

COMENTARIO EDITORIAL

Mucho más que un programa de rehabilitación cardíaca: lecciones transversales de un ensayo clínico



Xavier Rossello

Xavier Rossello^{a,b,c}, Onofre Caldés^{a,b}, Vicente Peral^{a,b}

La rehabilitación cardíaca basada en un programa de Yoga ha sido elegantemente evaluada por el Dr Prabhakaran y colaboradores en este artículo publicado en el *Journal of The American College of Cardiology* (JACC) (1). En este ensayo clínico aleatorizado (1), impecablemente diseñado (2), se ha estudiado el efecto que tiene un programa de rehabilitación cardíaca basado en la aplicación sistemática de sesiones de Yoga (grupo intervención) en comparación con un programa estándar de consejo cardiovascular (grupo control), en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio reciente. El efecto se ha medido en términos de eventos cardiovasculares mayores (mortalidad de cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal u hospitalización por emergencia cardiovascular), así como en calidad de vida relacionada con la salud autopercibida mediante el cuestionario *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D). El ensayo fue llevado a cabo en 24 centros de un único país (India) y reclutó un total de 3,959 pacientes (casi 2,000 pacientes por brazo) con un seguimiento medio de 22 meses. El estudio no mostró diferencias en eventos cardiovasculares mayores (7.4% vs 6.7%), si bien presentó una ligera mejoría en el estado de salud autopercibido por los propios pacientes a las 12 semanas. Más allá de la evaluación objetiva de los resultados de este ensayo, el estudio pone de manifiesto varios puntos de interés: (1) la imperiosa necesidad de programas de rehabilitación cardíaca en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio; (2) la utilidad del Yoga para tales fines; (3) la dificultad de demostrar un impacto clínico sobre eventos cardiovasculares clásicos y el imparable uso de *outcomes* de calidad de vida, así como los nuevos dilemas que plantean; y (4) la letra pequeña que siempre subyace en la metodología de un ensayo clínico y las implicaciones que tiene el hecho de hacer modificaciones en el protocolo cuando el ensayo clínico ya está en marcha.

EL CONTEXTO: LA REHABILITACIÓN CARDIACA DESPUÉS DE UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

La rehabilitación cardíaca post-infarto agudo de miocardio tiene indicación de clase I de acuerdo a las guías de práctica clínica de la *European Society of Cardiology*, así como según el *American Heart College y American College of Cardiology* (3, 4). También forma parte de uno de los 20 indicadores de calidad asistencial de todo paciente con infarto agudo de miocardio, de acuerdo a la *Acute Cardiovascular Care Association* (5, 6). La rehabilitación cardíaca es una intervención compleja que va mucho más allá del entrenamiento físico e implica soporte psicosocial, técnicas para manejar el estrés y para mejorar la adherencia al tratamiento de prevención secundaria. A pesar de que los programas de rehabilitación cardíaca han demostrado mejorar la calidad de vida y la morbilidad cardiovascular, su implantación es subóptima y muy variable a nivel mundial (7). Sin ir más lejos, en los registros *EUROpean Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) study IV y V*, menos del 50% de los pacientes coronarios elegibles participaron en un programa de rehabilitación cardíaca (43% y 34% respectivamente) (7). El *European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey (ECRIS)* de 2010 también mostró que menos de la mitad de los pacientes elegibles en 28 países europeos participaban en programas de rehabilitación cardíaca, con un alto índice de heterogeneidad: menos del 3% en España hasta el 90% en Lituania, con solo 3 países de 28 superando el 50% (8). Las barreras a la implementación de dichos programas son objeto de debate y se pueden dividir entre aquellas relacionadas con el paciente, el médico tratante o el sistema de salud (7). En cualquier caso, este estudio pone de manifiesto la necesidad de dichos programas en un contexto en el que las intervenciones sobre estilos de vida están ganando

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Son Espases, Palma, España; ^b Grupo de investigación de Fisiopatología y Terapéutica Cardiovascular, Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa), Palma, España; ^c Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

peso y ya se está incluso planteando si algunas de las medicaciones relacionadas con la prevención secundaria deberían tomarse de por vida, cuando los ensayos clínicos solo tiene seguimientos de eventos que raramente superan los 5 años y en realidad sólo han demostrado beneficio clínico durante esa ventana de seguimiento (9).

LA INTERVENCIÓN: YOGA-BASED CARDIAC REHABILITATION (YOGA-CARE) PROGRAM

El Yoga es una disciplina física y mental tradicional que promueve estilos de vida saludables y por tanto aborda de manera inherente los objetivos fundamentales de la rehabilitación cardíaca. A pesar de que ya había algo de evidencia proveniente de ensayos clínicos pequeños (1, 10), este es el primer ensayo que prueba a gran escala la eficacia de un programa de rehabilitación basado en Yoga. Si bien los autores presuponen un mecanismo fisiopatológico beneficioso basado en un programa estructurado de ejercicio, maximizando el soporte psicosocial y modificando estilos de vida, dichos mecanismos parecen cuanto menos remotos o indirectos a tenor de los resultados arrojados por el ensayo clínico (1).

EL OUTCOME: MORTALIDAD Y EVENTOS CARDIOVASCULARES VS CALIDAD DE VIDA

El efecto de la intervención de este ensayo se midió en términos de reducción de eventos cardiovasculares mayores (mortalidad de cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal u hospitalización por emergencia cardiovascular), tras un seguimiento de 12 meses, así como en términos de mejoría de calidad de vida, estudiada mediante una escala analógica visual de 0 a 100 que forma parte del EQ-5D y que se medía 12 semanas después del infarto.

Existe un consenso generalizado en que los beneficios obtenidos como consecuencia de las intervenciones médicas no deben valorarse teniendo en cuenta únicamente el tiempo de supervivencia sin eventos cardiovasculares, sino también la calidad de vida de los sujetos durante ese mismo tiempo, una vez superado el evento índice (en este caso, el infarto). Además, dada la dificultad de demostrar beneficios clínicos en términos de mortalidad y reducción de eventos cardiovasculares, el impacto de un tratamiento sobre la calidad de vida o sintomatología se está incorporando como un *outcome* relevante en estudios clínicos recientes (11, 12). La calidad de vida es un objetivo de salud que está adquiriendo cada vez mayor importancia y ha comenzado a utilizarse como medida de resultados mediante cuestionarios como el SF-36 (Short Form-36) (13) o el propio EQ-5D (14, 15). Sin embargo, con la incorporación de estos nuevos *outcomes*, surgen nuevas dudas: ¿es clínicamente relevante un

cremento estadísticamente significativo de 1.5 puntos en una escala de 0 a 100? (1) Resulta francamente dudoso. Los autores proponen un punto de corte en >60 (como indicador de buena salud) y ≤60 (como indicador de salud pobre), si bien al dicotomizar la variable resultado se pierde gran parte de las propiedades que provee una escala ordinal, y que permite ordenar en más de dos categorías un estado de salud. Es necesario un mayor conocimiento sobre este tipo de instrumentos que miden la calidad de vida para poder valorar cuando el efecto de un tratamiento es clínicamente relevante y cuando no lo es, más allá de cuando una *p* baja del umbral de 0.05.

LA METODOLOGÍA: ¿SON ADECUADOS LOS CAMBIOS EN ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA?

Según los cálculos preliminares de tamaño muestral del Dr Prabhakaran y colaboradores (1), 3,102 pacientes era suficientes para detectar una reducción de eventos del 20% tras la aplicación del programa de rehabilitación basado en sesiones de Yoga. Dada el bajo porcentaje de eventos registrados a mitad de ensayo clínico, se decidió añadir un *outcome* más (hospitalización por emergencia cardiovascular) al compuesto que previamente estaba establecido (mortalidad de cualquier causa, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal). Finalmente, tras evaluar los resultados preliminares, el *Data Safety Monitoring Committee* decidió suspender la inclusión de pacientes y cerrar el estudio. Estos giros argumentales resaltan algunas cuestiones: ¿es realista asumir una reducción de eventos cardiovasculares del 20% en el contexto actual? Seguramente, no lo es. Hoy en día los infartos son reperfundidos en tiempos récord, son monitorizados en todo momento, reciben una doble antiagregación más potente y además, reciben una prevención secundaria más optimizada, si cabe (16, 17). Demostrar una mejoría en eventos clínicos en pacientes infartados es muy exigente desde el punto de vista estadístico y del cálculo del tamaño muestral, y parece improbable que una intervención no farmacológica de 12 semanas pudiera tener tal efecto biológico. Por otro lado, ¿es razonable hacer cambios sustanciales en el protocolo de ensayos clínicos que están en marcha? La experiencia previa obliga a tomar una posición flexible. En algunos ensayos eso se demostró como algo sensato. Por ejemplo, en el exitoso ensayo clínico *Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Nephrilysin Inhibitor] with ACEI [Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial* (PARADIGM-HF), se realizó una modificación en el reclutamiento de pacientes, que inicialmente necesitaban una fracción de eyección menor o igual al 40%, cambiándose a mitad de estudio por una menor o igual al

35% (18). Quizás, sin hacer más restrictiva la población elegible, no se hubiera puesto de manifiesto de una manera tan vigorosa el efecto beneficioso del LCZ696. En el mismo sentido, en el ensayo clínico *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial (REDUCE-IT)*, se añadió como *outcome* co-primario la mortalidad cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca al ya predefinido como primario de eventos cardiovasculares mayores (19), resultando el añadido como significativo y el predefinido como no significativo. Sin este cambio, la intervención testada en un ensayo clínico de millones de dólares de coste y que involucró más de 8,000 pacientes, hubiera podido ser interpretada como fútil, cuando en realidad presentaba un beneficio en un *outcome* clínicamente relevante. Sin embargo, a pesar de estas exitosas experiencias, los cambios de protocolo en lo que se refiere a *outcomes* no siempre son positivos. En el caso del artículo que estamos editorializando, el hecho de añadir hospitalización por emergencia cardiovascular fue seguramente un desacierto. En primer lugar, era altamente improbable que esa modificación fuera a cambiar el resultado, ya que cuesta elucidar un mecanismo fisiopatológico por el que las sesiones de Yoga pudieran reducir las hospitalizaciones por emergencias cardiovasculares. En segundo lugar, no se recomienda que las intervenciones que son clínicamente dirigidas (en inglés *clinically driven interventions*) formen parte de *outcomes* compuestos primarios, en los que

eventos que no requieren de la intervención médica, son más objetivables y representan por norma una mayor severidad (mortalidad de cualquier causa, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal, en este caso). Añadir intervenciones clínicamente dirigidas acostumbra a diluir más el *outcome* (20), como también lo hace ir sumando *outcomes* cada vez más “blandos”.

CONCLUSIONES

El ensayo clínico publicado por el Dr Prabhakaran y colaboradores en JACC (1), nos ha demostrado que un programa de rehabilitación basado en Yoga no tiene un impacto significativo sobre un *outcome* combinado de mortalidad y eventos cardiovasculares, sin embargo sí parece tener un efecto beneficioso en términos de mejora de calidad de vida (o estado de salud autopercebido). Además, nos ha permitido recalcar la precaria situación de los programas de rehabilitación cardíaca y la imperiosa necesidad de su implantación a gran escala. También nos ha enseñado la pujante relevancia del uso de *outcomes* de calidad de vida, así como la dificultad ante la que nos encontramos cuando queremos elucidar en qué punto un cambio en el estado de salud autopercebido en clínicamente relevante. Finalmente, este estudio nos ha permitido profundizar en las implicaciones que tiene el hecho de hacer modificaciones en el protocolo cuando el ensayo clínico ya está en marcha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prabhakaran D, Chandrasekaran AM, Singh K, et al. Yoga-Based Cardiac Rehabilitation After Acute Myocardial Infarction: A Randomized Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75:1551-1561.
2. Chandrasekaran AM, Kinra S, Ajay VS, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of a Yoga-based Cardiac Rehabilitation (Yoga-CaRe) program following acute myocardial infarction: Study rationale and design of a multi-center randomized controlled trial. *Int. J. Cardiol.* 2019;280:14-18.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2017;39:119-177.
4. Thomas RJ, Balady G, Banka G, et al. 2018 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Cardiac Rehabilitation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71:1814-1837.
5. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, et al. Quality indicators for acute myocardial infarction: A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc Care* 2017;10:34-59.
6. Rossello X, Medina J, Pocock S, et al. Assessment of quality indicators for acute myocardial infarction management in 28 countries and use of composite quality indicators for benchmarking. *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care* 2020;204887262091185.
7. Abreu A, Frederix I, Dendale P, et al. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020;2047487320924912. doi: 10.1177/2047487320924912.
8. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, et al. Cardiac rehabilitation in Europe: Results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2010;17:410-418.
9. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:1273-1285.
10. Lavie CJ, Pack QR, Levine GN. Expanding Traditional Cardiac Rehabilitation in the 21st Century. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75:1562-1564.
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1995-2008.
12. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1609-1620.
13. Rossello X, Pujadas S, Serra A, et al. Assessment of Inducible Myocardial Ischemia, Quality of Life, and Functional Status After Successful Percutaneous Revascularization in Patients With Chronic Total Coronary Occlusion. *Am. J. Cardiol.* 2016;117:720-726.
14. Pocock SJ, Huo Y, Van de Werf F, et al. Predicting two-year mortality from discharge after acute coronary syndrome: An internationally-based risk score. *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care* 2017;204887261771963.
15. Schweikert B, Hunger M, Meisinger C, König H-H, Gapp O, Holle R. Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. *Eur. Heart J.* 2009;30:436-43.
16. Leong DP, McMurray JJV, Joseph PG, Yusuf S. From ACE Inhibitors/ARBs to ARNIs in Coronary Artery Disease and Heart Failure (Part 2/5). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74:683-698.
17. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:1273-1285.
18. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-nephrilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:993-1004.
19. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:11-22.
20. Pocock SJ, McMurray JJV, Collier TJ. Statistical Controversies in Reporting of Clinical Trials: Part 2 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:2648-62.