

# Influencia del Sexo en la Evolución Temporal del Perfil Lipídico en Pacientes con Cardiopatía Isquémica Participantes en Un Programa de Rehabilitación Cardíaca

## Artículo Original

Marta Alonso-Vázquez<sup>1,2</sup>, Leonor Varela-Lema<sup>1,2,3</sup>, Violeta Gonzalez-Salvado<sup>1,2</sup>, Manuela Sestayo-Fernández<sup>2,5</sup>, Adrián Gonzalez-Maestro<sup>2</sup>, Paula Subirán-Rodríguez<sup>6</sup>, Joana Maria Laranjeira-Correia<sup>7</sup>, José Ramón Gonzalez-Juanatey<sup>2,4,5,6</sup> y Carlos Peña-Gil<sup>2,4,5,6</sup>

<sup>1</sup> Área de Medicina Preventiva e Saúde Pública. Universidade de Santiago de Compostela. Rúa de San Francisco, s/n, 15782 Santiago de Compostela, España

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Choupana s/n, CP 15706, Santiago de Compostela, España

<sup>3</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Calle Monforte de Lemos, 3-5; Pabellón 11; Planta baja, 28029 Madrid, España

<sup>4</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Choupana s/n, CP 15706, A Coruña, España

<sup>5</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Av. Monforte de Lemos, 3-5. Pabellón 11. Planta 0, CP 28029, Madrid, España

<sup>6</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela (USC), Rúa de San Francisco, s/n, 15782 Santiago de Compostela, España

<sup>7</sup> Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões - Hospital São Teotónio, Av. Rei D. Duarte. 3504-509, Viseu, Portugal

Fecha de recepción del manuscrito: 11/Julio/2024

Fecha de aceptación del manuscrito: 16/Marzo/2025

Fecha de publicación: 27/Junio/2025

DOI: 10.5281/zenodo.16540609

Creative Commons: Esta obra está bajo un a Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.

**Resumen—Introducción:** El estudio evalúa la influencia del sexo en las características clínicas y epidemiológicas de pacientes que participan en un Programa de Rehabilitación Cardíaca (PRC), evaluando el impacto de las nuevas recomendaciones científicas y del tratamiento farmacológico en el perfil lipídico. **Pacientes y Métodos:** Estudio prospectivo y unicéntrico de pacientes con cardiopatía isquémica en un PRC (2015-2020). Se registraron datos demográficos, clínicos y de perfil lipídico en cuatro momentos. Se analizó la evolución del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) por sexo y se compararon cohortes temporales pre y post- guías europeas de manejo de dislipemia 2019. Resultados: Se incluyeron 1.379 pacientes (83% hombres, edad media 61.5±11 años). Los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes fueron dislipemia (66.8%), hipertensión arterial (53.5%), diabetes mellitus (32.4%) y tabaquismo (37.4%). Los niveles LDL-C disminuyeron significativamente durante el PRC, con valores basales inferiores en hombres que en mujeres (66.4 mg/dL ±21.6 vs 70.5 mg/dL ±23.2, p<0.01). A los 6 meses, los niveles LDL-C se mantuvieron bajos (68.4 mg/dL±19.9 vs 73.2 mg/dL±25.6). La cohorte 2019-2020 mostró una mayor reducción LDL-C (113.1 mg/dL±38.3 vs 55.4 mg/dL± 19.49) comparada con la cohorte 2015-2019 (116.5 mg/dL±40.5 vs 70.49 mg/dL± 21.5). Aumentó el uso de las estatinas de alta potencia y ezetimiba, con un uso residual de inhibidores de la PCSK9. La tolerancia a estatinas de alta intensidad fue alta. **Conclusión:** El PRC mostró beneficios duraderos en la reducción LDL-C, consiguiendo niveles más bajos en varones que en mujeres y optimizó el tratamiento hipolipemiente, con un perfil de seguridad aceptable.

Rev Med Clin 2025;9(2):e27062509013

**Palabras clave**—Rehabilitación cardiovascular, Perfil lipídico, Cardiopatía isquémica, Prevención secundaria

**Abstract—Sex Influence On the Temporal Evolution of the Lipid Profile in Patients with Ischemic Heart Disease Participating in a Cardiac Rehabilitation Program**

**Introduction:** This study evaluates the influence of sex on the clinical and epidemiological characteristics of patients participating in a contemporary Cardiac Rehabilitation Program (CRP). It examines the impact of new scientific recommendations and pharmacological treatment on lipid profiles. **Patients and Methods:** A prospective, single-center study was conducted on patients with ischemic heart disease enrolled in a CRP (2015–2020). Demographic, clinical, and lipid profile data were collected at four time points. The evolution of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was analyzed by sex, and temporal cohorts were compared pre- and post-implementation of the 2019 European guidelines for dyslipidemia management. **Results:** A total of 1,379 patients were included (83% male, mean age 61.5±11 years). The most prevalent cardiovascular risk factors were dyslipidemia (66.8%), hypertension (53.5%), diabetes mellitus (32.4%), and smoking (37.4%). LDL-C levels significantly decreased during the CRP, with lower baseline values in men than in women (66.4 mg/dL ±21.6 vs. 70.5 mg/dL ±23.2, p<0.01). At 6 months, LDL-C levels remained low (68.4 mg/dL±19.9 vs. 73.2 mg/dL±25.6). The 2019–2020 cohort showed a greater reduction in LDL-C (113.1 mg/dL±38.3 vs. 55.4 mg/dL±19.49) compared to the 2015–2019 cohort (116.5 mg/dL±40.5 vs. 70.49 mg/dL±21.5). The use of high-potency statins and ezetimibe increased, while PCSK9 inhibitors were used minimally. Tolerance to high-intensity statins was high. **Conclusion:** The CRP demonstrated lasting benefits in reducing LDL-C, achieving lower levels in men than in women, and optimized lipid-lowering treatment with an acceptable safety profile. **Rev Med Clin 2025;9(2):e27062509013**

**Keywords**—Cardiac rehabilitation, Lipid profile, Ischaemic heart disease, Secondary prevention

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad y una de las principales causas de morbilidad en Europa, ejerciendo un profundo impacto en el gasto sanitario.<sup>1,2</sup> Según los datos publicados en 2019 por el proyecto "Global Burden of Disease" del Institute for Health Metrics and Evaluation, la cardiopatía isquémica (CI) es la patología causante del mayor número de muertes y discapacidad (años de vida perdidos ajustados por discapacidad) en todo el mundo, con un aumento de su prevalencia del 3,8 % durante el periodo 2009-2019.

El metabolismo lipídico desempeña un papel crucial en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis. Por esta razón, el LDL-C elevado se ha convertido en el principal objetivo terapéutico de los programas de reducción del riesgo, dada su importante contribución a la aterogénesis y a los posteriores episodios cardiovasculares.

En septiembre de 2019, la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis, publicaron nuevas directrices para el manejo de las dislipidemias, recomendando un objetivo de LDL-C más bajo y una estrategia terapéutica secuencial para su control.<sup>3</sup>

El enfoque moderno de la prevención cardiovascular aboga por un manejo global del riesgo cardiovascular dentro de un PRC incluyendo asesoramiento nutricional, apoyo psicosocial, cambios en el estilo de vida, promoción del ejercicio físico y la optimización del tratamiento.<sup>3</sup> Estos programas proporcionan un enfoque multimodal destinado a optimizar el tratamiento farmacológico y a educar a los pacientes sobre el impacto y los posibles efectos adversos de la medicación, aumentando en última instancia su cumplimiento y la autogestión de la salud. En consecuencia, la participación en los PRC conduce a una mejor adherencia y a una reducción de la mortalidad entre los pacientes con cardiopatía coronaria, lo que los convierte en un componente fundamental del éxito del tratamiento a largo plazo de la CI.<sup>4,5</sup>

Este estudio presenta un análisis de los datos obtenidos de la práctica clínica real de pacientes consecutivos incluidos en el PRC de la unidad de Rehabilitación Cardíaca avanzada del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela (CHUS) entre 2015-2020. El objetivo es proporcionar una caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes, evaluar la consecución del objetivo de LDL-C por sexos y determinar si existe una tendencia temporal diferente tras el cambio de las guías de dislipemia en 2019. Además, se realiza una evaluación de los cambios en el tratamiento farmacológico para el control lipídico durante el PRC.

**Datos de contacto:** Leonor Varela-Lema, Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Santiago de Compostela. Rúa de San Francisco, s/n, 15782 Santiago de Compostela, España., Tel: (+34) 881 812 276, leonor.varela@usc.es

## PACIENTES Y MÉTODOS

### *Diseño del Estudio*

Estudio observacional prospectivo unicéntrico de un solo brazo, de una cohorte de pacientes consecutivos con CI participantes del Programa de Rehabilitación Cardíaca (PRC) multidisciplinar en la Unidad Avanzada de RC y Prevención Cardiovascular de un hospital terciario entre enero de 2015 y diciembre de 2020. El estudio cumplió con los criterios de la declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron el CI del programa de RC. Se incluyeron a todos los pacientes consecutivos mayores de 18 años con diagnóstico principal de cardiopatía isquémica aguda –ingreso por síndrome coronario agudo (SCA) con o sin elevación del segmento ST– o crónica con antecedente de revascularización coronaria percutánea o quirúrgica, sin contraindicaciones para la realización del PRC, que aceptaron participar en el mismo, y que prestaron su consentimiento informado escrito para su inclusión en el registro clínico prospectivo con seguimiento.

Además, se realizó un estudio de los participantes divididos en dos cohortes. La Cohorte 1 incluyó a los pacientes que participaron en el PRC desde enero 2015 hasta agosto 2019 mientras que la Cohorte 2 comprendió a los participantes en el programa de RC desde septiembre 2019 hasta 2020.

### *Intervención*

El PRC presencial consistió en una intervención multifactorial para promover hábitos de vida saludables y lograr un adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la educación en salud al paciente y a su entorno, un programa de entrenamiento físico supervisado ajustado al perfil clínico y de riesgo de cada paciente, revisión y ajuste de tratamiento farmacológico (incluyendo tratamiento hipolipemiante) y refuerzo de la adherencia al mismo, apoyo psicológico y acompañamiento.

### *Variables*

Se registraron datos demográficos y antropométricos, factores de riesgo cardiovascular y antecedentes clínicos relevantes, incluyendo comorbilidad cardiovascular y no cardiovascular (accidente cerebrovascular (ACV), hepatopatía crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica, arteriopatía periférica, afectación osteomuscular, antecedentes oncológicos y síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Además, se registraron también datos analíticos: hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucemia basal, perfil lipídico incluyendo niveles séricos de CT, LDL-C, HDL-C, colesterol no HDL y TG. Por último, se registró el tratamiento hipolipemiante, incluyendo estatinas junto con sus respectivas dosis, ezetimiba, fibratos e iPCSK9. El sexo se categorizó como mujer/hombre basado en el sexo asignado al nacer.

### *Captura de datos*

Se utilizó un cuaderno de recogida electrónico para registrar los datos. La información del ingreso al PRC, y de las pruebas diagnósticas y de los tratamientos se obtuvo de manera prospectiva.

Se recopilaron los datos en cuatro momentos del PRC: previo y en el transcurso de la hospitalización índice que se corresponde con la visita evento índice (VEI), al inicio del PRC (VI, visita inicio, que se realiza dentro de los últimos 30 días del alta en pacientes con síndrome coronario agudo de forma general, y 60 días en los pacientes con revascularización quirúrgica), al finalizar el PRC (VF, visita fin, que tuvo lugar entre 6 y 12 semanas dependiendo de la duración programa de ejercicio físico realizado), y seis meses después de finalizar el PRC (V6M, visita de seguimiento a los 6 meses).

### **Análisis estadísticos**

Se llevó a cabo un análisis descriptivo, expresando las variables categóricas como proporciones y frecuencias absolutas, y las variables continuas como medias  $\pm$  desviación estándar (DE). Se emplearon pruebas de chi-cuadrado y Mann-Whitney-Wilcoxon para comparar las variables categóricas y continuas, respectivamente. Se consideró significación estadística para valores de  $p < 0,05$ .

Se evaluaron las diferencias en los niveles de LDL-C entre dos cohortes temporales pre y post-publicación de las guías europeas de manejo de dislipemia 2019. Se consideró significación estadística para valores de  $p < 0,05$ .

Se analizó la variación de los niveles de colesterol LDL-C en mujeres y hombres según el grupo de edad ( $< 45$  años,  $45-55$  años y  $> 55$  años). Se realizó un análisis mediante Anova para evaluar la relación de la influencia del sexo y el c-LDL con la edad y menopausia en la mujer expresando las variables como medias  $\pm$  DE. Se consideró significación estadística para valores de  $p < 0,05$ .

Se realizó un modelo multivariante de regresión lineal para identificar que y cuantificar las asociaciones de las diferentes variables con los niveles de LDL-C (variable dependiente). Se pretende así identificar que variables son de riesgo para presentar mayor o menores niveles de LDL-C y la magnitud del efecto.

## **RESULTADOS**

### **Características basales**

En la **tabla suplementaria A1** se resumen las características basales de los participantes, diferenciado por sexos.

De un total de 1.379 participantes, el 83,4% eran hombres ( $n=1.150$ ) y el 16,6% mujeres ( $n=229$ ). La edad media de la población fue de  $61,5 \pm 11,0$  años. Las mujeres eran ligeramente mayores en promedio ( $63,5 \pm 11,5$  años) en comparación con los hombres ( $61,1 \pm 10,9$  años), con una diferencia significativa ( $p=0,003$ ).

Los principales motivos de inclusión en el PRC fueron el SCA; Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST,  $n=573$ ; 41,5%) e Infarto Agudo de Miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST,  $n=562$ ; 40,7%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo respecto a los tipos de SCA

( $p > 0,2$  para IAMCEST,  $p > 0,6$  para IAMSEST) u otros motivos de inclusión ( $p > 0,6$ ). La inclusión tras un Síndrome Coronario Crónico (SCC) representó un 17,7% de los casos.

De los sujetos incluidos, un 16,7% había tenido un infarto de miocardio previo, con una mayor incidencia en hombres (17,9%) que en mujeres (17,9% versus 10,5%,  $p=0,022$ ). Un 37,4% de los participantes eran fumadores activos y un 27,8% exfumadores. La proporción de nunca fumadores fue mayor en mujeres (54,1%) en comparación con los hombres (34,8%) ( $p < 0,001$ ).

Presentaron hipertensión arterial un 53,5% de los pacientes, dislipidemia un 66,8% y diabetes mellitus un 32,4%. Las mujeres presentaron mayor incidencia de dislipidemias (70,1%) en comparación con los hombres (66,1%) ( $p < 0,6551$ ).

### **Evolución del perfil lipídico de los participantes incluidos en el PRC. Enfoque por sexo**

En la **(Tabla 1)** se presenta la evolución de los niveles medios del perfil lipídico de los participantes en el PRC durante el periodo 2015-2020, mientras que en la **tabla suplementaria A2** se muestran los resultados diferenciados por sexos.

Globalmente, los resultados muestran una disminución significativa en los niveles de CT desde la VEI hasta la VF del programa de RC (VF) ( $p < 0,01$ ). No obstante, no se observaron cambios significativos en los niveles de CT entre la VI y la VF del PRC. A los 6 meses después de completar el programa hubo diferencias según el sexo en la evolución de los niveles de CT. En las mujeres, los niveles de CT se mantuvieron estables en  $137,6 \pm 30,9$  mg/dL, mientras que en hombres aumentaron ligeramente a  $132,4 \pm 27,4$  mg/dL en comparación con la VF del programa ( $p < 0,01$ ).

En referencia al HDL-C, al finalizar el PRC destaca un aumento en los valores medios de HDL-C respecto a la VI del PRC alcanzando unos valores medios de HDL-C de  $40,2 \pm 11,5$  ( $p < 0,01$ ). En la V6M, estos valores aumentaron ligeramente en los hombres a un promedio de  $40,9 \pm 11,6$  mg/dL ( $p < 0,01$ ), mientras que en las mujeres no se observaron cambios significativos, con un promedio de  $46,6 \pm 13,6$  mg/dL.

La evolución de los niveles de LDL-C durante el transcurso del PRC presentó variaciones entre sexos. En la VEI, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de LDL-C, con valores más altos en mujeres ( $124,6 \pm 48,4$  mg/dL) en comparación con hombres ( $114,1 \pm 37,9$  mg/dL) ( $p < 0,05$ ).

Durante la VI del PRC, los niveles de LDL-C se redujeron en gran medida en todos los años del estudio en comparación con los valores registrados en la VEI, llegando a valores cercanos a los 70 mg/dL ( $p < 0,05$ ). Estos niveles tendieron a ser más bajos en hombres y más elevados en mujeres, tanto en la VEI ( $114,1 \pm 37,9$  mg/dL y  $124,6 \pm 48,4$  mg/dL, respectivamente;  $p < 0,05$ ) como en la VF. En la V6M del PRC

mg/dl	VEI	VI	VF	V6M
CT	185.8 ± 46.9	128.5 ± 34.9	129.0 ± 29.0	134.1 ± 28.5
LDL-C	115.8 ± 40.0	69.1 ± 26.4	67.1 ± 21.9	69.1 ± 21.0
HDL-C	39.8 ± 11.5	35.3 ± 9.7	40.2 ± 11.5	41.7 ± 12.1
No HDL-C	145.8 ± 44.7	93.2 ± 1.9	88.9 ± 25.9	91.7 ± 26.1
TG	157.1 ± 100.8	120.1 ± 59.4	114. ± 68.0	119.2 ± 81.9

**Tabla 1:** Evolución del perfil lipídico en un programa de RC 2015-2020.

CT:colesterol total; HDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; no-HDL-C: colesterol unido a no lipoproteínas de alta intensidad; TG: triglicéridos; VEI: visita del evento índice del programa de rehabilitación cardiaca; VI: visita inicio del programa de rehabilitación cardiaca; VF: visita fin del programa de rehabilitación cardiaca; V6M: visita de seguimiento a los seis meses de terminar el programa de rehabilitación cardiaca.

en comparación con la VF, se observaron diferencias significativas en los niveles de LDL-C en hombres ( $68,4 \pm 20,0$  mg/dL vs  $66,4 \pm 21,6$  mg/dL,  $p < 0,01$ ), mientras que en las mujeres no se detectaron diferencias ( $73,2 \pm 25,6$  mg/dL vs  $70,4 \pm 23,2$  mg/dL). Esto sugiere que los hombres pueden experimentar una reducción más sostenida de los niveles de LDL-C después del PRC que las mujeres.

Como muestra la (Tabla 2), en el análisis estratificado por sexo en grupos de edad se observaron diferencias significativas en los niveles de colesterol LDL en el evento índice y en las visitas del programa de rehabilitación cardiaca. Así las mujeres mayores de 45 años presentaron niveles más elevados de LDL-C que los hombres.

El sexo mujer se asocia, en el modelo multivariante de regresión lineal a niveles significativamente más altos de LDL-C que los hombres en la VEI (14,589 unidades,  $p < 0,001$ ) y en la VF (3,966 unidades,  $p = 0,026$ ). La **Tabla suplementaria A4** muestra el modelo de regresión lineal para los niveles de LDL en las diferentes visitas.

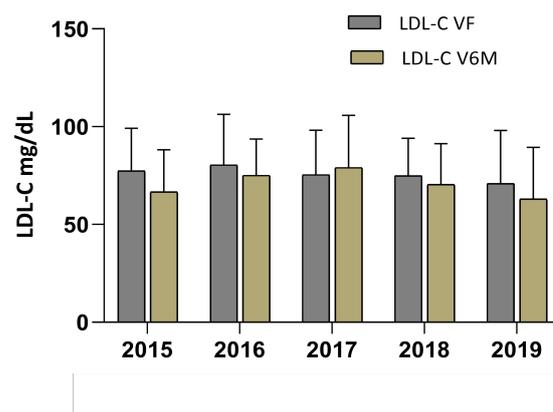
### **Sostenibilidad en el tiempo de los cambios en el perfil lipídico a los 6 meses de finalizar el PRC**

La Figura 1 y Figura 2 representan la evolución del colesterol LDL-C (media ± DE) en la VF del PRC y en la V6M para hombres y mujeres por años. Se observa una tendencia hacia valores más bajos de LDL-C en la V6M en todos los años con respecto a la VF en hombres y mujeres, con la excepción del año 2017. En este año particular, se observa que en hombres se mantuvieron estables los niveles de LDL-C en una media de  $74,7 \pm 2$  mg/dL tanto al finalizar el programa como en la V6M. Por el contrario, las mujeres presentaron un aumento en los niveles de LDL-C en la V6M del año 2017, con una media de  $79,05 \pm 3$  mg/dL (N=37), comparada con la VF, donde se registró una media de  $75,49 \pm 23$  mg/dL (N=38).

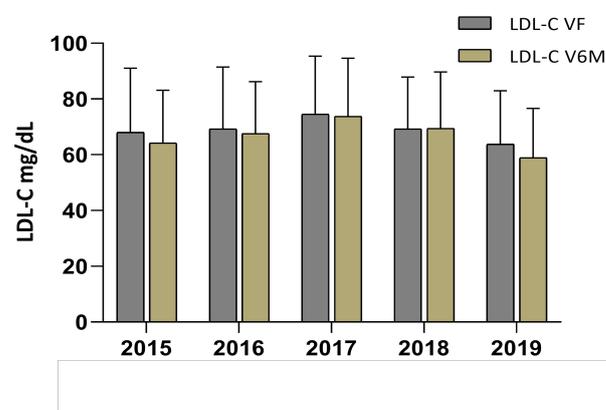
### **Comparativa entre dos cohortes temporales pre y post-publicación de la guía europea de manejo de dislipidemia**

En la **Tabla suplementaria A3** se resumen las características basales de las dos cohortes del estudio.

Los parámetros lipídicos registrados en la VEI mostraron que los valores son ligeramente más altos en la Cohor-



**Figura 1:** Evolución de LDL-C mujer en el PRC.



**Figura 2:** Evolución de LDL-C hombre en el PRC.

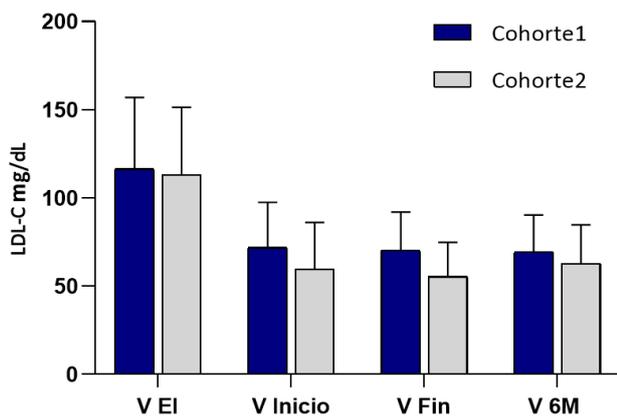
te 1, con excepción de los triglicéridos, que presentan valores superiores en los pacientes de la Cohorte 2 ( $163,4 \pm 121,2$  mg/dL) respecto a la Cohorte 1 ( $155,4 \pm 94,4$  mg/dL), pero la diferencia no alcanza la significación estadística ( $p = 0,664$ ).

En la Cohorte 1, el nivel basal de LDL-C al inicio del PRC fue de  $71,9$  mg/dl ( $\pm 25,7$ ) frente a  $59,5$  mg/dl ( $\pm 26,6$ ) en la Cohorte 2. Al finalizar el programa en la Cohorte 1 el nivel fue de  $70,5$  mg/dl ( $\pm 21,5$ ), frente a  $55,4$  mg/dl ( $\pm 19,5$ ) en la Cohorte 2. En la V6M del programa, los niveles de LDL-C eran de  $69,5$  mg/dl ( $\pm 20,9$ ) frente a  $62,8$  mg/dl ( $\pm 22,0$ ) en la Cohorte 2.

Edad	LDL-C Visita Evento Índice			LDL-C Visita Inicio			LDL-C Visita Final		
	Mujeres	Hombres	p=	Mujeres	Hombres	p=	Mujeres	Hombres	p=
<45 años	126.5±59.2	128.9±40.4	0.947	53.7±15.8	69.6±26.8	0.056	52.1±15.5	67.7±27.6	0.101
45-55 años	141.4±53.1	121.1±36.2	<b>0.003</b>	75.8±29.2	67.2±25.3	<b>0.043</b>	72.5±24.8	63.6±18.7	<b>0.012</b>
>55 años	121.1±36.2	110.1±37.5	<b>0.002</b>	72.7±27.1	68.9±26.4	0.103	71.1±22.9	67.1±21.6	<b>0.049</b>

**Tabla 2:** Influencia del sexo y LDL-C con la menopausia en la mujer.

A continuación, en la [Figura 3](#) se muestra la evolución del LDL-C en las dos cohortes de la población durante el PRC.



**Figura 3:** Evolución de LDL-C en un PRC en dos cohortes del estudio según los cambios en las guías.

### Cumplimiento con las directrices vigentes

Durante el periodo de 2015 a 2020, se realizó un análisis de los resultados de la población por años teniendo en cuenta diferentes criterios para los niveles de LDL-C en dos momentos del estudio: al final del programa y a los 6 meses.

En 2015, se observó que el 61.76% de los pacientes cumplía con el criterio de LDL-C final menor o igual a 70 mg/dL. Por otro lado, el 25.49% de los pacientes tenía un LDL-C final menor o igual a 55 mg/dL.

Para el año 2016, se encontró que el 58.73% de los pacientes cumplía con el criterio de LDL-C final menor igual a 70 mg/dL. En cuanto al criterio de LDL-C final menor o igual a 55 mg/dL, lo cumplía el 23.28% de los pacientes.

En 2019, se observó un aumento en el cumplimiento de los criterios establecidos. El 71.35% de los pacientes cumplía con el criterio de LDL-C final menor o igual a 70 mg/dL, y el 79.41% cumplía con el criterio de LDL-C a los 6 meses menor o igual a 70 mg/dL. En cuanto al criterio de LDL-C final menor o igual a 55 mg/dL, lo cumplía el 41.74% de los pacientes, y a los 6 meses lo cumplía el 45.09%.

En el año 2020, se registraron los mejores resultados. El 85.6% de los pacientes cumplía con el criterio de LDL-C final menor o igual a 70 mg/dL. Además, el criterio de LDL-C final menor o igual a 55 mg/dL fue alcanzado por el 60.1% de los pacientes en ese mismo periodo.

Estos datos indican una tendencia positiva en la mejora de los niveles de LDL-C a lo largo de los años.

### Evolución del Tratamiento Farmacológico Hipolipemiante Durante el Programa de Rehabilitación Cardíaca

La utilización de estatinas de alta potencia se mantuvo a lo largo de los años estudiados, oscilando entre el 80% y el 90% al inicio del PRC ([Figura 4](#)). En 2016, se observó un descenso significativo ( $p < 0,001$ ) en la administración de Atorvastatina 80mg, cayendo hasta un 68%, mientras que el uso de Atorvastatina 40mg experimentó un aumento hasta un 16%. Paralelamente, la prescripción de ezetimiba mostró un crecimiento notable a lo largo del tiempo, pasando del 6% en 2015 al 36% en 2019 y alcanzando un máximo del 79% en 2020 ( $p < 0,01$  en comparación con el periodo 2015-2019). También se constató un aumento en la prescripción de Rosuvastatina 20mg, que en 2020 representaba el 11% de los tratamientos hipolipemiantes del PRC.

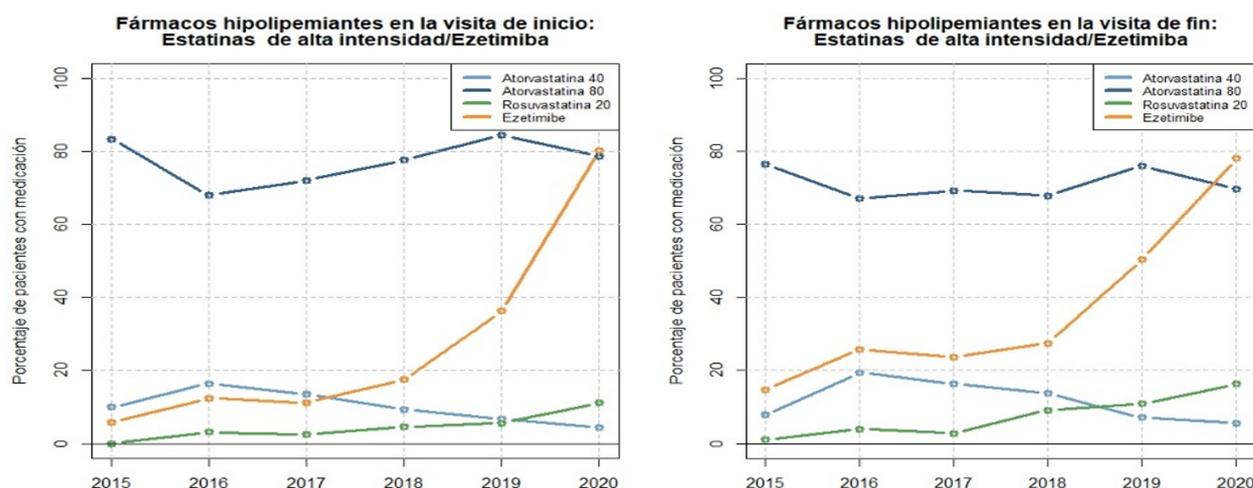
La introducción de los inhibidores de la PCSK9 en el tratamiento hipolipemiante se observó a partir de 2018, aunque con porcentajes de uso muy bajos.

### DISCUSIÓN

En este estudio se presenta una detallada caracterización clínica y epidemiológica de 1379 pacientes que participaron en un PRC, evaluando el efecto del programa en el control de lípidos y consecución del objetivo de LDL-C por sexos y analizando posibles diferencias temporales tras el cambio en las guías de dislipidemia (2019). Se trata de uno de los mayores estudios prospectivos realizados en España en el ámbito de la RC. El estudio ofrece importante información sobre el perfil de riesgo de los pacientes que sufren el evento índice, además de información sobre la adherencia a las guías actuales de prevención cardiovascular y calidad del programa. Esta información generada podría ser de gran utilidad para mejorar la eficiencia de los PRC nuevos o existentes.

Como en estudios previos, observamos que la mayoría de los pacientes que ingresan en el PRC son hombres. La tasa de participación de las mujeres es muy baja tanto en nuestro estudio como en otros estudios realizados en España y en Europa.<sup>6,7</sup> Entre los potenciales motivos, la falta de tiempo, imposibilidad de desplazarse al centro para realizar el PRC, el cuidado de la familia o la falta de acceso a la información.

En nuestro estudio, la edad media de los pacientes fue de 61 años, resultando ser ligeramente mayor que la registrada en otros estudios sobre PRC.<sup>6,8,9</sup> La edad media de los



**Figura 4:** Evolución del tratamiento farmacológico hipolipemiante durante el programa de rehabilitación cardíaca.

pacientes incluidos en el registro Europeo de Rehabilitación cardíaca (EuroCaReD) fue de 58 años, variando entre los 58 años en Alemania a los 65 en Grecia. La media de edad en un estudio previo realizado en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón con 508 individuos fue de 61 años y en otro estudio previo realizado en la Unidad de Rehabilitación cardíaca del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia) fue de 58 años. Estas diferencias en la edad podrían deberse, entre otras razones, a los diferentes criterios de elegibilidad de los pacientes en los PRC. Se sabe que, con el paso del tiempo, los PRC se han adaptado a los cambios demográficos de los pacientes, incluyendo pacientes de avanzada edad y con mayor número de comorbilidades.<sup>10,11</sup> La evidencia existente ha demostrado que estos pacientes pueden beneficiarse igualmente de los PRC.<sup>12</sup>

El porcentaje mayor de IAMCEST<sup>13</sup> a menor edad se ajusta perfectamente a la fisiopatología de la enfermedad coronaria. Además, la presencia de angina en mujeres en un porcentaje más elevado que en los hombres a partir de los 55 años y aún mayor a partir de los 65 años coincide con las evidencias científicas que relacionan tras la menopausia, los cambios perjudiciales con la reducción de señalización de receptores estrogénicos, el envejecimiento de la pared vascular y la aterosclerosis.<sup>14,15</sup>

En cuanto a los factores de riesgo en los participantes de nuestro PRC se observó una tendencia similar a la de otros estudios sobre RC. La mayoría presentaban obesidad y un historial de lipidemia, hipertensión y tabaquismo.<sup>16,17</sup> Sin embargo, la prevalencia de diabetes y tabaquismo fue superior a la reportada en alguno de estos estudios. Por ejemplo, el porcentaje de los pacientes fumadores fue del 37,4%, en comparación con el 8% en el estudio de Vermont. Por el contrario, observamos que el porcentaje de obesidad en nuestra muestra fue inferior a la media registrada en los pacientes del registro EuroCaReD, que ya apuntaba a estas diferencias, aunque incluyó únicamente 38 pacientes de España. Estas discrepancias se observan también en EURO ASPIRE IV que mostró que el 58,2% de los pacientes con enferme-

dad coronaria eran obesos, el 42,7% tenía HTA, el 80,5% tenía LDL-C 70mg/dL y el 26,8% reportó tener diabetes. Estas desigualdades pueden deberse a las diferencias en los sistemas de atención médica entre los países, las variaciones culturales y a las políticas relacionadas con la prevención de los factores de riesgo. En nuestro caso, es muy notorio que el porcentaje de los fumadores ascendió al 72,6% entre el grupo de 45-55 años. Además, los resultados del estudio Euroaspire V encontraron una mayor prevalencia de fumadores entre los pacientes menores de 50 años.

Uno de los objetivos terapéuticos de los PRC es reducir los niveles de LDL-C, ya que este juega un papel relevante en la fisiopatología de la aterosclerosis. Por tanto, un control riguroso del LDL-C, así como la gestión adecuada de otros factores de riesgo cardiovascular, pueden contribuir a reducir el tamaño y la composición de la placa aterosclerótica y prevenir posibles eventos cardiovasculares futuros.<sup>11</sup>

En nuestro estudio, se encontraron valores medios basales de CT de 185.8 mg/dL, LDL-C de 115 mg/dL y TG de 157.1 mg/dL superiores a los descritos en otros estudios. Por ejemplo, en el ensayo aleatorizado MxM que incluyó a 497 pacientes diagnosticados con SCA que participaron en un PRC de ocho unidades de RC en España, se observaron valores más bajos en CT, LDL-C, y TG, mientras que los valores séricos de HDL-C fueron similares en ambos estudios. Estos resultados también coinciden con los encontrados en el ensayo clínico Fourier-Ole donde se observó una mediana de 92 mg/dL para los valores del LDL-C<sup>18</sup>. Otro estudio con 80 pacientes incluidos en un PRC, realizado en Egipto, se encontraron valores séricos de LDL-C de 113.10 mg/dL y valores de HDL-C de 36.55 mg/dL, similares a los de nuestro estudio. Sin embargo, nuestros resultados indicaron valores de TG más elevados.<sup>19</sup>

La cohorte de mujeres que participó en el PRC presentó valores medios más altos en todos los parámetros del perfil lipídico, excepto en los TG, donde se encontraron valores más bajos. Esta tendencia también se ha observado en otros

estudios, como el realizado en 200 pacientes con diagnóstico de CI, que presentó en las mujeres valores más elevados en parámetros lipídicos como el CT (163.6 mg/dL mujeres vs 147.0 mg/dL hombres), LDL-C (82.1 mg/dL mujeres vs 76.3 mg/dL hombres) y HDL-C, mientras que valores medios en TG fueron más bajos en las mujeres (132.9 mg/dL vs 144.4 mg/dL hombres).<sup>20</sup> Estos resultados se podría relacionar con la cambios hormonales a lo largo del ciclo vital de la mujer, el aumento de los niveles de LDL en mujeres a partir de los 45 años parece estar estrechamente relacionado con la disminución de los niveles de estrógenos durante la menopausia, lo que refleja una pérdida del efecto protector hormonal, con niveles más elevados antes y después del tratamiento hipolipemiente y caracterizado por un aumento del colesterol total, del LDL-C y con un descenso del HDL-C.<sup>21</sup> Sin embargo, en un estudio prospectivo realizado en Egipto que incluyó a 30 hombres y 30 mujeres que participaron en un programa de RC con cardiopatía isquémica estable, no mostraron diferencias entre ambos géneros. Los resultados medios obtenidos del perfil lipídico de las mujeres en este estudio fueron mas bajos que en nuestro estudio, con excepción del colesterol HDL (41.57mg/dL) que fue mas elevado y puede deberse a que eran mujeres mas jovenes.<sup>22</sup>

Los resultados de nuestro estudio muestran que el PRC contribuyó a reducir significativamente en ambos sexos los niveles séricos de LDL-C, CT y aumentar los niveles séricos de HDL-C en ambos sexos. En cuanto a los TG, se observó un descenso significativo solo en los hombres. Del mismo modo que respecto a los niveles basales, los resultados de las mujeres son peores que los obtenidos en los hombres, datos que concuerdan con otros estudio.<sup>23,24</sup> Se objetivó que con la actualización de las guías para el tratamiento de las dislipemias de las Sociedades Europeas de Cardiología y de Aterosclerosis (ESC/EAS) en el 2019 mejoraron sustancialmente los resultados en el perfil lipídico de los participantes en el PRC.<sup>25</sup>

Cabe resaltar que, aunque el perfil lipídico mejoró con la implementación de la guía del 2019, no se alcanzó el nuevo objetivo fijado en esta actualización de la guía para la consecución del LDL-C. Este objetivo se logró en el último año en un 60,1 % de los participantes en el programa. Estos resultados están en consonancia con otros estudios, siendo el control lipídico incluso mejor al observado en estos estudios. En el estudio Euroaspire V se logró el objetivo del LDL-C <70mg/dL en un 29 % de los pacientes. Da Vinci et al<sup>26</sup>, que también evaluaron el grado de control de LDL-C según el cambio de las recomendaciones de las guías, observaron que el objetivo se logró en un 54 % de los casos antes de la actualización de la guía ESC/EAS 2016 y en un 33 % después de la publicación de la guía ESC/EAS2019 (análisis post-hoc), con resultados similares a nuestro estudio en la visita fin del PRC. La mayoría de los estudios que evalúan la consecución de LDL-C han mostrado que entre el 80 % y 90 % de los participantes reciben tratamientos con estatinas, tal y como se confirmó en el estudio EuroaspireV. Sin embargo solo el 50 % de ellos recibieron un tratamiento con estatinas de alta intensidad, cifra que difiere con los resultados de nuestro estudio donde a más del 90 % de los participantes en la visita

de inicio del PRC ya se les había tratado con estatinas de alta intensidad.

Uno de los argumentos contra las estatinas es su hipotética alta tasa de complicaciones, como la elevación de transaminasas y mialgias. Tras nuestro PRC las estatinas de alta intensidad se retiraron en un 2.5 % de los pacientes al final del PRC. La elevación de transaminasas en el 2 % de los pacientes fue similar a otros estudios y además está documentado que una elevación de las enzimas hepáticas tres veces superior a los límites normales puede ser causada tanto por estatinas como por placebo.<sup>27</sup> Sin embargo, el porcentaje de pacientes que experimentaron dolores musculares asociado al uso de estatinas fue muy bajo (1 %) , frente al 25 % postulado por la ESC. Estudios como el SAMSON sugieren que estos síntomas podrían no ser verdaderas mialgias, ya que también se encuentran en pacientes tratados con placebo,<sup>28</sup> lo que sugiere que la percepción del paciente sobre el tratamiento podría influir en la aparición de los efectos secundarios.

La optimización del tratamiento hipolipemiente y la adherencia del paciente al tratamiento durante los PRC ha sido bien documentado y es fundamental para la consecución del objetivo LDL-C que marcan las guías de dislipemia.<sup>29</sup> Dado que el objetivo no se alcanza en un porcentaje de pacientes, es importante considerar nuevas opciones terapéuticas para mejorar su control.<sup>29</sup> El uso de iPCSK9, que en nuestro estudio fue limitado, podría contribuir a mejorar estos resultados como mostró el estudio HUYGENS. En este contexto las nuevas moléculas hipolipemiantes comercializadas abren una oportunidad de mejora en la reducción de los niveles de LDL colesterol.<sup>18,30,31</sup>

El estudio presenta fortalezas y limitaciones. Una fortaleza es la cohorte contemporánea y prospectiva de pacientes controlados en un PRC, incluyendo a todos los pacientes consecutivos, lo que reduce el riesgo de sesgo de selección común en otros registros. Entre las limitaciones, nuestro PRC está basado en el ejercicio físico supervisado y es probable que en algún estudio la RC no se limitó a tipos específicos como el entrenamiento físico. Además, se obtuvieron datos del cómputo general de cada fármaco de manera individual en vez del tratamiento particular de cada paciente. También habría sido de interés evaluar a los pacientes a los 2-3 años para verificar la adherencia a largo plazo tras el PRC, ya que se desconoce si estos resultados se mantienen a largo plazo.

## CONCLUSIONES

En resumen, los resultados muestran que el PRC contribuye a reducir significativamente y de una forma mantenida los niveles séricos de LDL-C, CT y aumentar los niveles de HDL-C en ambos sexos, aunque en menor medida en mujeres. Los datos demuestran que tras la actualización de las guías de tratamiento de lipidemias se observó un aumento en el uso combinado de estatinas de alta intensidad con Ezetimiba, clínicamente muy bien tolerado y que mejoraron los resultados en el perfil lipídico de los participantes en el PRC. Sin embargo, debido a que los objetivos actuales son

más exigentes, la consecución de los objetivos de LDL-C es mejorable, lo que sugiere una nueva evaluación de terapias farmacológicas hipolipemiantes en los PRC. Asimismo, los resultados destacan la necesidad de potenciar las políticas y estrategias dirigidas a la cesación de tabaco y diagnóstico precoz de diabetes.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido fuentes de financiamiento públicas, comerciales, o de instituciones sin fines de lucro.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran respetar los principios éticos de investigación y estar libre de cualquier conflicto de intereses.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El trabajo descrito se llevó a cabo de conformidad con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). Los participantes firmaron el consentimiento informado del programa de rehabilitación cardíaca.

## REFERENCIAS

- [1] Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):12–85.
- [2] Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. Vol. 19, *Nature Reviews Cardiology*. Nat Rev Cardiol; 2022. p. 133–43.
- [3] Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 42, *European Heart Journal*. Bryan Williams; 2021. p. 3227–337.
- [4] Wittlinger T, Schwaab B, Völler H, Bongarth C, Heinze V, Eckrich K, et al. Efficacy of lipid-lowering therapy during cardiac rehabilitation in patients with diabetes mellitus and coronary heart disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021 Sep 1;8(9).
- [5] Rauch B, Riemer T, Schwaab B, Schneider S, Diller F, Gohlke H, et al. Short-term comprehensive cardiac rehabilitation after AMI is associated with reduced 1-year mortality: Results from the OMEGA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(9):1060–9.
- [6] Pujalte MF, Richart-Martínez M, Perpiñá-Galvañ J. Analysis of the status of cardiac rehabilitation in Spain: an exploratory systematic review. *An Sist Sanit Navar*. 2022 Jan 1;45(1).
- [7] Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:58–67.
- [8] Castro-Conde A, Abeytua M, Arrarte Esteban VI, Caravaca Pérez P, Dalmau González-Gallarza R, Garza Benito F, et al. Feasibility and results of an intensive cardiac rehabilitation program. Insights from the MxM (Más por Menos) randomized trial. *Rev Esp Cardiol*. 2021 Jun 1;74(6):518–25.
- [9] Vynckier P, Ferrannini G, Ryden L, Jankowski P, De Backer T, Gevaert S, et al. Gender gap in risk factor control of coronary patients far from closing: results from the European Society of Cardiology EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Jan 1;29(2):344–51.
- [10] Kamiya K, Sato Y, Takahashi T, Tsuchihashi-Makaya M, Kotooka N, Ikegame T, et al. Multidisciplinary Cardiac Rehabilitation and Long-Term Prognosis in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2020 Oct 1;13(10):E006798.
- [11] Gaalema DE, Savage PD, Leadholm K, Rengo J, Naud S, Priest JS, et al. Clinical and Demographic Trends in Cardiac Rehabilitation: 1996-2015. Vol. 39, *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. J Cardiopulm Rehabil Prev; 2019. p. 266–73.
- [12] Maroto Montero JM, Ramírez RA, Morales Durán MD, de Pablo Zarzosa C, Abreira V. Rehabilitación cardíaca en pacientes con il. Maroto Montero JM, Ramírez RA, Morales Durán MD, de Pablo Zarzosa C, Abreira V. Rehabilitación cardíaca en pacientes con infarto de miocardio. Resultados tras 10 años de seguimiento. *Rev Española Cardiol [Inter. Rev Esp Cardiol]*. 2005 Oct 1;58(10):1181–7.
- [13] Wu G, Hu Y, Ding K, Li X, Li J, Shang Z. The Effect of Cardiac Rehabilitation on Lipid Levels in Patients with Coronary Heart Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 17, *Global Heart*. 2022. p. 83.
- [14] Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. *Heart*. 2019 Nov 1;105(21):1656–60.
- [15] Mulvagh SL, Mullen KA, Nerenberg KA, Kirkham AA, Green CR, Dhukai AR, et al. The Canadian Women's Heart Health Alliance Atlas on the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiovascular Disease in Women - Chapter 4: Sex- and Gender-Unique Disparities: CVD Across the Lifespan of a Woman. *CJC Open*. 2021 Feb 1;4(2):115–32.
- [16] Bestehorn K, Jannowitz C, Horack M, Karmann B, Halle M, Völler H. Current state of cardiac rehabilitation in Germany: Patient characteristics, risk factor management and control status, by education level. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7(1):639–47.
- [17] Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequier Á, Cosín-Sales J, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Rev Esp Cardiol*. 2020 Feb 1;73(2):161–7.
- [18] O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2022;146(15):1109–19.
- [19] Mohammed HG, Shabana AM. Effect of cardiac rehabilitation on cardiovascular risk factors in chronic heart failure patients. *Egypt Heart J*. 2018 Jun 1;70(2):77–82.
- [20] Ángel M, Alarcón M, Mas MT, Morales-Gabardino A, Buitrago-Ramírez F. Prevalencia y grado de control de los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica adscritos a un centro de salud urbano. *Rev Esp Salud Pública*. 2021; Vol. 95: 16 de febrero e1-6.
- [21] Sharma J, McAlister J, Aggarwal NR, Wei J, Mehta PK, Quesada O, et al. Evaluation and management of blood lipids through a woman's life cycle. *Am J Prev Cardiol*. 2022 Jun;10:100333.

- [22] El Missiri AM, Awadalla HM, Almoudi MM. Gender differences among ischemic heart disease patients enrolled in a cardiac rehabilitation program. *Egypt Heart J* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Apr 20];72(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232591/>
- [23] Mulvagh SL, Mullen KA, Nerenberg KA, Kirkham AA, Green CR, Dhukai AR, et al. The Canadian Women's Heart Health Alliance Atlas on the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiovascular Disease in Women - Chapter 4: Sex- and Gender-Unique Disparities: CVD Across the Lifespan of a Woman. *CJC Open*. 2021 Feb 1;4(2):115–32.
- [24] Garcia M, Mulvagh SL, Merz CNB, Buring JE, Manson JAE. Cardiovascular disease in women: Clinical perspectives. Vol. 118, *Circulation Research*. Lippincott Williams Wilkins Hagerstown, MD; 2016. p. 1273–93.
- [25] Comments on the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 May 1;73(5):348–53.
- [26] Ray KK, Molemans B, Marieke Schoonen W, Giovias P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: The DAVINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Nov 1;28(11):1279–89.
- [27] Whayne TF. Problems and possible solutions for therapy with statins. Vol. 22, *International Journal of Angiology*. *Int J Angiol*; 2013. p. 75–82.
- [28] Howard JP, Wood FA, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. Side Effect Patterns in a Crossover Trial of Statin, Placebo, and No Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Sep 21;78(12):1210–22.
- [29] Velasco JA, Cosín J, Maroto JM, Muñiz J, Casasnovas JA, Plaza I, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*.
- [30] Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):109–19.
- [31] Goldberg AC, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Leiter LA, Hanselman JC, et al. Evaluation of the efficacy and safety of bempedoic acid in women and men: Pooled analyses from phase 3 trials. *Atherosclerosis*. 2023 Nov;384:117192. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117192.