Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease

Ralph A.H. Stewart, MD,^a Claes Held, MD, PhD,^{b,c} Nermin Hadziosmanovic, MSc,^c Paul W. Armstrong, MD,^d Christopher P. Cannon, MD,^e Christopher B. Granger, MD,^f Emil Hagström, MD, PhD,^{b,c} Judith S. Hochman, MD,^g Wolfgang Koenig, MD,^{h,i,j} Eva Lonn, MD,^k José C. Nicolau, MD,^l Philippe Gabriel Steg, MD,^{m,n,o,p} Ola Vedin, MD,^{b,c} Lars Wallentin, MD, PhD,^{b,c} Harvey D. White, MB ChB, DSc,^a on behalf of the STABILITY Investigators

Hospital C. Argerich
Residencia de cardiología
Carolina Pappalettere

Introducción

- Las guías de práctica clínica para la prevención de enfermedad cardiovascular recomiendan realizar ejercicio físico por un lapso mayor a 150 minutos de intensidad moderada o mayor a 60-75 minutos de ejercicio vigoroso por semana.
- Las pautas para la prevención secundaria de la enfermedad coronaria estable (CHD) han recomendado niveles similares de ejercicio.
- Estas recomendaciones se basan en parte en estudios que indican que la aptitud cardiorrespiratoria predice la mortalidad, y el ejercicio regular moderado-vigoroso mejora la condición física más que el ejercicio de intensidad leve.
- Estudios previos sugieren que hay una asociación graduada entre la combinación de la intensidad/duración del ejercicio y mortalidad.

Introducción

- En este estudio se analizaron las relaciones entre la cantidad de actividad física evaluada por un cuestionario autoinformado y la posterior mortalidad por todas las causas, mortalidad CV, mortalidad no CV, IAM y ACV en una gran cohorte de pacientes con CHD estable que participó en el estudio STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy).

Métodos

- STABILITY fue un estudio global diseñado para determinar si el darapladib (inhibidor específico de la fosfolipasa A2) reduciría el riesgo de muerte CV, IAM y ACV en pacientes con CHD crónica.
- Los sujetos participantes (n =15,828) pertenecían a 39 países.
- Todos los pacientes tenían CHD crónica, definida como:
  - IAM previo (> 1 mes antes de la aleatorización)
  - intervención coronaria percutánea previa
  - CRM previa
  - enfermedad coronaria multivaso confirmada por angiografía coronaria.

Métodos

- Además, los pacientes tenían que cumplir con al menos 1 de los siguientes criterios de RCV:
  - edad >60 años
  - DBT que requiere farmacoterapia
  - HDL <1.03 mmol/l
  - fumador actual o previo definido como >5 cigarrillos por día en promedio
  - disfunción renal significativa (tasa de filtración glomerular estimada >30 y <60 ml/min o cociente albúmina/creatinina en orina >30)
  - enfermedad panvascular (CHD y enfermedad cerebrovascular o CHD y enfermedad arterial periférica).

Métodos

- Los pacientes se sometieron a un historial médico detallado, examen físico y muestras de sangre en ayunas, y se les invitó a completar un cuestionario de estilo de vida.
- Las preguntas relacionadas con la actividad física fueron completadas por el 97,8% de los sujetos. A cada uno se le preguntó: ¿Cuántas horas durante una semana típica pasa haciendo las siguientes actividades?:
  - 1) Realizar actividad física **LEVE**, como caminar con facilidad, yoga, Tai Chi, trabajo doméstico moderado
  - 2) Realizar actividad física **MODERADA** como caminar rápido, trotar, hacer ejercicios aeróbicos, hacer jardinería, andar en bicicleta, bailar, nadar o limpiar la casa
  - 3) Hacer ejercicio **VIGOROSO**, como correr, levantar objetos pesados, practicar deportes extenuantes o realizar un trabajo extenuante

Métodos

- Cada nivel de ejercicio incluye un rango de intensidades que se estima en <3 MET para tareas suaves, entre 3 y 6 para moderadas y > 6 MET para la actividad física vigorosa.
- Para estimar los METs hora/semana, se asignaron 2 MET para actividad de intensidad leve, 4 MET para moderada y 8 MET para vigorosa.
- Además, a los participantes se les preguntó "¿Qué tan activo estás en el trabajo y durante el tiempo libre?"
  - En el trabajo: sedentarios, predominantemente caminando y sin levantar objetos pesados, principalmente caminando incluyendo subir escaleras, caminar cuesta arriba o levantar objetos pesados, actividad física pesada o sin trabajo.
  - Durante su tiempo libre: sedentario, ejercicio suave, ejercicio moderado o ejercicio físico extenuante.

Métodos

- El punto final primario fue mortalidad por todas las causas.
- Los puntos finales secundarios fueron muerte CV, IAM, ACV, mortalidad no CV y eventos coronarios adversos importantes definidos como primera aparición de muerte CV o ACV.

TABLE 1 Baseline Characteristics of Study Population by Physical Activity Tertile

	All Subjects (N = 15,487)	Least Active (n = 5,281)	Intermediate Activity (n = 5,055)	Most Active (n = 5,151)	p Value
Age, yrs	65.0 ± 12.0	65.0 ± 12.0	65.0 ± 11.0	64.0 ± 12.0	<0.0001
Female	2,885 (18.6)	921 (17.4)	989 (19.6)	975 (18.9)	0.0170
Time from qualifying event to randomization, yrs	3.42 ± 6.38	3.22 ± 6.32)	3.49 ± 6.66	3.57 ± 6.25	<0.0001
Follow-up time from randomization, yrs	3.79 ± 0.31	3.75 ± 0.32	3.80 ± 0.31	3.81 ± 0.31	<0.0001
Attended cardiac rehabilitation	5,397 (35.1)	1,608 (30.7)	1,865 (37.2)	1,924 (37.6)	<0.0001
Geographic region					
Asia/Pacific	3,052 (19.7)	1,275 (24.1)	1,054 (20.9)	723 (14.0)	<0.0001
Eastern Europe	3,442 (22.2)	805 (15.2)	1,107 (21.9)	1,530 (29.7)	<0.0001
North America	3,969 (25.6)	1,397 (26.5)	1,323 (26.2)	1,249 (24.2)	<0.0001
South America	1,177 (7.6)	646 (12.2)	320 (6.3)	211 (4.1)	<0.0001
Western Europe	3,847 (24.8)	1,158 (21.9)	1,251 (24.7)	1,438 (27.9)	<0.0001
Risk factors					
Current smoker	2,789 (18.0)	938 (17.8)	813 (16.1)	1,038 (20.2)	<0.0001
Body mass index, kg/m ²	28.3 ± 6.2	28.4 ± 6.9	28.2 ± 6.0	28.3 ± 5.8	0.0066
Systolic blood pressure, mm Hg	131.0 ± 22.0	130.0 ± 23.0	130.0 ± 22.0	131.0 ± 22.0	0.0100
Diastolic blood pressure, mm Hg	79.0 ± 13.0	78.0 ± 14.0	79.0 ± 14.0	80.0 ± 13.0	<0.0001
Hypertension	11,075 (71.5)	3,854 (73.0)	3,579 (70.8)	3,642 (70.7)	0.0144
LDL-cholesterol, mmol/l	2.07 ± 0.99	2.01 ± 1.01	2.06 ± 0.96	2.14 ± 1.00	<0.0001
HDL-cholesterol, mmol/l	1.15 ± 0.38	1.13 ± 0.40	1.17 ± 0.40	1.19 ± 0.40	<0.0001
Triglycerides, mmol/l	1.52 ± 1.03	1.58 ± 1.03	1.50 ± 1.02	1.46 ± 1.02	<0.0001
HB, g/l	144.0 ± 18.0	142.0 ± 19.0	144.0 ± 18.0	145.0 ± 17.0	<0.0001
WBC, gi/l	6.5 ± 2.3	6.7 ± 2.4	6.5 ± 2.2	6.4 ± 2.2	<0.0001
eGFR (according to CKD-EPI)	74.4 ± 25.1	72.9 ± 27.6	73.9 ± 24.5	75.8 ± 23.1	<0.0001
Diabetes mellitus	6,000 (38.7)	2,297 (43.5)	1,965 (38.9)	1,738 (33.7)	<0.0001

Cardiovascular and renal disease markers					
Significant renal dysfunction	4,682 (30.2)	1,828 (34.6)	1,557 (30.8)	1,297 (25.2)	<0.0001
Prior myocardial infarction	9,114 (58.8)	3,156 (59.8)	2,907 (57.5)	3,051 (59.2)	0.0528
Prior PCI or CABG	11,610 (75.0)	3,881 (73.5)	3,855 (76.3)	3,874 (75.2)	0.0045
Multivessel coronary heart disease	2,337 (15.1)	918 (17.4)	711 (14.1)	708 (13.7)	<0.0001
Polyvascular disease	2,325 (15.0)	829 (15.7)	759 (15.0)	737 (14.3)	0.1389
Congestive heart failure	3,326 (21.5)	1,139 (21.6)	1,087 (21.5)	1,100 (21.4)	0.9628
STABILITY CHD risk score	0.44 ± 0.76	0.50 ± 0.99	0.44 ± 0.76	0.39 ± 0.62	<0.0001
Measures of physical activity					
All self-reported physical activity, METs h/week	40.0 ± 52.0	14.0 ± 12.0	40.0 ± 14.0	90.0 ± 52.0	<0.0001
Duration of physical activity, h/week	14.0 ± 16.0	5.0 ± 4.0	14.0 ± 7.0	28.0 ± 13.0	<0.0001
Average exercise intensity, METs	2.6 ± 1.2	1.9 ± 0.6	2.6 ± 0.9	3.2 ± 1.0	<0.0001
Mild exercise, h/week	7.0 ± 10.0	4.0 ± 5.0	9.0 ± 8.0	14.0 ± 14.0	<0.0001
Moderate exercise, h/week	4.0 ± 10.0	0.0 ± 2.0	4.0 ± 5.0	11.0 ± 12.0	<0.0001
Vigorous exercise, h/week	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.0 ± 5.0	<0.0001
Moderate or vigorous intensity exercise, METs h/week	20.0 ± 48.0	0.0 ± 8.0	20.0 ± 20.0	64.0 ± 40.0	<0.0001

	All Subjects (N = 15,487)	Least Active (n = 5,281)	Intermediate Activity (n = 5,055)	Most Active (n = 5,151)	p Value
Highest reported intensity of habitual physical activity					
Mild	3,755 (24.2)	2,637 (50.6)	1,038 (20.5)	80 (1.6)	<0.0001
Moderate	7,511 (48.4)	1,910 (36.2)	3,099 (61.3)	2,502 (48.6)	<0.0001
Vigorous	3,651 (23.6)	164 (3.1)	918 (18.1)	2,569 (49.9)	<0.0001
Physical activity during leisure time					
Mainly sedentary	4,905 (32.5)	2,509 (48.9)	1,416 (28.8)	980 (19.5)	<0.0001
Mild exercise	6,655 (44.2)	2,126 (41.4)	2,388 (48.5)	2,141 (42.7)	<0.0001
Moderate exercise	3,377 (22.4)	484 (9.4)	1,089 (22.1)	1,804 (36.0)	<0.0001
Strenuous physical exercise	136 (0.9)	15 (0.3)	32 (0.6)	89 (1.8)	<0.0001
Physical activity at work					
Mainly sedentary	2,499 (16.4)	1,157 (22.3)	819 (16.5)	523 (10.3)	<0.0001
Predominantly walking on 1 level, no heavy lifting	2,558 (16.8)	856 (16.5)	869 (17.6)	833 (16.5)	<0.0001
Mainly walking, including climbing stairs, or walking uphill or lifting heavy objects	1,488 (9.8)	316 (6.1)	360 (7.3)	812 (16.0)	<0.0001
Heavy physical activity	222 (1.5)	32 (0.6)	25 (0.5)	165 (3.3)	<0.0001
I do not work	8,438 (55.5)	2,832 (54.5)	2,878 (58.1)	2,728 (53.9)	<0.0001
Symptoms that limit exercise					
Dyspnea	7,692 (50.1)	2,767 (52.9)	2,505 (50.0)	2,420 (47.3)	<0.0001
Chest pain or discomfort	5,751 (37.5)	2,052 (39.3)	1,890 (37.9)	1,809 (35.4)	0.0003
Fatigue	9,347 (61.1)	3,226 (61.9)	3,022 (60.7)	3,099 (60.8)	0.3459

Resultados

Resultados

B

- Hubo un gradiente menor de mortalidad total, CV y no CV con mayor actividad física.
- La mortalidad total en el tercil más activo fue ~50% de la del tercil menos activo en el modelo no ajustado, y ~30% menor después de ajustar por las covariables basales.
- El riesgo de infarto de miocardio fue menor con una mayor actividad física antes, pero no después de ajustar por covariables.
- No hubo asociación significativa entre ACV y ejercicio en los modelos no ajustados o totalmente ajustados

Resultados

All-cause mortality risk associated with each doubling of habitual physical activity volume, and by linear increase in physical activity

- Riesgo de mortalidad por todas las causas asociado con cada duplicación del volumen habitual de ejercicio y aumento lineal de la actividad física.
- La duplicación del volumen del ejercicio se asoció con una menor mortalidad por todas las causas antes (HR: 0,82; IC del 95%: 0,79 a 0,85) y después de ajustar por covariables.

Resultados

- **Ejercicio habitual autoinformado en MET h/semana.**

- La asociación entre la duplicación del volumen del ejercicio se observó tanto para mortalidad CV (HR no ajustado: 0,83; IC del 95%: 0,80 a 0,87; HR ajustado: 0,92; IC del 95%: 0,88 a 0,96) y mortalidad no CV (HR no ajustada: 0,83; IC del 95%: 0,78 a 0,88; HR ajustado: 0,88; IC del 95%: 0,83 a 0,95)

Diez METs h/semana de ejercicio es equivalente a 5 h de ejercicio de intensidad leve, 2,5 h de ejercicio de intensidad moderada y 1,25 h de ejercicio vigoroso.

Resultados

- **Asociaciones entre el volumen de ejercicio con la intensidad mas alta y la mortalidad.**
- El aumento en la cantidad de ejercicio de intensidad leve se asoció con mortalidad en el subgrupo que informó no haber realizado ejercicio moderado o vigoroso.
- En los participantes que informaron no realizar ejercicio vigoroso, el ejercicio de intensidad más moderada también se asoció con una menor mortalidad.
- Los sujetos que informaron haber realizado algún ejercicio vigoroso tuvieron una mortalidad más baja que aquellos que no realizaron ejercicio vigoroso, pero no hubo una asociación clara entre el aumento de la duración del ejercicio vigoroso y la mortalidad más alta o más baja.

Resultados

- En el gráfico se muestran HR ajustado para la mortalidad por todas las causas por aumento en la actividad física total para los subgrupos. La asociación entre el volumen del ejercicio y la mortalidad fue similar en todas las regiones geográficas.
- Hubo una mayor disminución de la mortalidad con un aumento de MET h/semana de ejercicio entre sujetos en el tercil menos activo, y entre sujetos que informaron <10 METs h/semana en comparación con los que informaron > 10 METs h/semana de ejercicio moderado o energético.
- La DBT, la disfunción renal significativa y la enfermedad panvascular por encima de la mediana de la población se asociaron con una mayor reducción de la mortalidad entre los participantes con aumento de la actividad física habitual.
- La disminución de la mortalidad asociada con el aumento del ejercicio también fue mayor entre los pacientes que informaron limitación del ejercicio por disnea y similares.

Discusión

- En este estudio de pacientes con CHD estable, hubo una mortalidad gradualmente más baja por todas las causas, CV y no CV en el ejercicio habitual más elevado.
- Estas asociaciones no fueron lineales: la diferencia en la mortalidad fue mayor para diferentes actividades a niveles más bajos de ejercicio habitual y menos pronunciada para las diferencias en la actividad a niveles más altos de ejercicio.
- Esto sugiere importantes beneficios potenciales de aumentar el ejercicio habitual en personas con CHD estable que son sedentarias.
- Los análisis de grandes estudios de población general también sugieren que la relación entre la cantidad de ejercicio y la mortalidad no es lineal; mayores reducciones se asocian con aumentos modestos en la actividad física en personas sedentarias, y disminuyen progresivamente a niveles más altos de ejercicio.

Discusión

- Nuestro estudio es el análisis más grande que evalúa la relación dosis-respuesta entre el ejercicio habitual y la mortalidad en una cohorte global de pacientes con CHD estable.
- El ejercicio vigoroso puede aumentar el riesgo CV al desencadenar IAM o muerte súbita, y este riesgo podría ser mayor en pacientes con CHD estable.
- Estudios previos tanto en poblaciones generales como en población con CHD sugieren que la mortalidad puede incrementarse a niveles muy elevados de ejercicio vigoroso.
- Se informó una asociación inversa en forma de J entre los niveles de ejercicio y la mortalidad en pacientes con CHD que participaron en un programa de rehabilitación cardíaca.

Discusión

- En un gran estudio de lectores de una revista de running estadounidense que indicaba que habían tenido un ataque cardíaco, la mortalidad fue menor para los corredores que para los no corredores, pero la mortalidad fue mayor para corredores que informaron < en comparación con >7.2 MET/día de ejercicio vigoroso (la categoría más alta de ejercicio vigoroso, equivalente a correr más de ~7.1 km / día).
- Sin embargo, en nuestro estudio, las duraciones prolongadas de actividad física vigorosa pueden no haberse cuantificado con precisión y el IC del 95% para las estimaciones de riesgo fue amplio y, por lo tanto, no puede excluirse un aumento modesto de la mortalidad asociado con altas intensidades o duraciones de ejercicio vigoroso.

Discusión

- Para las personas que no realizaron ejercicio moderado o vigoroso, el ejercicio de intensidad leve se asoció con una menor mortalidad.
- La reducción del tiempo de sedentarismo se asocia también con una menor mortalidad en estudios generales de la población, especialmente en personas menos activas.
- Los análisis de subgrupos sugieren que la asociación entre el aumento del ejercicio y la mortalidad es más fuerte en los pacientes con puntaje de RCV más alto.
- La DBT, la enfermedad panvascular y la limitación por disnea se asociaron cada uno independientemente con una mayor disminución de la mortalidad con el aumento del ejercicio.
- Estas observaciones sugieren que las personas con enfermedad más avanzada y/o síntomas limitantes, que a menudo también son más sedentarios, podrían tener el mayor beneficio para aumentar el ejercicio habitual.

Limitaciones

- Reportamos diferencias en la mortalidad entre los participantes que informaron diferentes niveles de ejercicio, pero se necesitan ensayos aleatorios para determinar de manera confiable el beneficio independiente del aumento del ejercicio habitual.
- Los factores socioeconómicos, culturales y sociales fueron determinantes importantes de la cantidad de actividad física habitual.
- Debido a que el ejercicio tiene efectos favorables en múltiples factores de riesgo cardiovascular, el ajuste para todas las covariables también puede subestimar los posibles beneficios del aumento del ejercicio.

Limitaciones

- La evaluación del ejercicio habitual se basó en un simple cuestionario autoinformado. Sin embargo, los cuestionarios son subjetivos; los pacientes pueden sobrestimar el ejercicio habitual y es probable que las estimaciones del volumen de actividad física sean imprecisas. Se espera que estas limitaciones den lugar a una subestimación de la verdadera fuerza de asociación entre ejercicio y mortalidad.
- El estudio evaluó a participantes de ensayos clínicos de alto riesgo que pueden tener características diferentes a los de otros pacientes con CHD estable. Sin embargo, las asociaciones entre el ejercicio autoinformado y la mortalidad fueron consistentes en diversas regiones geográficas y por diversas variables demográficas, lo que sugiere que los resultados probablemente sean ampliamente representativos.

Conclusiones

- Para las personas sedentarias, las cantidades más pequeñas de ejercicio habitual de intensidad leve o moderada pueden tener importantes beneficios para la salud, mientras que las personas que ya realizan actividad física moderada o vigorosa regular pueden beneficiarse menos al aumentar el ejercicio.
- A nivel de la población, es probable que los mayores beneficios para la salud se logren con aumentos modestos en el ejercicio de las personas sedentarias, especialmente en las personas con mayor riesgo de eventos adversos, y aquellos con angina de esfuerzo y disnea.
- Aún se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para confirmar que el aumento de la actividad física también reduce la mortalidad.

Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease

Ralph A.H. Stewart, MD,^a Claes Held, MD, PhD,^{b,c} Nermin Hadziosmanovic, MSc,^c Paul W. Armstrong, MD,^d Christopher P. Cannon, MD,^e Christopher B. Granger, MD,^f Emil Hagström, MD, PhD,^{b,c} Judith S. Hochman, MD,^g Wolfgang Koenig, MD,^{h,i,j} Eva Lonn, MD,^k José C. Nicolau, MD,^l Philippe Gabriel Steg, MD,^{m,n,o,p} Ola Vedin, MD,^{b,c} Lars Wallentin, MD, PhD,^{b,c} Harvey D. White, MB ChB, DSc,^a on behalf of the STABILITY Investigators

Hospital C. Argerich
Residencia de cardiología
Carolina Pappalettere