



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica

TESIS DOCTORAL presentada por

El doctorando D. Luis Richard Rodríguez

“Factores asociados a la mortalidad y morbilidad cardiovascular en población hipertensa de la Comunidad Valenciana. Estudio ESCARVAL RISK”.

Dirigida por: Dr. D. Domingo Orozco Beltrán, Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén y Dr. D. Vicente Bertomeu González.

Centro de Salud de Sant Joan de Alicante.





D. Domingo Orozco Beltrán, D. Vicente Francisco Gil Guillén y D. Vicente Bertomeu González, como Directores de Tesis Doctoral.

CERTIFICAN:

Que el trabajo “Factores asociados a la mortalidad y morbilidad cardiovascular en población hipertensa de la Comunidad Valenciana. Estudio ESCARVAL RISK” realizado por D. por D. Luis Richard Rodríguez, ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a cinco de septiembre de dos mil diecisiete.

Fdo. Dr. D. Domingo Orozco Beltrán
Director
Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén
Director
Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D. Vicente Bertomeu González.
Director Tesis Doctoral





D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad
Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo
“Factores asociados a la mortalidad y morbilidad cardiovascular
en población hipertensa de la Comunidad Valenciana. Estudio
ESCARVAL RISK”. presentado por D. Luis Richard Rodríguez bajo
la dirección del Dr. D. Domingo Orozco Beltrán, del Dr. D. Vicente
Francisco Gil Guillén y del Dr. D. Vicente Bertomeu González.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 5 de Septiembre
de 2017.

Prof. J. Fernández
Director
Dpto. Medicina Clínica



Agradecimientos

A Verónica, singular compañera, amiga y esposa. Gracias por tu apoyo incondicional y por ayudarme a conseguir mis anhelos y a construir mis sueños. Sin tu paciencia y esfuerzo nada sería posible.

A Luis, Carmen y Helena, son mi energía y mi meta. Refugio de mis desánimos y fuente de alegría.

A Luis y Valentina, que creyeron siempre en mí, me disteis la vida y la posibilidad de hacer lo que más quería. Espejo constante de trabajo, voluntad, buen hacer y sobre todo de bondad y cariño.

A mis abuelos Vidal y Enrique; al primero por enseñarme que, aunque en la vida casi siempre te vengan mal dadas, es uno mismo el que decide seguir adelante. Gracias por darme esa lección de superación. A mi abuelo Enrique, porque fue él quien me enseñó a mirar a las estrellas, a soñar y a querer ir siempre más allá.

A mi hermana y amigos de siempre, también hermanos, que me acompañaron en esa parte de la vida de descubrimiento y formación, nada de mí sería igual sin ellos.

A Dr. D. Domingo Orozco Beltrán, profesor e investigador incansable que ha dirigido esta tesis y es referente para todos los médicos de Atención Primaria. Espejo constante para todos aquellos que amamos la ciencia y esta profesión. Gracias por tu esfuerzo y apuesta altruista.

A Dr. D. Vicente Gil Guillén, profesor e investigador, modelo a seguir para todos los médicos de Atención Primaria y universitarios de este país. Querido por todos y referente de tantos otros. Gracias por tu enseñanza, por tu estímulo y ánimo constantes.

A Dr. D. Vicente Bertomeu Martínez, que en la dirección de esta tesis ha aportado su tesón inquebrantable y su sabiduría. Indiscutible protagonista de la cardiología e investigación sobre la Hipertensión en este país. Ha sido todo un privilegio contar con su ciencia.

A Dr. D. Felipe Navarro Cremades, guía y hacedor de todo este proyecto. Trabajador incansable, unificador de voluntades y mi máximo valedor. Sin él nada hubiera sido posible.

Elaborar una tesis para obtener el grado de Doctor no se puede concebir sin el trabajo de muchos, ya que para conseguir información para este proyecto, es necesaria la ayuda de muchas personas. A todas las que han contribuido a la

realización de este trabajo les quiero expresar mi más profundo agradecimiento.

Por último quisiera agradecer a todos los compañeros que ayudaron en la obtención de todos los datos del estudio Escarval y a todos los pacientes que de forma voluntaria se prestaron para la realización de este estudio.



ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Situación general	15
1.2. Disminución de la mortalidad por ECV en Europa.	17
1.3. Importancia y repercusión de las ECV.	19
1.4. España. Evolución de la mortalidad y la morbilidad hospitalaria por ECV.	21
1.5. Las guías europeas.	27
1.6. Factores de riesgo de las ECV.	28
1.7. HTA.	46
1.8. Comunidad Valenciana. Proyecto ESCARVAL.	49
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	51
3. HIPÓTESIS.	55
4. OBJETIVOS.	59
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	63
5.1. Diseño.	65
5.2. Marco.	65
5.3. Participantes en el estudio.	66
5.4. Estudio de variables.	67
5.5. Ética.	69
5.6. Confidencialidad de los datos.	69
5.7. Consentimiento informado.	69
5.8. Análisis estadístico.	71
6. RESULTADOS.	73
6.1. Análisis de datos de los pacientes con HTA.	75
6.2. Eventos cardiovasculares en la evolución.	76
6.3. Análisis estratificado por sexo.	77
6.4. Incidencia acumulada de morbimortalidad cardiovascular.	78
6.5. Ajuste multivariado por variables confusoras.	90
7. DISCUSIÓN	97

8. CONCLUSIONES	115
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	119



ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS MÁS UTILIZADOS

ACV	Accidente(s) cerebrovascular(es)
CV	Comunidad Valenciana, Comunidad Autónoma Valenciana,
DM	Diabetes Mellitus
ECV	Enfermedades cardiovasculares
ENT	Enfermedades no transmisibles
ESCARVAL	Estudio Cardiometabólico Valenciano
FR	Factores de riesgo
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
OMS	Organización Mundial de la Salud
RCV	Riesgo cardiovascular
UE	Unión Europea





1 INTRODUCCIÓN



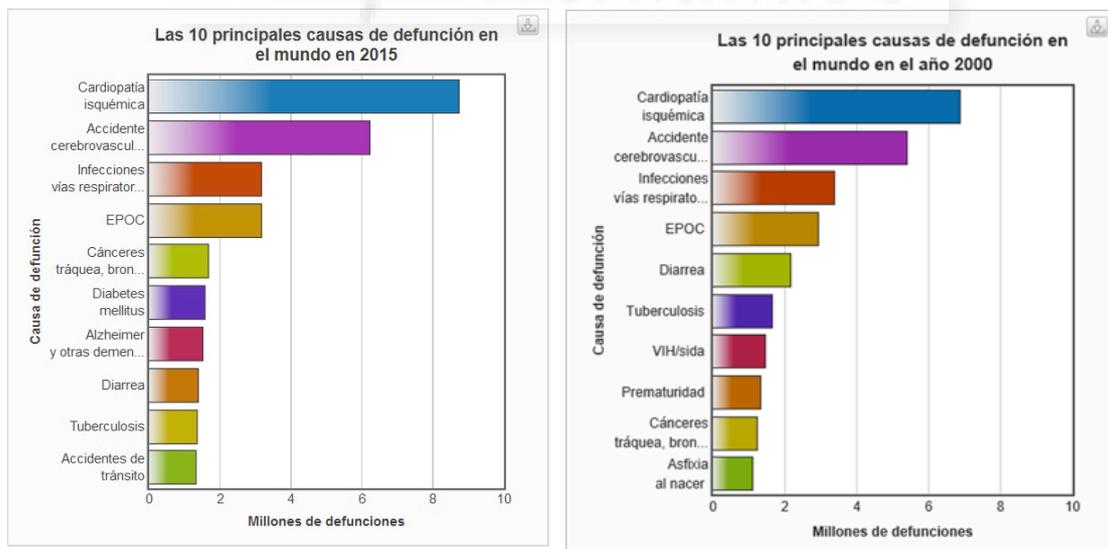
1.1. Situación general

En España entre las principales causas de muerte por grupos de enfermedades, en el año 2015 (datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en 2017) el grupo de las enfermedades del sistema circulatorio se mantuvo como la primera causa de muerte (con un tasa de 267,6 fallecidos por cada 100.000 habitantes), seguida de los tumores (240,0) (1)

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en el mundo (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (2) ha redactado un listado con las diez principales causas de muerte en el mundo. De los 56,4 millones de fallecimientos registrados en 2015, más de la mitad fueron por causas cardiovasculares (54%) destacando la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, que ocasionaron 15 millones de decesos, siendo las enfermedades cardiovasculares (ECV) la principal causa de mortalidad en los últimos 15 años. Las figuras 1.1 y 1.2 muestran las diez primeras causas de muerte en el mundo en los años 2015 y 2000, destacándose que la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular son, respectivamente, la primera y la segunda causa de muerte en ambos años.

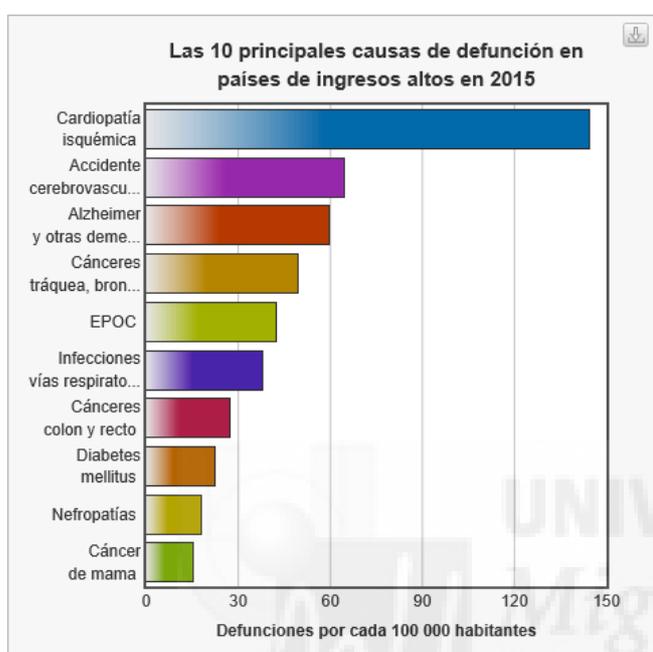
Figura 1.1.y 1.2. Causas de defunción en el mundo en 2015 y 2000 respectivamente.



Ajustando por niveles de Ingresos, clasificados según los criterios del Banco Mundial, ("Clasificación del mundo según el ingreso" por el Banco Mundial, en 2016), el grupo de los países con ingresos altos (que incluyen, en general, a los

países occidentales) (4) (5) comparados con el grupo de los países con ingresos medios-altos, se observan tasas similares de cardiopatía isquémica (mortalidad específica por 100.000 habitantes), aunque una tasa menor de accidente cerebrovascular, cuyas tasas estimadas son la mitad de las de la cardiopatía isquémica (2) (3).

Figura 1.3. Causas de defunción en países de ingresos altos 2015.



Este estudio (3) destaca la creciente importancia de las enfermedades no transmisibles (ENT) y sus factores de riesgo (FR) (6). La iniciativa de 2016 de la OMS "Global Hearts" ("Corazones Globales"), destaca la amenaza mundial de las ECV, incluyendo la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares, como la principal causa mundial de muerte. "Global Hearts" es parte de un nuevo esfuerzo para ampliar la prevención y el control de las ECV (7)

Una de las metas mundiales de las ENT adoptadas por la Asamblea Mundial de la Salud en 2013 es reducir la prevalencia de la HTA. El número de personas en el mundo con hipertensión arterial (HTA) alcanzó 1,13 mil millones, casi el doble en cuatro décadas, desde 1975 a 2015.

La prevalencia de la HTA se usa como un estimador indirecto del número de personas de alto riesgo, independientemente del estado del tratamiento, y es el indicador utilizado en el objetivo global de las ENT, pues la presión arterial

tiene una asociación exponencial con las ECV y la enfermedad renal crónica (6) (7).

El Programa de Enfermedades Cardiovasculares de la OMS (3) es una prioridad estratégica que trabaja en la prevención, manejo y supervisión de las ECV en el mundo, con el objetivo de desarrollar estrategias globales para reducir la incidencia, morbilidad y mortalidad de las ECV mediante la reducción eficaz de los factores de riesgo (FR) de ECV y sus determinantes; el desarrollo de innovaciones en el cuidado de la salud que sean rentables y equitativas para la gestión de las ECV; y el seguimiento de las tendencias de las ECV y sus FR.

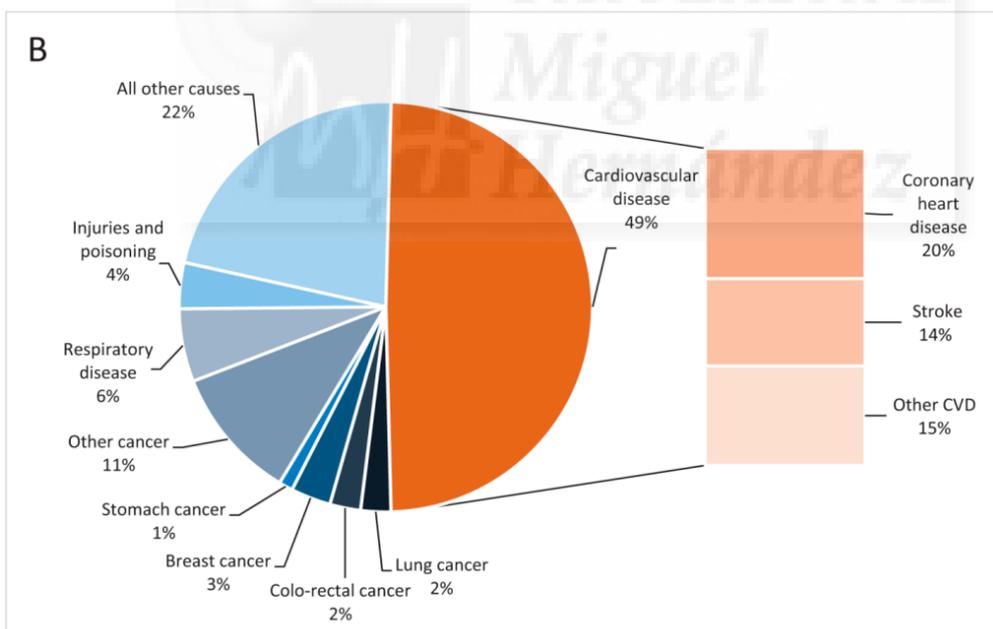
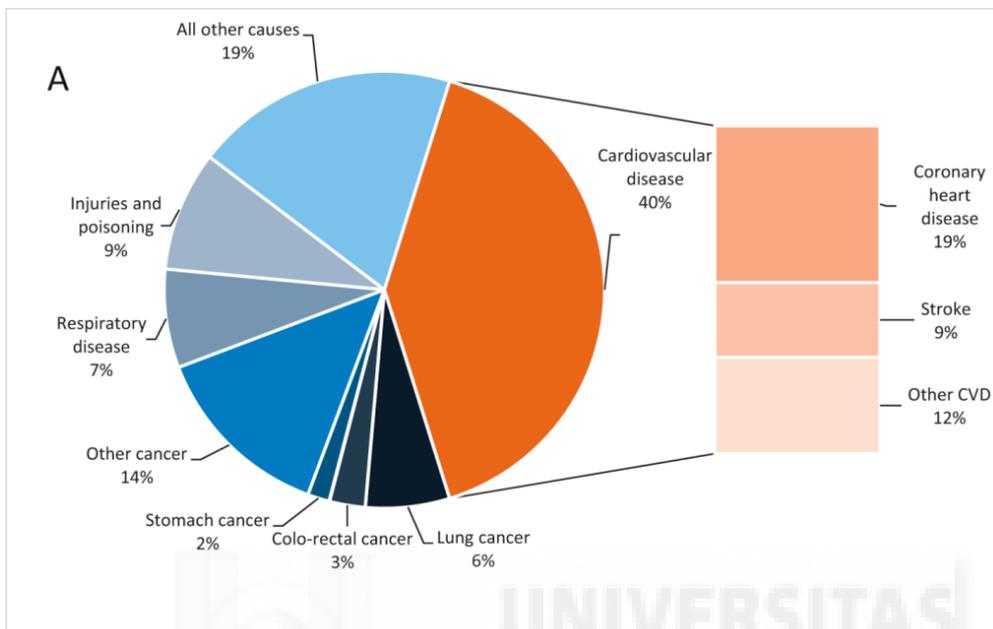
Uno de los objetivos clave es controlar eficazmente los FR de ECV y reducir la carga de la creciente epidemia de estas ECV (6) (7).

Uno de los FR clave para la ECV es la HTA. La HTA es prevenible. Prevenirla es mucho más eficiente, menos costoso y mucho más seguro que las intervenciones clínicas. Existen beneficios significativos en salud y en economía asociados a la prevención, la detección temprana, el tratamiento adecuado y el buen control de la HTA. El tratamiento de las complicaciones de la HTA implica actuaciones clínicas costosas. La HTA rara vez causa síntomas en las primeras etapas y muchas personas no son diagnosticadas. Quienes son diagnosticados pueden no tener un buen control de la HTA a largo plazo. Es importante abordar los FR comportamentales como la dieta poco saludable, el uso nocivo del alcohol y la inactividad física, para la prevención y manejo de la HTA. Al igual que el resto de FR cardiovasculares el consumo de tabaco aumenta el riesgo de complicaciones de la HTA. En ausencia o por insuficiencia de adopción de las medidas adecuadas para reducir la exposición a los FR, la incidencia de ECV y sus FR presumiblemente aumentarán (6) (7).

1.2. Disminución de la mortalidad por ECV en Europa (6) (7)

La proporción de mujeres fallecidas por ECV es superior a la de los hombres. Existe un número similar de hombres y mujeres que mueren por enfermedad coronaria, por lo que estas diferencias entre sexos se explican por un mayor número de mujeres que mueren de enfermedad cerebrovascular y "otras enfermedades cardiovasculares" como puede verse en las Fig. 1.4 y 1,5 (6).

Figuras 1.4. (A, Hombres) y 1.5. (B, Mujeres). Proporción de todas las muertes debidas a las causas más importantes en Europa, entre hombres y mujeres, último año disponible.

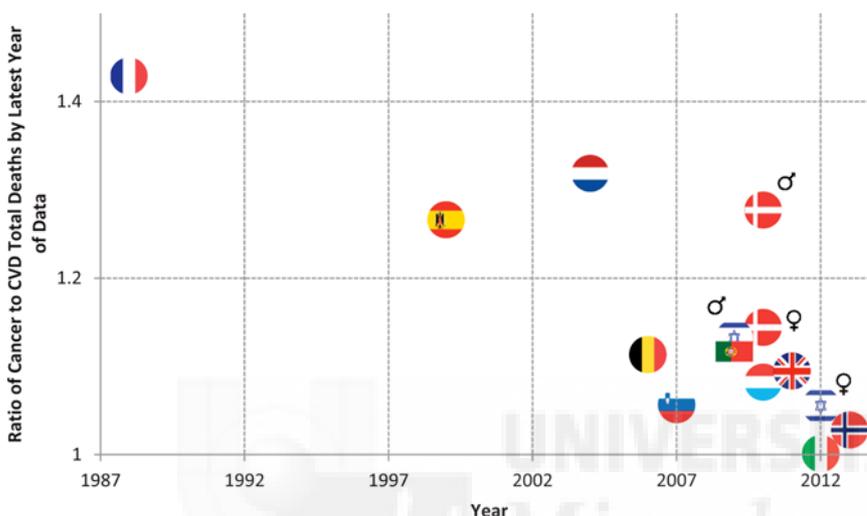


Note: no data available for Andorra.
Source: WHO Mortality Database.

ECV frente a cáncer (6)

A pesar de que el cáncer representa menos de la mitad del número de muertes que las ECV en toda Europa, varios países registran ahora un número mayor de muertes anuales por cáncer que por ECV como resultado de las disminuciones observadas en las ECV (figura 1.6).

Figura 1.6. Ratio Cáncer/Enfermedades Cardiovasculares



En Europa Occidental fallecen más hombres de cáncer que de ECV/enfermedades del sistema circulatorio en 12 países. Ocurre lo mismo con las mujeres en 2 países. Esta transición de la ECV/enfermedades del sistema circulatorio al cáncer como la causa más común de muerte para los hombres se observó en España ya en 1999, siendo en ellos en el año 2015 la primera causa al cáncer y la segunda las enfermedades del sistema circulatorio y a la inversa en las mujeres (INE).

Las estadísticas de mortalidad muestran que la ECV sigue siendo la causa más común de muerte en Europa, que representa el 45% de todas las muertes; 49% de las muertes entre las mujeres y 40% entre los hombres.

1.3. Importancia y repercusión de las ECV en Europa

Datos de 2015 (Adaptado de (6)).

Cada año las ECV causan 3,9 millones de muertes en Europa y más de 1,8 millones de muertes en la Unión Europea (UE). Las ECV representan el 45% de todas las muertes en Europa y el 37% de todas las muertes en la UE.

La ECV es la principal causa de muerte en hombres en todos los países de Europa excepto en doce (incluida España) y es la principal causa de muerte en mujeres en todos los países excepto en dos.

Las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica y ACV son generalmente más altas en Europa central y oriental que en el norte, el sur y el oeste de Europa.

La mortalidad por ECV está disminuyendo en la mayoría de los países europeos, incluidos los países de Europa central y oriental, que experimentaron aumentos considerables hasta principios del siglo XXI.

En 2015, había poco menos de 11,3 millones de nuevos casos de ECV en Europa y 6,1 millones de nuevos casos de ECV en la UE.

En 2015, más de 85 millones de personas en Europa vivían con ECV y casi 49 millones de personas vivían con ECV en la UE.

En los últimos 25 años, el número absoluto de casos de ECV ha aumentado en Europa y en la UE, con aumentos en el número de nuevos casos de ECV en la mayoría de los países.

En la mayoría de los países europeos, la tasa de prevalencia de ECV estandarizada por edad ha disminuido en los países del norte, oeste y sur de Europa, en comparación con los de Europa central y oriental.

Los años de vida ajustados a la discapacidad debido a ECV han estado cayendo en la mayoría de los países europeos durante la última década. Sin embargo las ECV son responsables de la pérdida de más de 64 millones de DALY en Europa (23% de todos los DALY perdidos) y 26 millones DALY en la UE (19%). DALY es una medida utilizada para dar una indicación de la carga de la enfermedad. Una DALY representa la pérdida del equivalente a un año de plena salud. Globalmente, el 60% de los DALY se deben a mortalidad prematura (8).

Las tasas de DALY perdidas debido a ECV son generalmente más altas en Europa Central y del Este que en el Norte, el Sur y el Oeste de Europa.

Las tasas de alta hospitalaria para las ECV en su conjunto han aumentado constantemente en Europa en los últimos 25 años. En la UE, sus índices se han estabilizado desde principios de los años 2000, después de los aumentos desde 1990.

Se calcula que el conjunto de las ECV cuestan a la economía de la UE 210 000 millones de euros al año. Del coste total de las ECV en la UE, alrededor del 53% (111 000 millones de euros) se debe a los costes sanitarios, el 26% (54

000 millones de euros) a las pérdidas de productividad y el 21% (45 000 millones de euros) al cuidado informal de los individuos con ECV.

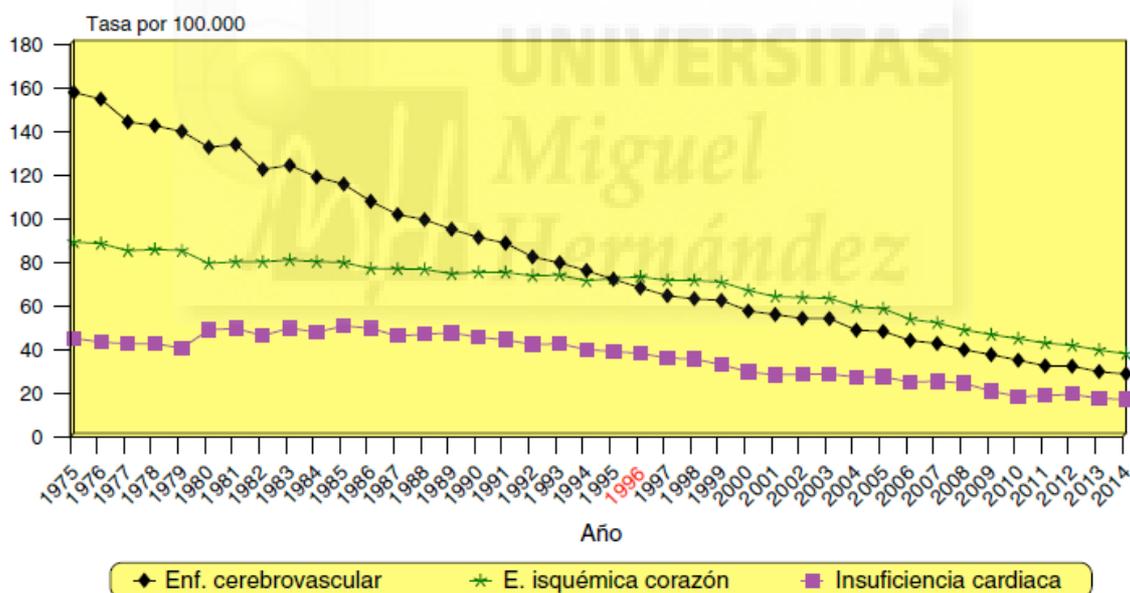
En los países más desarrollados el control de los FR cardiovascular y las mejoras en el tratamiento de la ECV han logrado reducir o estabilizar la incidencia de ECV, reducir la mortalidad por ECV y aumentar la prevalencia de ECV.

1.4. España. Evolución de la mortalidad y la morbilidad por ECV.

1.4.1. Mortalidad

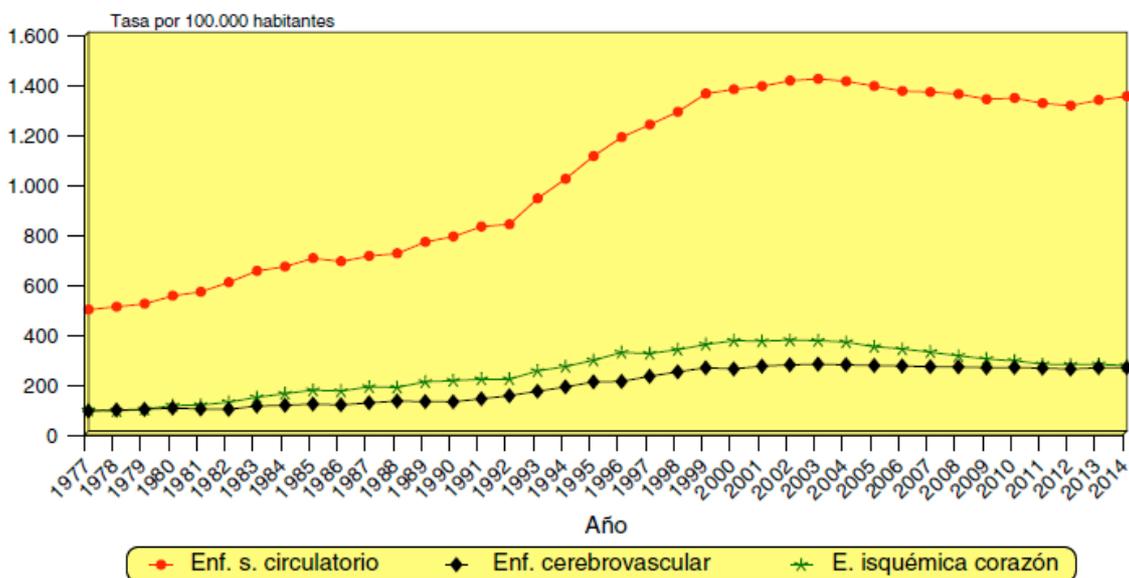
1.4.1.1. Tendencia de la tasa de mortalidad hospitalaria ajustada por edad de la ECV, enfermedad isquémica del corazón e insuficiencia cardiaca en ambos sexos. España, 1975-2014. Fuente: Actualización del Informe SEA 2007 (9).

Figura 1.7. Tasa de mortalidad hospitalaria por enfermedades del sistema circulatorio



1.4.1.2. Tendencia de la tasa de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio, enfermedad isquémica del corazón y enfermedad cerebrovascular en ambos sexos. España, 1977-2014. Fuente: Actualización del Informe SEA 2007 (9).

Figura 1.8. Tasa de morbilidad hospitalaria por enfermedades del sistema circulatorio



1.4.1.3. Las enfermedades del sistema circulatorio como causa de muerte en España.

En España las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de mortalidad femenina (286,9 muertes por cada 100.000) y la segunda entre los varones (247,6).

Diversas fuentes indican que la mortalidad por cáncer en España es ya superior a la de las enfermedades cardíacas, al igual que en un total de doce países europeos como Francia, Italia, Portugal y Reino Unido, donde han fallecido más hombres por cáncer que por ECV. En el conjunto de Europa el cáncer representa menos de la mitad del número de muertes que las ECV (15)

En España en el año 2013 67.711 hombres fallecieron por esta causa, siendo 53.487 los que perdieron la vida por una ECV (Figura siguiente, en tasas por 100.000). El descenso de las muertes por ECV está asociado a su prevención y tratamiento, lo que ha ocasionado una disminución de la mortalidad, de modo no uniforme en Europa, siendo solo evidente en Europa Occidental.

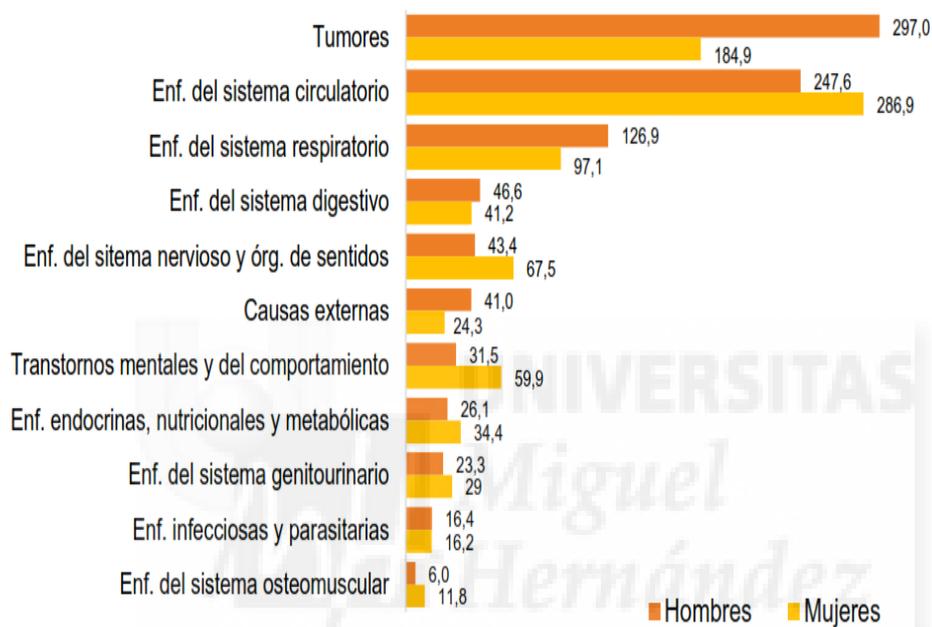
Tasas brutas por 100,000 habitantes según causa de muerte por capítulos de la CIE-10 y sexo, año 2015, en porcentajes. Tasas globales: En primer lugar están las enfermedades del sistema circulatorio, con una tasa total de 534,5 (247,6 hombres + 286,9 mujeres), siendo la primera causa en las mujeres y la

segunda en los hombres. En segundo lugar están los tumores, con una tasa total de 481,9 (297,0 hombres + 184,9 mujeres), siendo la primera causa en los hombres y la segunda en las mujeres.

Tasas por sexo. En los hombres la primera causa de muerte son los tumores y la segunda las enfermedades del sistema circulatorio

En las mujeres la primera causa de muerte son las enfermedades del sistema circulatorio y la segunda los tumores.

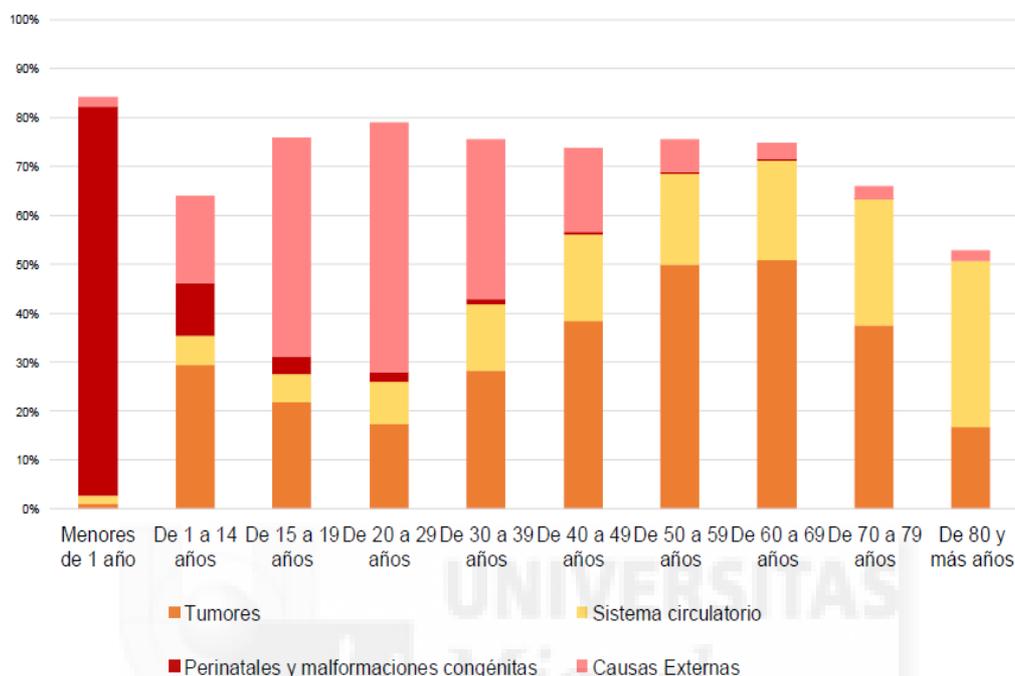
Figura 1.9. Causas de muerte en España, 2015. Hombres y mujeres.



Tasas por edad. En los grupos de edad entre 1 y 14 años y entre 40 y 79 años, las causas principales de muerte fueron los tumores (29,4% y 43,1% del total, respectivamente), mientras que entre los mayores de 79 años fueron las enfermedades del sistema circulatorio (33,9%).

Figura 1.10. Causas de muerte en España, 2015. Por grupos de edad.

Principales causas de muerte según la edad
Porcentaje sobre el total de fallecidos. Año 2015



En el grupo de las ECV las enfermedades isquémicas del corazón y las cerebrovasculares figuraron en el año 2015 en España en el primer y segundo lugar en número de defunciones. En ambos casos, se produjo un aumento de muertes respecto al año previo (del 3,7% y 3,1%, respectivamente).

Dentro de las ECV y por sexo, las enfermedades isquémicas del corazón fueron la primera causa de muerte en los hombres, con un aumento del 2,4% respecto a 2014. Entre las mujeres fueron las enfermedades cerebrovasculares (que incrementaron su número de defunciones un 2,2%).

La enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular son las dos ECV que producen un mayor número de muertes cardiovasculares, con un 60% de la mortalidad cardiovascular total: el 31% por enfermedad coronaria (varones 39% y en las mujeres un 25%) y el 29% por ictus (mujeres un 31% y en los varones un 27%).

Número de defunciones según las causas de muerte más frecuentes 2015. Selección específica de las ECV y relacionadas, entre las 20 causas con peso relativo superior a 1,3%.

Tabla 1.1. Causas de muerte del sistema circulatorio más frecuentes, 2015. Elaboración propia a partir de los datos del INE (1), en %

	Total	Hombres	Mujeres
Total defunciones	422568 (100%)	213309 (100%)	209259 (100%)
Enfermedades isquémicas del corazón	33769 (7,99%)	19563 (9,17%)	14206 (6,79%)
Enfermedades cerebrovasculares	28434 (6,73%)	12077 (5,66%)	16357 (7,82%)
Insuficiencia cardíaca	19029 (4,50%)	6944 (3,25%)	12085 (5,77%)
Enfermedad hipertensiva	12675 (3,00%)	4052 (1,90%)	8623 (4,12%)

Sumando los porcentajes de enfermedades isquémicas del corazón y enfermedades cerebrovasculares, son 14,72% para el total, con resultados similares para hombres (14,83%) y mujeres (14,61%). No obstante las tasas diferenciales son diferentes para ambos sexos siendo más altas para los hombres en enfermedades isquémicas del corazón y mayores para las mujeres en enfermedades cerebrovasculares. La diferencia es cerca 25% en cada caso.

La tasa de mortalidad específica por HTA en las mujeres (4,12%) duplica ampliamente la de los hombres (1,90%)

Evolución previa, desde 1988 a 2005. La tasa de mortalidad ajustada por edad cayó un 40%, y hubo 8.530 muertes menos en 2005. Casi la mitad (47%) de la caída en la mortalidad se ha atribuido a los tratamientos. Las intervenciones clínicas que más contribuyeron fueron el tratamiento en fase aguda de los síndromes coronarios (11%), la prevención secundaria (10%) y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (9%).

El 50% de la reducción de la mortalidad se ha atribuido a cambios en los factores de riesgo (FR).

El mayor beneficio en la mortalidad viene asociado al mejor control del colesterol total (cerca 31% de la caída de la mortalidad) y de la HTA sistólica (circa 15%). Aunque se observaron importantes diferencias entre sexos en las tendencias de los FR: se incrementó la diabetes mellitus y la obesidad entre los

varones y la prevalencia del consumo de tabaco entre las mujeres jóvenes, lo que se asoció a muertes adicionales.

El estudio ENRICA (16), realizado en 2008-2010 sobre una muestra de 11.957 personas, representativa de la población española mayor de 18 años, señala que el control de los principales FR cardiovasculares en la población aún es muy bajo: 22,7% para la HTA y 13,2% para la hipercolesterolemia¹³. Hay diferencias territoriales significativas en la prevalencia y en el grado de control de los FR, existiendo un gran margen de mejora para su prevención.

Las enfermedades del sistema circulatorio fueron la principal causa de muerte en la mayoría de las comunidades autónomas (CCAA), que además presentan grandes diferencias entre ellas respecto a la mortalidad por ECV en España, con mayores tasas ajustadas por edad en Andalucía, Murcia, Canarias,.

Las mayores tasas brutas de mortalidad por estas enfermedades se registraron en Principado de Asturias (420,3 fallecidos por 100.000 habitantes), Castilla y León (354,0) y Galicia (349,5).

Respecto a las tasas brutas de mortalidad por 100.000 habitantes de la causa de muerte sistema circulatorio según CCAA de residencia, en la Comunidad Valenciana en 2015 se informaron 272,8 defunciones/100.000 habitantes por enfermedades del sistema circulatorio.

La enfermedad cardiovascular ha supuesto el 32,2% de la mortalidad global de la comunidad valenciana en el 2012, siendo la causa más importante de fallecimiento en ambos sexos y para todas las edades. La evolución de la mortalidad estandarizada presenta una posición de la Comunidad Valenciana ligeramente superior a los valores del conjunto de España aunque inferiores a la media de la Europa de los 15 y muy por debajo de los países bálticos.

1.4.2. Morbilidad cardiovascular (17). En el año 2013 en España la tasa de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio fue de 1.328/100.000 habitantes (1.507 en los varones y 1.154 en las mujeres), causando casi 5 millones de estancias hospitalarias. La tasa de morbilidad hospitalaria de la enfermedad isquémica del corazón fue de 267/100.000 habitantes (385 en los varones y 153 en las mujeres). La tasa de morbilidad por enfermedad cerebrovascular, fue de 254/100.000 habitantes (273 en los varones y 235 en las mujeres). La morbilidad por enfermedad isquémica del corazón es superior a la cerebrovascular en los varones, mientras que en las mujeres ocurre al contrario, la morbilidad cerebrovascular es superior a la isquémica. La tendencia de las tasas de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio ha sido de un constante aumento desde 1977 hasta 2003, con un ligero descenso a partir de ese año.

1.5. Las guías europeas.

Las guías clínicas sobre FR cardiovascular utilizan principalmente las tablas de riesgo cardiovascular para estratificar a los pacientes en función de su riesgo, establecer los criterios de tratamiento farmacológico o marcar los objetivos de control (18).

Para la prevención cardiovascular las VI Guías Europeas de Prevención Cardiovascular recomiendan combinar las estrategias poblacional y de alto riesgo, con los cambios de estilo de vida, y proponen la función SCORE para cuantificar el riesgo cardiovascular (18) y pueden establecer unos puntos de corte arbitrarios para definir el riesgo cardiovascular (RCV) como bajo, moderado, alto o muy alto, ya que el riesgo es un continuo, aunque ayudan en la toma de decisiones clínicas a nivel individual (9).

En estas guías europeas también se incluyen otras funciones que hayan sido validadas a nivel local. En España existen diferentes funciones adaptadas y desarrolladas como: REGICOR (10), SCORE calibrado para la población española (11), FRESCO (12), ERICE (13) y ESC (18).

Los sistemas o funciones de estimación del riesgo (9) son instrumentos relativamente sencillos que deberían implementarse en la historia clínica electrónica, y tienen una serie de características, utilidades y limitaciones que deben ser tenidas en cuenta al ser utilizadas en la práctica clínica diaria:

a) El RCV es una variable continua que nos informa sobre el riesgo absoluto, a mayor riesgo estimado mayor incidencia de episodios cardiovasculares, sin un umbral claro de intervención clínica.

Las guías definen cuatro categorías de riesgo: bajo (SCORE <1%), moderado (SCORE entre 1% y < 5%), alto (SCORE entre 5% y < 10%) y muy alto (SCORE mayor de 10%).

b) El cálculo del riesgo en personas jóvenes: se recomienda calcular el riesgo relativo, la edad de riesgo vascular y el riesgo a lo largo de la vida.

c) El cálculo del riesgo en personas mayores: los investigadores de la SCORE han publicado unas tablas específicas para pacientes mayores de 65 años.

d) En el cálculo del RCV se debe prestar atención a otros factores no incorporados en la función de riesgo, y que se pueden obtener fácilmente en la práctica clínica habitual. Son factores modificadores del RCV que incluyen los antecedentes familiares de ECV prematura, la presencia de obesidad general o central, diversos factores psicosociales y el cHDL (incluido en el HeartScore, versión electrónica del sistema SCORE)

(<http://www.HeartScore.org>).

Otros marcadores de RCV nuevos que mejoran la capacidad predictiva de las funciones clásicas son: genéticos, plasmáticos o urinarios, de daño vascular

preclínico y otras condiciones clínicas que influyen en el RCV (como la insuficiencia renal crónica, la disfunción eréctil, la artritis reumatoide y otras enfermedades inmunológicas) (9).

La guía (9) facilita indicaciones de intervenciones clínicas a nivel individual que son específicas e incluyen: cambio de comportamiento, factores psicosociales (como el estrés, el aislamiento social y las emociones negativas), sedentarismo y actividad física, tabaquismo, nutrición, peso corporal, lípidos, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tratamiento antiplaquetario, adherencia al tratamiento.

La guía (9) indica cómo intervenir a nivel poblacional con medidas que incluyen: Promover un estilo de vida saludable, dieta, actividad física, tabaquismo, protección contra el abuso de alcohol, entorno saludable.

La guía también propone dónde intervenir tanto a nivel individual, incluyendo la atención primaria, la atención hospitalaria y la rehabilitación cardíaca; como a nivel poblacional.

La Guía ESC 2016 sobre prevención de la ECV en la práctica clínica (18) establece cuatro niveles de riesgo (muy alto, alto, moderado y bajo), con objetivos terapéuticos de control lipídico según el riesgo. La diabetes mellitus (DM) confiere un riesgo alto, excepto en sujetos con DM tipo 2 con menos de 10 años de evolución, sin otros factores de riesgo ni complicaciones, o con DM tipo 1 de corta evolución sin complicaciones. La decisión de iniciar el tratamiento farmacológico de la HTA dependerá del nivel de presión arterial y del riesgo cardiovascular, teniendo en cuenta la lesión de órganos diana. La baja adherencia al tratamiento exige simplificar el régimen terapéutico e identificar y combatir sus causas. Esta guía destaca que los profesionales de la salud pueden ejercer un papel importante en la promoción de intervenciones poblacionales y propone medidas eficaces, a nivel individual y poblacional, para promover una dieta saludable, la práctica de actividad física, el abandono del tabaquismo y la protección contra el abuso de alcohol.

El esquema de la guía original, se estructura en torno a 4 cuestiones básicas: ¿qué es la prevención cardiovascular?, ¿quién debería beneficiarse de la prevención cardiovascular?, ¿cómo intervenir a nivel individual y poblacional? y ¿dónde intervenir a nivel individual y poblacional?

1.6. Factores de riesgo de las ECV. La prevención de la ECV.

(Datos de 2015) Los factores dietéticos constituyen la mayor contribución al riesgo de mortalidad por ECV y DALY de ECV a nivel de población en Europa de todos los factores de riesgo (FR) conductuales. La hipertensión arterial sistólica (HTA sistólica) es la mayor contribución de todos los FR médicos (6)

En las últimas tres décadas, el consumo de frutas ha aumentado globalmente en Europa y en general en la UE, mientras que el consumo de hortalizas ha aumentado ligeramente en Europa en su conjunto, aunque se ha mantenido relativamente estable en la UE. La prevalencia del tabaquismo en la UE es inferior a la de Europa en su conjunto entre los hombres aunque superior a la de las mujeres en Europa. Las tasas estandarizadas de colesterol total en sangre han disminuido en las últimos 3 décadas en casi todos los países europeos. Los niveles de obesidad son altos en Europa y en la UE en adultos y niños, aunque las tasas varían sustancialmente de un país a otro. La prevalencia de la diabetes en Europa es alta y ha aumentado rápidamente en los últimos diez años, aumentando en más de un 50% en muchos países (6).

1.6.1. Determinantes de la ECV.

Datos sobre la proporción de la carga de ECV atribuible a ocho principales factores de riesgo (FR) de ECV. Estos FR se dividen en dos grupos: FR conductuales (dieta, baja actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol) y FR médicos (HTA sistólica, colesterol total alto, glucosa plasmática alta en ayunas y alto índice de masa corporal (IMC)). Los datos proceden del proyecto Global Burden of Disease (8) y se modelan utilizando datos sobre la exposición, el riesgo relativo y la exposición mínima de riesgo teórica para cada FR. La carga de ECV atribuible a un determinado FR queda determinada en función del nivel medio de ese FR en cada población: algunos subgrupos e individuos dentro de cada población pueden tener niveles más altos o más bajos de ciertos FR de ECV, y por ello, la carga de ECV atribuible a ciertos FR en estos subgrupos e individuos pueden diferir de los de la población en su conjunto. La carga atribuible a cada FR individual incluye la contribución individual de este FR, así como su interacción con otros FR. Por ello, la suma de la carga de ECV atribuible a los ocho FR supera el 100%.

1.6.2. Determinantes de las muertes por ECV.

En las cuatro regiones europeas y también en la UE, de los cuatro FR de comportamiento, los factores dietéticos constituyeron la mayor contribución a la mortalidad por ECV en la población en ambos sexos en 2015. Los factores dietéticos contribuyeron en promedio a las muertes por ECV en Europa Occidental un 47% en hombres y un 38% en mujeres. El uso de alcohol contribuyó en menor medida a las muertes por ECV en todas las regiones en ambos sexos, con evidencia de un efecto protector a nivel poblacional en algunos países.

De los cuatro FR médicos, la HTA sistólica fue la mayor contribución media a la mortalidad por ECV en las cuatro regiones europeas y también en la UE en ambos sexos. El tamaño absoluto de su contribución fue más bajo en Europa occidental (51% en varones, 50% en mujeres) y más alto en Europa central

(62% en varones, 60% en hembras). Los altos niveles de colesterol total hicieron la siguiente contribución media más grande de alrededor del 20 al 30% en ambos sexos, mientras que el alto IMC y la glucemia alta en ayunas hicieron las contribuciones más pequeñas de los cuatro FR médicos, cada uno responsable de alrededor del 20% o menos de la carga de mortalidad de las ECV. Al comparar la UE con Europa en su conjunto, las clasificaciones relativas de las contribuciones de los FR a la carga de mortalidad por ECV eran comparables, si bien el tamaño absoluto de la mayoría de las contribuciones de FR era ligeramente inferior en la UE (siendo las excepciones el fumar en las mujeres y la actividad física en ambos sexos)

1.6.3. Composición de causa amplia (8).

Las medidas de mala salud utilizadas hasta ahora (como la incidencia, la prevalencia y los años de vida perdidos) no dan una buena indicación de la carga de enfermedad que sufren los individuos en diferentes comunidades. La medida de resumen utilizada para dar una indicación de la carga de la enfermedad es la DALY.

1.6.4. Determinantes de los DALY de ECV.

La contribución relativa de los principales FR a los DALYs de ECV perdidos es similar a la de la mortalidad por ECV en 2015.

1 A nivel individual, fumar es la mayor contribución para aumentar el riesgo de mortalidad por ECV, si bien la mayor prevalencia de una dieta pobre en la población hace que este FR sea el más significativo a nivel agregado.
2 Aunque los altos niveles de consumo de alcohol aumentan el riesgo de ECV, los bajos niveles de su consumo pueden reducir el riesgo de ciertas ECV. En los países en los que el nivel medio de consumo de alcohol es bajo, este FR puede mostrar un efecto protector a nivel de la población (carga atribuible negativa), a pesar de los niveles más altos y dañinos de ingesta de alcohol en varios subgrupos e individuos.

1.6.5. Porcentaje de muertes por ECV atribuibles a FR seleccionados, por sexo, 2015, Europa: España (14). Tabla 1.2.

Tabla 1.2. Porcentaje de muertes por ECV atribuibles a FR según sexo, España, 2015.

Factores de Riesgo	Hombres%	Mujeres%
FR dietéticos	44.2	34.7
Actividad física baja	7.6	6.7
Fumar	12.6	4.4
Uso de alcohol	0.3	0.8
HTA	49.8	43.5
Colesterol total alto	24.6	22.5
Hiperglucemia en ayunas	14.8	12.2
IMC alto	14.7	12.4

Los FR dietéticos incluyen el efecto combinado de la ingesta de sodio; bajo consumo de: cereales integrales, fruta, verduras, frutos secos, semillas, ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y fibra; alto consumo de grasas trans y carnes procesadas. Los valores negativos indican un efecto protector. La estimación de la carga atribuible se deriva de múltiples fuentes de datos, incluyendo la literatura publicada, encuestas y datos censales.

1.6.6. Porcentaje DALY de ECV atribuibles a FR seleccionados, por sexo, 2015, Europa: España (14). Tabla 1.3.:

Tabla 1.3. Porcentaje DALY de ECV atribuibles a FR seleccionados, por sexo. España, 2015.

Factores de Riesgo	Hombres%	Mujeres%
FR dietéticos	47.3	35.6
Actividad física baja	7.9	6.4
Fumar	19.6	7.8
Uso de alcohol	0.8	1.4
HTA	53.1	44.0
Colesterol total alto	28.2	21.9
Hiperglucemia en ayunas	14.8	11.9
IMC alto	19.6	16.2

1.6.7. La prevención de la ECV

Se puede definir la prevención como el conjunto de acciones que previenen la aparición de enfermedades como las ECV; estando encaminadas a erradicar, eliminar o minimizar el impacto de la enfermedad y la discapacidad o, si ninguna de ellas es factible, retardar el progreso de la enfermedad y la discapacidad (Adaptado de: Porta, 2014) (19).

Es importante realizar un enfoque de por vida para controlar el riesgo cardiovascular (RCV) lo que incluye mejorar el estilo de vida y reducir el nivel de los FR de los pacientes con ECV establecida y de aquellos en riesgo creciente de presentar ECV, debiéndose informar y motivar a las personas sanas de todas las edades para adoptar hábitos de vida más saludables.

La ECV sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad, a pesar de las mejoras en los resultados clínicos.

Muchos factores de riesgo (FR), especialmente la obesidad y la diabetes mellitus (DM), han aumentado significativamente. Si la prevención se practicara correctamente, se reduciría mucho la prevalencia de ECV. Se trata de los FR predominantes y de mejorar la implementación de las medidas preventivas. La prevención debe dirigirse tanto a la población general, mediante la promoción de hábitos de vida saludables, como a nivel individual incluyendo a las personas con riesgo de ECV moderado-alto o con una ECV establecida, haciendo frente a los hábitos de vida poco saludables (p. ej., dieta de baja calidad, inactividad física, tabaquismo) y mejorando los FR. La prevención es sumamente eficaz; así la eliminación de conductas de riesgo para la salud haría posible evitar al menos un 80% de las ECV y hasta un 40% de los cánceres.

En las últimas 3 décadas, más de la mitad de la reducción de la mortalidad por ECV se ha atribuido a cambios en el nivel de FR en la población, especialmente la reducción del colesterol, la presión arterial alta (PA) y el tabaquismo. No obstante, esta tendencia favorable se contrarresta parcialmente por el aumento de otros FR, en especial la obesidad y la DM de tipo 2 (DM2). El envejecimiento de la población se asocia a un aumento de los episodios de ECV.

Determinadas intervenciones dirigidas a la población han modificado eficazmente algunos hábitos de vida individuales, consiguiendo disminuir el tabaquismo y los niveles altos de colesterol. Las intervenciones en el estilo de vida actúan sobre diversos FRCV y han de aplicarse antes de los tratamientos farmacológicos o junto con ellos. Además, la regulación normativa es eficaz para prevenir la ECV cuando está dirigida a disminuir tanto el contenido de sal y ácidos grasos de tipo trans en los alimentos como el consumo de tabaco.

Actuaciones como la reducción del colesterol mediante fármacos (estatinas) asociados a medidas no farmacológicas, así como las mejoras en el control de la HTA son rentables cuando están dirigidas a individuos con alto riesgo CV. No obstante, en las condiciones crónicas de salud es altamente frecuente el incumplimiento terapéutico, lo que disminuye la eficiencia de las intervenciones clínicas y conlleva consecuencias perjudiciales clínicas y económicas.

El control de los principales factores de RCV en la población española aún es muy bajo: 22,7% para la HTA (20) y 13,2% para la hipercolesterolemia (21). A ello se añaden importantes diferencias entre las diferentes Comunidades Autónomas en la prevalencia y el grado de control de los FR, lo que indica que aún hay un amplio margen para la prevención de las ECV (22). La detección y control de los factores de RCV sigue siendo la estrategia fundamental para prevenirlas (23).

1.6.8. Niveles de evidencia: Figura 1.11.

Figura 1.11. Niveles de evidencia.

Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

1.6.9. Clases de recomendación. Figura 1.12.

Figura 1.12. Clases de recomendación.

Clases de recomendación

Grados de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

1.6.10. Recomendación sobre prevención coste-efectiva de la ECV. Figura 1.13.

Figura 1.13. Recomendación sobre prevención

Recomendación sobre prevención coste-efectiva de la enfermedad cardiovascular

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar las medidas dirigidas a la promoción de hábitos de vida saludables en la población	Ila	B	12,13

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Se han adoptado determinados criterios de calidad para el desarrollo de las guías (23).

1.6.12. Quiénes se benefician de la prevención. Cuándo y cómo evaluar el riesgo y priorizar

1.6.12.1. Cálculo del riesgo CV total.

Todas las guías actuales sobre prevención de ECV en la práctica clínica recomiendan la evaluación del riesgo de ECV total, ya que la arterioesclerosis suele ser el resultado de un conjunto de FR. La prevención de la ECV en una persona debe adaptarse a su riesgo CV total: cuanto mayor el riesgo, más intensamente debe aplicarse la estrategia clínica.

La importancia del cálculo del riesgo total de personas aparentemente saludables antes de tomar decisiones de tratamiento se ilustra en la tabla 1.4. que se deriva de la tabla para estimar riesgo alto Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE).

Tabla 1.4. Riesgo de ECV fatal a 10 años y FR
Impacto de las combinaciones de factores de riesgo en el riesgo

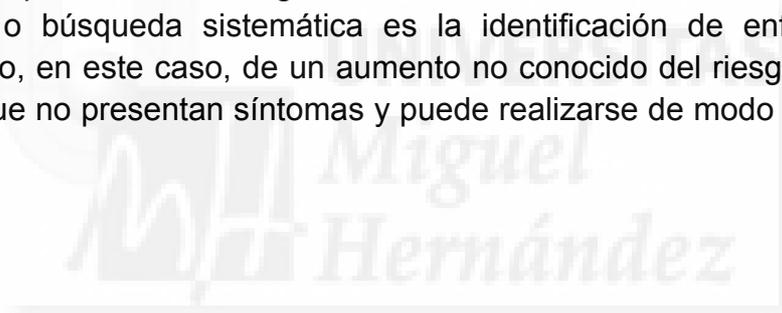
Sexo	Edad (años)	Colesterol (mmol/l)	PAS (mmHg)	Fumador	Riesgo (de ECV fatal a 10 años)
M	60	7	120	No	2%
M	60	7	140	Sí	5%
V	60	6	160	No	9%
V	60	5	180	Sí	21%

ECV: enfermedad cardiovascular; M: mujer; PAS: presión arterial sistólica; V: varón.

Se estima que la reducción absoluta del riesgo es mayor para las personas que tienen mayor riesgo basal, lo que respalda una intervención más precoz.

Cuándo hay que evaluar el riesgo cardiovascular total.

El cribado o búsqueda sistemática es la identificación de enfermedad no reconocida o, en este caso, de un aumento no conocido del riesgo de ECV en personas que no presentan síntomas y puede realizarse de modo oportunista o sistemático.



1.6.12.2. Recomendaciones sobre la evaluación del RCV (23). Tabla 1.5.

Tabla 1.5. Evaluación del riesgo vascular.

Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la evaluación sistemática del riesgo CV de sujetos con riesgo CV aumentado, es decir, con historia familiar de muerte prematura por ECV, hiperlipemia familiar, factores de riesgo CV mayores (tabaquismo, hipertensión, DM o hiperlipemia) o comorbilidades que aumenten el riesgo CV	I	C
Se recomienda repetir la evaluación del riesgo CV cada 5 años y más frecuentemente para personas con riesgos próximos al umbral que indica la necesidad de tratamiento	I	C
Se puede considerar la evaluación sistemática del riesgo CV de los varones mayores de 40 años y las mujeres mayores de 50 o posmenopáusicas sin factores de riesgo CV conocidos	IIb	C
No se recomienda la evaluación sistemática del riesgo CV de los varones mayores de 40 años y las mujeres mayores de 50 sin factores de riesgo CV conocidos	III	C

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

A pesar de la escasa evidencia, esta guía recomienda un enfoque sistemático para la evaluación del riesgo CV que se dirija a poblaciones con mayor probabilidad de alto riesgo CV, como las personas con historia familiar de ECV prematura.

1.6.12.3. Cálculo del RCV total. Tabla 1.6.

Tabla 1.6. Cálculo RCV. Recomendaciones

Recomendaciones sobre cómo calcular el riesgo cardiovascular			
Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda calcular el riesgo CV total de los adultos mayores de 40 años usando un sistema de estimación del riesgo como las tablas SCORE, excepto cuando se los clasifique automáticamente como personas en riesgo alto o muy alto basándose en una ECV documentada, DM (> 40 años), enfermedad renal o un único factor de riesgo extremadamente elevado (tabla 5)	I	C	11,25

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

1.6.12.4. Riesgo cardiovascular a 10 años.

Existen muchos sistemas de evaluación del riesgo CV disponibles para su uso en personas aparentemente sanas (tabla 1.7.)

Tabla 1.7. Estimación RCV en personas aparentemente sanas

Sistemas actuales de estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular para usar con personas aparentemente sanas, actualizados de Cooney et al^{36,40}

	Framingham ⁴⁴	SCORE ³⁰	ASSIGN-SCORE ⁴⁵	QRISK1 ⁴⁶ y QRISK2 ⁴⁷	PROCAM ⁴⁸	Pooled Cohort Studies Equations ⁵⁰	CUORE ⁴⁰	Globorisk ⁵²
Datos	Estudios prospectivos: <i>Framingham Heart Study</i> y <i>Framingham offspring study</i> . La última versión incluye ambos estudios	12 estudios prospectivos agrupados	Estudio prospectivo SHHEC	Base de datos QRESEARCH	Estudio prospectivo	4 estudios prospectivos agrupados: ARIC, CHS, CARDIA y Framingham (estudios original y de descendencia)	CUORE	Cohorte de derivación: 8 estudios prospectivos agrupados: <i>Atherosclerosis Risk in Communities</i> , <i>Cardiovascular Health Study</i> , <i>Framingham Heart Study</i> cohorte original y cohorte de descendencia, <i>Honolulu Program</i> , <i>Multiple Risk Factor Intervention Trial</i> , <i>Puerto Rico Heart Health Program</i> y <i>Women's Health Initiative Clinical Trial</i>
Población	Población general, Framingham, Massachusetts, Estados Unidos. Valores iniciales: 1968-1971, 1971-1975 y 1984-1987	12 estudios prospectivos de 11 países europeos. Valores iniciales: 1972-1991	Muestra aleatoria de la población general de Escocia, valores iniciales: 1984-1987	Datos recogidos de 1993-2008 de bases de datos de MC: imputación de datos faltantes	Trabajadores sanos. Valores iniciales: 1978-1995	Valores iniciales: 1987-1989 (ARIC), 1990 y 1992-1993 (CHS), 1985-1986 (CARDIA), 1968-1971, 1971-1975, 1984-1987 (Framingham)	Décadas de los ochenta y los noventa	8 estudios prospectivos de Norteamérica. Valores iniciales: 1948-1993
Tamaño muestral	3.969 varones y 4.522 mujeres	117.098 varones y 88.080 mujeres	6.540 varones y 6.757 mujeres	1,28 millones (QRISK1) y 2,29 millones (QRISK2)	18.460 varones y 8.515 mujeres	11.240 mujeres blancas, 9.098 varones blancos, 2.641 mujeres afroamericanas y 1.647 varones afroamericanos	7.520 varones y 13.127 mujeres	33.323 varones y 16.806 mujeres
Cálculo	Inicialmente, riesgo a 10 años de eventos de EC. Última versión: riesgo a 10 años de eventos de ECV. Versión NCEP-ATPIII: riesgo a 10 años de eventos coronarios graves	Riesgo a 10 años de mortalidad por ECV	Riesgo a 10 años de eventos de ECV	Riesgo a 10 años de eventos de ECV. Riesgo de por vida	Dos sistemas de puntuación calculan por separado los riesgos a 10 años de eventos coronarios mayores y cerebrovasculares isquémicos	Riesgo a 10 años de un primer evento de ECV aterosclerótica. Riesgo de por vida	Probabilidad a 10 años de sufrir un primer evento CV mayor (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular)	Riesgo a 10 años de ECV fatal
Franja etaria (años)	30-75	40-65	30-74	35-74	20-75	20-79	35-69	40-84
Variables	Sexo, edad, colesterol total, cHDL, PAS, tabaquismo, DM, tratamiento hipertensivo	Sexo, edad, colesterol total o cociente colesterol total/cHDL, PAS, tabaquismo. Versiones para países con riesgo alto y bajo	Sexo, edad, colesterol total, cHDL, PAS, tabaquismo (n.º de cigarrillos), DM, índice de privación regional, historia familiar	QRISK1: sexo, edad, cociente colesterol total/cHDL, PAS, tabaquismo, DM, índice de privación regional, historia familiar, IMC, tratamiento de la PA, etnia y enfermedades crónicas	Edad, sexo, cLDL, cHDL, DM, tabaquismo, PAS	Edad, sexo, raza (blancos u otros/ afroamericanos), colesterol total, cHDL, PAS, tratamiento antihipertensivo, DM, tabaquismo	Edad, sexo, PAS, colesterol total, cHDL, tratamiento antihipertensivo y hábito tabáquico	Edad, sexo, tabaquismo, colesterol total, PAS

Comentarios/ desarrollos	La última versión incluye una versión basada únicamente en valores que no proceden del laboratorio, sustituyendo las determinaciones lipídicas por el IMC	Nacional, recalibraciones actualizadas		El QRISK2 incluye términos de interacción para ajustar por las interacciones entre la edad y algunas variables	Un cambio reciente en los métodos (Weibull) permite extender la estimación del riesgo a mujeres y una franja etaria más amplia	Se han incorporado coeficientes específicos del grupo étnico para los factores de riesgo. Esta calculadora ha mostrado sobrestimaciones del riesgo en validaciones externas: esto puede indicar la necesidad de recalibración para determinadas poblaciones	Se han llevado a cabo recalibraciones en 11 países
Recomendaciones de las guías	Guía NCEP ⁵⁴ , guía CV canadiense ⁵⁵ y otras guías nacionales recomiendan versiones adaptadas, como la de Nueva Zelanda ⁵⁶	Guía europea sobre prevención de ECV ⁵⁹	SIGN ⁵⁷	Guía NICE sobre modificación lipídica ⁵⁷ , QRISK Lifetime recomendado por la guía de las JBS ⁵⁸	Guía del <i>International Task Force for Prevention of Coronary Disease</i>	Guía de la AHA/ACC de 2013 sobre evaluación del riesgo de ECV ⁵⁹	

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities; CARDIA: Coronary Artery Risk Development in Young Adults; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CHS: Cardiovascular Health Study; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; JBS: Joint British Societies; NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PA: presión arterial; PAS: PA sistólica; PROCAM: Prospective Cardiovascular Munster Study; SHHEC: Scottish Heart Health Extended Cohort; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

1.6.12.5. Tablas de riesgo SCORE, ventajas y limitaciones.

Figura 1.14. Ventajas y limitaciones del uso de las tablas de riesgo SCORE.

Ventajas y limitaciones del uso de las tablas de riesgo SCORE

Ventajas

- Intuitivas, herramienta fácil de usar
- Establecen para los profesionales sanitarios un lenguaje común para el riesgo
- Permiten una evaluación del riesgo más objetiva
- Tienen en cuenta la naturaleza multifactorial de la ECV
- Permiten flexibilidad en el tratamiento; cuando no se puede alcanzar el nivel ideal de un factor de riesgo, todavía es posible reducir el riesgo total reduciendo otros factores de riesgo
- Aborda el problema del riesgo absoluto bajo en personas jóvenes con múltiples factores de riesgo: la tabla de riesgo relativo ayuda a ilustrar cómo una persona joven con un riesgo absoluto bajo puede tener un riesgo relativo sustancialmente alto y reducible; el cálculo de la «edad de riesgo» de un sujeto también puede ser útil en esta situación

Limitaciones

- Calcula el riesgo de ECV fatal pero no el total (fatal + no fatal) por los motivos que se explican en el texto
- Están adaptadas a ajustarse a diferentes poblaciones europeas, pero no a los diferentes grupos étnicos dentro de esas poblaciones
- Están limitadas a los principales determinantes del riesgo
- Otros sistemas tienen mayor funcionalidad, aunque su aplicabilidad a múltiples países es incierta
- Intervalo de edades pequeño (40-65 años)

ECV: enfermedad cardiovascular; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

Aunque no existe un umbral de aplicación universal, la intensidad del asesoramiento debe aumentar según aumente el riesgo. El efecto de las intervenciones en la probabilidad absoluta de sufrir un episodio CV aumenta a

medida que aumenta el riesgo basal; es decir, el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para prevenir un episodio disminuye a medida que aumenta el riesgo.

– Personas de riesgo bajo a moderado (SCORE < 5%): se les debe ofrecer asesoramiento sobre el estilo de vida para mantener su estado de riesgo de bajo a moderado.

– Personas de alto riesgo (SCORE \geq 5% y < 10%): requieren un asesoramiento intensivo sobre el estilo de vida y pueden ser candidatos a tratamiento farmacológico.

– Personas de muy alto riesgo (SCORE \geq 10%): suele ser necesario un tratamiento farmacológico. En personas de edad > 60 años, estos umbrales deben interpretarse menos estrictamente, ya que el riesgo específico de su edad se encuentra normalmente en torno a esos niveles, incluso cuando los niveles de otros FRCV son «normales».



1.6.12.6. Tabla SCORE de RCV: riesgo a 10 años de ECV mortal. Figura 1.15.

Figura 1.15. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de ECV mortal; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation (11) (24).

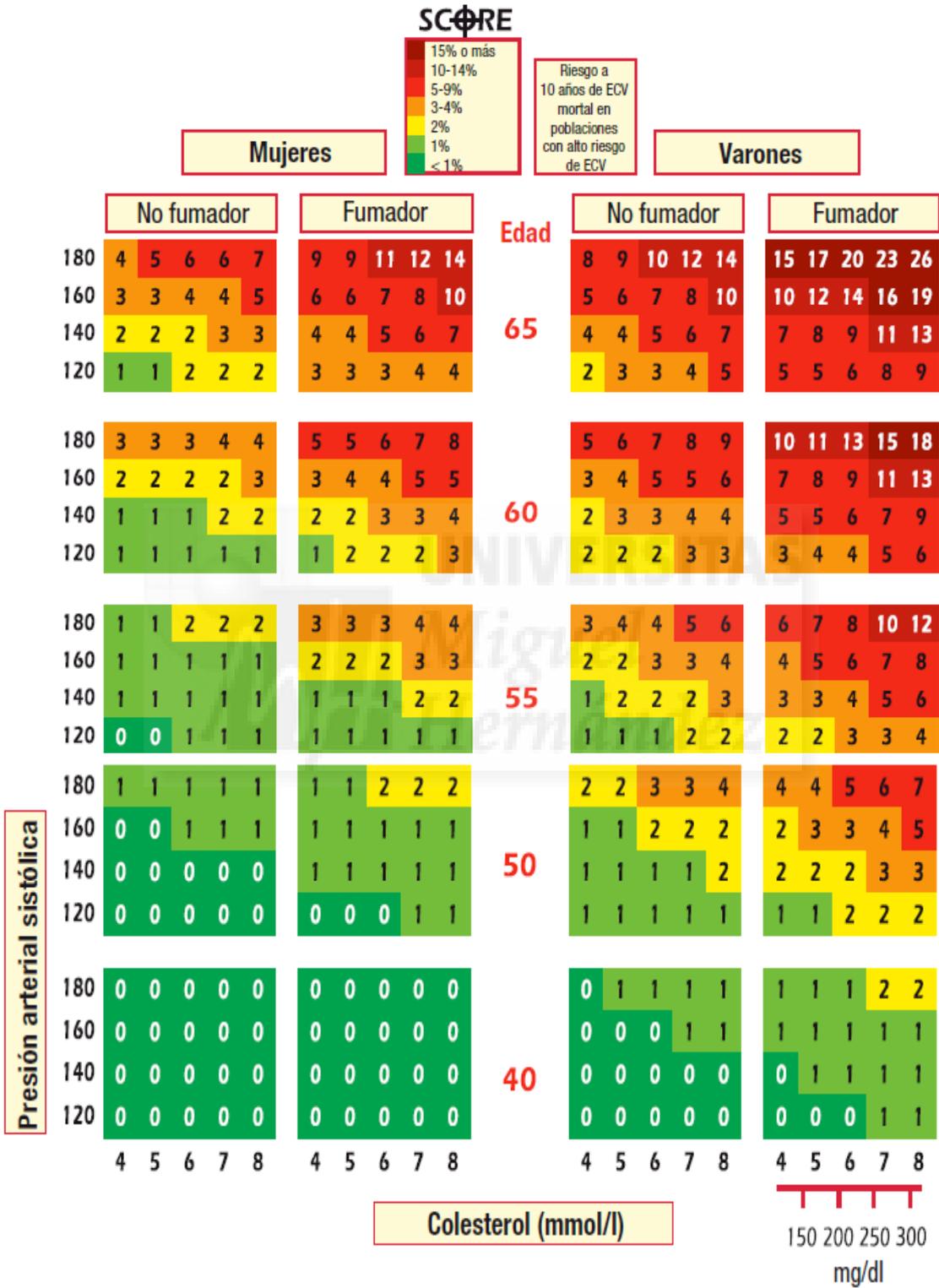


Figura 1.16. Tabla de riesgo relativo (24).

Presión arterial sistólica (mmHg)	No fumador					Fumador					© ESC 2016	
	180	3	3	4	5	6	6	7	8	10		12
	160	2	3	3	4	4	4	5	6	7		8
	140	1	2	2	2	3	3	3	4	5		6
	120	1	1	1	2	2	2	2	3	3		4
		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	
Colesterol (mmol/l)												

Figura 3. Tabla de riesgo relativo, derivada de la conversión SCORE del colesterol de mmol/l a mg/dl: 8 = 310; 7 = 270; 6 = 230; 5 = 190; 4 = 155.

1.6.12.7. Modificadores del RCV total calculado.

Además de los principales FRCV convencionales incluidos en las tablas de riesgo, hay otros que pueden ser relevantes para evaluar el riesgo de ECV total (tabla siguiente). Ejemplos de modificadores del riesgo con posible potencial de reclasificación:

Estatus socioeconómico, aislamiento social o falta de apoyo social
Historia familiar de ECV prematura
IMC y obesidad central
Puntuación de calcio coronario por TC
Placas ateroscleróticas determinadas por imagen carotídea
ITB

ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; TC: tomografía computarizada.

1.6.12.8. Categorías de riesgo: prioridades.

Las personas con mayor riesgo son las que más se benefician de los esfuerzos preventivos, y esto es lo que guía las prioridades.

Figura 1.17. Categorías de riesgo y prioridades.

Categorías de riesgo

Riesgo muy alto	<p>Sujetos con alguno de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECV clínica o documentada inequívocamente por imagen. La ECV clínica documentada incluye IAM previo, SCA, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, accidente cerebrovascular y AIT, aneurisma aórtico y EAP. La ECV documentada inequívocamente por imagen incluye la presencia de placa significativa en la angiografía coronaria o ecografía carotídea. No incluye cierto aumento de parámetros de imagen continuos como el GIM carotídeo • DM con daño en órganos diana como proteinuria o con un factor de riesgo mayor como tabaquismo, hipercolesterolemia importante o hipertensión significativa • ERC grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) • Estimación por SCORE ≥ 10%
Riesgo alto	<p>Sujetos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factores de riesgo aislados muy elevados, sobre todo colesterol > 8 mmol/l (> 310 mg/dl) (p. ej., en la hipercolesterolemia familiar) o PA ≥ 180/110 mmHg • La mayoría de las demás personas con DM (excepto jóvenes con DM1 sin factores de riesgo mayores que pueden tener un riesgo bajo o moderado) • ERC moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m²) • Estimación SCORE ≥ 5% y < 10%
Riesgo moderado	SCORE ≥ 1% y < 5% a 10 años. Muchas personas de edad mediana-avanzada pertenecen a esta categoría
Riesgo bajo	SCORE < 1%

AIT: accidente isquémico transitorio; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; GIM: grosor intimomedial; IAM: infarto agudo de miocardio; PA: presión arterial; SCA: síndrome coronario agudo; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*; TFG: tasa de filtrado glomerular.

1.6.12.9. Dianas de los factores de riesgo.

Los objetivos sobre FRCV y los valores objetivo de FRCV importantes.

Tabla 1.8. Los objetivos sobre FRCV y los valores objetivo de FRCV importantes

Objetivos para factores de riesgo cardiovascular importantes y valores objetivo

<i>Tabaquismo</i>	Sin exposición al tabaco en cualquiera de sus formas
<i>Dieta</i>	Baja en grasas saturadas y centrada en productos integrales, verduras, frutas y pescado
<i>Actividad física</i>	Al menos 150 min/semana de AF aeróbica moderada (30 min 5 días/semana) o 75 min/semana de AF aeróbica intensa (15 min 5 días/semana) o una combinación de ambas
<i>Peso</i>	IMC 20-25. Perímetro de cintura < 94 cm (varones) o < 80 cm (mujeres)
<i>Presión arterial</i>	< 140/90 mmHg ^a
<i>Lípidos^b</i>	
^c LDL ^c es el objetivo principal	Riesgo muy alto: < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o una reducción de al menos un 50% si el valor basal está entre 1,8 y 3,5 mmol/l (70-135 mg/dl) ^d Riesgo alto: < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) o una reducción de al menos un 50% si el valor basal está entre 2,6 y 5,1 mmol/l (100-200 mg/dl) Riesgo bajo-moderado: < 3,0 mmol/l (< 115 mg/dl)
<i>cHDL</i>	No hay cifra objetivo, pero > 1,0 mmol/l (> 40 mg/dl) para varones y > 1,2 mmol/l (> 45 mg/dl) para mujeres indican un riesgo más bajo
<i>Triglicéridos</i>	No hay valor objetivo, pero < 1,7 mmol/l (< 150 mg/dl) indica un riesgo más bajo, y concentraciones más altas indican la necesidad de buscar otros factores de riesgo
<i>DM</i>	HbA _{1c} < 7% (< 53 mmol/mol)

AF: actividad física; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; HbA1c: glucohemoglobina; IMC: índice de masa corporal.

a. El objetivo general es una presión arterial < 140/90 mmHg. Este objetivo puede ser más alto en ancianos frágiles o más bajo en la mayoría de los pacientes con DM y en algunos pacientes de riesgo (muy) alto sin DM que toleren múltiples fármacos antihipertensivos.

b. El no-cHDL es un objetivo alternativo razonable y práctico debido a que no requiere muestras en ayunas. Se recomiendan unos objetivos secundarios de no-cHDL < 2,6, < 3,3 y < 3,8 mmol/l (< 100, < 130 y < 145 mg/dl) en pacientes de riesgo muy alto, alto y bajo-moderado respectivamente.

c. Se ha expresado la opinión de que los médicos de atención primaria pueden preferir un objetivo general único de cLDL de 2,6 mmol/l (100 mg/dl). Aunque se acepta la simplicidad de este enfoque, que puede ser útil en ciertos contextos, hay mayor evidencia científica que respalda el uso de los 3 objetivos para ajustar el nivel de riesgo.

d. Esta es la recomendación general para los pacientes de muy alto riesgo. La evidencia sobre pacientes con enfermedad renal crónica es menos firme.

1.6.12.10. Otros marcadores de riesgo incluyen:

Historia familiar/(epi)genética,

FR psicosociales. Figura 1.18. Recomendación Clase IIa, Nivel B

Figura 1.18. FR psicosociales, preguntas para su evaluación.

Preguntas fundamentales para la evaluación de los factores de riesgo psicosociales en la práctica clínica

Estatus socioeconómico baja	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál es su nivel de estudios? • ¿Es usted operario?
Estrés laboral y familiar	<ul style="list-style-type: none"> • ¿No controla adecuadamente el cumplimiento de las demandas del trabajo? • ¿Es insuficiente la recompensa que recibe por su esfuerzo? • ¿Tiene problemas serios con su cónyuge?
Aislamiento social	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Vive solo? • ¿Carece de un allegado de confianza? • ¿Ha perdido a un familiar o un amigo cercano en el último año?
Depresión	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Se siente triste, deprimido y desesperanzado? • ¿Ha perdido interés y gusto por la vida?
Ansiedad	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Siente miedo o pánico repentino? • ¿Se siente a menudo incapaz de dominar las preocupaciones?
Hostilidad	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Suele sentirse enfadado por cosas sin importancia? • ¿Suele sentirse molesto por las costumbres de los demás?
Personalidad de tipo D	<ul style="list-style-type: none"> • ¿En general, suele sentirse ansioso, irritable o deprimido? • ¿Evita compartir sus pensamientos y sentimientos con otras personas?
Trastorno por estrés posttraumático	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Ha estado expuesto a un evento traumático? • ¿Sufre pesadillas o pensamientos intrusivos a menudo?
Otros trastornos mentales	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Tiene algún otro trastorno mental?

Biomarcadores circulantes y urinarios. Recomendación Clase III, Nivel B
Determinación del daño vascular preclínico
Condiciones clínicas que afectan al riesgo de ECV.

1.6.12.11. Grupos relevantes. Ej.: Menores de 50 años. Ancianos. HTA.
Condiciones específicas de la mujer. Minorías étnicas.

1.7. HTA

La HTA es un importante factor de riesgo de EC, IC, enfermedad cerebrovascular, EAP, ERC y FA. La decisión de iniciar un tratamiento antihipertensivo depende del valor de la PA y el riesgo CV total. Los beneficios del tratamiento se derivan principalmente de la reducción de la PA en sí, no del tipo de fármaco. Se necesita un tratamiento combinado para controlar la PA de la mayoría de los pacientes.

La HTA es la causa fundamental de la carga total de enfermedad, 9,4 millones de muertes y un 7% del total de años de vida ajustados por discapacidad (DALY) en 2010. Comparado con 1990, el impacto de la HTA ha aumentado en ~2,1 millones de fallecimientos.

En conjunto, la prevalencia de la HTA es de ~30-45% de las personas adultas de edad ≥ 18 años, con un aumento pronunciado durante el envejecimiento.

La HTA es un FR de EC, IC, enfermedad cerebrovascular, EAP, ERC y FA. El riesgo de muerte por EC o accidente cerebrovascular aumenta progresiva y linealmente a partir de valores de PA tan bajos como 115 mmHg de PAS y 75 mmHg de PAD, aunque para el riesgo absoluto la curva se aplana en la franja baja de PA.

En las tablas siguientes se muestra: Definición y clasificación de la HTA. Umbrales de tensión arterial (TA) y tipos de medición. Mediciones de la TA fuera de la consulta. Recomendaciones para la adherencia al tratamiento.

Tabla 1.7.1. Definición y clasificación de la HTA
Definición y clasificación de los niveles de presión arterial*

Categoría	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal-alta	130-139	y/o	85-89
Hipertensión de grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión de grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión solo sistólica	≥ 140	y	< 90

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

*Valores de PA de peronas no tratadas.

Tabla 1.7.2. Umbrales de tensión arterial (TA) y tipos de medición.

Umbrales de presión arterial para la definición de hipertensión con diferentes tipos de mediciones de la PA

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
En la consulta o clínica	140	90
24 h	125-130	80
Diurna	130-135	85
Nocturna	120	70
En casa	130-135	85

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 1.7.3. Mediciones de la TA fuera de la consulta

Indicaciones clínicas para el uso de mediciones de presión arterial fuera de la consulta (medición de presión arterial en casa, medición ambulatoria de la presión arterial)

Sospecha de hipertensión de bata blanca o enmascarada

- PA alta en consulta de personas sin daño orgánico y con riesgo CV total bajo
- PA normal en consulta de personas con daño orgánico o con riesgo CV total alto
- Considerable variación de la PA en consulta durante la visita o en visitas sucesivas
- Hipotensión autonómica, postural, posprandial o inducida por siesta o fármacos
- PA elevada en la consulta o sospecha de preeclampsia en mujeres embarazadas
- Identificación de hipertensión resistente verdadera y falsa

Indicaciones específicas para la MAPA

- Discordancia importante entre la PA en la consulta y la PA en casa
- Evaluación de la ausencia/presencia de la caída nocturna
- Sospecha de hipertensión nocturna o ausencia de caída nocturna, como en los pacientes con apnea del sueño, ERC o DM
- Evaluación de la variabilidad de la PA

CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; MAPA: medición ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.

En todo caso se realizará una evaluación diagnóstica protocolizada de cada paciente con HTA.

La estratificación del riesgo en la HTA y la decisión de iniciar un tratamiento farmacológico dependerá de factores como el valor de PA, el riesgo CV total e incluso el daño orgánico subclínico. Con objetivos óptimos de PA y teniendo en cuenta la HTA en grupos especiales (DM, ancianos, otros) así como la duración del tratamiento y el seguimiento, en general indefinidos, y la adherencia al tratamiento.

Tabla 1.7.4. Recomendaciones para la adherencia al tratamiento

Recomendaciones para conseguir la adherencia a la medicación

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda simplificar el régimen terapéutico hasta lo mínimo aceptable, con monitorización repetida y <i>feedback</i> . En caso de persistente falta de adherencia, se recomiendan las sesiones de grupo o intervenciones conductuales combinadas	I	A	481
Se recomienda que los médicos evalúen la adherencia al tratamiento e identifiquen las causas de la falta de adherencia para adaptar mejor las intervenciones futuras	I	C	482-484
Se puede considerar el uso del policromprimido y terapia combinada para mejorar la adherencia farmacológica	IIb	B	485,486

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

La adherencia a la medicación de las personas en alto riesgo y los pacientes con ECV es baja, lo que se traduce en peores resultados clínicos y mayores costes en salud.

1.8. Comunidad Valenciana. Proyecto ESCARVAL (25, 26, 27).

El Proyecto ESCARVAL (Estudio Cardiometabólico Valenciano) busca desarrollar modelos de predicción de morbilidad cardiovascular en pacientes con diagnóstico establecido de HTA, DM o dislipemia, construyendo diversas escalas predictivas de riesgo cardiovascular en pacientes con diferentes diagnósticos y FR.

Tiene como objetivos, entre otros:

- Identificar variables asociadas a la morbimortalidad cardiovascular en pacientes adultos con diagnóstico establecido de dislipemia, HTA y DM.
- Desarrollar, a partir de dichas variables, modelos predictivos de morbimortalidad cardiovascular que permitan predecir la morbilidad y mortalidad cardiovascular a 5 años en pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, HTA y DM.

En su estrategia de análisis estadístico se han analizado de forma independiente los pacientes con diagnóstico establecido de HTA, DM y dislipemia, utilizando la misma estrategia de análisis.

El análisis de datos de los pacientes con hipertensión arterial (HTA) indica que: La cohorte global de pacientes con HTA está compuesta por 26.109 pacientes. En esta cohorte de HTA el 62,2% son diabéticos y el 49,8% dislipémicos. La mediana del cociente colesterol/HDL es de 3,96. Son fumadores en el momento actual el 18,7%. Han presentado eventos cardiovasculares (ACV, /ictus, hemorragia cerebral, angor, IAM y mortalidad cardiovascular) el 7,0%, lo que representa una tasa de incidencia de 2,71 casos por 100 personas/año de seguimiento.

La incidencia de eventos cardiovasculares se incrementa con el tiempo de seguimiento.

Comparando las características de los pacientes según presenten o no eventos cardiovasculares en el seguimiento, podemos señalar que los pacientes que han presentado eventos son mayores en edad y tienen un cociente colesterol/colesterol HDL más elevado, así como una hemoglobina glicada más elevada. Las interferencias con el manejo terapéutico que no ha sido estudiado, pueden explicar las diferencias entre algunas de las variables estudiadas (por ejemplo los lípidos) con la presencia o no de eventos cardiovasculares. Por otra parte el IMC no ha sido registrado en el 34,5% de los casos lo cual hace pensar que pudiese haber un sesgo de información en relación con esta variable. Se objetiva que el hecho de fumar, la presencia de diabetes, fibrilación auricular y el colesterol HDL bajo categorizado como HDL<40mg/dL para hombres y HDL<50mg/dL para mujeres, incrementan la probabilidad de presentar un evento.

En el análisis estratificando por sexo, en los hombres se objetiva la misma tendencia que en la cohorte completa en las variables edad y hemoglobina glicada, siendo el cociente colesterol/HDL similar entre los pacientes con y sin eventos. A su vez, la presencia de eventos cardiovasculares es significativamente mayor en los diabéticos, dislipémicos y en los pacientes con un colesterol HDL bajo (cHDL<40mg/dL). Aunque el hecho de ser fumador/exfumador y la fibrilación auricular es mayor en los pacientes con morbimortalidad cardiovascular la diferencia no es significativa. Lo mismo se objetiva en las mujeres con respecto a la edad y a la hemoglobina glicada. A su vez, la presencia de diabetes, fibrilación auricular y el colesterol HDL bajo (HDL<50mg/dL) incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares. La supervivencia libre de morbilidad cardiovascular y la función de riesgo acumulada en el seguimiento de pacientes según diferentes escalas también han sido estudiadas.



2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



El estudio epidemiológico clínico de los FRCV, y en este trabajo de la HTA, busca conocer la morbilidad y la mortalidad por ECV, que sigue siendo la primera causa de muerte en España y en la CV, como paso previo para mejorar la prevención y control de la HTA como FR de las ECV, con la finalidad de mejorar las tasas de morbilidad y mortalidad de las ECV en la CV y conseguir así dar más años a la vida de muchas personas con HTA y mejor calidad de vida a estos pacientes estando mejor diagnosticados y controlados.

En todo caso se realizará una evaluación diagnóstica protocolizada de cada paciente con HTA, con estratificación del riesgo en la HTA y la toma de decisiones clínicas individualizada para cada paciente, incluyendo la posible decisión de iniciar un tratamiento farmacológico y la adherencia al tratamiento, y en todos los casos el seguimiento, en general indefinido.

Para ello y dentro del Proyecto Escarval se busca desarrollar modelos de predicción de morbilidad cardiovascular en pacientes con diagnóstico establecido de HTA, construyendo diversas escalas predictivas de riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes.







3. HIPÓTESIS



La incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con HTA en la Comunidad Valenciana es elevada superior al 2% anual.

Es posible identificar nuevos factores asociados a un mayor riesgo cardiovascular en pacientes con HTA además de los clásicos.

Es posible elaborar escalas propias de riesgo cardiovascular poblacional, para la predicción del riesgo ajustado en personas con HTA en la Comunidad Valenciana con una capacidad predictiva al menos similar a las escalas usadas actualmente en la práctica clínica.







4. OBJETIVOS



Los objetivos son los siguientes:

- Conocer la incidencia de morbimortalidad CV en población hipertensa en la Comunidad Valenciana.
- Identificar variables asociadas a la morbimortalidad CV en pacientes adultos con diagnóstico establecido de HTA.
- Generar una Escala Predictiva de Riesgo Cardiovascular propia de la CV en pacientes diagnosticados de HTA considerando los otros FRCV, mediante el análisis de la incidencia de eventos cardiovasculares y de mortalidad CV y sus factores asociados.







5. MATERIAL Y MÉTODOS



La Comunidad Valenciana tiene implantado el sistema informático ABUCASIS de registro clínico electrónico centralizado, inicialmente para la atención primaria y secundaria de tipo ambulatorio iniciado en la Comunidad Valenciana (CV) en el año 2003. Es un sistema electrónico de registro de salud (SRS/HER) de toda la población, alrededor de 5 millones de personas, y es una excelente herramienta para iniciar nuevos estudios sobre la incidencia de ECV y validar las escalas de riesgo cardiovascular (ERCV) que son ampliamente utilizadas en la práctica clínica.

El objetivo de este estudio es proporcionar información para validar diferentes escalas de riesgo cardiovascular (RCV) y analizar los factores asociados en pacientes con HTA, DM o dislipidemia de una región europea mediterránea de bajo riesgo, la CV.

La incidencia de eventos cardiovasculares será comparada con los eventos esperados de RCV

5.1. Diseño

Se trata de un estudio observacional longitudinal prospectivo de cohortes.

Escarval significa ESTudio CARdiometabolico VALenciano. Escarval-Risk es una cohorte con un estudio de seguimiento de 5 años (2008-2012).

El estudio cuenta con el apoyo de las autoridades de la Consellería de Sanitat de la CV y las universidades de Valencia (UV) y Miguel Hernández UMH) de Elche, y las sociedades científicas de médicos de atención primaria (AP, la Sociedad Valenciana de Medicina de Familia y Comunitaria y la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana). Este proyecto ha sido incluido en el Plan de Salud Cardiovascular de Valencia 2007-2012.

5.2. Marco

La muestra se ha reclutado de la población que recibe atención sanitaria de Consellería de Sanitat de la CV.

5.3. Participantes en el estudio

La muestra del estudio se seleccionó en un proceso bietápico que ha involucrado el reclutamiento de profesionales clínicos y sus pacientes ambulatorios.

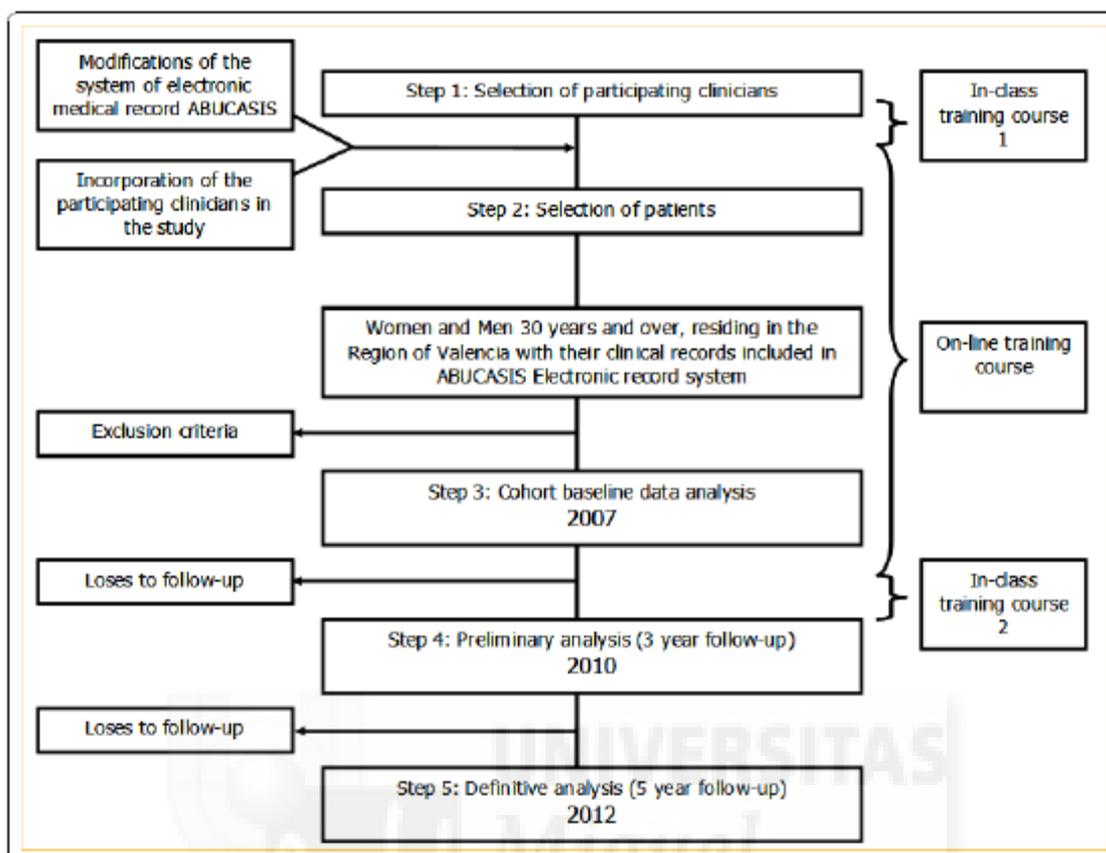
Alrededor de 800 profesionales clínicos han sido seleccionados para participar (Médicos de familia y enfermeras) de los 23 Departamentos de Salud de la CV que comenzaron a utilizar sistema informático ABUCASIS. Con el fin de estimular la participación en estudio ESCARVAL-RISK la, en ese momento, Agencia de Salud de Valencia (tras su extinción, la Consellería de Sanitat de la CV, la actual Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública de la CV) incorporó un contrato de gobernanza con los Departamentos de Salud, y lo vinculó al sistema de incentivos económicos asociado a los índices de calidad.

Se seleccionó de forma consecutiva a todos los pacientes de 30 años o más con al menos uno de los siguientes factores de riesgo de ECV: HTA, DM, y/o dislipidemia que asistieron a consultas de rutina con la participación de los clínicos seleccionados. (Tabla 5.1 y Figura 5.1).

Tabla 5.1. Criterios de inclusión de los pacientes en el estudio ESCARVAL-RISK

1. Age 30 years or older	
2. Free of clinical cardiovascular disease	
3. At least one of the following cardiovascular risk factors (as assessed from the most recent data in the clinical record or anthropometry for obesity)	
a) Hypertension	- Systolic blood pressure \geq 140 mm Hg, or - Diastolic blood pressure \geq 90 mm Hg, or - Under antihypertensive medication
b) Diabetes mellitus	- Fasting plasma glucose \geq 7.0 mmol/l (126 mg/dl), or - Under antidiabetic medication (insulin or oral medications)
c) Dyslipidaemia	- LDL cholesterol \geq 4.1 mmol/l (160 mg/dl), or - HDL cholesterol $<$ 1.036 mmol/l (40 mg/dl) in men, and $<$ 1.30 mmol/l (50 mg/dl) in women, or - Triglycerides \geq 1.7 mmol/l (150 mg/dl), or - Under lipid-lowering medication.
4. Informed consent	

Figura 5.1. Diagrama de flujo del estudio ESCARVAL



Los pacientes con antecedentes de un evento previo de ECV, que fueron definidos como resultados (por ejemplo, infarto de miocardio, angina, ictus o ataques isquémicos transitorios) fueron excluidos, así como los pacientes que participantes en ensayos clínicos.

Este tamaño de la muestra permitiría detectar un riesgo relativo (RR) de ≥ 1.2 , estimando una proporción de exposición del 50% y una proporción de observaciones censuradas del 88.0%, con una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%. La población total del estudio sería de 25.001 pacientes. El porcentaje de pacientes participantes entre los invitados a participar era del 80,1%.

5.4. Estudio de variables y métodos de recolección de datos.

La Tabla 5.2. incluye una descripción de los métodos de recolección de datos y variables en el estudio ESCARVAL-RISK. La información es recopilada de forma prospectiva en el programa ABUCASIS, la única vía de registrar la información del paciente.

Tabla 5.2. Métodos de obtención de datos y variables principales de estudio del estudio ESCARVAL-RISK

Collection method	Variables
Mortality register, Hospital dropouts database, electronic clinical record ICD diagnoses.	<p>Cause of death (All, Cardiovascular or not) Cardiovascular ICD-9 codes</p> <p>Morbidity:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ischemic heart disease 402.9, 404.9, 410-414 - Stroke 430-438, 444 - Peripheral Vascular Disease. 440.2, 443.8, 444, 445, 447.9 - Aortic aneurysm. 441 - Heart failure. 428, 398.91 - Atrial fibrillation. 427.3 - Chronic renal insufficiency. 585.5, 585.6, 588.88, 593.9, 791.0 - Proteinuria. - Essential hypertension. 401, 403, 404, 405, 405.1, 405.11, 405.19, 997, 997.91, 401.0, 401.1, 401.9 - Diabetes mellitus. 250.0, 250.A, 362.0, 583.81, 581.81, 250.6, 250.5 - Hypercholesterolemia/hyperlipidemia. 272.0, 272.2 - Metabolic syndrome. 277.7 - Overweight and obesity. 278 - Retinopathy. 362.0, 362.11, 362.12, 362.81, 362.82, 363.41, 362.83.
Electronic clinical record abstraction of patients' characteristics or measurements performed on patients during the medical visits	<p>Patients' demographic and psychosocial characteristics</p> <p>Relevant family medical history: early cardiovascular event</p> <p>CVD risk factors related to lifestyle (tobacco smoking, physical activity)</p> <p>Weight, height, waist and hip circumference, and blood pressure, under standardized conditions. Left ventricular hypertrophy (Cornell criteria). Microalbuminuria (30-300 mg/g). Comorbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> - Current medication: antihypertensives, statins and other lipid-lowering drugs, oral - antidiabetics, insulin, anticoagulants, aspirin, and combination drug therapy
Laboratory results taken from the clinical record (most recent blood data and physical examination during the previous year)	Total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, non-HDL cholesterol, triglycerides, apolipoprotein B, blood pressure, glucose, hemoglobin-A1c, creatinine, glomerular filtration rate (MDRD), fibrinogen (mg/dl), uric acid.

Los diagnósticos se registran utilizando la CIE-9. Para estar seguros validez de las variables principales (mortalidad, eventos CV), se utilizan otros recursos de la base de datos. Cada paciente tiene un número de identificación personal único (PIN) para el sistema de salud, por lo que existe un único registro clínico centralizado por paciente y el PIN permite enlazar con otros recursos de datos

Al menos una muestra de sangre en ayunas se obtiene cada año. Los parámetros de laboratorio se obtienen del hospital donde el clínico habitualmente lo remite. En una muestra aleatoria de un 10% de todos los centros con médicos participantes en el estudio se realizó una visita al centro clínico para la monitorización de los datos y auditoría, para garantizar la calidad de los datos.

5.5. Ética

El estudio se lleva a cabo de acuerdo con las normas de las Guías Internacionales para la Revisión Ética de los Estudios Epidemiológicos (Consejo de las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas-CIOMS-Ginebra, 1991) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología respecto a la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica.

El estudio ESCARVAL-RISK ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Centro de Investigación en Salud Pública (Comité de ESCARVAL-RISK).

El estudio ESCARVAL es un estudio naturalista observacional realizado como parte de la práctica clínica habitual.

No fueron previstos riesgos adicionales asociados con la participación, ya que ante cualquier diagnóstico adicional, se proporcionaría evaluación o tratamiento adicional, aparte de lo que el médico asistencial considerase apropiado.

5.6. Confidencialidad de los datos

Toda la información relativa a la identidad del paciente se considera confidencial. Los datos de los pacientes obtenidos de ABUCASIS durante el estudio se documentaron anónimamente, haciendo imposible el uso de esta información para poder identificar a los pacientes. El único vínculo entre los datos y el paciente es un código utilizado exclusivamente para este estudio, de tal manera que sólo el sistema ABUCASIS sea capaz de asociar los datos a un individuo identificado o identificable. Los datos generados durante el estudio serán tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 y demás normas jurídicas aplicables. Todos los investigadores con acceso a los datos utilizados en el estudio deberán firmar un documento garantizando la confidencialidad.

5.7. Consentimiento informado

Aunque el estudio no implica la aleatorización de la muestra o la aplicación de otras intervenciones, antes de la inclusión, todos los pacientes han leído el formulario de información y firmado un documento dando su consentimiento.

5.8. Análisis estadístico

5.8.1. Estrategia

Se han analizado de forma independiente los pacientes con diagnóstico establecido de HTA, utilizando la misma estrategia de análisis que para los pacientes con DM y aquellos con dislipemia dado que la cohorte Escarval Riesgo incluye los 3 factores.

Se ha comenzado realizando un análisis descriptivo de las variables disponibles en la base de datos. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación típica, mediana, rango intercuartílico y rango. Para las variables cualitativas, se han calculado las correspondientes frecuencias y porcentajes.

Se ha estimado la incidencia acumulada de morbimortalidad cardiovascular a 1, 2, 3, 4 y 5 años utilizando curvas de supervivencia según la metodología de Kaplan-Meier. La supervivencia libre de morbimortalidad CV se ha comparado según las características basales de los pacientes utilizando el test de log-rank.

Para las variables cuantitativas, se ha explorado su relación con el riesgo de morbimortalidad CV en el seguimiento utilizando dos metodologías diferentes:

- 1. Se ha introducido cada variable en un modelo univariante de riesgos proporcionales de Cox como una variable continua, para valorar su significación. Dicho modelo asume una relación lineal entre la variable predictora que se está considerando y el logaritmo del hazard ratio asociado al evento de interés (morbimortalidad CV).
- 2. Se ha introducido cada variable en un modelo de riesgos proporcionales de Cox utilizando splines penalizados, considerando la mediana de la variable predictora como valor de referencia.

Un spline es una función polinómica a trozos que en este caso permite aproximar la relación entre cada una de las variables predictoras continuas y el logaritmo del hazard ratio asociado al evento de interés (morbimortalidad cardiovascular), en el caso de que esta relación no fuese lineal. En este trabajo se utilizan los splines penalizados (penalized splines) para determinar y aproximar la forma funcional del efecto de las covariables, como una alternativa en situaciones en que la forma funcional del efecto de las covariables en la función de riesgo es no-lineal. En el programa R, la función `coxph` y `pspline` de la librería `package survival`, permiten realizar el ajuste del modelo de Cox con

los componentes no lineales aproximado mediante splines penalizados. La estimación de los parámetros se realiza con 10 nodos basado en los cuantiles.

Se ha realizado un análisis de regresión multivariante para identificar variables asociadas de forma independiente con el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en un modelo multivariante de regresión de Cox: Asumiendo un efecto lineal entre cada una de las variables cuantitativas y el logaritmo del hazard ratio asociado, introduciendo cada una de las variables predictoras como continuas en el modelo. Y modelizando cada una de las variables cuantitativas mediante polinomios fraccionales.

Los polinomios fraccionales son una extensión de la regresión polinómica con ciertas restricciones de las potencias de las covariables.

Suponiendo un modelo de regresión de Cox con covariables binarias, covariables que satisfacen una forma funcional lineal y covariables que no siguen una estructura lineal. En los modelos basados en polinomios fraccionales los componentes no lineales pueden aproximarse por una suma de transformaciones de potencias, una combinación lineal de m polinomios x^j , $j=1, \dots, m$.

A partir de cada uno de los modelos anteriores se construyeron los nomogramas correspondientes, que permiten estimar el riesgo de morbimortalidad cardiovascular para un paciente concreto entre 1 y 5 años después. En el nomograma se representan, sobre líneas rectas, los posibles valores de cada una de las variables incluidas en el modelo de regresión (edad, género, TAS, etc.). Para un paciente concreto se deben identificar, sobre cada una de estas líneas, los valores que presenta en cada una de estas variables. A cada uno de estos valores le corresponderá una puntuación que se obtiene trazando una línea vertical entre el eje correspondiente a cada variable y el eje de "Puntos". Luego, se suman los puntos asignados a cada una de las variables incluidas en el nomograma. El valor que se obtiene se identificará sobre el eje de "Puntos totales" y se corresponderá con un valor de probabilidad de supervivencia que se situará en la perpendicular correspondiente.

Para la validación de los modelos se utilizaron técnicas bootstrap, evaluando su capacidad discriminante. Se obtuvieron 200 réplicas bootstrap con el fin de reducir el sesgo por sobreajuste de los modelos. La capacidad de discriminación se determinó mediante el cálculo del índice C.

El análisis estadístico se ha realizado con los programas SPSS 19.0 para Windows y R 2.15.1, con los paquetes survival, smoothHR, rms y mfp.

5.8.2. Análisis

Los principales análisis se realizan de acuerdo con un plan estadístico diseñado antes de completar la recolección de datos.

Los análisis estadísticos abordan los principales objetivos del estudio.

Para el análisis descriptivo, los puntos de corte que definen el control de cada FR se toman de la Guía europea de prevención de ECV [];

El riesgo de muerte por ECV se calculan con la ecuación SCORE (24) usando la ecuación SCORE para las regiones de bajo riesgo. El riesgo de morbilidad CV se calculará con la ecuación de Framingham (23) y otras escalas similares validadas para la población española (24).

El resultado primario de este estudio es la estimación de la probabilidad de ECV en presencia de otros eventos competitivos. La incidencia acumulada de los eventos CV se analizan mediante métodos de supervivencia comparativa de riesgo, donde cada sujeto está en riesgo de pérdida por diferentes causas.

Los métodos de análisis de supervivencia se aplican para estimar la incidencia acumulada de desarrollo de eventos CV en el tiempo. Este método permite el hecho de que un paciente puede experimentar un evento que es diferente del evento de interés. Estos eventos son conocidos como eventos de riesgo concurrentes /competitivos, y pueden excluir/evitar el inicio del evento de interés, o pueden modificar la probabilidad de inicio del evento de interés. En particular, un paciente hipertenso puede morir sin desarrollar ningún tipo de enfermedad CV. En una estimación del enfoque Kaplan-Meier, estas personas serían tratadas como controladas y serían eliminadas del grupo de riesgo. Esto podría conducir a resultados erróneos, ya que se basa en la suposición de que el control es "no informativo", lo que significa que un paciente controlado tiene el mismo riesgo de desarrollar ECV como aquellos que tienen un seguimiento completo. Este no es el caso en pacientes que mueren antes sin desarrollar una ECV, puesto que ya no están en riesgo.

Las funciones de incidencia acumulada se utilizan para comparar la incidencia de eventos observados con los previstos. El modelo de regresión de la función de incidencia acumulada de Multa y Gris se utilizará para el análisis de regresión múltiple. Además, la relevancia clínica de las diferentes variables serán evaluadas usando la RRA (Reducción del Riesgo Absoluto), la RRR (Reducción del Riesgo Relativo) y el NNT (Número Necesario para Tratar) y sus intervalos de confianza del 95%.



6. RESULTADOS



6.1. Análisis de datos de los pacientes con HTA.

La cohorte de pacientes con HTA está compuesta por un total de 26.109 pacientes, cuyas características se muestran en la tabla 6.1.

Tabla 6.1 Características de los pacientes incluidos

	N	% (IC95%)	Media	DT	Mediana	RI	Rango
Morbimortalidad CV	1829	7,0 (6,7-7,3)					
Edad	26109		65,95	10,63	67,00	59,0-74,0	30,0-97,0
Sexo	26109						
Hombre	12722	48,7 (48,1-49,3)					
Mujer	13387	51,3 (50,7-51,9)					
Dislipemia	16227	62,2 (61,6-62,7)					
Diabetes	13003	49,8 (49,2-50,4)					
IMC	17107		30,58	4,86	30,10	27,2-33,4	15,0-49,0
TAD	26087		79,72	10,86	80,00	70,0-86,0	40,0-139,0
TAS	26099		139,87	18,12	140,00	130,0-150,0	66,0-240,0
Colesterol total	26080		200,05	39,41	198,00	173,0-224,0	68,0-397,0
Colesterol total \geq 200	12728	48,8 (48,2-49,4)					
Colesterol total \geq 240	3934	15,1 (14,6-15,5)					
Colesterol total \geq 250	2690	10,3 (9,9-10,7)					
Colesterol HDL	26008		51,12	13,36	49,0	42,0-59,0	21,0-119,0
HDL $<$ 40hombres, $<$ 50mujeres	8531	32,8 (32,2-33,4)					
Colesterol LDL	26074		119,63	34,2	118,0	95,8-141,0	21,0-317,0
Colesterol LDL \geq 130	9553	36,6 (36,1-37,2)					
Colesterol LDL \geq 160	3114	11,9 (11,6-12,2)					
Triglicéridos	26109		151,93	98,67	129,0	94,0-180,0	20-3040
TG \geq 150	9931	38,0 (37,4-38,6)					
TG \geq 200	5058	19,4 (18,9-19,9)					
Cociente CT/HDL	25996		4,12	1,16	3,96	3,29-4,76	1,1-15,0
Cociente TG/HDL	26008		3,37	3,01	2,62	1,72-2,62	0,25-132,17
TG/HDL $>$ 3	10778	41,4 (40,8-42,0)					
Hemoglobina glicosilada	26106		6,37	1,31	6,00	5,50-6,90	3,0-15,0
Fibrilación auricular	182	0,7 (0,6-0,8)					
Tabaco							
No fumador	15655	60,0 (59,4-60,6)					
exfumador	5584	21,4 (20,9-21,9)					
fumador	4870	18,7 (18,2-19,1)					
Morbimortalidad cardiovascular							
No	24280	93,0 (92,7-93,3)					
Si	1829	7,0 (6,7-7,3)					
ACVA	154	8,4 (7,1-9,7)					
ICTUS	605	33,1 (30,9-35,3)					
Hemorragia cerebral	62	3,4 (2,5-4,2)					
ANGOR	560	30,6 (28,5-32,8)					
Infarto agudo de miocardio	368	20,1 (18,3-22,0)					
Mortalidad cardiovascular	80	4,4 (3,4-5,3)					

En esta cohorte de HTA el 62,2% tienen DM y el 49,8% son dislipémicos. La mediana del cociente colesterol/HDL es de 3,96. Son fumadores en el momento actual el 18,7%.

6.2. Eventos cardiovasculares en la evolución.

Se produjeron durante el tiempo de seguimiento 1829 eventos cardiovasculares (ACV, ICTUS, Hemorragia cerebral, ANGOR, IAM y mortalidad CV). Ello supone una incidencia del 7,0%, lo que representa una tasa de incidencia de 2,71 casos por 100 personas/año de seguimiento.

Se calculó igualmente la tasa de incidencia acumulada por año de seguimiento (tabla 6.2). El riesgo de un evento CV a 5 años en la población estudiada fue de 14.2%.

Tabla 6.2. Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de HTA.

Morbimortalidad cardiovascular	Tiempo de seguimiento				
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	2,40%	5,00%	7,50%	10,60%	14,20%
Supervivencia libre de enfermedad	97,6%	95,0%	92,5%	89,4%	85,8%

Comparando las características de los pacientes según presenten o no eventos CV en el seguimiento (Tabla 6.3), podemos señalar que los pacientes que han presentado eventos son mayores en edad y tienen un cociente colesterol/colesterol HDL más elevado, así como una hemoglobina glicada más elevada.

Además se objetiva que el hecho de fumar, la presencia de diabetes, fibrilación auricular y el colesterol HDL bajo categorizado como HDL<40mg/dL para hombres y HDL<50mg/dL para mujeres, se asocian a la aparición de evento.

Tabla 6.3. Comparación de las características de los pacientes con HTA según presenten o no morbimortalidad CV en el seguimiento.

	Morbimortalidad cardiovascular		p	HR	95% CI (HR)
	No	Si			
	Media±DT	Media±DT			
Edad	65,6±10,6	70,3±9,6	<0,001	1,044	1,039-1,049
IMC	30,6±4,9	29,9±4,6	<0,001	0,970	0,958-0,982
TAD	79,8±10,8	78,0±11,0	<0,001	0,985	0,981-0,989
TAS	139,6±18,0	142,6±19,5	<0,001	1,006	1,003-1,008
Colesterol total	200,4±39,2	194,9±41,2	<0,001	0,997	0,996-0,998
Colesterol HDL	51,3±13,4	48,9±13,3	<0,001	0,989	0,985-0,993
Colesterol LDL	119,9±34,1	115,9±35,7	<0,001	0,997	0,995-0,998
Cociente CT/HDL	4,1±1,2	4,2±1,2	0,006	1,057	1,016-1,099
Triglicéridos	151,8±99,1	153,9±93,2	0,375	1,000	1,000-1,001
Cociente TG/HDL	3,35±3,03	3,54±2,75	0,014	1,222	1,059-1,410
Hemoglobina glicosilada	6,4±1,3	6,7±1,4	<0,001	1,122	1,088-1,157
	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos no expuestos	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos expuestos			
	n(%)	n(%)	p	HR	95% CI (HR)
Género (varón)	781 (5,8)	1048 (8,2)	<0,001	1,494	1,362-1,639
Fumador/Exfumador	1035 (6,6)	794 (7,6)	<0,001	1,248	1,138-1,369
Diabetes	666 (5,1)	1163 (8,9)	<0,001	1,266	1,150-1,393
Dislipemia	713 (7,2)	1116 (6,9)	0,108	1,080	0,983-1,187
Fibrilación auricular	1808 (7,0)	21 (11,5)	0,014	1,719	1,118-2,644
Colesterol total≥200	1029 (7,7)	795 (6,2)	<0,001	0,822	0,750-0,902
Colesterol total≥240	1600 (7,2)	224 (5,7)	0,008	0,827	0,719-0,951
Colesterol total≥250	1663 (7,1)	161 (6,0)	0,207	0,901	0,766-1,059
Colesterol LDL≥130	1243 (7,5)	581 (6,1)	<0,001	0,810	0,734-0,893
Colesterol LDL≥160	1643 (7,2)	181 (5,8)	0,023	0,836	0,717-0,975
TG≥150	1105 (6,8)	724 (7,3)	0,135	1,074	0,978-1,180
TG≥200	1453 (6,9)	376 (7,4)	0,025	1,138	1,016-1,275
TG/HDL>3	980 (6,4)	835 (7,7)	<0,001	1,194	1,089-1,310
HDL <40H, <50M	1138 (6,5)	677 (7,9)	0,007	1,139	1,036-1,253

6.3. Análisis estratificado por sexo

Al efectuar el análisis estratificando por sexo (tablas 6.4 y 6.5), en los hombres se objetiva la misma tendencia que en la cohorte completa en las variables edad y hemoglobina glicada, siendo el cociente colesterol/HDL similar entre los pacientes con y sin eventos. A su vez, la presencia de eventos cardiovasculares es significativamente mayor en los diabéticos, dislipémicos y en los pacientes con un colesterol HDL bajo (HDL<40mg/dL). Aunque el hecho de ser fumador/exfumador y la fibrilación auricular es mayor en los pacientes con morbimortalidad cardiovascular la diferencia no es significativa. Lo mismo se objetiva en las mujeres con respecto a la edad y a la hemoglobina glicada. A su vez, la presencia de diabetes, fibrilación auricular y el colesterol HDL bajo (HDL<50mg/dL) se asocian a la aparición de eventos cardiovasculares.

Tabla 6.4. Comparación de las características de los pacientes con HTA según presenten o no morbimortalidad CV en el seguimiento según género. Hombres.

HOMBRES	Morbimortalidad cardiovascular		p	HR	95% CI (HR)
	No	Si			
	Media±DT	Media±DT			
Edad	64,3±10,6	68,7±9,5	<0,001	1,038	1,032-1,045
IMC	30,3±4,4	29,8±4,1	0,015	0,978	0,960-0,996
TAD	80,6±11,1	78,9±11,2	<0,001	0,987	0,981-0,993
TAS	140,4±18,0	142,9±19,2	0,003	1,005	1,002-1,008
Colesterol total	195,2±39,7	190,2±41,1	0,003	0,998	0,996-0,999
Colesterol HDL	47,0±11,7	45,6±12,0	0,003	0,992	0,986-0,997
Colesterol LDL	117,7±34,2	114,4±36,1	0,008	0,998	0,996-0,999
Cociente CT/HDL	4,3±1,2	4,4±1,3	0,247	1,031	0,979-1,084
Triglicéridos	160,9±115,7	154,6±99,9	0,817	1,000	0,99-1,001
Hemoglobina glicosilada	6,4±1,4	6,7±1,5	<0,001	1,099	1,056-1,144
	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos no expuestos	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos expuestos	p	HR	95% CI (HR)
	n(%)	n(%)			
Fumador/Exfumador	362 (7,8)	686 (8,5)	0,209	1,085	0,955-1,232
Diabetes	359 (6,1)	689 (10,1)	0,001	1,241	1,092-1,412
Dislipemia	417 (8,2)	631 (8,3)	0,009	1,179	1,041-1,334
Fibrilación auricular	1039 (8,2)	9 (9,1)	0,622	1,180	0,612-2,273
Colesterol total≥200	659 (9,1)	387 (7,0)	<0,001	0,789	0,696-0,894
Colesterol total≥240	939 (8,4)	107 (6,8)	0,219	0,882	0,722-1,078
Colesterol total≥250	968 (8,3)	78 (7,1)	0,584	0,938	0,744-1,181
Colesterol LDL≥130	733 (8,8)	311 (7,1)	0,001	0,806	0,706-0,921
Colesterol LDL≥160	946 (8,4)	98 (7,1)	0,231	0,881	0,715-1,084
TG≥150	642 (8,5)	406 (7,9)	0,787	0,983	0,868-1,113
TG≥200	834 (8,4)	214 (7,6)	0,889	0,989	0,851-1,150
TG/HDL>3	526 (8,5)	516 (8,5)	0,167	1,089	0,965-1,230
HDL <40hombres	694 (7,6)	348 (9,8)	0,002	1,228	1,080-1,397

6.4. Incidencia acumulada de morbimortalidad cardiovascular.

La supervivencia libre de morbilidad cardiovascular y la función de riesgo acumulada en el seguimiento de pacientes se muestran en las Figuras 6.1 y 6.2.

La incidencia acumulada de morbimortalidad cardiovascular de los pacientes se modifica de forma significativa según el género (Tabla 6.6, Figuras 6.3 y 6.4), según hábito tabáquico (Tabla 6.7, Figuras 6.5 y 6.6), según diagnóstico previo de DM (Tabla 6.8, Figuras 6.7 y 6.8) y según diagnóstico previo de fibrilación auricular (Tabla 6.9, Figuras 6.9 y 6.10). El diagnóstico previo de dislipemia incrementa el riesgo aunque no de forma significativa (Tabla 6.10, Figuras 6.11 y 6.12).

Tabla 6.5. Comparación de las características de los pacientes con HTA según presenten o no morbimortalidad CV en el seguimiento según género. Mujeres.

MUJERES	Morbimortalidad cardiovascular		p	HR	95% CI (HR)
	No	Si			
	Media±DT	Media±DT			
Edad	66,9±10,5	72,5±9,3	<0,001	1,061	1,052-1,069
IMC	30,9±5,2	30,2±5,2	<0,001	0,986	0,951-0,985
TAD	79,1±10,6	76,9±10,7	<0,001	0,980	0,973-0,986
TAS	139,0±18,0	142,1±19,9	0,004	1,005	1,002-1,009
Colesterol total	205,4±38,2	201,3±40,6	0,015	0,998	0,996-1,000
Colesterol HDL	55,21±13,6	53,50±13,5	0,055	0,995	0,989-1,000
Colesterol LDL	122,0±33,8	117,8±35,0	0,001	0,996	0,994-0,999
Cociente CT/HDL	3,9±1,1	4,0±1,1	0,637	1,016	0,951-1,086
Triglicéridos	143,3±79,7	152,9±83,3	0,002	1,001	1,000-1,002
Hemoglobina glicosilada	6,3±1,2	6,6±1,4	<0,001	1,139	1,085-1,195
	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos no expuestos	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos expuestos			
	n(%)	n(%)	p	HR	95% CI (HR)
Fumador/Exfumador	673 (6,1)	108 (4,6)	0,331	0,904	0,738-1,108
Diabetes	307 (4,3)	474 (7,6)	0,005	1,229	1,063-1,421
Dislipemia	296 (6,2)	485 (5,6)	0,865	1,013	0,876-1,170
Fibrilación auricular	769 (5,8)	12 (14,5)	0,002	2,504	1,416-4,429
Colesterol total≥200	370 (6,0)	408 (5,6)	0,517	0,955	0,829-1,099
Colesterol total≥240	661 (6,0)	117 (4,9)	0,111	0,852	0,700-1,038
Colesterol total≥250	695 (5,9)	83 (5,2)	0,579	0,938	0,747-1,177
Colesterol LDL≥130	510 (6,2)	270 (5,2)	0,026	0,846	0,729-0,980
Colesterol LDL≥160	697 (6,0)	83 (4,8)	0,096	0,824	0,656-1,035
TG≥150	463 (5,4)	318 (6,7)	0,023	1,180	1,023-1,361
TG≥200	619 (5,5)	162 (7,3)	0,002	1,307	1,100-1,554
TG/HDL>3	454 (5,2)	319 (6,8)	0,006	1,222	1,059-1,410
HDL <50mujeres	444 (5,3)	329 (6,6)	0,048	1,154	1,001-1,331

Figura 6.1. Supervivencia libre de morbilidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de HTA.

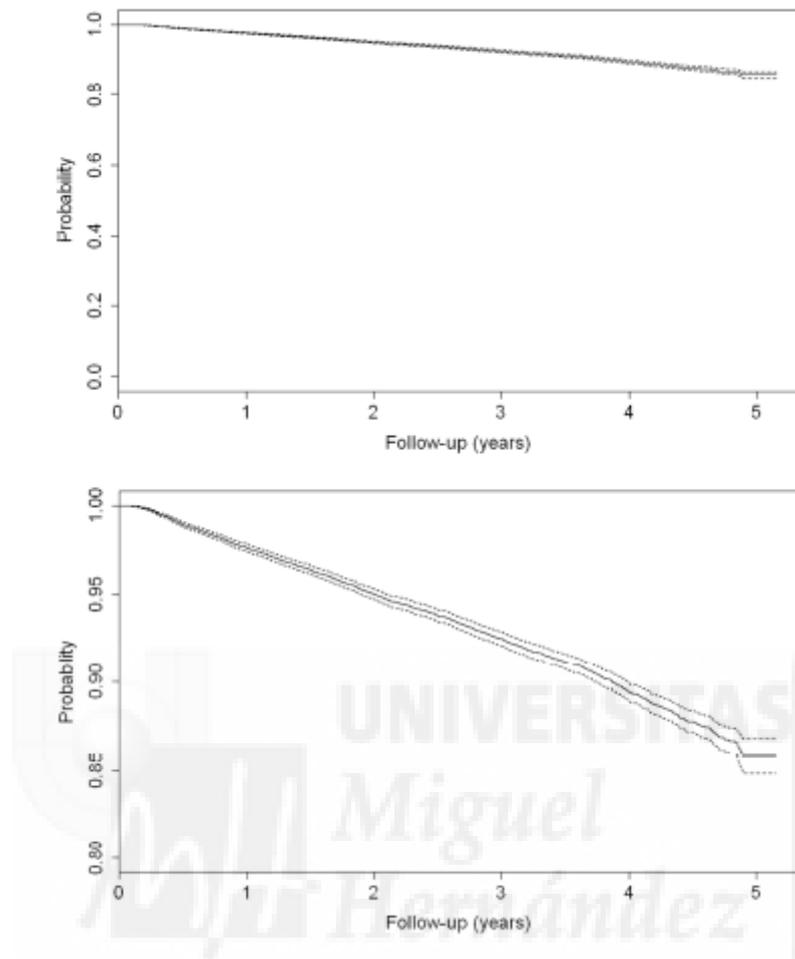


Figura 6.2. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de HTA.

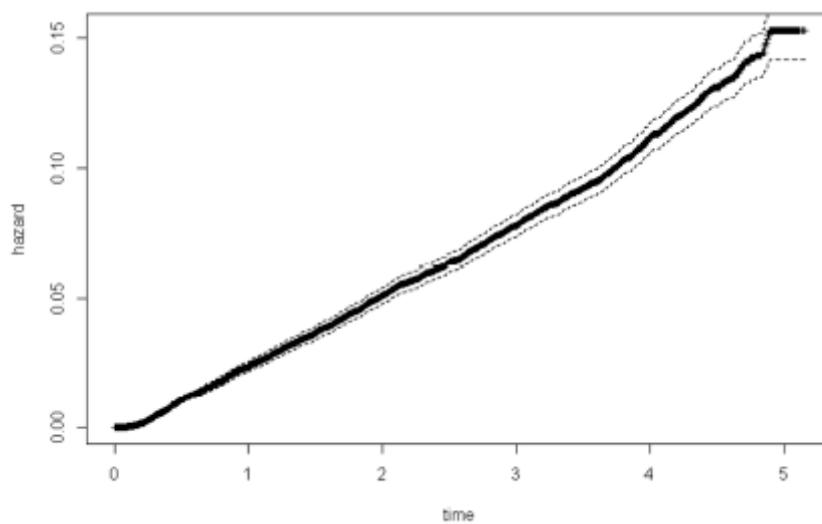


Tabla 6.6. Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad CV de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según género.

HOMBRES		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Incidencia acumulada	2,9%	6,1%	8,9%	12,7%	17,0%	
Supervivencia libre de enfermedad	97,1%	93,9%	91,1%	87,3%	83,0%	
MUJERES		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Incidencia acumulada	1,8%	3,9%	6,2%	8,6%	11,7%	
Supervivencia libre de enfermedad	98,2%	96,1%	93,8%	91,4%	88,3%	

Se observa que los hombres presentan 5.3 puntos más de riesgo que las mujeres en la incidencia de eventos CV a 5 años (17 vs 11.7%).

Tabla 6.7. Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad CV de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según hábito tabáquico.

NO FUMADORES		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Incidencia acumulada	2,1%	4,5%	6,9%	9,5%	13,5%	
Supervivencia libre de enfermedad	97,9%	95,5%	93,1%	90,5%	86,5%	
EXFUMADORES		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Incidencia acumulada	3,3%	6,6%	9,7%	13,9%	17,3%	
Supervivencia libre de enfermedad	96,7%	93,4%	90,3%	86,1%	82,7%	
FUMADORES		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Incidencia acumulada	2,2%	4,6%	6,8%	10,1%	12,1%	
Supervivencia libre de enfermedad	97,8%	95,4%	93,2%	89,9%	87,9%	

Se observa que los exfumadores presentan 4.8 puntos mas de riesgo que los no fumadores en la incidencia de eventos CV a 5 años (17 vs 11.7%). Y se produce el hecho paradójico que los fumadores presentan menor riesgo que los exfumadores y similar al de los no fumadores.

Figura 6.3. Supervivencia libre de morbilidad CV en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según género.

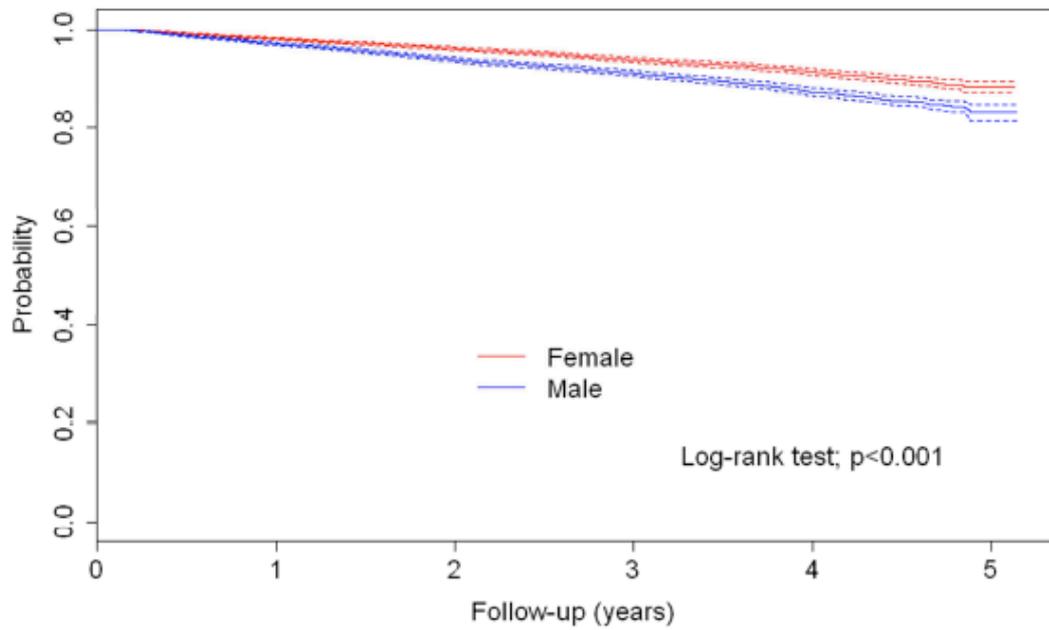


Figura 6.4. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según género.

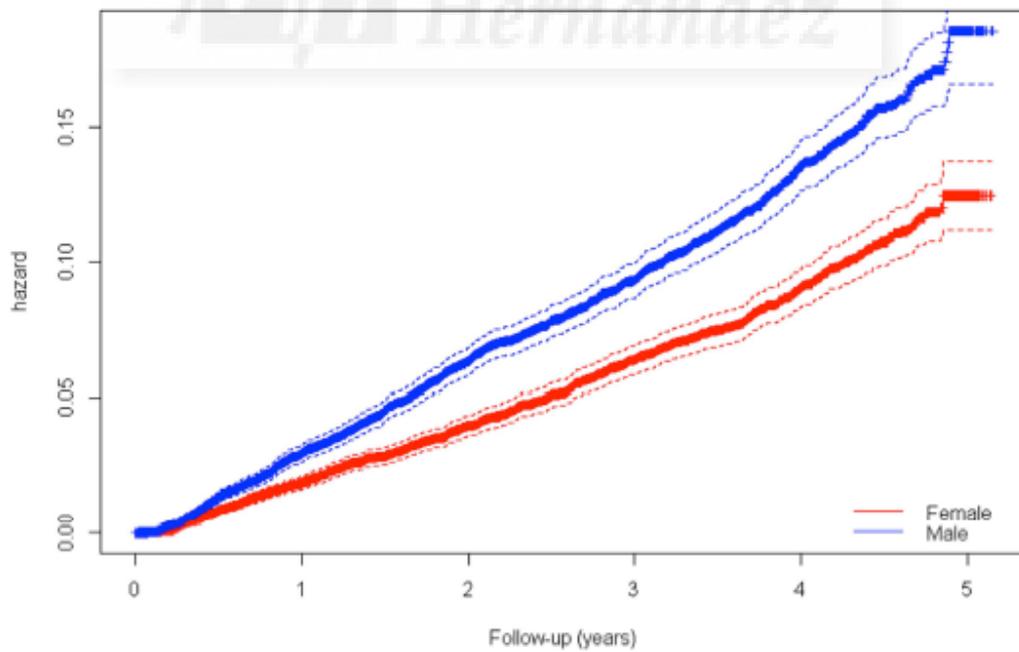


Figura 6.5. Supervivencia libre de morbilidad CV en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según hábito tabáquico.

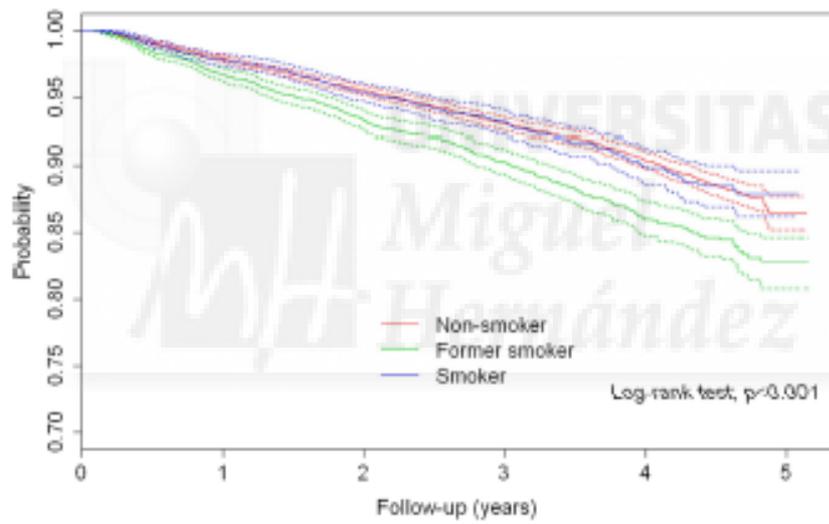
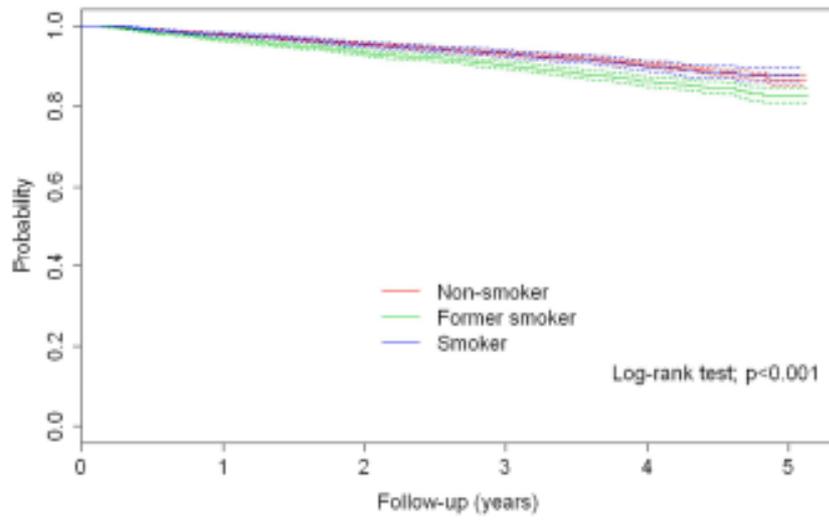
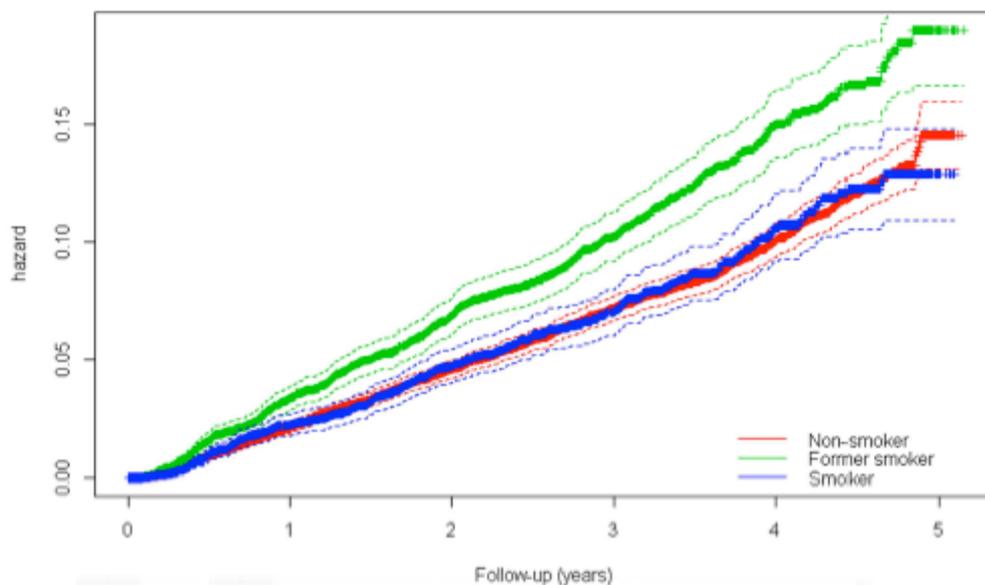


Figura 6.6. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según hábito tabáquico.



Se observa que los pacientes diabéticos presentan 3.6 puntos más de riesgo que los no diabéticos en la incidencia de eventos CV a 5 años (15.5 vs 11.9%) (Tabla 6.7). Se observa también que los pacientes con FA presentan 4.8 puntos mas de riesgo que los sin FA en la incidencia de eventos CV a 5 años (18.9 vs 14.1%) (Tabla 6.9).

Figura 6.7. Supervivencia libre de morbilidad CV en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según el diagnóstico previo de DM.

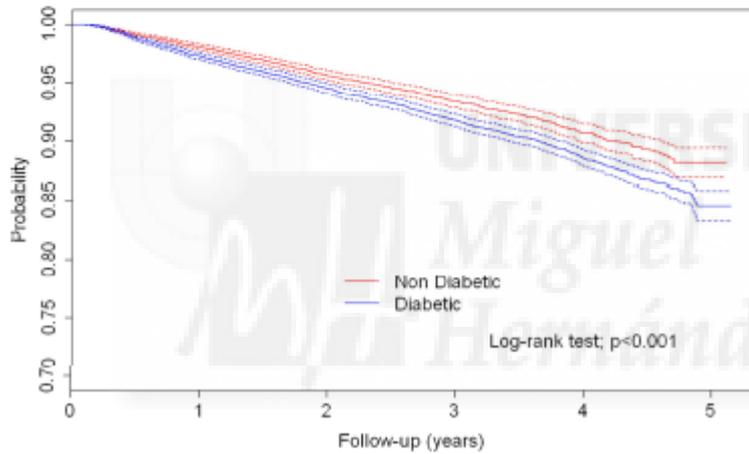
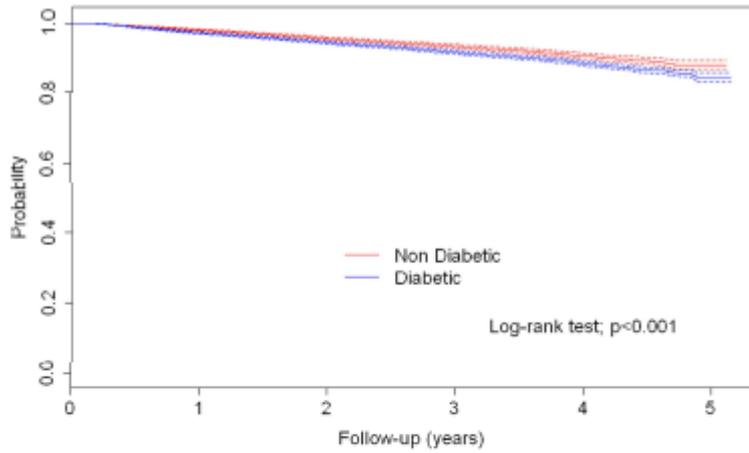


Figura 6.8. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según el diagnóstico previo de DM.

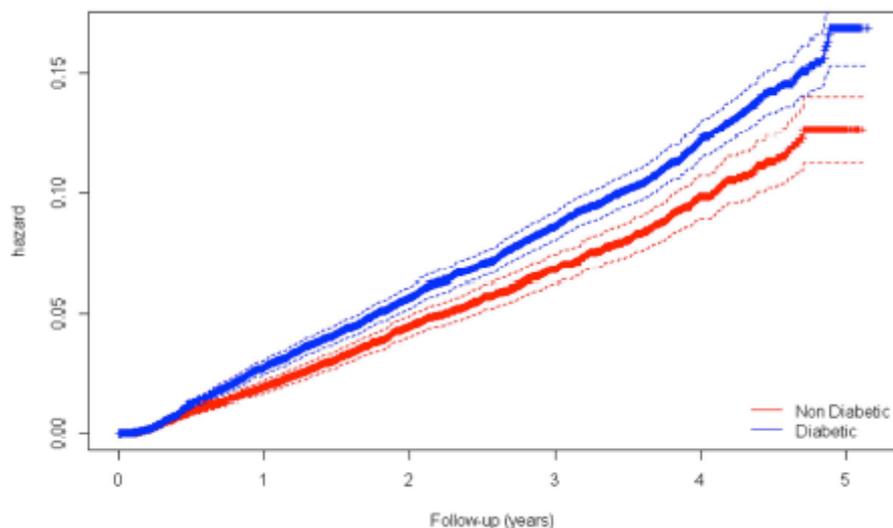


Tabla 6.7. Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad CV de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según el diagnóstico previo de DM.

NO DIABÉTICOS		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Incidencia acumulada	2,0%	4,4%	6,6%	9,4%	11,9%	
Supervivencia libre de enfermedad	98,0%	95,6%	93,4%	90,6%	88,1%	
DIABÉTICOS		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Incidencia acumulada	2,7%	5,5%	8,2%	11,4%	15,5%	
Supervivencia libre de enfermedad	97,3%	94,5%	91,8%	88,6%	84,5%	

Tabla 6.8. Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad CV de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según el diagnóstico previo de dislipemia.

NO DISLIPÉMICOS		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Incidencia acumulada	2,3%	4,8%	7,2%	9,9%	13,3%	
Supervivencia libre de enfermedad	97,7%	95,2%	92,8%	90,1%	86,7%	
DISLIPÉMICOS		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Incidencia acumulada	2,4%	5,1%	7,7%	11,0%	14,8%	
Supervivencia libre de enfermedad	97,6%	94,9%	92,3%	89,0%	85,2%	

Tabla 6.9. Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad CV de pacientes con diagnóstico establecido de HTA según el diagnóstico previo de fibrilación auricular.

NO FIBRILACIÓN AURICULAR		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Incidencia acumulada	2,3%	5,0%	7,5%	10,5%	14,1%	
Supervivencia libre de enfermedad	97,7%	95,0%	92,5%	89,5%	85,9%	
FIBRILACIÓN AURICULAR		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Incidencia acumulada	6,8%	9,7%	11,7%	18,9%	18,9%	
Supervivencia libre de enfermedad	93,2%	90,3%	88,3%	81,1%	81,1%	

Figura 6.9. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular.

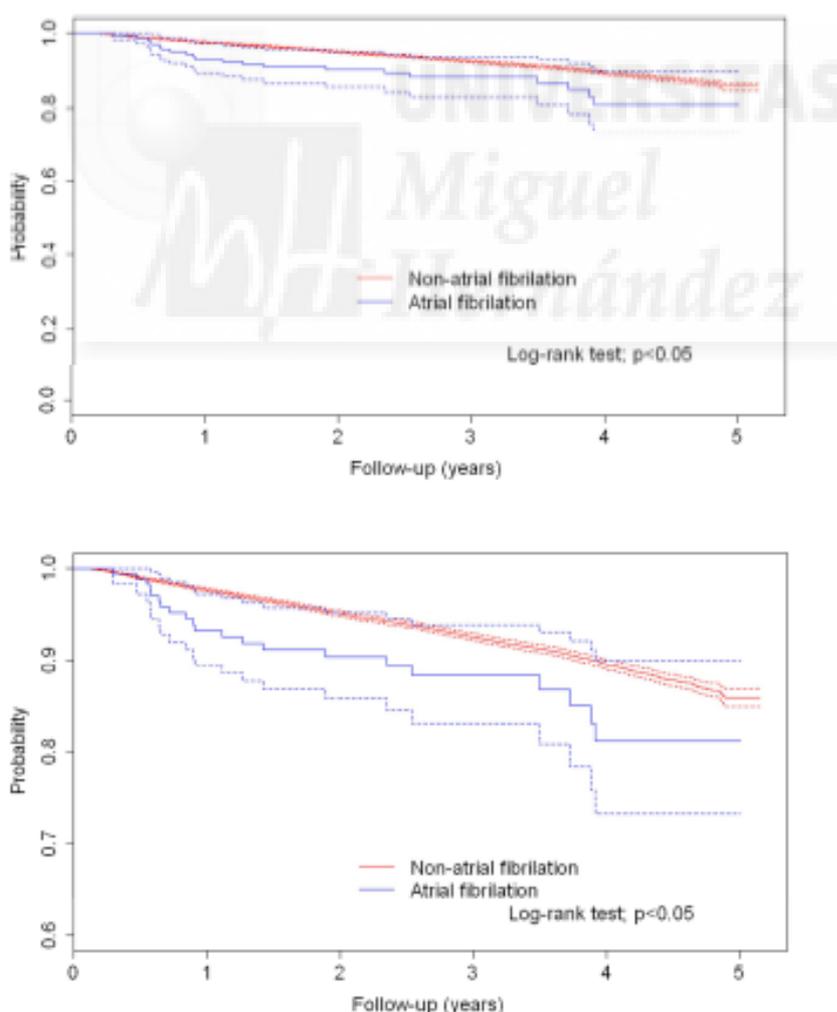


Figura 6.10. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular.

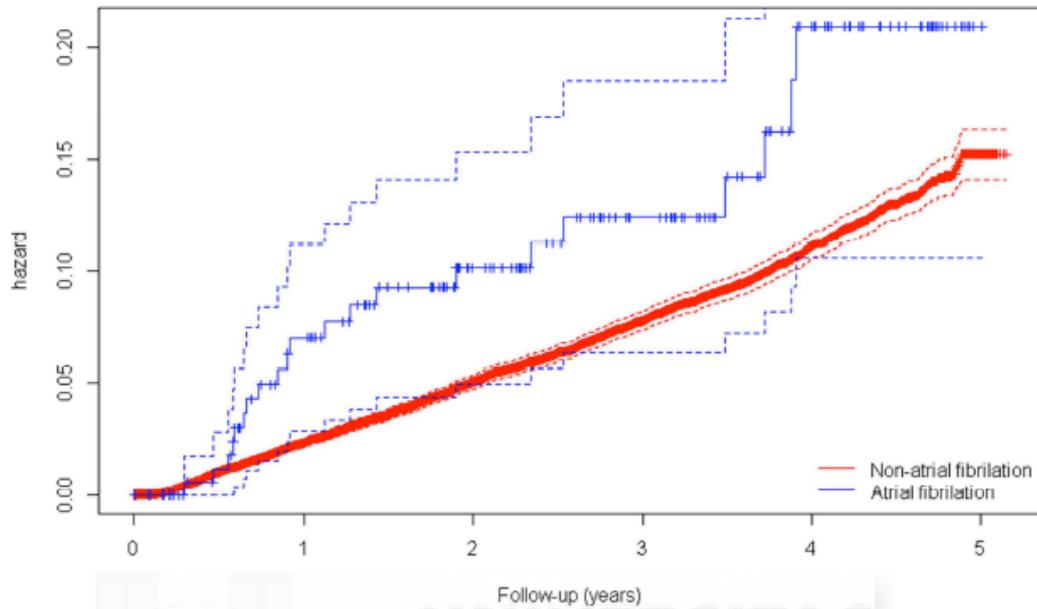
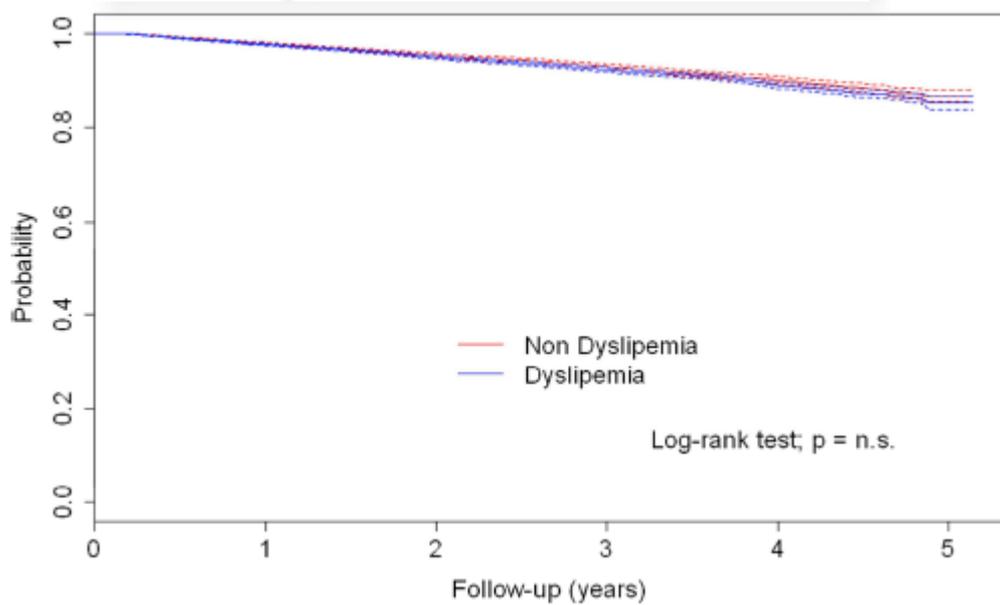


Figura 6.11. Supervivencia libre de morbilidad CV en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según el diagnóstico previo de dislipemia.



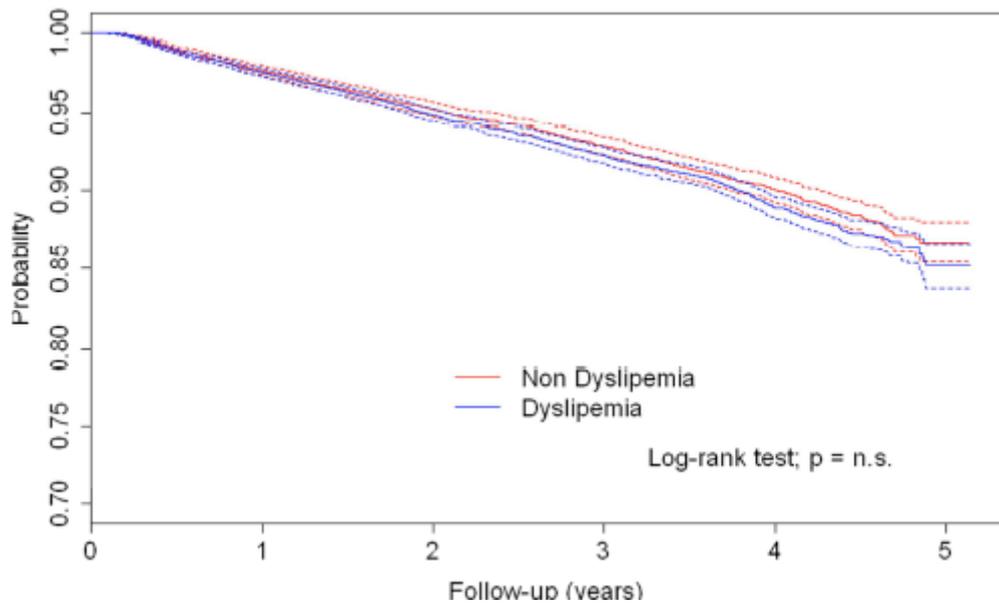
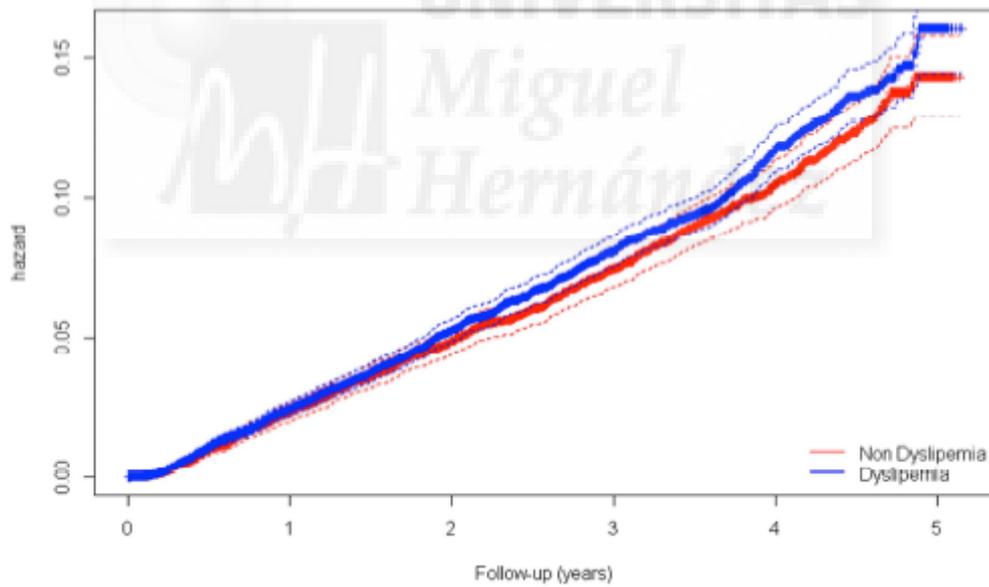


Figura 6.12. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de HTA, según el diagnóstico previo de dislipemia.



6.5 Ajuste multivariado por variables confusoras.

La comprobación de la forma funcional del efecto de las covariables cuantitativas mediante el modelo de Cox con P-splines se muestra en la Figura 6.13. De la exploración gráfica y estadística se puede deducir el incremento lineal del riesgo.

Tras esta asunción de linealidad se realizan modelos de regresión de Cox objetivándose el efecto significativo de dichas variables (Tabla 10) sobre la probabilidad de morbimortalidad cardiovascular. Dicho modelo presenta un índice C de 0,6532. Para este modelo se implementa el nomograma correspondiente (Figura 6.14), que permiten estimar el riesgo de morbimortalidad cardiovascular a los 3 y 5 años.

Según el modelo descrito en la Tabla 6.11 se objetiva la diferencia con el previo al introducir la variable colesterol HDL codificada como HDL<40mg/dL para hombres y HDL<50mg/dL para mujeres. Dicho modelo tiene un índice C de 0,6533. El nomograma correspondiente que permite calcular la probabilidad de eventos a los 3 y 5 años se muestra en la Figura 15

En el tercer modelo implementado (Tabla 6.12) se introduce el cociente triglicéridos/HDL (>3) se vuelve a mostrar el efecto de cada una de las variables sobre la probabilidad del evento cardiovascular. Este modelo tiene un índice C de 0,6534. El nomograma para dicho modelo y la probabilidad de evento a los 3 y 5 años se muestra en la figura 16

Para determinar si las variables estudiadas pueden mejorar las predicciones de los modelos calculados se realizaron modelos de regresión de Cox basados en polinomios fraccionales. Aunque, como se muestra en las Tablas 6.3 y 6.14, algunas variables mejoran el ajuste, la totalidad de los modelos no mejora su capacidad predictiva basada en los valores del índice C que está alrededor de 0,649 similares a los previamente calculados.

Figura 6.13. Relación de parámetros basales con el riesgo de morbimortalidad CV en el seguimiento de pacientes con HTA. Modelos univariantes de regresión de Cox utilizando splines penalizados, con la mediana de cada parámetro como referencia para el cálculo de hazard ratio.

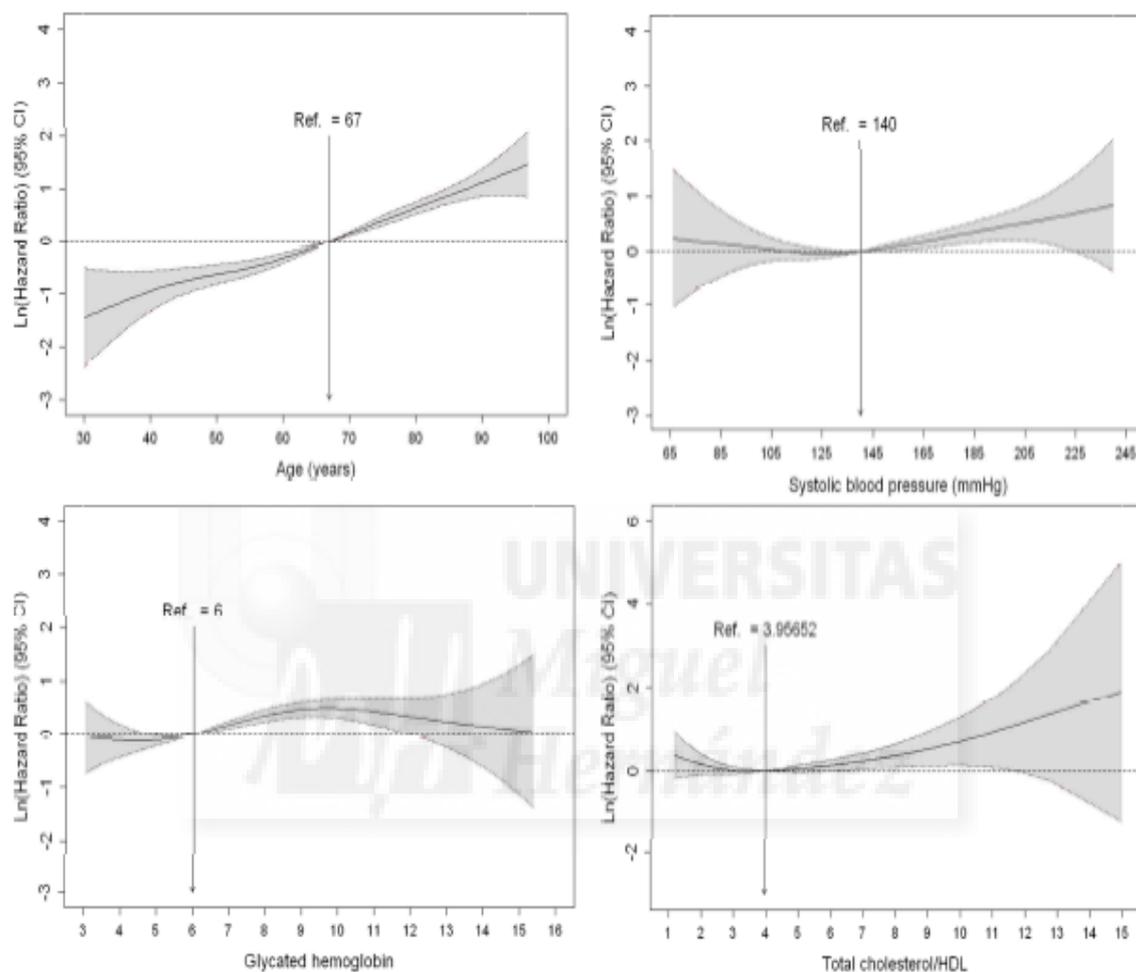


Tabla 6.10. Variables asociadas al evento cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir morbilidad CV. Modelo 1.

MODELO 1					
	B	EE	p	HR	95% HR
Edad	0,0515	0,003	<0,001	1,053	1,047-1,058
Sexo	0,3495	0,057	<0,001	1,418	1,269-1,585
Hbna glicosilada	0,1137	0,017	<0,001	1,120	1,084-1,158
TAS	0,0029	0,001	0,027	1,003	1,000-1,005
Antecedentes tabaquismo	0,2359	0,058	<0,001	1,266	1,131-1,418
Cociente CT/HDL	0,0876	0,021	<0,001	1,092	1,047-1,138

	index.orig	training	test	optimism	index.corrected	n
Dxy	-0.3089	-0.3100	-0.3075	-0.0025	-0.3064	200
R2	0.0270	0.0273	0.0268	0.0006	0.0264	200
Slope	1.0000	1.0000	0.9909	0.0091	0.9909	200
D	0.0150	0.0152	0.0149	0.0003	0.0147	200
U	-0.0001	-0.0001	0.0000	-0.0001	0.0000	200
Q	0.0151	0.0153	0.0148	0.0004	0.0147	200
g	0.6518	0.6550	0.6475	0.0075	0.6443	200

Índice C = $(Dxy+1)/2=(0,3064+1)/2=0,6532$

Figura 6.14. Nomograma para la predicción de morbilidad CV en pacientes con HTA. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con efectos lineales. Modelo 1.

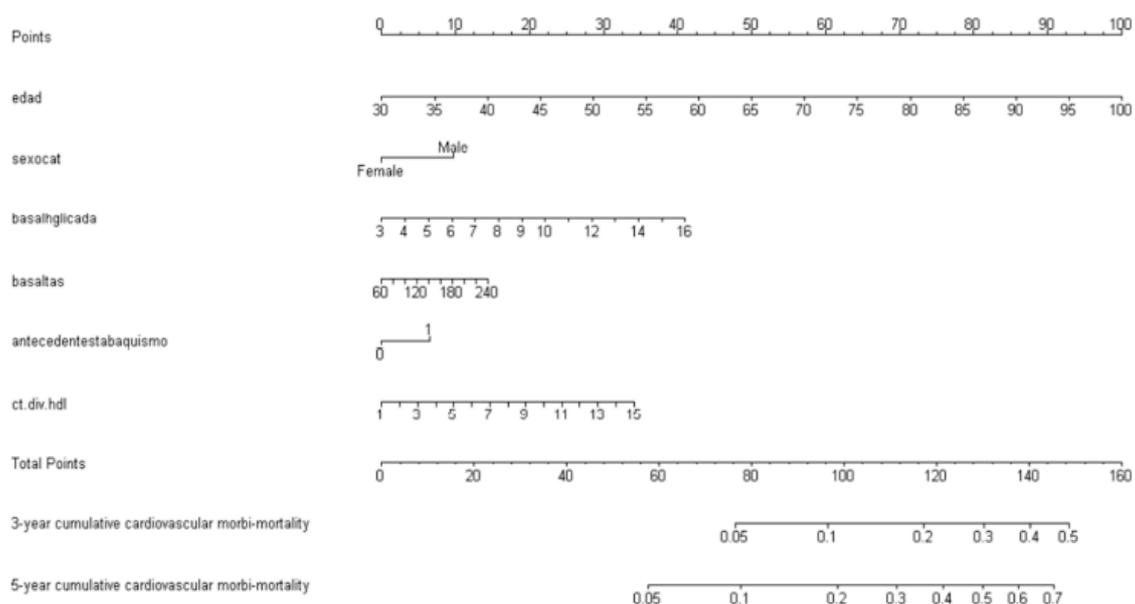


Tabla 6.11. Variables asociadas al evento cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir morbimortalidad CV. Modelo 2.

MODELO 2					
	B	EE	p	HR	95% HR
Edad	0,0514	0,003	<0,001	1,053	1,047-1,058
Sexo	0,3844	0,058	<0,001	1,469	1,311-1,645
Hbna glicosilada	0,1104	0,017	<0,001	1,117	1,081-1,154
TAS	0,0030	0,001	0,018	1,003	1,001-1,006
Antecedentes tabaquismo	0,2347	0,058	<0,001	1,264	1,129-1,416
Cociente CT/HDL	0,0485	0,025	0,053	1,050	0,999-1,103
HDL <40hombres,<50mujeres	0,1752	0,058	0,003	1,191	1,063-1,336

	index.orig	training	test	optimism	index.corrected	n
Dxy	-0.3109	-0.3135	-0.3091	-0.0043	-0.3065	200
R2	0.0275	0.0280	0.0272	0.0008	0.0267	200
Slope	1.0000	1.0000	0.9869	0.0131	0.9869	200
D	0.0153	0.0155	0.0151	0.0004	0.0148	200
U	-0.0001	-0.0001	0.0000	-0.0001	0.0000	200
Q	0.0153	0.0156	0.0151	0.0005	0.0148	200
g	0.6588	0.6637	0.6538	0.0099	0.6489	200

Índice C= (Dxy+1)/2=(0,3065+1)/2=0,6533

Figura 6.15. Nomograma para la predicción de morbimortalidad CV en pacientes con HTA. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con efectos lineales. Modelo 2.

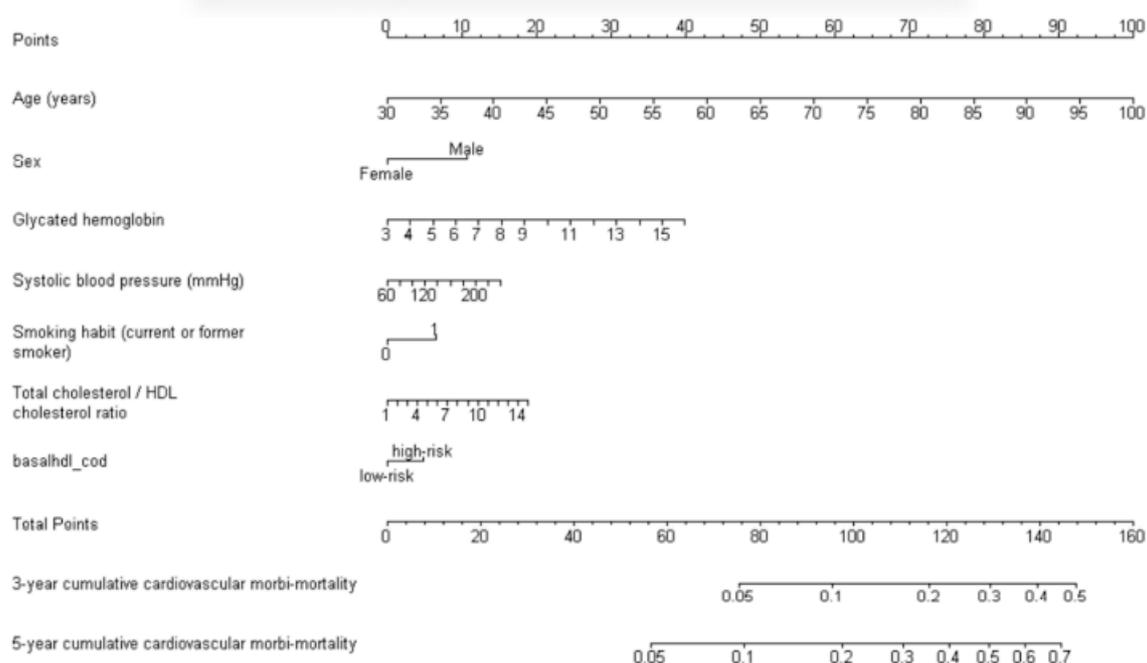


Tabla 6.12. Variables asociadas al evento cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir morbilidad CV. Modelo 3.

MODELO 3					
	B	EE	p	HR	95% HR
Edad	0,0516	0,003	<0,001	1,053	1,047-1,058
Sexo	0,3528	0,057	<0,001	1,423	1,273-1,590
Hbna glicosilada	0,1096	0,017	<0,001	1,116	1,080-1,153
TAS	0,0029	0,001	0,024	1,003	1,000-1,005
Antecedentes tabaquismo	0,2318	0,058	<0,001	1,261	1,126-1,412
CT/HDL	0,0554	0,026	0,031	1,057	1,005-1,112
TG/HDL>3	0,1331	0,058	0,023	1,142	1,019-1,281

	index.orig	training	test	optimism	index.corrected	n
Dxy	-0.3105	-0.3128	-0.3090	-0.0038	-0.3067	200
R2	0.0273	0.0277	0.0270	0.0007	0.0266	200
Slope	1.0000	1.0000	0.9885	0.0115	0.9885	200
D	0.0152	0.0154	0.0150	0.0004	0.0148	200
U	-0.0001	-0.0001	0.0000	-0.0001	0.0000	200
Q	0.0152	0.0155	0.0150	0.0005	0.0147	200
g	0.6568	0.6609	0.6518	0.0091	0.6477	200

Índice C = $(Dxy+1)/2 = (0,3067+1)/2 = 0,6534$

Figura 6.16. Nomograma para la predicción de morbilidad CV en pacientes con HTA. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con efectos lineales. Modelo 3.

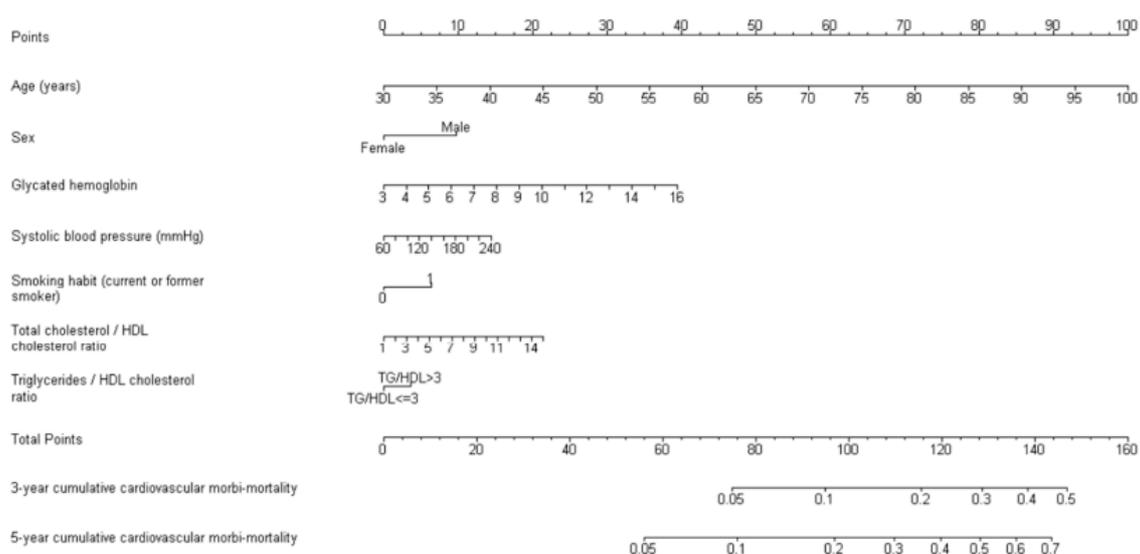


Tabla 6.13. Variables asociadas al evento cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial. Resultados de un modelo de regresión de Cox multivariante basado en polinomios fraccionales. Modelo 1.

MODELO 1	FP2 vs Null	FP2 vs lin.	FP2 vs. FP1	Potencias seleccionadas
Edad	<0,001	0,255	0,962	2 3 3
Antecedentes tabaquismo	<0,001	-	-	-
Hbna glicosilada	<0,001	0,027	0,010	1 -2 -2
Cociente CT/HDL	<0,001	0,045	0,383	3 -2 2
TAS	<0,001	0,056	0,085	3 1 2
Dislipemia	<0,001	-	-	-
Fibrilación auricular	n,s,	-	-	-
Diabetes	n,s,	-	-	-

MODELO 1	B	EE	p	HR	95% HR
(edad/100)^1	5,269	0,267	<0,001	194,195	114,97-328,01
Antecedentes tabaquismo	0,432	0,049	<0,001	1,540	1,398-1,697
(Hbna glicosilada/10)^2	-0,910	0,147	<0,001	0,403	0,302-0,537
(Hbnaglicosilada /10)^(-2)*log((Hbna glicosilada /10))	-0,773	0,143	<0,001	0,462	0,349-0,612
(ct.div.hdl/10)^3	1,283	0,219	<0,001	3,607	2,346-5,543
(basaltas/100)^1	0,295	0,129	0,022	1,343	1,044-1,729
Dislipemia	0,102	0,048	0,035	1,107	1,007-1,217

Índice C= (Dxy+1)/2=(0,2978+1)/2=0,6489

Tabla 6.14. Variables asociadas al evento cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial. Resultados de un modelo de regresión de Cox multivariante basado en polinomios fraccionales. Modelo 2.

MODELO 2	FP2 vs Null	FP2 vs lin.	FP2 vs. FP1	Potencias seleccionadas
Edad	<0,001	0,931	0,802	1 3 3
Antecedentes tabaquismo	<0,001	-	-	-
Hbna glicosilada	<0,001	0,080	0,063	0 3 3
ct.div.hdl	0,001	0,122	0,472	3 -2 2
IMC	0,047	0,888	0,917	-1 -2 3
TAS	0,017	0,113	0,159	3 -2 1
Dislipemia	0,117	-	-	-

MOELO 2	B	EE	p	HR	95% HR
(edad/100)^1	4,891	0,343	<0,001	133,615	68,181 - 261,849
Antecedentes tabaquismo	0,460	1,585	<0,001	1,585	1,404-1,789
(Hbna glicosilada/10)^1	1,119	0,210	<0,001	3,058	2,028-4,610
(ct.div.hdl/10)^1	0,966	0,267	<0,001	2,625	1,554-4,433
(basalimc/10)^1	-0,198	0,066	0,003	0,821	0,721-0,935
(basaltas/100)^1	0,407	0,163	0,013	1,502	1,091-2,069

Índice C= (Dxy+1)/2=(0,2960+1)/2=0,648





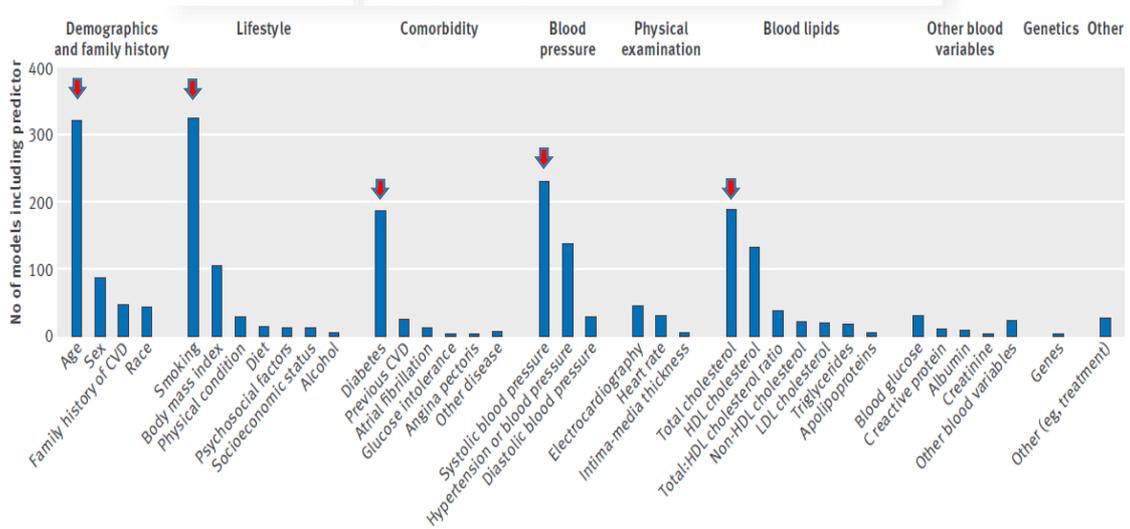
7. DISCUSIÓN



7. DISCUSION

Si bien, la hipertensión como factor de riesgo cardiovascular independientemente está suficientemente documentado en la literatura científica, conviene mencionar un reciente revisión sistemática (33) sobre los diferentes modelos predictivos de enfermedad cardiovascular en población general publicados. Los autores revisan sobre un total de 9965 identificados, 212 estudios que cumplen los criterios de inclusión, 76 de desarrollo, 49 de desarrollo y validación y 87 sólo de validación. Puede observarse como los 3 factores más presentes en todos los modelos publicados son la edad, el tabaquismo y la presión arterial. Es decir que en un estudio muy reciente se vuelve a confirmar la importancia de la HTA como factor de riesgo en población general. Sin embargo son escasos los modelos predictivos de identificación de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con HTA, con base poblacional y en práctica clínica habitual como el aquí presentado.

Figura 7.1. Revisión sistemática de los factores de riesgo cardiovascular identificados en 212 modelos predictivos realizados en población general.



7.1 Limitaciones y como se han intentado superar

Limitaciones y como se han intentado superar

El presente estudio de cohortes se enmarcan dentro del estudio Escarval Riesgo que realiza un seguimiento de más de 50 mil pacientes de la Comunidad Valenciana desde 2008 para analizar la incidencia de eventos cardiovasculares o mortalidad en población con hipertensión a arterial, diabetes o dislipemia en Primaria.

Los estudios de cohortes son estudios que representan el mundo real en contraposición a los ensayos clínicos que representan condiciones ideales especialmente cuando los criterios de selección son muy estrictos. Por eso son estudios necesarios que se complementan. Por otro lado algunas variables solo pueden ser analizadas desde estudios observacionales, pues no sería ético inducir de manera experimental a los pacientes a exponerse a variables que pudieran ser nocivas.

Por eso los estudios que analizan factores de riesgo son estudios observacionales de cohortes donde la exposición al factor correspondiente se produce sin intervención del investigador.

Entre las ventajas de los estudios de cohortes destacan:

1. La secuencia temporal entre exposición y enfermedad puede ser claramente establecida.
2. Son adecuados para el estudio de exposiciones raras.
3. Permiten el análisis de múltiples efectos subsiguientes a la exposición. De la misma exposición podemos esperar múltiples efectos y evaluarlos como tal.
4. Son costosos en cuanto a tiempo y dinero, especialmente los prospectivos, aunque depende dependiendo del tiempo entre exposición y

evento, pues en determinadas exposiciones se trata de un tiempo corto abaratando el estudio.

5. Existe riesgo de pérdidas en el seguimiento. Se deriva de la anterior, ya que al tener que buscar el efecto a lo largo de mucho tiempo de seguimiento, es necesario invertir muchos recursos para poder minimizar las pérdidas.

6. Garantiza la verificación del grado de exposición, evitando sesgos.

7. Permite el cálculo de la medida de incidencia directa de la enfermedad en ambos grupos, expuestos y no expuestos.

Pero también presentan limitaciones:

1. Carece de eficacia para la evaluación de enfermedades no comunes, salvo en el caso de que exista un alto porcentaje de riesgo atribuible.

2. En estudios largos, puede resultar extremadamente costoso y necesitar de mucho tiempo para llevarse a cabo.

3. La validez de los resultados puede verse seriamente afectada por pérdidas producidas en el proceso de seguimiento.

Otra posible limitación es la falta de calidad en los registros pues se trata de personal sanitario que voluntariamente introduce la información en el sistema como arte de su práctica asistencial. Pero cabe decir que para evitarlo se hicieron 3 cursos de formación sobre patología cardiovascular para unificar los criterios e impulsar el registro de actividades realizadas. Fruto de ello fue el análisis realizado en 2014 como auditoria interna, donde se observó que el grado de registro era de mayor calidad entre los investigadores de Escarval que en el resto de la plantilla de la Conselleria en atención primaria.

Otra fuente posible de sesgo es el origen de la información empleada y su grado de validez. En este estudio se emplearon varios registros cruzados para garantizar la validez del dato. Así por ejemplo los “end points” primarios o variables primarias que eran el evento cardiovascular o fallecimiento por

cualquier causa se obtuvo del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos) del alta hospitalaria, de la historia clínica electrónica Abucasis y del registro de mortalidad. De esta manera se obvia un posible sesgo de registro muy importante. De hecho se observó que alrededor de un 10% de los ingresos hospitalarios por enfermedad Cardiovascular no se habían registrado en el seguimiento del paciente en AP que se realiza con el programa Abucasis. El CMBD registra los motivos de ingreso hospitalario y se realiza al alta de cada paciente siendo una actividad obligatoria para los Hospitales lo que permite recoger los motivos de ingreso hospitalario de la Comunidad Valenciana con mucha fiabilidad especialmente al ser cruzada la información con el programa Abucasis.

Otros de los avances producidos con el estudio Escarval fue el estimular algunas mejoras del programa Abucasis como la prescripción electrónica y el laboratorio online. La prescripción y dispensación electrónica permite a los profesionales realizar de forma mas cómoda la prescripción, de forma mas ordenada e inteligible y permite el seguimiento de las mismas toda vez que mas del 95% de las prescripciones se realizan por esta via que es la oficial, lo que permite hacer un seguimiento de las mismas por medios electrónicos con relativa facilidad y permite asimismo el desarrollo de actividades de investigación. Por su parte el laboratorio online se solicitó al comprobar por el estudio Escarval que en el registro de la dislipemia predominaban los valores alterados y aparecían infraregistrados los valores normales dando una idea del sesgo de registro. Por ello, actualmente, toda la información proveniente de pruebas de laboratorio se carga directamente en la historia de salud electrónica sin manipulación o intervención de otro profesional tras ser validada por el analista.

Si bien las determinaciones de laboratorio no se realizaron en un laboratorio central y único, si que en cada departamento o área de salud existe un solo laboratorio que centraliza la petición de pruebas disminuyendo la variabilidad. Todos los laboratorios pertenecen al sistema público de salud de la Comunidad Valenciana y han sido auditados en cuanto a la calidad que prestan.

Fortalezas

Los obstáculos y dificultades de realizar estudios longitudinales radican en que necesitan un tiempo mínimo de seguimiento para que se puedan cuantificar eventos en función del riesgo basal. En la mayoría de países, estos estudios son muy costosos y prácticamente fuera del alcance de cualquier administración sanitaria por la existencia de una atención primaria que no trabaja de forma integrada y con un seguimiento de sus pacientes controlado en el tiempo.

La existencia de una historia clínica ambulatoria única integrada e informatizada en la Comunidad Valenciana, garantiza la viabilidad de este tipo de investigación analítica poblacional y permite dar respuesta a muchas preguntas clínicas que permanecen sin resolver, facilitando y haciendo efectiva la toma de decisiones médicas.

La información que aporta este estudio es fundamental para los profesionales sanitarios de Atención Primaria valencianos y españoles, ya que dispondrán de herramientas que sin lugar a duda van a mejorar su práctica clínica en todas las etapas del proceso de la atención preventiva en población general y en pacientes hipertensos, diabéticos y dislipémicos. Podrán conocer el peso específico ajustado que tiene cada factor de riesgo en las valoraciones uni y multifactoriales de sus pacientes, pudiéndose prevenir situaciones de enfermedad cardiovascular futuras. Estos resultados mejorarán de forma directa la salud de los ciudadanos y globalmente la eficiencia del sistema sanitario.

Los resultados de este estudio suscitarán a medio plazo, nuevas hipótesis de trabajo en este ámbito e impulsarán nuevos estudios de investigación en el campo de las enfermedades cardiovasculares en el ámbito nacional e internacional.

Se trata de un estudio en práctica clínica real pues utiliza el registro de la historia clínica electrónica Abucasis que es la empleada para la asistencia sanitaria en Atención Primaria a toda la población de la Comunidad Valenciana. Además se realiza sobre una muestra muy amplia, de más de veintisiete mil pacientes con HTA que garantiza su representatividad. Y se realiza un seguimiento de 5 años tiempo suficiente para valorar la incidencia de eventos cardiovasculares en poblaciones de riesgo como la de personas con HTA.



7.2 Interpretación de Resultados y comparación con la literatura existente

La edad media de los sujetos incluidos fue de 65,9 años con un 48,7% de varones. El 62,2% tenían dislipemia y el 49,8 % diabetes. En la tabla 7.1 podemos observar la comparación con el estudio realizado en la población de Badalona en 2010 con 2 años de seguimiento (34) que se realiza en pacientes con HTA tratada farmacológicamente por lo que obvia a los pacientes con dieta o los pacientes con criterios de HTA por las cifras de PA de la historia clínica pero sin diagnóstico de HTA registrado. Aunque es también una población mediterránea. El objetivo del estudio fue determinar las tasas de incidencia acumulada de mortalidad por cualquier causa y desarrollo de ECV en alguna de sus expresiones en una cohorte retrospectiva de sujetos españoles de 40 o más años durante un periodo de seguimiento de 2 años en un ámbito poblacional y en situación de práctica clínica habitual. Como objetivo secundario interesaba conocer si las tasas de mortalidad y ECV diferían en función de la presencia en los pacientes hipertensos del perfil tipo ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) y ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) (35, 36) con aquellas que presentaban los sujetos hipertensos sin ese perfil. El paciente tipo ASCOT se definió como un sujeto con diagnóstico establecido de HTA, codificado en la historia de salud, en tratamiento farmacológico antihipertensivo y con al menos 3 factores de riesgo cardiovascular y sin enfermedad coronaria conocida. Los factores de riesgo fueron: a) sexo (varones); b) edad mayor de 40-79 años; c) antecedente de diabetes mellitus; d) fumador activo; e) ictus o accidente isquémico transitorio previo; f) arteriopatía periférica; g) oligoalbuminuria; h) hipertrofia ventricular izquierda o alteraciones electrocardiográficas; i) antecedentes familiares de enfermedad cardíaca, y j) cociente colesterol total/colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad superior o igual a 6. Se formó además un subgrupo de pacientes tipo ASCOT según cumplieran los criterios de la rama LLA (colesterol total inferior o igual a 250 mg/dl y sin tratamiento hipolipemiante, pero con el resto de criterios

ASCOT), que se denominó grupo con perfil ASCOT-LLA.

Puede comprobarse como las 3 cohortes definidas en este estudio son muy diferentes entre si, pues la cohorte de referencia la integran aquellos pacientes con HTA diagnosticada y tratada farmacológicamente pero con pocos factores de riesgo donde la edad es un poco menor que las otras dos cohortes pero similar a la de Escarval pero con solo un 21% de varones (tabla 7.2).

Al comparar ambos estudios (tabla 7.1) en cuanto a las características generales de los pacientes, debe destacarse que el número de sujetos incluidos es cinco veces mayor que la cohorte más numerosa del estudio de Badalona lo que puede facilitar una mayor consistencia de los datos evitando sesgo de selección. Los pacientes de Escarval son algo más jóvenes (65,9 vs 69,3 años), con menor proporción de varones (48,7 vs 56,6%), y similar prevalencia de factores de riesgo mayores (diabetes, dislipemia, tabaquismo, obesidad). Pero con peor control de la presión arterial y la dislipemia pues las cifras de presión arterial fueron ligeramente más elevadas en los pacientes de Escarval tanto en sistólica (139,8 vs 133,8 mmHg) como en diastólica (79,7 vs 77,1 mmHg) con menor HDL (51,1 vs 56,7 mg/dl) y mayor LDL-c (119,6 vs 116,2 mg/dl). La incidencia de eventos CV (end point compuesto) fue ligeramente menor en la cohorte Escarval (27,1 vs 31,1 eventos por 1000 personas/año). El estudio original ASCOT-LLA presentó una incidencia de 30,6 eventos por 1000 personas/año. Es decir que la incidencia de eventos es similar en estas dos poblaciones mediterráneas y la del estudio Acot-LLA original realizado en el norte de Europa (Tabla 7.3). Los autores del estudio de Badalona concluyen que, los pacientes españoles hipertensos que acumulan FRCV hasta alcanzar el llamado perfil tipo ASCOT presentan una elevada tasa de incidencia de episodios cardiovasculares, significativamente superior a la que muestran los sujetos hipertensos sin ese perfil en nuestro medio sanitario. Con las limitaciones mencionadas, las tasas de incidencia de ECV encontradas en estos pacientes tipo ASCOT con niveles de colesterol total normal y, por tanto, sin recibir tratamiento hipolipemiante no parecen ser diferentes de las observadas en este mismo tipo de paciente incluido en el estudio ASCOT original realizado en el norte de Europa.

Tabla 7.1. Comparación de los sujetos incluidos en la cohorte tipo ASCOT del estudio de Badalona¹ y la del estudio Escarval-HTA.

	COHORTE ASCOT	COHORTE ESCARVAL HTA
N	6380	26109
EDAD	69,3	65,9
VARONES	56,6	48,7
DM	43	49,8
DLP	65,7	62,2
TABACO	22,5	18,7
OBESIDAD	49,0	50
IMC	30	30,6
TAS	136,8	139,8
TAD	77,1	79,7
COL TOT	200,4	200,05
HDL	56,7	51,1
LDL	116,2	119,6
TG	144,8	151,9
CT/HDL	3,8	4,12
SEGUIMIENTO	2 años	3 años
EVENTO (CASOS POR 1000 PERSONAS/AÑO)	30,1	27,1

(1) Sicras-Mainar A, et al. Aten Primaria.2010;42(8):420–430. ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; SCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm.

Tabla 7.2. Comparación de las características de los sujetos incluidos en las 3 cohortes del estudio de Badalona¹ y la del estudio Escarval-HTA.

	COHORTE REFERENCIA¹	COHORTE ASCOT¹	COHORTE ASCOT LLA¹	COHORTE ESCARVAL²
N	4724	6380	1743	26000
EDAD	66,3	69,3	70,7	65,9
VARONES	21,4	56,6	68,9	48,7
DM	3,8	43	40	49,8
DLP	27,8	65,7	-	62,2
TABACO	5,4	22,5	26,3	18,7
OBESIDAD	46,4	49,0	45,3	50
HIPOLIPEMIANTE	22,0	54,1	-	
AAS	10,9	28,8	25,6	
IMC	30,2	30	29,5	30,6
TAS	136,1	136,8	137,3	139,8
TAD	79	77,1	77,2	79,7
COL TOT	211,3	200,4	195,4	200.05
HDL	62,5	56,7	57,6	51,1
LDL	125,9	116,2	115,3	119,6
TG	120	144,8	117	151,9
CT/HDL	3,6	3,8	3,6	4,12
SEGUIMIENTO	2 años	2 años	2 años	3 años
EVENTO (CASOS POR 1000 PERSONAS/AÑO)	13,3	30,1	25,5	27,1

(1) Sicras-Mainar A, et al. Aten Primaria.2010;42(8):420–430. ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; SCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm.

Tabla 7.3. Comparación de la incidencia de eventos cardiovasculares en la 3 cohortes tipo ASCOT del estudio de Badalona (XX) y la del estudio Escarval-HTA.

	ASCOT-LLA BADALONA¹	ASCOT BADALONA¹	ASCOT-LLA ORIGINAL²	COHORTE ESCARVAL
N	1743	6380	5137	26109
EVENTOS (CASOS POR 1000 PERSONAS/AÑO)	25,6	30,1	30,6	27,1

(1) Sicras-Mainar A, et al. Aten Primaria.2010;42(8):420-430. (2) ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; SCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm.



Interpretación del Análisis Bivariante

Si comparamos las características de los pacientes según presenten o no eventos cardiovasculares en el seguimiento, podemos señalar que las variables que aumentan de forma significativa en el análisis bivariante el riesgo de padecer un evento CV en pacientes con HTA son: edad, sexo masculino, cociente colesterol total/ colesterol HDL, cociente triglicéridos/colesterol HDL, presión arterial sistólica, y hemoglobina-glicada más elevados y antecedentes de tabaquismo (fumador/ex fumador) (tabla 6.3).

Las interferencias con el manejo terapéutico que no ha sido estudiado, pueden explicar las diferencias entre algunas de las variables estudiadas (por ejemplo los lípidos o la TAD) con la presencia o no de eventos cardiovasculares. Por otra parte el IMC no ha sido registrado en el 34,5% de los casos lo cual hace pensar que pudiese haber un sesgo de información en relación con esta variable. No obstante en numerosos estudios el IMC no presenta una buena relación con el evento CV y se postula como una variable que pierde asociación con el evento quizá porque no sea el mejor método de medición de la obesidad.

A su vez se objetiva que el hecho de fumar/ser exfumador, la presencia de diabetes, fibrilación auricular y el colesterol HDL bajo categorizado como HDL<40mg/dL para hombres y HDL<50mg/dL para mujeres, incrementan la probabilidad de presentar un evento.

Si realizamos el análisis estratificando por sexo, en los hombres se objetiva la misma tendencia que en la cohorte completa en las variables edad y hemoglobina glicada, siendo el cociente colesterol/HDL mayor entre los pacientes con eventos.

A su vez, la presencia de eventos cardiovasculares es significativamente mayor en los pacientes diabéticos, dislipémicos y en los pacientes con un colesterol HDL bajo (HDL<40mg/dL). Aunque el hecho de ser fumador/exfumador y la

fibrilación auricular es mayor en los pacientes con morbilidad cardiovascular la diferencia no es significativa en este análisis bivariante. Lo mismo se objetiva en las mujeres con respecto a la edad y a la hemoglobina glicada. A su vez, la presencia de diabetes, fibrilación auricular y el colesterol HDL bajo ($HDL < 50 \text{ mg/dL}$) incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares. La supervivencia libre de morbilidad cardiovascular y la función de riesgo acumulada en el seguimiento de pacientes según diferentes escalas se muestran en las Figuras 6.8-6.12.

La incidencia acumulada de morbilidad cardiovascular de los pacientes se modifica de forma significativa según el género, según hábito tabáquico, según diagnóstico previo de diabetes y según diagnóstico previo de fibrilación auricular. El diagnóstico previo de dislipemia incrementa el riesgo pero no de forma significativa.

Mención especial merecen las cifras de presión arterial. Se observa que las cifras de PAS son mayores en los pacientes con eventos mientras las de PAD no lo son. La PAD por tanto no se asocia al evento en el análisis bivariante ni como se vea luego en el multivariante. Una posible explicación vendría dada por el mejor control de la PAD, pues al observar en la tabla 6.1 los valores medios se comprueba que la mediana de la TAD se sitúa en 80 mmHg un valor de buen control por debajo del umbral de 90 mmHg que definiría el mal control. Sin embargo en la PAS la mediana se sitúa en 140 mmHg, es decir muy cerca del límite admitido como buen control, por lo que la mitad de los pacientes presentan valores superiores a 140 mmHg.

En un reciente metanálisis (37) se ha demostrado que la variabilidad a largo plazo de la presión arterial se asocia con eventos cardiovasculares y mortalidad, por encima del efecto de la presión arterial media. Las asociaciones son similares en magnitud a las de las asociaciones de colesterol y enfermedad cardiovascular. Se identificaron 41 artículos que representan 19 estudios de cohortes observacionales y 17 cohortes de ensayos clínicos, que comprendían 46 análisis. La variabilidad a largo plazo en la presión arterial se estudió en 24 artículos, a medio plazo en cuatro, y a corto plazo en 15. El aumento de la

variabilidad a largo plazo en la presión arterial se asoció con el riesgo de Mortalidad por todas las causas (hazard ratio 1,15, intervalo de confianza del 95% 1,09 a 1,22), mortalidad por enfermedades cardiovasculares (1,18, 1,09 a 1,28), eventos de enfermedad cardiovascular (1,18, 1,07 a 1,30), enfermedad coronaria (1,10, 1,04 a 1,16), y (1,15, 1,04 a 1,27). El aumento de la variabilidad a corto plazo en la presión arterial sistólica diurna También se asociaron con la mortalidad por (1,15, 1,06 a 1,26 y 1,10, 1,04 a 1,16, respectivamente). Aunque los datos son limitados para la variabilidad a medio y corto plazo mostraron asociaciones similares. Son necesarias nuevas líneas de investigación sobre las implicaciones clínicas de la evaluación de la variabilidad de la presión arterial y evitar los sesgos de confusión observados hasta la fecha. Sería interesante valorar este nuevo parámetro como factor de riesgo pues hasta ahora en las escalas de riesgo no se ha incluido. En nuestro estudio siguiendo el método empleado en el estudio Frammingham hemos recogido la presión arterial al inicio del estudio pero no su variabilidad. No obstante tenemos la información de las presiones arteriales medidas en los pacientes a lo largo del tiempo de seguimiento y se abrirá una nueva línea de investigación con ese objetivo. Curiosamente en este estudio solo se analiza la variabilidad de la presión arterial sistólica y no de la diastólica.

Otra aproximación interesante es la del metanálisis de Satoh M et al (38) valorando el efecto conjunto de la elevación de la presión arterial y del colesterol sobre el riesgo CV en población japonesa. Incluyendo 73916 individuos (edad 57,7 años, 41% varones) de 211 cohortes diferentes en Japón. Durante un seguimiento medio de 15 años, las muertes por cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia intraparenquimatosa cerebral ocurrieron en 770, 724 y 345 casos, respectivamente. Se utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox. Después de estratificar a los participantes por 4 valores de presión arterial sistólica y 4 de colesterol total, el grupo con PA sistólica ≥ 160 mmHg con colesterol total ≥ 5.7 mmol / L tuvo el mayor riesgo de enfermedad coronaria y de mortalidad CV (hazard ratio, 4,39, $P < 0,0001$ versus grupo con PA sistólica < 120 mmHg y colesterol total $< 4,7$ mmol / L). Las hazard ratio ajustadas de la

PA sistólica (por cada 20 mm Hg) aumentaron con los aumentos en el colesterol total por categorías (hazard ratio, 1,52, $P < 0,0001$ en el grupo con colesterol total $\geq 5,7$ mmol / L). Análogamente, los coeficientes de riesgo ajustados del colesterol total aumentó con el aumento de las categorías de PA sistólica (P para la interacción $\leq 0,04$). La PA sistólica se asoció de forma directa con el accidente cerebrovascular isquémico y la muerte por hemorragia intraparenquimatosa cerebral, y el colesterol total se asoció inversamente con la hemorragia intraparenquimatosa, pero no se observaron interacciones significativas entre la PA y el colesterol total para el ictus. Concluyen que la PA elevada y el colesterol total elevado pueden aumentar sinérgicamente el riesgo para la muerte de la enfermedad coronaria pero no para el ictus en la población asiática.

La comprobación de la forma funcional del efecto de las covariables cuantitativas mediante el modelo de Cox con P-splines se muestra en la Figura 6.13, y de la exploración gráfica y estadística se puede deducir el incremento lineal del riesgo.

Tras esta asunción de linealidad se realizan modelos de regresión de Cox objetivándose el efecto significativo de dichas variables sobre la probabilidad de morbimortalidad cardiovascular. Dicho modelo presenta un índice C de 0,6532. Para dicho modelo se implementa el nomograma correspondiente (Figura 6.14), que permiten estimar el riesgo de morbimortalidad cardiovascular a los 3 y 5 años. Según el modelo 2, descrito en la Tabla 6.11 se objetiva la diferencia con el previo al introducir la variable colesterol HDL codificada como HDL <40 mg/dL para hombres y HDL <50 mg/dL para mujeres. Dicho modelo tiene un índice C de 0,6533. El nomograma correspondiente que permite calcular la probabilidad de eventos a los 3 y 5 años se muestra en la figura 6.15. En el tercer modelo implementado (Tabla 6.12) se introduce el cociente triglicéridos/HDL (>3) se vuelve a mostrar el efecto de cada una de las variables sobre la probabilidad del evento cardiovascular. Este modelo tiene un índice C de 0,6534. El nomograma para dicho modelo y la probabilidad de evento a los 3 y 5 años se muestra en la figura 6.16.

Para determinar si las variables estudiadas pueden mejorar las predicciones de los modelos calculados se realizaron modelos de regresión de Cox basados en polinomios fraccionales. Aunque como se muestra en las Tablas 6.13 y 6.14 alguna variables mejoran el ajuste, la totalidad de los modelos no mejora su capacidad predictiva basada en los valores del índice C que está alrededor de 0,649 similares a los previamente calculados.

El estudio ESCARVAL puede proporcionar información relevante para validar escalas de riesgo CV en pacientes mediterráneos con FR CV como la HTA, la DM y / o dislipidemia. La información puede mejorar la predicción del riesgo CV en esta población específica. Además, el estudio puede proporcionar una mejor evaluación del control de los FR de las ECV, así como del cumplimiento terapéutico o la inercia clínica.

Las escalas de riesgo CV se utilizan ampliamente en la atención primaria (AP) para identificar a los pacientes de alto riesgo y esta etiqueta (alto riesgo) tiene implicaciones especialmente para decidir cuándo iniciar o no un tratamiento farmacológico.

Hoy en día, la escala de riesgo SCORE es recomendada por las Sociedades Científicas europeas y españolas para su utilización en la práctica clínica en población general. Además de no estar adaptadas para pacientes con HTA, esta escala ampliamente utilizada, al igual que la de Frammingham pueden sobrestimar un alto riesgo en las poblaciones mediterráneas por lo que es necesario calibrarlas en estas poblaciones, ya que podríamos tener muchos pacientes sobretratados. Por otra parte, si hay pacientes de alto riesgo que no están identificados y no tratados, no se podrá prevenir la ECV en estos pacientes.

ESCARVAL-RISK también creará oportunidades para mejorar la práctica clínica en las regiones mediterráneas especialmente en este caso de pacientes con HTA donde hay pocos estudios con escalas de riesgo con base poblacional de amplia muestra de sujetos.



8. CONCLUSIONES



En el estudio Escarval Riesgo en una muestra de base poblacional de pacientes con HTA seguidos durante 5 años se obtuvieron las siguientes conclusiones:

Para el objetivo “Conocer la incidencia de morbimortalidad CV en población hipertensa en la Comunidad Valenciana.”

- Se produjeron durante el tiempo de seguimiento 1829 eventos cardiovasculares (ictus, cardiopatía isquémica y/o mortalidad CV). Ello supone una incidencia del 7,0%, lo que representa una tasa de incidencia de morbimortalidad cardiovascular en población hipertensa en la Comunidad Valenciana de 27,1 casos por 1000 personas/año.

Para el objetivo: “Identificar variables asociadas a la morbimortalidad CV en pacientes adultos con diagnóstico establecido de HTA.”

- Las variables asociadas a mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular en pacientes adultos con diagnóstico establecido de HTA son la edad, el sexo masculino, la hemoglobina glicosilada, la tensión arterial sistólica, el tabaquismo (fumador/exfumador) y el índice aterogénico (colesterol total/HDL). Se identifican otros dos modelos que ajustan de forma similar y que incluyen dos variables adicionales, un índice triglicéridos/hdl >3 y el HDL bajo (<40 hombres y <50 mujeres). El índice C en el primer modelo es de 0,6532 con pequeñas variaciones en los tres modelos multivariantes identificados.
- Se identifica la hemoglobina glicosilada como una nueva variable presente en los 3 modelos y que debería valorarse en la práctica clínica como predictora de riesgo además de los factores clásicos.

Para el objetivo: “Generar una Escala Predictiva de Riesgo Cardiovascular propia de la CV en pacientes diagnosticados de HTA considerando los otros FRCV, mediante el análisis de la incidencia de eventos cardiovasculares y de mortalidad CV y sus factores asociados.”

- Se ha construido un nomograma con una Escala Predictiva de Riesgo de morbimortalidad Cardiovascular propia, para pacientes diagnosticados de HTA, que debería ser validado para su uso en la práctica clínica.





9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175 (accedido 12/05/2017). Ultima consulta julio 2017.
- 2 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/> (updated 2017 January, accedido 12/05/2017). Ultima consulta julio 2017.
- 3 http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ (Accedido 12/05/2017). Ultima consulta julio 2017.
- 4 <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/378833-how-are-the-income-group-thresholds-determined> (accedido 10/05/2017). Ultima consulta julio 2017.
- 5 <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/topics/19280-country-classification> (accedido 10/05/2017). Ultima consulta julio 2017.
- 6 Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. (<http://www.ehnheart.org/component/downloads/downloads/2452>)
- 7 http://www.who.int/cardiovascular_diseases/global-hearts/en/ (accedido 10/05/2017). Ultima consulta julio 2017.
- 8 http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part4.pdf (accedido 10/05/2017). Ultima consulta julio 2017.
- 9 Royo-Bordonada MÁ, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2017;29(2):69-85. Accesible en: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-esc-2016-sobreprevencion/articulo/90459676/>.
- 10 Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385-94.
- 11 Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476-85.

12 Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med.* 2014;61:66-74.

13 Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, et al. The ERICE-score: the new native cardiovascular score for the low-risk and aged Mediterranean population of Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:205-15.

14 Global Burden of Disease (2015)

<https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Última consulta julio 2017.

15 Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016 Nov 7;37(42):3232-3245.

16 Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Gutiérrez-Fisac JL, López-García E, Otero-Rodríguez A, Regidor E, Taboada JM, Aguilera MT, Villar F, Zuluaga MC, Rodríguez-Artalejo F. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid, 2011. http://www.isfie.org/documentos/estudio_enrica.pdf

17 Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Banegas Banegas JR, Martín Rioboó E, Lobos-Bejarano JM, Villar Álvarez F, Alemán Sánchez JJ, Navarro Pérez J, Orozco-Beltrán D, Fondón León C, Gil Guillén V. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. PAPPS 2016. *Aten Primaria.* 2016;48(Supl 1):4-26.

18 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016 Oct;69(10):939.

19 Porta M. *A Dictionary of Epidemiology*, 6th Edition. New York: Oxford University Press; 2014.

20 Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain. A nationwide population-based study. *Hypertension.* 2012;60:898-905.

21 Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:551-8.

22 Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol. 2011;64:295-304

23 <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelinesdevelopment/Writing-ESC-Guidelines>. Ultima consulta julio 2017.

24 SCORE Charts (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Practicetools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>). Ultima consulta julio 2017.

25 Pita S. Proyecto ESCARVAL. Desarrollo de modelos de predicción de morbilidad cardiovascular en pacientes con diagnóstico establecido de hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia. Análisis estadístico 20/04/2015. La Coruña: Universidad de la Coruña; 2015.

26 Estudio Escarval. Diseño y proyecto de investigación. Disponible en : <http://escarval.info>. Ultima consulta julio 2017.

27 Gil-Guillen Vicente, Domingo Orozco-Beltran, Josep Redon, Salvador Pita-Fernandez, Jorge Navarro-Pérez, Vicente Pallares, Francisco Valls, Carlos Fluixa, Antonio Fernandez, Jose M Martin-Moreno, Manuel Pascual-de-la-Torre, Jose L Trillo, Ramon Durazo-Arvizu, Richard Cooper, Marta Hermenegildo, Luis Rosado. Rationale and methods of the cardiometabolic valencian study (escarval-risk) for validation of risk scales in mediterranean patients with hypertension, diabetes or dyslipidemia. BMC Public Health 2010;10(1):717.

28 Consellería de Sanitat. Comunitat Valenciana. ESCARVAL Estudio CARDiometabólico VALenciano. Modificación de protocolo de investigación n 2 Fecha de revisión 14 de junio de 2010. Valencia: Generalitat Valenciana; 2010. Accesible en: escarval.info/Recursos/ProtocoloESCARVAL_20100614.pdf (accedido el 15/05/2017)

29 Cordero A, Rodriguez Padial L, Batalla A, López Barreiro L, Torres Calvo F, Castellano JM, Ruiz E, Bertomeu-Martínez, V. Optimal pharmacological treatment and adherence to medication in secondary prevention of cardiovascular events in Spain: Results from the CAPS study. Cardiovascular therapeutics, 2017 Apr;35(2).

30 European Cardiovascular Disease Statistics 2017. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>. Accedido el 22/05/2017

31 Gil-Guillén V, Merino-Sánchez J, Sánchez-Ruiz T, Amorós-Barber T, Aznar-Vicente J, Abellán-Alemán J, Llisterri-Caro JL, Orozco-Beltrán D, Grupo de investigación del estudio Mediterránea: [Evaluation of cardiovascular risk in the cross-sectional phase of the Mediterranean Study]. *Rev Clin Esp*. 2009;209(5):211-20.

32 Gil-Guillén VF, Merino-Sánchez J, Sánchez-Ruiz T, Amorós-Barber T, Aznar-Vicente J, Abellán-Alemán J, Llisterri-Caro JL, Orozco-Beltrán D, Pascual Pérez M, Márquez Contreras E: Evaluation of cardiovascular risk in the longitudinal phase of the Mediterranean study. *Rev Clin Esp* 2009;209(3):118-30.

33 Damen JAAG, Hooft L, Schuit E, Debray TPA, Collins GS, Tzoulaki I, Lassale CM, Siontis GCM, Chiocchia V, Roberts C, Schlüssel MM, Gerry S, Black JA, Heus P, van der Schouw YT, Peelen LM, Moons KGM, Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ* 2016;353:i2416.

34 Sicras-Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Navarro-Artieda R y Rejas-Gutiérrez J. Mortalidad por cualquier causa e incidencia de enfermedad cardiovascular en hipertensos con perfil tipo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial en un ámbito poblacional español. *Aten Primaria*.2010;42(8):420–430.

35 Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906.

36 Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*.2003;361:1149–58.

37 Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Aug 9;354:i4098.

38 Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sakurai M, Nakagawa H, Iso H, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T; Evidence for cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group*. Combined effect of blood pressure and total cholesterol levels on long-term risks of subtypes of cardiovascular death: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan. Hypertension. 2015 Mar;65(3):517-24.

