

Artículo original

Análisis de la relación dosis-respuesta de la actividad física recreativa con los eventos cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas: el estudio REGICOR

Albert Clará^{a,b,c,d}, Georgina Berenguer^d, Silvia Pérez-Fernández^{b,c}, Helmut Schröder^{b,e}, Rafel Ramos^{f,g,h},
María Grau^{b,e}, Irene R. Dégano^{b,c,i}, Alba Fernández-Sanlés^b, Jaume Marrugat^{b,c} y Roberto Elosua^{b,c,i,*}

^aServicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital del Mar, Barcelona, España

^bInstituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

^cCIBER Enfermedades Cardiovasculares, Barcelona, España

^dFacultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^eCIBER Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, España

^fInstituto Universitario de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Unidad de Apoyo a la Investigación de Girona, Girona, España

^gInstituto de Investigación Biomédica de Girona (IdIBGi), Girona, España

^hDepartamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Girona, Girona, España

ⁱDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Vic-Central de Cataluña, Vic, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 29 de noviembre de 2019

Aceptado el 20 de febrero de 2020

Palabras clave:

Actividad física

Mortalidad

Enfermedad cardiovascular

Relación dosis-respuesta

RESUMEN

Introducción y objetivos: La práctica de actividad física (AF) es un factor protector contra las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad. Sin embargo, el patrón de esta relación aún no está claro. El objetivo de este estudio es evaluar la relación de la AF recreativa con los eventos cardiovasculares y la mortalidad total en una población española.

Métodos: Cohorte prospectiva de 11.158 individuos de la población general. La AF recreativa se evaluó mediante un cuestionario validado y se identificaron los casos mortales y los eventos cardiovasculares en el seguimiento (mediana, 7,24 años). La asociación entre la AF recreativa y los eventos de interés se analizó mediante modelos aditivos generalizados multivariados.

Resultados: Se observó una relación no lineal entre la AF recreativa y la mortalidad total y los eventos cardiovasculares. La AF moderada-vigorosa se asoció con estos efectos beneficiosos, pero no la AF ligera. Se identificó un umbral en 400 MET-min/día; por debajo de este, cada aumento de 100 MET-min/día se asociaba con una reducción del riesgo de mortalidad total del 16% (HR = 0,84; IC95%, 0,77-0,91), del riesgo de mortalidad cardiovascular del 27% (HR = 0,73; IC95%, 0,61-0,87) y del de eventos cardiovasculares del 12% (HR = 0,88; IC95%, 0,79-0,99). Por encima de 400 MET-min/día no se observó un beneficio adicional.

Conclusiones: Existe una relación inversa y no lineal de la AF recreativa de intensidad moderada-vigorosa con la enfermedad cardiovascular y la mortalidad. Los beneficios ya se observan a bajos niveles de AF, con un beneficio máximo a niveles que corresponden a 3-5 veces las recomendaciones actuales.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Analysis of the dose-response relationship of leisure-time physical activity to cardiovascular disease and all-cause mortality: the REGICOR study

ABSTRACT

Introduction and objectives: Regular leisure-time physical activity (LTPA) has been consistently recognized as a protective factor for cardiovascular diseases (CVD) and all-cause mortality. However, the pattern of this relationship is still not clear. The aim of this study was to assess the relationship of LTPA with incident CVD and mortality in a Spanish population.

Methods: A prospective population-based cohort of 11 158 randomly selected inhabitants from the general population. LTPA was assessed by a validated questionnaire. Mortality and CVD outcomes were registered during the follow-up (median: 7.24 years). The association between LTPA and outcomes of interest (all-cause mortality and cardiovascular disease) was explored using a generalized additive model with penalized smoothing splines and multivariate Cox proportional hazard models.

Results: We observed a significant nonlinear association between LTPA and all-cause and CVD mortality, and fatal and nonfatal CVD. Moderate-vigorous intensity LTPA, but not light-intensity LTPA, were associated with beneficial effects. The smoothing splines identified a cutoff at 400 MET-min/d. Below this threshold, each increase of 100 MET-min/d in moderate-vigorous LTPA contributed with a 16% risk

Keywords:

Physical activity

Mortality

Cardiovascular disease

Dose-response relationship

* Autor para correspondencia: Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona, España.
Correo electrónico: relosua@imim.es (R. Elosua).

reduction in all-cause mortality (HR, 0.84; 95%CI, 0.77-0.91), a 27% risk reduction in CVD mortality (HR, 0.73; 95%CI, 0.61-0.87), and a 12% risk reduction in incident CVD (HR, 0.88; 95%CI, 0.79-0.99). No further benefits were observed beyond 400 MET-min/d.

Conclusions: Our results support a nonlinear inverse relationship between moderate-vigorous LTPA and CVD and mortality. Benefits of PA are already observed with low levels of activity, with a maximum benefit around 3 to 5 times the current recommendations.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

AF: actividad física
AFR: actividad física recreativa
ECV: enfermedad cardiovascular
MET: equivalentes metabólicos

INTRODUCCIÓN

Tras los estudios fundamentales de Morris et al.¹ y Paffenbarger et al.², se ha descrito de manera uniforme que la actividad física (AF) es un factor protector contra la enfermedad cardiovascular (ECV) y la mortalidad por cualquier causa³⁻⁸. Además, la AF se ha asociado con un menor riesgo de ECV tanto mortal como no mortal^{3,9}. Se ha calculado que la inactividad física causa un 6% de la carga derivada de la enfermedad coronaria, un 7% de la carga de la diabetes y un 9% de la carga de mortalidad prematura¹⁰. En consecuencia, la Organización Mundial de la Salud recomienda que los adultos realicen cada semana como mínimo 150 min de AF aeróbica de intensidad moderada o 75 min de AF aeróbica vigorosa o una combinación equivalente de AF moderada y vigorosa, lo cual corresponde a aproximadamente 600 MET-min/semana, es decir, 85 MET-min/día¹¹. Lamentablemente, no alcanzan estos niveles recomendados el 24,5% (11,6%-46,5%) de los adultos de Europa¹² y el 35% de los adultos de España¹³.

En el estudio de la relación entre la AF y la salud, se han definido varios dominios (ocupación, hogar, desplazamiento activo al trabajo y ocio) y dimensiones (tipo, frecuencia, duración e intensidad)¹⁴. La frecuencia, la duración y la intensidad de la práctica de AF dentro de cada dominio se utilizan para calcular la cantidad de AF realizada. La actividad física recreativa (AFR) es el dominio que muestra los más potentes efectos beneficiosos para la salud¹⁵. Además, la intensidad y la cantidad de AF podrían tener importancia para definir sus efectos en la salud. Un reciente metanálisis ha indicado que la relación entre la AFR y la mortalidad es lineal⁶, pero otros estudios han señalado que el efecto de la AFR en la mortalidad u otros desenlaces sigue una relación no lineal en forma de J invertida^{3,7-9}. El patrón de la relación dosis-respuesta y el papel que desempeña la intensidad de la AF son aspectos pertinentes que considerar, sobre todo para definir las recomendaciones adecuadas para la población general.

Tres estudios de cohorte prospectivos han analizado la relación entre la AFR y los resultados cardiovasculares o la mortalidad en España¹⁶⁻¹⁹, pero la relación dosis-respuesta teniendo en cuenta la intensidad de la AF tan solo se ha analizado de manera específica en la cohorte PREDIMED, que incluye a individuos adultos de edad avanzada con un riesgo vascular elevado¹⁹. El objetivo de este estudio es determinar la asociación dosis-respuesta lineal y no lineal de la AFR, teniendo en cuenta la intensidad de la AF, con la ECV y el riesgo de mortalidad por cualquier causa en una cohorte de base poblacional.

MÉTODOS

Diseño y población del estudio

El estudio REGICOR se basa en una cohorte prospectiva de base poblacional de Girona (≈ 700.000 habitantes) y tiene como objetivo el estudio de la carga de ECV y los factores poblacionales que la determinan. Las características del estudio se han detallado ya en una publicación previa²⁰. En resumen, se seleccionó aleatoriamente a personas del censo de población y los criterios de inclusión exigían que los participantes hubieran vivido en el área de referencia durante un mínimo de 6 meses, no tuvieran ninguna enfermedad en fase terminal y no estuvieran ingresados. Se contactó con los participantes seleccionados mediante una carta en la que se les informaba de los objetivos del estudio y de las pruebas que se realizarían en él. El reclutamiento tuvo lugar en 3 periodos de tiempo consecutivos: 1.748 participantes de 25 a 74 años de edad en 1995, 3.056 de 25 a 74 años en 2000 y 6.352 de 35 a 79 años en 2005. La tasa de participación fue superior al 70% y todos los participantes fueron objeto de seguimiento hasta diciembre de 2011. En el caso de que los participantes se seleccionaran aleatoriamente para más de 1 de las encuestas, se tuvieron en cuenta los datos del seguimiento más prolongado disponibles. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética local y todos los participantes firmaron un documento de consentimiento informado en el momento de la inclusión en el estudio.

Datos basales

Realizaron los exámenes enfermeras y entrevistadores con la capacitación adecuada, utilizando cuestionarios y métodos de medición estandarizados y validados, según se ha descrito en una publicación anterior²¹. El tabaquismo, el consumo de alcohol y el nivel de estudios fueron notificados por los propios participantes mediante cuestionarios estándares. Se consideró que había hipertensión si la había diagnosticado anteriormente un médico, si se recibía tratamiento para ella o si había valores de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg. Se indicó a los participantes que se mantuvieran en ayunas al menos las 10 h previas a la cita concertada en el centro de salud. Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas y se determinaron las concentraciones de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos y glucosa. Las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad se calcularon mediante la fórmula de Friedewald si el valor de triglicéridos era < 300 mg/dl. La presencia de diabetes se definió por la existencia de un diagnóstico previo, la toma de tratamiento para ella o unos valores de glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl. La presencia de una ECV previa fue notificada por los propios participantes.

Evaluación de la actividad física recreativa

Se preguntó a los participantes por la práctica de AF mediante el *Minnesota Leisure-time Physical Activity Questionnaire*²², validado

para la población adulta de España^{23,24}. Este cuestionario evalúa los dominios de ocio y desplazamiento activo al trabajo y las dimensiones de frecuencia, duración e intensidad. De manera resumida, de una lista de 64 actividades, los participantes señalan las que han realizado durante el año anterior a la visita y un entrevistador con la capacitación adecuada recoge la información relativa a la frecuencia con que se ha practicado y la duración de cada sesión. Se asigna a cada AFR una intensidad cuantificada mediante equivalentes metabólicos de la actividad (MET)^{22,25}.

Se calculó la AFR total (AFR-T), y se clasificó como AFR ligera si se requerían menos de 4 MET (p. ej., caminar a ritmo lento), AFR moderada si se requerían 4-5,5 MET (p. ej., caminar a un ritmo vivo) o AFR vigorosa si se requerían 6 MET o más (p. ej., jogging). Se calculó también la combinación de AFR moderada y AFR vigorosa. Se excluyó a cualquier participante que tuviera una AFR-T = 0 MET-min/semana.

Seguimiento

El seguimiento incluyó nuevas exploraciones físicas y contactos telefónicos cada 2 años. Con objeto de determinar cualquier evento cardiovascular o muerte que se hubiera producido, se examinaron también las historias clínicas, vinculadas con un registro de infartos de miocardio de base poblacional, y se realizaron verificaciones cruzadas de esas fuentes. Para identificar los eventos mortales que no hubieran sido registrados de otro modo, nuestros datos se vincularon con los del registro oficial de mortalidad.

Un comité de eventos los clasificó mediante criterios estandarizados. Se definieron 3 objetivos principales: a) mortalidad por cualquier causa; b) mortalidad por ECV (códigos de la CIE9 390-459 y 798 o códigos de la CIE10 I00-I99 en el registro de mortalidad), y c) mortalidad por ECV y eventos coronarios o cerebrovasculares no mortales (códigos de la CIE9 410-414 y 431-437 o códigos de la CIE10 I20-I25 y I69.1-I69.9 en las historias clínicas). En el caso de tuviera múltiples eventos de ECV un mismo participante, se tenía en cuenta el que se hubiera producido primero.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan en forma de frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se expresan con la media \pm desviación estándar o la mediana [intervalo intercuartílico] si no siguen una distribución normal.

Se elaboró un modelo del riesgo ajustado de ECV o mortalidad a lo largo del tiempo, en función de la cantidad de AFR, con base en un modelo aditivo generalizado con homogeneización (*smoothing*) de *splines* penalizada (función de *spline*, R Survival Package)²⁶. Esta función permite un máximo de 10 nudos puntuales para evaluar los componentes lineales y no lineales de la relación dosis-respuesta. Se excluyó de estos análisis a los participantes con una AFR > 2.000 MET-min/día debido a su bajo número. Cuando el componente no lineal no era significativo, la AFR se consideraba una variable continua en los modelos de riesgos proporcionales de Cox. Si no, se utilizaron métodos de remuestreo (*bootstrapping*) para definir el mejor o los mejores valores de corte en los que se observaba un cambio en la asociación dosis-respuesta lineal. Se llevaron a cabo 1.000 iteraciones para cada objetivo de interés y se calculó la mediana del valor de corte observado, que se tomó entonces como mejor valor de corte. Los análisis se estratificaron según el mejor valor de corte, y en el modelo de regresión de Cox se consideró la AFR una variable continua en cada uno de los estratos definidos.

Para cada criterio de valoración, se elaboraron 2 modelos, uno de los cuales incluía la edad, el sexo y la fase del estudio, mientras que en el otro se incluían, además, los factores tabaquismo, cHDL, cLDL, presión arterial sistólica, concentración de glucosa y los

tratamientos para la hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes. Se exploraron también las interacciones de la AFR con la edad y el sexo respecto a los objetivos de interés. La AF se incluyó mediante la AFR total, y según su intensidad, como AFR moderada-vigorosa y ligera. Para 2 de los criterios de valoración (mortalidad por ECV y mortalidad por ECV y enfermedad coronaria o cerebrovascular no mortal), se tuvieron en cuenta otras causas de mortalidad diferentes de la ECV como eventos competitivos en los análisis (riesgos en competencia).

Todas las pruebas estadísticas se basaron en la verificación de hipótesis bilateral y se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa R versión 3.4.2²⁷.

Estimación *post-hoc* de la potencia estadística

Una estimación de la potencia estadística del estudio indicó que era la suficiente para detectar como estadísticamente significativos los valores de *hazard ratio* (HR) < 0,80 y HR = 0,74 para la mortalidad por cualquier causa y para los eventos de ECV respectivamente. El riesgo alfa aceptado en una prueba bilateral fue de 0,05, y el riesgo beta aceptado fue de 0,20.

RESULTADOS

De los 11.158 participantes que aceptaron participar, se excluyó a 72 a causa de una duplicación de los datos entre las 3 cohortes y a 210 por valores de AFR-T = 0. Formaron la población final 10.876 participantes. Las características basales de los participantes estratificados por cuantiles de AFR-T se presentan en la [tabla 1](#). Los participantes con más AFR-T eran los de más edad, incluían una proporción más alta de varones, exfumadores y tratamientos por diabetes e hipercolesterolemia que los que tenían niveles de AFR-T inferiores. Los tipos más frecuentes de AF practicados por nuestra población fueron: caminar (AFR ligera), caminar a ritmo vivo (AFR moderada), cuidar el jardín (AFR moderada), senderismo (AFR vigorosa), subir escaleras (AFR vigorosa) y actividades deportivas (AFR vigorosa).

Actividad física y mortalidad por cualquier causa

Tras una mediana de 7,24 [5,89-9,37] años de seguimiento, se habían notificado 863 muertes. El modelo aditivo generalizado puso de manifiesto una asociación no lineal significativa entre la AFR-T y la mortalidad por cualquier causa ([figura 1](#)). En el análisis de remuestreo (*bootstrapping*), el mejor valor de corte para definir un cambio en la asociación dosis-respuesta lineal fue alrededor de 350-400 MET-min/día, y se eligió este último valor como mejor punto de corte. Por debajo de este umbral y con un ajuste respecto a los factores de confusión, los niveles de AFR-T crecientes de 0 a 400 MET-min/día mostraron un efecto protector en la mortalidad por cualquier causa, con HR = 0,89 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,83-0,96) para todo aumento de 100 MET-min/día ([tabla 2](#)). Los niveles de AFR-T superiores (> 400 MET-min/día) no aportaban beneficio adicional ([figura 1](#)).

Al incorporar a nuestro análisis la intensidad de la AF, la AFR moderada y vigorosa mostró una asociación protectora en la mortalidad ([tabla 2](#)). Por debajo del umbral de 400 MET-min/día, cada 100 MET-min/día de aumento de la AFR moderada y vigorosa se asociaba con una disminución del 16% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR = 0,84; IC95%, 0,77-0,91). El modelo con un ajuste completo mostró unos resultados similares.

No se observó ninguna interacción significativa entre la AFR y la edad o el sexo respecto a la mortalidad.

Tabla 1
 Características basales de los participantes y número de eventos de interés durante el seguimiento, con estratificación según los cuartiles de AFR en MET-min/día

	Práctica de actividad física recreativa (MET-min/día)				p
	Cuartil 1 [0,108] n = 2.541	Cuartil 2 (109, 216] n = 2.741	Cuartil 3 (217, 384] n = 2.738	Cuartil 4 (385, 6.650] n = 2.737	
Edad (años)	52,6 ± 12,9	52,5 ± 13,3	54,3 ± 13,4	55,9 ± 13,7	< 0,001
Sexo					< 0,001
Varones	994 (39,1)	1.107 (40,4)	1.265 (46,2)	1.820 (66,5)	
Mujeres	1.547 (60,9)	1.634 (59,6)	1.473 (53,8)	917 (33,5)	
Tabaquismo					< 0,001
Nunca han fumado	1.425 (56,5)	1.526 (56,5)	1.463 (54,0)	1.223 (45,4)	
Fumadores actuales o < 1 año	679 (26,9)	644 (23,8)	612 (22,6)	624 (23,2)	
Exfumadores (> 1 año)	417 (16,5)	533 (19,7)	635 (23,4)	848 (31,5)	
Glucemia (mg/dl)	96,0 [88,0-106]	95,0 [87,0-104]	95,0 [87,0-105]	96,0 [88,0-107]	< 0,001
Tratamiento de la diabetes	102 (4,09)	115 (4,25)	135 (5,00)	173 (6,44)	
PAS (mmHg)	128 ± 21,0	127 ± 20,1	128 ± 20,1	131 ± 20,1	< 0,001
Tratamiento antihipertensivo	451 (18,0)	472 (17,4)	507 (18,8)	528 (19,6)	0,185
cHDL (mg/dl)	51,8 ± 13,6	52,3 ± 13,5	52,1 ± 13,9	51,3 ± 13,6	0,06
cLDL (mg/dl)	141 ± 38,6	141 ± 38,8	141 ± 37,8	140 ± 37,3	0,892
Tratamiento de la hipercolesterolemia	206 (8,28)	246 (9,09)	301 (11,2)	299 (11,2)	< 0,001
AFR-T (MET-min/día)	57,6 ± 30,3	162 ± 31,9	289 ± 47,7	696 ± 417	< 0,001
AFR-L (MET-min/día)	19,9 ± 25,4	63,5 ± 56,1	105 ± 88,7	180 ± 193	< 0,001
AFR-M (MET-min/día)	14,6 ± 21,5	43,7 ± 47,3	86,2 ± 81,3	250 ± 305	< 0,001
AFR-V (MET-min/día)	23,0 ± 22,0	55,1 ± 48,2	97,7 ± 82,6	266 ± 359	< 0,001
Mortalidad por cualquier causa	202 (7,95)	167 (6,09)	196 (7,16)	281 (10,3)	< 0,001
Mortalidad cardiovascular	58 (2,28)	51 (1,86)	43 (1,57)	68 (2,48)	0,075
Mortalidad por cáncer	76 (2,99)	60 (2,19)	87 (3,18)	121 (4,42)	< 0,001
Eventos cardiovasculares	125 (4,92)	97 (3,54)	119 (4,35)	164 (5,99)	< 0,001

AFR: actividad física recreativa; AFR-L: gasto de energía en AFR ligera; AFR-M: gasto de energía en AFR moderada; AFR-T: gasto de energía en AFR total; AFR-V: gasto de energía en AFR vigorosa; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; MET: equivalentes metabólicos; PAS: presión arterial sistólica.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Actividad física y eventos cardiovasculares

Para evaluar la relación entre la AFR y los eventos cardiovasculares, se excluyó de la población a otros 453 individuos que tenían una ECV en la situación basal, con lo que la muestra final fue de 10.423 individuos. Durante el seguimiento, se identificaron 437 casos de ECV, incluidos 226 eventos de ECV mortal.

El modelo aditivo general puso de manifiesto la existencia de una asociación no lineal significativa entre la AFR-T y la ECV de nueva aparición (figura 1). Nuevamente, el análisis de remuestreo (*bootstrapping*) mostró que el mejor punto de corte para definir un cambio en la asociación dosis-respuesta lineal era alrededor de 350-400 MET-min/día, y se eligió el valor de 400 MET-min/día como punto de corte. Por debajo de este umbral y con un ajuste respecto a los factores de confusión, los niveles de AFR-T crecientes de 0 a 400 MET-min/día mostraron un efecto protector en la mortalidad por ECV, con HR = 0,75 (IC95%, 0,63-0,89) para todo aumento de 100 MET-min/día (tabla 2). La asociación con los eventos de ECV mortales y no mortales fue más débil (HR = 0,87; IC95%, 0,77-0,98). El modelo con un ajuste completo mostró unos resultados similares.

Al tener en cuenta la intensidad de la AFR (tabla 2), se observa una asociación estadísticamente significativa entre la AFR moderada y vigorosa y la mortalidad por ECV (HR = 0,76; IC95%, 0,63-0,93) y una asociación marginalmente no significativa con los eventos de ECV de nueva aparición (HR = 0,89; IC95%, 0,79-1,01). El modelo con un ajuste completo mostró unos resultados similares.

No se observó ninguna interacción significativa entre la AFR y la edad o el sexo respecto al riesgo de ECV.

DISCUSIÓN

En este estudio, se observa una relación no lineal entre la AFR y los eventos cardiovasculares y el riesgo de mortalidad. Se identificó una asociación lineal inversa entre la AFR y estos 2 criterios de valoración clínicos, hasta un umbral de 400 MET-min/día, sin que se apreciara un mayor beneficio por encima de esa cantidad. Además, tan solo la AFR moderada y la vigorosa, pero no así la ligera, se asociaron con un efecto beneficioso.

Estos resultados concuerdan con lo indicado en la vigésima guía para adultos, que recomienda un mínimo semanal de 150 min de AF aeróbica moderada o 75 min de AF aeróbica vigorosa o una combinación equivalente de las 2 intensidades de actividad¹¹. Esta cantidad de AF corresponde a un gasto de energía aproximado de 600 MET-min/semana, es decir, 85 MET-min/día. La guía indica también que puede obtenerse un beneficio adicional para la salud si esta práctica se aumenta a 300 min/semana de AF moderada o 150 min/semana de AF vigorosa.

La relación de la AF con los eventos de ECV, así como con la mortalidad, se ha estudiado ampliamente en el pasado. Sin embargo, el patrón de la relación dosis-respuesta de esta asociación continúa siendo objeto de controversia. Cheng et al.⁶ han publicado recientemente una revisión sistemática y metanálisis que indica que esta relación es lineal, pero tal afirmación se basa en resultados que muestran una heterogeneidad moderada o alta entre los estudios. Sin embargo, otros análisis agrupados y metanálisis han descrito una asociación no lineal. Arem et al.⁸ realizaron un análisis agrupado de 6 cohortes con un total de más de 650.000 individuos, y describieron que el hecho de cumplir las recomendaciones de AF se

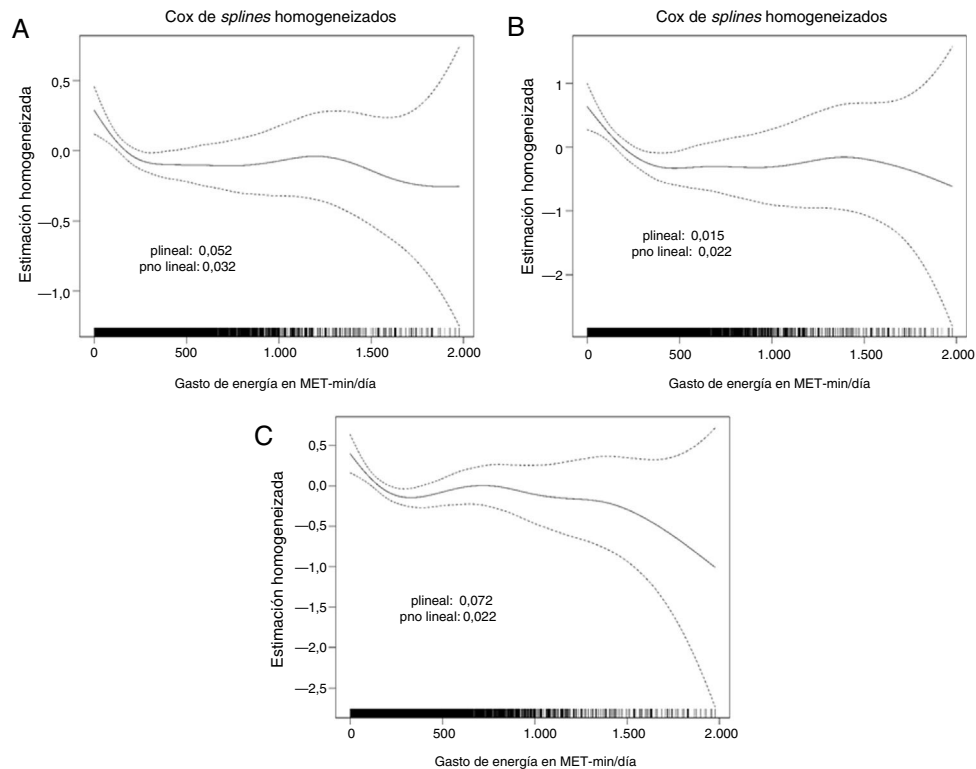


Figura 1. Riesgo relativo predicho (intervalo de confianza del 95%) de mortalidad por cualquier causa (A), mortalidad de causa cardiovascular (B) y eventos cardiovasculares totales (C) en relación con los niveles crecientes de actividad física recreativa total (MET-min/día). El gráfico se elaboró con un modelo aditivo generalizado con funciones de homogeneización (*smoothing*) de *splines* y 4 grados de libertad. MET: equivalentes metabólicos.

asociaba con un beneficio significativo en cuanto a la longevidad. Estos autores describieron un umbral superior para el beneficio de mortalidad de entre 3 y 5 veces las recomendaciones actuales de AF, que sería aproximadamente equivalente a 250-400 MET-min/día. En un metanálisis de 33 estudios (9 de los cuales permitían realizar estimaciones cuantitativas de la AF), Sattelmair et al.⁹ llegaron a la conclusión de que las personas que realizaban una AF equivalente a la de las recomendaciones tenían un riesgo de enfermedad coronaria un 14% inferior, mientras que las que realizaban el doble de lo indicado por las recomendaciones tenían un riesgo un 20% inferior, con discretas disminuciones del riesgo a niveles de AF más altos. Un reciente metanálisis que incluyó estudios en los que se realizó una medición objetiva de la AF ha indicado también una relación dosis-respuesta no lineal entre la AF

y la mortalidad por cualquier causa, con un beneficio máximo en niveles de alrededor de 15-20 min/día de AFRM³. Al considerar las 3 cohortes de España en el estudio EPIC-Spain, Huerta et al.¹⁶ incluyeron a más de 38.000 individuos con más de 13 años de seguimiento. Estos autores no observaron asociación alguna entre la AF recreativa y la mortalidad cardiovascular o la mortalidad total, si bien se observó una relación inversa significativa en las mujeres al tener en cuenta las actividades recreativas y las del hogar. En la cohorte SUN, Alvarez-Alvarez et al.¹⁷ incluyeron a más de 1.000 exalumnos universitarios con una mediana de seguimiento de 10 años. Los autores describieron menor riesgo de ECV en los participantes con AFR > 750 MET-min/semana (~100 MET-min/día) y AFR > 1.500 MET-min/semana (HR = 0,77 y HR = 0,75 respectivamente), si bien estas asociaciones no eran estadística-

Tabla 2

Hazard ratio (intervalo de confianza del 95%) de la asociación entre la práctica de AFR de 0-400 MET-min/día y la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad por ECV y la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. La magnitud del efecto de la asociación se expresa por cada aumento de 100 MET-min/día en la AFR

	AFR total	AFR moderada-vigorosa	AFR ligera
Modelo 1			
Mortalidad por cualquier causa*	0,89 (0,83-0,96)	0,84 (0,77-0,91)	1,02 (0,94-1,10)
Mortalidad por ECV	0,75 (0,63-0,89)	0,76 (0,63-0,93)	0,85 (0,70-1,03)
Mortalidad por ECV + eventos de ECV no mortales	0,87 (0,77-0,98)	0,89 (0,79-1,01)	0,93 (0,83-1,05)
Modelo 2			
Mortalidad por cualquier causa*	0,90 (0,82-0,98)	0,87 (0,80-0,95)	1,00 (0,92-1,09)
Mortalidad por ECV	0,78 (0,64-0,94)	0,80 (0,65-0,99)	0,84 (0,68-1,04)
Mortalidad por ECV + eventos de ECV no mortales	0,91 (0,80-1,03)	0,95 (0,83-1,08)	0,94 (0,83-1,08)

AFR: actividad física recreativa; ECV: enfermedad cardiovascular; MET: equivalentes metabólicos.

Modelo 1: ajustado por edad, sexo y fase del estudio.

Modelo 2: ajustado por edad, sexo, fase del estudio, tabaquismo, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, tratamiento hipocolesteremiante, presión arterial sistólica, tratamiento antihipertensivo, glucosa, tratamiento de la diabetes, índice de masa corporal y antecedentes familiares de ECV.

* En el caso de la mortalidad por cualquier causa, los modelos 1 y 2 se ajustaron también respecto a los antecedentes personales de ECV.

mente significativas, probablemente por el bajo número de eventos¹⁷. En la cohorte PREDIMED se incluyó a 7.356 adultos de edad avanzada y alto riesgo vascular con más de 6 años de seguimiento. Los autores señalaron que los niveles superiores de AFR, fuera cual fuera su intensidad (total, ligera y moderada-vigorosa), se asociaban con una menor mortalidad por cualquier causa, y que esta asociación era no lineal, con un efecto máximo con alrededor de 300 MET-min/día¹⁹.

En nuestro estudio se observó una asociación no lineal con un beneficio máximo en alrededor de 350-400 MET-min/día, sin que se apreciara un beneficio adicional por encima de este punto. Las discrepancias entre los estudios por lo que respecta al patrón lineal o no lineal de la asociación y las distintas definiciones del umbral superior podrían explicarse por varias razones: diferencias en la duración del seguimiento (cuanto mayor es el seguimiento, mayor es el beneficio), en la media de edad de los participantes (beneficios superiores en los participantes de menor edad) y principalmente en la exactitud del método utilizado para medir la AF. La asociación no lineal es coherente con los resultados presentados por Elelund et al.³, Arem et al.⁸ y Sattelmair et al.⁹. Nuestro umbral es similar al descrito por Arem et al.⁸, pero superior al de Sattelmair et al.⁹ (aproximadamente 200 MET-min/día); sin embargo, en su análisis tan solo se tuvo en cuenta la enfermedad coronaria. Además, la mayor parte de estos estudios utilizaron cuestionarios para medir la AF, y las diferencias existentes en los instrumentos de medida podrían introducir una heterogeneidad significativa entre sus resultados¹⁴. Ekelund et al.³ pusieron de manifiesto que, empleando métodos objetivos para evaluar la AF, la magnitud del efecto de la asociación entre la AF y la mortalidad era aproximadamente el doble de la observada en los estudios que tomaron la AF notificada por el propio participante.

Por lo que respecta a la intensidad de la AF, nuestros resultados aportan evidencia de que la longevidad y los beneficios cardiovasculares están relacionados con la AFR moderada y vigorosa. Esto concuerda con lo indicado en la guía vigente¹¹ y estudios previos^{7,8,28}. Algunos estudios señalan que la AF ligera podría también ser beneficiosa^{3,4,19,29,30}. Saint-Maurice et al.³⁰ indican que, a pesar de la existencia de una asociación entre la AF ligera y la reducción de la mortalidad, un volumen aproximadamente igual de AF moderada-vigorosa produce beneficios superiores. Por otra parte, la mayor parte de estos estudios se realizaron en individuos de edad avanzada. En nuestro estudio previo en una población española, describimos que la AF ligera se asocia con menor riesgo de infarto de miocardio en personas de 65-74 años, pero no en la población más joven³¹. Sin embargo, no se observa esta asociación en el presente análisis, probablemente porque los objetivos de interés eran diferentes. Un metanálisis publicado en 2019 ha llegado a la conclusión de que, aunque la AF ligera podría tener un papel importante en la mejora de la salud cardiometabólica del adulto y la reducción del riesgo de mortalidad, todavía no se puede establecer conclusiones definitivas al respecto³.

Puntos fuertes y limitaciones

Los principales puntos fuertes de nuestro estudio son el diseño de cohorte prospectivo y de base poblacional. Además, utilizamos modelos aditivos generales para evaluar adecuadamente las relaciones dosis-respuesta lineales y no lineales entre la AFR y los objetivos de salud.

Nuestro estudio tiene también varias limitaciones. En primer lugar, la AFR se midió con un cuestionario respondido por el propio participante. Aunque los cuestionarios son una herramienta de uso frecuente en los estudios epidemiológicos y el instrumento empleado en este estudio ha sido validado anteriormente para esta población, no se puede descartar cierto sesgo de medición.

Además, un sesgo de recuerdo podría haber influido en la calidad de la información sobre la práctica de AFR. En segundo lugar, se consideró solo la AFR y no se incluyeron otros dominios, como la AF ocupacional y la del hogar. En tercer lugar, no se incluyó un análisis de la conducta sedentaria, que ha surgido también como factor de riesgo cardiovascular independiente³². Por último, no se tuvieron en cuenta los cambios en la práctica de AF ni otras covariables durante el seguimiento del estudio.

CONCLUSIONES

Este estudio respalda la importancia de la AF para la salud pública, como factor que contribuye a la prevención de la ECV y la mortalidad por cualquier causa, incluso en un país europeo con una incidencia baja de enfermedades del sistema circulatorio. Además, nuestros resultados apuntan a una relación no lineal entre la AF moderada-vigorosa y la ECV y la mortalidad por cualquier causa: gran parte de los beneficios de la AF pueden obtenerse con unos niveles de AF moderados, y el beneficio máximo se da con alrededor de 3-5 veces el indicado por las recomendaciones actuales. Este es un mensaje importante para alentar a la población general a que realice AF y respalda el enfoque de que «algo es mejor que nada, más es ligeramente mejor».

FINANCIACIÓN

Proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FIS PI12/00232; FIS PI15/00051, CIBERCV, CIBERESP) y el Gobierno de Cataluña, a través de la Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación (PERIS SLT002/16/00088, 2017SGR222). A. Fernández-Sanlés contó con financiación del Ministerio de Economía y Competitividad de España (BES-2014-069718).

CONFLICTO DE INTERESES

Ningún conflicto de intereses que declarar.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La ECV es la principal causa de muerte en los países desarrollados.
- La AFR regular ha sido ampliamente reconocida como un factor protector contra la incidencia de ECV y la mortalidad por cualquier causa.
- Hay resultados contradictorios respecto al patrón de la relación dosis-respuesta del efecto de la AFR en la incidencia de ECV y la mortalidad por cualquier causa.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio respalda la hipótesis de una relación no lineal de la AFR con la incidencia de la ECV y la mortalidad por cualquier causa.
- Hay un umbral superior para el efecto beneficioso de la AFR en 400 MET-min/día por encima del cual no se observa un mayor beneficio.
- El efecto beneficioso de la AFR parece estar relacionado principalmente con la AF moderada y vigorosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953;262:1053-1057.
2. Paffenbarger RS, Hale WE. Work activity and coronary heart mortality. *N Engl J Med*. 1975;292:545-550.
3. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, et al. Dose-response associations between accelerometer measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonized meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:14570.
4. Chastin SFM, De Craemer M, De Cocker K, et al. How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with meta-analysis of experimental and observational studies. *Br J Sports Med*. 2019;53:370-376.
5. Liu Y, Shu X-O, Wen W, et al. Association of leisure-time physical activity with total and cause-specific mortality: a pooled analysis of nearly a half million adults in the Asia Cohort Consortium. *Int J Epidemiol*. 2018;47:771-779.
6. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:1864-1872.
7. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet*. 2017;390:2643-2654.
8. Arem H, Moore SC, Patel A, et al. Leisure Time Physical Activity and Mortality. A Detailed Pooled Analysis of the Dose-Response Relationship. *JAMA Intern Med*. 2015;175:959-967.
9. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee I-M. Dose Response Between Physical Activity and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Circulation*. 2011;124:789-795.
10. Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380:219-229.
11. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva; 2010. Disponible en: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/. Consultado 19 Feb 2020.
12. World Health Organization. Prevalence of insufficient physical activity among adults. Data by WHO region. Published 2015. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.2482?lang=en>. Consultado 28 Ago 2018.
13. Instituto Nacional de Estadística. Nota Técnica Encuesta Nacional de Salud. España 2017. Principales Resultados; 2017. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017_notatecnica.pdf. Consultado 19 Feb 2020.
14. Strath SJ, Kaminski LA, Ainsworth BE, et al. Guide to the assessment of physical activity: clinical and research applications. *Circulation*. 2013;128:2259-2279.
15. 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;40:1382-1400.
16. Huerta JM, Chirlaque MD, Tormo MJ, et al. Work, household, and leisure-time physical activity and risk of mortality in the EPIC-Spain cohort. *Prev Med*. 2016;85:106-112.
17. Alvarez-Alvarez I, de Rojas JP, Fernandez-Montero A, et al. Strong inverse associations of Mediterranean diet, physical activity and their combination with cardiovascular disease: The Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:1186-1197.
18. Díaz-Gutiérrez J, Ruiz-Canela M, Gea A, Fernández-Montero A, Martínez-González MA. Association Between a Healthy Lifestyle Score and the Risk of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:1001-1009.
19. Cárdenas-Fuentes G, Subirana I, Martínez-González MA, et al. Multiple approaches to associations of physical activity and adherence to the Mediterranean diet with all-cause mortality in older adults: the PREVENCIÓN con Dieta MEDiterránea study. *Eur J Nutr*. 2019;58:1569-1578.
20. Grau M, Subirana I, Elosua R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:653-659.
21. World Health Organization. Manual of the MONICA Project. Published 2000. Disponible en: <http://www.thl.fi/publications/monica/manual/index.htm>. Consultado 14 Nov 2019.
22. Taylor HL, Jacobs DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis*. 1978;31:741-755.
23. Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. The MARATHON Investigators. *Am J Epidemiol*. 1994;139:1197-1209.
24. Elosua R, García M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish Women. Investigators of the MARATDON Group. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1431-1437.
25. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1575-1581.
26. Young RL, Weinberg J, Vieira V, Ozonoff A, Webster TF. Generalized additive models and inflated type I error rates of smoother significance tests. *Comput Stat Data Anal*. 2011;55:366-374.
27. R A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Disponible en: <http://www.r-project.org/>. Consultado 2 Feb 2019.
28. Sabia S, Dugravot A, Kivimaki M, Brunner E, Shipley MJ, Singh-Manoux A. Effect of Intensity and Type of Physical Activity on Mortality: Results From the Whitehall II Cohort Study. *Am J Public Health*. 2012;102:698-704.
29. Buman MP, Hekler EB, Haskell WL, et al. Objective Light-Intensity Physical Activity Associations With Rated Health in Older Adults. *Am J Epidemiol*. 2010;172:1155-1165.
30. Saint-Maurice PF, Troiano RP, Berrigan D, Kraus WE, Matthews CE. Volume of Light Versus Moderate-to-Vigorous Physical Activity: Similar Benefits for All-Cause Mortality? *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008815.
31. Elosua R, Redondo A, Segura A, et al. Dose-response association of physical activity with acute myocardial infarction: Do amount and intensity matter? *Prev Med*. 2013;57:567-572.
32. Young DR, Hivert M-F, Alhassan S, et al. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e262-e279.