así, según la Odds Ratio (OR) obtenida, y ajustando para el resto de factores, los hombres presentaban una mayor probabilidad de ECVA (x2,43) y de ECC (x2,69) que las mujeres. Estos datos concuerdan con los referidos en otros estudios de cohortes de pacientes con HF, tanto para el riesgo de ECC (866), como para el riesgo de ECVA (54)(828).

Asimismo, las personas con hipertensión presentaron una probabilidad de ECVA y de ECC más de 3 veces superior. En este sentido, Besseling *et al.* (828), de Sauvage Nothling *et al.* (153), y Jansen *et al.* (54), también identificaron la hipertensión como factor de riesgo independiente de ECVA; así como Bertolini *et al.* (822), y Bujo *et al.* (866), encontraron lo observaron para la ECC. Sin embargo, Hill *et al.* (833), lo identificaron como factor de riesgo de ECC sólo en mujeres, no así en hombres.

Las personas con sobrepeso/obesidad presentaron un riesgo x1,61 y x1,82 veces superior de ECVA y ECC, respectivamente; resultados también hallados con anterioridad para el índice de masa corporal y el riesgo de ECVA (153)(834)(828).

En cambio, la diabetes sólo representó un riesgo significativo (p-valor=0,008) de ECVA (OR=1,82), pero no así de ECC. La presencia de diabetes como factor de riesgo de ECVA también ha sido observada por Besseling *et al.* (828), y Jansen *et al.* (54), aunque en algunos estudios sólo ha mostrado significación en el análisis bivariante y no en el multivariante (153). Respecto al riesgo de ECC, Bujo *et al.* (866), sí que encontraron la diabetes como factor de riesgo independiente de enfermedad cardíaca en pacientes con HF.

Señalar también que el hecho de ser fumador triplicaba la probabilidad de sufrir ECVA y ECC (p-valor= 0,000), y la de ser exfumador aumentaba en x1,45 y x1,57 el riesgo de ECVA y de ECC, respectivamente, respecto a no haber fumado nunca. Estos hallazgos concuerdan con la bibliografía existente (54)(822)(866)(828), aunque en el estudio de Hill *et al.* (833), dicha asociación sólo fue significativa en el caso de los hombres.

Respecto al nivel de actividad física, los individuos que realizaban un nivel de AF alto presentaron una mayor probabilidad de ECVA (x1,74) y de ECC (x1,64) que los que realizaban un nivel de AF bajo. No se observó significación entre los que realizaban un nivel moderado de AF respecto a los que realizaban un nivel bajo. Esta asociación/falta de asociación no deja de ser sorprendente. Por un lado la mayor parte de las directrices recomiendan realizar AF moderada, un mínimo de 30 minutos/día como prevención primaria de ECVA en pacientes con HF (102)(64), lo que correspondería al nivel moderado de AF del cuestionario IPAQ (mínimo media hora de actividad de intensidad moderada la mayor parte de días), y en nuestro estudio el nivel moderado de AF no ha mostrado significación en el modelo. Por otro lado, en relación a la asociación negativa entre nivel alto de AF y riesgo de ECVA, debe tenerse en cuenta que el nivel alto de AF del cuestionario IPAQ se corresponde ≥ 1 hora/día de actividad física de moderada intensidad o ≥ 30 minutos/día de actividad física de intensidad vigorosa; y que cuanto mayor es la intensidad de la AF, mayor es la demanda impuesta al sistema cardiovascular, pudiendo actuar como desencadenante de las manifestaciones clínicas de una aterosclerosis, hasta el momento, subclínica (48). La intensidad de la AF posiblemente no queda bien recogida en el cuestionario IPAQ, pues indica como actividades de intensidad alta el levantar pesos, hacer pesas, aeróbic o bicicleta estática; como intensidad moderada cargar pesos ligeros, montar en bicicleta por terreno llano o jugar a tenis por parejas; y como intensidad baja el caminar. Estas intensidades, así definidas, no corresponden a una intensidad absoluta (METs/min) ni relativa (por ejemplo, respecto a la FC máxima) única, y puede conllevar interpretaciones muy diferentes por parte del encuestado. Así, no podemos indicar que las intensidades contempladas en los distintos niveles de AF realmente se correspondan con las recomendadas, es decir, un 60-75% de la FC máxima (102) o unos 13-15 puntos en la escala de esfuerzo percibido de Borg, ni distinguir entre actividad aeróbica y de fuerza.

Las personas bajo tratamiento hipolipemiante presentaron una probabilidad de ECVA y de ECC (p-valor= 0,000) más de 10 veces superior a la de los individuos que no estaban bajo tratamiento. Coincidiendo con estos hallazgos, Benn *et al.* (17), reportaron un riesgo de ECC 13,2 y 10,3 veces superior en pacientes con HF, sin y con tratamiento hipolipemiante respectivamente, respecto a sujetos no afectados de HF.

Mayores concentraciones de colesterol total, cLDL y triglicéridos también se asociaron a un aumento de la probabilidad de sufrir ECVA y ECC (p-valor<0,05 en todos los casos). A este respecto, los resultados reportados en otras cohortes con HF son más contradictorios. Mientras que algunos estudios han mostrado una asociación significativa entre riesgo y CT o cLDL (822)(828)(829) independientemente del género, otros sólo han hallado significación para el cLDL en hombres (833) o en mujeres (832); y en algunos casos, los niveles de cLDL no pudieron demostrarse factores de riesgo de ECC en pacientes con HF (866)(834). También las diferencias en los hallazgos se han observado en la significación de los niveles de TG; así mientras que en unos estudios se ha mostrado su asociación como factor de riesgo de ECC (866)(829), en otros sólo se ha observado en mujeres (833), y en otros no se ha podido demostrar su asociación con el riesgo de ECVA (153)(834) después de ajustar los modelos a los demás factores de riesgo.

En nuestro estudio, la lp(a) y el HDLc, no mostraron ser significativos en el modelo de regresión logística, sin embargo, estos dos parámetros también han presentado asociaciones discordantes entre los distintos estudios consultados. Así, mientras bajos niveles de HDLc se han mostrado como factor inversamente asociado con el riesgo de ECVA (153)(828) y ECC (866), en el estudio de Ferrieres *et al.* (832), la asociación sólo fue significativa en los hombres, no así en las mujeres. Al igual, la lp(a) mostró una asociación significativa con el riesgo de ECV en el estudio de Jansen *et al.* (54), pero no con el riesgo de ECC (832).

Comentar que la edad, en los modelos obtenidos en nuestro estudio, en que se forzó la variable nivel de AF, no aumentaba la bondad de ajuste de los mismos; sin embargo no se puede aportar una explicación clara al respecto. La edad, en los distintos estudios de cohortes de pacientes con HF sí ha sido un factor pronóstico de ECVA (834)(153)(828) y de ECC (822)(832). No obstante, en el estudio de Bujo *et al.* (866), la edad aparece significativa a partir de los 50 años.

Las diferencias halladas en la significación de los distintos factores de riesgo de ECVA/ECC en pacientes con HF entre los estudios pueden deberse tanto a las

diferentes características de los grupos de estudio, a los distintos factores de ajuste contemplados en los distintos modelos, así como al tipo de análisis multivariante realizado. Sin embargo, y poniendo los hallazgos en perspectiva, conviene mencionar que no existe ningún algoritmo de estratificación del riesgo la HF, atribuyéndose un riesgo directamente alto o muy alto una vez realizado el diagnóstico clínico y/o genético. Sin embargo, en los sistemas de estimación del riesgo en la población en general, la edad, sexo, CT, HDLc, la presión arterial sistólica y el consumo de tabaco se incluyen en casi todos los algoritmos, mientras que los antecedentes familiares de ECVA, la presencia de DM, los niveles de cLDL y PCR, el IMC y la localización geográfica se contemplan como covariables sólo en algunos de ellos (159).

8. CONCLUSIONES

Del presente estudio se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Las características principales de la cohorte correspondiente al Registro Español de Hipercolesterolemia Familiar a abril de 2013 se resumen en: estaba formada por 3.918 individuos (18,68% casos índice), de los cuales un 46,8% eran hombres y un 53,2% mujeres, con una media de edad de 42 años. Un 65,44% presentaban mutación en el gen *LDL* y un 1,79% en el de Apo B-100. El 9,9% y el 8,6% presentaban ECVA y ECC, respectivamente, siendo prematura en el 72,1% de los casos. Las principales prevalencias de factores de riesgo cardiovascular modificables en la cohorte fueron un IMC superior al normal (52%), la obesidad central (51%), el hábito tabáquico (27%), la hipertensión arterial (13,14%) y la diabetes (4,01%).
2. La mayoría de individuos de la cohorte realizaban un nivel moderado de AF (58%), seguido de un nivel bajo (30%) y alto (12%); el consumo energético total medio asociado a la actividad física de un individuo era de 1.484 MET-min/semana, contribuyendo principalmente dicho gasto a la actividad de caminar (el 78%) y, en menor medida a actividades de intensidad vigorosa y moderada (el 14% y el 8%, respectivamente).
3. El nivel de AF se asocia a una diferente prevalencia de ECVA/ECC, siendo los individuos de la cohorte que realizaban un nivel de actividad física alto los que presentaron una prevalencia significativamente inferior de ECVA/ECC frente a los que realizaban un nivel bajo o moderado.
4. En los individuos que realizaban un nivel alto de AF el primer suceso cardiovascular ocurrió de forma más temprana (4-5 años antes), no observándose asociación con la prevalencia de ECVA/ECC prematura.
5. El nivel de actividad física influye en la diferente prevalencia de sobrepeso/obesidad e hipertensión arterial, de forma que un nivel alto de AF se asocia a una menor prevalencia de estos factores de riesgo, no pudiéndose demostrar dicha asociación en relación a la diabetes.
6. Un nivel alto de actividad física se asocia a valores inferiores de FC, presión arterial sistólica y diastólica, no pudiéndose demostrar dicha asociación inversa con los índices antropométricos de obesidad.

7. El nivel de AF se asocia con los niveles de cHDL y Apo A-I, no pudiéndose demostrar dicha asociación con los niveles de colesterol total, cLDL, apoB, lp(a), proteína C reactiva ni glucosa.
8. Las diferencias de prevalencia de arco corneal son más importantes en los individuos que realizan un nivel alto, mientras que las de xantomas tendinosos son más importantes en los que realizan un nivel bajo de AF.
9. El nivel de AF se asocia con una menor prevalencia de depresión, existiendo una clara relación dosis-respuesta, de forma que a mayor nivel de AF, menor prevalencia de depresión.
10. La existencia de mutación en el receptor de LDL se asocia con el nivel de AF realizada por el individuo, dándose las máximas diferencias de frecuencia en los individuos que realizaban un nivel moderado de AF.
11. Los individuos con un nivel de AF alto son los que reciben menos tratamiento hipolipemiente, aunque dicha relación no se ha podido demostrar respecto a la dosis de estatinas.
12. No se ha podido demostrar ninguna asociación entre actividad física y hábito tabáquico, a pesar de ser dos factores implicados en el estilo de vida.
13. Los factores asociados independientemente con un mayor riesgo de ECVA/ECC en la cohorte de individuos con HF son: el sexo masculino, el sobrepeso/obesidad, la HTA, el hábito tabáquico, el nivel de AF, el tratamiento hipolipemiente y los niveles de CT, cLDL y TG. La diabetes sólo se ha mostrado asociado al riesgo de ECVA, no pudiéndose demostrar su asociación con el riesgo de ECC.
14. Las relaciones entre el gasto energético total y el asociado a las distintas intensidades de actividad, determinadas mediante el cuestionario IPAQ, presentan divergencias, no permitiendo establecer una relación clara dosis-respuesta.
15. El consumo energético asociado a la actividad de caminar presenta asociaciones significativas con la prevalencia de ECVA/ECC, siendo los individuos con ECVA+/ECC+ los que más caminaban en comparación con los ECVA-/ECC-.

Observándose también que mayores gastos energéticos asociados a caminar se daban de forma significativa en personas con mutación en el *RLDL*, arco corneal, xantomas tendinosos, en personas bajo tratamiento hipolipemiente, no hipertensas, sin hepatopatía crónica ni depresión. Asimismo, ha demostrado una relación lineal inversa débil pero significativa con la frecuencia cardiaca y, no obstante, una relación directa con los niveles de *lp(a)* y glucosa.

- 16.** El consumo energético asociado a actividades de intensidad moderada presenta asociaciones significativas con la prevalencia de ECVA/ECC, siendo los individuos con ECVA-/ECC- los que más gasto realizaban en comparación con los ECVA+/ECC+. Observándose también que mayores gastos energéticos asociados a actividades de intensidad moderada se daban de forma significativa en personas sin arco corneal, sin xantomas tendinosos, no hipertensas, sin cáncer y que no recibían tratamiento hipolipemiente. Asimismo, ha demostrado una relación lineal inversa débil pero significativa con índices antropométricos de obesidad, con la frecuencia cardiaca y con la presión arterial sistólica y diastólica, así como con los niveles de *chDL*, apo A-I, proteína C reactiva y glucosa.
- 17.** El consumo energético asociado a actividades de intensidad vigorosa no se ha podido demostrar asociado con la prevalencia de ECVA/ECC. Sin embargo, un gasto significativamente mayor correspondiente a actividades de intensidad vigorosa se ha observado en personas sin arco corneal, sin xantomas tendinosos, no hipertensas y que no recibían tratamiento hipolipemiente. Asimismo, ha demostrado una relación lineal inversa débil pero significativa con índices antropométricos de obesidad, con la frecuencia cardiaca y con la presión arterial sistólica y diastólica, así como con los niveles de *chDL*, apo A-I, proteína C reactiva y glucosa.
- 18.** El consumo energético total no se ha podido demostrar asociado con la prevalencia de ECVA/ECC. Sin embargo, un gasto total significativamente mayor se ha observado en personas con mutación en el receptor de *LDL*, con xantomas tendinosos, sin sobrepeso/obesidad, no hipertensas, y bajo tratamiento hipolipemiente combinado. Asimismo, ha demostrado una relación lineal inversa débil pero significativa con la frecuencia cardiaca, así como con los niveles de *chDL*, apo A-1 y proteína C reactiva, aunque una relación directa con los niveles de *lp(a)*.

- 19.** El carácter transversal del estudio no permite establecer relaciones de causalidad, por lo que no se puede determinar si las relaciones observadas son atribuibles a la AF como causa o consecuencia.

9. LIMITACIONES Y LÍNEAS DE FUTURO

9.1 LIMITACIONES

Este estudio tiene una serie de limitaciones. En primer lugar, la naturaleza retrospectiva de este análisis requiere contar con una exactitud en los registros médicos, y en los casos en que no ha sido así, no ha sido posible recuperar muchos datos perdidos. Asimismo, al ser un estudio transversal, no permite explorar la relación temporal entre las evaluaciones de la actividad física y el desarrollo de ECVA.

En segundo lugar, la muestra, aunque procede de todo el territorio español, puede no ser suficientemente representativa por varios motivos: proceder principalmente de clínicas especializadas en lípidos, por el hecho de que las tasas de diagnóstico de la HF son bajas, y porque en muchos casos su diagnóstico es tardío y casual (a raíz de la ocurrencia de algún suceso cardiovascular)(12). Así, los resultados pueden no ser aplicables a los pacientes con HF asintomáticos de la población no diagnosticados. Además, los resultados pueden verse afectados por el sesgo de supervivencia, pues el porcentaje de sujetos con HF severa que presentan una mortalidad más temprana es probablemente inferior en esta cohorte, lo que puede conducir a una subestimación de la prevalencia de HF severa y del riesgo de ECVA en los pacientes con HF, como se ha sugerido en otros estudios de cohortes similares (828).

Adicionalmente, y dado que puede existir una lesión coronaria severa sin acompañarse de síntomas, la existencia "sintomática" de ECC no es una medida precisa de la presencia y grado de afectación de las arterias coronarias, lo que puede dar lugar a clasificaciones erróneas, por lo que en el análisis de la prevalencia, sería útil el realizar la coronariografía de forma rutinaria (832), mientras que en la cohorte del presente estudio sólo se le realizó al 6,9% de los individuos y en el 30,27% su resultado se desconocía.

En la cohorte de estudio, no se dispuso de los niveles de cLDL basales (sin tratamiento) en un gran número de sujetos, y en concreto en los que habían presentado algún suceso cardiovascular (807). Además, para poder desarrollar un análisis en mayor profundidad, sería conveniente el registrar los niveles de cLDL anualmente, para poder recoger de forma precisa la exposición acumulada de las arterias al colesterol.

También conviene tener presente que el comportamiento es multidimensional y complejo para evaluarlo a través de medidas de auto-reporte. El uso de medidas

inadecuadas o simples tiene importantes repercusiones y puede conducir a resultados engañosos, por ejemplo, a una subestimación del tamaño del efecto o a resultados inconsistentes y falsos negativos en la asociación entre AF (o inactividad) y el riesgo de enfermedad (915). Aunque se utilicen cuestionarios bastante fiables y válidos para determinar la actividad física, el uso de una medida de auto-reporte a menudo representa un compromiso entre el objetivo de la investigación, su viabilidad y la precisión de medida (224). La valoración de la actividad física, dado su carácter multidimensional, es difícil y ningún método por si solo puede registrar todos los componentes y dominios de la actividad física.

9.2 LÍNEAS DE FUTURO

Dado que el riesgo de sufrir una ECVA se halla fuertemente asociado a la edad y el sexo de los individuos, un análisis según franjas de edad y género del comportamiento de las distintas variables de estudio, permitiría adaptar las terapias de prevención de una forma más dirigida.

Además, mientras varios factores relacionados con un estilo de vida no saludable están relacionados con el proceso aterosclerótico, es la exposición a largo plazo la que conduce a las manifestaciones clínicas de los sucesos cardiovasculares (836). Y viceversa, el efecto de las mejoras en el estilo de vida es probable que conduzcan a una reducción del riesgo sólo a largo plazo. Es por ello que sería interesante realizar un estudio observacional del seguimiento de esta cohorte, teniendo en cuenta que de 905 (23%) y de 237 (6%) individuos se dispone de valores de evaluación correspondientes a 2ª y 3ª visita de seguimiento; aunque no obstante, previamente se debería reconvertir dicha información en periodos de seguimiento homogéneos.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Sullivan DR, Hamilton-Craig I, van Bockxmeer F, Watts GF, CSANZ Cardiac Genetics Diseases Council Writing Group. INTERIM guidelines for the diagnosis and management of familial hypercholesterolaemia. *Heart Lung Circ* 2012 Mar;21(3):159-162.
- (2) Müller C. Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris. *Acta Med Scand* 1938;95(S89):75-84.
- (3) Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964;37(3):402-407.
- (4) Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. *N Engl J Med* 1976;294(25):1386-1390.
- (5) Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974 Mar;71(3):788-792.
- (6) Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986 Apr 4;232(4746):34-47.
- (7) Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013 Apr;34(13):962-971.
- (8) Abifadel M, Rabes JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat* 2009 Apr;30(4):520-529.
- (9) Vogt A. The genetics of familial hypercholesterolemia and emerging therapies. *Appl Clin Genet* 2015 Jan 28;8:27-36.
- (10) Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Atención Primaria* 2015;47(1):56-65.
- (11) Goldstein JL, Hobbs H.H., Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis fo inherited disease* (volume II). 8th ed. New York, USA: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-2913.
- (12) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013 Dec;34(45):3478-90a.
- (13) Mata N, Alonso R, Banegas JR, Zambon D, Brea A, Mata P. Quality of life in a cohort of familial hypercholesterolemia patients from the south of Europe. *Eur J Public Health* 2012 Dec 22.
- (14) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline). 2008.
- (15) Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R, Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008 Aug 27;337:a1095.

- (16) Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl* 2011 Oct;12(2):221-263.
- (17) Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Nov;97(11):3956-3964.
- (18) Liyanage KE, Burnett JR, Hooper AJ, van Bockxmeer FM. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011 Jan-Feb;48(1):1-18.
- (19) Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015 Mar 1;36(9):560-565.
- (20) Lehrman MA, Schneider WJ, Brown MS, Davis CG, Elhammer A, Russell DW, et al. The Lebanese allele at the low density lipoprotein receptor locus. Nonsense mutation produces truncated receptor that is retained in endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1987 Jan 5;262(1):401-410.
- (21) Vuorio AF, Aalto-Setälä K, Koivisto UM, Turtola H, Nissen H, Kovanen PT, et al. Familial hypercholesterolaemia in Finland: common, rare and mild mutations of the LDL receptor and their clinical consequences. Finnish FH-group. *Ann Med* 2001 Sep;33(6):410-421.
- (22) Moorjani S, Roy M, Gagne C, Davignon J, Brun D, Toussaint M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Quebec Province. *Arteriosclerosis* 1989 Mar-Apr;9(2):211-216.
- (23) Dedoussis GV, Schmidt H, Genschel J. LDL-receptor mutations in Europe. *Hum Mutat* 2004 Dec;24(6):443-459.
- (24) Mata N, Alonso R, Badimon L, Padro T, Fuentes F, Muniz O, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis* 2011 Jun 10;10:94-511X-10-94.
- (25) Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987 Oct;84(19):6919-6923.
- (26) Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet* 2012 Sep;76(5):387-401.
- (27) Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci* 2007 Feb;32(2):71-77.
- (28) Fahed AC, Nemer GM. Familial hypercholesterolemia: the lipids or the genes? *Nutr Metab (Lond)* 2011 Apr 22;8(1):23-7075-8-23.
- (29) Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbart CS, Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet* 2008 Jul;72(Pt 4):485-498.

- (30) Alonso R, Defesche JC, Tejedor D, Castillo S, Stef M, Mata N, et al. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia using a DNA-array based platform. *Clin Biochem* 2009 Jun;42(9):899-903.
- (31) Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003 Jun;111(12):1795-1803.
- (32) Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1990 Aug;31(8):1337-1349.
- (33) Soufi M, Sattler AM, Maerz W, Starke A, Herzum M, Maisch B, et al. A new but frequent mutation of apoB-100-apoB His3543Tyr. *Atherosclerosis* 2004 May;174(1):11-16.
- (34) Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. *J Biol Chem* 2004 Nov 26;279(48):50630-50638.
- (35) Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003 Jun;34(2):154-156.
- (36) Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006 Sep;79(3):514-523.
- (37) Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006 Mar 23;354(12):1264-1272.
- (38) Soutar AK, Naoumova RP, Traub LM. Genetics, clinical phenotype, and molecular cell biology of autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Nov 1;23(11):1963-1970.
- (39) Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001 May 18;292(5520):1394-1398.
- (40) Garuti R, Jones C, Li WP, Michaely P, Herz J, Gerard RD, et al. The modular adaptor protein autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) promotes low density lipoprotein receptor clustering into clathrin-coated pits. *J Biol Chem* 2005 Dec 9;280(49):40996-41004.
- (41) Cuchel M, Blom DJ, Aversa MR. Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atheroscler Suppl* 2014 Sep;15(2):33-45.
- (42) Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007 Apr;4(4):214-225.
- (43) Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muniz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis* 2008 Oct;200(2):315-321.
- (44) Nemati MH, Astaneh B. Optimal management of familial hypercholesterolemia: treatment and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 2010 Dec 3;6:1079-1088.
- (45) Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients:

clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011 Jun;5(3 Suppl):S1-8.

(46) Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011 Jul;217 Suppl 1:S1-44.

(47) Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beuloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis* 2011 Oct;218(2):272-280.

(48) Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004 Sep 1;160(5):421-429.

(49) Kroon AA, Ajubi N, van Asten WN, Stalenhoef AF. The prevalence of peripheral vascular disease in familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 1995 Nov;238(5):451-459.

(50) Wu R, Wong TY, Saw SM, Cajucom-Uy H, Rosman M, Aung T. Effect of corneal arcus on central corneal thickness, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2010 Nov;128(11):1455-1461.

(51) Allen JM, Thompson GR, Myant NB, Steiner R, Oakley CM. Cardiovascular complications of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Br Heart J* 1980 Oct;44(4):361-368.

(52) Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis* 1999 Jan;142(1):105-112.

(53) O'Flaherty M, Buchan I, Capewell S. Contributions of treatment and lifestyle to declining CVD mortality: why have CVD mortality rates declined so much since the 1960s? *Heart* 2013 Feb;99(3):159-162.

(54) Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004 Dec;256(6):482-490.

(55) World Health Organization. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. WHO publication No .

(56) Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2009 Dec;207(2):311-317.

(57) Hyttinen L, Kekalainen P, Vuorio AF, Sintonen H, Strandberg TE. Health-related quality of life in elderly patients with familial hypercholesterolemia. *Int J Technol Assess Health Care* 2008 Spring;24(2):228-234.

(58) Hollman G, Gullberg M, Ek AC, Eriksson M, Olsson AG. Quality of life in patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 2002 Apr;251(4):331-337.

- (59) Tonstad S, Novik TS, Vandvik IH. Psychosocial function during treatment for familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 1996 Aug;98(2 Pt 1):249-255.
- (60) Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010 Mar;209(1):189-194.
- (61) Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, de la Cruz JJ, Pocovi M, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)* 2002 Apr 13;118(13):487-492.
- (62) Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993 Jul 15;72(2):171-176.
- (63) Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991 Oct 12;303(6807):893-896.
- (64) Civeira F, International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004 Mar;173(1):55-68.
- (65) Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis* 2005 May;180(1):155-160.
- (66) Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008 Nov 1;102(9):1187-93, 1193.e1.
- (67) Nenseter MS, Lindvig HW, Ueland T, Langslet G, Ose L, Holven KB, et al. Lipoprotein(a) levels in coronary heart disease-susceptible and -resistant patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2011 Jun;216(2):426-432.
- (68) Wang J, Joy T, Mymin D, Frohlich J, Hegele RA. Phenotypic heterogeneity of sitosterolemia. *J Lipid Res* 2004 Dec;45(12):2361-2367.
- (69) Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011 Jul;217(1):3-46.
- (70) Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol* 2014 Mar-Apr;8(2):148-172.
- (71) Nicholls P, Young I, Lyttle K, Graham C. Screening for familial hypercholesterolaemia. Early identification and treatment of patients is important. *BMJ* 2001 Apr 28;322(7293):1062.
- (72) Qureshi N, Humphries SE, Seed M, Rowlands P, Minhas R, NICE Guideline Development Group. Identification and management of familial hypercholesterolaemia: what does it mean to primary care? *Br J Gen Pract* 2009 Oct;59(567):773-776.

(73) van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Hutten BA, Defesche JC, et al. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation* 2011 Mar 22;123(11):1167-1173.

(74) Vogt A, Keller C, Heigl C, Weiss N, Zollner N. Two forms of familial hypercholesterolemia: differences in cardiovascular risk factors, cardiac and extracardiac atherosclerosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2014 Dec;139(50):2573-2577.

(75) Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB, Sijbrands EJ, Vissers MN, Kastelein JJ, et al. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLoS One* 2010 Feb 15;5(2):e9220.

(76) Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001 Jan 20;357(9251):165-168.

(77) Defesche JC. Defining the challenges of FH screening for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2010 Sep-Oct;4(5):338-341.

(78) Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martin E, Martinez A, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis* 2012 Mar;221(1):137-142.

(79) Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2004 Jan 31;363(9406):369-370.

(80) Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-2934.

(81) Catapano AL, Chapman J, Wiklund O, Taskinen MR. The new joint EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011 Jul;217(1):1.

(82) Cooper A, O'Flynn N, Guideline Development Group. Risk assessment and lipid modification for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008 May 31;336(7655):1246-1248.

(83) Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB, Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004 Jul 13;110(2):227-239.

(84) Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006 Dec 12;114(24):2710-2738.

(85) Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005 Oct 8;366(9493):1267-1278.

- (86) Nguyen TT. The cholesterol-lowering action of plant stanol esters. *J Nutr* 1999 Dec;129(12):2109-2112.
- (87) Vuorio AF, Gylling H, Turtola H, Kontula K, Ketonen P, Miettinen TA. Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 Feb;20(2):500-506.
- (88) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010 Dec;31(23):2844-2853.
- (89) Farmer JA, Gotto AM, Jr. Choosing the right lipid-regulating agent. A guide to selection. *Drugs* 1996 Nov;52(5):649-661.
- (90) Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998 Nov 10;98(19):2088-2093.
- (91) Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, Law RE, Hsueh WA. Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 Jan;26(1):28-40.
- (92) Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Revista Española de Cardiología Suplementos* 2006;6(4):52D-61D.
- (93) Burnett JR, Watts GF. MTP inhibition as a treatment for dyslipidaemias: time to deliver or empty promises? *Expert Opin Ther Targets* 2007 Feb;11(2):181-189.
- (94) Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013 Jan 5;381(9860):40-46.
- (95) Davidson NO, Shelness GS. APOLIPOPROTEIN B: mRNA editing, lipoprotein assembly, and presecretory degradation. *Annu Rev Nutr* 2000;20:169-193.
- (96) Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010 Mar 20;375(9719):998-1006.
- (97) Akdim F, Stroes ES, Sijbrands EJ, Tribble DL, Trip MD, Jukema JW, et al. Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B, in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010 Apr 13;55(15):1611-1618.
- (98) Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014 Mar 4;129(9):1022-1032.
- (99) Parhofer KG. Mipomersen: evidence-based review of its potential in the treatment of homozygous and severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Core Evid* 2012;7:29-38.
- (100) Ladenson PW. Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction. *Am J Med* 1990 Jun;88(6):638-641.

- (101) Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet* 2005 Feb;37(2):161-165.
- (102) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: 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 Heart J* 2007 Oct;28(19):2375-2414.
- (103) Wierzbicki AS, Hardman TC, Viljoen A. New lipid-lowering drugs: an update. *Int J Clin Pract* 2012 Mar;66(3):270-280.
- (104) Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012 Mar 22;366(12):1108-1118.
- (105) Sjouke B, Kusters DM, Kastelein JJ, Hovingh GK. Familial hypercholesterolemia: present and future management. *Curr Cardiol Rep* 2011 Dec;13(6):527-536.
- (106) Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, East C, Donovan JM, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2012 Nov 6;126(19):2283-2292.
- (107) McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012 Jun 19;59(25):2344-2353.
- (108) Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012 Nov 15;367(20):1891-1900.
- (109) Redondo S, Martinez-Gonzalez J, Urraca C, Tejerina T. Emerging therapeutic strategies to enhance HDL function. *Lipids Health Dis* 2011 Oct 10;10:175-511X-10-175.
- (110) van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Boekholdt SM, Tanck MW, Fontecha MR, Cheng S, et al. Genetic determinants of plasma HDL-cholesterol levels in familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet* 2005 Oct;13(10):1137-1142.
- (111) Barter PJ, Brewer HB, Jr, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Feb 1;23(2):160-167.
- (112) Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007 Apr 19;356(16):1620-1630.
- (113) Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007 Nov 22;357(21):2109-2122.

- (114) Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010 Dec 16;363(25):2406-2415.
- (115) Shaw JA, Bobik A, Murphy A, Kanellakis P, Blombery P, Mukhamedova N, et al. Infusion of reconstituted high-density lipoprotein leads to acute changes in human atherosclerotic plaque. *Circ Res* 2008 Nov 7;103(10):1084-1091.
- (116) Raper A, Kolansky DM, Cuchel M. Treatment of familial hypercholesterolemia: is there a need beyond statin therapy? *Curr Atheroscler Rep* 2012 Feb;14(1):11-16.
- (117) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 Nov 13;376(9753):1670-1681.
- (118) Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008 Nov 11;337:a2423.
- (119) Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001 Feb 24;357(9256):577-581.
- (120) Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011 Jun;5(3 Suppl):S38-45.
- (121) Thompson GR, HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008 Jun;198(2):247-255.
- (122) Thompson GR. Lipoprotein apheresis. *Curr Opin Lipidol* 2010 Dec;21(6):487-491.
- (123) Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, Uijen GJ, Reiber JH, Bruschke AV, et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996 May 15;93(10):1826-1835.
- (124) Winters JL. Lipid apheresis, indications, and principles. *J Clin Apher* 2011;26(5):269-275.
- (125) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 1998 Dec 15;82(12):1489-1495.
- (126) Keller C. LDL-apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience. *Atheroscler Suppl* 2009 Dec 29;10(5):21-26.
- (127) Vanhees L, De Sutter J, GeladaS N, Doyle F, Prescott E, Cornelissen V, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in defining the benefits to cardiovascular health within the general population: recommendations from the EACPR (Part I). *Eur J Prev Cardiol* 2012 Aug;19(4):670-686.

- (128) Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006 Mar 14;174(6):801-809.
- (129) Ingle L, Carroll S, Stamatakis E, Hamer M. Benefit of adding lifestyle-related risk factors for prediction of cardiovascular death among cardiac patients. *Int J Cardiol* 2013 Feb 20;163(2):196-200.
- (130) Primary Panel:, Genest J, Hegele RA, Bergeron J, Brophy J, Carpentier A, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol* 2014 Dec;30(12):1471-1481.
- (131) Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocovi M, Plana N, et al. Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia. *Clin Investig Arterioscler* 2013 Sep-Oct;25(4):182-193.
- (132) Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, Filipiak K, Guzik T, Idzior-Walus B, et al. Management of familial heterozygous hypercholesterolemia: Position Paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol* 2013 May-Jun;7(3):217-221.
- (133) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002 Dec 17;106(25):3143-3421.
- (134) Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegard L, Jessup W, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014 Feb;232(2):346-360.
- (135) Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007 Aug 7;116(6):664-668.
- (136) Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jul 23;(7):CD006401. doi(7):CD006401.
- (137) Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Revista Española de Cardiología Suplementos* 2006;6(7):3G-12G.
- (138) Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, et al. Spanish adaptation of the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Gac Sanit* 2017 Mar 11.
- (139) Atella V, Brady A, Catapano AL, Critchley J, Graham IM, Hobbs FD, et al. Bridging science and health policy in cardiovascular disease: focus on lipid management: A Report from a Session held during the 7th International Symposium on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Diseases: Prevention and Intervention--Health Policy, in Venice, Italy, on 25 October, 2008. *Atheroscler Suppl* 2009 Jun 10;10(1):3-21.
- (140) Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, Sempos CT, Sundstrom J, Kannel WB, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med* 2005 Mar 15;142(6):393-402.

- (141) 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 11-17;364(9438):937-952.
- (142) Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Blood Press* 1998 Nov;7(5-6):262-269.
- (143) Gylling H. Cholesterol metabolism and its implications for therapeutic interventions in patients with hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2004 Sep;58(9):859-866.
- (144) Ezzati M, Obermeyer Z, Tzoulaki I, Mayosi BM, Elliott P, Leon DA. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. *Nat Rev Cardiol* 2015 Sep;12(9):508-530.
- (145) Van Daele CM, De Meyer T, De Buyzere ML, Gillebert TC, Denil SL, Bekaert S, et al. Addition of a novel, protective family history category allows better profiling of cardiovascular risk and atherosclerotic burden in the general population. The Asklepios Study. *PLoS One* 2013 May 2;8(5):e63185.
- (146) Berry JD, Willis B, Gupta S, Barlow CE, Lakoski SG, Khera A, et al. Lifetime risks for cardiovascular disease mortality by cardiorespiratory fitness levels measured at ages 45, 55, and 65 years in men. The Cooper Center Longitudinal Study. *J Am Coll Cardiol* 2011 Apr 12;57(15):1604-1610.
- (147) Wickramasinghe CD, Ayers CR, Das S, de Lemos JA, Willis BL, Berry JD. Prediction of 30-year risk for cardiovascular mortality by fitness and risk factor levels: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014 Jul;7(4):597-602.
- (148) Florido R, Zhao D, Ndumele CE, Lutsey PL, McEvoy JW, Windham BG, et al. Physical Activity, Parental History of Premature Coronary Heart Disease, and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Heart Assoc* 2016 Aug 30;5(9):10.1161/JAHA.116.003505.
- (149) Rodríguez ÁD. Las dislipemias como factor de riesgo cardiovascular. *Prevención Primaria y prevención secundaria en Atención Primaria*. 2009.
- (150) 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):1250-1256.
- (151) Umans-Eckenhausen MA, Sijbrands EJ, Kastelein JJ, Defesche JC. Low-density lipoprotein receptor gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population. *Circulation* 2002 Dec 10;106(24):3031-3036.
- (152) Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jimenez F, Badimon L, Lopez-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol* 2014 May 20;63(19):1982-1989.
- (153) de Sauvage Nolting PR, Defesche JC, Buirma RJ, Hutten BA, Lansberg PJ, Kastelein JJ. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 2003 Feb;253(2):161-168.

(154) Allard MD, Saeedi R, Yousefi M, Frohlich J. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. *Lipids Health Dis* 2014 Apr 8;13:65-511X-13-65.

(155) De Backer G, 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 (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003 Aug;10(4):S1-S10.

(156) Bassett DR, Jr. Scientific contributions of A. V. Hill: exercise physiology pioneer. *J Appl Physiol* (1985) 2002 Nov;93(5):1567-1582.

(157) Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Kraaijenhagen RA, Steyerberg EW, et al. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: Which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? *Arch Intern Med* 2010 Jan 11;170(1):27-40.

(158) Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009 Sep 29;54(14):1209-1227.

(159) Goff DC, Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S49-73.

(160) Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010 Mar 23;55(12):1169-1177.

(161) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016 Oct;69(10):939.

(162) Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008 Jul 9;300(2):197-208.

(163) Yeboah J, Young R, McClelland RL, Delaney JC, Polonsky TS, Dawood FZ, et al. Utility of Nontraditional Risk Markers in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol* 2016 Jan 19;67(2):139-147.

(164) Mora S, Redberg RF, Sharrett AR, Blumenthal RS. Enhanced risk assessment in asymptomatic individuals with exercise testing and Framingham risk scores. *Circulation* 2005 Sep 13;112(11):1566-1572.

(165) Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. *Lancet* 2008 Mar 15;371(9616):923-931.

(166) Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Revista española de cardiología* 2007;60(5):476-485.

(167) EUROASPIRE I and II Group, European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on

Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001 Mar 31;357(9261):995-1001.

(168) Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW,3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011 Aug 16;124(7):789-795.

(169) Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985 Mar-Apr;100(2):126-131.

(170) Bouchard C, Shephard RJ. Physical activity, fitness, and health: the model and key concepts. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, editors. *Physical activity, fitness, and health: international proceedings and consensus statement* Champaign, IL: Human Kinetics Publishers; 1993. p. 77-88.

(171) Lamonte MJ, Ainsworth BE. Quantifying energy expenditure and physical activity in the context of dose response. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S370-8; discussion S419-20.

(172) Dietz WH. The role of lifestyle in health: the epidemiology and consequences of inactivity. *Proc Nutr Soc* 1996 Nov;55(3):829-840.

(173) Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, Martens M, Huygens W, Troosters T, et al. How to assess physical activity? How to assess physical fitness? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005 Apr;12(2):102-114.

(174) Pate R, Shephard R. Characteristics of physical fitness in youth. In: Gisolfi CV, Lamb DR, editors. *Perspectives in exercise science and sports medicine* Indianapolis: Benchmark Press; 1989. p. 1-46.

(175) 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):1345-1360.

(176) Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002 Mar 14;346(11):793-801.

(177) Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007 Aug 28;116(9):1081-1093.

(178) Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009 May 20;301(19):2024-2035.

(179) Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 1999 Feb 23;99(7):963-972.

(180) Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L, Evidence Analysis Working Group. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2006 Jun;106(6):881-903.

(181) Marsé P, Díez M, Raurich J. Calorimetría: aplicaciones y manejo. *Nutr Clin Med* 2008;2(3):155-166.

- (182) Lee IM. Physical activity and cardiac protection. *Curr Sports Med Rep* 2010 Jul-Aug;9(4):214-219.
- (183) Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009 Feb;41(2):459-471.
- (184) Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000 Sep;32(9 Suppl):S498-504.
- (185) Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S364-9; discussion S419-20.
- (186) Reed JL, Pipe AL. Practical Approaches to Prescribing Physical Activity and Monitoring Exercise Intensity. *Can J Cardiol* 2016 Apr;32(4):514-522.
- (187) Pina IL, Balady GJ, Hanson P, Labovitz AJ, Madonna DW, Myers J. Guidelines for clinical exercise testing laboratories. A statement for healthcare professionals from the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation, American Heart Association. *Circulation* 1995 Feb 1;91(3):912-921.
- (188) Piepoli MF. Exercise tolerance measurements in pulmonary vascular diseases and chronic heart failure. *Respiration* 2009;77(3):241-251.
- (189) Day JR, Rossiter HB, Coats EM, Skasick A, Whipp BJ. The maximally attainable VO₂ during exercise in humans: the peak vs. maximum issue. *J Appl Physiol* (1985) 2003 Nov;95(5):1901-1907.
- (190) Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001 Jan;22(1):37-45.
- (191) Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Peak oxygen uptake better predicts outcome than submaximal respiratory data in heart transplant candidates. *Circulation* 2000 Mar 14;101(10):1152-1157.
- (192) Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001 Oct 2;104(14):1694-1740.
- (193) DeFina LF, Haskell WL, Willis BL, Barlow CE, Finley CE, Levine BD, et al. Physical activity versus cardiorespiratory fitness: two (partly) distinct components of cardiovascular health? *Prog Cardiovasc Dis* 2015 Jan-Feb;57(4):324-329.
- (194) Barlow CE, LaMonte MJ, Fitzgerald SJ, Kampert JB, Perrin JL, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is an independent predictor of hypertension incidence among initially normotensive healthy women. *Am J Epidemiol* 2006 Jan 15;163(2):142-150.
- (195) Vanhees L, Fagard R, Thijs L, Staessen J, Amery A. Prognostic significance of peak exercise capacity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994 Feb;23(2):358-363.

- (196) Vanhees L, Schepers D, Fagard R. Comparison of maximum versus submaximum exercise testing in providing prognostic information after acute myocardial infarction and/or coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1997 Aug 1;80(3):257-262.
- (197) Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure: a prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest* 2004 Sep;126(3):942-950.
- (198) Pardaens K, Reybrouck T, Thijs L, Fagard R. Prognostic significance of peak oxygen uptake in hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 1996 Jul;28(7):794-800.
- (199) Fagard R, Pardaens K, Vanhaecke J. Prognostic significance of exercise versus resting blood pressure in patients with chronic heart failure. *J Hypertens* 1999 Dec;17(12 Pt 2):1977-1981.
- (200) Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002 Jul 16;106(3):319-324.
- (201) Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004 Feb;65(2):719-724.
- (202) Paterson DH, Govindasamy D, Vidmar M, Cunningham DA, Koval JJ. Longitudinal study of determinants of dependence in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2004 Oct;52(10):1632-1638.
- (203) Vanhees L, Fagard R, Thijs L, Amery A. Prognostic value of training-induced change in peak exercise capacity in patients with myocardial infarcts and patients with coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1995 Nov 15;76(14):1014-1019.
- (204) Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, et al. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation* 2011 Apr 5;123(13):1377-1383.
- (205) Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2009 Apr;84(4):373-383.
- (206) Myers J, Hadley D, Oswald U, Bruner K, Kottman W, Hsu L, et al. Effects of exercise training on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2007 Jun;153(6):1056-1063.
- (207) Vanhees L, Stevens A. Exercise intensity: a matter of measuring or of talking? *J Cardiopulm Rehabil* 2006 Mar-Apr;26(2):78-79.
- (208) Lavie CJ, Milani RV, Marks P, de Gruiter H. Exercise and the heart: risks, benefits, and recommendations for providing exercise prescriptions. *Ochsner J* 2001 Oct;3(4):207-213.
- (209) O'Donovan G, Blazeovich AJ, Boreham C, Cooper AR, Crank H, Ekelund U, et al. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *J Sports Sci* 2010 Apr;28(6):573-591.
- (210) American College of Sports Medicine Position Stand and American Heart Association. Recommendations for cardiovascular screening, staffing, and emergency policies at health/fitness facilities. *Med Sci Sports Exerc* 1998 Jun;30(6):1009-1018.

- (211) Persinger R, Foster C, Gibson M, Fater DC, Porcari JP. Consistency of the talk test for exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc* 2004 Sep;36(9):1632-1636.
- (212) Butte NF, Ekelund U, Westerterp KR. Assessing physical activity using wearable monitors: measures of physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2012 Jan;44(1 Suppl 1):S5-12.
- (213) Pettee Gabriel KK, Morrow JR,Jr, Woolsey AL. Framework for physical activity as a complex and multidimensional behavior. *J Phys Act Health* 2012 Jan;9 Suppl 1:S11-8.
- (214) Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, Fujimoto N, Shibata S, Palmer MD, et al. The effect of lifelong exercise dose on cardiovascular function during exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2014 Apr 1;116(7):736-745.
- (215) Skinner JS, Wilmore KM, Krasnoff JB, Jaskolski A, Jaskolska A, Gagnon J, et al. Adaptation to a standardized training program and changes in fitness in a large, heterogeneous population: the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 2000 Jan;32(1):157-161.
- (216) Bouchard C, Sarzynski MA, Rice TK, Kraus WE, Church TS, Sung YJ, et al. Genomic predictors of the maximal O₂ uptake response to standardized exercise training programs. *J Appl Physiol* (1985) 2011 May;110(5):1160-1170.
- (217) Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S379-99; discussion S419-20.
- (218) Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM, Arena R, Earnest CP, O'Keefe JH, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J* 2013;77(2):281-292.
- (219) Myers J, Kaykha A, George S, Abella J, Zaheer N, Lear S, et al. Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am J Med* 2004 Dec 15;117(12):912-918.
- (220) Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001 May;33(5):754-761.
- (221) Blair SN, Kampert JB, Kohl HW,3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS,Jr, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 1996 Jul 17;276(3):205-210.
- (222) Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, et al. Familial aggregation of VO₂max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* (1985) 1999 Sep;87(3):1003-1008.
- (223) Ainsworth B, Cahalin L, Buman M, Ross R. The current state of physical activity assessment tools. *Prog Cardiovasc Dis* 2015 Jan-Feb;57(4):387-395.
- (224) Warren JM, Ekelund U, Besson H, Mezzani A, Geladas N, Vanhees L, et al. Assessment of physical activity - a review of methodologies with reference to epidemiological research: a report of the exercise physiology section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 Apr;17(2):127-139.
- (225) Lee IM, Paffenbarger RS,Jr. Physical activity and stroke incidence: the Harvard Alumni Health Study. *Stroke* 1998 Oct;29(10):2049-2054.

- (226) Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999 Aug 26;341(9):650-658.
- (227) Westerterp KR. Assessment of physical activity: a critical appraisal. *Eur J Appl Physiol* 2009 Apr;105(6):823-828.
- (228) Speakman JR, Westerterp KR. Associations between energy demands, physical activity, and body composition in adult humans between 18 and 96 y of age. *Am J Clin Nutr* 2010 Oct;92(4):826-834.
- (229) Ingle L. Theoretical rationale and practical recommendations for cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2007 Mar;12(1):12-22.
- (230) Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J* 2007 Nov;83(985):675-682.
- (231) Levine BD. $\dot{V}O_2\text{max}$: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol* 2008 Jan 1;586(1):25-34.
- (232) Beltz NM, Gibson AL, Janot JM, Kravitz L, Mermier CM, Dalleck LC. Graded Exercise Testing Protocols for the Determination of $\dot{V}O_2\text{max}$: Historical Perspectives, Progress, and Future Considerations. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp)* 2016;2016:3968393.
- (233) Lockwood PA, Yoder JE, Deuster PA. Comparison and cross-validation of cycle ergometry estimates of $\dot{V}O_2\text{max}$. *Med Sci Sports Exerc* 1997 Nov;29(11):1513-1520.
- (234) Page E, Cohen-Solal A, Jondeau G, Douard H, Roul G, Kantelip JP, et al. Comparison of treadmill and bicycle exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 1994 Oct;106(4):1002-1006.
- (235) Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991 May;17(6):1334-1342.
- (236) Muscat KM, Kotrach HG, Wilkinson-Maitland CA, Schaeffer MR, Mendonca CT, Jensen D. Physiological and perceptual responses to incremental exercise testing in healthy men: effect of exercise test modality. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015 Nov;40(11):1199-1209.
- (237) Okita K, Nishijima H, Yonezawa K, Ohtsubo M, Hanada A, Kohya T, et al. Skeletal muscle metabolism in maximal bicycle and treadmill exercise distinguished by using in vivo metabolic freeze method and phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in normal men. *Am J Cardiol* 1998 Jan 1;81(1):106-109.
- (238) Porszasz J, Casaburi R, Somfay A, Woodhouse LJ, Whipp BJ. A treadmill ramp protocol using simultaneous changes in speed and grade. *Med Sci Sports Exerc* 2003 Sep;35(9):1596-1603.
- (239) Tanner DA, Duke JW, Stager JM. Ventilatory patterns differ between maximal running and cycling. *Respir Physiol Neurobiol* 2014 Jan 15;191:9-16.
- (240) Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee

to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002 Oct 16;40(8):1531-1540.

(241) Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010 Jul 13;122(2):191-225.

(242) Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corra U, Jegier A, Kouidi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009 Jun;16(3):249-267.

(243) Borjesson M, Serratos L, Carre F, Corrado D, Drezner J, Dugmore DL, et al. Consensus document regarding cardiovascular safety at sports arenas: position stand from the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), section of Sports Cardiology. *Eur Heart J* 2011 Sep;32(17):2119-2124.

(244) Freedson P, Bowles HR, Troiano R, Haskell W. Assessment of physical activity using wearable monitors: recommendations for monitor calibration and use in the field. *Med Sci Sports Exerc* 2012 Jan;44(1 Suppl 1):S1-4.

(245) Berlin JE, Storti KL, Brach JS. Using activity monitors to measure physical activity in free-living conditions. *Phys Ther* 2006 Aug;86(8):1137-1145.

(246) Melanson EL, Knoll JR, Bell ML, Donahoo WT, Hill JO, Nysse LJ, et al. Commercially available pedometers: considerations for accurate step counting. *Prev Med* 2004 Aug;39(2):361-368.

(247) Crouter SE, Schneider PL, Karabulut M, Bassett DR, Jr. Validity of 10 electronic pedometers for measuring steps, distance, and energy cost. *Med Sci Sports Exerc* 2003 Aug;35(8):1455-1460.

(248) Karabulut M, Crouter SE, Bassett DR, Jr. Comparison of two waist-mounted and two ankle-mounted electronic pedometers. *Eur J Appl Physiol* 2005 Oct;95(4):335-343.

(249) Tudor-Locke C, Bassett DR, Jr. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med* 2004;34(1):1-8.

(250) Tudor-Locke C, Sisson SB, Collova T, Lee SM, Swan PD. Pedometer-determined step count guidelines for classifying walking intensity in a young ostensibly healthy population. *Can J Appl Physiol* 2005 Dec;30(6):666-676.

(251) Tudor-Locke C, Craig CL, Brown WJ, Clemes SA, De Cocker K, Giles-Corti B, et al. How many steps/day are enough? For adults. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011 Jul 28;8:79-5868-8-79.

(252) Tudor-Locke C, Rowe DA. Using cadence to study free-living ambulatory behaviour. *Sports Med* 2012 May 1;42(5):381-398.

(253) Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 1998 May;30(5):777-781.

(254) Sasaki JE, John D, Freedson PS. Validation and comparison of ActiGraph activity monitors. *J Sci Med Sport* 2011 Sep;14(5):411-416.

- (255) Prince SA, Reed JL, Mark AE, Blanchard CM, Grace SL, Reid RD. A Comparison of Accelerometer Cut-Points among Individuals with Coronary Artery Disease. *PLoS One* 2015 Sep 11;10(9):e0137759.
- (256) Staudenmayer J, Pober D, Crouter S, Bassett D, Freedson P. An artificial neural network to estimate physical activity energy expenditure and identify physical activity type from an accelerometer. *J Appl Physiol* (1985) 2009 Oct;107(4):1300-1307.
- (257) Mannini A, Intille SS, Rosenberger M, Sabatini AM, Haskell W. Activity recognition using a single accelerometer placed at the wrist or ankle. *Med Sci Sports Exerc* 2013 Nov;45(11):2193-2203.
- (258) Trost SG, McIver KL, Pate RR. Conducting accelerometer-based activity assessments in field-based research. *Med Sci Sports Exerc* 2005 Nov;37(11 Suppl):S531-43.
- (259) Zhang S, Rowlands AV, Murray P, Hurst TL. Physical activity classification using the GENE wrist-worn accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 2012 Apr;44(4):742-748.
- (260) Chen KY, Janz KF, Zhu W, Brychta RJ. Redefining the roles of sensors in objective physical activity monitoring. *Med Sci Sports Exerc* 2012 Jan;44(1 Suppl 1):S13-23.
- (261) Freedson PS, Miller K. Objective monitoring of physical activity using motion sensors and heart rate. *Res Q Exerc Sport* 2000 Jun;71(2 Suppl):S21-9.
- (262) Tabet JY, Meurin P, Ben Driss A, Thabut G, Weber H, Renaud N, et al. Determination of exercise training heart rate in patients on beta-blockers after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006 Aug;13(4):538-543.
- (263) Zanettini R, Centeleghe P, Ratti F, Benna S, Di Tullio L, Sorlini N. Training prescription in patients on beta-blockers: percentage peak exercise methods or self-regulation? *Eur J Prev Cardiol* 2012 Apr;19(2):205-212.
- (264) Healey J. Future possibilities in electronic monitoring of physical activity. *Res Q Exerc Sport* 2000 Jun;71(2 Suppl):S137-45.
- (265) Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, et al. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity (Silver Spring)* 2011 Jan;19(1):13-16.
- (266) Zakeri I, Adolph AL, Puyau MR, Vohra FA, Butte NF. Application of cross-sectional time series modeling for the prediction of energy expenditure from heart rate and accelerometry. *J Appl Physiol* (1985) 2008 Jun;104(6):1665-1673.
- (267) Zhang K, Pi-Sunyer FX, Boozer CN. Improving energy expenditure estimation for physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2004 May;36(5):883-889.
- (268) Coquart JB, Garcin M, Parfitt G, Tourny-Chollet C, Eston RG. Prediction of maximal or peak oxygen uptake from ratings of perceived exertion. *Sports Med* 2014 May;44(5):563-578.
- (269) Eston R. Use of ratings of perceived exertion in sports. *Int J Sports Physiol Perform* 2012 Jun;7(2):175-182.
- (270) Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. 1st ed. Champaign, IL: Human kinetics; 1998.

- (271) Chen MJ, Fan X, Moe ST. Criterion-related validity of the Borg ratings of perceived exertion scale in healthy individuals: a meta-analysis. *J Sports Sci* 2002 Nov;20(11):873-899.
- (272) Reed JL, Pipe AL. The talk test: a useful tool for prescribing and monitoring exercise intensity. *Curr Opin Cardiol* 2014 Sep;29(5):475-480.
- (273) Voelker SA, Foster C, Porcari JP, Skemp KM, Brice G, Backes R. Relationship between the talk test and ventilatory threshold in cardiac patients. *Clinical Exercise Physiology* 2002;4(2):120-123.
- (274) Rodriguez-Marroyo JA, Villa JG, Garcia-Lopez J, Foster C. Relationship between the talk test and ventilatory thresholds in well-trained cyclists. *J Strength Cond Res* 2013 Jul;27(7):1942-1949.
- (275) Quinn TJ, Coons BA. The Talk Test and its relationship with the ventilatory and lactate thresholds. *J Sports Sci* 2011 Aug;29(11):1175-1182.
- (276) Chicharro JL, V., Lucía Mulas A. Transición aeróbica-anaeróbica_ concepto, bases fisiológicas y aplicaciones. *Fisiología del ejercicio*. 3rd ed. Madrid, España: Ed. Médica Panamericana; 2006. p. 416-441.
- (277) Mayorga-Vega D, Bocanegra-Parrilla R, Ornelas M, Viciano J. Criterion-Related Validity of the Distance- and Time-Based Walk/Run Field Tests for Estimating Cardiorespiratory Fitness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016 Mar 17;11(3):e0151671.
- (278) Bennett H, Parfitt G, Davison K, Eston R. Validity of Submaximal Step Tests to Estimate Maximal Oxygen Uptake in Healthy Adults. *Sports Med* 2016 May;46(5):737-750.
- (279) Castro-Pinero J, Artero EG, Espana-Romero V, Ortega FB, Sjostrom M, Suni J, et al. Criterion-related validity of field-based fitness tests in youth: a systematic review. *Br J Sports Med* 2010 Oct;44(13):934-943.
- (280) 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):2259-2279.
- (281) Rush EC, Valencia ME, Plank LD. Validation of a 7-day physical activity diary against doubly-labelled water. *Ann Hum Biol* 2008 Jul-Aug;35(4):416-421.
- (282) Koebnick C, Wagner K, Thielecke F, Moeseneder J, Hoehne A, Franke A, et al. Validation of a simplified physical activity record by doubly labeled water technique. *Int J Obes (Lond)* 2005 Mar;29(3):302-309.
- (283) Mahabir S, Baer DJ, Giffen C, Clevidence BA, Campbell WS, Taylor PR, et al. Comparison of energy expenditure estimates from 4 physical activity questionnaires with doubly labeled water estimates in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2006 Jul;84(1):230-236.
- (284) Prince SA, Adamo KB, Hamel ME, Hardt J, Connor Gorber S, Tremblay M. A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2008 Nov 6;5:56-5868-5-56.
- (285) Sternfeld B, Goldman-Rosas L. A systematic approach to selecting an appropriate measure of self-reported physical activity or sedentary behavior. *J Phys Act Health* 2012 Jan;9 Suppl 1:S19-28.

- (286) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in leisure-time physical inactivity by age, sex, and race/ethnicity--United States, 1994-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005 Oct 7;54(39):991-994.
- (287) Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Jr, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011 Aug;43(8):1575-1581.
- (288) Rutten A, Vuillemin A, Ooijendijk WT, Schena F, Sjostrom M, Stahl T, et al. Physical activity monitoring in Europe. The European Physical Activity Surveillance System (EUPASS) approach and indicator testing. *Public Health Nutr* 2003 Jun;6(4):377-384.
- (289) Bouchard C, Tremblay A, Leblanc C, Lortie G, Savard R, Theriault G. A method to assess energy expenditure in children and adults. *Am J Clin Nutr* 1983 Mar;37(3):461-467.
- (290) Ainsworth BE, Caspersen CJ, Matthews CE, Masse LC, Baranowski T, Zhu W. Recommendations to improve the accuracy of estimates of physical activity derived from self report. *J Phys Act Health* 2012 Jan;9 Suppl 1:S76-84.
- (291) Ainsworth BE, Richardson MT, Jacobs DR, Jr, Leon AS, Sternfeld B. Accuracy of recall of occupational physical activity by questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1999 Mar;52(3):219-227.
- (292) Williams K, Frei A, Vetsch A, Dobbels F, Puhan MA, Rudell K. Patient-reported physical activity questionnaires: a systematic review of content and format. *Health Qual Life Outcomes* 2012 Mar 13;10:28-7525-10-28.
- (293) Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012 Oct;19(5):1005-1033.
- (294) Binder RK, Wonisch M, Corra U, Cohen-Solal A, Vanhees L, Saner H, et al. Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 Dec;15(6):726-734.
- (295) Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. *Mayo Clin Proc* 2006 Dec;81(12):1603-1611.
- (296) Faude O, Kindermann W, Meyer T. Lactate threshold concepts: how valid are they? *Sports Med* 2009;39(6):469-490.
- (297) Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Prescribing exercise as preventive therapy. *CMAJ* 2006 Mar 28;174(7):961-974.
- (298) Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007 Jun 19;115(24):3086-3094.
- (299) Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation* 2008 Jul 22;118(4):346-354.
- (300) MacDonald MJ, Currie KD. Interval exercise is a path to good health, but how much, how often and for whom? *Clin Sci (Lond)* 2009 Feb;116(4):315-316.

- (301) Helgerud J, Hoydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc* 2007 Apr;39(4):665-671.
- (302) Meyer K, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Lehmann M, et al. Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure--application to exercise training. *Eur Heart J* 1996 Jul;17(7):1040-1047.
- (303) Meyer K, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Beneke R, et al. Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Med Sci Sports Exerc* 1997 Mar;29(3):306-312.
- (304) Verdijk LB, van Loon L, Meijer K, Savelberg HH. One-repetition maximum strength test represents a valid means to assess leg strength in vivo in humans. *J Sports Sci* 2009 Jan 1;27(1):59-68.
- (305) Gordon NF, Kohl HW,3rd, Pollock ML, Vaandrager H, Gibbons LW, Blair SN. Cardiovascular safety of maximal strength testing in healthy adults. *Am J Cardiol* 1995 Oct 15;76(11):851-853.
- (306) Reynolds JM, Gordon TJ, Robergs RA. Prediction of one repetition maximum strength from multiple repetition maximum testing and anthropometry. *J Strength Cond Res* 2006 Aug;20(3):584-592.
- (307) Feiereisen P, Vaillant M, Eischen D, Delagardelle C. Isokinetic versus one-repetition maximum strength assessment in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 2010 Dec;42(12):2156-2163.
- (308) Bjarnason-Wehrens B, Mayer-Berger W, Meister ER, Baum K, Hambrecht R, Gielen S, et al. Recommendations for resistance exercise in cardiac rehabilitation. Recommendations of the German Federation for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004 Aug;11(4):352-361.
- (309) Galvao DA, Taaffe DR. Single- vs. multiple-set resistance training: recent developments in the controversy. *J Strength Cond Res* 2004 Aug;18(3):660-667.
- (310) Rhea MR, Alvar BA, Burkett LN. Single versus multiple sets for strength: a meta-analysis to address the controversy. *Res Q Exerc Sport* 2002 Dec;73(4):485-488.
- (311) Munn J, Herbert RD, Hancock MJ, Gandevia SC. Resistance training for strength: effect of number of sets and contraction speed. *Med Sci Sports Exerc* 2005 Sep;37(9):1622-1626.
- (312) Peterson MD, Rhea MR, Alvar BA. Applications of the dose-response for muscular strength development: a review of meta-analytic efficacy and reliability for designing training prescription. *J Strength Cond Res* 2005 Nov;19(4):950-958.
- (313) Lee IM, Skerrett PJ. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S459-71; discussion S493-4.
- (314) Barengo NC, Antikainen R, Borodulin K, Harald K, Jousilahti P. Leisure-Time Physical Activity Reduces Total and Cardiovascular Mortality and Cardiovascular Disease Incidence in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2016 Dec 26.

- (315) Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 2011 Oct 1;378(9798):1244-1253.
- (316) Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S446-51; discussion S452-3.
- (317) U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical activity guidelines for americans. 2008:76.
- (318) Warburton DE, Gledhill N, Quinney A. Musculoskeletal fitness and health. *Can J Appl Physiol* 2001 Apr;26(2):217-237.
- (319) Warburton DE, Glendhill N, Quinney A. The effects of changes in musculoskeletal fitness on health. *Can J Appl Physiol* 2001 Apr;26(2):161-216.
- (320) Kraus WE, Slentz CA. Exercise training, lipid regulation, and insulin action: a tangled web of cause and effect. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Dec;17 Suppl 3:S21-6.
- (321) Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011 Nov;58(5):950-958.
- (322) Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006 Feb;24(2):215-233.
- (323) Adamopoulos S, Piepoli M, McCance A, Bernardi L, Rocadaelli A, Ormerod O, et al. Comparison of different methods for assessing sympathovagal balance in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992 Dec 15;70(20):1576-1582.
- (324) Rauramaa R, Salonen JT, Seppanen K, Salonen R, Venalainen JM, Ihanainen M, et al. Inhibition of platelet aggregability by moderate-intensity physical exercise: a randomized clinical trial in overweight men. *Circulation* 1986 Nov;74(5):939-944.
- (325) Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000 Feb 17;342(7):454-460.
- (326) Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med* 2003;33(14):1013-1035.
- (327) Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA. Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S587-97; discussion 609-10.
- (328) Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1997 Nov;24(5):321-336.
- (329) Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001 Sep 12;286(10):1218-1227.

- (330) Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Berria R, Belfort R, Kashyap S, et al. Exercise training increases glycogen synthase activity and GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2004 Sep;53(9):1233-1242.
- (331) Lynch J, Helmrich SP, Lakka TA, Kaplan GA, Cohen RD, Salonen R, et al. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch Intern Med* 1996 Jun 24;156(12):1307-1314.
- (332) Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003 Jun 23;163(12):1440-1447.
- (333) Shephard RJ, Shek PN. Associations between physical activity and susceptibility to cancer: possible mechanisms. *Sports Med* 1998 Nov;26(5):293-315.
- (334) Westerlind KC. Physical activity and cancer prevention--mechanisms. *Med Sci Sports Exerc* 2003 Nov;35(11):1834-1840.
- (335) Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S530-50; discussion S609-10.
- (336) Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hankinson SE, Colditz GA. A prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch Intern Med* 1999 Oct 25;159(19):2290-2296.
- (337) Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005 May 25;293(20):2479-2486.
- (338) Castrogiovanni P, Trovato FM, Szychlinska MA, Nsir H, Imbesi R, Musumeci G. The importance of physical activity in osteoporosis. From the molecular pathways to the clinical evidence. *Histol Histopathol* 2016 Nov;31(11):1183-1194.
- (339) Shea B, Bonaiuti D, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, et al. Cochrane Review on exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Eura Medicophys* 2004 Sep;40(3):199-209.
- (340) Zehnacker CH, Bemis-Dougherty A. Effect of weighted exercises on bone mineral density in post menopausal women. A systematic review. *J Geriatr Phys Ther* 2007;30(2):79-88.
- (341) Brown JP, Josse RG, Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002 Nov 12;167(10 Suppl):S1-34.
- (342) Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S438-45; discussion S452-3.
- (343) Thompson PD, Rader DJ. Does exercise increase HDL cholesterol in those who need it the most? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 Jul;21(7):1097-1098.
- (344) Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007 May 28;167(10):999-1008.

- (345) Erikssen G. Physical fitness and changes in mortality: the survival of the fittest. *Sports Med* 2001;31(8):571-576.
- (346) Erikssen G, Liestol K, Bjornholt J, Thaulow E, Sandvik L, Erikssen J. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet* 1998 Sep 5;352(9130):759-762.
- (347) Blair SN, Kohl HW,3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS,Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995 Apr 12;273(14):1093-1098.
- (348) Farrell SW, Finley CE, Radford NB, Haskell WL. Cardiorespiratory fitness, body mass index, and heart failure mortality in men: Cooper Center Longitudinal Study. *Circ Heart Fail* 2013 Sep 1;6(5):898-905.
- (349) Paffenbarger RS,Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993 Feb 25;328(8):538-545.
- (350) Oguma Y, Sesso HD, Paffenbarger RS,Jr, Lee IM. Physical activity and all cause mortality in women: a review of the evidence. *Br J Sports Med* 2002 Jun;36(3):162-172.
- (351) Zheng H, Orsini N, Amin J, Wolk A, Nguyen VT, Ehrlich F. Quantifying the dose-response of walking in reducing coronary heart disease risk: meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2009;24(4):181-192.
- (352) Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007 Dec 10;167(22):2453-2460.
- (353) Macera CA, Powell KE. Population attributable risk: implications of physical activity dose. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S635-9; discussion 640-1.
- (354) Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 Jun;15(3):239-246.
- (355) Hamer M, Chida Y. Walking and primary prevention: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Sports Med* 2008 Apr;42(4):238-243.
- (356) Naylor M, Vasan RS. Preventing heart failure: the role of physical activity. *Curr Opin Cardiol* 2015 Sep;30(5):543-550.
- (357) Ford ES, Caspersen CJ. Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *Int J Epidemiol* 2012 Oct;41(5):1338-1353.
- (358) Edwards MK, Loprinzi PD. All-cause mortality risk as a function of sedentary behavior, moderate-to-vigorous physical activity and cardiorespiratory fitness. *Phys Sportsmed* 2016 Sep;44(3):223-230.
- (359) Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* 2016 Sep 24;388(10051):1302-1310.

- (360) Williams PT. Health effects resulting from exercise versus those from body fat loss. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S611-21; discussion S640-1.
- (361) Sassen B, Cornelissen VA, Kiers H, Wittink H, Kok G, Vanhees L. Physical fitness matters more than physical activity in controlling cardiovascular disease risk factors. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009 Dec;16(6):677-683.
- (362) Ekblom-Bak E, Hellenius ML, Ekblom O, Engstrom LM, Ekblom B. Independent associations of physical activity and cardiovascular fitness with cardiovascular risk in adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 Apr;17(2):175-180.
- (363) Andersen LB, Schnohr P, Schroll M, Hein HO. All-cause mortality associated with physical activity during leisure time, work, sports, and cycling to work. *Arch Intern Med* 2000 Jun 12;160(11):1621-1628.
- (364) Samitz G, Egger M, Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2011 Oct;40(5):1382-1400.
- (365) Wennberg P, Wensley F, Johansson L, Boman K, Di Angelantonio E, Rumley A, et al. Reduced risk of myocardial infarction related to active commuting: inflammatory and haemostatic effects are potential major mediating mechanisms. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 Feb;17(1):56-62.
- (366) Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 Jun;15(3):247-257.
- (367) Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015 Jun;175(6):959-967.
- (368) Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4)(4):CD003817.
- (369) Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation* 2000 Feb 22;101(7):828-833.
- (370) Swain DP, Franklin BA. Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. *Am J Cardiol* 2006 Jan 1;97(1):141-147.
- (371) Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009 Mar;30(3):213-224.
- (372) Woodcock J, Franco OH, Orsini N, Roberts I. Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2011 Feb;40(1):121-138.
- (373) Kelly P, Kahlmeier S, Gotschi T, Orsini N, Richards J, Roberts N, et al. Systematic review and meta-analysis of reduction in all-cause mortality from walking and cycling and shape of dose response relationship. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2014 Oct 24;11:132-014-0132-x.

- (374) Peschel T, Sixt S, Beitz F, Sonnabend M, Muth G, Thiele H, et al. High, but not moderate frequency and duration of exercise training induces downregulation of the expression of inflammatory and atherogenic adhesion molecules. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007 Jun;14(3):476-482.
- (375) Ribeiro J, Almeida-Dias A, Ascensao A, Magalhaes J, Oliveira AR, Carlson J, et al. Hemostatic response to acute physical exercise in healthy adolescents. *J Sci Med Sport* 2007 Jun;10(3):164-169.
- (376) Amundsen BH, Rognum O, Hatlen-Rebhan G, Slordahl SA. High-intensity aerobic exercise improves diastolic function in coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J* 2008 Apr;42(2):110-117.
- (377) Nolan RP, Jong P, Barry-Bianchi SM, Tanaka TH, Floras JS. Effects of drug, biobehavioral and exercise therapies on heart rate variability in coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 Aug;15(4):386-396.
- (378) Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009 Oct;297(4):H1171-93.
- (379) Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, Ross R, Blair SN. Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care* 2005 Feb;28(2):391-397.
- (380) Steele RM, Brage S, Corder K, Wareham NJ, Ekelund U. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome in youth. *J Appl Physiol* (1985) 2008 Jul;105(1):342-351.
- (381) Brown T, Avenell A, Edmunds LD, Moore H, Whittaker V, Avery L, et al. Systematic review of long-term lifestyle interventions to prevent weight gain and morbidity in adults. *Obes Rev* 2009 Nov;10(6):627-638.
- (382) Miller TD, Balady GJ, Fletcher GF. Exercise and its role in the prevention and rehabilitation of cardiovascular disease. *Ann Behav Med* 1997 Summer;19(3):220-229.
- (383) Whatley JE, Gillespie WJ, Honig J, Walsh MJ, Blackburn AL, Blackburn GL. Does the amount of endurance exercise in combination with weight training and a very-low-energy diet affect resting metabolic rate and body composition? *Am J Clin Nutr* 1994 May;59(5):1088-1092.
- (384) Leutholtz BC, Keyser RE, Heusner WW, Wendt VE, Rosen L. Exercise training and severe caloric restriction: effect on lean body mass in the obese. *Arch Phys Med Rehabil* 1995 Jan;76(1):65-70.
- (385) van Aggel-Leijssen DP, Saris WH, Wagenmakers AJ, Senden JM, van Baak MA. Effect of exercise training at different intensities on fat metabolism of obese men. *J Appl Physiol* (1985) 2002 Mar;92(3):1300-1309.
- (386) Tjonna AE, Stolen TO, Bye A, Volden M, Slordahl SA, Odegard R, et al. Aerobic interval training reduces cardiovascular risk factors more than a multitreatment approach in overweight adolescents. *Clin Sci (Lond)* 2009 Feb;116(4):317-326.
- (387) Hansen D, Dendale P, van Loon LJ, Meeusen R. The impact of training modalities on the clinical benefits of exercise intervention in patients with cardiovascular disease risk or type 2 diabetes mellitus. *Sports Med* 2010 Nov 1;40(11):921-940.

- (388) Larson-Meyer DE, Redman L, Heilbronn LK, Martin CK, Ravussin E. Caloric restriction with or without exercise: the fitness versus fatness debate. *Med Sci Sports Exerc* 2010 Jan;42(1):152-159.
- (389) Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S, American Society for Nutrition, NAASO TOS. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Obes Res* 2005 Nov;13(11):1849-1863.
- (390) Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010;71 Suppl E1:e04.
- (391) Ross R, Rissanen J, Pedwell H, Clifford J, Shragge P. Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men. *J Appl Physiol* (1985) 1996 Dec;81(6):2445-2455.
- (392) Treserras MA, Balady GJ. Resistance training in the treatment of diabetes and obesity: mechanisms and outcomes. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009 Mar-Apr;29(2):67-75.
- (393) Ibanez J, Izquierdo M, Martinez-Labari C, Ortega F, Grijalba A, Forga L, et al. Resistance training improves cardiovascular risk factors in obese women despite a significative decrease in serum adiponectin levels. *Obesity (Silver Spring)* 2010 Mar;18(3):535-541.
- (394) Schjerve IE, Tyldum GA, Tjonna AE, Stolen T, Loennechen JP, Hansen HE, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci (Lond)* 2008 Nov;115(9):283-293.
- (395) Delecluse C, Colman V, Roelants M, Verschueren S, Derave W, Ceux T, et al. Exercise programs for older men: mode and intensity to induce the highest possible health-related benefits. *Prev Med* 2004 Oct;39(4):823-833.
- (396) Deschenes MR, Kraemer WJ. Performance and physiologic adaptations to resistance training. *Am J Phys Med Rehabil* 2002 Nov;81(11 Suppl):S3-16.
- (397) Orsatti FL, Nahas EA, Maesta N, Nahas-Neto J, Burini RC. Plasma hormones, muscle mass and strength in resistance-trained postmenopausal women. *Maturitas* 2008 Apr 20;59(4):394-404.
- (398) de Vos NJ, Singh NA, Ross DA, Stavrinou TM, Orr R, Fiatarone Singh MA. Optimal load for increasing muscle power during explosive resistance training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005 May;60(5):638-647.
- (399) Slentz CA, Houmard JA, Kraus WE. Exercise, abdominal obesity, skeletal muscle, and metabolic risk: evidence for a dose response. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Dec;17 Suppl 3:S27-33.
- (400) Krieger JW. Single versus multiple sets of resistance exercise: a meta-regression. *J Strength Cond Res* 2009 Sep;23(6):1890-1901.
- (401) Jeffery RW, Wing RR, Sherwood NE, Tate DF. Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? *Am J Clin Nutr* 2003 Oct;78(4):684-689.
- (402) Saris WH, Blair SN, van Baak MA, Eaton SB, Davies PS, Di Pietro L, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2003 May;4(2):101-114.

- (403) Wareham NJ, van Sluijs EM, Ekelund U. Physical activity and obesity prevention: a review of the current evidence. *Proc Nutr Soc* 2005 May;64(2):229-247.
- (404) Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, van Buuren F, Takken T, Borjesson M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol* 2012 Dec;19(6):1333-1356.
- (405) Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports* 2006 Feb;16 Suppl 1:3-63.
- (406) Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999 Feb;22(2):233-240.
- (407) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993 Feb;16(2):434-444.
- (408) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 Jan 30;348(5):383-393.
- (409) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 May 3;344(18):1343-1350.
- (410) Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;(3)(3):CD002968.
- (411) Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007 Mar;30(3):744-752.
- (412) Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991 Jul 18;325(3):147-152.
- (413) Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA* 1992 Jul 1;268(1):63-67.
- (414) Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikstrom K, et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* 2005 Jan;54(1):158-165.
- (415) Williamson DF, Vinicor F, Bowman BA, Centers For Disease Control And Prevention Primary Prevention Working Group. Primary prevention of type 2 diabetes mellitus by lifestyle intervention: implications for health policy. *Ann Intern Med* 2004 Jun 1;140(11):951-957.
- (416) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 Feb 7;346(6):393-403.

(417) Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997 Apr;20(4):537-544.

(418) Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998 Sep;41(9):1010-1016.

(419) Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Aunola S, Cepaitis Z, Hakumaki M, et al. Prevention of diabetes mellitus in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish Diabetes Prevention Study: results from a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2003 Jul;14(7 Suppl 2):S108-13.

(420) Kirk A, Mutrie N, MacIntyre P, Fisher M. Increasing physical activity in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003 Apr;26(4):1186-1192.

(421) Marcus BH, Simkin LR. The transtheoretical model: applications to exercise behavior. *Med Sci Sports Exerc* 1994 Nov;26(11):1400-1404.

(422) Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, Nishikawa T, Ito K, Shimizu S, et al. Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1995 Jun;18(6):775-778.

(423) Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000 Apr 18;132(8):605-611.

(424) Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, Bigard AX, Villette JM, Garnier JP, et al. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care* 1997 Mar;20(3):385-391.

(425) Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003 Aug;46(8):1071-1081.

(426) Brandon LJ, Gaasch DA, Boyette LW, Lloyd AM. Effects of long-term resistive training on mobility and strength in older adults with diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003 Aug;58(8):740-745.

(427) Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006 Nov;29(11):2518-2527.

(428) Sixt S, Rastan A, Desch S, Sonnabend M, Schmidt A, Schuler G, et al. Exercise training but not rosiglitazone improves endothelial function in prediabetic patients with coronary disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 Aug;15(4):473-478.

(429) Desch S, Sonnabend M, Niebauer J, Sixt S, Sareban M, Eitel I, et al. Effects of physical exercise versus rosiglitazone on endothelial function in coronary artery disease patients with prediabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010 Sep;12(9):825-828.

(430) Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 1996 Dec;28(7):1652-1660.

- (431) Sixt S, Beer S, Bluher M, Korff N, Peschel T, Sonnabend M, et al. Long- but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010 Jan;31(1):112-119.
- (432) Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004 Feb;53(2):294-305.
- (433) Jurca R, Lamonte MJ, Church TS, Earnest CP, Fitzgerald SJ, Barlow CE, et al. Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc* 2004 Aug;36(8):1301-1307.
- (434) Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol* (1985) 2004 Jan;96(1):101-106.
- (435) Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 Dec;25(12):2335-2341.
- (436) Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 Oct;25(10):1729-1736.
- (437) Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, Vulikh E, Shaw J, et al. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Jan;28(1):3-9.
- (438) Baldi JC, Snowling N. Resistance training improves glycaemic control in obese type 2 diabetic men. *Int J Sports Med* 2003 Aug;24(6):419-423.
- (439) Smutok MA, Reece C, Kokkinos PF, Farmer CM, Dawson PK, DeVane J, et al. Effects of exercise training modality on glucose tolerance in men with abnormal glucose regulation. *Int J Sports Med* 1994 Aug;15(6):283-289.
- (440) Dela F, Kjaer M. Resistance training, insulin sensitivity and muscle function in the elderly. *Essays Biochem* 2006;42:75-88.
- (441) Sato Y, Nagasaki M, Kubota M, Uno T, Nakai N. Clinical aspects of physical exercise for diabetes/metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Sep;77 Suppl 1:S87-91.
- (442) Praet SF, Jonkers RA, Schep G, Stehouwer CD, Kuipers H, Keizer HA, et al. Long-standing, insulin-treated type 2 diabetes patients with complications respond well to short-term resistance and interval exercise training. *Eur J Endocrinol* 2008 Feb;158(2):163-172.
- (443) Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007 Sep 18;147(6):357-369.
- (444) Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 2005 Aug;86(8):1527-1533.

- (445) Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003 Nov;26(11):2977-2982.
- (446) Marcus RL, Smith S, Morrell G, Addison O, Dibble LE, Wahoff-Stice D, et al. Comparison of combined aerobic and high-force eccentric resistance exercise with aerobic exercise only for people with type 2 diabetes mellitus. *Phys Ther* 2008 Nov;88(11):1345-1354.
- (447) Egger A, Niederseer D, Diem G, Finkenzeller T, Ledl-Kurkowski E, Forstner R, et al. Different types of resistance training in type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control, muscle mass and strength. *Eur J Prev Cardiol* 2013 Dec;20(6):1051-1060.
- (448) Lund SS, Vaag AA. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association: response to Skyler et al. *Diabetes Care* 2009 Jul;32(7):e90-1; author reply e92-3.
- (449) Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009 Jun 30;119(25):3244-3262.
- (450) Dela F, Handberg A, Mikines KJ, Vinten J, Galbo H. GLUT 4 and insulin receptor binding and kinase activity in trained human muscle. *J Physiol* 1993 Sep;469:615-624.
- (451) Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ, et al. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes* 1994 Jul;43(7):862-865.
- (452) Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J, et al. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase activity. *J Clin Invest* 1993 Oct;92(4):1623-1631.
- (453) Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev* 1999;27:1-35.
- (454) Mandroukas K, Krotkiewski M, Hedberg M, Wroblewski Z, Bjorntorp P, Grimby G. Physical training in obese women. Effects of muscle morphology, biochemistry and function. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1984;52(4):355-361.
- (455) Halle M, Berg A, Garwers U, Baumstark MW, Knisel W, Grathwohl D, et al. Influence of 4 weeks' intervention by exercise and diet on low-density lipoprotein subfractions in obese men with type 2 diabetes. *Metabolism* 1999 May;48(5):641-644.
- (456) Bogardus C, Ravussin E, Robbins DC, Wolfe RR, Horton ES, Sims EA. Effects of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984 Apr;33(4):311-318.
- (457) Dela F, Larsen JJ, Mikines KJ, Ploug T, Petersen LN, Galbo H. Insulin-stimulated muscle glucose clearance in patients with NIDDM. Effects of one-legged physical training. *Diabetes* 1995 Sep;44(9):1010-1020.

- (458) Di GX, Teng WP, Zhang J, Fu PY. Exercise therapy of non-insulin dependent diabetes mellitus a report of 10 year studies. The efficacy of exercise therapy. *Chin Med J (Engl)* 1993 Oct;106(10):757-759.
- (459) Dunstan DW, Mori TA, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR, et al. The independent and combined effects of aerobic exercise and dietary fish intake on serum lipids and glycemic control in NIDDM. A randomized controlled study. *Diabetes Care* 1997 Jun;20(6):913-921.
- (460) Walker KZ, Piers LS, Putt RS, Jones JA, O'Dea K. Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycemic women and women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999 Apr;22(4):555-561.
- (461) McAllister RM, Hirai T, Musch TI. Contribution of endothelium-derived nitric oxide (EDNO) to the skeletal muscle blood flow response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995 Aug;27(8):1145-1151.
- (462) Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S502-15; discussion S528-9.
- (463) Carroll S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med* 2004;34(6):371-418.
- (464) Duncan GE, Anton SD, Sydeman SJ, Newton RL, Jr, Corsica JA, Durning PE, et al. Prescribing exercise at varied levels of intensity and frequency: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2005 Nov 14;165(20):2362-2369.
- (465) Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z. 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):881-893.
- (466) Haskell WL. The efficacy and safety of exercise programs in cardiac rehabilitation. *Med Sci Sports Exerc* 1994 Jul;26(7):815-823.
- (467) Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med* 2001;31(15):1033-1062.
- (468) Altena TS, Michaelson JL, Ball SD, Guilford BL, Thomas TR. Lipoprotein subfraction changes after continuous or intermittent exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 2006 Feb;38(2):367-372.
- (469) Mosher PE, Ferguson MA, Arnold RO. Lipid and lipoprotein changes in premenstrual women following step aerobic dance training. *Int J Sports Med* 2005 Oct;26(8):669-674.
- (470) Mestek ML, Garner JC, Plaisance EP, Taylor JK, Alhassan S, Grandjean PW. Blood lipid responses after continuous and accumulated aerobic exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2006 Jun;16(3):245-254.
- (471) Giada F, Baldo-Enzi G, Baiocchi MR, Zuliani G, Vitale E, Fellin R. Specialized physical training programs: effects on serum lipoprotein cholesterol, apoproteins A-I and B and lipolytic enzyme activities. *J Sports Med Phys Fitness* 1991 Jun;31(2):196-203.

(472) Giada F, Vigna GB, Vitale E, Baldo-Enzi G, Bertaglia M, Crecca R, et al. Effect of age on the response of blood lipids, body composition, and aerobic power to physical conditioning and deconditioning. *Metabolism* 1995 Feb;44(2):161-165.

(473) Wood PD, Haskell WL, Blair SN, Williams PT, Krauss RM, Lindgren FT, et al. Increased exercise level and plasma lipoprotein concentrations: a one-year, randomized, controlled study in sedentary, middle-aged men. *Metabolism* 1983 Jan;32(1):31-39.

(474) Shaw I, Shaw BS. Relationship between resistance training and lipoprotein profiles in sedentary male smokers. *Cardiovasc J Afr* 2008 Jul-Aug;19(4):194-197.

(475) Arora E, Shenoy S, Sandhu JS. Effects of resistance training on metabolic profile of adults with type 2 diabetes. *Indian J Med Res* 2009 May;129(5):515-519.

(476) Marques E, Carvalho J, Soares JM, Marques F, Mota J. Effects of resistance and multicomponent exercise on lipid profiles of older women. *Maturitas* 2009 May 20;63(1):84-88.

(477) Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2009 Jan;48(1):9-19.

(478) Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tambalis KD, Chrysohoou C, Sidossis LS, Skoumas J, et al. Resistance exercise plus to aerobic activities is associated with better lipids' profile among healthy individuals: the ATTICA study. *QJM* 2009 Sep;102(9):609-616.

(479) Tambalis K, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS. Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. *Angiology* 2009 Oct-Nov;60(5):614-632.

(480) Lampman RM, Santinga JT, Hodge MF, Block WD, Flora JD, Jr, Bassett DR. Comparative effects of physical training and diet in normalizing serum lipids in men with Type IV hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1977 Apr;55(4):652-659.

(481) Gyntelberg F, Brennan R, Holloszy JO, Schonfeld G, Rennie MJ, Weidman SW. Plasma triglyceride lowering by exercise despite increased food intake in patients with type IV hyperlipoproteinemia. *Am J Clin Nutr* 1977 May;30(5):716-720.

(482) Lampman RM, Santinga JT, Savage PJ, Bassett DR, Hydrick CR, Flora JD, Jr, et al. Effect of exercise training on glucose tolerance, in vivo insulin sensitivity, lipid and lipoprotein concentrations in middle-aged men with mild hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1985 Mar;34(3):205-211.

(483) Wirth A, Diehm C, Hanel W, Welte J, Vogel I. Training-induced changes in serum lipids, fat tolerance, and adipose tissue metabolism in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1985 Mar;54(3):263-271.

(484) Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Leonhardt W, Schubert E, Beckert H. More exercise for the hyperlipidaemic patients? *Ann Clin Res* 1988;20(1-2):77-83.

(485) Oscari LB, Patterson JA, Bogard DL, Beck RJ, Rothermel BL. Normalization of serum triglycerides and lipoprotein electrophoretic patterns by exercise. *Am J Cardiol* 1972 Nov;30(7):775-780.

(486) Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of

cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011 Jun;32(11):1345-1361.

(487) Holloszy JO, Skinner JS, Toro G, Cureton TK. Effects of a six month program of endurance exercise on the serum lipids of middle-aged man. *Am J Cardiol* 1964 Dec;14:753-760.

(488) Gordon DJ, Witztum JL, Hunninghake D, Gates S, Glueck CJ. Habitual physical activity and high-density lipoprotein cholesterol in men with primary hypercholesterolemia. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation* 1983 Mar;67(3):512-520.

(489) Marti B, Suter E, Riesen WF, Tschopp A, Wanner HU, Gutzwiller F. Effects of long-term, self-monitored exercise on the serum lipoprotein and apolipoprotein profile in middle-aged men. *Atherosclerosis* 1990 Feb;81(1):19-31.

(490) LaRosa JC, Cleary P, Muesing RA, Gorman P, Hellerstein HK, Naughton J. Effect of long-term moderate physical exercise on plasma lipoproteins. The National Exercise and Heart Disease Project. *Arch Intern Med* 1982 Dec;142(13):2269-2274.

(491) Kawano M, Shono N, Yoshimura T, Yamaguchi M, Hirano T, Hisatomi A. Improved cardio-respiratory fitness correlates with changes in the number and size of small dense LDL: randomized controlled trial with exercise training and dietary instruction. *Intern Med* 2009;48(1):25-32.

(492) Sutherland WH, Nye ER, Woodhouse SP. Red blood cell cholesterol levels, plasma cholesterol esterification rate and serum lipids and lipoproteins in men with hypercholesterolaemia and normal men during 16 weeks physical training. *Atherosclerosis* 1983 May;47(2):145-157.

(493) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003 Dec;42(6):1206-1252.

(494) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007 Jun;25(6):1105-1187.

(495) Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007 Nov-Dec;20 Suppl 12:S45-50.

(496) Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Timmerman KL, et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 2007 Oct;39(10):1714-1719.

(497) 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.

(498) Kelley GA, Sharpe Kelley K. Aerobic exercise and resting blood pressure in older adults: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001 May;56(5):M298-303.

(499) Kelemen MH, Efron MB, Valenti SA, Stewart KJ. Exercise training combined with antihypertensive drug therapy. Effects on lipids, blood pressure, and left ventricular mass. *JAMA* 1990 May 23-30;263(20):2766-2771.

(500) Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation* 1993 Jul;88(1):116-126.

(501) Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999 Sep 14;100(11):1194-1202.

(502) Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2004 Dec;13(10):1148-1164.

(503) Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005 Oct;46(4):667-675.

(504) Maeda S, Tanabe T, Otsuki T, Sugawara J, Ajisaka R, Matsuda M. Acute exercise increases systemic arterial compliance after 6-month exercise training in older women. *Hypertens Res* 2008 Feb;31(2):377-381.

(505) Hayashi K, Sugawara J, Komine H, Maeda S, Yokoi T. Effects of aerobic exercise training on the stiffness of central and peripheral arteries in middle-aged sedentary men. *Jpn J Physiol* 2005 Aug;55(4):235-239.

(506) Ferrier KE, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001 Aug;38(2):222-226.

(507) Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Meissner R, Yildirim H, et al. Too old to benefit from sports? The cardiovascular effects of exercise training in elderly subjects treated for isolated systolic hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2007;30(4):240-247.

(508) Tully MA, Cupples ME, Hart ND, McEneny J, McGlade KJ, Chan WS, et al. Randomised controlled trial of home-based walking programmes at and below current recommended levels of exercise in sedentary adults. *J Epidemiol Community Health* 2007 Sep;61(9):778-783.

(509) Jennings G, Nelson L, Nestel P, Esler M, Korner P, Burton 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 Jan;73(1):30-40.

(510) Nelson L, Jennings GL, Esler MD, Korner PI. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet* 1986 Aug 30;2(8505):473-476.

(511) Pescatello LS, Kulikowich JM. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Nov;33(11):1855-1861.

(512) Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004 Mar;36(3):533-553.

(513) Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S484-92; discussion S493-4.

- (514) Cornelissen VA, Arnout J, Holvoet P, Fagard RH. Influence of exercise at lower and higher intensity on blood pressure and cardiovascular risk factors at older age. *J Hypertens* 2009 Apr;27(4):753-762.
- (515) MacDonald JR. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens* 2002 Apr;16(4):225-236.
- (516) Kelley GA, Kelley KS. Isometric handgrip exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010 Mar;28(3):411-418.
- (517) Wiles JD, Coleman DA, Swaine IL. The effects of performing isometric training at two exercise intensities in healthy young males. *Eur J Appl Physiol* 2010 Feb;108(3):419-428.
- (518) Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K, et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation* 2004 Nov 2;110(18):2858-2863.
- (519) Cortez-Cooper MY, Anton MM, Devan AE, Neidre DB, Cook JN, Tanaka H. The effects of strength training on central arterial compliance in middle-aged and older adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 Apr;15(2):149-155.
- (520) Fjeldstad AS, Bembem MG, Bembem DA. Resistance training effects on arterial compliance in premenopausal women. *Angiology* 2009 Dec-2010 Jan;60(6):750-756.
- (521) Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005 May 17;45(10):1563-1569.
- (522) Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2005 Apr;98(4):1154-1162.
- (523) 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):1837-1847.
- (524) Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol* 2005 Oct;78(4):819-835.
- (525) Calle MC, Fernandez ML. Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutr Res Pract* 2010 Aug;4(4):259-269.
- (526) Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, et al. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev* 2004;10:75-90.
- (527) Smith LL, Anwar A, Fragen M, Rananto C, Johnson R, Holbert D. Cytokines and cell adhesion molecules associated with high-intensity eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol* 2000 May;82(1-2):61-67.
- (528) Hansen JB, Wilsgard L, Olsen JO, Osterud B. Formation and persistence of procoagulant and fibrinolytic activities in circulation after strenuous physical exercise. *Thromb Haemost* 1990 Nov 30;64(3):385-389.
- (529) van den Burg PJ, Hospers JE, Mosterd WL, Bouma BN, Huisveld IA. Aging, physical conditioning, and exercise-induced changes in hemostatic factors and reaction products. *J Appl Physiol* (1985) 2000 May;88(5):1558-1564.

- (530) El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med* 2004;34(3):181-200.
- (531) Rankinen T, Vaisanen S, Penttila I, Rauramaa R. Acute dynamic exercise increases fibrinolytic activity. *Thromb Haemost* 1995 Feb;73(2):281-286.
- (532) Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 2002 Sep;16(11):1335-1347.
- (533) Kohut ML, McCann DA, Russell DW, Konopka DN, Cunnick JE, Franke WD, et al. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun* 2006 May;20(3):201-209.
- (534) King DE, Carek P, Mainous AG, 3rd, Pearson WS. Inflammatory markers and exercise: differences related to exercise type. *Med Sci Sports Exerc* 2003 Apr;35(4):575-581.
- (535) Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002 Apr 16;105(15):1785-1790.
- (536) Hammett CJ, Prapavessis H, Baldi JC, Varo N, Schoenbeck U, Ameratunga R, et al. Effects of exercise training on 5 inflammatory markers associated with cardiovascular risk. *Am Heart J* 2006 Feb;151(2):367.e7-367.e16.
- (537) Izquierdo M, Ibanez J, Calbet JA, Navarro-Amezqueta I, Gonzalez-Izal M, Idoate F, et al. Cytokine and hormone responses to resistance training. *Eur J Appl Physiol* 2009 Nov;107(4):397-409.
- (538) Eliasson M, Asplund K, Evrin PE. Regular leisure time physical activity predicts high activity of tissue plasminogen activator: The Northern Sweden MONICA Study. *Int J Epidemiol* 1996 Dec;25(6):1182-1188.
- (539) Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators Inflamm* 2010;2010:171023.
- (540) Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Effect of physical activity on serum C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2004 Jan 15;93(2):221-225.
- (541) Bertoni AG, Whitt-Glover MC, Chung H, Le KY, Barr RG, Mahesh M, et al. The association between physical activity and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2009 Feb 15;169(4):444-454.
- (542) Moser DK. "The rust of life": impact of anxiety on cardiac patients. *Am J Crit Care* 2007 Jul;16(4):361-369.
- (543) Todaro JF, Shen BJ, Raffa SD, Tilkemeier PL, Niaura R. Prevalence of anxiety disorders in men and women with established coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007 Mar-Apr;27(2):86-91.
- (544) Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz KA, Salazar W. A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. *Sports Med* 1991 Mar;11(3):143-182.

- (545) Kugler J, Seelbach H, Kruskemper GM. Effects of rehabilitation exercise programmes on anxiety and depression in coronary patients: a meta-analysis. *Br J Clin Psychol* 1994 Sep;33 (Pt 3)(Pt 3):401-410.
- (546) Herring MP, O'Connor PJ, Dishman RK. The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010 Feb 22;170(4):321-331.
- (547) Barbour KA, Blumenthal JA. Exercise training and depression in older adults. *Neurobiol Aging* 2005 Dec;26 Suppl 1:119-123.
- (548) Broman-Fulks JJ, Berman ME, Rabian BA, Webster MJ. Effects of aerobic exercise on anxiety sensitivity. *Behav Res Ther* 2004 Feb;42(2):125-136.
- (549) Katula JA, Blissmer BJ, McAuley E. Exercise intensity and self-efficacy effects on anxiety reduction in healthy, older adults. *J Behav Med* 1999 Jun;22(3):233-247.
- (550) Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2006 Jan;21(1):30-38.
- (551) Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006 Dec;27(23):2763-2774.
- (552) Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT,Jr, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002 Aug 14;288(6):701-709.
- (553) Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2003 Jun 18;289(23):3106-3116.
- (554) Teychenne M, Ball K, Salmon J. Physical activity and likelihood of depression in adults: a review. *Prev Med* 2008 May;46(5):397-411.
- (555) Roshanaei-Moghaddam B, Katon WJ, Russo J. The longitudinal effects of depression on physical activity. *Gen Hosp Psychiatry* 2009 Jul-Aug;31(4):306-315.
- (556) Mead GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8;(3):CD004366. doi(3):CD004366.
- (557) Daley A. Exercise and depression: a review of reviews. *J Clin Psychol Med Settings* 2008 Jun;15(2):140-147.
- (558) Milani RV, Lavie CJ, Cassidy MM. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training programs on depression in patients after major coronary events. *Am Heart J* 1996 Oct;132(4):726-732.
- (559) Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Waugh R, Georgiades A, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Apr 6;293(13):1626-1634.

- (560) Coventry PA, Hind D. Comprehensive pulmonary rehabilitation for anxiety and depression in adults with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2007 Nov;63(5):551-565.
- (561) Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16;(3):CD005381. doi(3):CD005381.
- (562) Deslandes A, Moraes H, Ferreira C, Veiga H, Silveira H, Mouta R, et al. Exercise and mental health: many reasons to move. *Neuropsychobiology* 2009;59(4):191-198.
- (563) Singh NA, Stavrinou TM, Scarbek Y, Galambos G, Liber C, Fiatarone Singh MA. A randomized controlled trial of high versus low intensity weight training versus general practitioner care for clinical depression in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005 Jun;60(6):768-776.
- (564) Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002 Aug 6;106(6):666-671.
- (565) Valkeinen H, Aaltonen S, Kujala UM. Effects of exercise training on oxygen uptake in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2010 Aug;20(4):545-555.
- (566) Yohannes AM, Doherty P, Bundy C, Yalfani A. The long-term benefits of cardiac rehabilitation on depression, anxiety, physical activity and quality of life. *J Clin Nurs* 2010 Oct;19(19-20):2806-2813.
- (567) Schwaab B, Waldmann A, Katalinic A, Sheikhzadeh A, Raspe H. In-patient cardiac rehabilitation versus medical care - a prospective multicentre controlled 12 months follow-up in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011 Aug;18(4):581-586.
- (568) Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004 Mar 23;109(11):1371-1378.
- (569) Kendziorra K, Walther C, Foerster M, Mobius-Winkler S, Conradi K, Schuler G, et al. Changes in myocardial perfusion due to physical exercise in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005 Jul;32(7):813-819.
- (570) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007 Apr 12;356(15):1503-1516.
- (571) Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Apr 14;(4):CD003331. doi(4):CD003331.
- (572) Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011 Apr;13(4):347-357.

- (573) Wannamethee SG, Shaper AG, Alberti KG. Physical activity, metabolic factors, and the incidence of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2000 Jul 24;160(14):2108-2116.
- (574) Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1)(1):CD001800.
- (575) 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):682-692.
- (576) Franklin BA, Swain DP, Shephard RJ. New insights in the prescription of exercise for coronary patients. *J Cardiovasc Nurs* 2003 Apr-Jun;18(2):116-123.
- (577) Blumenthal JA, Rejeski WJ, Walsh-Riddle M, Emery CF, Miller H, Roark S, et al. Comparison of high- and low-intensity exercise training early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988 Jan 1;61(1):26-30.
- (578) Tokmakidis SP, Volaklis KA. Training and detraining effects of a combined-strength and aerobic exercise program on blood lipids in patients with coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2003 May-Jun;23(3):193-200.
- (579) Volaklis KA, Douda HT, Kokkinos PF, Tokmakidis SP. Physiological alterations to detraining following prolonged combined strength and aerobic training in cardiac patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006 Jun;13(3):375-380.
- (580) Lovell DI, Cuneo R, Gass GC. Can aerobic training improve muscle strength and power in older men? *J Aging Phys Act* 2010 Jan;18(1):14-26.
- (581) Kallings LV, Leijon M, Hellenius ML, Stahle A. Physical activity on prescription in primary health care: a follow-up of physical activity level and quality of life. *Scand J Med Sci Sports* 2008 Apr;18(2):154-161.
- (582) Rivett MJ, Tsakirides C, Pringle A, Carroll S, Ingle L, Dudfield M. Physical activity readiness in patient withdrawals from cardiac rehabilitation. *Br J Nurs* 2009 Feb 12-25;18(3):188-191.
- (583) Shores KA, West ST. Pursuing leisure during leisure-time physical activity. *J Phys Act Health* 2010 Sep;7(5):685-694.
- (584) Boesch C, Myers J, Habersaat A, Ilaraza H, Kottman W, Dubach P. Maintenance of exercise capacity and physical activity patterns 2 years after cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2005 Jan-Feb;25(1):14-21; quiz 22-3.
- (585) Izawa KP, Yamada S, Oka K, Watanabe S, Omiya K, Iijima S, et al. Long-term exercise maintenance, physical activity, and health-related quality of life after cardiac rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2004 Dec;33(12):884-892.
- (586) Taylor RS, Dalal H, Jolly K, Moxham T, Zawada A. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1):CD007130. doi(1):CD007130.
- (587) Dalal HM, Zawada A, Jolly K, Moxham T, Taylor RS. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010 Jan 19;340:b5631.

(588) Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002 Sep 5;347(10):716-725.

(589) Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002 Oct 23-30;288(16):1994-2000.

(590) Kavanagh T, Hamm LF, Beyene J, Mertens DJ, Kennedy J, Campbell R, et al. Usefulness of improvement in walking distance versus peak oxygen uptake in predicting prognosis after myocardial infarction and/or coronary artery bypass grafting in men. *Am J Cardiol* 2008 May 15;101(10):1423-1427.

(591) Murphy M, Nevill A, Neville C, Biddle S, Hardman A. Accumulating brisk walking for fitness, cardiovascular risk, and psychological health. *Med Sci Sports Exerc* 2002 Sep;34(9):1468-1474.

(592) Murphy MH, Nevill AM, Murtagh EM, Holder RL. The effect of walking on fitness, fatness and resting blood pressure: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *Prev Med* 2007 May;44(5):377-385.

(593) Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005 Jan 25;111(3):369-376.

(594) Cornish AK, Broadbent S, Cheema BS. Interval training for patients with coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Appl Physiol* 2011 Apr;111(4):579-589.

(595) Munk PS, Staal EM, Butt N, Isaksen K, Larsen AI. High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation. A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation. *Am Heart J* 2009 Nov;158(5):734-741.

(596) Vanhees L, Stevens A, Schepers D, Defoor J, Rademakers F, Fagard R. Determinants of the effects of physical training and of the complications requiring resuscitation during exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004 Aug;11(4):304-312.

(597) Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kalberer B, Hauer K, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993 Aug;22(2):468-477.

(598) Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kalberer B, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997 Oct 21;96(8):2534-2541.

(599) Allemann Y, Vetter C, Kartal N, Eyer S, Stengel SM, Saner H, et al. Effect of mild endurance exercise training and pravastatin on peripheral vasodilatation of forearm resistance vessels in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005 Aug;12(4):332-340.

- (600) Karmisholt K, Gotzsche PC. Physical activity for secondary prevention of disease. Systematic reviews of randomised clinical trials. *Dan Med Bull* 2005 May;52(2):90-94.
- (601) Hansen D, Dendale P, Berger J, Onkelinx S, Reyckers I, Hermans A, et al. Importance of exercise training session duration in the rehabilitation of coronary artery disease patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 Aug;15(4):453-459.
- (602) Nieuwland W, Berkhuisen MA, van Veldhuisen DJ, Brugemann J, Landsman ML, van Sonderen E, et al. Differential effects of high-frequency versus low-frequency exercise training in rehabilitation of patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000 Jul;36(1):202-207.
- (603) Berkhuisen MA, Nieuwland W, Buunk BP, Sanderman R, Viersma JW, Rispens P. Effect of high- versus low-frequency exercise training in multidisciplinary cardiac rehabilitation on health-related quality of life. *J Cardiopulm Rehabil* 1999 Jan-Feb;19(1):22-28.
- (604) Broman G, Johnsson L, Kaijser L. Golf: a high intensity interval activity for elderly men. *Aging Clin Exp Res* 2004 Oct;16(5):375-381.
- (605) Tabet JY, Meurin P, Teboul F, Tartiere JM, Weber H, Renaud N, et al. Determination of exercise training level in coronary artery disease patients on beta blockers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 Feb;15(1):67-72.
- (606) Farsidfard F, Kasikcioglu E, Oflaz H, Kasikcioglu D, Meric M, Umman S. Effects of different intensities of acute exercise on flow-mediated dilatation in patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2008 Mar 14;124(3):372-374.
- (607) Dunbar CC, Robertson RJ, Baun R, Blandin MF, Metz K, Burdett R, et al. The validity of regulating exercise intensity by ratings of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1992 Jan;24(1):94-99.
- (608) Kang J, Chaloupka EC, Biren GB, Mastrangelo MA, Hoffman JR. Regulating intensity using perceived exertion: effect of exercise duration. *Eur J Appl Physiol* 2009 Feb;105(3):445-451.
- (609) Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007 Jul 31;116(5):572-584.
- (610) Karlsdottir AE, Foster C, Porcari JP, Palmer-McLean K, White-Kube R, Backes RC. Hemodynamic responses during aerobic and resistance exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 2002 May-Jun;22(3):170-177.
- (611) Latham NK, Bennett DA, Stretton CM, Anderson CS. Systematic review of progressive resistance strength training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004 Jan;59(1):48-61.
- (612) Narici MV, Reeves ND, Morse CI, Maganaris CN. Muscular adaptations to resistance exercise in the elderly. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004 Jun;4(2):161-164.
- (613) Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME, Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci* 2006 Dec 18;4(1):19-27.
- (614) Braith RW, Stewart KJ. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2006 Jun 6;113(22):2642-2650.

- (615) Brochu M, Savage P, Lee M, Dee J, Cress ME, Poehlman ET, et al. Effects of resistance training on physical function in older disabled women with coronary heart disease. *J Appl Physiol* (1985) 2002 Feb;92(2):672-678.
- (616) Lamotte M, Niset G, van de Borne P. The effect of different intensity modalities of resistance training on beat-to-beat blood pressure in cardiac patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005 Feb;12(1):12-17.
- (617) Rhea MR, Alvar BA, Burkett LN, Ball SD. A meta-analysis to determine the dose response for strength development. *Med Sci Sports Exerc* 2003 Mar;35(3):456-464.
- (618) Arthur HM, Gunn E, Thorpe KE, Ginis KM, Mataseje L, McCartney N, et al. Effect of aerobic vs combined aerobic-strength training on 1-year, post-cardiac rehabilitation outcomes in women after a cardiac event. *J Rehabil Med* 2007 Nov;39(9):730-735.
- (619) Schmid JP, Anderegg M, Romanens M, Morger C, Noveanu M, Hellige G, et al. Combined endurance/resistance training early on, after a first myocardial infarction, does not induce negative left ventricular remodelling. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 Jun;15(3):341-346.
- (620) Soga Y, Yokoi H, Ando K, Shirai S, Sakai K, Kondo K, et al. Safety of early exercise training after elective coronary stenting in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 Apr;17(2):230-234.
- (621) Junger C, Rauch B, Schneider S, Liebhart N, Rauch G, Senges J, et al. Effect of early short-term cardiac rehabilitation after acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction on 1-year mortality. *Curr Med Res Opin* 2010 Apr;26(4):803-811.
- (622) Audelin MC, Savage PD, Ades PA. Exercise-based cardiac rehabilitation for very old patients (> or =75 years): focus on physical function. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008 May-Jun;28(3):163-173.
- (623) Zoghbi GJ, Sanderson B, Breland J, Adams C, Schumann C, Bittner V. Optimizing risk stratification in cardiac rehabilitation with inclusion of a comorbidity index. *J Cardiopulm Rehabil* 2004 Jan-Feb;24(1):8-13; quiz 14-5.
- (624) Marzolini S, Candelaria H, Oh P. Prevalence and impact of musculoskeletal comorbidities in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010 Nov-Dec;30(6):391-400.
- (625) Johnston M, MacDonald K, Manns P, Senaratne M, Rodgers W, Haennel RG. Impact of cardiac rehabilitation on the ability of elderly cardiac patients to perform common household tasks. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011 Mar-Apr;31(2):100-104.
- (626) Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010 Jan 5;121(1):63-70.
- (627) Ades PA, Savage PD, Brawner CA, Lyon CE, Ehrman JK, Bunn JY, et al. Aerobic capacity in patients entering cardiac rehabilitation. *Circulation* 2006 Jun 13;113(23):2706-2712.
- (628) Mosca L. Guidelines for prevention of cardiovascular disease in women: a summary of recommendations. *Prev Cardiol* 2007 Fall;10 Suppl 4:19-25.
- (629) Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in women. *Am J Cardiol* 1995 Feb 15;75(5):340-343.

- (630) Beckie TM, Beckstead JW. The effects of a cardiac rehabilitation program tailored for women on global quality of life: a randomized clinical trial. *J Womens Health (Larchmt)* 2010 Nov;19(11):1977-1985.
- (631) Netto G, Bhopal R, Lederle N, Khatoon J, Jackson A. How can health promotion interventions be adapted for minority ethnic communities? Five principles for guiding the development of behavioural interventions. *Health Promot Int* 2010 Jun;25(2):248-257.
- (632) Karlamangla AS, Merkin SS, Crimmins EM, Seeman TE. Socioeconomic and ethnic disparities in cardiovascular risk in the United States, 2001-2006. *Ann Epidemiol* 2010 Aug;20(8):617-628.
- (633) Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004 Jan 24;328(7433):189.
- (634) O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009 Apr 8;301(14):1439-1450.
- (635) Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 Feb;17(1):1-17.
- (636) Carvalho VO, Mezzani A. Aerobic exercise training intensity in patients with chronic heart failure: principles of assessment and prescription. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011 Feb;18(1):5-14.
- (637) ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jul 1;166(1):111-117.
- (638) Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009 Apr 8;301(14):1451-1459.
- (639) O'Connor TM, Jago R, Baranowski T. Engaging parents to increase youth physical activity: a systematic review. *Am J Prev Med* 2009 Aug;37(2):141-149.
- (640) Belardinelli R, Lacalaprice F, Ventrella C, Volpe L, Faccenda E. Waltz dancing in patients with chronic heart failure: new form of exercise training. *Circ Heart Fail* 2008 Jul;1(2):107-114.
- (641) Howie-Esquivel J, Lee J, Collier G, Mehling W, Fleischmann K. Yoga in heart failure patients: a pilot study. *J Card Fail* 2010 Sep;16(9):742-749.
- (642) Schmid JP, Noveanu M, Morger C, Gaillet R, Capoferri M, Anderegg M, et al. Influence of water immersion, water gymnastics and swimming on cardiac output in patients with heart failure. *Heart* 2007 Jun;93(6):722-727.
- (643) Stoylen A, Conraads V, Halle M, Linke A, Prescott E, Ellingsen O. Controlled study of myocardial recovery after interval training in heart failure: SMARTEX-HF--rationale and design. *Eur J Prev Cardiol* 2012 Aug;19(4):813-821.

(644) Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995 Oct;26(4):975-982.

(645) Demopoulos L, Bijou R, Fergus I, Jones M, Strom J, LeJemtel TH. Exercise training in patients with severe congestive heart failure: enhancing peak aerobic capacity while minimizing the increase in ventricular wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1997 Mar 1;29(3):597-603.

(646) Meyer T, Lucia A, Earnest CP, Kindermann W. A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters--theory and application. *Int J Sports Med* 2005 Feb;26 Suppl 1:S38-48.

(647) Van Craenenbroeck EM, Hoymans VY, Beckers PJ, Possemiers NM, Wuyts K, Paelinck BP, et al. Exercise training improves function of circulating angiogenic cells in patients with chronic heart failure. *Basic Res Cardiol* 2010 Sep;105(5):665-676.

(648) Conraads VM, Beckers PJ. Exercise training in heart failure: practical guidance. *Heart* 2010 Dec;96(24):2025-2031.

(649) Swain DP, Leutholtz BC. Heart rate reserve is equivalent to %VO₂ reserve, not to %VO₂max. *Med Sci Sports Exerc* 1997 Mar;29(3):410-414.

(650) Brandao MU, Wajngarten M, Rondon E, Giorgi MC, Hironaka F, Negrao CE. Left ventricular function during dynamic exercise in untrained and moderately trained subjects. *J Appl Physiol* (1985) 1993 Nov;75(5):1989-1995.

(651) Gary R, Lee SY. Physical function and quality of life in older women with diastolic heart failure: effects of a progressive walking program on sleep patterns. *Prog Cardiovasc Nurs* 2007 Spring;22(2):72-80.

(652) Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail* 2010 Nov;3(6):659-667.

(653) Smart N, Haluska B, Jeffriess L, Marwick TH. Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J* 2007 Apr;153(4):530-536.

(654) Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2011 Oct 18;58(17):1780-1791.

(655) Pelliccia A, Corrado D, Bjornstad HH, Panhuyzen-Goedkoop N, Urhausen A, Carre F, et al. Recommendations for participation in competitive sport and leisure-time physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006 Dec;13(6):876-885.

(656) Humphrey R. Exercise physiology in patients with left ventricular assist devices. *J Cardiopulm Rehabil* 1997 Mar-Apr;17(2):73-75.

(657) de Jonge N, Kirkels H, Lahpor JR, Klopping C, Hulzebos EJ, de la Riviere AB, et al. Exercise performance in patients with end-stage heart failure after implantation of a left ventricular assist device and after heart transplantation: an outlook for permanent assisting? *J Am Coll Cardiol* 2001 Jun 1;37(7):1794-1799.

- (658) Mettauer B, Geny B, Lonsdorfer-Wolf E, Charloux A, Zhao QM, Heitz-Naegelen B, et al. Exercise training with a heart device: a hemodynamic, metabolic, and hormonal study. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jan;33(1):2-8.
- (659) Morrone TM, Buck LA, Catanese KA, Goldsmith RL, Cahalin LP, Oz MC, et al. Early progressive mobilization of patients with left ventricular assist devices is safe and optimizes recovery before heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996 Apr;15(4):423-429.
- (660) Lord SW, Brady S, Holt ND, Mitchell L, Dark JH, McComb JM. Exercise response after cardiac transplantation: correlation with sympathetic reinnervation. *Heart* 1996 Jan;75(1):40-43.
- (661) Givertz MM, Hartley LH, Colucci WS. Long-term sequential changes in exercise capacity and chronotropic responsiveness after cardiac transplantation. *Circulation* 1997 Jul 1;96(1):232-237.
- (662) Keteyian S, Shepard R, Ehrman J, Fedel F, Glick C, Rhoads K, et al. Cardiovascular responses of heart transplant patients to exercise training. *J Appl Physiol* (1985) 1991 Jun;70(6):2627-2631.
- (663) Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, Gleeson MP, Liu H, Hamilton MA, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *N Engl J Med* 1999 Jan 28;340(4):272-277.
- (664) Hermann TS, Dall CH, Christensen SB, Goetze JP, Prescott E, Gustafsson F. Effect of high intensity exercise on peak oxygen uptake and endothelial function in long-term heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2011 Mar;11(3):536-541.
- (665) Braith RW, Graves JE, Pollock ML, Leggett SL, Carpenter DM, Colvin AB. Comparison of 2 vs 3 days/week of variable resistance training during 10- and 18-week programs. *Int J Sports Med* 1989 Dec;10(6):450-454.
- (666) Cheetham C, Green D, Collis J, Dembo L, O'Driscoll G. Effect of aerobic and resistance exercise on central hemodynamic responses in severe chronic heart failure. *J Appl Physiol* (1985) 2002 Jul;93(1):175-180.
- (667) Spruit MA, Eterman RM, Hellwig VA, Janssen PP, Wouters EF, Uszko-Lencer NH. Effects of moderate-to-high intensity resistance training in patients with chronic heart failure. *Heart* 2009 Sep;95(17):1399-1408.
- (668) Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kubler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation* 2001 May 1;103(17):2153-2158.
- (669) Wong E, Selig S, Hare DL. Respiratory muscle dysfunction and training in chronic heart failure. *Heart Lung Circ* 2011 May;20(5):289-294.
- (670) Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos MS, Degiannis D, et al. Immune response to inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007 Oct;14(5):679-685.
- (671) Austin J, Williams R, Ross L, Moseley L, Hutchison S. Randomised controlled trial of cardiac rehabilitation in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005 Mar 16;7(3):411-417.

- (672) Sandri M, Kozarez I, Adams V, Mangner N, Hollriegel R, Erbs S, et al. Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: the Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study. *Eur Heart J* 2012 Jul;33(14):1758-1768.
- (673) Cider A, Schaufelberger M, Sunnerhagen KS, Andersson B. Hydrotherapy--a new approach to improve function in the older patient with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003 Aug;5(4):527-535.
- (674) Pina IL, Kokkinos P, Kao A, Bittner V, Saval M, Clare B, et al. Baseline differences in the HF-ACTION trial by sex. *Am Heart J* 2009 Oct;158(4 Suppl):S16-23.
- (675) Ades PA, Waldmann ML, Polk DM, Coflesky JT. Referral patterns and exercise response in the rehabilitation of female coronary patients aged greater than or equal to 62 years. *Am J Cardiol* 1992 Jun 1;69(17):1422-1425.
- (676) Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005 Nov;26(22):2463-2471.
- (677) Mellwig KP, van Buuren F, Gohlke-Baerwolf C, Bjornstad HH. Recommendations for the management of individuals with acquired valvular heart diseases who are involved in leisure-time physical activities or competitive sports. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 Feb;15(1):95-103.
- (678) Takken T, Giardini A, Reybrouck T, Gewillig M, Hovels-Gurich HH, Longmuir PE, et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2012 Oct;19(5):1034-1065.
- (679) Hirth A, Reybrouck T, Bjarnason-Wehrens B, Lawrenz W, Hoffmann A. Recommendations for participation in competitive and leisure sports in patients with congenital heart disease: a consensus document. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006 Jun;13(3):293-299.
- (680) Strong WB, Malina RM, Blimkie CJ, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B, et al. Evidence based physical activity for school-age youth. *J Pediatr* 2005 Jun;146(6):732-737.
- (681) Therrien J, Fredriksen P, Walker M, Granton J, Reid GJ, Webb G. A pilot study of exercise training in adult patients with repaired tetralogy of Fallot. *Can J Cardiol* 2003 May;19(6):685-689.
- (682) ESC Study Group of Sports Cardiology, Borjesson M, Assanelli D, Carre F, Dugmore D, Panhuyzen-Goedkoop NM, et al. ESC Study Group of Sports Cardiology: recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports for patients with ischaemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006 Apr;13(2):137-149.
- (683) WHO (World Health Organisation). Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894) World Health Organization 2004.
- (684) Bassett DR, Jr, Tremblay MS, Esliger DW, Copeland JL, Barnes JD, Huntington GE. Physical activity and body mass index of children in an old order Amish community. *Med Sci Sports Exerc* 2007 Mar;39(3):410-415.

- (685) Salmon J, Booth ML, Phongsavan P, Murphy N, Timperio A. Promoting physical activity participation among children and adolescents. *Epidemiol Rev* 2007;29:144-159.
- (686) Dobbins M, De Corby K, Robeson P, Husson H, Tirilis D. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6-18. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1):CD007651. doi(1):CD007651.
- (687) Ferreira I, van der Horst K, Wendel-Vos W, Kremers S, van Lenthe FJ, Brug J. Environmental correlates of physical activity in youth - a review and update. *Obes Rev* 2007 Mar;8(2):129-154.
- (688) Telama R, Yang X, Viikari J, Valimaki I, Wanne O, Raitakari O. Physical activity from childhood to adulthood: a 21-year tracking study. *Am J Prev Med* 2005 Apr;28(3):267-273.
- (689) Telama R. Tracking of physical activity from childhood to adulthood: a review. *Obes Facts* 2009;2(3):187-195.
- (690) Knuth AG, Hallal PC. Temporal trends in physical activity: a systematic review. *J Phys Act Health* 2009 Sep;6(5):548-559.
- (691) van Sluijs EM, McMinn AM, Griffin SJ. Effectiveness of interventions to promote physical activity in children and adolescents: systematic review of controlled trials. *BMJ* 2007 Oct 6;335(7622):703.
- (692) Gonzalez-Suarez C, Worley A, Grimmer-Somers K, Dones V. School-based interventions on childhood obesity: a meta-analysis. *Am J Prev Med* 2009 Nov;37(5):418-427.
- (693) Beets MW, Beighle A, Erwin HE, Huberty JL. After-school program impact on physical activity and fitness: a meta-analysis. *Am J Prev Med* 2009 Jun;36(6):527-537.
- (694) Murray NG, Low BJ, Hollis C, Cross AW, Davis SM. Coordinated school health programs and academic achievement: a systematic review of the literature. *J Sch Health* 2007 Nov;77(9):589-600.
- (695) Caterino MC, Polak ED. Effects of two types of activity on the performance of second-, third-, and fourth-grade students on a test of concentration. *Percept Mot Skills* 1999 Aug;89(1):245-248.
- (696) Mahar MT, Murphy SK, Rowe DA, Golden J, Shields AT, Raedeke TD. Effects of a classroom-based program on physical activity and on-task behavior. *Med Sci Sports Exerc* 2006 Dec;38(12):2086-2094.
- (697) Pate RR, O'Neill JR. After-school interventions to increase physical activity among youth. *Br J Sports Med* 2009 Jan;43(1):14-18.
- (698) Marcus BH, Ciccolo JT, Sciamanna CN. Using electronic/computer interventions to promote physical activity. *Br J Sports Med* 2009 Feb;43(2):102-105.
- (699) Leatherdale ST, Woodruff SJ, Manske SR. Energy expenditure while playing active and inactive video games. *Am J Health Behav* 2010 Jan-Feb;34(1):31-35.
- (700) Anderson LM, Quinn TA, Glanz K, Ramirez G, Kahwati LC, Johnson DB, et al. The effectiveness of worksite nutrition and physical activity interventions for controlling employee overweight and obesity: a systematic review. *Am J Prev Med* 2009 Oct;37(4):340-357.

- (701) Goetzel RZ, Ozminkowski RJ, Bruno JA, Rutter KR, Isaac F, Wang S. The long-term impact of Johnson & Johnson's Health & Wellness Program on employee health risks. *J Occup Environ Med* 2002 May;44(5):417-424.
- (702) Burton WN, McCalister KT, Chen CY, Edington DW. The association of health status, worksite fitness center participation, and two measures of productivity. *J Occup Environ Med* 2005 Apr;47(4):343-351.
- (703) Wendel-Vos W, Droomers M, Kremers S, Brug J, van Lenthe F. Potential environmental determinants of physical activity in adults: a systematic review. *Obes Rev* 2007 Sep;8(5):425-440.
- (704) Dugmore LD, Tipson RJ, Phillips MH, Flint EJ, Stentiford NH, Bone MF, et al. Changes in cardiorespiratory fitness, psychological wellbeing, quality of life, and vocational status following a 12 month cardiac exercise rehabilitation programme. *Heart* 1999 Apr;81(4):359-366.
- (705) Brown HE, Gilson ND, Burton NW, Brown WJ. Does physical activity impact on presenteeism and other indicators of workplace well-being? *Sports Med* 2011 Mar 1;41(3):249-262.
- (706) Mowen AJ, Baker BL. Park, recreation, fitness, and sport sector recommendations for a more physically active america: a white paper for the United States national physical activity plan. *J Phys Act Health* 2009 Nov;6 Suppl 2:S236-44.
- (707) Muller-Riemenschneider F, Reinhold T, Willich SN. Cost-effectiveness of interventions promoting physical activity. *Br J Sports Med* 2009 Jan;43(1):70-76.
- (708) Kahn EB, Ramsey LT, Brownson RC, Heath GW, Howze EH, Powell KE, et al. The effectiveness of interventions to increase physical activity. A systematic review. *Am J Prev Med* 2002 May;22(4 Suppl):73-107.
- (709) Jenkins A, Christensen H, Walker JG, Dear K. The effectiveness of distance interventions for increasing physical activity: a review. *Am J Health Promot* 2009 Nov-Dec;24(2):102-117.
- (710) Soler RE, Leeks KD, Buchanan LR, Brownson RC, Heath GW, Hopkins DH, et al. Point-of-decision prompts to increase stair use. A systematic review update. *Am J Prev Med* 2010 Feb;38(2 Suppl):S292-300.
- (711) Cleland V, Ball K, Hume C, Timperio A, King AC, Crawford D. Individual, social and environmental correlates of physical activity among women living in socioeconomically disadvantaged neighbourhoods. *Soc Sci Med* 2010 Jun;70(12):2011-2018.
- (712) Lauzon N, Chan CB, Myers AM, Tudor-Locke C. Participant experiences in a workplace pedometer-based physical activity program. *J Phys Act Health* 2008 Sep;5(5):675-687.
- (713) Priest N, Armstrong R, Doyle J, Waters E. Interventions implemented through sporting organisations for increasing participation in sport. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16;(3):CD004812. doi(3):CD004812.
- (714) Oldridge NB. Economic burden of physical inactivity: healthcare costs associated with cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 Apr;15(2):130-139.
- (715) Franzini L, Elliott MN, Cuccaro P, Schuster M, Gilliland MJ, Grunbaum JA, et al. Influences of physical and social neighborhood environments on children's physical activity and obesity. *Am J Public Health* 2009 Feb;99(2):271-278.

- (716) Baker PR, Francis DP, Soares J, Weightman AL, Foster C. Community wide interventions for increasing physical activity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jan 5;1:CD008366.
- (717) Whitt-Glover MC, Kumanyika SK. Systematic review of interventions to increase physical activity and physical fitness in African-Americans. *Am J Health Promot* 2009 Jul-Aug;23(6):S33-56.
- (718) Malina RM. Weight training in youth-growth, maturation, and safety: an evidence-based review. *Clin J Sport Med* 2006 Nov;16(6):478-487.
- (719) Faigenbaum AD, Kraemer WJ, Blimkie CJ, Jeffreys I, Micheli LJ, Nitka M, et al. Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association. *J Strength Cond Res* 2009 Aug;23(5 Suppl):S60-79.
- (720) Aittasalo M. Physical activity counselling in primary health care. *Scand J Med Sci Sports* 2008 Jun;18(3):261-262.
- (721) Cherry DK, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2005 summary. *Adv Data* 2007 Jun 29;(387)(387):1-39.
- (722) Lobelo F, Duperly J, Frank E. Physical activity habits of doctors and medical students influence their counselling practices. *Br J Sports Med* 2009 Feb;43(2):89-92.
- (723) Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995 Feb 1;273(5):402-407.
- (724) Jacobson DM, Strohecker L, Compton MT, Katz DL. Physical activity counseling in the adult primary care setting: position statement of the American College of Preventive Medicine. *Am J Prev Med* 2005 Aug;29(2):158-162.
- (725) Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW. An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedentary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002 Feb;77(2):165-173.
- (726) Glasgow RE, Emmons KM. How can we increase translation of research into practice? Types of evidence needed. *Annu Rev Public Health* 2007;28:413-433.
- (727) Glasgow RE, Lichtenstein E, Marcus AC. Why don't we see more translation of health promotion research to practice? Rethinking the efficacy-to-effectiveness transition. *Am J Public Health* 2003 Aug;93(8):1261-1267.
- (728) Glasgow RE, Eakin EG, Fisher EB, Bacak SJ, Brownson RC. Physician advice and support for physical activity: results from a national survey. *Am J Prev Med* 2001 Oct;21(3):189-196.
- (729) Brotons C, Bjorkelund C, Bulc M, Ciurana R, Godycki-Cwirko M, Jurgova E, et al. Prevention and health promotion in clinical practice: the views of general practitioners in Europe. *Prev Med* 2005 May;40(5):595-601.
- (730) Walsh JM, Swangard DM, Davis T, McPhee SJ. Exercise counseling by primary care physicians in the era of managed care. *Am J Prev Med* 1999 May;16(4):307-313.
- (731) Anis NA, Lee RE, Ellerbeck EF, Nazir N, Greiner KA, Ahluwalia JS. Direct observation of physician counseling on dietary habits and exercise: patient, physician, and office correlates. *Prev Med* 2004 Feb;38(2):198-202.

- (732) Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, Phillips RS. Physician counseling about exercise. *JAMA* 1999 Oct 27;282(16):1583-1588.
- (733) Lawlor DA, Hanratty B. The effect of physical activity advice given in routine primary care consultations: a systematic review. *J Public Health Med* 2001 Sep;23(3):219-226.
- (734) Raustorp A, Pangrazi R, Ståhle A. Physical activity level and body mass index among schoolchildren in south-eastern Sweden. *Acta paediatrica* 2004;93(3):400-404.
- (735) Persson G. Physical activity as a treatment in primary health care. 2014;130.
- (736) Hillsdon M, Foster C, Thorogood M. Interventions for promoting physical activity. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan 25;(1)(1):CD003180.
- (737) Williams NH. "The wise, for cure, on exercise depend": physical activity interventions in primary care in Wales. *Br J Sports Med* 2009 Feb;43(2):106-108.
- (738) Spencer L, Adams TB, Malone S, Roy L, Yost E. Applying the transtheoretical model to exercise: a systematic and comprehensive review of the literature. *Health Promot Pract* 2006 Oct;7(4):428-443.
- (739) US Preventive Services Task Force. Behavioral counseling in primary care to promote physical activity: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137(3):205.
- (740) Morgan O. Approaches to increase physical activity: reviewing the evidence for exercise-referral schemes. *Public Health* 2005 May;119(5):361-370.
- (741) Sorensen JB, Skovgaard T, Puggaard L. Exercise on prescription in general practice: a systematic review. *Scand J Prim Health Care* 2006 Jun;24(2):69-74.
- (742) Elley CR, Kerse N, Arroll B, Robinson E. Effectiveness of counselling patients on physical activity in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2003 Apr 12;326(7393):793.
- (743) Sorensen JB, Kragstrup J, Kjaer K, Puggaard L. Exercise on prescription: trial protocol and evaluation of outcomes. *BMC Health Serv Res* 2007 Mar 2;7:36.
- (744) Dugdill L, Graham RC, McNair F. Exercise referral: the public health panacea for physical activity promotion? A critical perspective of exercise referral schemes; their development and evaluation. *Ergonomics* 2005 Sep 15-Nov 15;48(11-14):1390-1410.
- (745) Williams NH, Hendry M, France B, Lewis R, Wilkinson C. Effectiveness of exercise-referral schemes to promote physical activity in adults: systematic review. *Br J Gen Pract* 2007 Dec;57(545):979-986.
- (746) Kallings LV, Leijon ME, Kowalski J, Hellenius ML, Stahle A. Self-reported adherence: a method for evaluating prescribed physical activity in primary health care patients. *J Phys Act Health* 2009 Jul;6(4):483-492.
- (747) Leijon ME, Bendtsen P, Nilsen P, Festin K, Stahle A. Does a physical activity referral scheme improve the physical activity among routine primary health care patients? *Scand J Med Sci Sports* 2009 Oct;19(5):627-636.

- (748) Grandes G, Sanchez A, Sanchez-Pinilla RO, Torcal J, Montoya I, Lizarraga K, et al. Effectiveness of physical activity advice and prescription by physicians in routine primary care: a cluster randomized trial. *Arch Intern Med* 2009 Apr 13;169(7):694-701.
- (749) Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Public perceptions of cardiovascular risk factors in Croatia: the PERCRO survey. *Prev Med* 2010 Dec;51(6):494-496.
- (750) McKenna J, Naylor PJ, McDowell N. Barriers to physical activity promotion by general practitioners and practice nurses. *Br J Sports Med* 1998 Sep;32(3):242-247.
- (751) Douglas F, Torrance N, van Teijlingen E, Meloni S, Kerr A. Primary care staff's views and experiences related to routinely advising patients about physical activity. A questionnaire survey. *BMC Public Health* 2006 May 23;6:138.
- (752) Abramson S, Stein J, Schaufele M, Frates E, Rogan S. Personal exercise habits and counseling practices of primary care physicians: a national survey. *Clin J Sport Med* 2000 Jan;10(1):40-48.
- (753) Frank E, Tong E, Lobelo F, Carrera J, Duperly J. Physical activity levels and counseling practices of U.S. medical students. *Med Sci Sports Exerc* 2008 Mar;40(3):413-421.
- (754) Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000 Nov 9;343(19):1355-1361.
- (755) Thompson PD. The cardiovascular complications of vigorous physical activity. *Arch Intern Med* 1996 Nov 11;156(20):2297-2302.
- (756) Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, et al. Cardiovascular evaluation of middle-aged/ senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011 Jun;18(3):446-458.
- (757) Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003 Dec 3;42(11):1959-1963.
- (758) Borjesson M, Pelliccia A. Incidence and aetiology of sudden cardiac death in young athletes: an international perspective. *Br J Sports Med* 2009 Sep;43(9):644-648.
- (759) Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006 Oct 4;296(13):1593-1601.
- (760) Corrado D, Basso C, Schiavon M, Pelliccia A, Thiene G. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2008 Dec 9;52(24):1981-1989.
- (761) Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE. Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. *Circulation* 1993 May;87(5):1442-1450.
- (762) Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984 Oct 4;311(14):874-877.

- (763) Maron BJ. The paradox of exercise. *N Engl J Med* 2000 Nov 9;343(19):1409-1411.
- (764) Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, Johnson RL, Jr, Wildenthal K, Chapman CB. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation* 1968 Nov;38(5 Suppl):VII1-78.
- (765) Drezner JA. Contemporary approaches to the identification of athletes at risk for sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol* 2008 Sep;23(5):494-501.
- (766) Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA, 3rd, et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007 May 1;115(17):2358-2368.
- (767) Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, Travers A, Christenson J, McBurnie MA, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004 Aug 12;351(7):637-646.
- (768) Becker L, Eisenberg M, Fahrenbruch C, Cobb L. Public locations of cardiac arrest. Implications for public access defibrillation. *Circulation* 1998 Jun 2;97(21):2106-2109.
- (769) Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007 Aug;39(8):1435-1445.
- (770) Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Detección de la hipercolesterolemia familiar: un modelo de medicina preventiva. *Revista Española de Cardiología* 2014;67(09):685-688.
- (771) Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87.
- (772) Jellinger P, Smith D, Mehta A, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocrine practice* 2012.
- (773) Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015 Dec 1;132(22):2167-2192.
- (774) Nherera L. Saving lives, saving families: the health, social and economic advantages of detecting and treating familial hypercholesterolaemia (FH). Economics Chapter: Estimating the Benefits from Treatment and Increasing the Implementation of Cascading Screening. http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK_HealthEconomics_FINAL2012_2702.pdf 2015;4.
- (775) Erlichman J, Kerbey AL, James WP. Physical activity and its impact on health outcomes. Paper 2: Prevention of unhealthy weight gain and obesity by physical activity: an analysis of the evidence. *Obes Rev* 2002 Nov;3(4):273-287.
- (776) Erlichman J, Kerbey AL, James WP. Physical activity and its impact on health outcomes. Paper 1: The impact of physical activity on cardiovascular disease and all-cause mortality: an historical perspective. *Obes Rev* 2002 Nov;3(4):257-271.

- (777) McKechnie R, Mosca L. Physical activity and coronary heart disease: prevention and effect on risk factors. *Cardiol Rev* 2003 Jan-Feb;11(1):21-25.
- (778) Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y, Leung FP. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part 2). *Sports Med* 2009;39(1):45-63.
- (779) Bassuk SS, Manson JE. Physical activity and the prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003 Jul;5(4):299-307.
- (780) Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003 Jun 24;107(24):3109-3116.
- (781) Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (Part 1). *Sports Med* 2008;38(12):1009-1024.
- (782) Sallam N, Laher I. Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:7239639.
- (783) Alves AJ, Viana JL, Cavalcante SL, Oliveira NL, Duarte JA, Mota J, et al. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. *World Journal of Cardiology* 2016;8(10):575.
- (784) Hegele RA. Environmental modulation of atherosclerosis end points in familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl* 2002 Mar;2(3):5-7.
- (785) Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2016 Dec 15;375(24):2349-2358.
- (786) Arsenault BJ, Perrot N, Couture P. Does lifestyle contribute to disease severity in patients with inherited lipid disorders? *Curr Opin Lipidol* 2017 Apr;28(2):177-185.
- (787) Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Garcia-Gimenez JL. Physical exercise and epigenetic modulation: elucidating intricate mechanisms. *Sports Med* 2014 Apr;44(4):429-436.
- (788) Pitsavos CH, Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Kokkinos P, Skoumas J, Papaioannou I, et al. Exercise capacity and heart rate recovery as predictors of coronary heart disease events, in patients with heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004 Apr;173(2):347-352.
- (789) Broekhuizen K, van Poppel MN, Koppes LL, Brug J, van Mechelen W. A tailored lifestyle intervention to reduce the cardiovascular disease risk of individuals with Familial Hypercholesterolemia (FH): design of the PRO-FIT randomised controlled trial. *BMC Public Health* 2010 Feb 15;10:69-2458-10-69.
- (790) Broekhuizen K, van Poppel MN, Koppes LL, Kindt I, Brug J, van Mechelen W. No significant improvement of cardiovascular disease risk indicators by a lifestyle intervention in people with familial hypercholesterolemia compared to usual care: results of a randomised controlled trial. *BMC Res Notes* 2012 Jul 4;5:181-0500-5-181.

- (791) Mata P, Alonso R, Castillo S, Pocovi M, Spanish Group of Familial Hypercholesterolemia. MEDPED and the Spanish Familial Hypercholesterolemia Foundation. *Atheroscler Suppl* 2002 Mar;2(3):9-11.
- (792) Pocovi M, Civeira F, Alonso R, Mata P. Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program, clinical and genetic aspects. *Semin Vasc Med* 2004 Feb;4(1):67-74.
- (793) Zambon D, Quintana M, Mata P, Alonso R, Benavent J, Cruz-Sanchez F, et al. Higher incidence of mild cognitive impairment in familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 2010 Mar;123(3):267-274.
- (794) Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muniz O, Rubio-Marin P, et al. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016 Sep;36(9):2004-2010.
- (795) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16;285(19):2486-2497.
- (796) Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 Jan;26 Suppl 1:S5-20.
- (797) Fuentes F, Alcalá-Díaz JF, Watts GF, Alonso R, Muniz O, Díaz-Díaz JL, et al. Statins do not increase the risk of developing type 2 diabetes in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART study. *Int J Cardiol* 2015 Dec 15;201:79-84.
- (798) Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998 Sep;6 Suppl 2:S1S-209S.
- (799) Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008 Jul;6(6):883-895.
- (800) Kokkinos PF, Fernhall B. Physical activity and high density lipoprotein cholesterol levels: what is the relationship? *Sports Med* 1999 Nov;28(5):307-314.
- (801) Blair SN, Cooper KH, Gibbons LW, Gettman LR, Lewis S, Goodyear N. Changes in coronary heart disease risk factors associated with increased treadmill time in 753 men. *Am J Epidemiol* 1983 Sep;118(3):352-359.
- (802) Rutten A, Ziemainz H, Schena F, Stahl T, Stiggelbout M, Auweele YV, et al. Using different physical activity measurements in eight European countries. Results of the European Physical Activity Surveillance System (EUPASS) time series survey. *Public Health Nutr* 2003 Jun;6(4):371-376.
- (803) 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):1381-1395.
- (804) Garcia-Rios A, Perez-Martinez P, Fuentes F, Mata P, Lopez-Miranda J, Alonso R, et al. Genetic variations at ABCG5/G8 genes modulate plasma lipids concentrations in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2010 Jun;210(2):486-492.

- (805) Garcia-Rios A, Perez-Martinez P, Mata P, Fuentes F, Lopez-Miranda J, Alonso R, et al. Polymorphism at the TRIB1 gene modulates plasma lipid levels: insight from the Spanish familial hypercholesterolemia cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011 Dec;21(12):957-963.
- (806) Civeira F, Castillo S, Alonso R, Merino-Ibarra E, Cenarro A, Artied M, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 Sep;25(9):1960-1965.
- (807) Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muniz O, et al. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients With Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2016 Mar 22;67(11):1278-1285.
- (808) Mozas P, Castillo S, Tejedor D, Reyes G, Alonso R, Franco M, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain: identification of 39 novel and 77 recurrent mutations in LDLR. *Hum Mutat* 2004 Aug;24(2):187.
- (809) Patterson E. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): short and long forms. 2005; Available at: <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbX0aGVpcGFxfGd4QjE0NDgxMDk3NDU1YWRIZTM>.
- (810) Giner-Galvan V, Esteban-Giner MJ, Pallares-Carratala V. Overview of guidelines for the management of dyslipidemia: EU perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2016 Sep 6;12:357-369.
- (811) Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016 May;23(7):744-747.
- (812) Davidson MH, Palmisano J, Wilson H, Liss C, Dicklin MR. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial comparing the low-density lipoprotein cholesterol-lowering ability of lovastatin 10, 20, and 40 mg/d with fluvastatin 20 and 40 mg/d. *Clin Ther* 2003 Nov;25(11):2738-2753.
- (813) de Castro-Orós I, Bolado-Carrancio A, Pampín S, Palacios L, Plana N, de Cubas A, et al. Análisis funcional de mutaciones en el promotor del LDLR y su relación con la hipercolesterolemia familiar. *Clínica e investigación en arteriosclerosis* 2011;23(3):119-124.
- (814) Bays HE, Jones PH, Orringer CE, Brown WV, Jacobson TA. National lipid association annual summary of clinical lipidology 2016. *Journal of clinical lipidology* 2016;10(1):S1-S43.
- (815) Tada H, Kawashiri M, Yamagishi M. Clinical Perspectives of Genetic Analyses on Dyslipidemia and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2017;24(5):452-461.
- (816) Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci* 2016;23(1):39.
- (817) Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Revista Española de Cardiología* 2012;65(6):551-558.
- (818) Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003 May;168(1):1-14.

(819) Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017 Apr 24;0:1-14.

(820) Tsimikas S, Witztum JL. Shifting the diagnosis and treatment of atherosclerosis to children and young adults: a new paradigm for the 21st century 2002.

(821) Alonso R, Mata P. Clínica y diagnóstico de las hiperlipidemias familiares. *Monocardio: Hiperlipidemias y riesgo cardiovascular (Sociedad Castellana de Cardiología)* 2004;VI(2):72-81.

(822) Bertolini S, Cantafora A, Averna M, Cortese C, Motti C, Martini S, et al. Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 Sep;20(9):E41-52.

(823) Mortensen MB, Kulenovic I, Klausen IC, Falk E. Familial hypercholesterolemia among unselected contemporary patients presenting with first myocardial infarction: Prevalence, risk factor burden, and impact on age at presentation. *J Clin Lipidol* 2016 Sep-Oct;10(5):1145-1152.e1.

(824) Watts GF, Lewis B, Sullivan DR. Familial hypercholesterolemia: a missed opportunity in preventive medicine. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007 Aug;4(8):404-405.

(825) Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001 Apr 28;322(7293):1019-1023.

(826) Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, Leon-Munoz LM, Guallar-Castillon P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012 Oct;60(4):898-905.

(827) Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@ bet. es. *Revista Española de Cardiología* 2016;69(6):572-578.

(828) Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis* 2014 Mar;233(1):219-223.

(829) Skoumas I, Masoura C, Pitsavos C, Tousoulis D, Papadimitriou L, Aznaouridis K, et al. Evidence that non-lipid cardiovascular risk factors are associated with high prevalence of coronary artery disease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or familial combined hyperlipidemia. *Int J Cardiol* 2007 Oct 1;121(2):178-183.

(830) Pang J, Poulter EB, Bell DA, Bates TR, Jefferson VL, Hillis GS, et al. Frequency of familial hypercholesterolemia in patients with early-onset coronary artery disease admitted to a coronary care unit. *J Clin Lipidol* 2015 Sep-Oct;9(5):703-708.

(831) Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci* 2016 Aug 1;12(4):687-696.

- (832) Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation* 1995 Aug 1;92(3):290-295.
- (833) Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Pritchard PH. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1991 Mar-Apr;11(2):290-297.
- (834) Beliard S, Millier A, Carreau V, Carrie A, Moulin P, Fredenrich A, et al. The very high cardiovascular risk in heterozygous familial hypercholesterolemia: Analysis of 734 French patients. *J Clin Lipidol* 2016 Sep-Oct;10(5):1129-1136.e3.
- (835) Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated PCSK9 levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia and the response to high-dose statin therapy. *J Am Heart Assoc* 2013 Apr 24;2(2):e000028.
- (836) Haskell WL. Cardiovascular disease prevention and lifestyle interventions: effectiveness and efficacy. *J Cardiovasc Nurs* 2003 Sep-Oct;18(4):245-255.
- (837) Fuentes F, Delgado J, Fernández-Puebla RA, Pérez-Jiménez F. Evaluación del riesgo cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar. *Monocardio: Hiperlipidemias y riesgo cardiovascular (Sociedad Castellana de Cardiología)* 2004;VI(2):82-87.
- (838) Poobalan A, Aucott L, Smith W, Avenell A, Jung R, Broom J, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes—a systematic review. *Obesity reviews* 2004;5(1):43-50.
- (839) Miller WM, Nori-Janosz KE, Lillystone M, Yanez J, McCullough PA. Obesity and lipids. *Curr Cardiol Rep* 2005;7(6):465-470.
- (840) Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension* 2005 Jun;45(6):1035-1041.
- (841) Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003 Nov;42(5):878-884.
- (842) Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014 Jan-Feb;56(4):369-381.
- (843) Pimstone SN, Sun XM, du Souich C, Frohlich JJ, Hayden MR, Soutar AK. Phenotypic variation in heterozygous familial hypercholesterolemia: a comparison of Chinese patients with the same or similar mutations in the LDL receptor gene in China or Canada. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 Feb;18(2):309-315.
- (844) Neil HA, Seagroatt V, Betteridge DJ, Cooper MP, Durrington PN, Miller JP, et al. Established and emerging coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2004 Dec;90(12):1431-1437.
- (845) Fernandez-Real JM, Vayreda M, Casamitjana R, Saez M, Ricart W. Body mass index (BMI) and percent fat mass. A BMI > 27.5 kg/m² could be indicative of obesity in the Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2001 Dec 1;117(18):681-684.

- (846) Arsenault BJ, Beaumont EP, Despres JP, Larose E. Mapping body fat distribution: a key step towards the identification of the vulnerable patient? *Ann Med* 2012 Dec;44(8):758-772.
- (847) Lim S, Meigs JB. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol* 2013 Nov 5;169(3):166-176.
- (848) Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008 Nov 13;359(20):2105-2120.
- (849) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005 Nov 5;366(9497):1640-1649.
- (850) Coutinho T, Goel K, Correa de Sa D, Carter RE, Hodge DO, Kragelund C, et al. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of "normal weight central obesity". *J Am Coll Cardiol* 2013 Feb 5;61(5):553-560.
- (851) Kaess BM, Jozwiak J, Mastej M, Lukas W, Grzeszczak W, Windak A, et al. Association between anthropometric obesity measures and coronary artery disease: a cross-sectional survey of 16,657 subjects from 444 Polish cities. *Heart* 2010 Jan;96(2):131-135.
- (852) Bechlioulis A, Vakalis K, Naka KK, Bourantas CV, Papamichael ND, Kotsia A, et al. Paradoxical protective effect of central obesity in patients with suspected stable coronary artery disease. *Obesity (Silver Spring)* 2013 Mar;21(3):E314-21.
- (853) Nakamura T, Kobayashi H, Yanagi K, Nakagawa T, Nishida M, Kihara S, et al. Importance of intra-abdominal visceral fat accumulation to coronary atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997 Jul;21(7):580-586.
- (854) Mangili LC, Mangili OC, Bittencourt MS, Miname MH, Harada PH, Lima LM, et al. Epicardial fat is associated with severity of subclinical coronary atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2016 Nov;254:73-77.
- (855) Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011 Mar 26;377(9771):1085-1095.
- (856) Czernichow S, Kengne AP, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes Rev* 2011 Sep;12(9):680-687.
- (857) Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sanchez E, Corral-San Laureano F, Fernandez-Fernandez I. Diabetes mellitus in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities. *Gac Sanit* 2006 Mar;20 Suppl 1:15-24.
- (858) Valdes S, Rojo-Martinez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2007 Sep 15;129(9):352-355.
- (859) Bueno H, Hernáez R, Hernández A. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease in Spain: a narrative review. *Revista Espanola de Cardiologia Suplementos* 2008;8(C).

- (860) OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). Diabetes prevalence and incidence", in *Health at a Glance: Europe 2012*, OECD Publishing. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-17-en>. Health at a glance: Europe 2012: OECD Publishing; 2010.
- (861) Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003 Jan 1;289(1):76-79.
- (862) Zhang PY. Cardiovascular disease in diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(15):2205-2214.
- (863) Kramer A, Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Kastelein JJ, Zwinderman AH. Relative risk for cardiovascular atherosclerotic events after smoking cessation: 6-9 years excess risk in individuals with familial hypercholesterolemia. *BMC Public Health* 2006 Oct 23;6:262.
- (864) Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001 Mar 1;87(5):547-553.
- (865) Ales Z, Zeman M, Slaby A, Vecka M. Xanthomas: clinical and pathophysiological relations. *Biomedical Papers* 2014;158(2):181-188.
- (866) Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, et al. Clinical features of familial hypercholesterolemia in Japan in a database from 1996-1998 by the research committee of the ministry of health, labour and welfare of Japan. *J Atheroscler Thromb* 2004;11(3):146-151.
- (867) Junyent M, Gilabert R, Zambon D, Nunez I, Vela M, Civeira F, et al. The use of Achilles tendon sonography to distinguish familial hypercholesterolemia from other genetic dyslipidemias. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 Oct;25(10):2203-2208.
- (868) Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III2-7.
- (869) Parish S, Peto R, Palmer A, Clarke R, Lewington S, Offer A, et al. The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls. *Eur Heart J* 2009 Sep;30(17):2137-2146.
- (870) ten Kate GJ, Bos S, Dedic A, Neefjes LA, Kurata A, Langendonk JG, et al. Increased Aortic Valve Calcification in Familial Hypercholesterolemia: Prevalence, Extent, and Associated Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2015 Dec 22;66(24):2687-2695.
- (871) Mangaraj M, Nanda R, Panda S. Apolipoprotein AI: a molecule of diverse function. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2016;31(3):253-259.
- (872) Iqbal AJ, Barrett TJ, Taylor L, McNeill E, Manmadhan A, Recio C, et al. Acute exposure to apolipoprotein A1 inhibits macrophage chemotaxis in vitro and monocyte recruitment in vivo. *Elife* 2016 Aug 30;5:10.7554/eLife.15190.
- (873) Rosenbaum MA, Chaudhuri P, Abelson B, Cross BN, Graham LM. Apolipoprotein A-I mimetic peptide reverses impaired arterial healing after injury by reducing oxidative stress. *Atherosclerosis* 2015 Aug;241(2):709-715.

(874) Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992 Jul;90(1):52-60.

(875) Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008 Nov 25;118(22):2243-51, 4p following 2251.

(876) Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, Bambs C, Berríos X, Guzmán B, et al. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Revista española de cardiología* 2007;60(10):1051-1058.

(877) Agabiti Rosei E, Salvetti M. Management of Hypercholesterolemia, Appropriateness of Therapeutic Approaches and New Drugs in Patients with High Cardiovascular Risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016 Sep;23(3):217-230.

(878) Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJ, Hutten BA. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(3):252-260.

(879) Claassen L, Henneman L, Kindt I, Marteau TM, Timmermans DR. Perceived risk and representations of cardiovascular disease and preventive behaviour in people diagnosed with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional questionnaire study. *J Health Psychol* 2010 Jan;15(1):33-43.

(880) Hagger MS, Hardcastle SJ, Hingley C, Strickland E, Pang J, Watts GF. Predicting self-management behaviors in familial hypercholesterolemia using an integrated theoretical model: The impact of beliefs about illnesses and beliefs about behaviors. *Int J Behav Med* 2016;23(3):282-294.

(881) Blair SN, Church TS. The fitness, obesity, and health equation: is physical activity the common denominator? *JAMA* 2004 Sep 8;292(10):1232-1234.

(882) Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2012;19(12):1043-1060.

(883) Palma L, Welding M, O'shea J. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: The impact of recent guidelines. *Nurse Pract* 2016;41(8):36-43.

(884) Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan—2012 version. *J Atheroscler Thromb* 2013;20(6):517-523.

(885) Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet* 1998 May 30;351(9116):1603-1608.

(886) Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation* 2010 Aug 17;122(7):743-752.

(887) Held C, Iqbal R, Lear SA, Rosengren A, Islam S, Mathew J, et al. Physical activity levels, ownership of goods promoting sedentary behaviour and risk of myocardial infarction: results of the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2012 Feb;33(4):452-466.

- (888) Armstrong N, Tomkinson G, Ekelund U. Aerobic fitness and its relationship to sport, exercise training and habitual physical activity during youth. *Br J Sports Med* 2011 Sep;45(11):849-858.
- (889) Schmidt SCE, Tittlbach S, Bos K, Woll A. Different Types of Physical Activity and Fitness and Health in Adults: An 18-Year Longitudinal Study. *Biomed Res Int* 2017;2017:1785217.
- (890) Oja P. Dose response between total volume of physical activity and health and fitness. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S428-37; discussion S452-3.
- (891) Gaudet D, Vohl MC, Perron P, Tremblay G, Gagne C, Lesiege D, et al. Relationships of abdominal obesity and hyperinsulinemia to angiographically assessed coronary artery disease in men with known mutations in the LDL receptor gene. *Circulation* 1998 Mar 10;97(9):871-877.
- (892) Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis* 2014 Jan-Feb;56(4):441-447.
- (893) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. 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:E1-40.
- (894) Aadahl M, Kjaer M, Jorgensen T. Associations between overall physical activity level and cardiovascular risk factors in an adult population. *Eur J Epidemiol* 2007;22(6):369-378.
- (895) Johns DJ, Hartmann-Boyce J, Jebb SA, Aveyard P, Behavioural Weight Management Review Group. Diet or exercise interventions vs combined behavioral weight management programs: a systematic review and meta-analysis of direct comparisons. *J Acad Nutr Diet* 2014 Oct;114(10):1557-1568.
- (896) Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013 Apr;31(4):639-648.
- (897) Kesaniemi YK, Danforth E, Jr, Jensen MD, Kopelman PG, Lefebvre P, Reeder BA. Dose-response issues concerning physical activity and health: an evidence-based symposium. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S351-8.
- (898) Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie S, Wu WC, et al. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2015 Jun 26;4(7):10.1161/JAHA.115.002014.
- (899) Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013 Jul 11;369(2):145-154.
- (900) Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med* 2014 Feb;44(2):211-221.
- (901) O'Donovan G, Owen A, Kearney EM, Jones DW, Nevill AM, Woolf-May K, et al. Cardiovascular disease risk factors in habitual exercisers, lean sedentary men and abdominally obese sedentary men. *Int J Obes (Lond)* 2005 Sep;29(9):1063-1069.

(902) Martinez LR, Santos RD, Miname MH, Deus DF, Lima ES, Maranhão RC. Transfer of lipids to high-density lipoprotein (HDL) is altered in patients with familial hypercholesterolemia. *Metab Clin Exp* 2013;62(8):1061-1064.

(903) Giada F, Biffi A, Agostoni P, Anedda A, Belardinelli R, Carlon R, et al. Exercise prescription for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: part I. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008 May;9(5):529-544.

(904) Panagiotakos DB, Kokkinos P, Manios Y, Pitsavos C. Physical activity and markers of inflammation and thrombosis related to coronary heart disease. *Prev Cardiol* 2004 Fall;7(4):190-194.

(905) Sweet SN, Fortier MS. Improving physical activity and dietary behaviours with single or multiple health behaviour interventions? A synthesis of meta-analyses and reviews. *Int J Environ Res Public Health* 2010 Apr;7(4):1720-1743.

(906) O'Donovan G, Hamer M, Stamatakis E. Relationships between exercise, smoking habit and mortality in more than 100,000 adults. *Int J Cancer* 2017 Apr 15;140(8):1819-1827.

(907) Holmquist S, Mattsson S, Schele I, Nordstrom P, Nordstrom A. Low physical activity as a key differentiating factor in the potential high-risk profile for depressive symptoms in older adults. *Depress Anxiety* 2017 May 10.

(908) Greer TL, Trombello JM, Rethorst CD, Carmody TJ, Jha MK, Liao A, et al. Improvements in Psychosocial Functioning and Health-Related Quality of Life Following Exercise Augmentation in Patients with Treatment Response but Nonremitted Major Depressive Disorder: Results from the Tread Study. *Depress Anxiety* 2016 Sep;33(9):870-881.

(909) de Wit LM, Fokkema M, van Straten A, Lamers F, Cuijpers P, Penninx BW. Depressive and anxiety disorders and the association with obesity, physical, and social activities. *Depress Anxiety* 2010 Nov;27(11):1057-1065.

(910) Sreenivasa Baba C, Alexander G, Kalyani B, Pandey R, Rastogi S, Pandey A, et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 Jan;21(1 Pt 1):191-198.

(911) Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004 Mar;53(3):413-419.

(912) St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Effect of a lifestyle intervention in patients with abnormal liver enzymes and metabolic risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 Mar;24(3):399-407.

(913) Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002 Nov;132(11 Suppl):3456S-3464S.

(914) Lee IM. Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003 Nov;35(11):1823-1827.

(915) Lagerros YT, Lagiou P. Assessment of physical activity and energy expenditure in epidemiological research of chronic diseases. *Eur J Epidemiol* 2007;22(6):353-362.

11. ANEXOS

Anexo 1. Documento de información al paciente



FUNDACIÓN
HIPERCOLESTEROLEMIA
FAMILIAR

Información para las Familias con Hipercolesterolemia Familiar (HF):

Estudio de Seguimiento de familias con HF (Estudio Cohorte).

Este documento le proporciona información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar. Para ello deberá leer este documento informativo con atención y en caso de duda, desde la Fundación Hipercolesterolemia podremos aclararle las dudas que le puedan surgir. Además, podrá consultar igualmente con las personas que considere oportuno.

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

¿Qué es la Hipercolesterolemia Familiar?

Es una enfermedad que se transmite de padres a hijos, que está presente desde el nacimiento y que cursa con un aumento del colesterol en la sangre. Se estima que 1 de cada 400-500 personas en la población general padece HF. La importancia de su diagnóstico precoz se debe a la alta probabilidad de padecer un infarto de miocardio u otra enfermedad cardiovascular en edades tempranas de la vida. Más de la mitad de las personas con HF pueden presentar un episodio cardiovascular (infarto de miocardio) antes de los 60 años de edad si no reciben tratamiento adecuado.

¿Cuál es la causa de la Hipercolesterolemia Familiar y cómo se hereda?

Está causada por un defecto en el gen que regula el receptor de las LDL, localizado en el cromosoma 19. Estos receptores son los encargados de eliminar el colesterol de la sangre, por lo que su defecto produce una elevación del colesterol (colesterol LDL) aumentando el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en edades tempranas.

Se habla de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota, cuando se hereda el gen anormal de solo uno de los padres y de Hipercolesterolemia Familiar Homocigota, cuando se hereda el gen anormal de cada uno de los padres.

Tanto los hijos como las hijas de las personas con Hipercolesterolemia Familiar tienen el 50% de probabilidades de heredar el gen anormal.

¿Cómo se sabe si se tiene una Hipercolesterolemia Familiar?

Debe sospecharse en aquellas personas que tengan niveles elevados de colesterol (300 – 500 mg/dl), con triglicéridos generalmente normales (inferiores a 200 mg/dl). Además son importantes los antecedentes de colesterol elevado en familiares de primer grado (padre, madre, hermanos, hermanas, hijos e hijas), especialmente en niños, así como la presencia de cardiopatía isquémica (infarto de miocardio, angina etc.) en edades tempranas. En general, uno de los padres, y la mitad de los familiares de primer grado tendrán la enfermedad. Por lo tanto, es muy importante que todos los familiares de una persona con HF se realicen un análisis de colesterol y conozcan sus cifras.

La valoración médica y de laboratorio es muy importante para identificar a los individuos con elevada sospecha de tener una HF, pero tiene una serie de limitaciones y por tanto debe confirmarse mediante el estudio genético como recomiendan las guías internacionales. Aproximadamente un 20% de los familiares de una persona con hipercolesterolemia familiar puede tener la mutación y sin embargo tener niveles de colesterol normales; por otra parte, un 15% de los familiares puede tener niveles de colesterol elevados y no tener una mutación en el gen del receptor LDL.

¿Cómo se trata la Hipercolesterolemia Familiar?

Una vez conocida la enfermedad es muy importante seguir las recomendaciones sobre hábitos de vida saludables y el tratamiento farmacológico que los profesionales sanitarios le propongan.

Es parte esencial del tratamiento adoptar unos hábitos de vida saludables: seguir una dieta sana y equilibrada, realizar ejercicio físico de forma rutinaria y no fumar.

La mayoría de los pacientes además de seguir los hábitos de vida saludable, necesitarán tomar fármacos durante toda la vida bajo prescripción y supervisión médica.

¿En qué consiste el diagnóstico genético y qué ventajas tiene de someterse al diagnóstico genético?

El diagnóstico genético de Hipercolesterolemia familiar permite conocer la enfermedad antes de que aparezcan los síntomas. En este estudio se analizará su material genético en busca de mutaciones en el gen del receptor-LDL y de la apo B100 que son causales de hipercolesterolemia familiar. Además, se estudiarán otros genes implicados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y que pueden explicar en parte la variabilidad en la expresión de las manifestaciones en los pacientes con HF.

Actualmente, se dispone de métodos adecuados para realizar el diagnóstico genético de las numerosas mutaciones causantes de la Hipercolesterolemia Familiar en España.

Si el resultado del análisis es negativo, quiere decir que usted no presenta Hipercolesterolemia Familiar, y formará parte del grupo de controles no afectados en este estudio. En el caso de que el resultado sea positivo, quiere decir que usted presenta Hipercolesterolemia Familiar, y su médico tomará las medidas oportunas en cuanto al tratamiento. El resultado del análisis se le comunicará siempre que usted lo autorice expresamente en el consentimiento informado.

Con el seguimiento de unos hábitos de vida sanos y el tratamiento farmacológico, se puede prevenir la enfermedad cardiovascular prematura.

¿Qué es el estudio de seguimiento de familias con HF o Estudio-Cohorte?

Se trata de un estudio de seguimiento a largo plazo de familias con HF (familiares afectados y no afectados), que se inicia en el año 2003 y en el que participan familias de toda España.

Los objetivos son conocer y determinar el riesgo cardiovascular en la HF, así como analizar la interacción entre la alteración genética, los factores ambientales y la respuesta al tratamiento farmacológico.

El estudio incluye al familiar afecto con diagnóstico genético (Caso índice) quien autoriza al médico y a la Fundación Hipercolesterolemia Familiar a contactar con sus familiares afectados y no afectados para hacer el seguimiento.

¿Qué supone formar parte del estudio de seguimiento de familias con HF o Estudio-Cohorte?

El estudio consta de una primera visita (Visita 1) de inclusión y de una visita de seguimiento cada 5 años. Como es un estudio a largo plazo, la duración del seguimiento es indefinida, y se hace un seguimiento telefónico anual. En estas visitas, se realiza un examen médico y se cumplimentan los cuestionarios (en formato papel) de recogida de datos clínicos (CRD) y de frecuencia de consumo de alimentos (CFA). También se pueden introducir los datos directamente vía Intranet en el fichero automatizado: "Estudio Cohorte" localizado en

www.colesterolfamiliar.org, que cumple con las exigencias de seguridad de la Agencia Española de Protección de Datos: LOPD. De acuerdo con la Ley 15/1999.

En la primera visita, se realiza una extracción de sangre para hacer el estudio genético de la Hipercolesterolemia Familiar, y para obtener muestras de suero y plasma que se alicuotan y almacenan congeladas para estudios posteriores con el fin de cumplir los objetivos del proyecto. Estos estudios corresponden al perfil lipídico, determinación de ácidos grasos y marcadores biológicos del riesgo cardiovascular.

Datos que se incluyen en el CRD:

Se registran los Antecedentes patológicos, datos de la enfermedad cardiovascular, factores de riesgo cardiovascular, tratamientos farmacológicos, cuestionario SF-12 de calidad de Vida, Cuestionario de Actividad Física, Cuestionario de la London School of Higiene and Tropical Medicine para el dolor torácico. Además, se realiza una exploración física completa.

¿Qué riesgos tengo por participar en el estudio?

Usted no tiene ningún riesgo al incluirse en el estudio, aparte de los derivados de la extracción de sangre. Si ha tenido experiencias desagradables ante la extracción de sangre previamente, adviértalo para tomar las medidas oportunas.

Todos los datos están protegidos y la Fundación HF vela por la seguridad de los mismos

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Su participación es voluntaria y contribuirá a un mejor conocimiento de la Hipercolesterolemia Familiar (HF), de su tratamiento y de la prevención de la enfermedad cardiovascular. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar en el estudio. Puede cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación. Si decide retirar su consentimiento, sus muestras serán destruidas y sólo se guardará la información obtenida hasta ese momento, pero no podrá obtenerse nueva información.

Su inclusión en el estudio, las visitas y las muestras de sangre que se obtengan durante su participación, no forma parte de su asistencia médica habitual. Por consiguiente, su no-participación o su retirada del estudio, no afectará en modo alguno a su asistencia médica presente o futura.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico o bien a la Fundación Hipercolesterolemia Familiar.

Los datos clínicos y personales recogidos para este estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar podrán conocerlos y relacionarlos. Con respecto a sus datos personales, la Fundación Hipercolesterolemia Familiar debe conocerlos para poder hacer el seguimiento telefónico con el fin de conseguir los objetivos del estudio. Su identidad nunca será desvelada a terceros.

La Fundación Hipercolesterolemia Familiar centraliza los datos y los resultados del Estudio, garantizando siempre la protección, confidencialidad y seguridad de los mismos.

Existe la posibilidad de que sus datos clínicos y parte de sus muestras almacenadas sean cedidos a otros equipos de investigación que forman parte de este estudio. En este caso, se seguirán las mismas medidas de confidencialidad y seguridad descritas previamente.

Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos



FUNDACION
HIPERCOLESTEROLEMIA
FAMILIAR

EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROZIGOTA

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

1ª VISITA

PROGRAMA DE IDENTIFICACIÓN, SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO Y EVALUACIÓN
DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN UNA COHORTE DE FAMILIAS ESPAÑOLAS



PROGRAMA DE IDENTIFICACIÓN, SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO Y EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN UNA COHORTE DE FAMILIAS ESPAÑOLAS

Nº de Unidad	Nº de sujeto	Iniciales sujeto	Fecha Visita médico	Código
□□□	□□□□□ / □□□□ / □□□ dígitos / letras * / nº	□□□	□□ / □□□ / □□□ día / mes / año	□□□

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL SUJETO

1.1. Fecha de nacimiento: □□ / □□ / □□□□
d/d / m/m / a/a

1.2. Sexo: (Hombre) (Mujer)

1.3 Municipio de nacimiento: _____

1.4. Provincia de nacimiento: _____

1.5. Provincia de residencia: _____

1.6. Estudios realizados:

(1. No sabe leer ni escribir. 2. Sin estudios. 3. Estudios Primaria. 4. Estudios Secundaria. 5. Formación Profesional. 6. Estudios Medios Universitarios. 7. Estudios Superiores. 8. Otros no reglados)

1.7. Situación profesional:

(1. Activos ocupados. 2. Activos parados. 3. Inactivos (Estudiantes, Labores del hogar, Jubilados, Prejubilados, Incapacitados para trabajar))

2. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS DEL SUJETO

2.1. Enfermedades cardiovasculares.

¿Le ha diagnosticado alguna vez un médico de alguna de las siguientes enfermedades? (Criterios MONICA. Ver manual de operaciones para aclaraciones):

Angina de pecho:

Sí No NS/NR

En caso afirmativo, indique el número de episodios:
Año primer episodio:

Infarto agudo de miocardio (IAM):

Sí No NS/NR

En caso afirmativo, indique el número de episodios:
Año primer episodio:

Accidente cerebrovascular (Ictus):

Sí No NS/NR

En caso afirmativo, indique el número de episodios:
Año primer episodio:

**Accidente isquémico transitorio (AIT):**Sí No NS/NR En caso afirmativo, indique el número de episodios:
Año primer episodio:**Enfermedad vascular periférica (EVP):**Sí No NS/NR En caso afirmativo, indique el número de episodios:
Año primer episodio:**¿Le han realizado alguna vez una coronariografía?**Sí No NS/NR

En caso afirmativo, el resultado fue:

- Desconocido
 Enfermedad de un vaso (lesión significativa en una de las arterias coronarias principales)
 Enfermedad multivaso (lesión significativa > 70% en al menos 2 de las 3 arterias coronarias principales)
 Enfermedad de tronco (lesión > 50%)

¿Le han realizado alguna vez angioplastia y/o stent coronario?Sí No NS/NR En caso afirmativo, indique el número de intervenciones:
Año primera intervención:**¿Le han realizado alguna vez angioplastia y/o stent carotídeo?**Sí No NS/NR En caso afirmativo, indique el número de intervenciones:
Año primera intervención:**¿Le han operado alguna vez de las arterias coronarias?**Sí No NS/NR En caso afirmativo, indique el número de intervenciones:
Año primera intervención:**¿Le han operado alguna vez de las arterias de las extremidades inferiores o aneurisma de la aorta?**Sí No NS/NR En caso afirmativo, indique el número de intervenciones:
Año primera intervención:**¿Le han operado alguna vez de las arterias carótidas (endarterectomía carotídea)?**Sí No NS/NR En caso afirmativo, indique el número de intervenciones:
Año primera intervención:

2.2. Factores de riesgo cardiovascular.**2.2.1. Lípidos:**

a) ¿Se ha medido anteriormente el colesterol?

Sí No NS/NR

b) ¿Qué cifras de colesterol total tenía? _____ | mg/dl

c) ¿Le ha diagnosticado anteriormente un médico de hiperlipemia (CO-T elevado o TG elevados o ambos)?

Sí No NS/NR

d) ¿Qué tipo?

Colesterol elevado TG elevados Ambos NS/NR

e) ¿Le ha diagnosticado anteriormente un médico de Hipercolesterolemia Familiar?

Sí No NS/NR

f) Año de diagnóstico: _____

g) ¿Quién se lo diagnosticó? Médico Especialista Médico Atención Primaria h) ¿Quién le controla su hipercolesterolemia? Médico Especialista Médico Atención Primaria

i) ¿Le recomendaron tratamiento dietético por la hiperlipemia?

Sí No NS/NR

j) ¿Sigue las recomendaciones?

Siempre Nunca A veces

k) ¿Recibe o ha recibido tratamiento farmacológico para el colesterol?

Sí No NS/NR

Año de inicio: _____

l) Si toma estatinas actualmente, indique el año de inicio: _____

2.2.2. Diabetes mellitus:

a) ¿Le ha diagnosticado anteriormente un médico de diabetes mellitus?

Sí No NS/NR

b) Año de diagnóstico: _ _ _ _

c) ¿Le recomendaron tratamiento dietético por la diabetes?

Sí No NS/NR

d) ¿Sigue las recomendaciones?

Siempre Nunca A veces

e) Actualmente, ¿recibe tratamiento con fármacos para la diabetes?

Sí No NS/NR **2.2.3. Hipertensión arterial:**

a) ¿Le ha diagnosticado anteriormente un médico de hipertensión arterial?

Sí No NS/NR

b) Año de diagnóstico: _ _ _ _

c) Actualmente, ¿recibe tratamiento con fármacos para la HTA?

Sí No NS/NR **2.2.4. Obesidad:**

a) ¿Le ha diagnosticado anteriormente un médico de sobrepeso/obesidad?

Sí No NS/NR

b) Año de diagnóstico: _ _ _ _

c) Actualmente, ¿recibe tratamiento con fármacos para la obesidad?

Sí No NS/NR

2.3. Otras patologías relacionadas.**a) ¿Le ha diagnosticado anteriormente un médico de alguna de las siguientes enfermedades?**

Hipotiroidismo	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NS/NR <input type="checkbox"/>
Hipertiroidismo	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NS/NR <input type="checkbox"/>
Insuficiencia renal y/o Sd. Nefrótico	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NS/NR <input type="checkbox"/>
Hepatopatía crónica	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NS/NR <input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardíaca	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NS/NR <input type="checkbox"/>
Arritmia	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NS/NR <input type="checkbox"/>
Enf. psiquiátrica (depresión)	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NS/NR <input type="checkbox"/>
Enf. Alzheimer u otra demencia	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NS/NR <input type="checkbox"/>
Enfermedad inflamatoria intestinal (Chron, colitis ulcerosa)	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NS/NR <input type="checkbox"/>
Cáncer	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NS/NR <input type="checkbox"/>

En caso de cáncer, si la respuesta es Sí, especifique la localización:

Año de diagnóstico:

Tratamiento: QTP RXT Cirugía

Evolución: (1 = Libre de enfermedad; 2 = En evolución; 3 = Recidiva)

2.4. Sólo para mujeres.

a) Edad menarquia (1ª regla): años

b) Embarazos: **c) Partos:** **d) Abortos:**

e) ¿A qué edad tuvo la última regla? años

f) ¿Utiliza en la actualidad tratamiento hormonal sustitutivo (oral/parches)?

Sí

No

NS/NR

g) ¿Desde cuándo lo utiliza?

h) ¿Le han hecho alguna vez una densitometría ósea?

Sí

No

NS/NR

i) Si se contesta afirmativamente, ¿le han diagnosticado osteoporosis?

Sí

No

NS/NR

j) ¿Ha sufrido de alguna fractura ósea?

Sí

No

NS/NR



3. TRATAMIENTO ACTUAL

- | | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1. Rosuvastatina | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 5 <input type="checkbox"/> | | | |
| 10 <input type="checkbox"/> | | | |
| 20 <input type="checkbox"/> | | | |
| 40 <input type="checkbox"/> | | | |
| 2. Atorvastatina | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 10 <input type="checkbox"/> | | | |
| 20 <input type="checkbox"/> | | | |
| 40 <input type="checkbox"/> | | | |
| 80 <input type="checkbox"/> | | | |
| 3. Simvastatina | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 10 <input type="checkbox"/> | | | |
| 20 <input type="checkbox"/> | | | |
| 40 <input type="checkbox"/> | | | |
| 80 <input type="checkbox"/> | | | |
| 4. Lovastatina | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 10 <input type="checkbox"/> | | | |
| 20 <input type="checkbox"/> | | | |
| 40 <input type="checkbox"/> | | | |
| 80 <input type="checkbox"/> | | | |
| 5. Pravastatina | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 10 <input type="checkbox"/> | | | |
| 20 <input type="checkbox"/> | | | |
| 40 <input type="checkbox"/> | | | |
| 6. Fluvastatina | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 20 <input type="checkbox"/> | | | |
| 40 <input type="checkbox"/> | | | |
| 80 <input type="checkbox"/> | | | |
| 7. Ezetrol | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 5 <input type="checkbox"/> | | | |
| 10 <input type="checkbox"/> | | | |
| 8. Resinas (unidades al día): <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 9. Fenofibrato | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 145 <input type="checkbox"/> | | | |
| 160 <input type="checkbox"/> | | | |
| 200 <input type="checkbox"/> | | | |
| 10. Gemfibrozilo | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 600 <input type="checkbox"/> | | | |
| 900 <input type="checkbox"/> | | | |
| 1200 <input type="checkbox"/> | | | |



- | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 11. Bezafibrato | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 200 <input type="checkbox"/> | | | |
| 400 <input type="checkbox"/> | | | |
| 12. Ácido nicotínico | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 1.000 <input type="checkbox"/> | | | |
| 2.000 <input type="checkbox"/> | | | |
| 13. LDL-aféresis | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | |
| 14. AAS | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 100 <input type="checkbox"/> | | | |
| 150 <input type="checkbox"/> | | | |
| 300 <input type="checkbox"/> | | | |
| 15. Clopidrogel | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 16. Sintrom | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 17. Betabloqueantes | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 18. Nitratos | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 19. Calcioantagonistas | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 20. IECAS | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 21. ARA II | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 22. Diuréticos tiazídicos | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 23. Diuréticos de ASA | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 24. Alfa-bloqueantes | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 25. Digitalicos | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 26. Insulina | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 27. Metformina | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 28. Sulfonilureas | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 29. Giltazonas | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 30. Glinidas | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 31. Orlistat | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 32. Sibutramina | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 33. Hormonas tiroideas | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |
| 34. Tratamiento hormonal sustitutivo | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NS/NR |

4. HABITOS DE SALUD: TABAQUISMO

a) ¿Fuma o ha fumado cigarrillos, puros o tabaco de pipa?

- Sí
 Soy exfumador*
 Nunca he fumado

b) Si la respuesta es afirmativa, especifique:

- a) Fumador diario
 b) Fumador ocasional

(* se considera exfumador, aquel sujeto que no ha fumado en el último año)

Si nunca ha fumado, continúe a la pregunta 5.

c) ¿Qué edad tenía cuando comenzó a fumar con regularidad?

años

d) ¿Cuántos fuma o fumaba, al día, habitualmente?

- Cigarrillos
 Puros
 Tabaco de pipa (nº)

e) ¿Cuántos años ha sido fumador habitual? años

f) Si ha dejado de fumar, ¿a qué edad lo dejó? años

5. CUESTIONARIO DE LA LONDON SCHOOL OF HYGIENE AND TROPICAL MEDICINE.

Si no hay antecedentes previos, cumplimentar los puntos A, B y C. Si hay antecedentes previos de enfermedad coronaria, sólo cumplimentar punto C. Si hay antecedentes previos de enfermedad vascular periférica, sólo cumplimentar puntos A y B.

A) Dolor de esfuerzo:

1. ¿Ha sentido, alguna vez, dolor o molestias en el pecho?

Sí No No sabe Si la respuesta es No, continúe por la Sección C

2. ¿Lo ha notado cuando caminaba deprisa o subía cuestas?

Sí No No sabe

3. ¿Lo ha notado al caminar normal o en llano?

Sí No No sabe

4. Si lo nota mientras camina:

Para o camina más despacio Continúa*
 (Señale para o camina más despacio si el participante continúa tras administrarse nitritos)

5. Si se detiene, ¿qué sucede?

Se siente aliviado No se siente aliviado*

6. ¿Cuánto tarda en desaparecer?10 minutos o menos Más de 10 minutos* **7. ¿Puede señalarse dónde le duele?**

- En el esternón (mitad o por encima)
- En el esternón (por debajo de la línea media)
- En la parte anterior izquierda del pecho
- En el brazo izquierdo
- Otros

8. ¿Nota algo más? (Si la respuesta es Sí, recoger que más nota a continuación)Sí No No sabe **B) Infarto posible****1. ¿Ha notado, alguna vez, un dolor muy intenso en la parte anterior del pecho que durara más de media hora?**Sí No No sabe **C) Claudicación Intermitente:****1. ¿Ha notado dolor en alguna de las piernas al caminar?**Sí No No sabe **2. ¿Ha notado ese dolor, aun estando de pie quieto o sentado?**Sí No No sabe **3. ¿En qué zona de la pierna lo nota? (Si no señala masa gemelar, preguntar si en algún otro sitio).**El dolor incluye masa gemelar: No lo incluye: Afecta alguna articulación: **Si el dolor no afecta a las articulaciones:****4. ¿Aparece si camina cuestas o deprisa?**Sí No Nunca subo cuestas o camino deprisa **5. ¿Aparece si camina en llano o a paso normal?**Sí No No sabe **6. ¿Desaparece el dolor mientras está caminando?**Sí No No sabe **7. ¿Qué hace si aparece mientras está caminando?**Paro o camino más despacio Continúo* **8. ¿Qué ocurre si para?**Se alivia No se alivia **9. ¿Cuánto tarda en desaparecer?**Menos de 10 minutos Más de 10 minutos



7. ACTIVIDAD FÍSICA (Cuestionario Internacional de Actividad Física)

Nos gustaría preguntarle sobre su actividad física. Al contestar las preguntas, tenga en cuenta lo siguiente:

- La actividad física vigorosa se refiere a actividades que requieren un esfuerzo físico grande y producen una respiración mucho más intensa de lo normal.

- La actividad moderada requiere una actividad física moderada y tiene una respiración algo más intensa de lo normal.

- Cuando conteste a las preguntas, piense sólo en aquellas actividades que realiza y requieren al menos de 10 minutos.

1a. En los últimos 7 días, ¿cuántos días realiza actividades físicas intensas tales como levantar peso, hacer pesas, aeróbic o bicicleta estática?

- días a la semana
 ninguna (pasar a la pregunta 2a.)

1b. ¿Cuánto tiempo en total dedica habitualmente en los días que hace actividad física intensa?

- horas
 minutos

2a. En los últimos 7 días, ¿cuántos días realiza actividades físicas moderadas tales como cargar pesos ligeros, montar en bicicleta en un terreno llano o jugar al tenis por parejas? No incluye caminar.

- días a la semana
 ninguna (pasar a la pregunta 3.a.)

2b. ¿Cuánto tiempo en total dedica habitualmente en los días que hace actividad física moderada?

- horas
 minutos

3a. En los últimos 7 días, ¿cuántos días camina al menos 10 minutos? Por ejemplo, caminar en el trabajo y en casa, desplazarse caminando de un lugar a otro y cualquier otra forma de marcha que lo realice sólo por ocio, deporte, ejercicio o placer.

- días a la semana
 ninguna (pasar a la pregunta 4.a.)

3b. ¿Cuánto tiempo en total dedica habitualmente en los días que camina?

- horas
 minutos

3c. ¿A qué ritmo camina normalmente?

- Ritmo vigoroso, que hace su respiración mucho más intensa de lo normal
 Ritmo moderado que hace su respiración algo más intensa de lo normal
 Ritmo más lento que no produce cambios en su respiración

Las últimas preguntas son sobre el tiempo que emplea en estar sentado cada día en el trabajo, en casa, mientras realiza cursos en el trabajo y en el tiempo libre. Esto incluye el tiempo que pasa sentado frente a un escritorio, visitando amigos, leyendo o sentado o tumbado viendo la televisión.

4a. En los 7 últimos días, ¿cuánto tiempo en total estuvo sentado en un día entre semana?

- horas
 minutos

4b. En los 7 últimos días, ¿cuánto tiempo en total estuvo sentado en un día el fin de semana?

- horas
 minutos





8. CUESTIONARIO "SF-12" SOBRE EL ESTADO DE SALUD (Versión estándar): (Autocumplimentado)

Instrucciones: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

1. Excelente 2. Muy Buena 3. Buena 4. Regular 5. Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

2. Esfuerzos moderados como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora.

1. Sí, me limita mucho 2. Sí, me limita un poco 3. No, no me limita nada

3. Subir varios pisos por la escalera:

1. Sí, me limita mucho 2. Sí, me limita un poco 3. No, no me limita nada

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

4. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?

1. Sí 2. No

5. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?

1. Sí 2. No

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

6. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?

1. Sí 2. No

7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre por algún problema emocional?

1. Sí 2. No

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1. Nada 2. Un poco 3. Regular 4. Bastante 5. Mucho

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo...

9. ¿Se sintió calmado y tranquilo?

1. Siempre 2. Casi siempre 3. Muchas veces
4. Algunas veces 5. Sólo alguna vez 6. Nunca

10. ¿Tuvo mucha energía?

1. Siempre 2. Casi siempre 3. Muchas veces
4. Algunas veces 5. Sólo alguna vez 6. Nunca

11. ¿Se sintió desanimado y triste?

1. Siempre 2. Casi siempre 3. Muchas veces
4. Algunas veces 5. Sólo alguna vez 6. Nunca

12. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1. Siempre 2. Casi siempre 3. Algunas veces
4. Sólo alguna vez 5. Nunca





HOJA DE EXPLORACIÓN FÍSICA 1ª VISITA

• Antropometría:

Peso: Kg Talla: cm Cintura: cm Cadera: cm

• Presión arterial (Método automático OMRON 705): 2 determinaciones o la media si se dispone:

1ª Toma: PAS: mmHg PAD: mmHg2ª Toma: PAS: mmHg PAD: mmHg

Media PAS: mmHg

Media PAD: mmHg

• Frecuencia cardíaca: 1ª toma: FC: l/mArco corneal: Sí No Xantomas tendinosos: Sí No 

Anexo 3. Documento para el consentimiento informado



DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO Y FIRMA

Estudio de Seguimiento de familias con Hipercolesterolemia Familiar –Estudio Cohorte–

Yo, (nombre y apellidos del participante).

Declaro haber sido informado sobre el Estudio de seguimiento de Familias con HF, cuyos objetivos son: conocer y determinar el riesgo cardiovascular en la HF, así como analizar la interacción entre la alteración genética, los factores ambientales y la respuesta al tratamiento farmacológico. Y:

Doy mi consentimiento a la Fundación Hipercolesterolemia Familiar para la inclusión de mis datos clínicos obtenidos en la Visita de inclusión del estudio, así como los de las visitas sucesivas y los de la llamada telefónica anual en el fichero automatizado “Cohorte” de acuerdo con las regulaciones éticas y normativas vigentes.

Doy mi consentimiento a que las muestras de sangre obtenidas puedan ser utilizadas para el estudio genético de la hipercolesterolemia familiar, y en el futuro para nuevos análisis genéticos, bioquímicos y moleculares relacionados con la hipercolesterolemia familiar y la enfermedad cardiovascular no previstos en el estudio actual.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento:

- 1º. Cuando quiera.
- 2º. Sin tener que dar explicaciones.
- 3º. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Nombre del participante	Firma	Fecha
-------------------------	-------	-------

Nombre del tutor o representante legal (En caso de ser menor de 18 años)	Firma	Fecha
---	-------	-------

Nombre del Investigador	Firma	Fecha
-------------------------	-------	-------

Los datos personales recogidos serán incorporados y tratados en el fichero “REGISTRO CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO COHORTE”, cuya finalidad es el almacenamiento y conservación de hojas con consentimiento informado para participar en el estudio genético, metabólico, clínico y epidemiológico de las hiperlipemias hereditarias en España. El responsable del fichero es FUNDACIÓN HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR y la dirección donde el interesado podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición ante el mismo es C/ General Álvarez de Castro, número 14 (Madrid), todo lo cual se informa en cumplimiento del artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Anexo 4. Aprobación por el Comité CEIC-FJD



INFORME DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

TITULO DEL PROYECTO: "Prognostic factors of cardiovascular mortality and morbidity in a cohort of familias with genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia"

INVESTIGADOR PRINCIPAL Y COORDINADOR: Dr. Pedro Mata López

Este Proyecto de Investigación Biomédica ha sido evaluado por el CEIC-FJD según consta en el acta nº 01/09 correspondiente al 27 de enero de 2009.

Consideramos que el Estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra Institución para experimentación en el hombre, y que éstas a su vez coinciden con las de la Declaración de Helsinki de 1964, posteriores revisiones de Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Somerset West (1996), Edimburgo (2000) y la última edición de Seúl (2008).

Madrid, 27 de enero de 2009

Dr. Javier Becares Martínez
Secretario CEIC-FJD



PIC 02/2009

Anexo 5. Aprobación por el CER-UIC



CÀRTA DE CONFORMITAT DEL CER PER A PROJECTES AVALUATS I APROVATS PER UN CEIC

Codi de l'estudi: FIS-2016-03

Versió del protocol: 1.0

Data de la versió: 20/09/2016

Títol: Estudio de la influencia de la actividad física en la modificación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos con hipercolesterolemia familiar.

Sant Cugat del Vallès, 20 d'octubre de 2016

Investigador: Ana Germán

Títol de l'estudi: Estudio de la influencia de la actividad física en la modificación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos con hipercolesterolemia familiar.

Benvolguda,

Valorat el projecte presentat, el CER de la Universitat Internacional de Catalunya, considera que, des del punt de vista ètic, reuneix els criteris exigits per aquesta institució i, per tant, ratifica l'aprovació del CEIC aportada, d'acord amb el reglament vigent.

Em permeto recordar-li que si en el procés d'execució es produís algun canvi significatiu en els seus plantejaments, hauria de ser sotmès novament a la revisió i aprovació del CER.

Quedo a disposició per a qualsevol dubte o aclaració al respecte.

Atentament,



